

Zwangerschap en chemotherapie; een schijnbare tegenstelling

M.H.WOBBS, M.R.DE GROOT, J.T.J.BRONS EN W.M.SMIT

Dames en Heren,

De gemiddelde leeftijd waarop de Nederlandse vrouw haar eerste kind krijgt, is de laatste jaren gestegen en is momenteel ruim 29 jaar. Aangezien de incidentie van kanker stijgt met de leeftijd, krijgen artsen in toenemende mate te maken met zwangere vrouwen die een kwaadaardige aandoening hebben. Bij ongeveer 1 op de 1000 zwangerschappen treedt kanker op.^{1,2} De maligniteiten die het meest voorkomen tijdens de zwangerschap zijn melanoom, maligne lymfoom, borstkanker, cervixcarcinoom en acute leukemie (tabel).^{3,5} Bij jonge patiënten zijn deze aandoeningen meestal agressiever en is de prognose vaak slechter. Door de fysiologische veranderingen die optreden tijdens de zwangerschap, zoals anemie en veranderingen aan de mammae, kan het moeilijk zijn om bepaalde klachten te herkennen als passend bij een maligniteit. Hierdoor kan een vertraging optreden in het stellen van de diagnose, waardoor mogelijk de prognose verslechtert.

Bij alle maligne aandoeningen tijdens de zwangerschap zijn er problemen betreffende de stadiëring, omdat men straling door röntgenfoto's, CT-scans en nucleair onderzoek wil beperken. Hoewel veel artsen zich realiseren dat chemotherapie tijdens de zwangerschap (ten dele) mogelijk is, bestaat er enige terughoudendheid ten opzichte van deze behandeling. Het lijkt immers niet verstandig om chemotherapie toe te passen, omdat tijdens de zwangerschap snelle foetale celdeling en groei plaatsvinden, en chemotherapie celdeling remt. Aan de hand van twee ziektegeschiedenissen bespreken wij voor welke beslissingen men als arts kan komen te staan bij de behandeling van zwangere patiënten met een maligniteit; tevens willen wij laten zien dat chemotherapie na zorgvuldige afweging gegeven kan worden tijdens de zwangerschap.

Patiënt A, een 34-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, bezocht de polikliniek Chirurgie in verband met een pijnloze zwelling in het mediale bovenkwadrant van haar linker borst. De familieanamnese ten aanzien van borst- of ovariumkanker was niet belast. Een mammografie en een echografie toonden een voor maligniteit suspect beeld ter plaatse van de palpabele afwijking. Een cytologische punctie gaf steun aan de diagnose

'mammacarcinoom'. Er werd besloten tot een mamma-sparende operatie. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleek dat een slecht gedifferentieerd, infiltrerend, ductaal carcinoom van 2,8 cm was verwijderd. Alle 17 verwijderde okselklieren waren vrij van tumor. De mitotische-activiteitsindex (MAI) was 59 per 2 mm² en de oestrogeen- en progesteronreceptor waren negatief. Door de mamma-sparende opzet van de operatie was aanvullende radiotherapie noodzakelijk. Wegens de leeftijd onder de 35 jaar, de slechte differentiatiegraad van het carcinoom en een MAI > 12 per 2 mm² bestond er een indicatie voor adjuvante chemotherapie. Op het moment van de operatie bleek patiënte echter 4 weken zwanger.

Na overleg tussen chirurg, internist, radiotherapeut en gynaecoloog werd het echtpaar voorgesteld de zwangerschap te beëindigen, waarna radiotherapie in het kader van de mamma-sparende procedure zou volgen, evenals adjuvante chemotherapie. Als alternatief werd de mogelijkheid genoemd om de linker mamma te amputeren, waarna chemotherapie zou volgen vanaf de 16e week van de zwangerschap.

Omdat patiënte geen mamma-amputatie wilde en opzag tegen chemotherapie tijdens de zwangerschap met daarbij zorgen over een verhoogd risico op congenitale afwijkingen en groeivertraging bij het kind, werd gekozen voor de eerste mogelijkheid. De zwangerschap werd beëindigd door middel van een zuigcurettagage; daarna kreeg patiënte radiotherapie (50 Gy met een booster tot 64 Gy op het littekengebied) en adjuvante chemotherapie met 4 cycli cyclofosfamide 600 mg/m² en doxorubicine 60 mg/m². De behandeling verliep, behoudens haaruitval, zonder complicaties.

