

# VU Research Portal

## Cancer and Pregnancy

de Haan, J.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

de Haan, J. (2019). *Cancer and Pregnancy: Past, Present and Future*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING

In dit proefschrift evalueren we de ontwikkeling van oncologische en obstetrische zorg voor vrouwen met kanker tijdens de zwangerschap in de afgelopen 20 jaar. In **hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie op het onderwerp gegeven en worden de doelstellingen van dit proefschrift beschreven. Ons doel was het identificeren van beperkingen in de diagnostiek van kanker in de zwangerschap. Daarnaast hebben we gekeken of er een minder goede prognose voor moeder of een minder goede uitkomst van de zwangerschap was en hoe dit voorkomen zou kunnen worden. Voor ons onderzoek maakte we voornamelijk gebruik van de internationale registratiestudie van het 'International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy' (INCIP).

### DEEL I            **BEPERKINGEN EN VERTRAGING IN HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE**

In deel 1 van dit proefschrift beschrijven we het optreden van kanker in de zwangerschap en de mate van vertraging tussen het stellen van de diagnose en het starten van een behandeling. We gaan in op de moeilijkheden en mogelijkheden van diagnostiek tijdens de zwangerschap. Ondanks dat kanker in de zwangerschap relatief weinig voorkomt, is het een belangrijke oorzaak van maternale sterfte. In **hoofdstuk 2** beschrijven we de prevalentie van kanker gerelateerde maternale sterfte in Nederland met behulp van de database van de Nederlandse Maternale Sterfte Commissie. Dit resulteerde in een kanker gerelateerde maternale sterfte ratio van 1,23 per 100.000 levend geboren. Tevens werd elke casus beoordeeld door tien medisch specialisten met klinische ervaring in de zorg voor zwangere vrouwen met kanker. Individueel beoordeelden zij elke casus op de aanwezigheid van vertraging in het stellen van de diagnose of het starten van een behandeling. Daarbij werd bekeken of deze vertraging door de patiënt of de zorgverlener werd veroorzaakt. In 65% van de patiënten bleek enige vorm van vertraging aanwezig, voornamelijk in het stellen van de diagnose. Het grootste deel van de vertraging werd veroorzaakt door de zorgverlener. Het voorkomen van vertraging in het stellen van de diagnose of het starten van een behandeling in deze patiëntengroep kan potentieel de uitkomst van moeder en kind verbeteren. Om die reden is het vergroten van de bekendheid rondom kanker in de zwangerschap bij zorgverleners en de mogelijkheden van diagnostiek en behandeling essentieel. De valkuilen bij het diagnosticeren van kanker tijdens de zwangerschap en de mogelijkheden om dit te verbeteren worden in **hoofdstuk 3** beschreven. Het stellen van de diagnose en bepalen van het stadium wordt bemoeilijkt door de overlap in de mogelijke symptomen van kanker en de klachten passend bij de 'normale' aanpassingen van de zwangerschap. Tevens kan

