

Radiotherapie tijdens de zwangerschap¹

H.B. KAL^{2, 4}, H. STRUIKMANS³

Samenvatting

Ioniserende straling toegediend tijdens de zwangerschap kan gezondheidsschade toebrengen aan de foetus. De verwachte schade, zoals mentale achterstand en orgaanafwijkingen, ontstaat echter als een drempeldosis van 100-200 mGy is overschreden.

Deze drempeldosis wordt in het algemeen niet bereikt met diagnostisch radiologisch onderzoek en met curatieve radiotherapie als tumoren op voldoende afstand van de foetus liggen en bepaalde voorzorgen zijn genomen om het ongeboren kind tegen lek- en stroostraling van de kop van het bestralingstoestel te beschermen. In deze situaties is de kans op het ontstaan van een stralingsgeïnduceerde maligniteit zeer klein.

Inleiding

De kans dat een zwangere vrouw kanker krijgt, is erg klein: circa 1:1.000 (1, 2). De meest voorkomende maligniteiten zijn mamma- en cervixcarcinomen, ziekte van Hodgkin, melanomen en leukemie. De incidentie van het mammacarcinoom ligt tussen 1:3.000 en 1:10.000 (2, 3).

Als kanker tijdens de zwangerschap is gediagnosticeerd en de behandeling geen uitstel kan dulden, rijst de vraag of diagnostisch radiologisch onderzoek en radiotherapie veilig voor het ongeboren kind kunnen worden toegepast. In de literatuur worden auteurs aangetroffen die radiotherapie afraden (2, 4, 5), en/of adviseren tot het afbreken van de zwangerschap indien de verwachte (stralen)dosis ter plaatse van de foetus hoger is dan 50 tot 100 mGy (6, 7). Echter, dit advies is niet gebaseerd op voldoende kennis van de risico's op gezondheidsschade door ioniserende straling.

Wij bespreken hierna de risico's van de toepassing van radiotherapie bij zwangere vrouwen met kanker (8, 9).

Effecten en risico's van bestraling van de ongeboren vrucht

Dosissen opgelopen tijdens de zwangerschap kunnen tot schade aan de ongeboren vrucht leiden. Het risico van een door straling geïnduceerde afwijking is het grootst gedurende de organogenese en in de vroege foetale periode. Deze kans is kleiner in het tweede trimester en het kleinst in het derde semester. Verder bestaat een kleine kans op een stralingsgeïnduceerde tumor.

De natuurlijke frequentie van een aantal aandoeningen is weergegeven in tabel 1. De kans op het ontstaan van een spontane abortus en misvormingen is respectievelijk 10-15% en 6%. De kans op mentale achterstand, dat wil zeggen een intelligentiequotiënt (IQ) van minder dan 70, bedraagt 3%. Ernstige mentale achterstand, dat wil zeggen dat individuen niet in staat zijn om voor zichzelf te zorgen, komt bij 0,5% van alle geboorten voor. De spontane incidentie van jeugd kanker en leukemie is ongeveer 3:1.000.

Blootstelling aan straling van de vrucht in de eerste twee weken na conceptie kan leiden tot een mislukte

TABEL 1

Incidentie van afwijkingen tijdens en na de zwangerschap

Afwijking	Incidentie (%)
Spontane abortus	10-15
Intra-uteriene groeivertraging	4
Vroeggeboorte (voor 37 weken)	10
Vroeggeboorte (voor 32 weken)	2
Doodgeboorte	0,5
Misvorming organen	6
Ernstige mentale retardatie	0,5
Jeugd kanker	0,3

¹ Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa”-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K.U.Leuven (<http://www.med.kuleuven.be/pentalfa>); centrale moderator van deze sessie: prof. dr. F. Amant.

² Afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederland.

³ Afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, Nederland.

⁴ Correspondentieadres: dr. ir. H.B. Kal, Afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Nederland; e-mail: h.b.kal@umcutrecht.nl

TABEL 2

Risico van ioniserende straling tijdens de zwangerschap.