Patiënte werd aangeraden de eerste twee jaar niet zwanger te worden, maar zij was een jaar na beëindiging van de chemotherapie opnieuw zwanger. Een structurele echo bij 19 weken zwangerschapsduur liet geen afwijkingen zien. Bij een zwangerschapsduur van 39 weken beviel patiënte van een gezond meisje van 7 pond. Drie jaar na de mamma-sparende therapie en de adjuvante chemotherapie zijn er geen aanwijzingen voor metastasen van het mammacarcinoom.

Patiënt B, een 32-jarige vrouw, was 26 weken zwanger (gravida III, para I) toen zij laag in de hals een pijnloze zwelling bemerkte die gepaard ging met een drukkend gevoel op de luchtpijp, heesheid, kortademigheid en kriebelhoest.

Bij lichamelijk onderzoek werd in jugulo een vast-elastische zwelling gevoeld met een afmeting van 2,5 bij 2 cm, die iets meebewoog bij slikken. Een cytologische

Medisch Spectrum Twente, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede.
Mw.M.H.Wobbes, co-assistent.
Afd. Interne Geneeskunde: hr.dr.M.R.de Groot en hr.dr.W.M.Smit, internisten-hematologen.
Afd. Gynaecologie en Obstetrie: mw.dr.J.T.J.Brons, gynaecoloog.
Correspondentieadres: hr.dr.W.M.Smit.

Frequentie van de meest voorkomende maligniteiten tijdens de zwangerschap³⁻⁵

<i>maligniteit</i>	<i>frequentie per 100.000 zwangerschappen</i>
melanoom	260
maligne lymfoom	16-100
borstkanker	10-30
cervixcarcinoom	12
acute leukemie	1

punctie toonde geen maligne cellen. Een maand later werd in verband met een toename van de zwelling en progressieve dyspnoe de punctie herhaald, waarna een incisiebiopsie werd verricht. Pathologisch-anatomisch onderzoek toonde een diffuus, grootcellig B-cel-non-hodgkinlymfoom.

Kort na de incisiebiopsie werd patiënte vanwege een dreigend V.-cava-superiorsyndroom opgenomen. Röntgenologisch onderzoek van de thorax (waarbij het abdomen met een loodschort was afgedekt) toonde een sluiering van de linker long (figuur). Op een MRI-scan van het abdomen bleek de milt vergroot. Een beenmergbiopsie toonde geen lokalisatie van het lymfoom.

Vanwege prematuriteit van het kind werd besloten nog niet tot inleiding van de bevalling over te gaan. Er bestond echter wel een duidelijke indicatie voor therapie. Na literatuurstudie en overleg tussen internist, radiotherapeut, gynaecoloog en kinderarts werd begonnen met chemotherapie (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison; CHOP). De CHOP-kuur is de therapie van keuze voor de behandeling van een grootcellig non-hodgkinlymfoom en er zijn geen risico's bekend

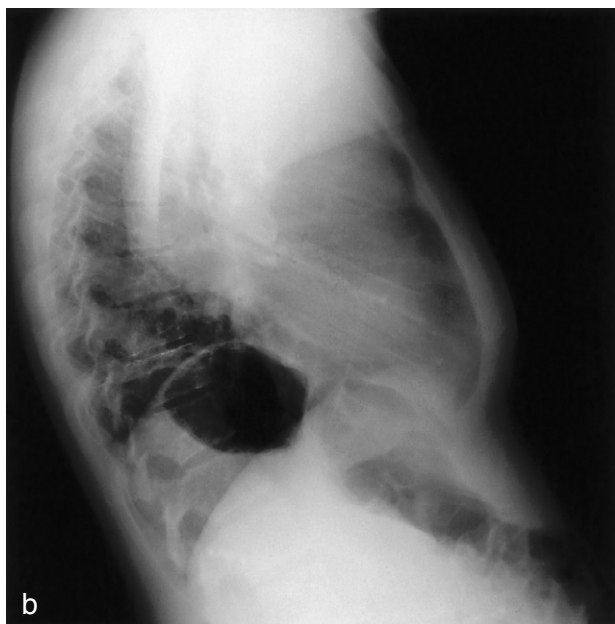
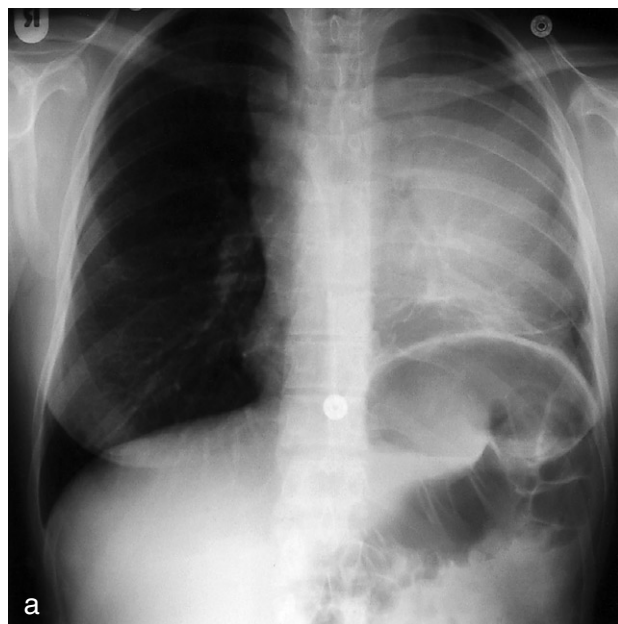
die toediening van CHOP tijdens de zwangerschap in de weg staan.

