

Over de samenvatting

Deze samenvatting werd ontwikkeld door E. de Kort, kinderarts-neonatoloog Máxima Medisch Centrum Veldhoven, en naam, kinderarts-oncoloog Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie Utrecht, en in samenwerking met alle 10 NICU's.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap een maligniteit doormaakten en/of hiervoor behandeld werden. De aanbeveling gaat met name over de risico's voor de neonaat van een maternale maligniteit tijdens de zwangerschap en behandeling hiervan in het algemeen, en niet over de risico's van specifieke chemotherapeutica.

Epidemiologie

Ongeveer 1 op 1000 zwangerschappen wordt gecompliceerd door een maternale maligniteit en 0.07 tot 0.1% van alle maligne aandoeningen komt voor tijdens de zwangerschap.¹⁻⁴ Deze incidentie zal maar verwachting verder toenemen vanwege de trend tot het uitstellen van zwangerschappen naar de latere reproductieve jaren.^{2,4,5} Maligniteiten die het meest voorkomen bij vrouwen in de reproductieve jaren, zijn ook de maligniteiten die het meest voorkomen tijdens de zwangerschap: cervixcarcinoom, borstkanker, melanoom, lymfoom en leukemie.^{2,5} De diagnose kanker wordt bij zwangere vrouwen vaker in een verder gevorderd stadium gesteld dan bij niet-zwangere vrouwen. Desondanks hebben maligniteiten tijdens de zwangerschap niet een meer agressief beloop en wordt het biologisch gedrag van de maligniteit meestal niet door de zwangerschap beïnvloed.¹ De behandeling van kanker bestaat uit verschillende modaliteiten, waaronder chemotherapie en bestraling. Behandeling van kanker tijdens de zwangerschap is een uitdaging, waarbij maternale en foetale voordelen en risico's continu tegen elkaar afgewogen moeten worden.¹

Stadiëringsonderzoek tijdens de zwangerschap

Bij een patiënt die zich presenteert met een maligniteit wordt stadiëringsonderzoek verricht. Dit wordt vaak gedaan door middel van onderzoeken die gebruik maken van straling en/of contrastmiddelen. Ook deze onderzoeken kunnen schadelijk zijn voor de foetus. Bij zwangere vrouwen met kanker moeten stadiëringsonderzoeken worden beperkt tot die onderzoeken die zo min mogelijk stralingsbelasting hebben. Röntgenonderzoek van de buik, isotopencans en CT-scans moeten dan ook vermeden worden. Röntgenonderzoek van de thorax, echografie van de buik, MRI en biopsie kunnen wel veilig gebruikt worden.^{2,6} Bij MRI dient men geen Gadoliniumhoudend contrastmiddel te gebruiken. In proefdieronderzoek werd aangetoond dat dit kan leiden tot groeiretardatie en skeletafwijkingen.⁶

Chemotherapie tijdens de zwangerschap - teratogeniciteit

De meeste chemotherapeutica passeren de placenta en komen bij de foetus terecht. Het effect van chemotherapeutica op de foetus is afhankelijk van de duur en het moment van blootstelling, de dosering die bij de foetus terecht komt en de wijze waarop het middel interfereert met het celmetabolisme.^{2,7,8} Chemotherapeutica toegediend in het eerste trimester, waarin de organogenese optreedt, geven een risico op foetale malformaties van 7 tot 17% wanneer één middel wordt gebruikt, en 25% in geval van combinatietherapie. Daarnaast is er een verhoogd risico op spontane abortus en overlijden van de foetus bij blootstelling tijdens het eerste trimester.¹ Indien mogelijk zou het starten van chemotherapie dan ook uitgesteld moeten worden tot na het eerste trimester van de zwangerschap. Indien onmiddellijke behandeling van de moeder is vereist, wordt zwangerschapsafbreking geadviseerd.

Chemotherapeutica tijdens de zwangerschap – effecten op korte termijn

Blootstelling van de foetus aan chemotherapeutica tijdens het tweede en derde trimester geeft weliswaar weinig risico op teratogeniciteit, maar wel een risico op groeiachterstand.⁶ Daarnaast bestaat er een risico op beenmergsuppressie bij de neonat direct na geboorte of in de eerste weken daarna. Gerapporteerde frequenties van optreden van beenmergdepressie bij neonaten blootgesteld aan chemotherapeutica tijdens de zwangerschap, variëren van 4 tot 45%. Deze verschillen worden verklaard door verschillen in timing waarop de moeder werd behandeld met chemotherapeutica in relatie tot de timing van geboorte.⁷ Hoe langer de periode tussen behandeling en geboorte, des te kleiner is de kans op beenmergsuppressie bij de neonat. De partus dient zo mogelijk te worden 'uitgesteld' tot minimaal 2-3 weken na toediening van de laatste gift chemotherapie.² Bovendien zou vanaf de 35^e zwangerschapsweek geen chemotherapeutica meer toegediend moeten worden.⁷ Op deze manier heeft het beenmerg van de foetus voldoende tijd om te herstellen voor de geboorte, wat het risico op infecties ten gevolge van leukopenie en bloedingen ten gevolge van trombocytopenie vermindert. Daarnaast kan de foetus op deze manier nog gebruik maken van de placenta voor metabolisering van de chemotherapeutische middelen in plaats van zijn/haar eigen nog onrijpe lever en nieren.^{1,5,6} Uitgebreide informatie omtrent de effecten van specifieke chemotherapeutica op de neonat, kan gevonden worden op <https://toxnet.nlm.nih.gov/>.

