

# Ovariumkankerscreening?

## Referentie

Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6

## Duiding

Guido Van Hal, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Kankeropsporing

## Klinische vraag

Wat is bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 74 jaar zonder voorgeschiedenis van of verhoogd risico op ovariumkanker het effect van een jaarlijkse multimodale screening met bepaling van CA125 in serum of van een jaarlijkse screening met transvaginale echografie in vergelijking met geen screening op sterfte door ovariumkanker?

## Achtergrond

In Westerse landen is ovariumkanker de tweede meest voorkomende gynaecologische kanker en de zesde meest frequente doodsoorzaak bij vrouwen (1,2). In België wordt de ziekte jaarlijks bij ongeveer 900 vrouwen vastgesteld (1,3). Ovariumkanker heeft een slechte prognose met een vijfjaarsoverleving van ongeveer slechts 45%. Dat komt omdat ovariumkanker meestal in een gevorderd stadium (65% stadium III of IV) ontdekt wordt (1,3). De incidentie van ovariumkanker neemt toe vanaf de leeftijd van 65 jaar (4). Een serumbepaling van CA125 wordt aanbevolen als initiële diagnostische test bij vrouwen met symptomen die suggestief zijn voor ovariumkanker (5). Een pilootonderzoek kon aantonen dat multimodale screening met CA125 en transvaginale echografie de mortaliteit reduceert (6).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 202 638 postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 74 jaar (mediane leeftijd 60,5 (IQR 56-66 jaar)), gerekruteerd uit 27 huisartspraktijken in Engeland, Wales en Noord-Ierland
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van bilaterale ovariëctomie, verhoogd familiaal risico op ovariumkanker, actieve niet-ovariumkanker.

### Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met geblindeerde effectbeoordeling

- drie groepen (verhouding 1:1:2):
  - jaarlijkse multimodale screening (n=50 640): bepaling van CA125 in serum gevolgd door berekening van het risico op ovariumkanker met ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) dat rekening houdt met de leeftijd en voorafgaande serumbepalingen; het screeningsresultaat beschouwde men als normaal (verder jaarlijkse screening) of wijzend op een matig (herhaling van CA125-bepaling na 3 maanden) of toegenomen risico (herhaling van CA125-bepaling + transvaginale echografie na 6 weken)
  - jaarlijkse screening met transvaginale echografie (n=50 639); het screeningsresultaat beschouwde men als normaal (verder jaarlijkse screening), onbepaald (herhaling na 3 maanden) of abnormaal (herhaling door ervaren echografist na 6 weken)
  - geen screening (n=101 359)
- vrouwen in beide screeningsgroepen met blijvende afwijkingen werden klinisch onderzocht en ondergingen bijkomende onderzoeken; vrouwen die vervolgens een biopsie of chirurgie

ondergingen omwille van vermoeden van ovariumkanker beschouwde men als positieve screeningsresultaten

- opvolging gebeurde via de koppeling van de NHS-nummers met verschillende nationale kankergegevensbanken, via twee per post verzonden vragenlijsten en via directe communicatie met deelnemers, hun families en artsen
- mediane follow-up van 11,1 (IQR 10,0 tot 12,0) jaar.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: sterfte als gevolg van ovariumkanker
- secundaire uitkomstmaten: sterfte als gevolg van ovariumkanker en primaire peritoneale kanker, participatietrouw, complicaties verbonden aan screening en vals-positieve resultaten (vaststelling van normale adnexeën of benigne pathologie bij chirurgie), performantie van beide screeningsstrategieën, psychologische effecten, financiële implicaties van screening
- **Cox proportional hazards model.**

