

Kankerbehandeling tijdens zwangerschap vaak mogelijk en veilig

DR. ASTRID DANEN, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE PUBLICATIE IS FINANCIËEL MOGELIJK GEMAAKT DOOR ROCHE NEDERLAND. ROCHE NEDERLAND HEEFT GEEN INVLOED GEHAD OP DE INHOUD VAN DE PUBLICATIE. FREDERIC AMANT, CHRISTIANNE LOK EN MARGREET VEENING WERKTEN BELANGELOOS MEE AAN DEZE BIJDRAGE.

Kanker tijdens de zwangerschap is gelukkig zeldzaam, maar leidde tot enkele jaren geleden vaak tot het vroeg inleiden van de bevalling of het afbreken van de zwangerschap. Daarin lijkt nu verandering te komen. “In de meeste gevallen is kankertherapie tijdens de zwangerschap mogelijk, met een gunstig gevolg voor zowel het kind als de moeder”, denkt prof. dr. Frederic Amant (KU Leuven, België, en Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam). Hij startte een internationale studie naar de korte- en lange-termijneffecten voor het kind, in samenwerking met onder anderen dr. Christianne Lok (Antoni van Leeuwenhoek) en dr. Margreet Veening (VU medisch centrum, Amsterdam).

Wat doe je als een zwangere vrouw baarmoederhalskanker blijkt te hebben en deze zwangerschap haar enige kans is op een kind? Voor dit dilemma stond Amant in 2006. “De standaardbehandeling is het verwijderen van de baarmoeder en dus ook terminering van de zwangerschap. Deze vrouw had haar eerste zwangerschap al verloren bij twintig weken en dreigde nu bij haar tweede zwangerschap niet alleen haar kind, maar ook haar vruchtbaarheid te verliezen. Zij smeekte ons eigenlijk om alles te proberen om toch die zwangerschap te behouden en haar te behandelen”, vertelt Amant.

Amant ging in de literatuur op zoek naar de mogelijkheden. “Deze patiënte heeft chemotherapie gekregen en dat is goed afgelopen. Die zoektocht heeft bij mij de ogen geopend voor hoeveel vraagtekens er eigenlijk nog zijn over de verschillende aspecten van kanker tijdens de zwangerschap.” Dat vormde de aanleiding om een prospectieve studie te starten in Leuven, waarbij Nijmegen en Praag zich al snel aansloten. Inmiddels loopt de studie in meerdere centra in Nederland en in de rest van de wereld.

Geruststellende data

Het belangrijkste onderdeel van de studie vormt de registratie van de vrouwen, welke behandeling ze hebben gekregen en hoe de kinderen het doen. Het doel is om de kinderen te volgen tot ze achttien jaar oud zijn. Vorig jaar verscheen een interimanalyse van die follow-up, waarbij kinderen op de leeftijd van anderhalf en drie jaar oud werden onderzocht. “Die data zijn geruststellend”, aldus Amant. De neuromotorische ontwikkeling van de kinderen verliep hetzelfde als die van kinderen uit de standaardpopulatie. Hij waarschuwt wel dat nog niet

algemeen geconcludeerd mag worden dat alle chemotherapeutica veilig zijn voor het kind. “Aan de studie deden 129 kinderen mee, van wie er 100 zijn blootgesteld aan chemotherapie of bestraling. Maar er zijn natuurlijk veel verschillende soorten chemotherapie. Soms heeft maar één patiënt een bepaald chemotherapeuticum gehad. Het meest gebruikt waren chemotherapeutica die toegediend worden bij

borstkanker, daar zijn de data vrij goed. Daarbuiten zijn de aantallen nog niet voldoende.” Hij wil de groep jonge kinderen verder uitbreiden, zodat er voldoende kinderen zijn per chemotherapeuticum dat werd toegediend. Ook bestraling van het bovenlichaam - bijvoorbeeld voor borstkanker, hersentumoren, lymfklierkanker - lijkt vroeg in de zwangerschap veilig te kunnen. Bij zowel bestraling als chemotherapie werd rekening gehouden met de fase van de zwangerschap, meldt Amant. “Chemotherapie geven we liever niet tijdens het eerste trimester, omdat dan de organen worden aangelegd. Voor bestraling is het net omgekeerd: in het derde trimester wordt de vrucht al vrij groot en komt die dicht bij het gebied dat bestraald wordt. De straling die het kind dan toch nog krijgt, wordt te groot. Bestraling geven we dus alleen in het eerste en tweede trimester.”

Kiezen voor chemotherapie

Amant: “Een groot adagium is dat we de therapie tijdens zwangerschap zo

dicht mogelijk willen laten aansluiten bij de standaardtherapie, uiteindelijk heeft die de beste prognose. Meestal lukt dat. Uitzonderingen die we moeten maken, zijn bijvoorbeeld bij baarmoederhalskanker en soms bij rectale tumoren.” Ook van nieuwere systemische therapieën, zoals immunotherapie en targeted therapie, is nog veel onbekend tijdens de zwangerschap. “Toen we met dit onderzoek begon-

een kind te vroeg geboren te laten worden, of de moeder chemotherapie te geven zodanig dat de zwangerschap tot de atermen datum door kan gaan, dan is het tweede eigenlijk te verkiezen.”