Chemotherapeutica tijdens de zwangerschap – effecten op lange termijn

De kwetsbaarheid van organen als ogen en centraal zenuwstelsel voor chemotherapeutica ook na het eerste trimester van de zwangerschap, leidde tot zorgen over de psychomotore ontwikkeling van kinderen blootgesteld aan chemotherapeutica tijdens de zwangerschap. Echter, verschillende studies hebben aangetoond dat blootstelling aan chemotherapeutica tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap niet leidt tot achterstand in de psychomotore ontwikkeling.^{5,7,9,10}

Amant et.al. evalueerden in hun studie de cardiale functie van kinderen blootgesteld aan chemotherapeutica tijdens de zwangerschap op de leeftijd van 36 maanden, vergeleken met gezonde controles. Ventriekeldimensies en wanddikte waren allen binnen de normale variatie en er

waren geen significante verschillen in ejectie fractie, fractionele verkorting en in de waarden voor global longitudinal en circumferential strain. Bovendien werden geen verschillen gevonden tussen kinderen blootgesteld aan anthracyclines en kinderen blootgesteld aan andere chemotherapeutica.⁹

Bestraling tijdens de zwangerschap

Ook bestraling is schadelijk voor de zich ontwikkelende foetus. Afhankelijk van de hoeveelheid straling en het trimester van de zwangerschap waarin de foetus wordt blootgesteld, kan bestraling leiden tot spontane abortus, teratogeniciteit, groeiretardatie, microcefalie, mentale retardatie, steriliteit, risico op ontwikkeling van maligniteiten op de kinderleeftijd en genetische defecten die gevolgen hebben voor de voortplanting.^{1,2} De uitgebreidheid van de risico's van straling is afhankelijk van de hoeveelheid straling waaraan de foetus wordt blootgesteld. Een dosis van < 0.1 Gy heeft geen belangrijk effect op de foetus, een dosis van 0.1-0.15 Gy geeft een verhoogd risico op malformaties, bij een dosis van 2,5 Gy treden malformaties op bij de meeste foetussen en een dosis van 30 Gy leidt tot spontane miskraam. Daarnaast is de uitgebreidheid van de risico's ook afhankelijk van het trimester van de zwangerschap waarin de blootstelling plaatsvindt. Blootstelling in de pre-implantatie of directe postimplantatie fase is letaal, in de fase van vroege organogenese (week 2 tot 6) is bestraling teratogeen en leidt tot groeiachterstand, in de fase van late organogenese en het vroege foetale stadium (week 12 tot 16) ontstaat een verhoogd risico op ontwikkelingsachterstand, groeiachterstand en microcefalie en in het late foetale stadium (vanaf 20 weken tot aan de geboorte) leidt blootstelling aan bestraling tot een risico op steriliteit, genetische defecten en het ontstaan van maligniteiten op de kinderleeftijd.^{1,2} De risico's van stralingbelasting voor de foetus betekenen niet dat straling tijdens de zwangerschap volledig vermeden dient te worden. Wanneer de foetus goed wordt afgeschermd tijdens bestraling van extra-abdominale lokalisaties is de foetale stralenbelasting slechts 0.1-0.3% van de maternale dosis en heeft daardoor een laag risico voor de foetus.¹