### **Resultaten**

- van de 3 110 vrouwen met vermoeden van ovariumkanker hadden er 1 282 (41%) ovariumkanker (0,6% van alle geïncludeerde vrouwen): 338 (0,7%) in de multimodale screeningsgroep, 314 (0,6%) in de transvaginale echografiegroep en 630 (0,6%) in de controlegroep zonder screening
- 649 vrouwen stierven als gevolg van ovariumkanker (0,32% van alle geïncludeerde vrouwen): 148 (0,29%) in de multimodale screeningsgroep, 154 (0,30%) in de transvaginale echografiegroep en 347 (0,34%) in de controlegroep zonder screening
- ten opzichte van de controlegroep zonder screening kon men noch in de multimodale screeningsgroep, noch in de vaginale echografiegroep een ovariumkanker-specifieke mortaliteitsreductie vaststellen
- ten opzichte van de controlegroep zonder screening was er in de multimodale screeningsgroep wel een statistisch significante daling van ovariumkanker-specifieke mortaliteit van 23% (95% BI van 1 tot 46) tussen het 7<sup>de</sup> en het 14<sup>de</sup> screeningsjaar
- na exclusie van 63 prevalentie ovariumkankers (ontdekt na de eerste screeningsronde) in de multimodale screeningsgroep en 116 prevalentie ovariumkankers in de controlegroep kon men een statistisch significante daling van ovariumkanker-specifieke mortaliteit van 20% (95% BI van -2 tot 40;  $p=0,021$ ) vaststellen; ook hier was de winst groter tussen het 7<sup>de</sup> en het 14<sup>de</sup> screeningsjaar
- 30 vrouwen (<1%) in de multimodale screeningsgroep en 61 vrouwen (<1%) in de transvaginale screeningsgroep ondervonden complicaties van de screening; tijdens een ingreep na een positief screeningsresultaat ontdekte men bij 1% vrouwen in de multimodale screeningsgroep en bij 3,2% vrouwen in de transvaginale screeningsgroep normale adnexeën of benigne pathologie.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat de oorzaaksspecifieke mortaliteitsreductie in de primaire analyse statistisch niet significant was, maar dat een statistisch significante mortaliteitsreductie wel kon vastgesteld worden in de multimodale screeningsgroep na exclusie van prevalentie gevallen van ovariumkanker. Ze noteerden bemoedigend bewijs van mortaliteitsreductie tussen 7 en 14 jaar screening, maar verdere follow-up is nodig om meer eenduidige conclusies over de efficaciteit en de kosten-effectiviteit van screening naar ovariumkanker te kunnen trekken.

### **Financiering van de studie**

Medical Research Council, Cancer Research UK, Department of Health, The Eve Appeal. De sponsors van de studie hadden geen inspraak in studieopzet, dataverzameling, data-analyse, data-interpretatie en het schrijven van het rapport.

## **Belangenconflicten van de auteurs**

9 van de 46 auteurs geven belangenconflicten aan, zoals het hebben van een patent op de 'Risk of Ovarian Cancer algorithm', het hebben ontvangen van fondsen van de Medical Research Council, het hebben ontvangen van fondsen van Cancer Research UK en Eve Appeal, het hebben van een patent op het 'ultrasound simulation training system' MedaPhor, betrokkenheid bij een privaat screeningsprogramma voor ovariumkanker, het ontvangen van persoonlijke vergoedingen van farmaceutische bedrijven, zoals Roche, Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Teva, Bristol-Myers Squibb voor onder andere voordrachten of het zetelen in een panel of adviesraad.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Dit grootschalig multicenter screeningsonderzoek is goed opgezet met een centraal gestuurde screening en een nauwkeurige opvolging. De opvolging gebeurde onder andere via enkele nationale kankergegevensbanken in het VK. Deze registers zijn zeer uitgebreid en bieden bijzondere mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. De commissie die de uitkomst moest bevestigen, bestond uit twee pathologen en twee gynaecologisch-oncologen die niet wisten tot welke van de drie groepen de vrouwen behoorden.

De participatiegraad aan het screeningsprogramma was hoog. In de multimodale screeningsgroep benutten de deelnemers 80,8% en in de vaginale echografiegroep 78,0% van de aangeboden screeningsepisodes. Het artikel vermeldt echter niet welk percentage vrouwen deelnam. Aangezien we uit ervaring weten dat mensen die zich eenmaal laten screenen, meestal trouw blijven deelnemen aan volgende screeningsrondes, kunnen we verwachten dat in werkelijkheid het percentage deelnemers lager zal zijn dan het percentage bijgewoonde screeningsepisodes.

Van de 38 238 vrouwen uit de controlegroep die de vragenlijst invulden (37,7% respons), lieten er 1 660 (4,3%) toch een ovariumkankerscreening uitvoeren. De contaminatie lijkt dus gering, maar het reële belang ervan kunnen we moeilijk inschatten aangezien we niet weten of vrouwen die de vragenlijst niet invulden, vergeleken met diegenen die wel antwoordden, een ander profiel hadden wat betreft deelname aan ovariumkankerscreening.

Behalve het belang van de participatiegraad is ook de kwaliteit van de screeningstest van cruciaal belang om de potentiële waarde van een screeningsprogramma in te schatten. Over de hele studieperiode zou de sensitiviteit 59% (199 positieve screeningsresultaten en 338 bevestigde kankers) voor de multimodale screening en 51% (161 positieve screeningsresultaten en 314 bevestigde kankers) voor de vaginale echografie bedragen. De auteurs berekenen echter de sensitiviteit op basis van het aantal gediagnosticeerde kankers binnen het eerste jaar screening. Zo komen ze op een sensitiviteit van 84% voor multimodale screening (237 bevestigde kankers) en 73% voor vaginale echografie (221 bevestigde kankers). Door deze cijfers te gebruiken kiezen de auteurs eigenlijk voor een per protocolanalyse en krijgen we een vertekend beeld van de werkelijke accuraatheid van de screeningsmethodes.