De dyspnoe nam af en een week na de eerste kuur beviel patiënte spontaan bij een amenorroeduur van 35 6/7 week van een zoon met een gewicht van 2925 g, die na een aanvankelijk slecht begin (Apgar-scores 1 en 5 na respectievelijk 1 en 5 min) goed opknapte.

Een aanvullende CT-scan van thorax en abdomen toonde een mediastinale restmassa van 7,3 bij 6,6 cm en een afwijkende milt, passend bij een lokalisatie van het non-hodgkinlymfoom (stadium IIIA). De vervolgbehandeling bestond uit nog 7 CHOP-kuren, waarbij geringe leverenzymafwijkingen, sensibele neuropathie en een periode van febrile neutropenie als complicaties optraden. De behandeling werd afgerond met radiotherapie (40 Gy) van het mediastinum. Twaalf maanden na het afsluiten van de therapie is zij nog in complete remissie. De ontwikkeling van haar zoon verloopt voorspoedig.

De twee ziektegeschiedenissen laten zien dat het gelijktijdig vóórkomen van zwangerschap en een maligniteit veel problemen met zich meebrengt. Bij patiënt A, die pas 4 weken zwanger was, vroegen de artsen zich af of er een beëindiging van de zwangerschap moest worden geadviseerd om de vervolgbehandeling mogelijk te maken. Er was immers gekozen voor een borstsparende behandeling, waarbij aanvullende bestraling noodzakelijk is. Ook maakten de jonge leeftijd van patiënte en de kenmerken van de verwijderde tumor aanvullende chemotherapie wenselijk.

Bij het besluit tot een abortus provocatus speelden de volgende overwegingen een rol. Ten eerste hangt de schade die het ongeboren kind van chemotherapie on-



Voor-achterwaartse (a) en laterale röntgenopname (b) van de thorax van patiënt B met een pathologische verbreding van het mediastinum en een sluiering van een groot deel van de linker hemithorax.

dervindt, af van de duur van de zwangerschap. Tijdens het eerste trimester is het risico op spontane abortus en op het ontstaan van geboortefwijkingen het grootst, omdat dit de periode is waarin alle organen en orgaan-systemen worden aangelegd. Het risico op geboortefwijkingen samenhangend met chemotherapie, zoals foetale misvormingen, ligt tussen de 12,7 en 17%.³ Bij normale zwangerschappen is het risico op geboortefwijkingen 1-3%. Ten tweede is weliswaar alle cytostatische medicatie potentieel teratogeen, maar zijn bepaalde groepen geneesmiddelen teratogener dan andere. De antimetabolieten, zoals methotrexaat, cytarabine, gemcitabine en fluorouracil, en alkylerende stoffen, zoals cyclofosfamide, melfalan en chloorambucil, zijn het meest in verband gebracht met geboortefwijkingen.³⁻⁶ Er zijn met name ernstige malformaties na gebruik van methotrexaat beschreven, en het wordt dan ook ontraden zwangere vrouwen met borstkanker te behandelen met dit middel.⁴⁻⁶ Tot op heden zijn geen geboortefwijkingen beschreven als gevolg van de antitumorantibiotica, zoals doxorubicine, daunorubicine en bleomycine, en van de vinca-alkaloiden, zoals vincristine en vinblastine, toegediend in het eerste trimester.²

Na uitvoerig overleg met patiënt A en haar man werd conform het oorspronkelijke advies besloten de zwangerschap te beëindigen om de patiënte een zo groot mogelijke kans op curatie te geven. Hoewel chemotherapie in dit geval geïndiceerd was,⁷ was het niet zeker dat deze individuele patiënte er baat bij zou hebben. Eventuele bijwerkingen en risico's van chemotherapie – zoals vroegtijdige menopauze, waardoor het niet meer mogelijk is kinderen te krijgen – moeten worden afgewogen tegen de grotere kans op curatie door adjuvante chemotherapie.

