

# **richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015**

**Datum:** geautoriseerd 1 juni 2015

**Verantwoording:** Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

**Versie:** 1

**Consensus based**

**Type:** Landelijke richtlijn

<b>H1 ALGEMEEN .....</b>	<b>4</b>
<b>H2 EPIDEMIOLOGIE EN ETIOLOGIE .....</b>	<b>6</b>
2.1 Ovariumcarcinoom .....	6
2.2 Risico op ovariumcarcinoom .....	8
2.2.1 Draagsters van een <i>BRCA1/2</i> -mutatie .....	8
2.2.2 Erfelijk (Borst en) Ovarium Carcinoom (H(B)OC) .....	10
2.2.3 Lynch syndroom .....	15
2.2.4 Peutz-Jeghers syndroom .....	16
<b>H3 BELEID KLINISCHE GENETICA .....</b>	<b>18</b>
3.1 Verwijscriteria voor het klinisch genetisch spreekuur .....	18
3.2 Genetisch onderzoek naar mutaties .....	20
3.3 Klinisch genetische counseling .....	21
<b>H4 REPRODUCTIEVE VRAAGSTUKKEN .....</b>	<b>24</b>
4.1 Preconceptionele erfelijkheidsadvisering .....	24
4.2 Reproductieve opties .....	25
4.2.1 Prenatale diagnostiek (PND) .....	25
4.2.2 Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) .....	25
4.2.3 Zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie) .....	26
4.2.4 Adoptie .....	26
4.2.5 Afzien van nageslacht .....	27
4.3 Anticonceptie .....	27
4.4 Counseling .....	29
<b>H5 OVARIËLE SCREENING .....</b>	<b>31</b>
5.1 Effectiviteit van ovariële screening .....	31
5.2 Counseling .....	34
<b>H6 PREVENTIEVE CHIRURGIE .....</b>	<b>35</b>
6.1 Indicatie .....	35
6.2 Chirurgie en histopathologisch onderzoek van verwijderde weefsels .....	37
6.2.1 Chirurgisch protocol .....	37
6.2.2 Histopathologisch protocol .....	37
6.2.3 Occulte carcinomen .....	38
6.2.4 Rol van uterusextirpatie .....	39
6.3 Effectiviteit en veiligheid .....	40
6.4 Counseling .....	42
<b>H7 KORTE- EN LANGETERMIJNEFFECTEN NA RRSO .....</b>	<b>43</b>
7.1 Inleiding .....	43
7.2 Kortetermijneffecten na RRSO .....	44
7.2.1 Leefstijladviezen .....	45
7.2.2 Medicatie tegen opvliegers .....	45
7.3 Psycho-seksuele problemen .....	52
7.3.1. Hormonale suppletie therapie bij seksuele problemen .....	53
7.3.2 Therapie voor klachten van urogenitale atrofie .....	53
7.4. Langetermijneffecten: cardiovasculair risico .....	55
7.4.1 Invloed RRSO op risico hart- en vaatziekten .....	55
7.4.2 De invloed van HST op hart- en vaatziekten na RRSO .....	56
7.4.3 Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid .....	58

7.4.4 Screening op verhoogd cardiovasculair risico.....	59
7.5. RRSO en osteoporose.....	60
<b>H8 ORGANISATIE VAN ZORG .....</b>	<b>63</b>
8.1 Rol verwijzers (huisartsen en andere specialisten) in opsporing en signalering.....	63
8.2 Taakverdeling algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra.....	64
8.3 Patiëntenverenigingen/informatiebronnen .....	65
<b>BIJLAGEN.....</b>	<b>66</b>
Bijlage 1 Samenstelling werkgroep.....	66
Bijlage 2 Werkgroepleden.....	66
Bijlage 3 Onafhankelijkheid werkgroepleden .....	67
Bijlage 4 Betrokken en autoriserende verenigingen .....	67
Bijlage 5 Uitgangsvragen .....	68
Bijlage 6 Wetenschappelijke onderbouwing .....	69
Bijlage 7 Actualisatie.....	69
Bijlage 8 Houderschap richtlijn.....	69
Bijlage 9 Juridische betekenis van richtlijnen.....	69
Bijlage 10 Verantwoording .....	69
Bijlage 11 Implementatie.....	70
Bijlage 12 Referenties.....	71

## H1 ALGEMEEN

### Aanleiding

Over erfelijk en familiair ovariumcarcinoom bestond in Nederland een verouderd advies, maar geen richtlijn. Als gevolg van nieuwe inzichten en behoefte aan uniformiteit, ontstond de behoefte aan een aparte richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom, naast de bestaande richtlijn voor erfelijk mammacarcinoom. De Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO) heeft het initiatief genomen tot het maken van de huidige richtlijn.

### Terminologie

Overal waar in deze richtlijn wordt gesproken over ovariumcarcinoom, zijn ook inbegrepen tubacarcinoom en primair extra-ovarieel carcinoom.

Overal waar in deze richtlijn wordt gesproken over *BRCA1/2* wordt bedoeld een *BRCA1/2*-gen kiembaanmutatie.

- Als het gaat over een *sporadisch ovariumcarcinoom*, dan wordt bedoeld: één ovariumcarcinoomcasus in een familie, mits bij 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, passend bij een erfelijk tumorsyndroom bij een patiënte met ovariumcarcinoom.

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

1. Draagsters van een *BRCA1/2*-mutatie.
2. Vrouwen uit een familie met twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom. Deze vrouwen behoren tot families waarin geen erfelijke oorzaak is aangetoond.
3. Vrouwen met een mutatie in één van de mismatch repair genen passend bij het Lynch syndroom.
4. Vrouwen met een verhoogd risico in verband met mutatiedragerschap van een ander erfelijk tumorsyndroom, in het bijzonder het Peutz-Jeghers syndroom.

Wellicht komen in de nabije toekomst aanvullende diagnostische methoden beschikbaar, in het bijzonder onderzoek naar mutaties in genen, die met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zijn geassocieerd.

### 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, (oncologie)verpleegkundigen, seksuologen, IKNL-consulenten, 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 bij hen bekende literatuur. Op grond van de bevindingen is beleid geformuleerd. Voor het patiëntenperspectief was 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.

#### Commentaarfase

De conceptrichtlijn is op 5 maart 2014 ter becommentariëring aangeboden aan alle relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en naar de landelijke en regionale tumorwerkgroepen. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa 36 respondenten (zowel op persoonlijke titel als namens een vereniging) maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (bijlage 4).

Meer informatie over:

Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))

Leden van de werkgroep richtlijn 2013 (zie [bijlage 2](#))

Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))

Betrokken en autoriserende verenigingen (zie [bijlage 4](#))

Uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#))

Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 6](#))

Actualisatie (zie [bijlage 7](#))

Houderschap richtlijn (zie [bijlage 8](#))

Juridische betekenis van richtlijnen (zie [bijlage 9](#))

Verantwoording (zie [bijlage 10](#))

Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 11](#))

Referenties (zie [bijlage 12](#))

## H2 EPIDEMIOLOGIE EN ETIOLOGIE

### 2.1 Ovariumcarcinoom

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de epidemiologie en de etiologie van erfelijk ovariumcarcinoom?

#### *Literatuurbespreking*

In de algemene Nederlandse populatie bedraagt het risico om ovariumcarcinoom te krijgen tot 70 jarige leeftijd 0,7% [www.iknl.nl]. De mediane leeftijd van optreden is 62 jaar. Risicofactoren zijn een vroege menarche, nullipariteit, een late menopauze, toename van de leeftijd en met name een positieve familieanamnese voor ovariumcarcinoom. Gebruik van orale anticonceptie vermindert het risico op ovariumcarcinoom [Schorge 2010]. Ten tijde van de diagnose ovariumcarcinoom heeft ruim 70% van de vrouwen een carcinoom in een gevorderd stadium (IIB tot IV). Deze groep patiënten heeft een 5-jaars overleving van minder dan 40%, terwijl ovariumcarcinoom gediagnosticeerd in een vroeg stadium, een 5-jaars overleving heeft van 80% [Heinz 2006]. Zie ook de [richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom](#).

Er wordt aangenomen dat 5-15% van de ovariumcarcinomen wordt veroorzaakt door een erfelijke aanleg. Bekende genetische predispositiegenen betreffen *BRCA1* en *BRCA2*, Lynchsyndroom-geassocieerd ovariumcarcinoom (mismatch repairgenen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2*) en het syndroom van Peutz-Jeghers.

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 gemiddelde leeftijd van diagnose ovariumcarcinoom bij *BRCA2*-mutatiedraagsters verschilt weinig van de gemiddelde leeftijd van diagnose van sporadisch ovariumcarcinoom. In principe komen alle patiënten met (epitheliaal) ovariumcarcinoom in aanmerking voor *BRCA1/2*-analyse.

De stadiumverdeling voor vrouwen met een 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 van patiënten met ovariumcarcinoom met een *BRCA*-mutatie in vergelijking met patiënten met sporadisch ovariumcarcinoom zien. In het algemeen wordt gesuggereerd dat de betere prognose bij *BRCA*-gerelateerd ovariumcarcinoom ten opzichte van sporadisch ovariumcarcinoom verklaard kan worden door een betere sensitiviteit voor op 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, toonde aan dat meer dan 80% van deze patiënten een FIGO 1/ 2 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 [Grindedal 2009].

In een Zweedse populatiestudie onder patiënten met ovariumcarcinoom kwamen onder de 100 patiënten met ovariumcarcinoom, twee Lynch syndroom mutatiedraagsters en 11 *BRCA1/2*-mutatiedraagsters voor [Malander 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 sereus ovariumcarcinoom betreft [Schorge 2010]. Een recente studie van Alsop [2012] naar *BRCA*-mutaties onder 1001 patiënten met nonmucineus epitheliaal ovariumcarcinoom liet zien dat bij 14,1% van de vrouwen een *BRCA*-mutatie aanwezig is. Mucineuze ovariumcarcinomen kunnen –zij het in zeldzame gevallen– voorkomen bij vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatie, maar waarschijnlijk niet als gevolg daarvan [Mavaddat 2012].

Epitheliale ovariummaligniteiten betreffen 90% van de maligne ovariumtumoren. De verschillende types ovariumcarcinoom (sereus, endometrioid, mucineus en heldercellig) hebben een verschillend onderliggend moleculair mechanisme [Köbel 2008] en verschillen in respons op chemotherapie. Het is bekend dat het onderscheid in de verschillende subtypes van ovariumcarcinoom lastig kan zijn en een inter-observer variabiliteit kent [Lund 1991]. Onder de sereuze ovariumcarcinomen is het percentage *BRCA*-mutatie draagsters veruit het hoogst [Shaw 2002, Alsop 2012]. Bij mucineuze ovariumcarcinomen zijn *BRCA* mutaties niet aangetoond [Boyd J e.a., JAMA 2000; 283:2260-65; Risch H e.a., Am J Hum Genet 2001; 68:700-710; Pal T e.a., Cancer 2005; 104:2807-16]. Een grote consortiumstudie vond geen significante verschillen in morfologie van ovariumcarcinoom tussen *BRCA1* en *BRCA2* mutatie draagsters (sereus: 67%; mucineus: 1%; endometrioid: 12%; clear-cell: 2%) [Mavaddat 2012]. Bij *BRCA2*-mutatie draagsters verschilt de gemiddelde leeftijd van diagnose (57-59 jaar) weinig met de leeftijd waarop niet-draagsters sporadisch ovariumcarcinoom ontwikkelen, maar met een grotere leeftijdsverspreiding.

#### Tubacarcinoom

Sinds 2000 zijn er aanwijzingen dat de sereuze hooggradige carcinomen ontstaan in het epitheel van de tuba, waarna deze kankercellen zich vervolgens implanteren op of in het ovarium of het peritoneum [Piek 2001, Kindelberger 2007, Kumar 2011]. Histologisch onderzoek van preventief verwijderde ovaria heeft nooit een intraepitheliaal ovariumcarcinoom aan het licht gebracht. In de tubae daarentegen wordt in het fimbriële uiteinde intra-epitheliaal carcinoom beschreven, een sterke aanwijzing dat de maligniteit daar ook is ontstaan (Piek 2001, Kindelberger 2007). Dit suggereert dat de oorzaak van tubacarcinoom, ovariumcarcinoom en primair extra-ovarieel carcinoom wellicht dezelfde is. 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 niet uitgesloten dat hier sprake is van een vorm van selectiebias, doordat met name vroege stadia van sereus carcinoom herkenbaar zijn als tubacarcinoom, en deze tumoren vaker gediagnostiseerd worden bij patiënten met een familiale belasting of bij wie preventieve chirurgie plaatsvond.

Waar in deze richtlijn wordt gesproken over ovariumcarcinoom, zijn daarom ook inbegrepen tubacarcinoom en primair extra-ovarieel carcinoom.

#### De toekomst

Met de komst van Next Generation Sequencing, 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. Een voorbeeld hiervan is de studie van Walsh [2011]. Van 360 opeenvolgende patiënten met ovarium-, tuba of extra-ovarieel carcinoom werd bij 24% een kiembaanmutatie gevonden: 18% in *BRCA1* of *BRCA2* en 6% in *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*, of *TP53*. Er werden, naast *MSH6*, in de andere Lynch syndroom genen alleen varianten gevonden die als niet pathogeen worden beschouwd. Nieuwe studies zullen nodig zijn om inzicht te krijgen in de kans op ovariumcarcinoom bij mutaties in andere genen dan *BRCA* en de Lynch syndroom genen, waarop dan beleid kan worden opgesteld en patiënten en familieleden geïnformeerd kunnen worden.

## 2.2 Risico op ovariumcarcinoom

### *Inleiding*

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 voorsnog geen geboortecohorteffecten gevonden voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters [King 2003, Skirnisdottir 2008, Litton 2011, Simchoni 2006].

### 2.2.1 Draagsters van een *BRCA1/2*-mutatie

#### *Uitgangsvraag*

Wat is het leeftijdsspecifieke risico voor een vrouw op ovariumcarcinoom als zij draagster is van een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie?

#### *Aanbeveling*

Vrouwen met een mutatie in *BRCA1*- of *BRCA2* dienen gecounseld te worden aan de hand van de tabel met penetrantiegegevens om inzicht te krijgen in hun leeftijdsspecifieke risico.

#### *Literatuurbespreking*

In deze paragraaf geven wij een overzicht van de leeftijdspecifieke cumulatieve risico's om ovariumcarcinoom te ontwikkelen, voor vrouwen met een *BRCA1* of *BRCA2*-mutatie. De schattingen per studie lopen erg uiteen. In 2007 is een meta-analyse verschenen waarin op basis van de gepubliceerde risico's een prospectieve risicoschattingentabel is ontwikkeld (zie tabel 1) [Chen 2007].



Tabel 1. Gemiddelde cumulatieve kans voor alle vrouwen en BRCA1/BRCA2-mutatiedraagsters om ovariumcarcinoom te ontwikkelen met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Huidige leeftijd	Gemiddelde cumulatieve kans op het ontwikkelen van ovariumcarcinoom (%)				
	Bereikte leeftijd				
	30 jaar	40 jaar	50 jaar	60 jaar	70 jaar
<b>Nederlandse bevolking</b>					
20 jaar	0,01	0,04	0,14	0,35	0,68
30 jaar		0,03	0,12	0,34	0,66
40 jaar			0,10	0,31	0,64
50 jaar				0,22	0,55
60 jaar					0,34
<b>BRCA1</b>					
20 jaar	1 (0,68-1,8)	3,2 (2,3-5,1)	9,5 (7,3-13)	23 (18-28)	39 (34-44)
30 jaar		2,2 (1,6-3,4)	8,7 (6,7-12)	22 (18-27)	39 (34-43)
40 jaar			6,7 (5,2-8,9)	20 (17-24)	38 (33-41)
50 jaar				15 (12-17)	34 (29-36)
60 jaar					22 (20-23)
<b>BRCA2</b>					
20 jaar	0,19 (0,09-0,47)	0,7 (0,37-1,5)	2,6 (1,5-4,5)	7,5 (5,1-11)	16 (12-20)
30 jaar		0,52 (0,28-1)	2,4 (1,5-4,2)	7,4 (5,1-11)	16 (12-20)
40 jaar			1,9 (1,2-3,2)	7 (4,8-10)	16 (12-20)
50 jaar				5,2 (3,7-7,2)	14 (11-17)
60 jaar					9,8 (7,8-11)

Bovenstaande tabel geeft een overzicht van de cumulatieve kans om ovariumcarcinoom te ontwikkelen bij vrouwen uit de Nederlandse bevolking, en bij vrouwen met een BRCA1 respectievelijk BRCA2-mutatie.

Als een vrouw uit de Nederlandse bevolking 20 jaar is, dan heeft zij 0,01% kans om tijdens de komende tien jaar ovariumcarcinoom te ontwikkelen (tussen 20 en 30 jaar), en 0,68% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70<sup>e</sup>.

Als een vrouw met een BRCA1-mutatie 20 jaar is, dan heeft zij 1% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 30<sup>e</sup> (risico voor de komende tien jaar) en 39% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70<sup>e</sup>. Als deze vrouw 40 jaar is, en nog geen ovariumcarcinoom heeft ontwikkeld, dan heeft zij 6,7% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 50<sup>e</sup>, en 38% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70<sup>e</sup>.

Als een vrouw met een BRCA2-mutatie 20 jaar is, dan heeft zij 0,19% kans om ovariumcarcinoom te ontwikkelen voor haar 30<sup>e</sup>, en 16% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70<sup>e</sup>. Als deze vrouw 40 jaar is, en nog geen ovariumcarcinoom heeft ontwikkeld, dan heeft zij 1,9% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 50<sup>e</sup>, en 16% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70<sup>e</sup>.

Deze tabel geeft gemiddelde kansen aan en betreft het risico op alleen ovariumcarcinoom; de risico's op het ontwikkelen van zowel mamma- als ovariumcarcinoom zijn anders. De percentages wisselen onder andere door verschillen in de studiepopulatie en het al dan niet meenemen van een aangedane indexpatiënt in de analyses. Vrijwel alle studies melden dat de risico's ook verschillend zijn afhankelijk van de lokalisatie van de mutatie op het gen, maar voornamelijk is het niet mogelijk om per specifieke mutatie risico's te berekenen. Hieraan worden in de counselings-praktijk dan ook nog geen consequenties verbonden.

In tegenstelling tot mammacarcinoom is er geen leeftijd waarna het risico op ovariumcarcinoom weer afneemt [Antonioniou 2003]. Ook de Nederlandse studie van Van der Kolk [2010] illustreert dat ook op hogere leeftijd het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is en dat dus bij BRCA1 en BRCA2-mutatiedragerschap boven de leeftijd van 60 jaar nog steeds een preventieve adnexectomie geïndiceerd is. Uit tabel 1 valt af te lezen, dat de laagste risico's gevonden worden bij BRCA2-mutatiedraagsters. Zo is voor een vrouw van 60 jaar de kans op ovariumcarcinoom tot 70 jaar 9,8%

en hoger indien geëxtrapoleerd tot 80 jaar. In het algemeen wordt preventieve adnectomie geadviseerd bij een lifetime risico van 10% of hoger, en eerder uiteraard afhankelijk van individuele patiëntgegevens. Hieruit valt af te leiden, dat in principe voor alle *BRCA1/2*-mutatiedraagsters preventieve adnectomie in aanmerking komt, ook op hogere leeftijd. Het is niet goed mogelijk om een bovengrens aan die leeftijd te definiëren.

### Conclusies

	Vrouwen met een <i>BRCA1</i> - of <i>BRCA2</i> -mutatie hebben een oplopend risico op ovariumcarcinoom, dat toeneemt met de leeftijd. <i>Chen 2007</i>
	Vrouwen met een <i>BRCA1</i> -mutatie hebben een cumulatief lifetime risico van 39 % (95%CI: 34-44) op ovariumcarcinoom. <i>Chen 2007</i>
	Vrouwen met een <i>BRCA2</i> -mutatie hebben een cumulatief lifetime risico van 16 % (95%CI: 12-20) op een ovariumcarcinoom. <i>Chen 2007</i>

### Overwegingen

Omdat bekend is dat de individuele risico's sterk verschillen, worden in de klinische genetische praktijk marges van risico's aangehouden. Bij *BRCA1* wordt de marge tussen 30-60%; bij *BRCA2* tussen 5-20% gecommuniceerd.

## 2.2.2 Hereditair (Borst en) Ovarium Carcinoom (H(B)OC)

### Inleiding

(H(B)OC)-families (Hereditair (Borst en) Ovarium Carcinoom) betreffen vrouwen met een familieanamnese met twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom, met of zonder verwanten met mammacarcinoom. Deze vrouwen behoren tot families waar geen mutatie in het *BRCA1/2*-gen kan worden aangetoond. Er kan dus bij gezonde familieleden geen mutatiedragerschapsonderzoek worden uitgevoerd, aangezien immers bij de patient(en) geen mutatie is aangetoond. Grote studies in mutatienegatieve families, uit de periode waarin DNA-diagnostiek naar *BRCA*-mutaties mogelijk is geworden, ontbreken.

### Uitgangsvraag

Wat is het risico op ovarium- en tubacarcinoom bij Hereditaire (Borst) Ovarium Carcinoom families zonder dat met DNA-onderzoek een mutatie in de *BRCA*-genen is vastgesteld of waarbij DNA-onderzoek niet mogelijk is?

### Literatuurbespreking

*Ovariumcarcinoomrisico bij één of meer ovariumcarcinomen in de familie (BRCA-status negatief):*  
Hieronder volgt een beschrijving van verschillende studies die een schatting geven van het risico op ovariumcarcinoom in H(B)OC-families. In tabel 2 zijn twee studies genoemd die het risico op ovariumcarcinoom beschrijven voor gezonde vrouwen met een belaste familieanamnese voor ovariumcarcinoom, waarbij een *BRCA1/2*-mutatie werd uitgesloten in een groot deel van de probanden met ovariumcarcinoom. Bij de studie van Lee [2006] zijn data weergegeven van 310 vrouwen met ovariumcarcinoom waarvan 84% *BRCA1* negatief is en 16% niet getest is. Bij 881 eerstegraads verwanten werden 13 ovariumcarcinomen waargenomen terwijl er 7 verwacht waren (SIR 1.9). Bij de studie van Sutcliffe [2000] zijn families beschreven met twee of meer familieleden met ovariumcarcinoom. Bij 56 families die bij *BRCA*-mutatieanalyse geen mutatie hadden, werden 4 ovariumcarcinomen waargenomen bij 382 verwanten, terwijl er 0,35 waren verwacht. Van de 56 families zijn er 15 families met drie of meer verwanten met ovariumcarcinoom. Voor berekening van

het relatieve risico zijn eerste- en tweedegraads verwanten van personen met ovariumcarcinoom en borstkanker <50 jaar geïnccludeerd. Deze verwanten in bovengenoemde families hebben een 11.6 maal verhoogd risico, waarbij het relatief risico onder de leeftijd van 50 jaar (24.6) veel hoger is dan boven de leeftijd van 50 jaar (7,6). Een relatief risico van 24,6 zou voor de Nederlandse situatie, met een algemeen cumulatief risico van 0,7 [[www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)], een risico van 17% betekenen. Dit risico is voor een eerstegraads verwant van een persoon met ovariumcarcinoom uit deze families mogelijk een onderschatting omdat ook tweedegraadsverwanten in de berekening zijn meegenomen en omdat ook eerste- en tweedegraadsverwanten van jonge borstkankerpatiënten zijn geïnccludeerd. Op grond van deze beperkte getallen is het aannemelijk dat het risico op ovariumcarcinoom niet meer dan een paar procent is bij 1 eerstegraads verwant met ovariumcarcinoom (een sporadisch ovariumcarcinoom) zonder aangetoonde *BRCA*-mutatie. Indien een vrouw jonger dan 50 jaar is en zij een eerstegraads en nog een eerste- of tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom in dezelfde tak van de familie heeft, dan worden op grond van de literatuur deze kansen boven de 10% geschat. Door het beperkt aantal bronnen zijn deze schatters erg onzeker, wat zich uit in een breed betrouwbaarheidsinterval dat van 3.1 tot 29.7. Een alternatieve benadering is die waarbij vanuit een model wordt gekeken. Een zeer bruikbaar model, met schatters die niet voor de Nederlandse populatie zijn gevalideerd, is het BOADICEA model [Lee 2014].

*Tabel 2. Overzicht van gepubliceerde studies over risico's op ovariumcarcinoom voor gezonde vrouwen met een belaste familieanamnese voor ovariumcarcinoom, waarbij een BRCA1/2 mutatie werd uitgesloten in een groot deel van de probanden met ovariumcarcinoom.*

	Lee 2006 (n=310)	Sutcliffe 2000 (n=56)
Relatief risico bij 1 eerstegraads familielid met ovariumcarcinoom	1.9 (95%CI:1.0-4.0)	
Relatief risico bij meer dan 1 familielid met ovariumcarcinoom*		11.6* (95%CI: 3.1-29.7) *
Cumulatief risico bij meer dan 1 familielid met ovariumcarcinoom		12%

\*Getallen betreffen eerste- en tweedegraads verwanten

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

In tabel 3 is één meta-analyse van 15 studies weergegeven, van Stratton [1998]. Daarna zijn nog drie studies verschenen. De studie van Negri [2003] beschrijft het voorkomen van ovariumcarcinoom bij familieleden van 1031 Italiaanse vrouwen met ovariumcarcinoom en bij 2411 controlefamilies en vonden een relatief risico van 6.8 (95%CI: 2.9-16). Soegaard [2009] vond een relatief risico op ovariumcarcinoom van 2.4 (95%CI: 1.4-4.1) voor een eerstegraads verwant van een vrouw met ovariumcarcinoom. Hij vergeleek hierbij het voorkomen van ovariumcarcinoom bij verwanten van 554 Deense vrouwen met ovariumcarcinoom en 1564 Deense controles. Het relatieve risico was het hoogst (5.3, 95%CI: 2.0–14.1) voor vrouwen ≤ 50 jaar in vergelijking met vrouwen >50 jaar, namelijk 1.8 (95%CI 1.0–3.4). De studie van Hemminki [2003] geeft risico's op ovariumcarcinoom weer bij verwanten van 155 vrouwen met ovariumcarcinoom waarvan bij 119 de moeder, bij 30 vrouwen een zus en bij 6 zowel moeder als zus was aangedaan. Zij vonden een relatief risico van 2.7 (95%CI: 2.2-3.2) bij een aangedane moeder en 2.9 (95%CI: 1.4-5.9) bij een aangedane zus.