Periode zwangerschap (week)	Soort effect	Risico per 100 mGy	Spontane frequentie
1-2	Prenatale dood	0,01-0,1	0,3-0,6
3-8	Misvorming	0,05*	0,06
8-15	Mentale achterstand	0,04*	0,005
16-25	Mentale achterstand	0,009*	0,005
0-38	Jeugd tumoren	0,006	0,003

* boven drempeldosis

innesteling of een niet te detecteren dood. Het risico op prenatale dood per 100 mGy is circa 1-10%. Vanaf de derde week na conceptie kunnen in de organen die zich op dat moment ontwikkelen misvormingen worden geïnduceerd. In het algemeen geldt dat misvormingen pas optreden boven een drempeldosis van 100-200 mGy. De kans van een door straling veroorzaakte misvorming bedraagt circa 5% per 100 mGy boven de drempeldosis (tabel 2).

Gedurende de periode van 8 tot 25 weken na conceptie is het *centrale zenuwstelsel* bijzonder gevoelig voor straling. Dosissen boven 100-200 mGy kunnen een vermindering van het verstandelijke vermogen tot gevolg hebben, of, met andere woorden, tot een verlaging van het IQ leiden. Bestraling in de periode van 8 tot 15 weken kan het IQ met 25 punten per toegediende Gy verminderen, in de periode van 16 tot 25 weken met 21 IQ-punten per Gy. Dosissen hoger dan 200-400 mGy kunnen tot ernstige mentale achterstand leiden. De gevoeligheid hiervoor is het grootst in de periode van 8 tot 15 weken na conceptie: 40% bij een dosis van 1 Gy. Het zenuwstelsel is minder gevoelig voor deze effecten in de periode van 16 tot 25 weken na conceptie: het risico van straling op ernstige mentale achterstand bedraagt 9% bij een dosis van 1 Gy. Na deze periode is het zenuwstelsel voor straling praktisch ongevoelig.

Bij bestraling van de foetus wordt aangenomen dat het risico van een bestraling op *tumorinductie* gelijk is aan dat van kinderen. Volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP) is het sterf-risico op een stralingsgeïnduceerde kanker voor het 15e levensjaar circa 6% per Gy. Bij de deterministische drempeldosis van 100 mGy is die kans 0,6%.

Diagnostisch radiologisch onderzoek

Een radiologisch onderzoek van gedeelten van het lichaam die relatief ver verwijderd zijn van de foetus, zoals borstkas, hoofd en armen, kan op elk moment van de zwangerschap worden uitgevoerd. De dosissen die de foetus ontvangt zijn minder dan 1 mGy (tabel 3).

Bij een onderzoek waarbij de foetus in de directe stralingsbundel ligt en de dosis relatief hoog is, zoals bij fluoroscopie en CT-onderzoek, moet worden afgevraagd of een andere vorm van onderzoek de voorkeur geniet waarbij geen gebruik van ioniserende straling wordt gemaakt (tabel 3). Is dit niet mogelijk, dan moet een afweging plaatsvinden aan de hand van de duur van de zwangerschap, de geschatte foetale dosis, de medische indicatie voor het onderzoek en het risico van het uitstel van het onderzoek. Ook moet zorg besteed worden om de dosis zo laag mogelijk te houden. De meest gebruikte technieken hiervoor zijn de goede collimatie van de bundel tot het gebied wat moet worden onderzocht, de verhoging van de buisspanning, de verwijdering van het antiverspreidingsrooster, en/of de vermindering van het aantal opnamen. Met een CT-onderzoek is het mogelijk alleen het gebied in kwestie te scannen en niet als routine het gehele bekkengebied.

Een diagnostisch radiologisch onderzoek kan tot bezorgdheid leiden over mogelijke effecten op het ongeboren kind. Na een onderzoek met lage dosissen waarbij de foetus niet in de bundel heeft gelegen, is er geen noodzaak om de dosis te schatten. Na onderzoek

TABEL 3

Dosissen op de foetus bij enige diagnostische onderzoeken (8).