beperkte kennis over de veiligheid van diagnostische interventies ontbreken. Het gebruik van tumor markers in het stellen van de diagnose kanker is beperkt in de zwangerschap door fysiologische stijging van deze markers tijdens de zwangerschap. Tumor markers die niet verhoogd zijn tijdens de zwangerschap zijn Inhibine-B, anti-Mullarian hormoon, humaan epididymis proteïne 4, lactaat dehydrogenase, CA 19-9 en carcino-embryonic antigeen en kunnen dus gebruikt worden zoals bij de niet-zwangere populatie. Bij het gebruik van beeldvormende technieken in de zwangerschap moet rekening gehouden worden met eventuele stralingsbelasting voor de foetus. Indien mogelijk moet er voor technieken zonder stralingsbelasting worden gekozen. Hiervoor geldt wel dat deze een zelfde accuratesse moeten hebben. Indien gekozen wordt voor beeldvorming die een stralingsbelasting geeft, geldt dat de cumulatieve foetale blootstelling gedurende de gehele zwangerschap maximaal 100 milli-Gray mag zijn. Dit ter voorkoming van aangeboren afwijkingen of mentale retardatie van het kind. De exacte foetale stralingsbelasting is afhankelijk van de locatie van straling, de hoeveelheid straling en de amenorroeduur. Om een optimaal plan te maken kunnen modellen gebruikt worden om de cumulatieve stralingsbelasting te berekenen. Relatief nieuwe technieken zoals 'whole-body MRI' en 'diffusion weighted beeldvorming' bieden mogelijkheid om met behoud van optimale diagnostische accuratesse stralingsbelasting te voorkomen. Deze technieken bieden goede alternatieven in de zorg voor de zwangere patiënt met (verdenking op) kanker. Het gebruik van radioactief gelabelde markers zoals technetium-99 bij een schildwachtklierprocedure of bij een positron emissie tomografie (PET) scan lijken ook veilig in de zwangerschap. De effecten op langere termijn zijn echter nog onvoldoende onderzocht. Histologische beoordeling van weefsel is ook moeilijker in de zwangerschap door bijkomende fysiologische veranderingen in de zwangerschap. Hierdoor kunnen onschuldige cellen het beeld van een maligniteit nabootsen, wat weer kan leiden tot fout positieve uitslagen. Het vermelden van de zwangere status van de patiënte aan de patholoog is daarom essentieel.

## **DEEL II KANKER TIJDENS DE ZWANGERSCHAP: EEN INTERNATIONALE REGISTRATIESTUDIE**

Deel 2 van dit proefschrift is gebaseerd op de resultaten van de internationale registratiestudie van het INCIP. In **hoofdstuk 4** beschrijven we het grootste gepubliceerde cohort van zwangere vrouwen met kanker tot nu. Dit cohort bestaat uit 1170 vrouwen met een primaire maligniteit tijdens de zwangerschap. De toegepaste oncologische behandelingen en obstetrische en neonatale uitkomsten van de laatste 20 jaar worden beschreven. Tevens hebben wij onderzocht of er een associatie is tussen bepaalde

oncologische behandelingen en slechte obstetrische of neonatale uitkomsten. Hierbij werd gekeken naar de meest voorkomende obstetrische complicaties, bestaande uit; 1) het prematuur breken van de vliezen en/of premature contracties, 2) neonatale problemen zoals een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (onder het 10<sup>e</sup> percentiel) en 3) opname op de neonatale intensive care unit (NICU). Borstkanker was de meest voorkomende tumor tijdens de zwangerschap (39%). Van de 1170 patiënten kregen 779 (67%) een vorm van behandeling tijdens de zwangerschap. Achtentachtig procent van de eenling zwangerschappen eindigde in een levend geboren kind. Van deze kinderen werd 48% prematuur geboren. Een negatieve associatie werd gevonden tussen blootstelling aan platinumhoudende chemotherapeutica tijdens de zwangerschap en een te laag geboortegewicht. Blootstelling aan taxanen bevattende chemotherapie was geassocieerd met een opname op de NICU. Opname op de NICU bleek verder afhankelijk van het tumor type. Gastro-intestinale tumoren gaven het hoogste risico en schildklier tumoren het laagste risico. Gedurende de studieperiode van 1996 tot en met 2016, werd elke 5 jaar de kans op het ondergaan van oncologische behandeling tijdens de zwangerschap 10% groter, voornamelijk vanwege het vaker starten van chemotherapie (31% per 5 jaar). Tevens nam elke 5 jaar de kans op een doorgaande zwangerschap met 4% toe en daalde de kans op een vroegtijdige inleiding met 9%. In **hoofdstuk 5** wordt een subgroep analyse beschreven van 27 patiënten met coloncarcinoom en 14 patiënten met rectum carcinoom tijdens de zwangerschap. Colorectaal carcinoom tijdens de zwangerschap is zeldzaam met een geschatte incidentie van 0,8 per 100.000 zwangerschappen. Een hoog stadium van de ziekte (stadium III of IV) werd gevonden in 73% van deze patiënten. Tijdens de zwangerschap werd 51% van de patiënten behandeld met chirurgie en kreeg 29% chemotherapie. De zwangerschap eindigde met een levend geboren kind in 81% van de patiënten, waarvan het merendeel prematuur geboren (79%). Acht neonaten hadden een geboortegewicht onder het 10<sup>e</sup> percentiel (28%). De maternale overleving na 2 jaar was 64%. Deze prognose is gelijk aan de prognose van de algemene niet-zwangere populatie met colorectaal carcinoom. Een subgroep analyse van 35 patiënten met goed gedifferentieerd schildklier carcinoom tijdens de zwangerschap wordt beschreven in **hoofdstuk 6**. Schildklier carcinoom heeft een incidentie van 3% van de patiënten in ons cohort. In de literatuur wordt er een incidentie tot 10% van alle maligniteiten in de zwangerschap beschreven. Bij jonge vrouwen is het schildklier carcinoom meestal goed gedifferentieerd en wordt het bijna altijd in een vroeg stadium (stadium I) gediagnosticeerd. Gezien de cruciale rol van de schildklier in het behoud en ontwikkeling van de zwangerschap moet bij de behandeling van schildklier carcinoom rekening gehouden