Of kankerbehandeling zelf leidt tot vroeggeboorte is nog niet te zeggen, meent Amant. “Vaak is het ook de arts die de beslissing neemt om het kind vroeger geboren te laten worden. Het is moeilijk om dat uit elkaar te halen. Soms is er wel een lager geboortegewicht, maar ook daar is het niet altijd duidelijk of dat een gevolg van de ziekte zelf is, of van de chemotherapie. Wat we wel zien, is dat die kinderen die achterstand in gewicht weer inhalen

tijdens de eerste vier maanden na de geboorte. Op oudere leeftijd hebben de kinderen een normale lengte en gewicht.”

Internationale samenwerking

Begonnen als taskforce van de European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) leidde de grote belangstelling voor dit onderwerp al snel tot de oprichting van het International Network for Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP), waarvan Amant voorzitter is. Naast Europese groepen doen ook collega's uit onder andere de Verenigde Staten, Canada en Australië mee. In een internationale database

“Chemotherapie geven we liever niet tijdens het eerste trimester. Voor bestraling is het net omgekeerd”

Frederic Amant, Christianne Lok en Margreet Veening (foto: © Marlou Pulles)



verzamelt de INCIP gegevens over kanker tijdens de zwangerschap en over vruchtbaarheidssparende behandelingen. Amant werkt sinds juli vorig jaar een aantal dagen in de week in het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam. “Ik maak van de gelegenheid gebruik om de mensen van hier actiever bij het onderzoek te betrekken.”

Onderzoek in Nederland

Eén van de actief betrokkenen in Nederland is dr. Christianne Lok, gynaecologisch oncoloog bij het Antoni van Leeuwenhoek. Lok: “Inmiddels hebben we in elk academisch centrum een aantal toegewijde artsen, onder wie veel gynaecologen, maar ook internist-oncologen, radiotherapeuten, chirurgen en kinderartsen, die meewerken aan dit onderzoek.”

Bij ongeveer 1 op 1.000 à 2.000 zwangere vrouwen wordt kanker geconstateerd. Het gaat dan vooral om kankersoorten die op jonge leeftijd voorkomen, zoals borstkanker, melanomen en hematologische maligniteiten. Lok: “Zolang je zoveel mogelijk dezelfde therapie kunt geven, doet zo’n moeder het net zo goed als een niet-zwangere

vrouw in hetzelfde stadium van de ziekte.” Wel kan het zijn dat kanker tijdens de zwangerschap in een later stadium wordt gediagnosticeerd, omdat de symptomen gemaskeerd worden. Lok: “De kankersymptomen - vermoeidheid, afvallen, misselijkheid, bloedverlies, een zwelling van de borst - dat zijn allemaal dingen die in de zwangerschap kunnen voorkomen. Het is ook wel lastig, dus het vergt alertheid van verloskundigen, artsen en de vrouw zelf.”

Het onderzoek bestaat uit verschillende onderdelen. Naast de registratiestudie is er ook een farmacokinetisch deel, waarbij de onderzoekers de concentraties van chemotherapeutische middelen meten in het bloed van zwangere vrouwen. “We geven de standaarddoseringen, terwijl dat in de zwangerschap eigenlijk heel anders is. Je hebt veel meer circulerend volume, dus het zou goed kunnen dat we overdoseren”, aldus Lok. Daarnaast kunnen de zwangeren en hun partners deelnemen aan een psychologisch onderzoek, om te bepalen wat voor extra belasting kanker in de zwangerschap geeft, en hoe ze het beste begeleid kunnen worden.

Follow-up kinderen

Een belangrijk onderdeel van het onderzoek is de follow-up van de kinderen. Een kinderarts en een kinderneuroloog onderzoeken de kinderen op verschillende momenten. In Nederland is het VUmc te Amsterdam op dit moment het enige centrum waar de kinderen onderzocht worden.

“Behandeling van kanker tijdens de zwangerschap is dus in de meeste gevallen mogelijk, al moeten de effecten op lange termijn nog goed uitgezocht worden”

“Wat we weten, is dat de chemotherapeutica die je aan de zwangere moeders geeft niet linea recta naar het kind toe gaan”, vertelt dr. Margreet Veening, kinderarts-oncoloog bij het VUmc. “De placenta heeft een barrièrefunctie, maar een bepaald deel van de chemotherapeutica komt altijd bij het kind terecht. Dat verschilt per middel: bijvoorbeeld van carboplatine komt ongeveer 50% van de dosis ook bij het

kind terecht, bij antracyclines is dat percentage lager. Wat voor gevolgen dat heeft voor die kinderen op lange termijn weten we niet zo goed.”