Metastasering naar placenta en foetus

Ook de maligniteit zelf heeft risico's voor de foetus. Een maligniteit bij een zwangere vrouw kan metastaseren naar de placenta en de foetus. Dit is zeldzaam en komt voor bij 8% van de vrouwen met een maligniteit tijdens de zwangerschap.³ Een melanoom geeft de grootste kans op metastasering naar placenta en/of foetus: bij metastasering van een maternale maligniteit naar de foetus gaat het in 30% van de gevallen om een melanoom en bij metastasering naar de placenta zelfs in 58% van de gevallen. Sinds het verschijnen van het eerste case report in 1866 zijn er 18 gevallen van foetale metastasering in de literatuur beschreven. De gevonden maligniteiten zijn melanoom (8), longcarcinoom (3), acute lymfatische leukemie (2), lymfoom (2), NK-cel lymfoom (1), acute monocyttaire leukemie (1) en hepatisch levercarcinoom (1). De prognose voor zowel moeder als kind is deze gevallen uiterst somber: mortaliteit trad op bij 17 van de 18 moeders en 11 van de 18 neonaten. Presentatie van metastasen bij de neonaat trad op vanaf direct na de geboorte tot een uiterste van 20 maanden met een mediaan van 3.5 maanden. De meest voorkomende lokalisaties van metastasen bij de neonaat waren huid, lever en weke delen, maar ook metastasen in de fossa posterior, het mastoïd, de longen en de schedel werden beschreven. De placenta werd slechts in 8

van de 18 casussen onderzocht en bleek tevens positief voor metastasen. In 5 gevallen werd de placenta niet onderzocht en in 5 gevallen werd dit niet gerapporteerd. Tot nu toe zijn er geen casussen in de literatuur beschreven waarbij de placenta negatief was voor metastasen maar er wel sprake was van foetale/neonatale metastasering.^{4,11-13}

Diagnostiek

Vanwege de boven beschreven risico's van zowel de maligniteit zelf als de behandeling van een maligniteit tijdens de zwangerschap voor de foetus, dient in geval van een maternale maligniteit tijdens de zwangerschap de volgende diagnostiek te gebeuren post partum (zie ook bijgevoegd stroomdiagram).

Onderzoek van de placenta

- Van alle zwangeren met een maligniteit, dient de placenta uitvoerig pathologisch te worden onderzocht op (micro-)metastasen. Op de aanvraag dient duidelijk vermeld te worden dat het gaat om onderzoek naar (micro-) metastasen
- Men moet zich realiseren dat ondanks uitvoerig pathologisch onderzoek, de placenta nooit helemaal volledig is onderzocht. Uitvoerig onderzoek van de placenta betekent dat ongeveer 10% van de placenta is onderzocht, een groter percentage is vanwege de grote bewerkelijkheid niet mogelijk. Dit uitvoerig onderzoek geeft een redelijke representatie van de placenta, maar nooit 100% zekerheid dat er geen (micro-)metastasen zijn

Lichamelijk onderzoek van de neonaat

- Uitgebreid lichamelijk onderzoek door een arts (-assistent) kindergeneeskunde in de eerste 24 uur post partum
- Bij lichamelijk onderzoek dient speciale aandacht te zijn voor:
 - o Aangeboren afwijkingen (in geval van behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie tijdens de zwangerschap)
 - o Gewicht (groot risico op groeiachterstand in geval van blootstelling aan chemotherapie tijdens de zwangerschap)
 - o Tekenen van metastasering naar het kind: onder andere afwijkingen aan huid en/of weke delen, hepatomegalie

Aanvullend onderzoek bij de neonaat

- Laboratoriumonderzoek
 - o Indien laatste gift chemotherapie minder dan 4 weken voor de geboorte werd toegediend en het betreft een chemotherapeutikum wat myelosuppressieve kan veroorzaken: volledig bloedbeeld

- Indien bij pathologisch onderzoek metastasen in de placenta worden gevonden: volledig bloedbeeld inclusief handmatige leukocytendifferentiatie, transaminasen en LDH
- Indien bij lichamelijk onderzoek afwijkingen worden gevonden verdacht voor metastasen bij de neonat: volledig bloedbeeld inclusief handmatige leukocytendifferentiatie, transaminasen en LDH
- Echo abdomen
 - Indien bij pathologisch onderzoek metastasen in de placenta worden gevonden: bij voorkeur binnen een week na bekend worden van het de uitslag van het pathologisch onderzoek van de placenta
 - Bij afwijkingen bij de neonat verdacht voor metastasen met spoed
 - Bij een maternaal melanoom tijdens de zwangerschap enkele malen gedurende de follow up (zie schema)
- Op basis van de gebruikte chemotherapeutica dient in iedere individuele casus beoordeeld te worden of ander aanvullend onderzoek bij de pasgeborene noodzakelijk is