worden met een eventuele vermindering van de schildklierfunctie. In onze groep onderging 83% van de patiënten een chirurgische behandeling tijdens de zwangerschap, voornamelijk een totale thyreoïdectomie. Het gemiddeld aantal dagen tussen diagnose en behandeling was significant korter in de groep die tijdens de zwangerschap werd behandeld (27 versus 139 dagen). Echter, de klinische impact van dit verschil is door de kleine aantallen onbekend. In alle patiënten waren zowel de maternale als obstetrische en neonatale uitkomsten ongecompliceerd. In **appendix 2** wordt in een 'Letter to the Editor' nogmaals kort de huidige stand van zaken van de registratiestudie en het belang van een internationale samenwerking benadrukt.

### **DEEL III MELANOOM, ZWANGERSHAP EN VRUCHTBAARHEID**

In deel 3 gaan we specifiek in op een van de meest voorkomende maligniteiten tijdens de zwangerschap: het melanoom. Het soms hoge stadium van ziekte bij zwangere patiënten zorgt voor lastige afwegingen om dat juist voor dit stadium steeds meer behandelmogelijkheden worden ontwikkeld die nog niet in de zwangerschap onderzocht zijn. Wij kijken naar mogelijke nadelige effecten van zwangerschap en vruchtbaarheidsbehandelingen op het krijgen van een recidief melanoom. **Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van 60 vrouwen met een melanoom tijdens de zwangerschap. De helft van deze patiënten had een stadium III (n=14, 23%) of stadium IV (n=16, 27%) ten tijde van de diagnose en 27% presenteerde zich met een recidief in de zwangerschap. Behandeling tijdens de zwangerschap betrof voornamelijk chirurgie, slechts vier patiënten werden behandeld met chemotherapie (n=1) of radiotherapie (n=3). Een iatrogene premature partus kwam voor bij 18% van de doorgaande zwangerschappen, en betrof in 78% van de gevallen patiënten met een stadium III of IV. De vijf jaar overleving was 61%. De respons op chemo- of radiotherapie bij melanoom is vaak beperkt, maar de laatste jaren zijn veel belovende behandelmogelijkheden met immuun- of doelgerichte therapie ontwikkeld. Het gebruik hiervan tijdens de zwangerschap is nog experimenteel gezien het kleine aantal gepubliceerde artikelen. De enkele case reports die zijn gepubliceerd laten wisselende effecten zien en op basis van dierstudies en het werkingsmechanisme kan een negatief effect in de zwangerschap soms verwacht worden. Ook zijn er potentiële maternale bijwerkingen van deze nieuwe middelen. **Hoofdstuk 8** beschrijft een casus van een zwangere met stadium IV melanoom die tijdens haar tweeling zwangerschap bij 22 weken behandeld werd met het middel vemurafenib. Er werden geen directe nadelige effecten op de kinderen gezien ten aanzien van groei en algemene conditie tijdens de zwangerschap.

