

Kanker tijdens de zwangerschap: de huidige stand van zaken

Cancer in pregnancy: the current status

drs. J. de Haan*¹, drs. M. Verheecke*², prof. dr. F. Amant³ en dr. P.O. Witteveen⁴

Samenvatting

Kanker tijdens de zwangerschap is een relatief zeldzaam fenomeen waarbij medische en ethische dilemma's ontstaan voor zowel zorgverlener als ouder. Adequate diagnostiek en behandeling volgens een zo standaard mogelijk schema is de beste manier van aanpak voor de zwangere met kanker. Het vermijden van vertraging in de diagnose en behandeling geeft de beste prognose voor de moeder. Specifieke oncologische behandelingen, zoals chirurgische interventies en behandeling met chemotherapie, kunnen veilig zijn tijdens de zwangerschap voor zowel moeder als kind. Het speerpunt in de obstetrische aanpak is het zo mogelijk nastreven van een vaginale baring na 37 weken zwangerschapsduur. Behandeling in een specialistisch multidisciplinair team met ervaring in de behandeling van zwangeren met kanker is noodzakelijk om alle aspecten rondom de zorg voor deze specifieke patiëntenpopulatie optimaal te behandelen.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:171-8)

Summary

Cancer in pregnancy is a relatively rare phenomenon. Caretakers and future parents are confronted with both medical and ethical dilemmas. Diagnostic and therapeutic interventions for pregnant women with cancer should be the same as for non-pregnant women as far as possible. Delay in diagnosis and treatment should be prevented since prognosis is stage and therapy dependent. During pregnancy, surgical interventions and specific types of chemotherapy are safe for both mother and child. From an obstetrical point of view the aim is to have a term vaginal delivery where possible. A multidisciplinary approach with a team that is specialized in treating pregnant patients with cancer is necessary to take all aspects of care for pregnant women with cancer into account.

Inleiding

De incidentie van kanker tijdens de zwangerschap is momenteel 1 op de 1.000 tot 2.000 zwangerschappen. In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 200 vrouwen deze diagnose gesteld. De verwachting is dat dit zal stijgen door een toename van de maternale leeftijd en betere diagnostische mogelijkheden.^{1,2} De meest voorkomende tumoren zijn mammacarcinoom, cervixcarcinoom, lymfomen, leukemie, melanoom

en ovariumcarcinoom (zie *Figuur 1*).^{2,3} Diagnostiek en behandeling van vrouwen met kanker tijdens de zwangerschap creëert verschillende dilemma's op zowel medisch, ethisch en psychologisch gebied. Een multidisciplinaire aanpak binnen een gespecialiseerd team met ervaring in de behandeling van zwangeren met kanker bestaande uit onder andere obstetrisci, chirurgen, internist-oncologen, radiotherapeuten, kinderartsen, psychologen en farmacologen is nood-

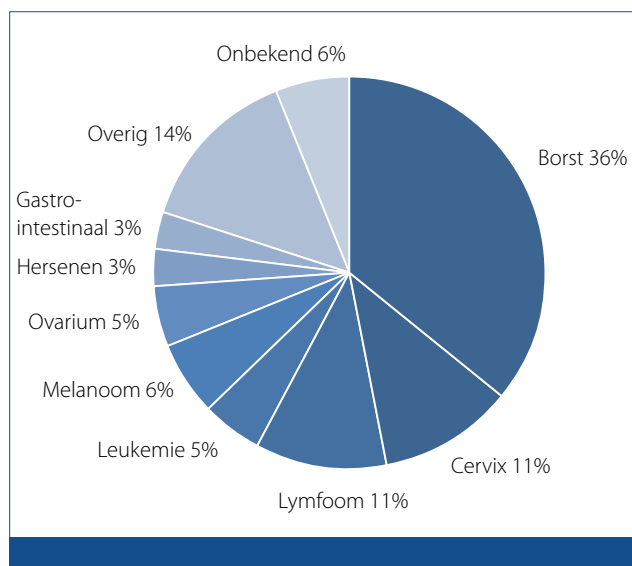
¹arts-onderzoeker, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, UZ Leuven, België en VU medisch centrum, Amsterdam, ²gynaecoloog in opleiding, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, UZ Leuven, België, ³afdelingshoofd Gynaecologische Oncologie en gynaecologisch oncoloog, UZ Leuven, België en projectleider ESGO Taskforce 'Cancer in Pregnancy', ⁴internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, UMC Utrecht Cancer Center, Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, UMC Utrecht Cancer Center, Utrecht, tel.: 088 755 62 65, e-mailadres: p.o.witteveen@umcutrecht.nl