De tabel laat zien dat een vrouw met één eerstegraads verwant met ovariumcarcinoom met onbekende *BRCA*-status, een relatief risico heeft tussen 2.4 en 6.8 om zelf ovariumcarcinoom te

ontwikkelen. Gegeven het populatierisico voor een Nederlandse vrouw om voor het 70<sup>e</sup> levensjaar ovariumcarcinoom te ontwikkelen van 0,7%, ligt dit relatieve risico voor een vrouw met één eerstegraads verwant met ovariumcarcinoom tussen de 1.6 en 4.7. Absoluut betekent het een risico op het krijgen van ovariumcarcinoom lager dan 5%.

*Ovariumcarcinoomrisico bij twee of meer ovariumcarcinomen in de familie (geen informatie over BRCA-status):*

Er zijn drie studies die getallen geven over het risico op ovariumcarcinoom indien twee of meer vrouwen ovariumcarcinoom in een familie hebben gehad (zie tabel 3). De relatieve risico's variëren van 10.1 tot 24. In de meta-analyse van Stratton zijn twee studies geïnccludeerd met data over risico's bij families met twee of meer vrouwen met ovariumcarcinoom. Het weergegeven cumulatieve risico op ovariumcarcinoom voor een vrouw jonger dan 45 jaar is 14%. In de studie van Sutcliffe [2000] zijn families verzameld met twee of meer eerstegraads familieleden met ovariumcarcinoom. Voor berekening van het relatieve risico zijn uit deze families eerste- en tweedegraads verwanten van personen met ovariumcarcinoom en met borstkanker beneden de 50 jaar geïnccludeerd. Het relatieve risico op ovariumcarcinoom ongeacht de BRCA-status komt uit op 10.1 (95%CI: 5.0-18.1) voor alleen eerstegraads verwanten uit 309 families en 7.2 (95%CI: 3.8-12.3) voor eerste- en tweedegraads verwanten uit 316 families. Het relatieve risico bij de eerste- en tweedegraads verwanten is het hoogst (namelijk 16) beneden de leeftijd van 50 jaar en neemt af naar 4.4 boven de leeftijd van 50 jaar. Voor alleen de eerstegraads verwanten is het relatieve risico beneden de leeftijd van 50 jaar en erboven niet apart berekend. Bij de zes families met zowel een zus als moeder met ovariumcarcinoom, beschreven in de studie van Hemminki, is het relatieve risico 24, maar gezien de kleine aantallen is er een breed betrouwbaarheidsinterval: van 6 tot 74.

Op grond van deze beperkte data uit de literatuur worden de kansen voor een vrouw die jonger is dan 50 jaar en twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom in dezelfde tak van de familie heeft zonder dat de BRCA-status bekend is, het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom geschat op groter dan 10%. Belangrijk hierbij is te vermelden dat dit risico geldt voor eerstegraads verwanten (zussen, moeder, dochter) van een persoon met ovariumcarcinoom en niet voor personen die tweede- of derdegraads verwant zijn. Het BOADICEA model kan in die gevallen gebruikt worden, waarbij de risico's berekend worden vanaf de huidige leeftijd van de patiënt [Lee 2014].

Belangrijk hierbij is te vermelden dat dit risico geldt voor eerstegraads verwanten (zussen, moeder, dochter) van een persoon met ovariumcarcinoom en niet voor personen die tweede- of derdegraads verwant zijn.

*Tabel 3. Overzicht van gepubliceerde studies over risico's op ovariumcarcinoom voor gezonde vrouwen met een belaste familieanamnese voor ovariumcarcinoom, waarbij geen selectie op BRCA mutatiestatus heeft plaatsgevonden.*

	Stratton 1998	Negri 2003	Soegaard 2009	Sutcliffe 2000	Hemminki 2003
Relatief risico bij 1 eerstegraads familielid met ovariumcarcinoom	3.1 (95%CI: 2.6-3.7)	6.8 (95%CI: 2.9-16)	2.4 (95%CI: 1.4-4.1)		2.68 (moeder) (95%CI: 2.2-3.2) 2.94 (zus) (95%CI: 1.4-5.9)
Cumulatief risico bij 1 eerstegraads familielid	4%				
Relatief risico bij meer dan 1 aangedaan familielid met ovariumcarcinoom	11.7			10.1 (1 <sup>e</sup> gr) (95%CI: 5.0-18.1) 7.2 (1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> gr) (95%CI: 3.8-12.3)	24.0 (95%CI: 6-74)
Cumulatief risico bij meer dan 1 aangedaan familielid	14 % voor vrouwen < 45 jaar				

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

Indien er in een familie zonder aantoonbare *BRCA*-mutatie, naast ovariumcarcinoom ook mammacarcinoom is voorgekomen, is het de vraag welke risicoschatting voor gezonde vrouwen uit deze families moet worden gehanteerd .

Over deze situatie zijn weinig data bekend. De studie van 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, zonder gevallen van ovariumcarcinoom, geen verhoogd risico hebben op ovariumcarcinoom.

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 voorkomen van mammacarcinoom in de familie, dus op basis van het aantal eerste- en tweedegraads verwanten met ovariumcarcinoom zoals in tabellen 2 en 3 is beschreven. Afhankelijk van de specifieke familieanamnese kan een dergelijke familie eventueel verder geanalyseerd worden om mutaties in zeldzamere genen vast te stellen [Walsh 2011, Cancer Genome Atlas Research Network 2011]. Dan dient echter wel te zijn vastgesteld, dat deze analyse rijp is voor inpassing in de diagnostiek, waarbij vooral gegevens over de penetrantie (de kans op kanker bij aantonen van een mutatie) van belang zijn.

## Conclusies

	<p>Indien er geen familiale of erfelijke belasting is, heeft een Nederlandse vrouw 0,7% kans om eens in haar leven ovariumcarcinoom te ontwikkelen. <i>www.cijfersoverkanker.nl</i></p>
	<p>In geval van familiair voorkomen van mammacarcinoom zonder ovariumcarcinoom in de familie, en zonder <i>BRCA1/2</i>-mutatie, hebben vrouwen geen verhoogd risico op ovariumcarcinoom <i>Kauff 2005</i></p>
	<p>Er zijn aanwijzingen dat voor vrouwen met één eerstegraads verwant met ovariumcarcinoom uit een familie <i>zonder aangetoonde mutatie</i>, het relatieve risico op ovariumcarcinoom rond de 1.9 ligt (95%CI: 1.0-4.0). Het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom is dan, vertaald naar de Nederlandse situatie, minder dan 5%. <i>Lee 2006</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat voor vrouwen met één eerstegraads verwant met ovariumcarcinoom uit een familie <i>waarin geen mutatieanalyse heeft plaatsgevonden</i>, het relatieve risico op ovariumcarcinoom tussen 2.4 en 6.8 ligt. Het berekende cumulatieve risico, vertaald naar de Nederlandse situatie, is minder dan 5%. <i>Stratton 1998, Negri 2003, Sutcliffe 2000, Soegaard 2009, Hemminki 2003</i></p>
	<p>Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar en twee of meer eerste en/of tweedegraads verwanten met ovariumcarcinoom hebben in dezelfde tak van de familie, waarvan minimaal één eerstegraads zonder aangetoonde mutatie, een cumulatief risico op ovariumcarcinoom kunnen hebben van meer dan 10%. <i>Sutcliffe 2000</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat, indien geen <i>BRCA</i>-mutatieanalyse heeft plaatsgevonden, het relatieve risico op ovariumcarcinoom tussen 10.1 en 24 is en dat vrouwen jonger dan 50 jaar een cumulatief risico op ovariumcarcinoom kunnen hebben van meer dan 10%. <i>Stratton 1998, Sutcliffe 2000 en Hemminki 2003</i></p>

## Overwegingen

Bij het familiair voorkomen van ovariumcarcinoom is erfelijkheidsonderzoek noodzakelijk om het risico op ovariumcarcinoom voor verwanten te kunnen bepalen.

Er zijn weinig data beschikbaar om het risico op ovariumcarcinoom te kunnen inschatten bij het familiair voorkomen van ovariumcarcinoom, zonder dat een *BRCA*-mutatie de oorzaak is. Een alternatieve benadering is die waarbij de kansen op basis van een model worden geschat. Een zeer bruikbaar model met schatters die niet voor de Nederlandse populatie zijn gevalideerd is het BOADICEA model [Lee 2014].

## 2.2.3 Lynch syndroom

### *Uitgangsvraag*

Wat is het risico op ovariumcarcinoom bij MMR-carriers (Lynch syndroom)?

### *Aanbevelingen*

De werkgroep is van mening dat vrouwen met (een erfelijke aanleg voor) het Lynch syndroom voorlichting dienen te krijgen over het risico op ovariumcarcinoom, waarbij marges worden gehanteerd, omdat de risico's per individu/familie en gen verschillen.

### *Literatuurbespreking*

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de cumulatieve risico's op ovariumcarcinoom voor vrouwen met het Lynch syndroom en gegevens over de leeftijd van optreden (zie ook tabel 4). De mutaties bij het Lynch syndroom betreffen mutaties in één van de mismatch repair genen MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2. Over PMS2 en MSH6 zijn nauwelijks gegevens ten aanzien van het risico op ovariumcarcinoom voor handen. Hetzelfde geldt voor het risico op ovariumcarcinoom bij een EPCAM deletie. Er zijn tot heden geen aanwijzingen dat daarbij het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is [Kempers 2011]. De studie van Aarnio [1999] geeft een overzicht van 1763 personen uit 50 families (47 MLH1 en 3 MSH2) en vindt een cumulatief risico op ovariumcarcinoom van 12%. Hierbij dient te worden aangetekend dat 2 van de 13 patiënten (25% en 50% risicodraagsters MLH1) ruim boven de 70 waren; de meeste overige patiënten met ovariumcarcinoom waren tussen de 40 en 56.

Histologisch gezien kunnen verschillende types voorkomen waarbij het sereuze type, dat het meest voorkomt in de algemene populatie en bij *BRCA*-mutaties, een minderheid betreft. De studie van Vasen [2001] beschrijft 79 families met een bewezen mutatie (34 in MLH1, 40 in MSH2 en 5 in MSH6). Het cumulatieve risico van MLH1-mutatiedragers (3,4%) is lager dan dat van MSH2-mutatiedragers (10,4%) op 70-jarige leeftijd. Hampel [2005] beschrijft 88 indexpersonen en 373 dragers uit 70 Lynch families met een cumulatief risico op ovariumcarcinoom van 13,5% (95%CI: 5,6-21,5) op 70-jarige leeftijd, met een gemiddelde leeftijd bij optreden van ovariumcarcinoom van 54. Barrow [2009] vond bij 839 mutatie draagsters een risico op ovariumcarcinoom van 6,1 % (95%CI: 4,5-7,8) op 70-jarige leeftijd, waarbij het risico bij MSH2-mutatie iets hoger is dan bij MLH1. Geary [2008] berekent Odds ratio's voor 130 families (62 met MLH1-, 64 met MSH2-, en 4 families met MSH6-mutaties) tot 7,3 met voor MLH1-mutatiedraagsters een risico van 2,9 % en voor MSH2-mutatiedraagsters van 9,5% (berekend uitgaande van het populatie risico van 0,7% op 70-jarige leeftijd). Bij 70% van de patiënten trad ovariumcarcinoom voor het 50<sup>e</sup> jaar op. Parc [2003] geeft geen risicoberekening maar meldt wel dat er 7 ovariumcarcinomen werden gevonden in 163 MLH1- en MSH2-families, waarbij opvallend is te melden dat de leeftijd van optreden van het ovariumcarcinoom tussen de 35 en 53 lag met een gemiddelde van 40. Hendriks [2003] meldt 4 ovariumcarcinomen bij MSH6-mutatiedraagsters (te laag aantal voor een risicoberekening) met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar. Watson [2008] geeft gepoolde data aan van deels eerder gepubliceerde MLH1- en MSH2-families (261) met een lifetime risk van 7% waarbij het risico bij MSH2-mutatiedraagsters het dubbele is van MLH1-mutatiedraagsters. De leeftijden van optreden variëren met name tussen 40 en 55. Bonadona [2011] beschrijft het voorkomen van ovariumcarcinoom in 537 Lynch syndroom families met een cumulatief risico op ovariumcarcinoom van 9% op de leeftijd van 70 jaar. Het risico op ovariumcarcinoom bij MSH6-mutatiedraagsters is vergelijkbaar met het bevolkingsrisico terwijl het cumulatieve risico bij MLH1- en MSH2-mutatiedragers beduidend hoger dan voorgaande studies is; 20 respectievelijk 24% op de leeftijd van 70 jaar. Het valt hierbij op dat er een heel breed betrouwbaarheidsinterval is. Dit artikel geeft ook een leeftijds specifiek cumulatief risico. Het risico op ovariumcarcinoom neemt toe vanaf 40-jarige leeftijd. Het artikel van Engel [2012] geeft een cumulatief risico op ovariumcarcinoom weer van 8% bij 2118 dragers van een mutatie in MLH1, MSH2 of MSH6 uit Nederland en Duitsland. De cumulatieve risico's op ovariumcarcinoom per gen zijn in een figuur weergegeven.

Tabel 4. Penetrantie voor ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom mutaties

	Aarnio 1999	Vasen 2001	Hampel 2005	Geary 2008	Barrow 2009	Bonadona 2011	Engel 2012	Dowty 2013
MLH1		3.4 % (95%CI: 0-6.8)		2.9%	5.5% (95%CI: 3-8.1)	20% (95%CI: 1-65)	Circa 5%	20% (95%CI: 9,5-38)
MSH2		10.4 % (95%CI: 3.2-17.6)		9.5%	7.5 % (95%CI: 5-10)	24% (95%CI: 3-52)	Circa 10%	15% (95% CI: 6,5-31)
gecombineerd MLH1 en MSH2	12%			5.1%				
MSH6						1% (95%CI: 0-3)	Circa 10%	
<b>Gecombineerd alle Lynch-genen</b>			<b>13.5% (95%CI: 5.6-21.5)</b>		<b>6.1% (95%CI: 4.5-7.8)</b>	<b>9% (95%CI: 2-39)</b>	<b>8% (95 CI: 5.8-10.3)</b>	

Cumulatieve risico's zijn berekend door de odds ratio's te vermenigvuldigen met 0.7 (het cumulatieve risico in Nederland op 70-jarige leeftijd)

Tabel 4 laat zien dat de gecombineerde life-time risico's op ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom liggen tussen de 6,1% en 13,5%. Er is een duidelijke trend dat het risico bij MSH2 hoger ligt dan bij MLH1.

#### Conclusie

	Vrouwen met Lynch syndroom hebben een cumulatief lifetime risico van 6,1-13,5% op ovariumcarcinoom. <i>Aarnio 1999, Vasen 2001, Hampel 2005, Geary 2008, Barrow 2009, Bonadona 2011, Engel 2012</i>
--	--

#### Overwegingen

Naast het verhoogde risico op ovariumcarcinoom, geldt voor vrouwen met Lynch syndroom dat met name het risico op endometrium- en darmcarcinoom nog veel sterker verhoogd is.

Omdat bekend is dat de individuele risico's sterk verschillen, worden in de klinische genetische praktijk marges van risico's aangehouden.

## 2.2.4 Peutz-Jeghers syndroom

#### Uitgangsvraag

Wat is het risico op het ontwikkelen van ovariumcarcinoom bij vrouwen met het Peutz-Jeghers syndroom?

#### Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat vrouwen met Peutz-Jeghers syndroom voorlichting dienen te krijgen over een verhoogd risico op ovariumcarcinoom met een grote onzekerheid over de hoogte van het risico.
--

#### Literatuurbespreking

Het Peutz-Jeghers syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het STK11-gen en wordt gekenmerkt door lippigmentaties, gastrointestinale hamartomateuze poliepen en een verhoogd risico op diverse vormen van kanker, waaronder adenoma malignum van de cervix uteri en ovariumcarcinoom. Een ovariumtumor van het niet-epitheliale type kan bij deze aandoening al op de kinderleeftijd voorkomen. Het betreft dan Sertoli cell tumoren en zogenaamde SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules). Deze tumoren zijn als regel benigne. In de meta-analyse van Giardiello [2000] van data betreffende 210 personen met Peutz-Jeghers syndroom uit zes publicaties is het cumulatieve risico op



ovariumcarcinoom (epitheliaal en stromaal) 21%. Hearle [2007] beschrijft een lager risico op ovariumcarcinoom bij 226 vrouwelijke patiënten met Peutz-Jeghers syndroom. Er wordt een cumulatief risico van 18% op gynaecologische maligniteiten op de leeftijd van 70 jaar gevonden. Hierbij betrof het twee ovariumcarcinomen van de negen gynaecologische maligniteiten, dus het risico op ovariumcarcinoom in deze studie is veel lager dan 18%, echter niet in een exact getal gespecificeerd.

### Conclusies

	<p>Peutz-Jehgers syndroom is een zeer zeldzame aandoening.          Vrouwen met Peutz-Jehgerssyndroom hebben een verhoogd risico op gynaecologische tumoren waaronder ovariumcarcinoom, met een zeer brede spreiding van voorkomen 4-21%  <i>Giardello 2000, Hearle 2007</i></p>
	<p>Er zijn onvoldoende betrouwbare data om de incidentie van de afzonderlijke gynaecologische maligniteiten weer te geven.</p>

## H3 BELEID KLINISCHE GENETICA

### 3.1 Verwijscriteria voor het klinisch genetisch spreekuur

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de indicatie voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur bij ovariumcarcinoom?

#### *Aanbevelingen*

Er wordt geadviseerd alle nieuwe patiënten met een epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair extra-ovarieel carcinoom, ongeacht histologisch type, leeftijd van voorkomen en familieanamnese, te verwijzen naar een klinisch geneticus (dit geldt nadrukkelijk niet voor borderline ovariumtumoren).

#### *Literatuurbespreking*

Voorheen waren de criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur:

- het voorkomen van ovariumcarcinoom beneden de leeftijd van 50 jaar en/of
- het voorkomen van ovariumcarcinoom en mammacarcinoom beneden de 50 jaar bij een eerstegraads verwant en/of
- het voorkomen van ovariumcarcinoom bij twee verwanten.

De verschillende argumenten om te verwijzen naar het klinisch genetisch spreekuur bij het voorkomen van ovariumcarcinoom zijn hieronder puntsgewijs weergegeven:

- Bij een populatiestudie van Alsop [2012], verricht bij 1001 vrouwen met niet-mucineus epitheliaal ovariumcarcinoom, werd in 14,1 % een *BRCA1*- of 2-mutatie gevonden. Zhang [2011] liet een vergelijkbaar percentage zien (13,3%) bij 1342 vrouwen met ovariumcarcinoom. De kans van meer dan 10% om een *BRCA*-mutatie te vinden maakt dat mutatieanalyse bij deze vrouwen als efficiënt en doelmatig kan worden beschouwd. De gemiddelde leeftijd van ovariumcarcinoom bij de studie van Alsop [2012] 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. 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 (n=1001, nietmucineus invasief ovariumcarcinoom) en Zhang (n= 1342 invasief ovariumcarcinoom) geven het leeftijdspecifieke 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%. Het gemiddelde percentage *BRCA*-mutaties bij geselecteerde families op de afdelingen klinische genetica is circa 7%. Er is daarom geen reden om vrouwen met ovariumcarcinoom op een leeftijd ouder dan 60 jaar geen DNA-onderzoek aan te bieden.

Tabel 1. Overzicht van het voorkomen van een mutatie in BRCA1 of BRCA2 bij vrouwen met ovariumcarcinoom in verschillende leeftijdsgroepen.

Leeftijd	% van vrouwen met een BRCA1- of BRCA2-mutatie	
	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%

- In de studie van Alsop heeft 44% van de BRCA-mutatiedraagsters geen positieve familieanamnese. Een positieve familieanamnese heeft een lage sensitiviteit 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-mutatie bij een vrouw met een negatieve familieanamnese nog 7,9% respectievelijk 8,3% bedraagt. Een positieve familieanamnese is geen voorwaarde voor verwijzing.
- Het is bekend dat het percentage BRCA-mutaties samenhangt met het histologische type ovariumcarcinoom. In de studie van Alsop was het percentage BRCA-mutaties bij sereus carcinoom het hoogst (16,6%) en bij endometrioid en clearcell of mixed histology lager maar nog steeds hoog (resp. 8,4 en 6,3%). Mucineus ovariumcarcinoom komt vaker voor bij het Lynch syndroom. Omdat bekend is dat herbeoordeling van pathologie regelmatig leidt tot een ander histologisch type en een inter-observer variabiliteit kent [Alsop 2012] is ook de histologische typering van het ovariumcarcinoom niet in het verwijscriterium opgenomen. Het is belangrijk hierbij te vermelden dat bovenstaande overwegingen invasieve ovariumcarcinomen betreffen en dat borderline ovariumtumoren niet geassocieerd zijn met mutaties in BRCA- of Lynch-genen en dus geen reden vormen voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur [Prat 2005].
- In de nabije toekomst zal de behandeling van ovariumcarcinoom (in studieverband) vaker worden gebaseerd op de genetische kenmerken van de tumor en de eventuele aanwezigheid van een BRCA1/2-kiembaanmutatie. Daarbij gaat het onder meer om behandeling met PARP-remmers, waardoor een bepaalde weg van DNA-repair wordt geblokkeerd. Dit blijkt in combinatie met de stoornis in DNA-repair door een BRCA1/2-mutatie een effectieve vorm van behandeling (zogenaamde synthetic lethality). In deze situaties is er een extra reden voor BRCA1/2-mutatiediagnostiek.

#### Conclusie

	Er is reden voor verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur van elke nieuwe patiënt met invasief ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair extra-ovarieel carcinoom ongeacht histologisch type, leeftijd van voorkomen en familieanamnese.
--	---

#### Overwegingen

Gezien de lage incidentie van ovariumcarcinoom (n=1240 in 2011 in Nederland [[www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)] ) is de inschatting van de klinisch genetische centra dat zij de verwachte toename van verwijzingen (alle nieuwe patiënten met ovariumcarcinoom verwijzen naar klinisch genetisch centrum voor counseling) aan kunnen.

## 3.2 Genetisch onderzoek naar mutaties

### *Uitgangsvraag*

Welke erfelijke tumorsyndromen kunnen ten grondslag liggen aan erfelijk ovariumcarcinoom en welk onderzoek is dan geïndiceerd?

### *Literatuurbespreking*

#### Erfelijke borst- en eierstokkanker; BRCA1 en BRCA2

Om DNA-onderzoek naar veranderingen in de *BRCA*-genen mogelijk te maken, is een bloedafname veelal noodzakelijk. Het is ook mogelijk om mutatieanalyse te verrichten op DNA geïsoleerd uit paraffinemateriaal, indien dit van voldoende kwaliteit is. DNA geïsoleerd uit bloed heeft wel de voorkeur. Indien een mutatie in de familie al bekend is, dan is beperkt weefselonderzoek op paraffinemateriaal bij een overleden patiënt naar aanwezigheid van de familiale mutatie vaak mogelijk. Indien de mutatie niet bekend is in de familie, is het voor het erfelijkheidsonderzoek belangrijk om bij een (pre)terminale patiënte DNA veilig te stellen voor toekomstige diagnostiek. Hiervoor kan contact opgenomen worden met de afdeling klinische genetica.

#### Lynch syndroom

Onderzoek naar het Lynch syndroom wordt veelal gestart met tumorweefselonderzoek, genaamd microsatelliet instabiliteitsonderzoek (MSI-onderzoek). Dit is het meest frequent onderzocht en gevalideerd bij colorectaal carcinoom. Als colorectaal carcinoom niet in de familie is voorgekomen, dan is MSI-onderzoek ook op andere Lynch geassocieerde carcinomen mogelijk. Deze test wordt dan gecombineerd met immunohistochemische kleuring van de mismatch repair eiwitten die betrokken zijn bij het Lynch syndroom, te weten: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Indien de MSI-test of het immunohistochemische onderzoek afwijkend is, is er reden om (gericht aan de hand van de immunohistochemische bevindingen) mutatieanalyse van het betreffende mismatch repair gen te starten

MSI is niet specifiek voor Lynch syndroom. In een studie van ongeselecteerde ovariumcarcinomen bleek 10-12% van de tumoren microsatelliet instabiliteit te vertonen. Sereuze ovariumcarcinomen waren hierbij ondervertegenwoordigd (circa 30%) [Murphy 2010, Pal 2006]. Het is niet bekend, hoe frequent deze bevinding in tumorweefsel duidt op Lynch syndroom. Soms, als weefselonderzoek niet mogelijk is, worden alle vier bovengenoemde genen tegelijk onderzocht en daarnaast het EPCAM gen.

De indicatie voor MSI-onderzoek wordt gesteld op basis van de gereviseerde Bethesda-criteria [Umar 2004]. Voor de patiënt met ovariumcarcinoom geldt dat aan de gereviseerde Bethesda-criteria wordt voldaan, indien naast het ovariumcarcinoom:

1. synchronoon of metachroon een Lynch syndroom geassocieerd carcinoom\* ontstaan is bij patiënt zelf, of
2. colorectaal carcinoom bij een eerstegraads familielid voorkomt, waarbij of het ovariumcarcinoom of het coloncarcinoom gediagnostiseerd is < 50 jaar, of
3. colorectaal carcinoom of Lynch syndroom geassocieerd carcinoom\* bij twee of meer verwanten voorkomen ongeacht de leeftijd.