Bij patiënt B vormde het V.-cava-superiorsyndroom een vitale indicatie tot beginnen met chemotherapie.

Bij het toedienen van chemotherapeutica tijdens de zwangerschap moet men een aantal aspecten in overweging nemen. De zwangerschap kan invloed hebben op de werking van de medicijnen, de medicatie kan op korte en op lange termijn invloed hebben op het ongeboren kind en de moeder kan schade ondervinden van de chemotherapie.²⁻³ Tijdens de zwangerschap is het metabolisme van de lever versneld en de renale uitscheiding is vergroot, waardoor de uitscheiding van geneesmiddelen verandert. Daarnaast is het plasmavolume van een zwangere vergroot; dat kan resulteren in verminderde plasmaconcentraties van het toegediende medicament, met als gevolg een verminderde effectiviteit. Wanneer chemotherapie in het tweede en derde trimester wordt gegeven, kan dit leiden tot groeiachterstand bij het kind en tot een risico op een laag geboortegewicht van 40%.³ In een recent onderzoek bij 24 zwangere vrouwen met borstkanker die na het eerste trimester chemotherapie kregen (4 cycli fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide), verliepen de zwangerschappen zonder complicaties en werden congenitale afwijkingen of een laag geboortegewicht niet gevonden.⁸ Potentiële langetermijnrisico's voor de kinderen zijn vertraagde groei en ontwikkeling, infertiliteit en de ontwikkeling van maligni-

teiten op latere leeftijd; men kan een vergelijking trekken met het ontstaan van 'clear cell'-carcinoom van de vagina bij dochters van moeders die tijdens hun zwangerschap waren behandeld met diëthylstilbestrol.²⁻⁶ Daarentegen is er ook onderzoek waaruit blijkt dat langetermijneffecten kunnen meevallen. In een studie bij 84 kinderen en 12 kleinkinderen van vrouwen die chemotherapie hadden gekregen tijdens de zwangerschap vanwege een hematologische maligniteit, werden geen congenitale afwijkingen gevonden bij een gemiddelde follow-upduur van 18,7 jaar (uitersten: 6-29). Ook bleken de nakomelingen een normale intelligentie te hebben en was er geen verhoogde incidentie van maligniteiten en neurologische of psychologische afwijkingen.⁹

Zo mogelijk dient men voorzichtig te zijn met het geven van chemotherapie vlak voor de partus, om te voorkomen dat bij de aanstaande moeder myelosuppressie optreedt, met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen en infecties rondom de partus en een toegenomen kans op een pancytopenie bij het kind.²⁻⁴ Wanneer de chemotherapie wordt gecontinueerd na de bevalling dient de moeder geen borstvoeding te geven, aangezien cytostatica overgaan in de moedermelk.

Behandeling met cytostatica kan resulteren in een (tijdelijke) postmenopauzale toestand. Bij patiënten met borstkanker kan dit effect gewenst zijn, vooral wanneer het carcinoom oestrogenreceptorpositief is. De uitval van de ovariële functie draagt dan bij aan een betere prognose.⁷ Hoewel door sommigen wordt aangeraden om met een nieuwe zwangerschap te wachten tot minstens 2 jaar na het beëindigen van de chemotherapie, is niet aangetoond dat een vroege zwangerschap na chemotherapie de prognose van de maligniteit nadelig beïnvloedt.¹⁰ De genoemde periode van 2 jaar is niet wetenschappelijk onderbouwd en berust waarschijnlijk op het feit dat binnen 2 jaar het risico op recidief het grootst is.⁴ Bij borstkanker zou er vrees kunnen zijn voor eventuele micrometastasen die door de hormonale veranderingen bij een zwangerschap gestimuleerd kunnen worden. Uit retrospectief onderzoek blijkt echter geen nadelig effect van zwangerschap op de overleving na behandeling van het mammacarcinoom.¹¹⁻¹²