*evenveel bijgedragen

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, foetale uitkomst, kanker, maternale uitkomst, zwangerschap

Keywords: cancer, diagnostics, fetal outcome, maternal outcome, pregnancy, treatment



Figuur 1. Tumortypen tijdens de zwangerschap.³

zakelijk om een optimale behandeling en ondersteuning van deze specifieke patiëntenpopulatie te waarborgen. Adequate diagnose en behandeling van de moeder zijn cruciaal voor de maternale prognose, maar deze behandeling kan potentieel negatieve effecten hebben voor het ongeboren kind. Uit recente studies blijkt dat verschillende behandelingen niet schadelijk zijn voor de ontwikkeling van het kind op zowel korte als lange termijn.^{2,4} In dit artikel geven we een overzicht van de aanpak en prognose van kanker tijdens de zwangerschap voor zowel moeder als kind.

Diagnose en stadiëring

Door multipale fysiologische veranderingen in het zwangere lichaam kunnen symptomen van kanker worden aangezien als normaal, waardoor het stellen van een juiste diagnose substantiële vertraging kan oplopen.⁵ Een uitgebreid lichamelijk onderzoek en het laagdrempelig uitvoeren van aanvullend onderzoek is daarom uiterst belangrijk voor een vroege diagnose. Navolging van het standaardprotocol voor de algemene (niet-zwangere) populatie is daarom aanbevolen voor zowel aanvullende diagnostiek en stadiëring als behandeling. Sommige aanvullende interventies kunnen echter potentieel schadelijk zijn voor de foetus. Multidisciplinair overleg binnen een gespecialiseerd team en goede voorlichting aan de ouders zijn belangrijk om enerzijds te bepalen welke interventies belangrijk zijn voor een adequate behandeling en anderzijds wat de risico's zijn van het al dan niet uitvoeren van deze interventies.⁵

Stralingsvrije beeldvormende onderzoeken, zoals echografie en magnetische resonantie (MRI), zijn de methoden van voorkeur bij de zwangere populatie,

terwijl in de niet-zwangere populatie stralingsbelastende onderzoeken soms de eerste keus interventie is. Deze andere beeldvormende onderzoeken zoals radiografie (RX), computertomografie (CT) en positronemissietomografie (PET) geven potentieel schadelijke straling en worden enkel gebruikt indien echografie en MRI niet toereikend zijn. De regel bij het gebruik van deze stralingsbelastende onderzoeken is dat de cumulatieve stralingsbelasting van de foetus altijd zo laag als mogelijk dient te blijven en zeker niet boven 100 mGy mag komen ter preventie van congenitale afwijkingen en mentale retardatie.^{6,7} Om die reden is adequate loodbescherming van de foetus van groot belang, zeker indien er meerdere onderzoeken nodig zijn of eventuele radiotherapie moet worden toegepast. Zie *Tabel 1* voor de te verwachten stralingsbelasting per onderzoek. Echografie kan worden toegepast gedurende de gehele zwangerschap, MRI wordt ontraden in het eerste trimester van de zwangerschap vanwege de schadelijke warmtegeneratie.⁶ Het gebruik van contrastmiddelen zoals jodiumhoudend contrast bij een CT-scan en gadolinium bij een MRI-scan dienen met de nodige voorzorg te worden gebruikt. Jodiumhoudend contrast kan neonatale hypothyreoïdie veroorzaken en gadolinium kan bij langdurige aanwezigheid in het vruchtwater mogelijk toxisch worden. Zo lang er geen 100% veiligheid bestaat bij het gebruik van deze contrastmiddelen, wordt geadviseerd om terughoudend te zijn met het gebruik van deze stoffen tijdens de zwangerschap.⁸ Echografie en MRI kunnen zonder toediening van contrast worden uitgevoerd en nog steeds voldoende adequate beeldvorming geven voor stadiëring van tumoren. Indien het gebruik van contrastmiddelen toch noodzakelijk is, wordt geadviseerd om dit niet in het eerste trimester toe te passen en in geval van jodiumhoudend contrast bij CT-scans moet de neonatale schildklierfunctie binnen één week postpartum worden gecontroleerd.⁸

Schildwachtklierprocedure

Bij een optimale stadiëring van onder andere een borstkankerpatiënte is een schildwachtklierprocedure belangrijk. Tijdens de zwangerschap kan deze procedure veilig worden verricht, mits gebruik wordt gemaakt van Technetium-99m gelabeld colloïd en er hiervan een zo laag mogelijke dosis wordt geïnjecteerd. De geschatte foetale dosis straling van dit colloïd wordt in de meest ongunstige gevallen geschat op 0,45 mGy en bevindt zich dus ver onder de 100 mGy-grenswaarde. Het gebruik van blauwe inkt kan een maternale anafylactische shock creëren en wordt afgeraden