\* *Met Lynch syndroom geassocieerde carcinomen zijn: colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, pancreascarcinoom, urinewegcarcinomen, galgangcarcinoom, hersentumor, talgkliertumor en dunnedarmcarcinoom.*

#### Peutz-Jeghers syndroom

Indien er vanwege persoonlijke kenmerken of de familiegeschiedenis reden is het Peutz-Jeghers syndroom te overwegen, kan bloed afgenomen worden om mutatieanalyse van het tumorsuppressorgen *STK11* te verrichten. Kenmerken die aan Peutz-Jeghers syndroom moeten doen denken zijn kleine gepigmenteerde vlekken op de lippen, om en in de mond, in het gelaat en rond de anus bij kinderen. De vlekken ontstaan op kinderleeftijd en vervagen vaak op volwassen leeftijd.

Dragers ontwikkelen vaak poliepen in maag en darmen, die problemen kunnen geven zoals recidiverende darmobstructies, bloedverlies en buikpijn. Peutz-Jeghers syndroom wordt verder gekenmerkt door de ontwikkeling van hamartomen in de tractus gastrointestinalis en een sterk verhoogd risico op diverse maligniteiten, naast ovariumcarcinoom, maag-darmkanker, cervixcarcinoom (adenoma malignum) en mammacarcinoom [Weissman 2012].

#### Algemeen

Indien de sleutelpersoon met kanker in de familie overleden is, dan is het ook mogelijk om bij eerstegraads verwanten die 50% kans hebben om drager te zijn, DNA-onderzoek te verrichten. De meeste laboratoria beperken dit tot in totaal drie niet-aangedane eerstegraads verwanten. Op deze manier kan met vrij grote zekerheid worden vastgesteld of de overleden persoon een erfelijke vorm van kanker heeft gehad. Soms worden er bij DNA-onderzoek varianten gevonden waarvan de consequenties (nog) niet duidelijk zijn, zogenaamde Variants of Unknowns Significance (VUS). In een dergelijk geval is het niet mogelijk om gezonde familieleden een presymptomatisch DNA-onderzoek aan te bieden, tenzij er in de toekomst bewijs komt dat de VUS pathogeen is.

### **3.3 Klinisch genetische counseling**

#### *Uitgangsvraag*

Wat houdt klinisch genetische counseling in en welke factoren zijn van invloed op ervaren stress?

#### *Aanbevelingen*

De werkgroep adviseert klinisch genetici om vrouwen die jonger zijn dan 25 jaar en die presymptomatisch DNA-onderzoek overwegen, te verwijzen voor gespecialiseerde psychologische counseling om de mogelijke psychologische gevolgen van voorspellend DNA-onderzoek te bespreken en hen voorafgaand aan en na voorspellend DNA-onderzoek desgewenst te begeleiden.

#### *Literatuurbespreking*

Bij bezoek aan het klinisch genetisch spreekuur wordt stamboomonderzoek verricht. Vaak worden hierbij na verkregen toestemming de medische gegevens van familieleden opgevraagd om zekerheid te krijgen over het voorkomen van kanker in de familie. Indien er indicatie is voor DNA-onderzoek of tumorweefsel onderzoek, wordt uitleg gegeven over het erfelijk tumorsyndroom waarnaar onderzoek wordt verricht. Deze uitleg bevat:

- de cumulatieve risico's op kanker
- de eventuele preventieve maatregelen
- de beperkingen van erfelijkheidsonderzoek.

Vaak is er ook reden voor advies als mutatieonderzoek negatief is, omdat onbekende erfelijke factoren een rol kunnen hebben gespeeld.

Het is belangrijk de patiënt te helpen een weloverwogen keuze te maken om wel of niet DNA-onderzoek te laten verrichten, gezien de aanzienlijke medische, psychologische en maatschappelijke gevolgen die dragerschap met zich mee kan brengen, voor betrokkene en familieleden. Ook het niet vinden van een mutatie kan als belastend worden ervaren, zeker als dat met zich meebrengt dat betrokkene niet (meer) in aanmerking komt voor een preventieve ingreep. Indien een patiënt kanker heeft gehad, is het van belang na te gaan in welke fase van de behandeling de patiënt zich bevindt en of de draagkracht van de patiënt voldoende is om op dat moment een besluit omtrent DNA-onderzoek te nemen. Psychologische counseling kan een zinvol onderdeel zijn van de besluitvorming over al dan niet testen. Gespecialiseerde psychosociale hulpverlening dient beschikbaar te zijn bij een klinisch genetisch centrum en standaard te worden aangeboden.

### Presymptomatisch DNA onderzoek op jonge leeftijd (< 25 jaar)

Over het algemeen wordt door klinisch-genetische centra een leeftijd van 18 jaar als ondergrens gehanteerd om de voor- en nadelen van presymptomatisch DNA-onderzoek te bespreken. Gezien de leeftijd van vóórkomen van kanker is het niet medisch noodzakelijk voor vrouwen jonger dan 25 jaar om zich te laten testen op BRCA1/2. Vóór de leeftijd van 25 jaar wordt geen periodieke screening van de mammae aangeboden. Het komt voor dat vrouwen jonger dan 25 jaar zich zorgen maken over mogelijk gendragerschap, of bang zijn voor het krijgen van ovarium- en/of mammacarcinoom op jonge leeftijd, bijvoorbeeld wanneer een familielid op jonge leeftijd kanker heeft ontwikkeld. Deze vrouwen kunnen kiezen voor presymptomatisch DNA-onderzoek, maar zullen bij bewezen gendragerschap pas vanaf de leeftijd van 25 jaar in aanmerking komen voor periodieke screening. Jonge mutatie draagsters ervaren gemiddeld meer angst dan oudere [Vodermaier 2010]. Jonge mutatie draagsters, in het bijzonder alleenstaande vrouwen in de vruchtbare levensfase, hebben een verhoogde kwetsbaarheid voor psychologische problemen en angst voor het krijgen van kanker [Hamilton 2010]. Zij voelen zich soms gestigmatiseerd door hun dragerschap [Vodermaier 2010, Den Heijer 2010]. Dit kan het gevolg zijn van een veranderd toekomstbeeld, een veranderd lichaamsbeeld, veranderde familierelaties of veranderde keuzes ten aanzien van kinderwens.

### De psychologische impact van presymptomatisch DNA onderzoek

In de meeste gevallen leidt het ondergaan van een presymptomatisch DNA onderzoek en het ontvangen van een testuitslag niet tot blijvende psychopathologie, zoals angst en depressie. Wel kan men na de testuitslag andere specifieke problemen ervaren waarvoor extra psychologische ondersteuning geïndiceerd kan zijn. Ongeveer 15-20% van de mensen die getest zijn, ervaren psychologische problemen waarvoor gespecialiseerde psychologische hulp nodig kan zijn [Hamilton 2009, Franco 2000, Heshka 2008, Pasacreta 2003].

Ervaringen met kanker in de familie, vooral bij eerstegraads familieleden, kan bijdragen tot verhoogde zorgen en angst [Den Heijer 2012]. Het hebben van voldoende sociale steun is geassocieerd met minder angst tijdens de testprocedure en na de uitslag [Koehly 2008, Sherman 2010, Den Heijer 2011]. Het bespreken van zorgen omtrent erfelijke kanker met familieleden is geassocieerd met minder psychologische problemen tijdens de testprocedure en na de uitslag. Het is wenselijk dat communicatie in de familie gestimuleerd wordt en dat barrières voor open communicatie geïdentificeerd worden [Van Oostrom 2003, Den Heijer 2011].

Jonge mutatie draagsters, in het bijzonder alleenstaande vrouwen in de vruchtbare levensfase, hebben een verhoogde kans op psychologische problemen en angst voor het krijgen van kanker [Hamilton 2010]. Zij voelen zich soms gestigmatiseerd door hun dragerschap [Vodermaier 2010, Den Heijer 2010]. Dit kan het gevolg zijn van een veranderd toekomstbeeld, een veranderd lichaamsbeeld, veranderde familierelaties of andere keuzes ten aanzien van de kinderwens. Vrouwen met een lage eigenwaarde en/of een ontoereikende copingstijl ervaren meer psychologische klachten [Den Heijer 2012]. Psychologen kunnen een belangrijke rol spelen bij het versterken van de eigenwaarde en de autonomie en het stimuleren van adaptieve copingstijlen [Vodermaier 2010].

### Maatschappelijke consequenties

Gezonde vrouwen die een presymptomatisch DNA-onderzoek overwegen, worden geïnformeerd over eventuele maatschappelijke consequenties van een bewezen erfelijke aanleg voor het krijgen van kanker. Bij het afsluiten van een levensverzekering bij een hypotheekaanvraag of bij een arbeidsongeschiktheidsverzekering kan boven een bepaald bedrag (de 'vragengrens') door de verzekeraar gevraagd worden naar de uitkomst van een eventueel erfelijkheidsonderzoek. Dit kan leiden tot afwijkende voorwaarden voor acceptatie voor een verzekering ([www.brca.nl](http://www.brca.nl)).

### Mannen en presymptomatisch DNA-onderzoek

In families waar mamma- en/of ovariumcarcinoom voorkomt, laten mannen zich bij hun besluitvorming en communicatie over presymptomatisch DNA-onderzoek vaak leiden door de vrouwen in de familie [Hallowel 2005, Liede 2000]. Mannen in deze families ervaren soms zelf angst voor het krijgen van

kanker en mannelijke mutatie dragers kunnen kampen met schuldgevoelens omdat ze mogelijk de mutatie hebben doorgegeven aan hun kinderen. Niet-mutatie dragers kunnen spanning ervaren als hun broers of zussen wel positief getest zijn [Stromsvik 2009]. Psychologische counseling zou daarom ook aangeboden moeten worden aan mannen die betrokken zijn bij een presymptomatisch DN onderzoek.

#### Het informeren van familieleden

Erfelijkheidsonderzoek kan belangrijke gevolgen hebben voor de overige familieleden. De patiënt zal bij het vaststellen van een erfelijke vorm van kanker gevraagd worden overige familieleden te informeren over de mogelijkheid van DNA-onderzoek.

Adviesvragers met een negatieve testuitslag zijn minder geneigd familieleden te informeren. Deze adviesvragers hebben het idee dat er geen sterk verhoogd risico is, of achten de informatie irrelevant voor familieleden. Genetisch counselors wordt aangeraden adviesvragers ook bewust te maken van de gevolgen voor familieleden wanneer er geen mutatie gevonden wordt [DeMarco 2006]. Een negatieve testuitslag kan immers nog steeds invloed hebben op de besluitvorming van familieleden voor genetisch onderzoek en risicomanagement. Daarnaast stellen verschillende onderzoekers voor adviesvragers meer ondersteuning te bieden om de communicatie van genetische informatie binnen families te optimaliseren [Wiseman 2010, Hayat 2010, Vos 2011]. Zie hiervoor de richtlijn Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker [VKGN 2012].

#### *Conclusies*

	Jonge adviesvraagsters ervaren gemiddeld meer angst dan oudere. <i>Vodermaier 2010</i>
	Het hebben van voldoende sociale steun tijdens de testperiode en na de uitslag leidt tot minder angst. <i>Koehly 2008, Sherman 2010, Den Heijer 2011</i>
	Adviesvraagsters met een goede testuitslag bij mutatie-analyse kunnen ook stress ervaren.

## H4 REPRODUCTIEVE VRAAGSTUKKEN

### 4.1 Preconceptionele erfelijkheidsadvisering

#### *Uitgangsvraag*

Aan welke onderwerpen moet aandacht worden besteed tijdens de preconceptionele erfelijkheidsadvisering?

#### *Aanbevelingen*

Bij preconceptionele erfelijkheidsadvisering moet aandacht besteed worden aan de opties: 'niets doen', prenatale diagnostiek (PND), pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie), adoptie en het afzien van nageslacht (zie 4.2 Reproductieve opties).

#### *Literatuurbespreking*

Preconceptionele erfelijkheidsadvisering (voorafgaande aan een zwangerschap) is bedoeld om toekomstige ouders te informeren over overdraagbaarheid van de erfelijke afwijking en de reproductieve opties gericht op het vermijden van het risico dat de mutatie aan nakomelingen wordt doorgegeven. Daarbij wordt gesproken over de indicatie, de mogelijkheid en de procedure van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en van prenatale diagnostiek (PND).

*BRCA1/2* en Lynch syndroom gerelateerde tumoren zijn 'late onset' tumoren. Kinderen van mutatiedragers hebben 50% kans op dragerschap en de ziekte treedt pas op volwassen leeftijd op. Een groot deel van de vrouwen en mannen met een *BRCA*-mutatie maakt zich zorgen over het mogelijk doorgeven van de mutatie aan nakomelingen [Staton 2008, Quinn 2010a]. Op basis van klinische ervaring kan worden aangenomen dat dit eveneens geldt voor mannen en vrouwen met een mutatie geassocieerd met Lynch-syndroom. De perceptie van de ernst van een aandoening wordt in belangrijke mate bepaald door persoonlijke ervaringen met deze aandoening [Clancy 2010, Ormondroyd 2011]. Dragerschap van een genmutatie, geassocieerd met het krijgen van kanker, kan invloed hebben op de kindwens. Paren van wie één van beide partners een dergelijke genmutatie heeft, worden geconfronteerd met het feit dat er 50% risico is dat de genmutatie wordt doorgegeven aan het kind.

Er zijn verschillende mogelijkheden om hiermee om te gaan en/of dit risico te vermijden. Naast de mogelijkheid om 'niets te doen', dus de 50% kans op een kind met de mutatie te accepteren, kan men besluiten af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen (adoptie, eiceldonatie c.q. zaadceldonatie), opteren voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) of prenatale diagnostiek (PND). Paren die gebruik (willen) maken van reproductieve opties als PND en PGD beogen hiermee toekomstig lijden bij hun nakomelingen te voorkomen [Clancy 2010]. Late onset aandoeningen zoals erfelijke vormen van kanker worden niet noodzakelijkerwijs als minder ernstig beschouwd dan aandoeningen die zich vanaf de geboorte of op kinderleeftijd openbaren [Clancy 2010]. De mate waarin verschillende reproductieve opties door paren als acceptabel worden beschouwd om het doorgeven van de aanleg voor kanker te vermijden, hangt onder meer af van hun persoonlijke overtuigingen en hun persoonlijke ervaringen met kanker [Ormondroyd 2011].

Er zijn veel ethische aspecten verbonden aan reproductieve technologieën, op basis waarvan betrokkenen een persoonlijke afweging zullen moeten maken. PGD en PND zijn beide voor de vrouw lichamelijk en psychisch belastend en ingrijpend [Lavery 2002]. In Nederland zijn PGD en PND sinds 2010 toegestaan bij erfelijke kankersyndromen, zoals erfelijke borst-, eierstok- en darmkanker. In Engeland is Lynch syndroom al in september 2006 als reden voor PGD erkend en ook in enkele andere omliggende landen (Frankrijk, Italië) vindt deze procedure plaats bij late onset familiale kanker [Simpson 2005; Moutou 2006]. Op de website [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) is over deze methoden meer informatie te vinden. Beide methoden worden hieronder toegelicht.



## 4.2 Reproductieve opties

### *Uitgangsvraag*

Welke reproductieve opties hebben vrouwen met een erfelijke aanleg tot een verhoogde kans op kanker?

### *Aanbevelingen*

Er wordt geadviseerd om vrouwen met een erfelijke aanleg leidend tot een verhoogde kans op kanker alle volgende reproductieve opties voor te leggen:

- 'niets doen' en de kans op overdracht van de mutatie accepteren
- prenatale diagnostiek (PND),
- pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD),
- zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie),
- adoptie en
- het afzien van nageslacht.

### *Literatuurbespreking*

#### **4.2.1 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].

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 vlokcentest 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].

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 vlokcentest gedaan.

### *Overwegingen*

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.

#### **4.2.2 Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)**

In het kader van artikel 2 van de Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen heeft het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) vergunningen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voor de bijzondere functies IVF en PGD. Sinds voorjaar 2009 is in het Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering de indicatie 'late onset kanker' toegestaan. Naast het MUMC zijn twee centra toegevoegd waar de IVF procedure kan worden verricht, waarna de

voor analyse afgenomen cellen op transport kunnen worden gesteld naar Maastricht voor de daadwerkelijke diagnostiek. Deze transport-PGD wordt uitgevoerd in de IVF-centra van het UMC Utrecht, het UMC Groningen en het AMC. PGD is een techniek die altijd samengaat met geassisteerde voortplanting. Bij PGD, in de volksmond ook wel 'embryoselectie' genoemd, worden door middel van een IVF-procedure embryo's tot stand gebracht. Voordat deze embryo's teruggeplaatst worden in de uterus, worden in het laboratorium één of twee cellen van deze pre-embryo's afgenomen. Deze cellen worden onderzocht op de aanwezigheid van de bij de ouder bekende genmutatie. Alleen embryo's zonder genmutatie komen in aanmerking voor terugplaatsing in de uterus (embryoselectie). Op deze manier wordt de geboorte van een kind met de genmutatie voorkomen. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen mannelijke en vrouwelijke embryo's. De kans op een voldragen zwangerschap per PGD-procedure is, na terugplaatsing van één of twee niet-aangedane embryo's, vergelijkbaar met de kans na IVF zonder PGD, namelijk ongeveer 20-25%. Er wordt vooralsnog weinig gebruik gemaakt van PGD voor late onset predispositie voor kanker [Clancy 2010]. Vrouwen met een *BRCA1/2* mutatie die voor hun kinderwens een IVF procedure nodig hebben, kiezen mogelijk vaker voor PGD dan vrouwen zonder vruchtbaarheidsprobleem (Saqi 2009). Van de vrouwen met een *BRCA*-mutatie blijkt een groot deel niet op de hoogte van de reproductieve mogelijkheden; vaak weten ze niet dat PGD bestaat [Quinn 2009]. Dit geldt eveneens voor mannen voor wie PGD relevant zou kunnen zijn, vanwege een mutatie bij henzelf of bij hun partner [Quinn 2010]. Er is behoefte aan informatie over PGD en aan counseling en ondersteuning door gespecialiseerde, onbevooroordeelde zorgverleners [Quinn 2010]. PGD wordt niet door alle zorgverleners acceptabel geacht voor het voorkómen van vormen van kanker met een onset na de kindertijd en met mogelijkheden om door middel van preventie en/of behandeling kwaliteit van leven te behouden [Julian-Reynier 2009, Fortuny 2010].

#### *Overwegingen*

PGD wordt in Nederland uitsluitend verricht in het Maastricht Universitair Medisch Centrum, met satellietcentra in het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De wensmoeder mag daarvoor niet ouder zijn dan 40 jaar. PGD wordt alleen verricht als de ouders akkoord gaan met embryoselectie en terugplaatsing van een niet-aangedaan embryo.

### **4.2.3 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 donorsemen een zwangerschap tot stand worden gebracht. Het is niet bekend hoe vaak in Nederland dit verzoek gedaan wordt [Cameron 1989].

#### *Overwegingen*

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.

### **4.2.4 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]. 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/>.

#### *Overwegingen*

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.

### **4.2.5 Afzien van nageslacht**

Hoe vaak mutatie dragers, 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.

#### *Conclusie*

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

#### *Overwegingen*

De werkgroep is van mening dat er geen indicatie is voor eicelvitricatie om reden van RRSO, gezien de lage kans op zwangerschap en de hoge kosten, naast het beperkte risico op ovariumcarcinoom per jaar. 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.

### **4.3 Anticonceptie**

#### *Uitgangsvraag*

Wanneer worden (orale) anticonceptiva wel en niet voorgeschreven aan BRCA1/2-mutatie dragers, en vanaf en tot welke leeftijd worden zij afgeraden?

#### *Aanbevelingen*

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende reden is om gezonde vrouwen met een BRCA1/2-mutatie af te raden voor de leeftijd van 25 jaar OAC te gebruiken.

Aangezien er geen gegevens zijn over een levonorgestrelhoudend IUD in relatie tot mammacarcinoom bij gezonde BRCA1/2-mutatie dragers, kan er geen harde uitspraak worden gedaan over de veiligheid van dit IUD in deze specifieke risicogroep.

Er zijn aanwijzingen dat LNH-IUD na mammacarcinoom, het risico op recidief mammacarcinoom niet vergroot.

#### *Literatuurbespreking*

(Dochters van) BRCA1/2-mutatie dragers hebben vaak behoefte aan een genuanceerd anticonceptieadvies in verband met de relatie hormonen en borstkanker. Hormonale middelen (orale anticonceptiva, OAC) worden vaak gemeden (en afgeraden) in verband met het verhoogde relatief risico op mammacarcinoom [Brohet 2007]. Anderzijds is beschreven dat enkele jaren OAC-gebruik de kans op ovariumcarcinoom bij BRCA mutatie dragers (blijvend) vermindert. Dit maakt de keuze voor wel of geen gebruik van OAC voor veel BRCA1/2 mutatie dragers vaak moeilijk [Bosetti 2002, Cibula 2010].

Data over het risico op mammacarcinoom door OAC-gebruik bij BRCA mutatie draagsters uit de verschillende studies zijn niet consistent. Een meta-analyse van verschillende studies laat geen significante toename op mammacarcinoom bij OAC-gebruik zien [Iodice 2010], terwijl er studies zijn gepubliceerd met een risicoverhoging met een factor 1,5 [Cibula 2011]. Er zijn aanwijzingen dat een langer gebruik van OAC met name vóór een eerste zwangerschap geassocieerd is met een hoger risico op mammacarcinoom [Brohet 2007]. Gezien bovengenoemde gegevens en het lage absolute risico op mammacarcinoom op adolescentenleeftijd is er onvoldoende reden om jonge vrouwen het gebruik van OAC te ontraden [Cibula 2010]. Na de leeftijd van 25 jaar neemt de kans op mammacarcinoom bij mutatie draagsters vrij snel toe en daarmee stijgt het absolute risico sterker. Dit kan met de adviesvraagster besproken worden en meegenomen in de afwegingen voor de keuze voor een ander, niet-homonaal contraceptivum (condooms of spiraal).

Voor de algemene groep premenopauzale vrouwen zijn er geen aanwijzingen dat een levonorgestrelhoudend IUD de kans op mammacarcinoom verhoogt ten opzichte van een koperhoudend IUD [Dinger 2011]. Bij een levonorgestrelhoudend IUD zijn er lage progesteroneconcentraties in het bloed, echter met een grote interpatient variabiliteit. Het is bekend dat een continue progestageen toediening meer borstkanker kan geven, zelfs in een lage dosering. Er is vooralsnog geen literatuur over een levonorgestrelhoudend IUD in relatie tot optreden mammacarcinoom bij BRCA1/2 mutatie draagsters. Derhalve kan geen uitspraak over de veiligheid van dit IUD voor BRCA mutatie draagsters worden gedaan.

Er zijn slechts beperkte data over de veiligheid van een levonorgestrelhoudend IUD (LNH-IUD) voor vrouwen die voor mammacarcinoom zijn behandeld. In een retrospectieve studie onder 79 borstkankerpatienten met een LNH-IUD, en 120 patienten zonder, werd geen verhoogd risico op borstkanker recidief gevonden. Er was geen onderscheid gemaakt tussen patienten met of zonder hormoongevoelige borstkanker [Trinh 2008]. Specifieke gegevens voor BRCA-geassocieerde borstkankerpatienten zijn niet beschikbaar. De auteurs concluderen dat borstkanker patienten die anticonceptie nodig hebben en een LNH-IUD laten plaatsen, geen verhoogd risico hebben op recidief borstkanker [Trinh 2008].

### Conclusies

	<p>OAC-gebruik leidt tot een tijdelijk licht verhoogd RR op mammacarcinoom (RR 1.25) tijdens gebruik, maar de absolute risicoverhoging op mammacarcinoom is zeer beperkt indien gebruikt voor het 25e jaar, gezien het zeer lage absolute risico op die leeftijd (ook bij BRCA1/2-mutatie draagsters). <i>Iodice 2010, Cibula 2011, Brohet 2007</i></p> <p>Er zijn onvoldoende data over de veiligheid van een LNH-IUD na mammacarcinoom</p> <p>Er zijn geen gegevens over een levonorgestrelhoudend IUD in relatie tot het risico op mammacarcinoom bij gezonde BRCA1/2 mutatie draagsters.</p>
--	--

### Overige overwegingen

Cyclusgestuurde MRI van de mammae in het kader van vroegdetectie mammacarcinoom kan lastiger te plannen en te interpreteren zijn als de vrouw een amenorrhoe heeft op basis van een levonorgestrelhoudend IUD. Dit dient bij de overweging van plaatsing van een levonorgestrelhoudend IUD meegewogen te worden, en multidisciplinair overleg kan hierbij informatief zijn.

De samenstelling en systemische effecten van de vaginale ring zijn vergelijkbaar met die van de derde generatie OAC, maar beperkte ervaring, hogere prijs en lokale bijwerkingen maken het niet een eerste keuze anticonceptivum.

## 4.4 Counseling

### *Uitgangsvraag*

Hoe, waar en door wie wordt counseling over reproductieve opties aangeboden?

### *Aanbevelingen*

Draagsters of dragers van een mutatie die predisponeert voor een gynaecologische maligniteit op latere leeftijd (*BRCA1*, *BRCA2*/HBOC, MMR/Lynch, STK11/Peutz-Jeghers) dienen door de klinisch geneticus gewezen te worden op de mogelijkheid van preconceptionele counseling in een gespecialiseerd centrum met mogelijkheid voor multidisciplinair overleg).

Aanstaande ouders met een mutatie die predisponeert voor een late onset ovarieel maligniteit (*BRCA1*, *BRCA2*, Lynch, Peutz-Jeghers) komen in aanmerking voor counseling over (preventie van) de kans op overdraagbaarheid van de erfelijke aanleg op hun toekomstige kinderen en mogelijke opties (PND, PGD, donorgameten, adoptie).