De behandeling werd gecompliceerd door toxische epidermale necrolyse, een ernstige maternale bijwerking van de huid. Dit resulteerde in een spontane premature partus bij een amenorroeduur van slechts 26 weken. Patiënte overleed zelf kort daarna aan progressieve ziekte.

Melanomen zijn een van de meest voorkomende tumoren bij fertiele vrouwen. De afgelopen jaren is de invloed van hormonen op het ontstaan en de progressie van melanoom beschreven met conflicterende conclusies. Recente reviews betreffende zwangerschap en hormonale anticonceptie lieten geen nadelig effect op het ontstaan van een melanoom zien. Ook lijken vrouwen met een melanoom tijdens de zwangerschap geen slechtere prognose te hebben. Echter, in 2012 toonde een Australische studie een negatieve associatie tussen het ondergaan van een IVF behandeling (resultierend in een doorgaande zwangerschap) en een primaire diagnose van melanoom. Het effect van vruchtbaarheidsbehandelingen op een recidief melanoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van melanoom werd niet beschreven. In **hoofdstuk 9** beschrijven we de resultaten van een pilot studie. Deze studie onderzocht of fertiele vrouwen met een voorgeschiedenis van melanoom vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen of zwangerschappen hebben gehad na de diagnose melanoom. Dit werd bereikt met behulp van een enquête. Het doel was om het effect van vruchtbaarheidsbehandelingen of zwangerschappen op het krijgen van een recidief melanoom te evalueren. De respons was 49%. Van de 354 enquêtes waren 309 enquêtes van levende patiënten en 45 van de nabestaanden van overleden patiënten. De meerderheid van de patiënten had een stadium I melanoom in de voorgeschiedenis (n=218, 63%). In totaal werd 38% van de patiënten zwanger na het melanoom. Zeventien vrouwen (5%) werden zwanger na een vruchtbaarheidsbehandeling. Er was geen verschil in het aantal recidieven tussen vrouwen met een zwangerschap na melanoom en vrouwen die nooit zwanger zijn geweest. Gezien het lage aantal vrouwen dat vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen was het niet mogelijk een relatie tussen deze behandelingen en een recidief melanoom vast te stellen. Door deze vrouwen te registreren, inclusief de vruchtbaarheid gerelateerde follow-up, zouden deze klinisch relevante vragen in de toekomst beantwoord kunnen worden en kan de preconceptionele counseling voor deze vrouwen verbeteren.

In de algemene discussie, **hoofdstuk 10**, bediscussiëren we het verleden, het heden en de toekomst van verschillende facetten van kanker tijdens de zwangerschap op basis van resultaten uit dit proefschrift. Ondanks dat er in de laatste jaren veel veranderd is in de zorg voor zwangere vrouwen met kanker, kan er nog veel verbeterd worden. Ondanks de toename van kennis en de veelbelovende resultaten moeten we de complexiteit van de zorg

voor zwangere vrouwen met kanker niet onderschatten. Het is een heterogene patiëntengroep waar de individuele arts slechts incidenteel mee in aanraking komt. In het bijzonder voor de meer zeldzame maligniteiten bestaat er een noodzaak aan geïndividualiseerde zorg gebaseerd op maligniteit, stadium van ziekte, amenorroeduur en individuele wensen van de patiënt. Centralisatie van zorg in gespecialiseerde ziekenhuizen is noodzakelijk om aan de eisen van oncologische zorg te voldoen en zo de uitkomsten voor moeder en kind te optimaliseren. Samenwerkingen op internationaal niveau en het opzetten van nationale en internationale adviesgroepen samen met verplichte registratie en actieve deelname van deze patiënten aan onderzoeken zullen helpen om ook in de toekomst onze patiënten op basis van de best mogelijke kennis goed te counselen en de best mogelijke zorg te bieden.