Tabel 1. Foetale stralingsbelasting per diagnostisch onderzoek.^{7,8,31}

Lichaamsdeel	Aantal mGy
X-thorax	0,0001-0,43
X-mammografie	<0,1
X-abdomen	1,4-4,2
X-bekken	0,16-22
CT-hoofd	<0,005
CT-thorax	0,02-0,2
CT-long	1,0-1,4
CT-longembolie	0,2-0,7
CT-lever	2,0-4,4
CT-abdomen (routine)	4-60
CT-abdomen 2 ^e en 3 ^e trimester	29-44
CT-appendicitis	4-44
CT-bekken	6,7-114
PET-scan (¹⁸ F-FDG)	$6,16 \times 10^{-3} - 2,27 \times 10^{-2}$ (mGy/MBq)

mGy=milligrays, ¹⁸F-FDG=2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose, MBq=megabecquerels.

tijdens de zwangerschap. Naast het belang van deze procedure bij borstkanker, wordt deze procedure ook toegepast bij melanoom en vulvacarcinoom.^{5,9}

Tumormarkers

Bepaling van tumorspecifieke markers kunnen behoren tot de standaarddiagnostiek en monitoring tijdens behandeling. Door de zwangerschap, en hiermee gepaard gaande fysiologische veranderingen, kunnen er verhoogde waarden worden gemeten van bekende tumormarkers zoals CA 125, CA 15.3 en het SCC-antigeen. CA 125 is vooral verhoogd in het eerste trimester (tot 35% van de waarden is boven de grens), terwijl CA 15.3 en het SCC-antigeen het hoogst zijn in het derde trimester (respectievelijk 2,2-20% en 3,1-10,5%). Deze markers zijn daarom tijdens de zwangerschap minder geschikt voor diagnostische doeleinden. Deze bepalingen kunnen wel worden verricht om het effect van de behandeling te volgen. Inhibine B, anti-müller-hormoon (AMH) en lactaatdehydrogenase (LDH) zijn niet verhoogd en zijn hierdoor wel geschikt om te vervolgen.¹⁰

Behandeling

Chirurgie

Door de frequente toepassing van niet-oncologische chirurgie tijdens de zwangerschap is reeds bewezen dat dit geen nadelige effecten heeft op de zwangerschap. Gedurende de gehele zwangerschap kan een chirurgische interventie plaatsvinden, mits specifieke maatregelen in acht worden genomen. Deze maatregelen zijn gebaseerd op de veranderde anatomie en fysiologie van het zwangere lichaam en de mogelijke teratogeniciteit van de toe te dienen peroperatieve medicatie.¹¹

De meeste oncologische chirurgische procedures kunnen worden uitgevoerd zoals bij de niet-zwangere populatie.¹² Als het echter gaat om gynaecologische kankers, moet de techniek worden aangepast, aangezien het aangedane orgaan het orgaan van de zwangerschap zelf is. Zo moet er bij een hoge conisatie of trachelectomie bij een cervixcarcinoom rekening mee worden gehouden dat de incisie niet te hoog wordt gezet en zal er wanneer er sprake is van een epitheliaal ovariumcarcinoom aanvankelijk worden gestart met neoadjuvante chemotherapie in plaats van 'debulking'.

Tabel 2. Gepubliceerde gegevens over de transplacentaire passage van verschillende chemotherapeutica en additioneel advies omtrent de neonatale opvolging.¹⁷⁻¹⁹

Chemotherapeuticum	Placentapassage	Additioneel advies neonataal
Carboplatinum	±60%	Gehoortest postpartum
Cyclofosfamide*	±20%	-
Doxorubicine	<10%	Cardiale echo postpartum
Epirubicine	<10%	Cardiale echo postpartum
Taxanen	<2%	-
Vinca-alkaloïden	±20%	-

*actieve metaboliet van cyclofosfamide.