Toekomstige ouders dienen non-directief gecounseld en begeleid te worden bij het maken van hun keuze.

Tijdens counseling over reproductieve opties dient voldoende feitelijke informatie te worden gegeven, emotionele reacties te worden geëxploreerd en ethische aspecten aan bod te komen, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen over de voor hen meest passende reproductieve optie.

Het is aan te bevelen om jonge vrouwen met een mutatie die predisponeert voor een maligniteit op (relatief) late leeftijd te wijzen op het belang van het tijdig krijgen van kinderen.

### *Literatuurbespreking*

Counseling van paren met (twijfel over) kinderwens wordt bij voorkeur gedaan in een centrum door deskundigen (gynaecologen en klinisch genetici) met kennis van de verschillende mogelijkheden, technieken en verwijscriteria. Er zijn enkele beschrijvende artikelen waarin reproductieve genetische counseling ter sprake komt bij het Lynch syndroom [Simpson 2005, Moutou 2006, Fiorentino 2006, Petersen 1996] en in een review over PGD [Lynch 1996]. In enkele publicaties komen specifiek de ethische aspecten van prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek in deze patiëntencategorie aan de orde [Clancy 2009, Orthomel 2010].

Tijdens counseling over reproductieve opties dient feitelijke informatie te worden gegeven met aandacht voor emoties en ethiek, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen [Hershberger 2010, Clancy 2010]. Het principe van non-directiviteit dan wel shared decision making dient hierbij zoveel mogelijk te worden gehanteerd. Een studie uit de VS laat zien dat de kennis van gynaecologisch oncologen en gynaecologen-obstetici over PGD voor erfelijke vormen van kanker beperkt is en dat er behoefte zou zijn aan aanvullende scholing [Brandt 2010].

Psychosociale begeleiding en ondersteuning bij de besluitvorming aangaande reproductieve opties en dilemma's wordt geboden op alle afdelingen Klinische Genetica en Voortplantingsgeneeskunde van de Universitair Medische Centra.

### *Conclusies*

Er is beperkte literatuur over reproductieve genetische counseling bij (aanstaande) ouders met dragerschap van late onset kankersyndromen zoals Lynch syndroom en *BRCA1/2*-mutaties.

Tijdens counseling over reproductieve opties dient voldoende feitelijke informatie te

worden gegeven, emotionele reacties te worden geëxploreerd en ethische aspecten aan bod te komen, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen over de voor hen meest passende reproductieve optie.

*Hershberger 2010, Clancy 2010*

## H5 OVARIËLE SCREENING

### 5.1 Effectiviteit van ovariële screening

#### *Uitgangsvraag*

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

#### *Aanbevelingen*

De werkgroep adviseert vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom (op basis van een *BRCA1/2*-mutatie of een familiale belasting) voor te lichten over het gebrek aan effectiviteit van ovariële screening.

De werkgroep adviseert om, bij gebrek aan effectiviteit, *BRCA1/2*-draagsters en vrouwen uit een H(B)OC-familie geen jaarlijkse ovariële screening aan te bieden..

Vrouwen met Lynch syndroom wordt vooralsnog geadviseerd om tijdens de jaarlijkse endometriumscreening tevens ovariële screening te laten verrichten, in de vorm van transvaginale echografie en eventueel CA125-serumbepaling (zie richtlijn erfelijke darmkanker).

#### *Literatuurbespreking*

Vrouwen met een familiair of erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom, zonder eerdere diagnose van ovariumcarcinoom, kwamen in het verleden in aanmerking voor ovariële screening. In 1989 werd in het Verenigd Koninkrijk gestart met een grote gerandomiseerde screeningsstudie onder postmenopauzale vrouwen uit de algemene bevolking [Jacobs 1993, Jacobs 1999]. De gescreende groep kreeg driemaal een jaarlijkse screening in de vorm van transvaginale echoscopie (TVE) en CA125-meting. Beide groepen (de gescreende en de niet-gescreende groep) werden daarna 10 jaar gevolgd. Hoewel in geval van ovariumcarcinoom de mediane overleving in de gescreende groep langer was dan in de controlegroep (72,9 versus 41,8 maanden) verschilde de totale overleving van de gescreende groep vrouwen met ovariumcarcinoom niet van die van de niet-gescreende groep [RR 2.0, 95%CI 0.78-5.13] [Jacobs 1999]. Dit leidde tot het ontwerp van een nieuwe studie met een intensivering en verfijning van de screeningsfrequentie en –instrumenten. Een Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) werd ontwikkeld, gebruikmakend van trends in CA125 en TVE iedere 4 maanden, in de hoop nu wel een betere overleving te bewerkstelligen [Menon 2009]. Ook in deze studie, waarvan de definitieve resultaten na 2014 verwacht worden, werd, gebruikmakend van ROCA, een verschuiving gezien naar detectie van vroegere stadia van ovariumcarcinoom, maar vooralsnog is een verbeterde overleving niet aangetoond .

In een andere, in 1998 in Groot Brittannië gestart onderzoek, de UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK-FOCSS) wordt de effectiviteit onderzocht van een intensieve screening van vrouwen met een verhoogd risico. Geïnccludeerd zijn vrouwen met een geschatte kans op ovariumcarcinoom van minstens 10%. De eerste resultaten van deze studie ten aanzien van overleving worden pas na 2015 verwacht (de observatieperiode werd verlengd vanwege verlies aan power), maar voorlopige data zijn al beschikbaar. De gevonden ovariumcarcinomen zijn overwegend gevorderde stadia en naar verwachting zal ook de overleving niet beter zijn dan in de niet gescreende groep [Rosenthal 2011]. In 2013 werden de eerste screeningsresultaten van deze UK-FOCSS studie gepubliceerd. Slechts 4/13 (30%) van de gevonden ovariumcarcinomen bleek een FIGO stadium I / II , vaker (60%) bij Lynch syndroom [Rosenthal 2013]. De positief voorspellende waarde was 25,5% en de negatief voorspellende waarde 99,9%.

In een Amerikaanse studie, de Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian cancer screening trial (PLCO-studie) werden ruim 78.000 vrouwen tussen 55-74 jaar met of zonder verhoogd risico gerandomiseerd voor wel/geen screening. Er werd in deze studie geen verschuiving naar een vroeger stadium

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

#### *Fout-positieve bevindingen*

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

#### *Screening bij hoogste risicogroep*

Screeningsstudies onder uitsluitend hoogrisico vrouwen laten evenmin effectiviteit in de vorm van een stadiumverschuiving zien [Evans 2009, Rosenthal 2013].

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

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

#### *Lynch syndroom*

In screeningsstudies waarin naast *BRCA1/2*-mutatiedraagsters ook vrouwen met Lynch syndroom deelnemen, worden bij Lynch syndroom draagsters wel vaker vroege stadia van ovariumcarcinoom gevonden [Buys 2011, Rosenthal 2013, Lu 2013]. In een retrospectieve studie onder vrouwen met Lynch syndroom en ovariumcarcinoom werd bij 81,5% de ziekte in een vroeg stadium (FIGO stadium I of II) vastgesteld [Grindedal 2010]. De gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose ovariumcarcinoom was 44,7 jaar met een brede spreiding (20,1–81,9 jaar). In enkele screeningsstudies worden de vroege stadia met name bij patiënten met Lynch syndroom gevonden (Rosenthal 2013, Buys 2011). De prognose van ovariumcarcinoom bij vrouwen met Lynch syndroom lijkt ook beter dan bij *BRCA1/2* mutatiedraagsters, mogelijk als gevolg van de tragere groei en een vroeger stadium bij presentatie, maar de getallen zijn klein [Grindedal 2010, Ketabi 2011]. Volgens de richtlijn Erfelijke darmkanker 2014 wordt vrouwen met Lynch syndroom aangeraden om vanaf de leeftijd van 40 jaar te starten met gynaecologische screening.



## Conclusies

In de algemene populatie is screening op ovariumcarcinoom (middels jaarlijks serum CA125 en TVE) niet effectief in het vinden van vroegere stadia.

*Jacobs 1993, Jacobs 1999, Menon 2009, Rosenthal 2013*

Bij vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatie of familiale belasting voor ovariumcarcinoom is het aannemelijk dat jaarlijkse screening op ovariumcarcinoom middels echografie en CA125-bepaling onvoldoende effectief is voor detectie in lage stadia.

*Oei 2006, Vasen 2005, Van der Velde 2009, Hermsen 2007, Meeuwissen 2005*

Verlaging van de mortaliteit aan ovariumcarcinoom als gevolg van ovariële screening middels jaarlijkse echografie en CA125 bepaling is niet aangetoond.

*Van der Velde 2009, Gaarenstroom 2006, Oei 2006, Olivier 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005*

Ovariumcarcinoom bij vrouwen met Lynch syndroom presenteert zich bij een gemiddelde leeftijd van 45 jaar, met een brede leeftijdsverspreiding van voorkomen (ongeveer 20-82 jaar).

*Grindedal 2010*

Bij vrouwen met Lynch syndroom is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te doen over effectiviteit van ovariële screening. Subgroepanalyses van studies wijzen op een mogelijke verschuiving naar lagere stadia als gevolg van screening.

## Overwegingen

De enig effectieve optie om sterfte aan ovariumcarcinoom te voorkomen is op dit moment een RRSO op een leeftijd, vóór de incidentiestijging van ovariumcarcinoom bij de betreffende mutatie of familieanamnese (zie [hoofdstuk Preventieve chirurgie](#)).

Screening kan valse geruststelling bieden, brengt onnodige kosten met zich mee, en leidt mogelijk tot uitstel van het besluit tot het laten verrichten van een risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO).

## 5.2 Counseling

### *Uitgangsvraag*

Wat moet door wie worden besproken met vrouwen die een erfelijk of familiair verhoogd risico hebben op ovariumcarcinoom?

### *Aanbevelingen*

Er wordt geadviseerd om vrouwen

- met een BRCA1- of BRCA2-mutatie, of
- met een erfelijke aanleg voor Lynch syndroom, of
- met Peutz-Jeghers syndroom en
- zonder aangetoonde of onderzochte mutatie (bij henzelf of hun aangedane verwanten) uit een familie met één eerstegraads en daarnaast één of meer eerste of tweedegraads verwanten met ovariumcarcinoom,

te verwijzen naar een polikliniek familiale tumoren of een gynaecoloog met aandacht voor erfelijke tumoren, om geïnformeerd te worden over preventieve opties (zie hoofdstuk Preventieve chirurgie).

De werkgroep is van mening dat de nadruk van voorlichting bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters en H(B)OC-vrouwen met een kans van 10% of hoger op ovariumcarcinoom, moet liggen op counseling en timing van het juiste moment voor RRSO.

De werkgroep is van mening dat vrouwen voorlichting dienen te krijgen over de ineffectiviteit van ovariële screening.

### *Literatuurbespreking*

Vrouwen die drager zijn van een *BRCA1* of *BRCA2*-mutatie of een familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom hebben van minstens 10% cumulatief life time risico, dienen na de klinisch genetische counselling, te worden gezien door een gynaecoloog met expertise op dit gebied. In dit consult dienen de volgende items besproken te worden: Het tijdig vervullen van de kindwens, ook in relatie tot een tevens verhoogd risico op andere maligniteiten (mammacarcinoom bij *BRCA1/2*, colorectaalcarcinoom bij Lynch), wijze van anticonceptie, belang van gezonde leefstijl voor incidentie kanker, reproductieve opties, uitleg ineffectiviteit van screening en optie RRSO [De Hullu 2011, De Bock 2012].

### *Conclusie*

De werkgroep is van mening dat vrouwen met een erfelijk of familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom, na klinisch genetische counseling verwezen moeten worden naar een gynaecoloog met expertise op dit gebied.

*De Hullu 2011, De Bock 2012*

## H6 PREVENTIEVE CHIRURGIE

### 6.1 Indicatie

#### *Uitgangsvraag*

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

#### *Aanbevelingen*

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

De werkgroep adviseert vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom (op basis van een *BRCA1/2*-mutatie of een familiale belasting) te counsellen voor een risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO).

Geadviseerd wordt de RRSO te laten verrichten uitsluitend na afsluiten van kinderwens. Voor vrouwen met een *BRCA1*-mutatie wordt de RRSO geadviseerd rond de leeftijd van 35-40 jaar en voor vrouwen met een *BRCA2*-mutatie rond de leeftijd van 40-45 jaar.

Bij vrouwen met Lynch syndroom kan RRSO overwogen worden, bijvoorbeeld in combinatie met een preventieve laparoscopische hysterectomie; er is geen leeftijdscriterium te geven, gezien de brede leeftijdsspreiding van het voorkomen van ovariumcarcinoom.

Voor vrouwen met een familiale belasting leidend tot een risico > 10% op ovariumcarcinoom wordt ook RRSO geadviseerd, waarbij geen duidelijk leeftijdsadvies gegeven kan worden op basis van de literatuur.

#### *Literatuurbespreking*

De indicatie voor risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij bewezen *BRCA1/2*-mutatiedraagsters staat niet meer ter discussie. RRSO reduceert het risico op ovariumcarcinoom bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters met 80-96% [Rebeck 2002, Eisen 2005]. De risicoreductie is hoger naarmate de ingreep op jongere leeftijd wordt uitgevoerd, voorafgaand aan de incidentiestijging. Vrouwen met een *BRCA1*-mutatie worden gecounsellend om een RRSO vanaf 35-40 jarige leeftijd te ondergaan, en vrouwen met een *BRCA2*-mutatie vanaf 40-45 jarige leeftijd, en nadat het gezin is voltooid.

Voor vrouwen uit families, waarin bij de patiënten met ovariumcarcinoom bij DNA-onderzoek geen *BRCA*-mutatie is aangetoond, bestaat alleen een indicatie tot RRSO indien er een eerstegraads verwant plus een eerste- of tweedegraads verwante met ovariumcarcinoom in de familie is (zie [hoofdstuk Epidemiologie en etiologie](#)). Het cumulatieve risico voor een vrouw jonger dan 50 jaar is in dat geval meer dan 10%. Voor vrouwen in deze situatie bij wie er geen informatie is over *BRCA*-mutatiediagnostiek in de familie, wordt geadviseerd erfelijk ovariumcarcinoom eerst uit te sluiten dan wel aan te tonen [Sutcliffe 2000; Lee 2006].

#### *RRSO na mammacarcinoom*

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

Voor vrouwen met Lynch syndroom staat de indicatie voor preventieve chirurgie ter voorkoming van ovariumcarcinoom ter discussie. Het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom bedraagt 6,1-13,5% (zie hoofdstuk Epidemiologie en etiologie). Aangetoond is dat preventieve chirurgie effectief is in het voorkomen van gynaecologische maligniteiten bij Lynch syndroom [Schmeler 2006]. In een studie onder 312 vrouwen met Lynch syndroom waarbij preventief geopereerde vrouwen gematcht werden met een controles kwam in geen van de vrouwen na RRSO ovariumcarcinoom voor en in 5% van de controlegroep [Schmeler 2006]. Wat betreft de leeftijd van preventieve chirurgie bestaat geen consensus. Voor het voorkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom geldt een brede leeftijdspreiding. In een retrospectieve Scandinavische studie werden ovariumcarcinomen van 63 vrouwen uit Lynch syndroom families onderzocht. De mediane leeftijd van diagnose ovariumcarcinoom was 48 jaar (range 30-79 jaar) en 47% werd gediagnostiseerd in een vroeg stadium (FIGO stadium I). Er was geen informatie over pre-symptomatische screening aanwezig [Ketabi 2011]. In de serie van Grindedal [2010] was de leeftijdspreiding van voorkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom nog groter, 20,1–81,9 jaar.

### Conclusies

	<p>Risicoreducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij draagsters van een <i>BRCA1/2</i>-genmutatie leidt tot een reductie van het risico op ovariumcarcinoom. Deze reductie ligt tussen de 80 en 96% en de winst van de ingreep is groter is hoger naarmate de ingreep op jongere leeftijd (voor stijging van de incidentie) wordt uitgevoerd.</p> <p><i>Rebbeck 2002, Eisen 2005</i></p>
	<p>Bij vrouwen uit families zonder aangetoonde <i>BRCA1/2</i>-mutatie (familiaal ovariumcarcinoom) bestaat alleen een indicatie voor RRSO indien er twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom zijn (waarvan tenminste een eerstegraads verwant) omdat in deze situatie het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom voor vrouwen jonger dan 50 jaar &gt;10% bedraagt.</p> <p>Vrouwen zonder informatie over mutatie dragerschap bij hen zelf of bij familieleden, maar met twee of meer verwanten met ovariumcarcinoom (waarvan een eerstegraads verwant), hebben een indicatie om te worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum.</p> <p><i>Sutcliffe 2000, Lee 2006</i></p>
	<p>Bij vrouwen met Lynch syndroom is de kans op ovariumcarcinoom 6,1-13,5%.</p> <p>Er is een brede leeftijdspreiding van voorkomen van ovariumcarcinoom (20-82 jaar) maar er zijn onvoldoende gegevens in de literatuur om een leeftijdadvies tot RRSO te onderbouwen</p> <p><i>Grindedal 2010, Ketabi 2011</i></p> <p>Het is aangetoond dat RRSO effectief is in de preventie van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom.</p> <p><i>Schmeler 2006</i></p>

### Overwegingen

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

## 6.2 Chirurgie en histopathologisch onderzoek van verwijderde weefsels

### *Literatuurbespreking*

#### 6.2.1 Chirurgisch protocol

##### *Uitgangsvraag*

Welk chirurgisch protocol moet worden gevolgd voor RRSO?

##### *Aanbeveling*

Er wordt geadviseerd om de RRSO te verrichten conform onderstaand protocol.

### *Literatuurbespreking*

Teneinde de kans op onverwacht en occult carcinoom zo laag mogelijk te houden, dient pre-operatief de aanwezigheid van voor carcinoom verdachte afwijkingen te worden uitgesloten door middel van transvaginale echoscopie en serum CA 125 bepaling [Reitsma 2013]. De ingreep gebeurt in principe laparoscopisch, in dagbehandeling, onder algehele narcose. Er wordt zo atraumatisch mogelijk met de adnexa gewerkt en vastgepakt, teneinde een eventueel bestaande occulte kanker in distale tubae of ovaria niet te verspreiden. Via een subumbilicale incisie en twee (of drie) onderbuiksincisies worden de trocars ingebracht. Subumbilicaal wordt de laparoscopus geïntroduceerd en via de onderbuiktrocars het laparoscopisch instrumentarium [Kenhuis 2010]. Er wordt buikspoelvocht voor cytologisch onderzoek afgenomen teneinde occult carcinoom op te sporen [Manchanda 2012; Landon 2012]. De tubae en ovaria worden door middel van bipolaire diathermie of sealingtechniek vrijgeprepareerd en in toto verwijderd. Op een van de proximale tubae wordt een markering aangebracht teneinde links en rechts van elkaar te onderscheiden. In geval van occult carcinoom is de kans op uitsluitend contralaterale lymfkliermetastasen zeer klein. In een retrospectieve studie werd in geval van een FIGO stadium I-II ovariumcarcinoom een gemiddelde incidentie van pelviene lymfekliermetastasen gevonden van 2,9% (waarvan 16% uitsluitend contralateraal), para-aortaal van 7,1% en in beide locaties van 4,3% [Kleppe 2011]. De kans op uitsluitend contralaterale metastasen in geval van FIGO I-II ovariumcarcinoom is erg laag (< 1%). Het weefsel dient met behulp van een endobag uit de buik te worden verwijderd om, in geval van occult carcinoom, eventuele entmetastasen in de buikwand te vermijden. Linker en rechter adnex dienen separaat te worden ingestuurd voor histopathologisch onderzoek [Manchanda 2012].

#### 6.2.2 Histopathologisch protocol

##### *Uitgangsvraag*

Welk histopathologisch protocol moet worden gevolgd na RRSO?

##### *Aanbeveling*

Bij histopathologisch onderzoek na RRSO dienen de beide tubae volledig te worden ingesloten en onderzocht volgens het SEE-FIM protocol, om occulte carcinomen en carcinoma in situ (STICs) op te sporen.

### *Literatuurbespreking*

Histopathologisch onderzoek van de profylactisch verwijderde ovaria en tubae wordt bij voorkeur uitgevoerd door een patholoog, die op de hoogte is van de mutatiestatus van de patiënt. Sinds in 2000 het tubacarcinoom wordt geassocieerd met *BRCA1/2*-dragerschap, is er een verhoogd bewustzijn voor tubacarcinoom (in situ) bij histopathologisch onderzoek, welke met name ontstaat in het distale (fimbriële) uiteinde van de tuba [Zweemer 2000]. In 2006 is een richtlijn voor pathologen verschenen om preventief verwijderde ovaria en tubae histopathologisch te onderzoeken: het zogenaamde SEE-FIM protocol [Medeiros 2006]. SEE-FIM staat voor 'Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end'. Het protocol behelst dwarse seriële sectionering van de tubae met intervallen van 2-3

mm, waarbij de fimbriae sagittaal worden gesectioneerd zodat de mucosa optimaal wordt gesampled en beoordeeld. Er wordt daarin speciaal aandacht gevraagd voor de distale tubae en voor Sereus Tubair Intraepitheliaal Carcinoom (STIC) als mogelijke precursor (stadium 0) van invasief sereus carcinoom [Carlson 2010]. Er is geen consensus over nut en noodzaak om de coupes ook immuno-histochemisch te analyseren. In de literatuur wordt door sommige centra op PAX-2 expressie (screening voor Secretary Cell Outgrows (SCOUTS) [Mehra 2011], p53 ('p53 signature'), Ki67 (MIB-1) voor dysplasie [Medeiros 2006, Mehrad 2010] gekleurd maar de waarde voor de kliniek is niet bewezen. Het SEE-FIM protocol biedt een richtlijn voor structurele analyse van met name het tubaweefsel en het aantal gemiste (pre)maligne afwijkingen wordt hiermee geminimaliseerd. p53 signatures, dysplasie en intraepitheliale carcinomen dienen in het verslag te worden gerapporteerd, met speciale aandacht voor intraluminale losse dysplastische cellen die aanleiding kunnen geven tot metastasering. Uit een studie van Domchek blijkt dat histopathologisch onderzoek van weefsel verwijderd tijdens een RRSO in een centrumziekenhuis vaker compleet en conform de richtlijn wordt verricht dan in een perifeer ziekenhuis (75% vs. 30%) [Domchek 2010]. Bij een mediane follow-up van vijf jaar, was de kans op een recidief na detectie van een occult carcinoom 10% en het risico op primair peritoneaal carcinoom was minder dan 1%. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de follow up van vrouwen bij wie in het RRSO preparaat een pre-invasief of intraepitheliale maligniteit werd gevonden. De klinische consequenties en adviezen na een STIC zijn zeer uiteenlopend van een chirurgische stagiering, een diagnostische laparoscopie tot 'niets doen'. In een retrospectieve serie van 593 vrouwen na RRSO waren er 12 STICs gediagnostiseerd. In 7/12 werd gestadiseerd waarbij geen metastasen werden aangetroffen. In een patientie was het spoelvocht positief. Geen van de 12 vrouwen met STIC kreeg chemotherapie. Na een mediane follow up had geen van hen aanwijzingen voor ziekte [Wethington 2013]. In een kleine serie van 10 BRCA mutatie draagsters met STIC zonder invasie werden geen ziekte gevonden tijdens follow up [Carlson 2008].

### Conclusies

	<p>Histopathologisch onderzoek na RRSO is vaker compleet en tubae (en ovaria) worden vaker compleet ingesloten, indien dit plaatsvindt in een centrumziekenhuis. <i>Domchek 2010</i></p>
	<p>De voorkeurslocalisatie van (occulte) carcinomen in RRSO preparaten is de distale tuba. <i>Zweemer 2000, Medeiros 2006, Carlson 2008, Carlson 2010, Mehrad 2010, Reitsma 2013</i></p> <p>Er is onvoldoende onderzoek verricht naar de lange termijn follow up van vrouwen met een occult intra-epitheliaal carcinoom (STIC), om een behandeladvies te geven. Kleine series tonen vooralsnog een goede prognose zonder aanvullende diagnostiek of behandeling. <i>Carlson 2008, Wethington 2013.</i></p>

### 6.2.3 Occulte carcinomen

#### *Uitgangsvraag*

Hoe vaak worden occulte carcinomen gevonden in weefselpreparaat van RRSO?

#### *Aanbeveling*

De werkgroep adviseert om, teneinde de kans op het opsporen van occult (in situ) carcinoom zo groot mogelijk te maken, beiderzijds de gehele tuba in te sluiten voor histopathologisch onderzoek.

#### *Literatuurbespreking*

De incidentie van occult ovariumcarcinoom in preventief verwijderde adnexa varieert van 2-3% in grote, meest multicenter series [Finch 2006, Evans 2009, Callahan 2007, Domchek 2010, Rebbeck 2002] tot 7-12% in kleinere single-center series [Leeper 2002, Powell 2005, Rabban 2009]. De variatie is groot en in sommige studies worden ook intraepitheliale afwijkingen meegerekend [Powell 2011]. In

een Nederlandse studie werd in ruim 340 histologische preparaten van RRSO bij asymptomatische screen-negatieve vrouwen het laagste percentage (1,6%) occult carcinoom gevonden, uitsluitend bij *BRCA1*-mutatiedraagsters ouder dan 40 jaar [Reitsma 2013]. De lage incidentie van occult carcinoom in deze studie is te verklaren door het feit dat pre-operatief de aanwezigheid van adnexafwijkingen werd uitgesloten door middel van transvaginale echoscopie en tevens door de lagere gemiddelde leeftijd ten tijde van RRSO (43 jaar) [Reitsma 2013], vergeleken met andere studies (48 jaar) [Leeper 2002, Powell 2005, Rabban 2009, Hirst 2009]. De kans op het vinden van occult carcinoom neemt toe met de leeftijd ten tijde van RRSO en wordt voornamelijk beschreven bij *BRCA1*-mutatiedraagsters > 40 jaar ten tijde van RRSO [Reitsma 2013, Powell 2011, Domcheck 2010].