Tot nu toe doen de kinderen het eigenlijk heel goed, blijkt uit de studie van Amant. Maar de follow-uptermijn is nog maar kort. Veening: “Je weet niet of er over tien of vijftien jaar alsnog

late effecten aan het licht komen. Wat de studie van Frederic [Amant] bijvoorbeeld wel liet zien, is dat bij kinderen die werden blootgesteld aan antracyclines de hartfunctie een beetje minder was. Het was nog wel binnen de norm, maar minder dan bij kinderen die niet waren blootgesteld aan antracyclines. En je weet niet of dat effect misschien toeneemt in de loop der jaren.”

Lok: “Verschillende chemotherapeutica kunnen andere gevolgen hebben. Van bijvoorbeeld etoposide is bekend dat het de kans op het ontstaan van een tweede maligniteit vergroot en cisplatine kan schade aan het gehoor geven. Sommige van deze bijwerkingen lijken ook voor de kinderen te gelden, maar veel is nog onbekend. Er zijn *case reports* waarbij de vrouw cisplatine heeft gehad en het kind een gehoorstoornis heeft. Alle kinderen moeten daarom onderzocht worden door een team van artsen die weten waar ze naar moeten kijken, afhankelijk van welke chemotherapie is gegeven. Dat gebeurt in het VUmc.”

Langtermijneffecten

Kankerbehandeling tijdens de zwangerschap moet je nog wel zien als een experimentele behandeling, meent Lok. “We weten er lang nog niet alles van, maar we weten dat we veel soorten chemotherapie kunnen geven tijdens de zwangerschap, en dat uitstellen van de bevalling goed is voor het kind. Daarin moet je een balans vinden.” “Je hebt wel te maken met directe toxiciteit en langetermijneffecten”, voegt Veening toe. Directe toxiciteit zag ze bijvoorbeeld bij een te vroeg geboren kind, van wie de moeder was behandeld voor leukemie. Op de neonatologieafdeling bleek dat er sprake was van beenmergonderdrukking, waardoor het kind transfusies nodig had. Veening: “Het is logisch dat je daar naar kijkt als een kind net geboren is, maar ik denk dat we ook moeten kijken hoe het zit met de langetermijneffecten.” In de studie zal nu een groot cohort van zesjarigen onderzocht gaan worden.

“We kijken algemeen kindergeneeskundig naar de groei en ontwikkeling. Worden de mijlpalen gehaald, hoe gaat het op school, zijn er lichamelijke klachten? We kijken onder andere ook naar de hartfunctie en het gehoor. De kinderneuroloog doet op een aantal standaardmomenten ook uitgebreid neurologisch onderzoek.” Daarnaast onderzoekt een neuropsycholoog subtiele veranderingen in cognitie.

Net als in de eerdere studie wordt in Nederland een controlegroep meegenomen die bestaat uit onder anderen kinderen uit de klas of van de crèche. “Dat maakt de studie sterk en dat gaan we nu ook zeker doen”, zegt Lok. “Het is belangrijk om de metingen te vergelijken met de bevindingen bij een controlegroep”, voegt Veening toe. “Of iets binnen de norm valt, wil nog niet zeggen of het afwijkend is ten opzichte van iemand die net zo oud is en hetzelfde geslacht heeft. Als je daar subtiele verschillen vindt, kan dat wellicht in de loop van de tijd toenemen.” De follow-up vindt nu nog plaats in het VUmc, maar Veening denkt dat de langetermijneffecten- ofwel LATER-poli's in academische ziekenhuizen mogelijk ook een goede plek daarvoor zouden kunnen zijn.

Advies vragen

Behandeling van kanker tijdens de zwangerschap is dus in de meeste gevallen mogelijk, al moeten de effecten op lange termijn nog goed uitgezocht worden. Amant benadrukt daarbij het belang van centralisatie: “Er zijn weinig artsen of groepen die daar veel ervaring mee hebben. Je hebt een team nodig van experts die zich hierover moeten buigen. Het vragen van een tweede opinie is ook geen overbodige luxe. Behandeling is mogelijk, maar het moet wel goed gebeuren.” In Nederland bestaat de mogelijkheid om advies te vragen bij de Adviesgroep Kanker in de Zwangerschap (AKZ), vertelt Lok, medeoprichter en secretaris van de groep. Naast zichzelf en Amant zitten daarin uit ieder centrum allerlei specialisten, onder wie radiotherapeuten, mammachirurgen, kinderoncologen, hematologen en gynaecologen. “Met elkaar kunnen die binnen korte tijd een casus bediscussieren”, aldus Lok. Als een adviesverzoek binnenkomt, stuurt ze de benodigde informatie naar alle leden van de groep, die allemaal vanuit hun eigen expertise hun mening geven. Dat wordt samengevoegd tot één advies en teruggestuurd naar de behandelaar. “Al zit je in Lutjebroek, dan nog kun je advies vragen aan een multidisciplinair team. Die adviesgroep is dus beschikbaar voor iedereen.”

Referentie

1. Amant F, et al. N Engl J Med 2015;373:1824-34.