Deze ‘debulking’ wordt idealiter uitgesteld tot na de zwangerschap.¹³

Voor abdominale chirurgie tijdens de zwangerschap is zowel een laparoscopische als een open benadering mogelijk. Bij het uitvoeren van een laparotomie wordt gekozen voor een mediane verticale incisie. Richtlijnen voor het uitvoeren van laparoscopie werden opgesteld en aanvaard tijdens de consensusmeeting over gynaecologische kankers tijdens de zwangerschap.^{12,13} Laparoscopie kan probleemloos worden uitgevoerd tot 26-28 weken amenorroeduur. Een open introductie volgens Hasson tegenover de introductie van een Verres-naald, die bij de niet-zwangere populatie vaak wordt toegepast, wordt aanbevolen om potentieel letsel aan de uterus te voorkomen. De locatie van de centrale poort ligt idealiter 3 tot 4 centimeter boven de fundus uteri en kan hierdoor supra-umbilicaal liggen tegenover de klassieke infra-umbilicale incisie. De maximale totale duur van de ingreep bedraagt 90 minuten met een maximale intra-abdominale druk van 10-13 mmHg, wat korter en lager is dan bij de niet-zwangere populatie. Uiteraard is de nodige expertise bij het uitvoeren van deze ingrepen van belang. Het gebruik van tocolyse is enkel geïndiceerd bij ingrepen die gepaard gaan met uterusmanipulatie.¹³

Door fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap zullen anesthesiologische handelingen moeten worden aangepast ten opzichte van de niet-zwangere populatie. Een goede foetale conditie kan enkel worden gehandhaafd bij een adequate oxygenatie van de moeder en voldoende bloedtoevoer naar de uterus.^{11,12} Tijdens de zwangerschap is er een toenemend verhoogd zuurstofverbruik met daarbij een verminderde functionele residuale capaciteit, waardoor apneu sneller tot desaturatie kan leiden. De uteriene

bloedvoorziening zal verminderen bij maternale hypotensie door te diepe anesthesie, hypovolemie en/of vena cava compressie. Dit laatste kan worden voorkomen door de zwangere in de zogenoemde ‘left lateral tilt’-positie te leggen. Vanaf een levensvatbare termijn wordt het registreren van het foetale hartritme tijdens de operatie geadviseerd, mits het operatiegebied dit toelaat. Postoperatieve foetale hartregistratie en zo nodig echografie behoort tot de standaardzorg.¹⁴ Het postoperatieve medicatiebeleid tijdens de zwangerschap is anders dan bij de niet-zwangere populatie. Postoperatieve analgesie en anti-emetica kunnen worden voorgeschreven, rekening houdend met de teratogeniciteit van sommige medicatie.¹⁵ Niet-steroïde anti-inflammatoire medicatie (NSAID's) kunnen het best worden vermeden, specifiek in het derde trimester van de zwangerschap, door het veroorzaken van prematuur sluiten van de ductus arteriosus.¹¹ Zwangeren met kanker, zelfs zonder chirurgische interventie en immobiliteit, hebben een verhoogd risico op een trombotisch accident. Daarom is postoperatief tromboseprofylaxe met niet-gefractioneerd of laagmoleculair-gewichtheparine geïndiceerd.¹³

Systeemtherapie

Systeemtherapie in de vorm van chemotherapie of doelgerichte therapie zijn veel gekozen vormen van behandeling tijdens de verschillende stadia van de ziekte. In het geval van een gemetastaseerde tumor is de kans op genezing fors gedaald en biedt systeemtherapie vaak nog de enige kans op tumorregressie of remissie. Chemotherapeutische behandeling met de meeste cytostatica wordt als veilig beschouwd tijdens het tweede en derde trimester.^{2,16} In het eerste trimester is chemotherapie gecontra-indiceerd. Gegevens

over het transplacentair transport tijdens de zwangerschap tonen aan dat niet de volledig toegediende dosis chemotherapeutica door de placenta diffundeert (zie *Tabel 2*). Dosering van de chemotherapie wordt gedaan op basis van het gewicht ten tijde van toediening, net als bij de niet-zwangere populatie.

De fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap veroorzaken echter een wijziging in de absorptie, distributie, het metabolisme en de excretie van de toegediende medicatie. Deze veranderingen beginnen al bij een amenorroede van 4 weken en nemen progressief toe door de invloed van voornamelijk oestrogenen en progesteron.²⁰ Van Calsteren et al. toonden aan dat deze veranderingen bij mensen daadwerkelijk tot een vermindering van piekconcentraties en actieve medicatie in het plasma leidt ('area under the curve'; AUC) en voor een toename van het distributievolume en eliminatie zorgt.²⁰ Hoewel dit theoretisch kan leiden tot suboptimale therapie, is de overleving van vrouwen die zijn behandeld met chemotherapie tijdens de zwangerschap niet anders dan de niet-zwangere controlegroep.²¹ Uiteraard geldt dat indien er sprake is van een slechte maternale uitkomst bij gemetastaseerde ziekte een overweging moet worden gemaakt of chemotherapeutische behandeling nog winst voor de moeder gaat brengen vanwege de potentieel schadelijke effecten voor de foetus. Ook wanneer een agressieve en gemetastaseerde ziekte wordt vastgesteld tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dient te worden afgewogen of de zwangerschap nog behouden kan worden, omwille van de slechte maternale prognose.