Dames en Heren, met de ziektegeschiedenis van deze twee patiënten hebben wij de dilemma's voor patiënt en arts beschreven die voortvloeien uit de combinatie van zwangerschap en maligniteit. Zwangerschap hoeft geen contra-indicatie te zijn voor chemotherapie, maar er kunnen zich situaties voordoen waarin gekozen wordt voor afbreking van de zwangerschap. Wanneer het geïndiceerd is om een zwangere vrouw te behandelen met chemotherapie moeten de ouders van het ongeboren kind goed worden ingelicht over de risico's die deze behandeling met zich meebrengt voor het kind en de moeder (www.nci.nih.gov/cancerinfo).¹³ Daarnaast moet worden benadrukt dat er over de langetermijngevolgen voor het kind slechts beperkte informatie is. Psychologische begeleiding is belangrijk voor het verwerkings- en acceptatieproces en kan patiënten helpen om te gaan met angst voor eventuele volgende zwangerschappen.

De behandeling van een zwangere vrouw met een maligniteit is een complexe zaak die zoveel mogelijk multidisciplinair en bij voorkeur in een centrumziekenhuis met expertise zal moeten worden opgelost.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Pregnancy and chemotherapy; an apparent contradiction. – Two women aged 34 and 32, were diagnosed with cancer during pregnancy. The 34-year-old woman with breast cancer diagnosed during the first trimester of pregnancy, had just undergone breast-conserving surgery. She chose to have an abortion before adjuvant chemotherapy was started. A year after chemotherapy ended she became pregnant again and gave birth to a healthy child. After 3 years there were no signs of metastases. In the 32-year-old woman with a malignant lymphoma diagnosed during the third trimester of pregnancy, chemotherapy had to be started because she developed V. cava superior syndrome. The dyspnoea disappeared and a week after the first treatment she gave birth to a healthy child. A year after completion of treatment she was in complete remission and her child was developing well. Pregnancy is not always a contraindication for starting chemotherapy. However, in order to reduce the risk to mother and child as much as possible, the duration of the pregnancy as well as different groups of cytostatic drugs have to be taken into consideration. A multidisciplinary approach to mother and child is essential.

LITERATUUR

- 1 Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:1611-8.
- 2 Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:618-22.
- 3 Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
- 4 Moore HCF, Foster jr RS. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:646-53.
- 5 Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:657-66.
- 6 Partridge AH, Garber JE. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000;27:712-26.
- 7 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO). Richtlijn Behandeling van mammacarcinoom. Utrecht: CBO; 2002.
- 8 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-61.
- 9 Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
- 10 Hindle WH, Gonzalez S. Diagnosis and treatment of invasive breast cancer during pregnancy and lactation. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:770-3.
- 11 Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-5.
- 12 Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):528-31.
- 13 Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol* 2003;55:386-91.

Aanvaard op 1 september 2003

Commentaren

De oogst van borstkankerscreening: het belang van observationele data en de problemen van bias

R. W. M. GIARD

Het zorgvuldig bijhouden van wetenschappelijke registraties is van groot belang als daarmee de feitelijke effecten van medische interventies kunnen worden bestudeerd.¹ Elders in dit nummer doen Ernst et al. verslag van hun observationele studie naar de uitwerking van borstkankerscreening op de pathologische stadiëring van gediagnosticeerde mammacarcinomen, de gekozen chirurgische behandeling en de prognose.² Hun studieperiode besloeg 15 jaar en omdat vanaf 1 januari 1992 mammascreeening werd geïntroduceerd, werd de groep per die datum in tweeën geknipt. Door de vrouwen uit de groep 1985 tot en met 1991, vóór de georganiseerde screening, te vergelijken met de deels wel gescreende populatie vrouwen uit de navolgende periode 1992-1999

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie St. Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.
Hr.dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (tevens: Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam) (giardr@mcrz.nl).

Zie ook het artikel op bl. 378.

werd onderzocht welke effecten het bevolkingsonderzoek op de hierboven al vermelde punten had. De belangrijkste conclusies waren: een duidelijke verschuiving naar vroege ziektestadia, een evidente daling van de sterftekansen in de groep met mammascreeening en in de groep 50-69-jarigen op iedere 3 door screening ontdekte carcinomen ongeveer 2 intervalcarcinomen. Is dat goed nieuws?

Welke verklaringen kunnen voor de bevindingen van Ernst et al. worden aangevoerd? Bij observationeel onderzoek, zoals deze studie,² kunnen de uitkomsten beïnvloed worden door verschillende factoren en is het leggen van causale verbanden vaak lastig of zelfs onmogelijk.³ Ik zal dergelijke factoren voor deze specifieke si-