- Sereus Tubair Intraepitheliaal Carcinoom (STIC) wordt beschouwd als het begin van (in situ) hooggradig sereus adenocarcinoom [Medeiros 2006]. In 3-12% van de RRSO-preparaten worden STICs gevonden, maar dit betreft vaak retrospectieve series waar niet de hele tubae werden ingesloten [Leeper 2002, Calahan 2007, Hirst 2009, Machanda 2011, Carangiu 2006, Powell 2011]. De verwachting is dat wanneer hier in prospectieve series systematischer naar gezocht gaat worden dit percentage veel hoger ligt. Er is geen verschil in histologische morfologie van carcinoom bij *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedraagsters (sereus 67%, mucineus 1%, endometrioid 12%, clear-cell 2%) [Mavaddat 2012].

### Conclusies

	De kans op het vinden van occult (in situ) carcinoom in de tubae neemt toe, wanneer er bij histologisch onderzoek systematisch naar gezocht wordt. <i>Medeiros 2006</i>
	Bij <i>BRCA 1/2</i> -draagsters die een RRSO ondergaan rond de adviesleeftijd is het risico om een occult carcinoom te vinden 1,6-3,1%, waarbij de kans toeneemt met toenemende leeftijd. <i>Finch 2006, Evans 2009, Callahan 2007, Domchek 2010, Rebbeck 2002, Powell 2011, Reitsma 2013</i>
	Het risico op occult carcinoom in <i>BRCA1/2</i> -mutatiedraagsters <40 jaar is nihil. <i>Reitsma 2013</i>

### Overige overwegingen:

Voor Lynch en Peutz-Jehgers zijn geen gegevens bekend over prevalentie van occulte carcinomen in preventief verwijderde adnexen.

## 6.2.4 Rol van uterusextirpatie

### Uitgangsvraag

Is een uterusextirpatie geïndiceerd bij een RRSO?

### Aanbeveling

De werkgroep adviseert om bij *BRCA*-mutatiedraagsters niet standaard een hysterectomie in aanvulling op RRSO uit te voeren.

### Literatuurbespreking

In sommige landen (Israël, Canada, Verenigde Staten) wordt bij vrouwen met een familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom naast een RRSO tevens een hysterectomie uitgevoerd [Leeper 2002]. De argumentatie hiervoor is dat dat de mogelijkheid biedt tot oestrogeen-only hormonale substitutietherapie, met als voordeel dat de kans op mammacarcinoom iets lager is dan in combinatie met progestagenen [Leeper 2002]. Er zijn geen oncologische argumenten voor het verrichten van een uterusextirpatie tijdens RRSO (of daarna). Hoewel hooggradig sereus carcinoom kan voorkomen in de uterus [Roelofs 2012], is er geen bewijs dat dit vaker het geval is bij *BRCA1/2* mutatiedraagsters en ook niet dat een hysterectomie bijdraagt aan de risicoreductie op ovariumcarcinoom, meer dan een

complete RRSO alleen. Ook zijn er geen aanwijzingen dat het in situ laten van de uterus leidt tot een grotere kans op endometriumcarcinoom in de jaren na RRSO [Reitsma 2012]. Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij de uitkomsten en lange-termijn follow-up worden vergeleken tussen BRCA1/2 vrouwen die een RRSO alleen en een RRSO met hysterectomie ondergingen.

Bij vrouwen met Lynch syndroom die in aanmerking willen komen voor preventieve chirurgie is het effectief om naast de RRSO de uterus te verwijderen (Schmeler 2006).

#### Conclusie

	Er geen bewijs dat bij RRSO het verrichten van een hysterectomie bijdraagt aan de risicoreductie op ovariumcarcinoom.
	Bij Lynch syndroom is hysterectomie in combinatie met RRSO effectief in preventie van gynaecologische maligniteit. <i>Schmeler 2006</i>

### 6.3 Effectiviteit en veiligheid

#### *Uitgangsvraag*

Hoe effectief en veilig is een RRSO?

#### *Aanbevelingen*

Vrouwen dienen gewezen te worden op een klein restrisico op het ontstaan van (extraovarieel) ovariumcarcinoom (peritoneaal carcinoom) na RRSO van < 1% tot hooguit enkele procenten, afhankelijk van de leeftijd ten tijde van RRSO.

De werkgroep is van mening dat een tubectomie vooralsnog niet als veilige preventieve operatie aan patiënten kan worden aangeboden.

#### *Literatuurbespreking*

##### Operatieve procedure

De operatieve procedure van laparoscopische RRSO is veilig, met een laag per- en postoperatief complicatierisico (1,3% resp 3,1%) en een lage conversiekans (0,6%) en een korte mediane ziekenhuisopname (1.0 dag; 1-13 dagen) [Kenkhuis 2010]. Kenkhuis onderzocht de korte termijn uitkomsten en de veiligheid van een laparoscopisch uitgevoerde RRSO, in een serie van 159 vrouwen (97 BRCA1, 32 BRCA2 en 30 HBOC) [Kenkhuis 2010].

Voor een overzicht van de gevolgen van preventie chirurgie zie hoofdstuk Korte en lange termijn effecten – na RRSO.

##### Maligniteit na RRSO

De kans op het ontwikkelen van peritoneaal carcinoom na RRSO is erg klein, waarschijnlijk minder dan 1%. Uit een prospectieve studie van Kauf [2002], waarin 98 van de 170 vrouwen kozen voor een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie werd daarna eenmaal peritoneaal kanker waargenomen en driemaal mammacarcinoom. In de groep vrouwen die kozen voor screening werd vier keer ovariumcarcinoom waargenomen, eenmaal peritoneaal kanker en acht keer mammacarcinoom. In de groep die koos voor RRSO daarentegen was niet alleen de incidentie van mammacarcinoom lager, maar ook de tijd tot het ontstaan was langer (HR: 0,25; 95%CI: 0,08-0,74). De kans op het ontwikkelen van primair peritoneaal carcinoom na RRSO werd in het verleden hoger geschat dan tegenwoordig (minder dan 1%) [Rebeck 2002, Domcheck 2010, Bach 2012, Powell 2011, Meeuwissen 2005, Rhiem 2011, Reitsma 2013]. Een deel van de vroegere peritoneaalcarcinomen kwam waarschijnlijk voort uit de niet verwijderde tubae of occulte, niet gedetecteerde carcinomen. In een studie van Carlson (JCO 2008) werd in een serie van 47 patiënten



met primair peritonreaalcarcinoom, histologisch onderzoek verricht van de tubae volgens het SEE-FIM protocol [Medeiros 2006]. In ongeveer de helft van de patiënten werd een STIC aangetroffen; dit suggereert dat de primaire oorzaak van het peritoneaalcarcinoom in de distale tubae gelegen was. In een aantal cases kon ook een identieke p53 mutatie in tuba en peritoneaalcarcinoom worden gevonden [Carlson 2008]. In een Nederlandse studie onder 340 patiënten werd in een geval, 4,5 jaar na RRSO (en preventieve mastectomie) een peritoneaal carcinoom gevonden (0.3%) [Reitsma 2012]. Uit andere studies komen vergelijkbare resultaten [Rebbeck 2002, Olivier 2004, Finch 2006]. De kans op het ontwikkelen van mammacarcinoom na RRSO wordt ongeveer gehalveerd, mits de ingreep wordt uitgevoerd voor aanvang van de menopauze [Finch 2006, Rebbeck 2009]. Anderen vonden een minder hoge risicoreductie op het krijgen van mammacarcinoom na RRSO op premenopauzale leeftijd [Fakkert 2012]. In een grote ge-update serie van Finch werd een reductie in ‘all cause mortality’ van 77% gevonden en een reductie in risico op ovariumcarcinoom van 80% [Finch 2014].

In een studie waarin een Markow simulatie model werd verricht bleek RRSO de meest kosteneffectieve preventieve strategie ter preventie van BRCA-geassocieerd ovariumcarcinoom; tubectomie met verlate oophorectomie werd als alternatief met de hoogste quality-adjusted life expectancy beschreven [Kwon 2013].

### Conclusies

	<p>Risicoreducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij draagsters van een <i>BRCA1/2</i>-mutatie leidt tot een daling van de incidentie van ovariumcarcinoom van 80 tot 96%, met een hogere risicoreductie naarmate de ingreep op jongere leeftijd wordt uitgevoerd <i>Finch 2006, Finch 2014</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat het risico op mammacarcinoom bij BRCA-mutatiedraagsters vermindert, indien de RRSO wordt verricht op premenopauzale leeftijd. <i>Finch JAMA 2006, Rebbeck 2009, Fakkert 2012</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat het restrisico op peritoneaalcarcinoom na RRSO waarschijnlijk &lt; 1% is en lager naarmate de RRSO op jongere leeftijd plaatsvindt. <i>Rebbeck 2002, Domcheck 2010, Bach 2012, Powel 2011, Meeuwissen 2005, Rhiem 2011, Reitsma 2013, Finch 2014.</i></p>
	<p>De reductie in ziekte-specifieke mortaliteit (ten gevolge van ovariumcarcinoom) na RRSO is aangetoond voor draagsters van een <i>BRCA1</i>-genmutatie (Domcheck 2010) en in een grotere studie voor draagsters van een <i>BRCA1</i> en <i>BRCA2</i>-genmutatie <i>Finch 2014</i></p>

### Overwegingen

- Een RRSO is een relatief laag complexe laparoscopische ingreep, die meer complex wordt door het toevoegen van een hysterectomie, zonder bewezen indicatie waarbij tevens het risico op complicaties toeneemt.
- Hoewel er aanwijzingen zijn dat een belangrijk deel van de hooggradige sereuze carcinomen ontstaan in het distale uiteinde van de tubae, is het te vroeg om de ‘tuba hypothese’ om te zetten in beleid en alleen de tubae te verwijderen, om zo de oestrogeendeprivatie van de oophorectomie te voorkomen. De mogelijkheid dat tubaire cellen al lange tijd voor het manifest worden van een carcinoom naar de ovaria (of de vrije buikholte) zijn verspreid maakt het in situ laten van de ovaria riskant. De vooralsnog enige bewezen effectieve preventieve strategie in het voorkomen van ovariumcarcinoom, is een RRSO.
- Een tubectomie kan vooralsnog niet als veilige preventieve operatie aan vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom worden aangeboden.

## 6.4 Counseling

### *Uitgangsvraag*

Wat moet worden besproken tijdens counseling omtrent RRSO?

### *Literatuurbespreking*

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

- Voor de indicatiestelling is besproken dat screening naar vroeg-stadium ovariumcarcinoom onbetrouwbaar is.
- De mate van effectiviteit van RRSO: deze is afhankelijk van de leeftijd van uitvoering. Indien uitgevoerd op de voorgestelde leeftijd is de effectiviteit ongeveer 96%, indien uitstel kan dit afnemen tot 80%.
- De timing van de ingreep op geleide van het absolute risico per jaar, in combinatie met de persoonlijke situatie van patiënte, waarbij voltooiing van het gezin het belangrijkste is.
- Adnexpathologie door middel van echoscopisch onderzoek in combinatie met serum CA125 bepaling dient pre-operatief te zijn uitgesloten.
- De operatie wordt uitgelegd: methode van opereren (in principe per laparoscopie, in dagbehandeling), 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 primair peritoneaal carcinoom (<1%), 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 risicoreducerend effect op ovariumcarcinoom, zoals bij ernstige co-morbiditeit (ernstige COPD, extreme obesitas 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 rol van hormonale substitutie (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').

## H7 KORTE- EN LANGETERMIJNEFFECTEN NA RRSO

### 7.1 Inleiding

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, Michelsen 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, Finch 2011, Michelsen 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, Cohen 2011]. Hormonale suppletie therapie (HST) na de menopauze is geassocieerd met een afname van het risico op osteoporotische fracturen bij vrouwen [Hippesley-Cox 2009]. Een vervroegde, iatrogene menopauze lijkt ook het risico op cardiovasculaire problemen te verhogen [Atsma 2006, Santen 2010, Rocca 2009], wat in positieve zin wordt beïnvloed door langdurige oestrogeen toediening te starten kort na de overgang [Schierbeck 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, Rocca 2009], maar dit wordt door anderen tegengesproken [Michelsen 2009]. In het algemeen wordt consistent gevonden dat vroegtijdige of vroege menopauze gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit [Shuster 2008]. Het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) vermindert de ernst en frequentie van climacteriële klachten, maar neemt niet alle symptomen weg [Santen 2010, Shuster 2008, Madalinska 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.

## 7.2 Kortetermijneffecten na RRSO

### *Uitgangsvraag*

Wat dient te worden besproken tijdens counseling over kortetermijneffecten van RRSO?

### *Aanbevelingen*

De werkgroep adviseert vrouwen voorafgaand aan de RRSO te informeren over de climacteriële klachten (opvliegers, nachtelijk transpireren etc.) die kunnen optreden na de ingreep.

De werkgroep adviseert om voor de ingreep te bespreken welke mogelijkheden er zijn om met de klachten om te gaan, met name het wel of niet gebruiken van hormonale substitutie.

Vrouwen jonger dan 45 jaar én zonder mammacarcinoom (of andere risicofactoren) in de voorgeschiedenis, wordt geadviseerd om na RRSO HST te gaan gebruiken.

- Als het borstweefsel intact is, dan heeft tibolon de voorkeur.
- Na risicoreducerende mastectomie heeft een oestrogenen/progestagenen-combinatie de voorkeur.
- Indien de uterus verwijderd is, heeft een oestrogeen-only-preparaat de voorkeur.

Vrouwen met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, vrouwen ouder dan 50 jaar ten tijde van RRSO en/of vrouwen met andere contra-indicaties, worden geadviseerd geen HST te gebruiken.

Vrouwen in de leeftijd tussen 45-50 jaar na RRSO wordt geadviseerd om het wel of niet gaan gebruiken van HST te overleggen met hun arts, waarbij de mate van overgangsklachten moet worden meegewogen (shared decision making).

De duur van de HST-behandeling wordt in een gesprek tussen de vrouw en haar behandelend arts besproken en in principe gecontinueerd tot de leeftijd van 45-50 jaar.

Indien mammacarcinoom wordt vastgesteld ten tijde van HST-gebruik, dient het HST-gebruik meteen gestaakt te worden.

De werkgroep adviseert om met vrouwen, met name met hen die niet in aanmerking komen voor HST de volgende adviezen te bespreken om de climacteriële klachten te verminderen:

- Een gezonde leefstijl met betrekking tot hart, bloedvaten en botten, d.w.z. niet roken, beperkt alcoholgebruik, regelmatig bewegen en voor de botten bij voorkeur bewegen met axiale belasting, voldoende zonlicht en voedingsadviezen.
- Het is de moeite waard om uit te zoeken of aanpassen van leefstijl (alcoholconsumptie, stoppen met roken, meer bewegen en eventueel afvallen) effect heeft op het aantal opvliegers en haar welbevinden.
- Mindfulness, cognitieve gedragstherapie en/of fysieke activiteit kunnen voor sommige vrouwen verbetering van climacteriële klachten geven.

De werkgroep is van mening dat in geval van contra-indicatie voor HST bij hinderlijke opvliegers niet-hormonale medicamenteuze middelen te overwegen zijn. Clonidine is middel van eerste keus, waarna SSRI (dan voorkeur voor venlafaxine, in verband met enzym-interactie in combinatie met tamoxifen) of gabapentine geprobeerd kan worden.

### 7.2.1 Leefstijladviezen

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de invloed van leefstijl factoren op opvliegers, maar niet specifiek voor vrouwen die een RRSO hebben ondergaan. Het is niet aangetoond dat hetzij meer, hetzij minder lichaamsbeweging een vermindering van opvliegers geeft [Daley 2007]. De bevindingen met betrekking tot het gebruik van alcohol in relatie tot het aantal opvliegers spreken elkaar tegen en studies naar het effect van verandering in alcoholconsumptie zijn evenmin beschikbaar [Schilling 2009, Ziv-Gal 2009]. Wel zijn er aanwijzingen dat vrouwen die roken meer last hebben van opvliegers dan vrouwen die niet roken. Of stoppen met roken effectief is op aantal en ernst van de opvliegers is niet bekend [Ziv-Gal 2009, Sturdee 2011]. Vrouwen met een hoge BMI (> 25) hebben meer last van opvliegers dan vrouwen met een BMI < 23. Het is niet bekend of afvallen een vermindering van het aantal opvliegers geeft [Mijatovic 2012]. Verschillende alternatieve therapieën zijn onderzocht, onder andere mindfulness [Carmody 2011, Maki 2011], acupunctuur [Maki 2011] en yoga [Vaze 2010]. De effecten van deze therapieën zijn niet goed te duiden, door slechte studie opzet, kleine patiënten-aantallen en doordat een aantal behandelingen niet het aantal opvliegers vermindert, maar de ondervonden hinder probeert te beperken. In een Nederlandse studie werd het effect van cognitieve gedragstherapie en/of sport onderzocht op de beleving van menopauzale klachten geïnduceerd door borstkankerbehandeling. De interventies hadden beide effect op opvliegers en nachtzweeten en, in mindere mate, op seksualiteit en fysiek functioneren na 12 weken en 6 maanden. Op de lange termijn is het effect niet bekend en met name de mate van adherentie aan de interventie bleek een probleem [Duijts 2012]. Met de vrouw kan besproken worden dat het de moeite waard is om uit te zoeken of zij zelf ervaart of aanpassen van leefstijl (alcoholconsumptie, stoppen met roken, meer bewegen en eventueel afvallen) effect heeft op het aantal opvliegers en haar welbevinden.

### 7.2.2 Medicatie tegen opvliegers

#### Niet-hormonale therapie

Studies naar de invloed van niet-hormonale therapie voor de behandeling van climacteriële klachten bij vrouwen na een RRSO ontbreken. Wel is er een aantal studies gedaan naar de effectiviteit van niet-hormonale behandeling van opvliegers bij (ook jonge) vrouwen met een contra-indicatie voor hormonale substitutie (na mammacarcinoom) [Loprinzi 2000, Loprinzi 2001, Buijs 2009, Mom 2006, Nelson 2006, Cheema 2007]. De verschillende, niet-hormonale medicamenteuze regimes die onderzocht zijn voor behandeling van climacteriële klachten zijn:

- clonidine,
- selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's, zoals paroxetine, venlafaxine, fluoxetine),
- gabapentine
- diverse homeopathische preparaten.

Van alle preparaten is een effectiviteit van 30% als placebo-effect te verwachten [Mom 2006]. Er is één meta-analyse [Nelson 2006] verricht naar de effectiviteit van niet-hormonale behandeling van opvliegers, en één review waarbij de auteurs specifiek vermeldden dat zij geen meta-analyse konden verrichten i.v.m. heterogeniteit van de beschikbare studies [Cheema 2007]. In het algemeen is de duur van het gebruik in de studies beperkt (meestal 1 tot 3 maanden) en staakt 20-30% van de vrouwen de medicatie (ook de placebo) vroegtijdig vanwege bijwerkingen [Nelson 2006]. In de meta-analyse van Nelson zijn alleen placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies geselecteerd en wordt het effect van de behandeling weergegeven in een gemiddeld verschil in aantal opvliegers per dag. In het algemeen geldt dat de niet-hormonale behandelingen matig effectief zijn, met ten opzichte van placebo een afname van het aantal opvliegers met één of twee per dag. Of dit significante effect ook klinisch relevant is en opweegt tegen het gebruik van de preparaten, is ter beoordeling van de vrouw.

### *Clonidine*

Clonidine is een centraal werkend antihypertensivum dat ook het effect van vaatvernauwende en vaatverwijdende stimuli vermindert, met hierdoor mogelijks het effect op de opvliegers. De dosis die bij behandeling van opvliegers wordt gebruikt is veel lager dan bij gebruik als antihypertensivum, en bedraagt 2 dd 50-75 mcg. In de meta analyse wordt een afname van het aantal opvliegers per dag van -1.63 (95%CI -2.76 tot -0.50) ten opzichte van placebo gemeld. Er zijn geen gegevens over het effect van langdurig gebruik van clonidine op aantal en intensiteit van de flushes [Nelson 2006, Cheema 2007].

### *SSRI's*

Van de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) lijkt paroxetine effectief. In een studie van goede kwaliteit waarbij paroxetine (12.5 mg/d of 25 mg/d) werd vergeleken met placebo ervoeren de vrouwen met paroxetine minder opvliegers (3.2-3.3 vs 1.8 minder opvliegers) [Stearns 2003]. In de meta-analyse werd een gunstig effect gevonden ten opzichte van placebo, waarbij paroxetine een grotere afname van het aantal opvliegers per dag liet zien (-1.66 (95%CI -2.43 tot -0.89)). Geadviseerd wordt de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken om bijwerkingen te minimaliseren, bijvoorbeeld paroxetine 1dd 20 mg [Nelson 2006, Cheema 2007]. In combinatie met tamoxifen moet het gebruik van paroxetine en fluoxetine vermeden worden in verband met een krachtige remming van Cyp2D6 (enzym dat nodig is voor tamoxifen metabolisering). Het effect op het aantal opvliegers per dag, zoals aangegeven in het artikel van Nelson, bedroeg voor venlafaxine (dosering 37.5-75 mg) -0.49 (-2.40 tot 1.41), voor fluoxetine -1.37 (-3.03 tot 0.29) en voor Citalopram -0.20 (-1.45 tot 1.05), en was dus niet significant beter dan placebo in het verminderen van het aantal opvliegers per dag [Nelson 2006]. In een Nederlandse dubbelblinde cross-over studie bij patiënten met mamma carcinoom en flushes werden venlafaxine en clonidine getest. De effectiviteit van beide middelen verschilde niet; met een reductie van de opvliegers van 55% voor clonidine en 49% voor venlafaxine. Meer vrouwen stopten de medicatie vanwege bijwerkingen tijdens venlafaxine (14/59) dan tijdens clonidine gebruik (5/53) [Buijs 2009].

### *Gabapentine*

Over het gebruik van gabapentine (GABA) werden meerdere artikelen en reviews geschreven [Brown 2009, Toulis 2009, Hayes 2011, Nelson 2006]. De gevonden studies rapporteren over kleine aantallen participanten, en relatief kort gebruik. Voorts laten de gerapporteerde studies een wijde spreiding zien in de afname van het aantal opvliegers met 20-30% [Toulis 2009] tot 45-71% [Hayes 2011]. De onderzochte dosering varieerde van 900 to 2400 mg per dag (in de Nederlandse richtlijn mamma carcinoom wordt 300 – 900mg per dag aanbevolen). In de eerste twee weken rapporteerden veel vrouwen bijwerkingen zoals duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid. In de groep vrouwen die doorging met de medicatie was het aantal bijwerkingen na 4 weken gebruik vergelijkbaar met die bij vrouwen die placebo kregen, met een positief effect op het aantal opvliegers (afname met 24% (-16 tot -31%)). In de meta-analyse van Nelson wordt vermeld dat gabapentine leidt tot een afname van het aantal opvliegers per dag met -2,05 (95%CI: -2,08 tot -1,30) ten opzichte van placebo.

### *Homeopathische preparaten en fyto-oestrogenen*

In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een homeopathisch product, BRN-01, (versus placebo) werd een afname gezien in de "hot flash score" (een maat voor de last van opvliegers, namelijk het product van het aantal en de ernst van de opvliegers). In beide armen verbeterde de kwaliteit van leven tijdens de 12 studieweken significant [Colau 2012]. Goed en uitgebreid onderzoek naar homeopathische middelen ontbreekt [Borrelli 2010] of toont geen hogere effectiviteit dan placebo [Rada 2010].

In een Cochrane review uit 2007 wordt geconcludeerd dat fyto-oestrogenen niet effectief zijn voor de behandeling van opvliegers [Lethaby 2007]. Wel geldt voor alle middelen een placebo-effect van ongeveer 30%. Of deze middelen veilig voorgeschreven kunnen worden bij vrouwen met

mammacarcinoom is niet onderzocht [The North American Menopause Society 2011, Borrelli 2008]. Terughoudendheid in het gebruik van deze middelen bij mammacarcinoom patiënten is geboden, aangezien resultaten uit een in vitro studie laten zien dat fyto-oestrogenen een stimulerende werking hebben op mammacarcinoomcellen [Helferich 2008].

Andere middelen die zijn bestudeerd zijn de rode klaver isoflavonen, stoffen met een zwak oestrogene werking. Het effect op het aantal opvliegers per dag, zoals waargenomen bij placebo-gecontroleerd onderzoek, was niet significant: promensil  $-0.59$  ( $-1.84$  tot  $0.67$ ) en voor rimostil  $+0.11$  ( $-1.51$  tot  $0.74$ ). Soja isoflavonen zijn in verschillende doseringen en voor een verschillende behandelingsduur gebruikt. In de trial waarbij deze middelen gedurende 12-16 weken voorgeschreven werden, werd (net) een significant effect gezien op het aantal opvliegers per dag, nl  $-0.97$  ( $-1.82$  tot  $-0.12$ ), terwijl bij een gebruiksduur van 6 maanden het waargenomen effect iets groter was, nl.  $-1.22$  ( $-2.02$  tot  $-0.42$ ) [Nelson 2006].

In geval van contra-indicatie voor HST (na mammacarcinoom) zijn in geval van hinderlijke opvliegers niet-hormonale medicamenteuze middelen te overwegen. Clonidine is middel van eerste keus, waarna SSRI (dan voorkeur voor venlafaxine, in verband met enzym-interactie in combinatie met tamoxifen) of gabapentine geprobeerd kan worden [Buijs 2009].