Comedicatie (anti-emetica en/of steroïden) kunnen tevens worden toegediend wanneer nodig. Bij voorkeur worden metoclopramide en ondansetron als anti-emetica gegeven en prednisolon als corticosteroid.^{15,22}

De laatste jaren zijn er steeds meer doelgerichte therapieën ontwikkeld. Voor veel van deze nieuwe medicijnen zijn de effecten op de zwangerschap niet bekend en wordt het gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden. Andere medicijnen zijn reeds bewezen teratogeen. Trastuzumab is gecontra-indiceerd wegens placentapassage en binding aan de HER2-receptoren van het nierepithel van de foetus, waardoor een oligohydramnion, longhypoplasie en zelfs foetale dood kan optreden.²³ Hormonale therapie zoals tamoxifen is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap vanwege de hoge incidentie (>25%) van foetale malformaties en intra-uteriene vruchtdood. Indien patiënten zwanger worden tijdens het gebruik van tamoxifen, moet door middel van echografie het foetale welbevinden worden geëvalueerd en de patiënte en partner

op de hoogte worden gebracht van de mogelijke bijwerkingen om een weloverwogen keuze te maken om de zwangerschap te continueren.²⁴ Ook het gebruik van immuuntherapie bij bijvoorbeeld gemetastaseerd melanoom wordt afgeraden tijdens de zwangerschap. Met het wat langer bestaande vemurafenib is nauwelijks ervaring tijdens de zwangerschap en de literatuur die bekend is laat progressieve groeivertraging zien. Andere vormen van immuuntherapie, zoals interferon- α -2b en ipilimumab, worden in Nederland enkel in experimentele fases toegediend en zijn dus niet geschikt voor de zwangere populatie.²⁵

Radiotherapie

In vergelijking met de foetale stralingsbelasting bij diagnostische interventies is de blootstelling bij radiotherapie hoger en dus potentieel meer schadelijk voor de foetus.^{7,9} Foetale blootstelling aan deze hogere dosis straling is geassocieerd met deterministische en stochastische effecten. Deterministische effecten zijn effecten die optreden zodra een bepaalde grenswaarde is overschreden. Vaak worden deze effecten gezien vlak na de blootstelling aan straling. Mogelijke deterministische effecten tijdens de zwangerschap omvatten foetale malformaties, groeirestrictie, microcefalie, mentale retardatie en sterfte. Stochastische effecten zijn niet te voorziene bijkomende effecten die optreden ongeacht de grenswaarde. Deze stochastische effecten zijn moeilijk vast te stellen door het optreden op lange termijn. Een reeds beschreven stochastisch effect is een licht verhoogde kans op kinderkanker bij foetale blootstelling aan meer dan 0,1 Gray (3-4 per 1.000 kinderen).⁹ Om zwangeren veilig te kunnen behandelen met radiotherapie moet van tevoren een duidelijk plan worden opgesteld om de precieze stralingsbelasting van de foetus te berekenen. Hiervoor zijn formules en proefmodellen beschikbaar. Er zijn drie mogelijke manieren van foetale blootstelling aan straling: via directe straling indien de foetus zich in het stralingsgebied bevindt, via strooibestraling en via inwendige straling vanuit het bestraalde gebied. Inwendige straling is afhankelijk van de afstand van het bestraalde gebied tot de foetus, de grootte van het gebied en de hoeveelheid bestraling. Deze vorm van foetale blootstelling is moeilijk te voorkomen, behalve als de dosis wordt aangepast. Strooibestraling kan twee- tot viermaal worden verminderd door het gebruik van loodbescherming van de uterus. Deze foetale afscherming wordt geadviseerd voor alle zwangeren, ongeacht de termijn. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, waarbij de groei van de foetus centraal staat, en de afstand van de plaats van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Behandeling tijdens de zwangerschap is mogelijk, mits in een multidisciplinair en gespecialiseerd team.
2. Stralingsbelastende onderzoeken en behandelingen zijn mogelijk, mits gebruik van loodbescherming en bewaren van voldoende afstand tot de foetus, zodat de foetale bestraling onder 100 mGy wordt gehouden.
3. Chemotherapie kan worden toegepast vanaf het tweede trimester en dit onder nauwe foetale controle (echografie) en aanvullende onderzoeken postpartum (echocardiografie in geval van blootstelling aan anthracyclines).
4. Indien zwangeren zonder vertraging worden gediagnosticeerd en dezelfde behandeling krijgen als niet-zwangeren, is de prognose gelijk.

bestraling tot de uterus steeds geringer wordt, kan radiotherapie vaker niet meer worden toegepast. Radiotherapie van het gebied waar de foetus zich in bevindt wordt te allen tijde afgeraden.⁹