Onderzoek	Gemiddelde dosis (mGy)	Maximumdosis (mGy)
<i>Conventionele röntgenonderzoeken</i>		
Bekken/ buik/ lumbale wervelkolom	1,1/ 1,4/ 1,7	4/ 4,2/ 10
Borstkas/ schedel/ thoracale wervelkolom	< 0,01	< 0,01
Intraveneus urogram	1,7	10
<i>Fluoroscopie</i>		
Bariummaal (UGI)/ bariemenema	1,1/ 6,8	5,8/ 24
<i>CT</i>		
Hoofd/ borstkas	< 0,005/ 0,06	< 0,005/ 0,96
Lumbale wervelkolom/ buik/ bekken	2,4/ 8/ 25	8,6/ 49/ 79
<i>Nucleair onderzoek</i>		
Technetium-99m	0,1-10	

(Gy: gray; UGI: „upper gastrointestinal“)

met hoge dosissen waarbij de foetus in de bundel heeft gelegen, moet een deskundige een schatting van de geabsorbeerde dosis maken en ook van het risico van de blootstelling. Met deze gegevens kunnen de toekomstige ouders worden geïnformeerd.

Radiotherapie

Als een patiënte zwanger is, moeten heel wat afwegingen worden gemaakt: kan de schildwachtklierprocedure met technetium-99m (^{99m}Tc) worden toegepast (bv. bij het mammacarcinoom)? Kan de behandeling worden uitgesteld? Zijn er alternatieve behandelingen zoals chirurgie, chemotherapie, hormonale therapie? Wat is de invloed van het stadium van de zwangerschap, de verwachte effecten op de foetus, wel of niet afbreking van de zwangerschap, vroegtijdige bevalling, enz.?

Tumoren *buiten het bekkengebied* gelegen kunnen in het algemeen met radiotherapie worden behandeld zonder dat de vrucht een verhoogd risico loopt. Zorgvuldige planning is echter een vereiste. Door lekstraling en strooistraling van de kop van het bestralingsstoel kan de vrucht een zekere dosis oplopen die mede afhankelijk is van de periode van de zwangerschap. Deze dosissen buiten het eigenlijke te bestralen gebied kunnen beperkt worden door extra afscherming aan te brengen en kunnen berekend worden (10).

De *schildwachtklierprocedure* met ^{99m}Tc kan op verantwoorde wijze worden uitgevoerd. Modelstudies met betrekking tot het mammacarcinoom tonen aan dat bij 18,5 MBq ^{99m}Tc de foetale dosis circa 0,0-0,05 mGy bedraagt, ver beneden de deterministische tolerantiedosis, en van dezelfde grootteorde is als een paar dagdosissen van de natuurlijke achtergrondstraling (11, 12).

Bij bestraling voor *hersentumoren en hoofd-halstumoren* bedraagt de foetale dosis zonder afscherming tot circa 90 mGy, voor anterior- en posteriormantelvelden voor de *ziekte van Hodgkin* bedraagt de dosis zonder afscherming tot circa 300-500 mGy (13), met afscherming tot circa 100 mGy. Bij bestraling van het *mammacarcinoom* zonder afscherming bedraagt de dosis op de foetus tussen 30 en 730 mGy, met afscherming van 40 tot 180 mGy, afhankelijk van de duur van de zwangerschap (14, 15).

Tumoren *in het kleine bekken* echter kunnen niet adequaat worden behandeld zonder dat schade aan de foetus (foetale dood) wordt veroorzaakt. Een cervixcarcinoom komt in 1,2 op de 10.000 zwangerschappen voor (2). De behandeling bestaat meestal uit chirurgie en radiotherapie. De dosissen van de radiotherapie zijn zo hoog dat de zwangerschap daardoor moet worden beëindigd. Als de tumor laat in de zwangerschap wordt gediagnosticeerd, kan worden overwogen de behandeling uit te stellen tot na de bevalling.

Na bestraling van een zwangere patiënte moet een zorgvuldige schatting van de dosis op *de ongeboren vrucht* worden gemaakt en gedocumenteerd. Een risico-evaluatie moet worden gemaakt en besproken met de ouders. Het is belangrijk dat de documentatie wordt

bewaard, gewoonlijk tot het kind volwassen is geworden. Overwegingen zijn dat later statusonderzoek naar door straling geïnduceerde tumoren mogelijk is en dat het kind later kan nagaan welke dosis het heeft opgelopen.

Afbreken van de zwangerschap?

Het afbreken van een zwangerschap is een individuele beslissing die door vele factoren wordt bepaald. Ethische, morele, en religieuze overwegingen spelen hierin een belangrijke rol, evenals wettelijke bepalingen over zwangerschapsonderbreking.