#### Hormonale suppletie therapie na RRSO

Het is bewezen dat hormonale suppletie therapie (HST) met name effectief is in de behandeling van opvliegers en 75% effectiever dan placebo [Macennan 2004, Farquhar 2009, Finch 2011]. Er bestaat in het algemeen terughoudendheid in het voorschrijven van HST bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom.

Argumenten voor HST na RRSO zijn:

- Niet alleen kwantiteit van leven maar ook kwaliteit van leven is doel van de counseling en zorg;
- De normale dosering van HST is aanzienlijk lager dan de fysiologische concentraties oestradiol bij premenopauzale vrouwen [Ibeanu 2011];
- De sterk verhoogde kans op mammacarcinoom bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters zou bijna niet verder verhoogd kunnen worden met het gebruik van hormonale substitutie (ten opzichte van de eigen cyclus);
- Mammacarcinomen bij vrouwen met een *BRCA1*-mutatie zijn meestal oestrogeen- en/of progesteronreceptor-negatief, en bij *BRCA2* mutatiedraagsters meestal hormoonreceptor-positief (75%). Boven de 60 jaar daalt de incidentie van ER-negatieve tumoren bij *BRCA1*, terwijl dit stijgt bij *BRCA2*-mutatiedraagsters [Mavaddat 2012].

Tegenstanders van hormonale substitutie geven aan dat de kans op (primair) mammacarcinoom na RRSO afneemt, met name indien verricht bij pre-menopauzale vrouwen [Eisen 2005, Rebbeck 2009, Domchek 2010]. Landurige toevoeging van HST doet dat beschermend effect van RRSO deels teniet; kortdurende toevoeging houdt het effect in stand. Zonder HST wordt optimaal gebruik gemaakt van het beschermend effect van RRSO op de incidentie van mammacarcinoom [Rebbeck 2005]. Het risicoreducerend effect van RRSO op de mammacarcinoom-incidentie geldt ook voor *BRCA1*-mutatiedraagsters, die voornamelijk een hormoonreceptor-negatief mammacarcinoom ontwikkelen [Eisen 2005], suggestief voor een rol van oestrogenen bij de ontwikkeling van borstkanker.

Nederlands onderzoek liet echter een beperktere afname zien van de incidentie van mammacarcinoom na RRSO, dan in de eerder genoemde studies. Met name bij *BRCA1*-mutatiedraagsters bleef de incidentie van mammacarcinoom ook na RRSO hoog [Fakkert 2012]. Wisselende resultaten uit verschillende studies [Fakkert 2012] kunnen verklaard worden door verschillen in studie-opzet, studiegroepen (wel of geen voorgeschiedenis van borstkanker), aantallen patiënten, en follow-up periode.

Het effect van gebruik van HST na RRSO op het risico op mammacarcinoom verschilt in de verschillende studies. Rebbeck [2005] vond dat kortdurend HST-gebruik geen significante verandering gaf van het risico op mammacarcinoom (HR 1.35; 95% CI 0.16-11.58) [Rebbeck JCO 2005]. Anderen vonden dat HST een deel van de risicoreductie op mammacarcinoom teniet doet [Armstrong 2004].

Niet alleen de reductie van de incidentie van mammacarcinoom moet worden meegewogen in de beslissing om al dan niet HST voor te schrijven, maar ook kwaliteit van leven en bijwerkingen op de langere termijn. Studies in de algemene populatie hebben aangetoond dat de leeftijdspecifieke mortaliteit hoger is bij vrouwen na een vroege (iatrogene) menopauze, vooral als ze geen HST krijgen [Shuster 2008]. Er zijn geen duidelijke redenen om ervan uit te gaan dat dit niet zou gelden voor BRCA-draagsters. Een Deense studie liet een reductie in cardiovasculaire events zien, zonder toename van kankerincidentie bij een groep gezonde vrouwen van 45-58 jaar die kort na de menopauze (< 7 maanden) waren gestart met HST [Schierbeck 2012]. Bij vrouwen met een BRCA-mutatie is dit niet onderzocht. Wel is bekend dat de leeftijdspecifieke mortaliteit afneemt na RRSO, ook als er geen HST wordt voorgeschreven, hetgeen wordt toegeschreven aan de reductie van het risico op ovarium- en in mindere mate mammacarcinoom [Domchek 2010].

In het algemeen wordt wel HST voorgeschreven na RRSO beneden de leeftijd van 45 jaar, vanwege bovengenoemde effecten, maar niet aan vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van mammacarcinoom. De voor- en nadelen van HST en de duur van het gebruik is een onderwerp dat door de artsen met de betreffende vrouwen dient te worden besproken, waarbij onderscheid gemaakt dient te worden tussen vrouwen met en vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Een deel van de vrouwen voelt zich bij het nemen van een beslissing over HST gesteund door interactie met specifieke 'peer'groepen op internet, te vinden via [www.brca.nl](http://www.brca.nl) [Kenen 2007].

Met betrekking tot het voorschrijven van HST na RRSO op premenopauzale leeftijd zijn er met betrekking tot het risico op (recidief) mammacarcinoom drie verschillende groepen te onderscheiden:

- vrouwen met doorgemaakt mammacarcinoom
- vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, zonder risicoreducerende mastectomie in de voorgeschiedenis,
- vrouwen met een initieel verhoogd risico op mammacarcinoom, die een risico reducerende mastectomie hebben ondergaan.

Daarnaast moet bij de keuze van het HST-preparaat rekening gehouden worden met het aan- of afwezig zijn van de uterus. In geval van afwezige uterus wordt oestrogeen-only (zonder progestageen) voorgeschreven, omdat dit een minder groot risico geeft op mammacarcinoom. Voor vrouwen die in verband met Lynch syndroom uterus en adnexa laten verwijderen bestaat geen contra-indicatie voor HST-gebruik, in principe tot de leeftijd van ongeveer 50 jaar.

#### *Vrouwen met doorgemaakt mammacarcinoom*

Er zijn geen studies beschikbaar naar de effecten van HST op recidief mammacarcinoom specifiek bij de groep *BRCA*-mutatiedraagsters met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Alle vrouwen die eerder een mammacarcinoom doormaakten, wordt het gebruik van HST afgeraden [[richtlijn mammacarcinoom](#)]. In een meta-analyse betreffende het effect van HST na mammacarcinoom [Col 2005] werd een tegengesteld effect gevonden tussen observationele studies en gerandomiseerde studies, namelijk een afname van recidief ziekte bij het gebruik van HST in de observationele studies (RR 0.64, 95%CI:0.50-0.82) en een toename van de recidiefkans in de gerandomiseerde onderzoeken (RR 3.41, 95%CI:1.59-7.33). De verklaring voor deze discrepantie is gelegen in de selectiebias in de observationele studies, waarbij patiënten met een hoge recidiefkans minder vaak HST voorgeschreven kregen of zelf niet kozen voor HST. De auteurs zelf geven aan dat enkel resultaten uit gerandomiseerde studies valide zijn. Een Scandinavische gerandomiseerde studie naar het gebruik van HST bij vrouwen met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis werd in 2003 voortijdig gestopt in verband met een onacceptabel hoge incidentie van recidief mammacarcinoom bij vrouwen die HST gebruikten [Holmberg 2004]. In de gerandomiseerde LIBERATE studie werd aangetoond dat de kans op recidief mammacarcinoom (met name metastasen op afstand) significant



toenam bij gebruik van tibolon versus placebo. Ook deze studie werd om die reden voortijdig gestopt [Kenemans 2009]. Pogingen om een subgroep patiënten te identificeren die zonder risico HST zou kunnen gebruiken (bv. hormoonreceptor-negatief, okselklier negatief) werden niet valide bevonden in verband met de grootte van de subgroepen en onvoldoende statistische power [Kenemans 2009].

Een aparte groep vrouwen zijn de vrouwen met een doorgemaakt ER negatief mammacarcinoom en status na risicoreducerende salpingo-oöphorectomie en bilaterale mastectomie. Vrouwen die vanwege een *BRCA1*-mutatie een indicatie hebben voor een RRSO beneden de 40 jaar, hebben vaak veel klachten van oestrogeenderving in de vorm van psychoseksuele gevolgen, opvliegers en gewrichtsklachten [Madalinska 2005]. Na mammacarcinoom (ongeacht hormoonreceptorstatus) bestaat er in principe een contra-indicatie voor HRT. Er zijn geen literatuurdata over het effect van HST bij deze kleine subgroep. In geval van grote effecten op de kwaliteit van leven is het aan de patiënte om samen met haar arts(en) een afweging te maken van de risico's (meer kans op uitzaaiingen mammacarcinoom) en de baten (kwaliteit van leven). Het verdient in alle situaties aanbeveling om eerst te zoeken naar niet-hormonale beïnvloeding van de klachten [Buijs 2009, Duijts 2012]. In geval van seksuele problemen (vaginale pijn of droogheid en libidoverlies) kan gestart worden met lubricantia of glijmiddelen, en in geval van onvoldoende resultaat voor een korte kuur lokale oestriol voor de duur van 6 weken. Hoewel er geen studies zijn die veiligheid van lokale oestriol aantonen, is op grond van de lage potentie van E3, de lokale applicatie en het kortdurend gebruik, geen (groot) effect op het risico op (recidief) mammacarcinoom te verwachten [Lammerink 2012, Hickey 2008].

#### *Vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, zonder risicoreducerende mastectomie in de voorgeschiedenis*

De beschikbare literatuur voor deze groep betreft een prospectieve cohort studie [Rebbeck 2005] en een risico-modelling studie [Armstrong 2004]. In de prospectieve cohort studie met 462 *BRCA*-mutatiedraagsters werd na de RRSO een vermindering van het risico op mammacarcinoom gezien (HR 0,40, 95%CI, 0,18- 0,92), en het gebruik van HST na RRSO had geen significant effect op het mammacarcinoom risico (HR 0,37, 95%CI: 0,14- 0,96) [Rebbeck 2005]. Armstrong verrichtte een modelmatige decision analysis studie (Markov model, op basis van epidemiologische data) naar het effect van RRSO en HST gebruik bij *BRCA*-mutatiedraagsters ten aanzien van mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, coronaire aandoeningen, veneuze trombose en osteoporose (CVA was geen eindpunt). RRSO was geassocieerd met overlevingswinst (range 3,34-4,65 jaar, groter in geval van jongere leeftijd RRSO), ongeacht wel/niet gebruik van HST. HST-gebruik gaf kleine veranderingen in levensverlenging (+0.17 tot -0.34 jaar) in het geval van gebruik tot het 50e levensjaar, en was geassocieerd met vermindering van overlevingswinst bij langduriger gebruik (-0.79 tot -1.09 jaar). In een andere matched case-control studie [Eisen 2008] bij 472 postmenopauzale *BRCA1* mutatie draagsters werd gevonden dat gebruik van HST het risico op mammacarcinoom niet negatief beïnvloedde ten opzichte van geen gebruik van HST (OR 0.58, 95%CI:0.35–0.96). Bij de kleine groep vrouwen met een *BRCA1*-mutatie met een chirurgisch geïnduceerde menopauze (na RRSO, n=62) was de OR voor mammacarcinoomrisico bij gebruik van HST 0.48 (95%CI: 0.19-1.21), en dus niet significant anders dan voor de vrouwen die een natuurlijke menopauze hadden ervaren [Eisen 2008]. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies.

De nog lopende Nederlandse HIRISE studie hoopt in 2015 antwoord te geven op de vraag of HST na RRSO een verandering geeft van de densiteit van het borstklierweefsel (als surrogaat voor borstkankerrisico) en kwaliteit van leven, bij hoog risico vrouwen met intact borstklierweefsel.

#### *Vrouwen met een initieel verhoogd risico op mammacarcinoom, die een risicoreducerende mastectomie hebben ondergaan.*

Studies die specifiek kijken naar mammacarcinoom risico bij gezonde mutatie draagsters die kozen voor een profylactische mastectomie en het gebruik van HST zijn niet beschikbaar. De kans op een primair mammacarcinoom na profylactische mastectomie is sterk verlaagd met 90-100% afhankelijk van de leeftijd ten tijde van de operatie [Salhab 2010, Skytte 2011, Heemskerk 2013], en dus lager

dan het populatierisico. In de Nederlandse studie wordt bij een follow-up van 6.3 jaar na preventieve mastectomie geen primair mammacarcinoom gevonden (incidentie 0 versus 28 per 1000 PYO), met een trend voor een verbeterde overleving [Heemskerk 2013]. Rekening houdende met de data over de invloed van HST bij mutatie draagsters met intact borstklierweefsel en de resultaten over het risico op borstkanker na preventieve mastectomie is er derhalve geen contra-indicatie voor gebruik van HST bij deze groep vrouwen (in principe niet langer dan tot de leeftijd van 50 jaar).

#### *Keuze van hormonale preparaat*

Verschillende preparaten en toedieningswegen van HST zijn beschikbaar; oraal, transdermaal, een combinatie van orale oestrogenen met lokaal progestagenen (via een IUD), en overige preparaten zoals tibolon. Wanneer de uterus nog in situ is, dienen oestrogenen in combinatie met progestagenen, sequentieel of cyclisch, gegeven te worden omdat het risico op endometriumcarcinoom anders toeneemt. Het lijkt erop dat juist de progestagenen verantwoordelijk zijn voor een verhoging van het risico op mammacarcinoom [Chebowski 2003, Beral 2003, Anderson 2004]. Een mogelijkheid is om naast orale of transdermale oestrogenen een levonorgestrelhoudend spiraal te gebruiken om het baarmoederslijmvlies te beschermen. Het is niet bekend wat het effect is van dit spiraaltje op het risico op mammacarcinoom, maar gezien de lage serumspiegel van progestageen bij gebruik van levonorgestrelhoudend IUD is geen groot effect te verwachten.

Het steroid tibolon heeft oestrogene, progestagene en androgene activiteit. Het stimuleert het endometrium niet en kan daarom zonder progestativum gegeven worden. Tibolon 2.5 mg/dag geeft vooral in het eerste jaar minder doorbraakbloedingen dan sequentieel gecombineerde oestrogenen met progestagenen [Formoso 2012, Hammar 2007, Al-Azzawi 1999]. In een review werd gesuggereerd dat tibolon mogelijk minder effectief is in het verlichten van de climacteriële klachten dan de combinatiepreparaten [Formoso 2012], terwijl anderen dit niet vonden [Hammar 2007, Al-Azzawi 1999]. Tibolon heeft door de androgene component mogelijk een gunstiger effect op het libido [Ziaei 2010, Wu 2001, Nijland 2009]. Een ander voordeel van tibolon is dat het de densiteit van het borstweefsel niet verhoogt, waardoor de beoordeelbaarheid van het mammogram niet verandert [Valdivia 2004, Lundstrom 2002, Colacurci 2001]. De actuele beschikbaarheid van preparaten is te vinden in het farmacotherapeutisch kompas.

#### *Duur van HST-gebruik na RRSO*

Als postmenopauzale vrouwen boven de 50 jaar na een natuurlijke menopauze HST gebruiken vanwege climacteriële klachten, verhogen zij hun relatief risico op mammacarcinoom en wordt geadviseerd om het gebruik te herevalueren na één jaar om te bepalen of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is [Sturdee 2011, Mijatovic 2012]. Vrouwen die HST gebruiken omdat zij al op jonge leeftijd in de overgang zijn gekomen (POF, prematuur ovarieel falen), wordt over het algemeen geadviseerd om HST te gebruiken om de oestrogeendering op te vangen en pas te stoppen rond de leeftijd waarop vrouwen normaliter in de overgang komen (omstreeks 50 jaar) [NVOG richtlijn POF 2005, Eisen 2008].

Voor *BRCA1/2* mutatie draagsters met een (initieel) verhoogd risico op mammacarcinoom die als gevolg van een RRSO vroegtijdig, acuut in de overgang komen, is er weinig onderzoek gedaan naar de duur van HST-gebruik. Indien HST gebruikt wordt in verband met menopauzale klachten en ter preventie van lange termijn effecten, is het rationeel om bij vrouwen na een risicoreducerende mastectomie tot de leeftijd van 45-50 jaar door te gaan, hetgeen ook overeenkomt met de literatuurgegevens en de adviezen van andere onderzoeksgroepen. Vrouwen die gebruik willen maken van het risicoreducerend effect van de RRSO op de kans op mammacarcinoom, kunnen overwegen het HST-gebruik voor hun 50<sup>e</sup> jaar te staken, om zo nog een deel van de risicoreductie 'mee te pakken'. Waarschijnlijk wegen bij de meeste vrouwen de voordelen van HST op tegen de effecten van een acute, voortijdige overgang, maar precieze data ontbreken. Langer doorgaan dan tot de leeftijd van de natuurlijke menopauze wordt afgeraden, in verband met een toename van het relatieve risico op mammacarcinoom ten opzichte van leeftijdsgenoten in een zelfde situatie.

### Contra-indicaties voor HST

Trombo-embolische processen in de anamnese, oestrogeenafhankelijke tumoren (lever-, endometrium-, mammacarcinoom), acute leveraandoeningen en porfyrie vormen een contra-indicatie voor HST met oestrogenen. In geval van een voorgeschiedenis met een oestrogeengevoelige maligniteit (endometriumcarcinoom) kan overwogen worden HST in de vorm van progestagenen voor te schrijven.

### Conclusies

	Vroegtijdige of vroege menopauze gaat gepaard met een verhoogde kans op mortaliteit. <i>Shuster 2008</i>
	Het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) vermindert de ernst en frequentie van climacteriële klachten, maar neemt niet altijd alle symptomen weg. <i>Santen 2010, Shuster 2008, Madalinska 2006</i>
	Het is aannemelijk dat verschillende leefstijlfactoren (roken, alcoholgebruik, beweging, verhoogde BMI) een effect hebben op het aantal en de ernst van opvliegers. <i>Daley 2007, Ziv-Gal 2009, Sturdee 2011</i>  Het is niet duidelijk in hoeverre interventie op de genoemde leefstijl factoren effect heeft op het aantal en de hinder van opvliegers. <i>Schilling 2009, Ziv-Gal 2009, Sturdee 2011, Mijatovic 2012</i>
	HST gebruik na mammacarcinoom wordt ontraden in verband met een verhoogd risico op recidief mammacarcinoom (met name metastasen). <i>Holmberg 2004, Kenemans 2009, Richtlijn Mammacarcinoom 2012</i>
	Alternatieve therapieën (acupunctuur, homeopathie, isoflavonen, fyto-oestrogenen) zijn niet bewezen effectief. <i>Carmody 2011, Maki 2011, Vaze 2010, Cola 2012, Nelson 2006, Cheema 2007, Lethaby 2007</i>
	Het placebo-effect van alle preparaten tegen opvliegers is ongeveer 30%.  In het algemeen geldt dat niet-hormonale behandelingen (clonidine, gabapentine, venlafaxine) tegen opvliegers matig effectief zijn (reductie van 40-50%), ten opzichte van placebo. <i>Mom 2006, Nelson 2006, Cheema 2007, Toulis 2009, Hayes 2011, Brown 2009, Nelson 2006, Buijs 2009</i>
	Het is aangetoond dat Serotonine heropnameremmers (SSRI's) het aantal en de ernst van opvliegers verminderen met 40-50%. <i>Buijs 2009; Loprinzi 2011, Boekhout 2011; Nelson 2006</i>
	De werkgroep is van mening dat de veiligheid van isoflavonen en fyto-oestrogenen niet voldoende is onderzocht bij vrouwen met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis.
	Het is aangetoond dat HST met gecombineerd oestrogenen en progestagenen 75% effectiever is in de behandeling van opvliegers en nachtelijk zweten dan placebo. <i>Macennan 2004, Farquhar 2009, Finch 2011</i>
	Er zijn aanwijzingen dat tibolon minder effectief is in het verlichten van de climacteriële klachten dan oestrogeenbevattende schema's. <i>Formoso 2012, Hammar 2007, Al-Azzawi 1999</i>
	Bij <i>BRCA</i> -mutatiedraagsters zonder mammacarcinoom is er geen contra-indicatie voor gebruik van HST na RRSO.  HST bij <i>BRCA</i> -mutatiedraagsters na RRSO op premenopauzale leeftijd, doet een deel van het risicoreducerend effect op mammacarcinoom teniet.  Het is aannemelijk dat kortdurend HST-gebruik na RRSO het risico op het ontstaan van

	<p>primair mammacarcinoom bij vrouwen met een <i>BRCA1/2</i> mutatie niet verandert ten opzichte van haar eigen cyclus <i>Rebbeck 2005</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat het beschermend effect van RRSO op het risico op mammacarcinoom door kortdurend HST niet <i>volledig</i> teniet gedaan wordt. <i>Rebbeck 2005, Armstrong 2004</i></p> <p>De duur van HST-gebruik is een keuze van de patiente en haar arts. Kortere gebruik dan tot het 50<sup>e</sup> levensjaar leidt tot een lagere kans op mammacarcinoom.</p>
	<p>Gezien de conversie van androgenen naar oestrogenen worden androgenen afgeraden bij de behandeling van seksuele problemen bij vrouwen die eerder voor mammacarcinoom zijn behandeld.</p>

#### *Overwegingen*

Mindfulness en cognitieve gedragstherapie kan voor sommige vrouwen verbetering geven van (het omgaan met) climacteriële klachten [Duijts 2012].

Tibolon heeft weinig stimulerend effect op borstklierweefsel en verhoogt de mammografische densiteit niet. Tibolon is effectiever op libidoverlies dan combinatiepreparaten [Nijland 2009], maar daarentegen mogelijk minder effectief op de climacteriële klachten en is duurder.

In geval van status na mastectomie is een combinatiepreparaat middel van eerste keuze (oestradiol/progesteron).

### **7.3 Psycho-seksuele problemen**

#### *Uitgangsvraag*

Wat dient te worden besproken tijdens counseling over de effecten van RRSO op het gebied van psycho-seksuele functie?

#### *Aanbevelingen*

<p>Geadviseerd wordt vrouwen voorafgaand aan de RRSO te informeren over de bijwerkingen van acute menopauze op vaginale atrofie en libido.</p>
--

#### *Literatuurbespreking*

Een grote meerderheid van de vrouwen (79-97%) geeft aan tevreden te zijn na RRSO [Madalinska 2005, Hallowell 2001, Meiser 2000]. Ontevredenheid met RRSO was voornamelijk het gevolg van seksuele problemen (vaginale droogheid, verminderd seksueel verlangen, opwinding, orgasme). In een prospectieve observationele studie werden 114 vrouwen die een RRSO ondergingen, voorafgaand aan en 1 jaar na de ingreep, ondervraagd over hun seksueel functioneren. Bij de 75 vrouwen die premenopauzaal waren voor RRSO (gemiddeld 44.7 jaar, range 35–53) gebruikte 38% HST na de RRSO, en werd na een jaar een afname in plezier en frequentie van seks gezien en een toename van lichamelijk ongemak zoals vaginale droogheid en dyspareunie. Bij vrouwen die pre-operatief al postmenopauzaal waren (gemiddeld 52.7 jaar, range 37–69) gebruikte 10% HST, en was het verschil in genoemde klachten na RRSO niet statistisch significant [Finch 2011]. Ook enkele retrospectieve studies laten zien dat premenopauzale vrouwen na RRSO seksueel slechter gaan functioneren [Elit 2001, Madalinska 2005]. In de retrospectieve studie van Madalinska werd het seksueel functioneren van 164 vrouwen die RRSO ondergingen vergeleken met dat van 286 vrouwen die kozen voor gynaecologische screening. Vrouwen die een RRSO ondergingen hadden vaker dan

de vrouwen die gescreend werden klachten van opvliegers, vaginale droogheid en dyspareunie (P0.01). De RRSO groepen die wel (47%) of geen HRT gebruikten, verschilden niet in seksueel functioneren. In de studie van Elit werden 40 vrouwen na RRSO onderzocht met uitgebreide vragenlijsten. RRSO werd gedaan op gemiddeld het 50e jaar (range 35-74 jaar). Een van de vragenlijsten was de SF-36 Health Survey. Deze gaf aan dat het emotionele en fysieke welzijn in de onderzochte groep overeenstemde met dat van de algemene bevolking. De menopauze-specifieke kwaliteit van leven scores waren lager in vergelijking met vrouwen van dezelfde leeftijd op alle parameters: vasomotorische symptomen, psychosociale ondersteuning, fysieke toestand en de seksuele kwaliteit van leven. Tevredenheid met het seksueel functioneren was matig tot ernstig gecompromitteerd bij 42,1-53,7% van de vrouwen [Elit 2001]. In een derde, kleine retrospectieve studie werd onder andere het seksueel functioneren van 29 vrouwen na RRSO vergeleken met dat van 28 vrouwen die kozen voor gynaecologische screening [Fry 2001]. De helft van de RRSO-vrouwen was premenopauzaal ten tijde van de operatie. Met behulp van dezelfde vragenlijst (SF-36) werden wel verschillen gezien tussen de geopereerde en gescreende groep op het gebied van twee schalen, de role-emotional"-schaal (problemen met werk of andere dagelijkse bezigheden ten gevolge van emotionele problemen) en de schaal sociaal functioneren (invloed op de normale sociale activiteiten als gevolg van fysieke of emotionele problemen). In de studie werd daarnaast gebruik gemaakt van de Sexual Activity Questionnaire (SAQ), waarbij ten aanzien van seksueel functioneren geen significant verschil werd gevonden tussen de gescreende en de RRSO-groep.

### **7.3.1. Hormonale suppletie therapie bij seksuele problemen**

#### *Uitgangsvraag*

Wat is er bekend over hormonale suppletie therapie?