Obstetrische aanpak

Ten tijde van de diagnose en gedurende de volledige behandeling is het uitvoeren van regelmatige obstetrische echografie van belang voor de opvolging van de groei en de foetale conditie.² Omdat chemotherapie premature contracties kan veroorzaken, is ook de opvolging van de cervixlengte van belang. Verschillende studies tonen aan dat er vaker sprake is van een premature partus in de groep patiënten die chemotherapeutische behandeling ondergaan tijdens de zwangerschap.^{2,16,20} In de meerderheid van de gevallen was er sprake van een iatrogene premature partus om postpartum therapie te starten. Prematuriteit is echter een van de grootste oorzaken van neonatale mortaliteit en morbiditeit op zowel korte als lange termijn. Daarom moet een à terme partus worden nagestreefd.^{26,27} Een interval van drie weken wordt aangeraden tussen de laatste kuur chemotherapie en de partus om geen problemen door foetale hematopoëtische onderdrukking meer te hebben tijdens de bevalling. Een maximumtermijn van 35 weken amenorroeduur wordt daarom aangeraden voor de toediening van chemotherapie. Bij de overgrote meerderheid van de patiënten kan een vaginale bevalling plaatsvinden. Redenen tot het uitvoeren van een keizersnede zijn meestal obstetrisch, tenzij er een verhoogd risico op een fractuur is bij persen door botmetastasen of wanneer toename van druk bij hersenmetastasen gecontra-indiceerd is. Ook in het geval van een cervix- of vulvacarcinoom wordt een vaginale baring afgeraden in verband met het risico op verspreiding van tumorcellen in de even-

tuele episiotomie of ruptuur. Postpartum dient altijd foetaal bloed te worden afgenomen uit de navelstreng om eventuele hematopoëtische onderdrukking en nier- en leverfuncties te evalueren en indien nodig hier snel op te anticiperen. Ondanks het kleine aantal beschreven gevallen dient de placenta onderzocht te worden op de aanwezigheid van metastasen.²⁸ In geval van actieve chemotherapeutische behandeling of behandeling tot kort voor de partus wordt het geven van borstvoeding afgeraden. Tevens moeten neonaten die blootgesteld zijn aan chemo- en/of radiotherapie gedurende de zwangerschap een uitgebreid pediatrisch onderzoek ondergaan en zo nodig aanvullende onderzoeken krijgen, afhankelijk van het chemotherapeuticum (zie Tabel 2).

Neonatale uitkomst

Chemotherapie is cytotoxisch, schaadt de celgroei en geeft bij toediening tijdens het eerste trimester, de periode van organogenese, een verhoogd risico op structurele anomalieën (7,5-17% ten opzichte van een normale ratio van 4,1-6,9%).²⁹ Naast de verhoogde incidentie van prematuriteit, zoals reeds werd genoemd, werd er ook in verschillende studies een verhoogde incidentie van intra-uteriene groeirestrictie (IUGR) geobserveerd bij de kinderen blootgesteld aan chemotherapie in utero. Amant et al. beschreven bij 21% van de kinderen een geboortegewicht onder het tiende percentiel.³⁰ IUGR veroorzaakt een verhoogd risico op perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Bij het evalueren van langetermijngevolgen van chemotherapie tijdens de zwangerschap wordt vooral gekeken naar het effect op neurocognitieve ontwikkeling en de hartfunctie. In de laatste 10 jaar toonden verschillende retrospectieve studies een normale ontwikkeling aan bij de kinderen die in utero zijn bloot-

gesteld aan chemotherapie. Het eerste prospectieve onderzoek, door Amant et al., toonde een normale cardiale en neurocognitieve ontwikkeling van 70 kinderen op de leeftijd van 18 maanden en ouder (mediane follow-up was 22,3 maanden).³⁰ Kleine niet-significante veranderingen op het gebied van het leer- en algemeen gedrag en de cardiologische ejectiefraction (EF) en fractionele verkorting (FS) werden wel genoteerd.³⁰

Maternale uitkomst

Kleine gedateerde cohortstudies en 'case reports' rapporteerden aanvankelijk een slechtere prognose voor verschillende tumortypen. Recente grote cohortstudies hebben echter aangetoond dat de prognose van zwangere vrouwen met kanker voor de meeste tumoren niet anders is dan voor niet-zwangeren wanneer wordt gecorrigeerd voor het stadium bij diagnose.¹ Omdat het stadium en de toegepaste therapie net als bij de niet-zwangere populatie de belangrijkste prognostische factoren zijn, zijn snelle diagnostiek en het opstarten van een adequate behandeling uiterst belangrijk. Aangezien de zwangerschap geen prognostische factor lijkt te zijn, is het uitvoeren van een therapeutische abortus in de meeste gevallen ook niet bijdragend aan een betere prognose.¹