### **Interpretatie van de resultaten**

Pas vanaf 7 jaar zag men een statistisch significante daling in oorzaakspecifieke mortaliteit in de groep die werd uitgenodigd voor multimodale screening. Ook was er in deze groep een winst in mortaliteitsreductie wanneer men prevalentie ovariumkankers excludeerde. Uit één van de figuren kunnen we afleiden dat de hazard ratio's voor mortaliteit in de controlegroep blijven stijgen terwijl ze in de multimodale screeningsgroep na 7 jaar en in de vaginale echografiegroep na 9 jaar afvlakken. Op basis van deze bevindingen zouden we kunnen stellen dat het verschil tussen de interventiegroepen en de controlegroep na een langere follow-up waarschijnlijk zal toenemen. En daar ligt het kalf meteen gebonden, wat ook door de auteurs wordt vermeld. Ze geven zelf aan dat bij de power van de studie niet werd geanticipeerd op het uitgestelde effect van screening op ziektespecifieke mortaliteit. Studies met een langere follow-up-periode zullen dus hierover uitsluitel moeten geven.

Op basis van deze studie berekenden de auteurs een NNS van 641 (95% BI van 375 tot 1 934) om één overlijden ten gevolge van ovariumkanker te voorkomen, maar het is niet duidelijk op welke cijfers dit gebaseerd is. Interessant is wel dat uit het onderzoek blijkt dat er proportioneel meer vroege stadia van ovariumkanker (stadium I, II en IIIa) worden ontdekt door multimodale screening in vergelijking met de controlegroep (40% vs 26%;  $p < 0.0001$  voor het verschil). Waarschijnlijk zal een vroegere ontdekking ook tot een betere prognose leiden, maar ook deze hypothese moet verder onderzocht worden. Hierbij zal ook de evaluatie van de levenskwaliteit van de patiënt een belangrijke plaats moeten krijgen.

De ongewenste effecten van screening waren beperkt. Voor iedere ontdekte ovariumkanker door screening ondergingen 2 vrouwen een vals-positieve chirurgie in de multimodale screeningsgroep en 10 in de vaginale echografiegroep.

In het editoriaal van dit nummer confronteren we de resultaten van deze studie systematisch met de **criteria van Wilson en Jungner (7)**.

## Besluit van Minerva

Deze grootschalige gerandomiseerde gecontroleerde studie kon voor geen enkel screeningsprogramma voor ovariumkanker een winst in kankerspecifieke mortaliteit aantonen. Alleen in het screeningsinterval van 7 tot 14 jaar of alleen na exclusie van prevalentie ovariumkankers was er met een multimodale screening met bepaling van CA125 in serum ten opzichte van een controlegroep zonder screening een kleine winst aantoonbaar. Verder onderzoek op langere termijn is nodig om deze tendens te bevestigen.

## Voor de praktijk

In de huidige richtlijnen over de aanpak van ovariumkanker komt systematische screening niet aan bod (1,4). NICE beveelt wel aan om vrouwen met symptomen of tekens van ovariumkanker (vrouw, zeker indien ouder dan 50 jaar, met persisterende of frequente (meer dan 12 keer per maand) klachten van opgeblazen gevoel in de buik, snel voldaan gevoel of verminderde eetlust, abdominale of pelvische pijn, toegenomen plasfrequentie of urgency; of vrouwen ouder dan 50 jaar met sinds 12 maanden last van spastisch colon) een CA 125-bepaling te doen en bij een waarde  $>35$  IU/ml een echo van abdomen en bekken uit te voeren. Op basis van de resultaten van deze studie kunnen we naast deze case-finding geen systematische screening voor ovariumkanker met CA125-bepaling in serum of met vaginale echografie aanbevelen.

## Referenties

1. Vergote I, Vlayen J, Heus P, et al. Ovarian cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 268. D/2016/10.273/49.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210
3. Belgian Cancer Registry. Cancer survival in Belgium. Brussels: 2008. Available from: <http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.pdf>
4. National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian cancer: recognition and initial management. NICE Clinical guideline 122. Published: 27 April 2011.
5. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71(2 Suppl):517-23. DOI: 10.1002/cncr.2820710205
6. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10261-1
7. Michiels B. Preventie door screening? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(2):29-30.