Lange termijn follow up

Omdat ook uitvoerig onderzoek van de placenta nooit 100% zekerheid geeft op de afwezigheid van metastasen en omdat metastasen van maternale maligniteiten in een neonat zich ook maanden na de geboorte nog kunnen presenteren, wordt aanbevolen om neonaten van moeders met een maligniteit tijdens de zwangerschap in een aantal gevallen langdurig te vervolgen. Factoren die van belang zijn bij de intensiteit van deze follow up, zijn het onderzoek van de placenta (wel of niet positief voor (micro-)metastasen) en het soort maligniteit (een maternaal melanoom geeft een veel groter risico op foetale metastasering dan alle andere maternale maligniteiten). Onderstaand advies voor follow up van deze neonaten is slechts een leidraad. In dit advies wordt onderscheid gemaakt tussen controles bij de kinderarts en bij de kinderoncoloog. Uiteraard kan er ook voor gekozen worden de controles uitsluitend bij de kinderarts te laten plaatsvinden en in geval van afwijkingen de kinderoncoloog te consulteren, in afstemming met het oncologisch centrum. Tijdens alle controles, onafhankelijk door welke specialist deze worden verricht, wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en uitgebreid lichamelijk onderzoek verricht. Op een aantal momenten wordt tevens standaard een echo abdomen verricht. Het advies luidt als volgt:

Follow up van de neonat

- Follow up is **wel** geïndiceerd in de volgende gevallen
 - Wanneer de placenta positief is voor (micro-) metastasen maar bij het kind vooralsnog geen aanwijzingen voor metastasen zijn gevonden. Follow up wordt dan geadviseerd via het schema in tabel 1

- Wanneer bij het kind afwijkingen worden gevonden verdacht voor metastasen. Het kind dient in dat geval zo snel mogelijk te worden doorverwezen naar een kinderoncoloog, voor verdere diagnostiek en behandeling
- Wanneer de maternale maligniteit een melanoom betreft, onafhankelijk van de uitslag van de placenta (vanwege de kans op een vals-negatieve uitslag van de placenta en het relatief hoge risico op foetale metastasering):
 - Breslowdikte van < 1 mm: follow-up op de leeftijd van 6 weken en 1 jaar bij een kinderarts (eventueel een kinderoncoloog in overleg met het kinderoncologisch centrum)
 - Breslowdikte \geq 1 mm: follow up volgens het schema in tabel 1
- Follow up is **niet** geïndiceerd in de volgende gevallen
 - Wanneer de placenta negatief is voor (micro-)metastasen en de maternale maligniteit GEEN melanoom betreft

Tabel 1: Schema follow up neonaat bij positieve placenta voor metastasen

Leeftijd	Arts	Aanvullend onderzoek
1 maand	Kinderarts-oncoloog	Echo abdomen
2 maanden	Kinderarts	
3 maanden	Kinderarts-oncoloog	
4 maanden	Kinderarts	
5 maanden	Kinderarts-oncoloog	Echo abdomen
6 maanden	Kinderarts	
8 maanden	Kinderarts-oncoloog	
10 maanden	Kinderarts	
12 maanden	Kinderarts-oncoloog	Echo abdomen
15 maanden	Kinderarts	
18 maanden	Kinderarts-oncoloog	
21 maanden	Kinderarts	
24 maanden	Kinderarts-oncoloog	Echo abdomen

Borstvoeding en chemotherapie

Gegevens betreffende chemotherapie tijdens borstvoeding zijn beperkt en gebaseerd op case reports. De concentratie in de moedermelk varieert per chemotherapeutikum en het is vooralsnog onduidelijk hoe groot het risico op toxiciteit bij de neonaat/zuigeling is. Zowel doseringsafhankelijke als doseringsonafhankelijke effecten kunnen niet uitgesloten worden. Echter, door de meeste instanties wordt het geven van borstvoeding tijdens chemotherapie als veilig beschouwd.¹⁴ Per casus en per chemotherapeutikum zal het belang van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de eventuele risico's.

Referenties

1. Walton JR, Prasad MR. Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 2011;54:567-573
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002;7:279-287
3. Altman JF, Lowe L, Redman B, Esper P, Schwartz JL, Johnson TM, Haefner HK. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1150-1154
4. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, Noyes RD, Bowen GM, Leachman SA. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179-2186
5. Nulman I, Edell H. Paediatric outcomes following in utero exposure to the diagnosis and treatment of maternal malignancy.
6. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:580-587
7. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Gropali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine* 2016;95(38):e4899
8. Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, El-Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:283-286
9. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I et.al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *NEJM* 2015;373:1824-1834
10. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:658.e1-8
11. Trumble ER, Smith RM, Pearl G, Wall J. Transplacental transmission of metastatic melanoma to the posterior fossa. *J Neurosurg (Pediatrics 2)* 2005;103:191-193
12. Menada MV, Moioli M, Garaventa A, Nozza P, Foppiano M, Trimarchi N, Fulcheri E. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn: case report and review of the literature. *Melanoma Res* 2010;20:443-449
13. Harpold TL, Wang MY, McClomb JG, Monforte HL, Levy ML, Reinisch JF. Maternal lung adenocarcinoma metastatic to the scalp of the fetus. *Pediatr Neurosurg* 2001;35:39-42
14. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302-312

Stroomdiagram