Conclusie

Het samengaan van kanker en zwangerschap is relatief zeldzaam. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de veiligheid van behandelmogelijkheden voor zowel moeder als kind. De beste maternale prognose komt tot stand door een adequate gerichte behandeling, volgens een zo standaard mogelijk (niet-zwangere) protocol. Chirurgische interventies kunnen tijdens alle trimesters worden uitgevoerd, chemotherapie kan veilig worden toegediend na het eerste trimester en een zo minimaal mogelijk gebruik van straling wordt aangeraden. De grootste troef in een goede uitkomst voor de foetus, op zowel korte als lange termijn, is een à terme partus. Dit alles kan niet zonder de zorg van een gespecialiseerd multidisciplinair team met ervaring in de zorg rondom zwangeren met kanker dat oog heeft voor het oncologische, obstetrische, neonatale en psychologische aspect. Om in de toekomst een meer 'evidence-based' behandelplan te kunnen aanbieden aan deze relatief weinig voorkomende groep patiënten, is er sinds 2005 een internationaal netwerk opgezet vanuit het UZ Leuven. Dit 'International Network for Cancer, Infertility and Pregnancy' (INCIP) registreert zwangeren met kanker van over heel de wereld en doet onderzoek naar de korte- en langetermijneffecten van diagnostische

en therapeutische interventies op zowel moeder als kind. Ook vanuit Nederland zijn meerdere centra betrokken bij dit onderzoek. Voor meer informatie en bij interesse aan deelname verwijzen wij u door naar www.cancerinpregnancy.org.

In Nederland is de Adviesgroep Kanker in de Zwangerschap opgericht die bestaat uit onder andere internist-oncologen, gynaecologen, radiotherapeuten, chirurgen en kinderartsen. Deze groep kan worden geconsulteerd door zorgverleners die worden geconfronteerd met een zwangere met kanker voor het verkrijgen van geïndividualiseerd advies op basis van ervaring en beschikbare wetenschappelijke literatuur. Voor contact kunt u mailen naar het secretariaat, t.a.v. dr. Christianne Lok (c.lok@nki.nl).

Referenties

1. Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1):45-51.
2. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9.
3. INCIP members. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy [Internet]. Te raadplegen via www.cancerinpregnancy.org.
4. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91.
5. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379(9815):570-9.
6. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, et al. Imaging the pregnant patient for non-obstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *RadioGraphics* 2007;27:1705-22.
7. Dauer LT, Thornton RH, Miller DL, et al. Radiation management for interventions using fluoroscopic or computed tomographic guidance during pregnancy: a joint guideline of the Society of Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe with endorse. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(1):19-32.
8. Webb JA., Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15(6):1234-40.
9. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6(5):328-33.
10. Han SN, Lotgerink A, Gziri M, et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2012;10(1):86.
11. Suresh M, Segal BS, Preston RL. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics 5th ed. 2012, p: 902.
12. Pearl J, Price R, Richardson W, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2011;25:3479-92.
13. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):394-403.

14. American Society of Anesthesiologists. Statement on nonobstetric surgery during pregnancy [Internet]. 2009 [cited 2014 Feb 20]. Te raadplegen via www.asahq.org/Formembers/~media/For_Members/documents/Standards_Guidelines_Stmts/Nonobstetric_Surgery_During_Pregnancy.ashx.
15. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(1):22-30.
16. Amant F, Han SN, Gziri MM, et al. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol* 2012;24(5):580-6.
17. Berveiller P, Vinot C, Mir O, et al. Comparative transplacental transfer of taxanes using the human perfused cotyledon placental model. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(6):514.e1-7.
18. Van Calsteren K, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(9):1456-64.
19. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):594-600.
20. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1338-45.
21. Loibl S, Han SN, Von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):887-96.
22. Rennick GJ. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed. *Australas J Dermatol* 2006;47(1):34-6.
23. Azim HA, Metzger-Filho O, De Azambuja E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):387-91.
24. Koca E, Kuzan TY, Babacan T, et al. Safety of tamoxifen during pregnancy: 3 case reports and review of the literature. *Breast Care* 2013;8(6):453-4.
25. Werkgroep NM. Melanoom; Landelijke richtlijn. 2012;(2). Te raadplegen via <http://oncoline.nl/melanoom>.
26. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F85-8.
27. Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, et al. Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27(4):371-9.
28. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:183-94.
29. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, et al. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(3):163-7.
30. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13(3):256-64.
31. Xie T, Zaidi H. Fetal and maternal absorbed dose estimates for positron-emitting molecular imaging probes. *J Nucl Med* 2014;55:1459-66.