#### *Literatuurbespreking*

Zowel systemische oestrogenen als tibolon verbeteren de vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen [Santen 2010]. De HST-subgroep (n=26) in de Finch-studie had minder fysieke klachten bij seksuele activiteit, maar ervoer na RRSO eenzelfde afname in plezier tijdens seks dan vrouwen die geen HST gebruikten na RRSO [Finch 2011]. In de twee retrospectieve studies werd geen verschil in seksueel functioneren gevonden tussen de vrouwen die wel of geen HST na RRSO gebruikten [Madalinska 2006, Elit 2001]. Er zijn geen studies naar het gebruik van verschillende HST-preparaten bij mutatie draagsters en de kans op seksueel (dys)functioneren. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie onder 403 postmenopauzale vrouwen (geen mutatie draagsters) liet zien dat tibolon het seksueel functioneren significant verbeterde in vergelijking met transdermaal toegediend estradiol/norethisteron [Nijland 2009].

#### Testosteron

Bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen daalt de androgeen serumspiegel met 50% na bilaterale salpingo-oöphorectomie [Davison 2005, Hughes 1991]. Er zijn aanwijzingen dat testosteronsubstitutie het seksueel functioneren met betrekking tot verlangen, opwinding, orgasme en seksuele bevrediging bij postmenopauzale vrouwen zou verbeteren [Santen 2010, Braunstein 2005]. Hierbij zou 300 mcg daags, transdermaal toegediend voldoende zijn [Santen 2010]. Gezien de conversie van androgenen naar oestrogenen via tussenkomst van het enzym aromatase worden androgenen in het algemeen afgeraden bij de behandeling van seksuele problemen bij vrouwen die eerder voor mammacarcinoom zijn behandeld. [Santen 2010, Finch 2011].

### **7.3.2 Therapie voor klachten van urogenitale atrofie**

#### *Uitgangsvraag*

Welke therapie is het meest geschikt bij klachten van urogenitale atrofie?

## Aanbevelingen

Geadviseerd wordt klachten van vaginale atrofie te behandelen met een kuur van 6 weken lokaal oestriol, zonodig te herhalen. Dit kan op indicatie ook overwogen worden na behandeling voor mammacarcinoom.

## Literatuurbespreking

### Lubricantia

Bij vrouwen die vooral klachten hebben van vaginale atrofie en dyspareunie, kunnen glijmiddelen of bevochtigingsgels worden geadviseerd [Tan 2012]. Lubricantia zijn echter minder effectief dan lokaal toegediende oestrogenen of oestriol [Tan 2012, Suckling 2006].

### Vaginaal toegediende oestrogenen

Een lage dosering vaginale oestrogenen normaliseert de vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen en is daarmee even effectief als systemische HST [Cardozo 1998, Santen 2010, Suckling 2006]. Oestriol is het minder potente oestrogeenpreparaat dat lokaal vaginaal toegediend, een grote effectiviteit heeft op het lokale urogenitale epitheel met minder systemische effecten. Er zou een minimaal effect van vaginaal toegediend estriol op de serumspiegel van oestrogenen zijn [Biglia 2010]. Volgens Ponzzone [2005] zou er geen effect worden gezien op de systemische oestrogeenspiegel bij een onderhoudsdosering, terwijl Suckling rapporteerde dat ook na vaginale applicatie een stijging van de oestradiol serumspiegels wordt gezien, waarbij de waarden echter vallen binnen de normale postmenopauzale range [Suckling 2006]. De veiligheidseffecten hiervan bij vrouwen met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis zijn niet onderzocht, maar gezien bovenstaande is het aannemelijk dat de dosering van oestriol (vaginale ovules of crème 1 dd 0.5mg gedurende 2-4 weken, daarna afbouwen tot 2x per week 0.5mg tot 6 weken) veilig is, ook bij vrouwen met vaginale klachten na doorgemaakt mammacarcinoom. Deze korte periode van behandeling kan langdurig effect hebben en zonodig een keer worden herhaald.

## Conclusies

	RRSO op premenopauzale leeftijd leidt tot verminderd seksueel functioneren. <i>Elit 2001, Madalinska 2005, Finch 2011</i>
	Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die premenopausaal waren ten tijde van de RRSO en hierna HST gebruiken, minder seksuele klachten hebben in vergelijking met vrouwen die geen HST gebruiken, maar HST compenseert niet volledig voor het verlies van de ovariële functie. <i>Finch 2011, Madalinska 2006</i>
	Het is aangetoond dat suppletie middels oestrogenen (systemisch, of lokaal toegediend) en tibolon de vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen voorkomt of vermindert. <i>Santen 2010</i>
	Het is aangetoond dat lubricantia minder effectief zijn bij vaginale atrofie dan oestrogeensuppletie of lokale oestrogenen. <i>Suckling 2006</i>
	Het effect van vaginaal toegediende oestriol op de systemische oestrogeenspiegel is minimaal. <i>Ponzzone 2005, Suckling 2006, Biglia 2010</i>
	De werkgroep is van mening dat het niet aannemelijk is dat kortdurend (6 weken) vaginaal toegediend lokaal oestriol bij vrouwen met vaginale atrofie na mammacarcinoom, leidt tot een verhoogde kans op recidief mammacarcinoom.

### *Overwegingen*

Ook voor vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, die afzien van HST, kan een kuur van 6 weken met lokale oestrioltoediening overwogen worden.

## **7.4. Langetermijneffecten: cardiovasculair risico**

### **7.4.1 Invloed RRSO op risico hart- en vaatziekten**

#### *Uitgangsvraag*

Wat dient tijdens counseling te worden besproken over langetermijneffecten van RRSO op het gebied van cardiovasculair risico bij vervroegde menopauze?

#### *Aanbevelingen*

De werkgroep adviseert om tijdens counseling over langetermijneffecten van RRSO op premenopauzale leeftijd, vrouwen voor te lichten over een vermoedelijk licht verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

#### *Literatuurbespreking*

Studies naar de effecten van RRSO op cardiovasculair risico bij vrouwen met familiale belasting op ovariumcarcinoom ontbreken. Grote longitudinale studies naar de lange termijn consequenties van prematuur ovarieel falen (POF) tonen overwegend een verhoogd risico aan op het ontstaan van hart- en vaatziekten (HVZ) [Baba 2010, Choi 2010, Cooper 1998, Gallagher 2011, Hong 2007, Hu 1999, Jacobsen 1999, Jacobsen 2004, Lapidus 1985, Lokkegaard 2006]. In de NVOG-richtlijn Prematuur Ovarieel Falen [NVOG-richtlijn POF, nieuwe versie wordt verwacht] wordt het cardiovasculair risico van vrouwen met POF beschreven en worden adviezen gegeven. Voor de vrouwen met een idiopathische vroege overgang door riscoreducerende chirurgie wordt in de POF-richtlijn echter naar deze voorliggende richtlijn verwezen.

De gegevens die bekend zijn over het lange-termijn risico op HVZ na bilaterale ovariëctomie zijn afkomstig uit cohortonderzoeken waarbij een ovariëctomie werd verricht in het kader van een hysterectomie (98%-100% van de gevallen), waarbij vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom meestal werden uitgesloten. Er zijn twee meta-analyses gepubliceerd over het cardiovasculaire risico na ovariëctomie [Atsma 2006, Jacoby 2009]. In de meta-analyse van Atsma, betreffende zes onderzoeken, was het relatieve risico op HVZ bij vrouwen na een ovariëctomie 2,62 (95%CI: 1,15-1,35) en bij vrouwen met een ovariëctomie voor het 50<sup>e</sup> levensjaar zelfs 4,55 (95%CI: 2,56-8,01). Jacoby identificeerde zeven onderzoeken, maar kwam niet tot een conclusie vanwege de heterogeniteit van de studies. Vermeldenswaardig is wel dat in vier van de zeven onderzoeken ovariëctomie geassocieerd was met een significant verhoogd risico op HVZ. In een grote meta-analyse bij 184.441 vrouwen uit Zweden naar het effect van een hysterectomie op HVZ werd gevonden dat het relatief risico verhoogd is bij een interventie onder de 50 jaar (HR 1,18, 95% CI: 1,13-1,23) en dat een enkelvoudige of bilaterale ovariëctomie het risico op HVZ en strokes verder verhoogt [Ingelsson 2011].

De belangrijkste cohort onderzoeken op dit gebied zijn:

1. Nurses' Health Study (NHS) [Parker 2009]. In dit onderzoek werden 29.300 vrouwen, die vanwege benigne aandoeningen een hysterectomie hadden ondergaan, gedurende 24 jaar vervolgd. Vrouwen met ovariëctomie hadden een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit door coronaire aandoeningen (HR 1,17; 95%CI: 1,02-1,35). Het risico op coronaire ziekten was het hoogst in de groep vrouwen die BSO ondergingen voor het 45<sup>e</sup> jaar (HR 1,26; 95%CI: 1,04-1,54).
2. Mayo Clinic Cohort Study [Rivera 2009]. Deze studie onderzocht de lange termijneffecten van 1091 vrouwen die een ovariëctomie ondergingen met een referentiegroep van 2383 vrouwen zonder

ovariëctomie met een follow-up van ruim 25 jaar. Vrouwen die een ovariëctomie voor het 45e jaar ondergingen, hadden een significant verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (HR 1,44; 95%CI: 1,01–2,05) ten opzichte van de referentiegroep.

3. Women's Health Initiative (WHI) [Jacoby 2011]. In dit onderzoek vond men geen verhoogd risico op HVZ bij 14.254 vrouwen die een ovariëctomie ondergingen (in combinatie met hysterectomie) in vergelijking met 11.194 vrouwen die een hysterectomie ondergingen met behoud van ovariële functie (HR 1,00; 95%CI: 0,85-1,18). De gemiddelde follow-up was 7,6 ±1,6 jaar. Er werd een trend gezien voor een verhoogd risico op coronaire ziekten en cerebrovasculaire accidenten (CVA) bij vrouwen die voor hun 40e jaar een BSO ondergingen en geen HST gebruikten, (respectievelijk HR 1.33; 95%CI: 0.77-2.3 en HR 1.31; 95%CI: 0.92-1.87). Een belangrijk verschil tussen dit onderzoek en de vorige genoemde onderzoeken is de kortere follow-up periode, hetgeen mogelijk een verklaring is voor de divergente resultaten.

### Conclusies

	<p>Hoewel er (vooralsnog) geen gegevens beschikbaar zijn over het cardiovasculaire risico bij vrouwen die op premenopauzale leeftijd een RRSO ondergingen, toont cohortonderzoek verricht bij vrouwen met een ovariëctomie (in het kader van hysterectomie) na een lange follow-up periode overwegend een ongeveer twee keer verhoogd cardiovasculair risico aan, met name indien de ovariëctomie wordt uitgevoerd voor het 45<sup>e</sup> jaar <i>Parker 2009, Rivera 2009, Jacoby 2011</i></p>
	<p>Ondanks het ontbreken van literatuur in deze groep, is het aannemelijk dat dit verhoogde cardiovasculaire risico ook geldt voor <i>BRCA</i>-mutatiedraagsters die op jonge leeftijd een RRSO ondergaan.</p>

### Overwegingen

Op basis van de beschikbare data dient rekening gehouden te worden met een verhoogd risico op HVZ bij vrouwen die op premenopauzale leeftijd een RRSO hebben doorgaan. Aandacht hiervoor is aangewezen, en bestaat uit het stimuleren van optimale cardiovasculaire gezondheid (7.4.3 Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid) en aanpassen van het cardiovasculair risico assesment (7.4.4 Screening op verhoogd cardiovasculair risico).

## 7.4.2 De invloed van HST op hart- en vaatziekten na RRSO

### Uitgangsvraag

Wat dient tijdens counseling te worden besproken over het effect van HST op hart- en vaatziekten?

### Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om vrouwen na RRSO voor te lichten over een vermoedelijk gunstig effect van HRT op het risico op hart- en vaatziekten, vooral in het geval van RRSO voor het 45<sup>e</sup> jaar.

De werkgroep is van mening dat vrouwen na RRSO direct dienen te starten met HST, vooral in het geval van RRSO voor het 45e jaar.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende gegevens zijn om een advies te geven over de verschillende typen oestrogeen- en progestageenpreparaten met betrekking tot het risico op HVZ.

Er zijn aanwijzingen dat er een licht verhoogd risico is op CVA bij gebruik van tibolon ten opzichte van placebo.



### *Literatuurbespreking*

Er zijn geen specifieke gegevens bekend over de invloed van HST na RRSO op jonge leeftijd bij *BRCA*-mutatiedraagsters of in het kader van familiair ovariumcarcinoom op het optreden van HVZ. Er zijn verschillende gerandomiseerde, al dan niet placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar het effect van HST op de incidentie van HVZ, waarbij de geïnccludeerde vrouwen echter al vaak vele jaren postmenopauzaal waren voor start van de HST. De conclusie van deze studies was dat HST geen significant beschermend effect had op het optreden van HVZ [Hulley 1998, Rossouw 2002, Rossouw 2008, Anderson 2004,]. Analyses van het Women's Health Initiative onderzoek lieten wel een trend zien voor een verlaagd risico op HVZ bij vrouwen die binnen 10 jaar na de menopauze startten met HST (HR 0.76; 95%CI: 0.65-1.33) [Rossouw 2008]. Dit suggereert dat een korte tijdsperiode tussen menopauze en start HST een belangrijke determinant is voor een postief effect van HST op HVZ. In een grote Deense RCT onder ruim 1000 vrouwen van 45-58 jaar die langdurig wel of geen HST gebruikten, bleek het cardiovasculaire risico bij de HST-groep gehalveerd na 10 jaar, overigens zonder toename van de incidentie van maligniteiten [Schierbeck 2012].

Het effect van HST op HVZ na BSO is voorts onderzocht in meerdere cohortonderzoeken:

1. Het NHS onderzoek liet zien dat de subgroep van vrouwen die een BSO ondergingen voor het 50e jaar en nooit HST hadden gebruikt een verhoogd risico hadden op overlijden ten gevolge van HVZ (HR 1.98; 95%CI: 1.18-3.32) en op een CVA (HR 2.19; 95%CI: 1.16-4.14) [Parker 2009].
2. In de Mayo Clinic Cohort Study werd een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit gezien bij vrouwen die geen HST gebruikten en een BSO voor het 45e jaar ondergingen (HR, 1.44; 95%CI: 1.01–2.05), maar niet bij vrouwen die wel HST gebruikten (HR 0.65; 95%CI: 0.30–1.41) [Rivera 2009].
3. In de observationele arm van het WHI onderzoek werd geen verschil gevonden in risico op HVZ bij vrouwen met BSO voor het 40e jaar zonder HST (HR 1.33; 95%CI: 0.77-2.3) versus vrouwen die wel HST gebruikten hadden (HR 0.98; 95%CI: 0.72-1.35) [Jacoby 2011].
4. In de Deense Nurses cohort studie werd gezien dat vrouwen die een BSO ondergingen voor het 40e jaar een verhoogd risico op HVZ hadden vergeleken met vrouwen die een BSO kregen boven de 45 jaar (RR 8.7; 95%CI: 2.0-38.1). In de totale groep BSO-vrouwen was het risico op HVZ lager bij vrouwen die ooit HST gebruikten in vergelijking met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 5.5 vs 16.2) [Lokkegaard 2006]. Voorts hadden vrouwen die binnen 1 jaar na BSO startten met HST het meeste voordeel.

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij verschillende oestrogeen en/of progestageen medicijnen/combinaties met elkaar zijn vergeleken. Hoewel er zeker verschillen zijn tussen de verschillende middelen is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of deze middelen uitwisselbaar zijn. Wat betreft de wijze van toediening zijn er aanwijzingen dat transdermale oestrogeenpreparaten mogelijk een lager risico op veneuze trombose geven in vergelijking met orale oestrogenen [Laliberte 2011]. Het is niet bekend of de toedieningswijze een invloed heeft op het risico op HVZ. Ook zijn er geen onderzoeken bekend waarbij het effect van verschillende HST doseringen op de cardiovasculaire eindpunten is onderzocht.

In een prospectief placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek was het gebruik van tibolon bij oudere postmenopauzale vrouwen (60-85 jaar) geassocieerd met een verhoogd risico op CVA (relatief risico 2,19; 95% CI:1,14-4,23; p=0.02) waarbij men een neutraal effect vond wat betreft het risico op coronaire hartziekten [Cummings 2008].

## Conclusies

	Er zijn geen gegevens over het risico op HVZ bij vrouwen die een RRSO ondergingen in het kader van een <i>BRCA</i> -mutatie dan wel familiair risico op ovariumcarcinoom.
	Het is aannemelijk dat vrouwen die een BSO ondergingen, met name vóór het 45e jaar (in het kader van een hysterectomie), een verhoogd risico hebben op HVZ. <i>Atsma 2006, Jacoby 2009, Parker 2009, Rivera 2009, Jacoby 2011</i>
	Er zijn geen gegevens over de invloed van HST op het risico op HVZ bij vrouwen die op premenopauzale leeftijd een RRSO ondergingen in het kader van een <i>BRCA</i> -mutatie of familiaire belasting voor ovariumcarcinoom.
	Het is aannemelijk dat HST na RRSO een gunstig effect heeft op het risico op HVZ, vooral in geval van RRSO voor het 45e jaar, en indien kort na de RRSO gestart. <i>Parker 2009, Rivera 2009, Rossouw 2008, Jacoby 2011, Lokkegaard 2006</i>
	Gegevens over de effecten van verschillende typen oestrogeen en progestageen preparaten, verschillende doseringen en verschillende toedieningswijzen (oraal, transdermaal) op het cardiovasculaire risico ontbreken.
	Er zijn aanwijzingen dat tibolon als HST een verhoogd risico geeft op een CVA ten opzichte van placebo en een neutraal effect wat betreft het risico op coronaire hartziekten en diepe veneuze trombose. <i>Cummings 2008</i>

### 7.4.3 Leefstijladviezen voor optimale cardiovasculaire gezondheid

#### *Uitgangsvraag*

Wat dient tijdens counseling te worden besproken over de invloed van leefstijl in relatie tot hart- en vaatziekten?

#### *Aanbeveling*

De werkgroep is van mening dat het zinvol is om vrouwen te wijzen op het belang van primaire preventie van hart- en vaatziekten door leefstijladviezen (niet roken, bewegen, gevarieerde gezonde voeding en voorkomen van overgewicht).

#### *Literatuurbespreking*

Een nieuw concept in de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is “cardiovasculaire gezondheid” [Lloyd-Jones 2010]. Het idee is dat door cardiovasculaire gezondheid na te streven het optreden van risicofactoren en uiteindelijk de gevolgen hiervan zoals HVZ kunnen worden voorkomen. Dit concept is niet getoetst bij vrouwen die een RRSO ondergaan op jonge leeftijd, maar gezien hun verhoogde risico op HVZ is aandacht voor cardiovasculair risicomanagement gewenst.

De leefstijlcomponenten voor een optimale cardiovasculaire gezondheid bestaan uit [Lloyd-Jones 2010]:

- Niet roken
- Voldoende bewegen (≥150 min/week matig intensieve inspanning, 75 min/week intensieve inspanning of een equivalente combinatie van matig intensief/intensief).
- Gezonde voeding;
  - o minimaal twee keer per week vis (100-150 gram)
  - o Niet meer dan 6 gram zout per dag (in de praktijk betekent dit geen zout toevoegen)
  - o per dag 150-200 gram groente (4 opscheplepels) en 200 gram fruit (2 eenheden)
  - o minimaal 30 gram volkoren producten per dag (in de praktijk circa 4 bruine boterhammen)

- Drink minder dan 450 Kcal aan suikergezoete dranken per week (in de praktijk minder dan 3 blikjes frisdrank (met uitzondering van de. light variant) of 5 glazen limonade)
- Gezond gewicht, BMI 19-25 kg/m<sup>2</sup>

#### 7.4.4 Screening op verhoogd cardiovasculair risico

##### *Uitgangsvraag*

Wat dient tijdens counseling te worden besproken over screening op cardiovasculair risico?

##### *Aanbeveling*

Met betrekking tot het verhoogd risico op hart- en vaatziekten geldt dat na een vervroegde menopauze er 15 jaar moet worden opgeteld bij de huidige leeftijd, om het risicoprofiel van een patiënte te bepalen. Van die 'leeftijd' wordt vervolgens uitgegaan in de screeningsadviezen in de huisartsenstandaard Cardiovasculair Risico Management.

##### *Literatuurbespreking*

HVZ is de belangrijkste doodsoorzaak voor vrouwen in de algemene Nederlandse populatie ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)). Momenteel is er in toenemende mate draagvlak om bij vrouwen uit te gaan van het "lifetime" risico op CVZ in plaats van te blijven focussen op het 10-jaars risico op ischemische hartziekten alleen. Het risico op CVA en hartfalen is bij vrouwen op middelbare en oudere leeftijd groter dan het risico op myocardinfarct. De in 2012 gepubliceerde ESC richtlijnen "CV preventie in de praktijk" benadrukken eveneens het belang van een goede preventie bij vrouwen, omdat de gemiddeld 10 jaar latere manifestatie van CVZ ten opzichte van mannen zeer misleidend kan zijn en vaak leidt tot een onderschatting van het risico bij vrouwen [Perk 2012].

Cardiovasculaire screening in een gezonde populatie vrouwen is zinvol rond de leeftijd van 50 jaar, omdat het aantal aanwezige risicofactoren op die leeftijd een belangrijke voorspeller is voor het latere risico op HVZ [Lloyd Jones 2006]. In de NHS standaard Cardiovasculair Risico Management wordt aanbevolen om bij patiënten met doorgemaakte HVZ, diabetes mellitus (DM), reumatoïde artritis (RA) of chronische nierschade een risicoprofiel op te stellen. In de richtlijn wordt het risico bij patiënten met DM of RA geschat door bij de actuele leeftijd 15 jaar op te tellen. De werkgroep meent dat ditzelfde zou moeten gelden voor vrouwen die vóór de natuurlijke menopauze een RRSO ondergaan, ongeacht het gebruik van HST, ook al zijn er geen studies naar RRSO en het effect van screening, of preventie van verhoogd cardiovasculair risico.

Door de RRSO-geïnduceerde hormonale veranderingen worden de waarden van lipiden hoger en kan de bloeddruk eerder stijgen dan normaal het geval is. Hoge bloeddruk kan een scala aan klachten geven, sterk overeenkomend met symptomen geassocieerd met de menopauze, en behandeling van de bloeddruk doet deze klachten verminderen [Ikeda 2006].

Vrouwen die in de late postmenopauze persisterende klachten hebben van opvliegers en nachtzweeten blijken een hoger cardiovasculair risicoprofiel te hebben dan vrouwen zonder deze klachten [Szmuiłowicz 2011]. In hoeverre dit ook geldt voor vrouwen na een RRSO is echter onbekend.

Vrouwen met HVZ vallen buiten deze richtlijn en dienen conform richtlijnen secundaire preventie te worden behandeld [Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement CBO 2011]

Vrouwen die een RRSO voor de natuurlijke menopauze ondergaan wordt geadviseerd om conform de NHG standaard te screenen, een half jaar na de RRSO. Bij de risico bepaling wordt 15 jaar bij de actuele ('kalender')leeftijd opgeteld, zoals dat ook gebeurt bij vrouwen met diabetes mellitus, vrouwen met reumatoïde artritis of chronische nierschade.

## 7.5. RRSO en osteoporose

### *Uitgangsvraag*

Is er na RRSO een plek voor osteoporosepreventie?

### *Aanbevelingen*

Een DEXA-scan wordt geadviseerd aan vrouwen die voor hun 45 jaar een RRSO ondergaan en die geen HST gebruiken; de eerste een jaar na RRSO, met een herhaalfrequentie van eens in de 5 jaar (bij afwijkingen richtlijn osteoporose volgen).

### *Literatuurbespreking*

Er zijn vooralsnog geen data uit prospectieve studies naar het beloop van de botmineraaldichtheid (BMD) en het optreden van fracturen bij vrouwen na een RRSO op premenopauzale leeftijd in verband met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Enkele retrospectieve en cross-sectionele studies uitgevoerd bij vrouwen die een RRSO hebben ondergaan, suggereren dat deze vrouwen vaak een lage BMD hebben [Michelsen 2009, Cohen 2012, Challberg 2011]. In de retrospectieve observationele studie van Michelsen onder 338 vrouwen die RRSO ondergingen (slechts 19% mutatie draagsters, 79% onduidelijke mutatiestatus) bleken 27 van de 338 RRSO vrouwen osteoporose te hebben (8%), tegenover 54 van de 1690 controle vrouwen (3%), bij een gemiddelde leeftijd van 54,6 jaar op het moment van het invullen van de vragenlijst en een gemiddelde leeftijd RRSO van 48,5 jaar [Michelsen 2009]. Vrouwen die de RRSO beneden de 50 jaar ondergingen hadden niet vaker osteoporose (5%) dan diegenen die het boven het 50e jaar ondergingen (12%). In de retrospectieve studie van Cohen werden follow-up data verzameld (deels uit dossiers, deels van vragenlijsten) bij 226 *BRCA*-mutatie draagsters (57% *BRCA1*, 43% *BRCA2*, 66% eerder mammacarcinoom) en was informatie over de DEXA-meting beschikbaar van 152 vrouwen. Bij 108 van de 152 vrouwen (71%) bleek er op de DEXA-scan sprake van een verlaagde BMD (T-score  $\leq -1$  SD) en bij 14% van osteoporose. Vrouwen die RRSO voor het 50e levensjaar hadden ondergaan hadden vaker een verlaagde BMD dan vrouwen bij wie dit na het 50e jaar was verricht. De vrouwen die een DEXA hadden gehad waren significant jonger dan de vrouwen bij wie geen meting was gedaan (44,7 versus 60,6 jaar). Mogelijk is het effect voor de jonge groep op latere leeftijd nog meer uitgesproken [Cohen 2012]. In de derde retrospectieve studie (ook middels vragenlijsten) bij vrouwen die RRSO ondergingen en al of niet hormonale suppletie therapie gebruikten (meteen post-RRSO  $n=87$ ; vertraagd gebruik  $n=47$ ; nooit HST  $n=78$ ) werd vaker een verlaagde T-score gevonden bij vrouwen die meer dan 24 maanden oestrogeendeficiënt waren geweest voor het 50e levensjaar (T-score  $\leq -1$  SD: 47%,  $\leq -2.4$  SD: 13%) dan diegenen die tot hun 50e jaar geen oestrogeendeficiëntie hadden ervaren (T-score  $\leq -1$  SD 16%,  $\leq -2.4$  SD 3%) [Challberg 2011].