Ontvangen 28 april 2015, geaccepteerd 5 juni 2015.



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Avastin®

Samenstelling: Avastin (bevacizumab) 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. De 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab en de 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab. **Werkingsmechanisme:** bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vasculogene angiogenese, en remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endotheliale cellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumorgroei. **Indicaties:** Avastin in combinatie met fluoropyrimidinebevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. Avastin in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Avastin in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker bij wie behandeling met andere opties voor chemotherapie, waaronder taxanen of antracyclines, niet geschikt wordt geacht. Patiënten die in de 12 voorafgaande maanden op taxanen- en antracycline-gebaseerde regimes in de adjuvante setting hebben ontvangen, dienen te worden uitgesloten van behandeling met Avastin in combinatie met capecitabine. Avastin, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-resecteerbare, gevorderde, gemetastaseerde of gerediciveerde niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersend pleaveiscelhistologie. Avastin in combinatie met interferon alfa-2a is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker. Avastin in combinatie met carboplatine en paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadia IIIB, IIIC en IV) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom. Avastin, in combinatie met carboplatine en gemcitabine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een eerste recidief platinum-sensitief epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. Avastin in combinatie met paclitaxel, topotecan, of pegpeglyleerd liposomaal doxorubicine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet meer dan twee eerdere chemotherapeutieken hebben ontvangen en die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. Avastin in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of als alternatief paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. **Contra-indicaties:** Avastin is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen, bij overgevoeligheid voor Chinese hamster ovarium (CHO)-celproducten of andere recombinant humane of gehumaniseerde antilichamen en bij zwangerschap. **Wijze van toediening:** de aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt. **Waarschuwingen:** patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maagdarm- en galblaasperforaties en op het ontwikkelen van fistels binnen of buiten het maagdarmsstelsel wanneer zij behandeld worden met Avastin. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maag-darmperforaties bij patiënten met mCRC, voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maagdarmporforaties bij patiënten die behandeld worden met

Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. Patiënten die behandeld worden met Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom hebben een verhoogd risico op maagdarm-vaginale fistels en voorafgaande bestraling en recidiverende kanker in het gebied van de voorafgaande bestraling waren belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of voordat de operatiewond geheel genezen is. Necrotiserende fasciitis, waaronder fatale gevallen, is zelden gemeld en is meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmporforatie of vorming van fistels. Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met Avastin behandelde patiënten. In zeldzame gevallen is bij Avastin patiënten melding gemaakt van het ontwikkelen van symptomen die overeenkomen met het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteïnurie wanneer ze behandeld worden met Avastin. In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties hoger bij patiënten die Avastin kregen in combinatie met chemotherapie dan bij degenen die alleen chemotherapie kregen. Patiënten kunnen tijdens behandeling met Avastin risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie. Patiënten die behandeld worden met Avastin hebben een verhoogd risico op bloedingen, vooral op tumor-geassocieerde bloedingen. Patiënten met NSCLC die behandeld worden met Avastin hebben mogelijk risico op ernstige, en in enkele gevallen fatale, pulmonaire bloedingen/hemoptysie. Reacties die samenhangen met congestief hartfalen (CHF) werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapeutieken in combinatie met Avastin in vergelijking met chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxanen-bevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerde borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op het optreden van infusie-/overgevoeligheidsreacties. Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld. Bij de meerderheid van deze gevallen betrof het patiënten die voorafgaand of gelijktijdig waren behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Avastin is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik. Ernstige oculaire bijwerkingen en systemische bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreaal gebruik van Avastin. Avastin kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (ovariumfalen). **Bijwerkingen:** de meest ernstige bijwerkingen zijn maagdarmporforaties, bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptysie die vaker voorkomen bij patiënten met NSCLC, en arteriële trombo-embolie. De meest frequent waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die Avastin kregen zijn hypertensie, vermoeidheid of asthenie, diarree en buikpijn. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn (febrile) neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anorexie, perifere sensorische neuropathie, dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie, oogandoening, toegenomen traanproductie, veneuze trombo-embolie, dyspnoe, rinitis, rectale bloeding, stomatitis, obstipatie, misselijkheid, braken, wondgenezingscomplicaties, exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring, artralgie, proteïnurie, ovariumfalen, pyrexie, pijn, slijmvliesontsteking en gewichtsverlies. **Afleverstatus:** U.R. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de wettelijke sociale ziektekostenverzekeringen. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 03/2015 (v5).