Oestrogenen zijn belangrijke remmers van de botafbraak en over het algemeen wordt een vroege menopauze beschouwd als een risicofactor voor het optreden van osteoporose en fracturen later in het leven [Tuppurainen 1995, U.S. Department of Health and Human Services 2004, Van der Voort 2003]. In een publicatie van de Million Women Study bleek dat leeftijd van natuurlijke menopauze geen duidelijk effect had op de incidentie van heupfracturen [Banks 2009]. Onder postmenopauzale vrouwen van een bepaalde leeftijd was er geen significant verschil in incidentie van heupfracturen tussen vrouwen bij wie de menopauze werd veroorzaakt door BSO in vergelijking met een natuurlijke menopauze [Banks 2009]. Er is uit de beperkte literatuur geen bewijs dat BSO leidt tot meer toename van botverlies of fracturen in vergelijking met een natuurlijke vroege menopauze maar meer onderzoek hiernaar is nodig [Gallagher 2007].

Uit de Nurses Health studie bleek dat een BSO op het moment van hysterectomie voor een goedaardige aandoening, niet geassocieerd was met een verhoogde kans op een heupfractuur in vergelijking met het behoud van de ovaria bij hysterectomie [Parker 2009].

Ook in de prospectieve Women's Health Initiative observationele cohort studie van 25 448 postmenopauzale vrouwen tussen de 50-79 jaar was een BSO tijdens hysterectomie niet geassocieerd met een verhoogd risico op heupfracturen in vergelijking met vrouwen die geen BSO ondergingen [Jacoby 2011].

## Conclusies

	Er zijn geen studies van goede kwaliteit die hebben onderzocht of RRSO op premenopauzale leeftijd gepaard gaat met een verhoogde kans op osteoporose.
	Er zijn geen gegevens over een mogelijk verhoogde kans op fracturen bij vrouwen die een RRSO ondergingen op premenopauzale leeftijd.
	Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die op vroege leeftijd RRSO ondergingen waarschijnlijk een grotere kans lopen op een verlaagde BMD op latere leeftijd en dat deze kans groter is wanneer zij meer dan twee jaar oestrogeendeficiënt zijn geweest voor de leeftijd van 50 jaar. <i>Michelsen 2009, Cohen 2012, Challberg 2011</i>
	Er zijn geen aanwijzingen dat een vroege menopauze leidt tot een verhoogde kans op het optreden van heupfracturen later in het leven. <i>Gallager 2007, Parker 2009, Jacoby 2011</i>
	Er zijn geen aanwijzingen dat BSO verricht tijdens een hysterectomie voor benigne aandoeningen geassocieerd is met een grotere kans op heupfracturen in vergelijking met behouden van de ovaria tijdens de hysterectomie. Gegevens over een verband met andere fracturen ontbreken.

## Overwegingen / Leefstijladviezen voor gezonde botten

Voor de preventie van osteoporose zijn leefstijlmaatregelen van belang. Hieronder valt een gevarieerd dieet met voldoende calcium en vitamine D, voldoende expositie aan zonlicht en lichaamsbeweging met axiale belasting (lopen, rennen, fietsen), het staken van roken en vermijden van overmatig alcoholgebruik.

**Vitamine D** wordt met de voeding ingenomen en is vooral aanwezig in vette vis en is toegevoegd aan margarine. Het kan ook in de huid worden gemaakt onder invloed van zonlicht. Voor Nederland betekent dit in de maanden april tot oktober.

De gezondheidsraad adviseert om 400 IE (10 microgram) extra vitamine D per dag te laten gebruiken door:

- vrouwen tot 50 jaar die een donkere huidskleur hebben, onvoldoende buiten komen, of lichaamsbedekkende kleding of sluier dragen.
- vrouwen vanaf 50 jaar die een lichte huidskleur hebben en voldoende buiten komen.

De gezondheidsraad adviseert om 800 IE (20 microgram) extra vitamine D per dag te laten gebruiken door:

- vrouwen die osteoporose hebben
- vrouwen vanaf 50 jaar die een donkere huidskleur hebben, onvoldoende buiten komen, en/of lichaamsbedekkende kleding of sluier dragen [Gezondheidsraad].

Ten aanzien van **calcium** wordt aan mensen met (risico op) osteoporose geadviseerd om middels voeding voldoende calcium (1000-1200 mg daags) te gebruiken, dat wil zeggen naast een gezonde gevarieerde basisvoeding, vier zuivelconsumpties per dag. Een calciumsupplement (500 mg per dag) wordt geadviseerd aan personen met osteoporose die met de voeding minder dan 1000-1200 mg per dag innemen. Wanneer in het geheel geen zuivelproducten worden genuttigd, wordt een calciumsupplement van 1000 mg per dag geadviseerd [Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, CBO].

Voor **lichaamsbeweging** geldt dat (trap)lopen en touwtje springen beter zijn dan fietsen of zwemmen vanwege hogere belasting van de botten, maar elke vorm van bewegen is beter dan niet bewegen. Het advies is om tenminste 15 tot 30 minuten per dag lichamelijk actief te zijn.

Bij de *aanwezigheid* van osteoporose zijn deze leefstijlmaatregelen echter niet voldoende en zal daarnaast vaak een medicamenteuze behandeling noodzakelijk zijn. Zie Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie en Richtlijn Mammacarcinoom.

Botdichtheidsmeting (BMD) middels DEXA-scan, met een herhaalfrequentie van eens in de vijf jaar (i.g.v. normale bevindingen), wordt aanbevolen bij:

- niet traumatische wervelfracturen
- vrouwen na een premature menopauze (voor het 45e jaar) die geen HST gebruiken en bij vrouwen met (combinaties van) andere risicofactoren [Richtlijn Mammacarcinoom].

In geval van afwijkende bevindingen dient een adequaat advies te worden gegeven, dan wel verwijzing voor adequate behandeling (zie richtlijn osteoporose)

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 met een gezonde leefstijl, tot vrouwen met een ongezonde leefstijl, met co-morbiditeit of 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.

## H8 ORGANISATIE VAN ZORG

### *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.

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).

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.

### **8.1 Rol verwijzers (huisartsen en andere specialisten) 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.

#### *Literatuurbespreking*

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 3](#) 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 2.2](#) 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.

## 8.2 Taakverdeling 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).

### *Literatuurbespreking*

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, de Hullu 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] 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%).



### 8.3 Patiëntenverenigingen/informatiebronnen

#### *Uitgangsvraag*

Waar kunnen patiënten terecht voor lotgenotencontact?

#### *Aanbevelingen*

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.

#### *Literatuurbespreking*

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.

Soms hebben mensen gedurende het proces van besluitvorming over reproductieve opties behoefte aan contact met lotgenoten. Op de websites van patiëntenverenigingen, zoals [www.borstkanker.nl](http://www.borstkanker.nl), [www.de-amazones.nl](http://www.de-amazones.nl), [www.olijf.nl](http://www.olijf.nl), [www.brca.nl](http://www.brca.nl), [www.freya.nl](http://www.freya.nl) worden mogelijkheden geboden om met lotgenoten in contact te komen, bijvoorbeeld door middel van bijeenkomsten of via een forum.

Mogelijkheden voor lotgenotencontact:

Borstkankervereniging Nederland (BVN) heeft een werkgroep Erfelijke Borst- en Eierstokkanker. Deze werkgroep programmacommissie richt zich onder meer op informatievoorziening en lotgenotencontact voor mensen uit families met erfelijke of familiale aanleg voor borstkanker en eierstokkanker via [www.brca.nl](http://www.brca.nl).

De Vereniging HNPCC - Lynch syndroom verzorgt informatie en lotgenotencontact voor patiënten met HNPCC-Lynch syndroom via [www.hnpcc.nfk.nl](http://www.hnpcc.nfk.nl)

De Hebon studie is een landelijk onderzoek onder families waar borst- en eierstokkanker veel voorkomt. Hebon staat voor: HEreditair (=erfelijk) Borst- en eierstokkanker Onderzoek Nederland. De studie is een multidisciplinaire samenwerking van alle afdelingen Klinische Genetica/Familiaire Tumoren in Nederland. Alle Universitair Medische Centra en het Nederlandse Kanker Instituut zijn bij de uitvoering van het onderzoek betrokken. Informatie is verkrijgbaar via [www.hebon.nl](http://www.hebon.nl)

Indien er sprake is van ovariumcarcinoom kunnen patiënten voor informatievoorziening en lotgenotencontact terecht bij Olijf, Netwerk van vrouwen met gynaecologische kanker en hun naasten, via [www.olijf.nl](http://www.olijf.nl)

## BIJLAGEN

### Bijlage 1 Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie [bijlage 2](#)). Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen en disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de Borstkankervereniging Nederland.

De volgende disciplines zijn in de werkgroep vertegenwoordigd: chirurgie, dermatologie, interne-geneeskunde, pathologie, verpleegkunde en radiotherapie.

### Bijlage 2 Werkgroepleden

A.M. Aalders, gynaecoloog, Rijnstate, Arnhem, namens NVOG  
dr. C.J. van Asperen, klinisch geneticus, LUMC, Leiden, namens VKGN  
prof. dr. G.H. de Bock, epidemioloog, UMCG, Groningen  
H.G. ter Brugge, gynaecoloog-oncoloog, Isala klinieken, Zwolle, namens NVOG  
dr. M. van Beurden, gynaecoloog-oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam, namens NVOG  
dr. H.C. van Doorn, gynaecoloog-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam, namens NVOG  
dr. M.J. Duk, gynaecoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, namens NVOG  
dr. K.N. Gaarenstroom, gynaecoloog-oncoloog, LUMC, Leiden, namens NVOG  
dr. J.P. Gopie, psycholoog, LUMC, Leiden, namens NVPO  
prof. dr. H. Hollema, patholoog, UMCG, Groningen, namens NVVP  
dr. M. den Heijer, psycholoog, Erasmus MC, Rotterdam  
dr. J.A. de Hullu, gynaecoloog-oncoloog, Radboud UMC, Nijmegen, namens NVOG  
dr. C.M. Kets, klinisch geneticus, Radboud UMC, Nijmegen, namens VKGN  
J.G. Lange, gynaecoloog, Sint Antonius Ziekenhuis, Utrecht, namens NVOG  
A. Leibbrandt, Borstkankervereniging Nederland, namens NFK  
drs. L.B. van der Meer, psycholoog, LUMC, Leiden, namens NVPO  
prof. dr. M.J. Mourits, gynaecoloog-oncoloog, UMCG, Groningen, voorzitter, namens NVOG  
dr. W. Reitsma, arts assistent gynaecologie, UMCG, Groningen  
dr. C. Seynaeve, internist, Erasmus MC, Rotterdam, namens NIV  
R. van der Sijde, gynaecoloog-oncoloog, St. Streekziekenhuis Midden Twente, Hengelo, namens NVOG  
dr. B.F.M. Slangen, gynaecoloog-oncoloog, MUMC, Maastricht, namens NVOG  
dr. R.P. Zweemer, gynaecoloog-oncoloog, UMCU, Utrecht, namens NVOG  
drs. K. van der Knaap, procesbegeleider, IKNL, Eindhoven  
drs. A.C.M. van der Togt-van Leeuwen, adviseur richtlijnen, IKNL, Rotterdam  
H. Hamelers-Paulus, secretaresse, IKNL, Maastricht

### *Adviseurs*

M. Arts- de Jong, arts-onderzoeker/AIOS, Radboud UMC, Nijmegen  
dr. J. Bulten, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen  
prof. dr. C. de Die, perinatoloog, MUMC, Maastricht  
prof. dr. J. Land, gynaecoloog, UMCG, Groningen  
prof. dr. N. Hoogerbrugge, internist, Radboud UMC, Nijmegen  
dr. F.H. Menko, klinisch geneticus, VUmc, Amsterdam  
dr. J.C. Oosterwijk, klinisch geneticus, UMCG, Groningen  
dr. M. Rookus, epidemioloog, NKI, Amsterdam  
prof. dr. H.F.A. Vasen, internist, LUMC/STOET, Leiden  
prof. dr. R.H.M. Verheijen, gynaecoloog-oncoloog, UMCU, Utrecht  
dr. C. Veldhoven, huisarts Berg en Dal

### **Bijlage 3 Onafhankelijkheid werkgroepleden**

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

### **Bijlage 4 Betrokken en autoriserende verenigingen**

#### Initiatief

WOG/CRGO

#### Organisatie en financiering

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

#### Verenigingen die zijn benaderd voor commentaar (en autorisatie):

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Verpleegkundigen en verzorgenden Nederland (V&VN)

#### Verenigingen die zijn benaderd voor commentaar (en instemming met de inhoud):

Borstkankervereniging Nederland

Stichting Olijf

Leven-met-kanker-beweging (voorheen NFK)

## Bijlage 5 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag	Hoofdstuk
1. Wat is de indicatie voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur bij ovarium- en tubacarcinoom?	Beleid klinische genetica - Verwijscriteria voor het klinisch genetisch spreekuur
2. Wat is het risico op ovarium- en tubacarcinoom bij MMR-carriers (Lynch syndroom)?	Risico op ovariumcarcinoom - Lynch syndroom
3. Wat is het risico op ovarium- en tubacarcinoom bij Hereditaire (Borst) Ovarium Carcinoom families zonder mutatie of waarbij DNA-onderzoek niet mogelijk is?	Risico op ovariumcarcinoom - Hereditair (Borst en) Ovarium Carcinoom (H(B)OC
4. Wat is het leeftijdspecifieke risico voor een vrouw op ovariumcarcinoom als zij draagster is van een <i>BRCA1</i> - of <i>BRCA2</i> -mutatie?	Risico op ovariumcarcinoom - Draagsters van een <i>BRCA1/2</i> -mutatie
5. Welke counseling en advisering is wenselijk ten aanzien van anticonceptie, kindwens, zwangerschap en preventie van overdragen bij een erfelijke aanleg met een verhoogde kans op kanker?	Reproductieve vraagstukken
6. Wanneer worden orale anticonceptiva wel en niet voorgeschreven, en vanaf en tot welke leeftijd worden zij voorgeschreven?	Reproductieve vraagstukken - Anticonceptie
7. Hoe strikt wordt counseling over pre-implantatie genetische diagnostiek aangeboden en door wie wordt de counseling gedaan?	Reproductieve vraagstukken - Reproductieve opties – Counseling
8. Wat is de plek van preventieve chirurgie (risico-reducerende salpingo-oöphorectomie (RRSO) bij H(B)OC en Lynch?	Preventieve chirurgie – Indicatie
9. Wanneer en tot welke leeftijd wordt hormonale substitutie wel en niet voorgeschreven?	Korte en lange termijn effecten na RRSO – Seksuele problemen
10. Is er na RRSO een plek voor osteoporosepreventie?	Korte en lange termijn effecten na RRSO - RRSO en osteoporose
11. Wat dient te worden besproken tijdens counseling over langetermijneffecten van RRSO? Denk aan cardiovasculaire, seksuele en psychosociale gevolgen.	Korte en lange termijn effecten – na RRSO
12. Wat is de taakverdeling tussen de algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra in de behandeling van erfelijk ovariumcarcinoom?	Organisatie van zorg - Taakverdeling algemene ziekenhuizen en gespecialiseerde centra

## **Bijlage 6 Wetenschappelijke onderbouwing**

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, Overwegingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (zie Bijlage 5) (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

### Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

meta-analyses en systematische reviews

gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)

gecontroleerde studies (CT's)

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

## **Bijlage 7 Actualisatie**

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal vijf jaar na vaststelling) wordt vanuit het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

## **Bijlage 8 Houderschap richtlijn**

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## **Bijlage 9 Juridische betekenis van richtlijnen**

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## **Bijlage 10 Verantwoording**

Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen.

Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- Onderwerp en doel betreffen het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

## **Bijlage 11 Implementatie**

### Implementatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt in principe een samenvattingskaart gemaakt. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op OncoLine en/of PalliaLine (de richtlijnwebsites van het IKNL). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van het Integraal Kankercentrum Nederland.

## Bijlage 12 Referenties

- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin J, Jarvinen J. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*Feb;18(2):601-10. Epub 2009 Feb 3.
- 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.
- 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 Mar-Apr;13(2):265-79.
- Bancroft EK, Locke I, Ardern-Jones A, et al.. The carrier clinic: an evaluation of a novel clinic dedicated to the follow-up of *BRCA1* and *BRCA2* carriers--implications for oncogenetics practice. *J Med Genet.* 2010;47:486-91.
- 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.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA.* 2002 Feb 20;287(7):847-57.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):125-37.
- 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.
- Beral V. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.*1996 14:1718-1729

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.

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 Jun 8;305(22):2304-10.

Bordeleau L, et al. Diabetes and breast cancer among women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):333-43.

Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):455-66.

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.

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 May 3;283(17):2260-5.

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

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.

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.

Brown GJ, John DJ, Macrae FA, Aitoomaki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 346-9.

Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy*. 2009 Jan;29(1):74-81.

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

Buyss 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.

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.

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.

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.



Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun 29;474(7353):609-15. doi: 10.1038/nature10166.

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.

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.

Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*. 1998 May 1;82(9):1682-91.

Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, et al: Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum* 29:E16-E25, 2002

Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12:124-135

CBO Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening  
<http://www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%20Osteoporose%2028-04-2011.pdf>

CBO: Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011  
<http://nhg.artsennet.nl/web/file?uuid=f0d72b5e-094c-416d-8426-77cf590be9b1&owner=de4fa9eb-6b0f-4927-aa75-63bda1a81441>

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.

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

Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006; 24: 863-871.

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

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast  
Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009 Sep-Oct;16(5):1065-73.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML 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;289:3243-3253

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.

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.

Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause*. 2007;14:373-84.

Cobben JM, Bröcker-Vriends AH, Leschot NJ; *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(31): 1461-5, 2002.

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.

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.

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 Sep 1;12(3):107-19.

Colditz et al. menopause and the risk of coronary heart disease in women *NEJM* 1987;316:1462-70

Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH: Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:2737-2744

Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708

Cushman M, Kuller LH, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2002;346:1832-40. doi: 10.1056/NEJMoa020887. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD006108.

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.

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. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.008. Epub 2011 Nov 9.

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.

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al, Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.

Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):2918-24. Epub 2011 Aug 16.

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.

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

Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 7: 223-229, 2006.

Dorum A, Heimdal K, Lovslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R, et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 906-11.

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.

Easton DF, Ford D, Bishop DT (1995) Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265–271

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

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

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.

Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al: Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005c;105:161-166.

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

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.

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, 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.

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.

Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *Journal of Clinical oncology*, 2014 Feb 24.

Florentino 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.

Ford D, Easton DF, Stratton M, Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.

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.

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.

Fries MH, Hailey BJ, Flanagan J, et al. (2004) Outcome of five years of accelerated surveillance in patients at high risk for inherited breast/ovarian cancer: report of a phase II trial. *Mil Med* 2004; 169: 411–416.

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.

Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, Vink GR, Jansen FW, van Asperen CJ, 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: 54-9.

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.

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

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.

Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1447-53

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.

Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al: Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994; 12:155-158

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.

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.

Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. *Lancet Oncol* 6 [5]:301-10, 2005.

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.

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.

Helferich, W.G., J.E. Andrade, M.S. Hoagland, Psychoestrogens and breast cancer: a complex story. *Immunopharmacology* 2008; 16:219-26

Hemminki K, Granström C. Familial invasive and borderline ovarian tumors by proband status, age and histology. *Int J Cancer*. 2003;105:701-5

Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations : impact on counseling and surveillance.

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.

Hershberger PE, Gallo AM, Kavanaugh K, Olshansky E, Schwartz A, Tur-Kaspa I. The decision-making process of genetically at-risk couples considering preimplantation genetic diagnosis: Initial findings from a grounded theory study. *Soc Sci Med*. 2012 Mar 7.

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.

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;19:339

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.

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

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.

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.

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

Ingelsson E et al. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32: 745-750.

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

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.

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

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

Jansen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome. The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168:1568-75

Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321-31

Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al: CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:30-39

Johnson BD, et al. The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 4432-40.

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.

Kalantaridou SN, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:101-109.

Kauff ND et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002 346:1609-1615

Kauff ND, Domcheck SM, Friebel TM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26:1331-1337

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.

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.

Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL: Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care.* 2002; 38:111-116

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.

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.

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.

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.

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

Knauff EA, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008;15:919-923.

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

Kramer J.L. et al. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of *BRCA1* mutation carriers. *J Clin Oncol* 23: 8629-8635, 2005.

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

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.

Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, et al. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 86-91.

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.

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.

Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker, KB, et al. The Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/21* and The Breast Cancer Association Consortium. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *British Journal of Cancer* 2014;110, 535–545.

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.

Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1982 Nov;60(5):583-6.

Lavery SA, 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.

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.

Litton JK, Ready K, Chen H, et al. Earlier age of onset of *BRCA* mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer*. 2011 Sep 12. doi: 10.1002/cncr.26284.

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.

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 ;113 :791-98.

Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol*. 2007 Apr;18(4):689-93.

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.

Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D: Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2001; 2:199-204

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, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med*. 1994 Aug 11;331(6):347-52.

- 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.
- Lund B, Thomsen HK, Olsen J. Reproducibility of histopathological evaluation in epithelial ovarian carcinoma. Clinical implications. *APMIS*. 1991 Apr;99(4):353-8.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mainini G, et al. Premature ovarian failure. Clinical evaluation of 32 cases. *Minerva Ginecol*. 2003;55:525-529.
- 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.
- 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.
- Mattsson LA, Cullberg G. Vaginal absorption of two estriol preparations. A comparative study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62(5):393-6.
- 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, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. 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
- 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.
- 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.



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.

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.

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.

Mijatovic v, Vries H de, Slikke JW van der. Overgangsklachten: evidence-based behandelopties anno 2012. *Tijd voor nuancering. Ned T voor Obst Gynecol* 2012;125:12-17

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.

Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al: SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 23:176-194, 1997

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 Update. A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262

Mourits MJ, de Bock GH. Exogenous steroids for menopausal symptoms and breast/endometrial cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Sep-Oct;16 Suppl 2:494-6.

Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. *Mol Hum Reprod* 2006;Nov 17, (Epub ahead).

N. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause*. 2011 Jun;18(6):611-20.

Narod SA, Sun P, Risch HA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Ovarian cancer, oral contraceptives, and *BRCA* mutations. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1706-7.

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.

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.

Oei AL, Massuger LF, Bulten J, et al. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94: 814–819.

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

Offit K, Kohut K, Clagett B, Wadsworth EA, Lafaro KJ, Cummings S, White M, Sagi M, Bernstein D, Davis JG. Cancer genetic testing and assisted reproduction. *J Clin Oncol* 2006;24:4775-82.

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.

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.

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.

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.

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.

Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer - an Australian Fertility Decision aid collaborative Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-7.

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

Pichert G, Jacobs C, Jacobs I, Menon U, Manchanda R, Johnson M, Hamed H, Firth C, Evison M, Tutt A, de Silva L, Langman C, Izatt L. Novel one-stop multidisciplinary follow-up clinic significantly improves cancer risk management in *BRCA1/2* carriers. *Fam Cancer* 2010; 9: 313-9.

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.

Pirimoglu ZM, Arslan C, Buyukbayrak EE, Kars B, Karsidag YK, Unal O, and Turan MC. Glucose tolerance of premenopausal women after menopause due to surgical removal of ovaries. *Climacteric*, 2011;14: 453-457

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.

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.

Powell CB, Risk reducing salpingo-oophorectomy for *BRCA* mutation carriers: Twenty years later. *Gynecologic Oncology* 132 (2014) 261–263.

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

Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD004923.

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.

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

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.

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.

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.

Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):32-40.

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

Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):821-8.

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.

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 Jan 13

Rookus MA, Brohet R, van Leeuwen FE Re: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 2;95(13):1012.

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.

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* (Erratum 2008:299:1426) 2007: 297:1465-77

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

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

Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-8.

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.

Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260–1268.

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.

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.

Schorge, Modesitt, Coleman, Cohn, Kauff, Duska, Herzog. SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance. *Gynecologic Oncology*. Volume 119, Issue 1, October 2010, Pages 7-17.

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.

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

Simchoni, Friedman, Kaufman, et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations in the Ashkenazi Jewish population. *PNAS*, 2006, vol 103, no 10, 3770–3774

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

Skates SJ, Mai P, Horick NK et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res*; 4(9); 1401-8, 2011

Skírnisdóttir 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.

Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, Andersen MK, Sunde L, Kølvråa 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.

Søgaard M, Kiaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the *BRCA 1* and *BRCA 2* genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:93-105

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.

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.

Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM, Greenberg H, Lyman G. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jun;19(6):436-45.

Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5588-96.

Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systemic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:493-9

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-1408.

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.

Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001500.

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

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

Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109-117. 2008 Dec 1;26(34):5530-6. Epub 2008 Oct 27.

The 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;18(7):732-53

Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J: The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res* 1996; 5:81-90

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.

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.

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.

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

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

van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011 Feb;60(2):141-7.

van Roosmalen MS, Verhoef LCG, Stalmeijer PFM, Hoogerbrugge N, van Daal WAJ. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for *BRCA1* mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 20:2092-2100, 2002.

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.

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.

Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with *BRCA* mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 549-54.

Vaze N, Joshi S. Yoga and menopausal transition. *J Midlife Health*. 2010 Jul;1(2):56-8.

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.

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.

Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrhøj T, Sunde 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.

Weissman SM, Weiss SM, Newlin AC. Genetic testing by cancer site: ovary. *Cancer J*. 2012 Jul-Aug;18(4).

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.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333

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.

Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric* 2011;14:445-452

Ziaei S, Moghasemi 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.

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.

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