Een dosis lager dan 100 mGy vormt geen reden voor onderbreking (8). Voor dosissen boven de 100 mGy is er kans op foetale schade waarvan de ernst afhangt van de grootte van de dosis en het stadium van de zwangerschap. Met uitzondering van radiotherapie van het buik- en bekkengebied, is de grootte van de effecten als gevolg van radiotherapie klein vergeleken met de normale incidentie van andere aandoeningen gedurende de zwangerschap (tabel 1). In een niet-bestraalde populatie zijn de risico's gedurende de zwangerschap: 10-15% kans op spontane abortus, 2- tot 4% ernstige misvormingen, 4% intra-uteriene groeiachterstand (meestal door hypertensie) en een 8-10% incidentie van genetische bepaalde ziekten. Tegen deze kennis moeten de risico's van blootstelling aan straling mede worden afgewogen.

Bespreking

De zwangere patiënte heeft het recht te weten wat de grootte en de soort van potentiële stralingseffecten zijn door blootstelling van de foetus. Voor dosissen *lager dan 1 mGy* kan worden volstaan met te stellen dat het risico praktisch verwaarloosbaar is. Als de foetale dosis *boven de 1 mGy* komt, zal men gedetailleerde informatie moeten worden gegeven. Ook het risico van een stralingsdosis op de gezondheid van de zwangere door het eventueel niet ondergaan van een onderzoek moet worden besproken.

Bij diagnostisch radiologisch onderzoek in het algemeen en radiotherapie van tumoren buiten het bekkengebied zijn de dosissen voor de foetus zo laag dat het risico van de blootstelling aan straling op deterministische effecten verwaarloosbaar of aanvaardbaar is. Voor een aantal toepassingen waarbij de gecumuleerde dosis *de 100 mGy te boven* gaat, wordt de kans op schade aan de foetus reëel en dient een afweging plaats te vinden.

De keuze van de dosis van 100 mGy is gebaseerd op dierexperimenten en op de gevolgen van de atoombom-aanval op Japan in 1945. Hierbij moet worden opgemerkt dat het om blootstellingen ging met een hoog dosistempo in één keer gegeven. In de klinische praktijk zal de foetus de dosis over een relatief lange periode ontvangen met zeer lage fractiedosissen. De drempeldosis van 100 mGy voor bijvoorbeeld afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel zal dan waarschijnlijk veel hoger liggen. Bij de afweging van de stralingsrisico's moet deze

factor zeker in de overwegingen worden betrokken. Voor tumorinductie is wel met een dosistempo en de grootte van de fractiedosis rekening gehouden.

Naar onze mening dient op elke radiotherapieafdeling een exemplaar van de ICRP-rapporten aanwezig te zijn, en deskundigheid over de inhoud van de rapporten (8, 9).

Besluit

Alle medische toepassingen van ioniserende straling moeten gerechtvaardigd zijn.

Medici die ioniserende straling toepassen, moeten op de hoogte zijn van de effecten en de risico's van straling op het embryo en de foetus. Deze zijn voor elke dosis een verhoogd risico op jeugdkanker, terwijl voor dosissen hoger dan 100-200 mGy de risico's gerelateerd zijn aan afwijkingen in het centrale zenuwstelsel, misvormingen, groeiachterstand en foetale sterfte. De grootte van de laatst genoemde risico's zijn gecorreleerd met de duur van de zwangerschap (dus de afstand van de tumor tot de ongeboren vrucht is hierin bepalend). Bij therapie met hoge dosissen straling moeten de dosis op de foetus en de potentiële risico's afgewogen worden. De patiënt moet in dit overleg worden betrokken.

Beëindiging van een zwangerschap bij dosissen op de foetus van minder dan 100 mGy is (medisch gezien) niet gerechtvaardigd. Bij hogere dosissen zal eventuele beëindiging het resultaat zijn van een individuele afweging. De risico's van blootstelling aan straling moeten mede worden afgewogen tegen de spontane frequentie van afwijkingen.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Radiotherapy during pregnancy

Ionising radiation during pregnancy can result in fetal harm. Still, the expected radiation damage, such as mental retardation and organ malformations, do only occur above a threshold dose of

100-200 mGy. Applying diagnostic radiology and curative radiotherapy this threshold dose is normally not attained during pregnancy, provided that the tumours are located sufficiently faraway from the unborn child, as well as that certain precautions to protect the unborn child against leakage radiation and collimator scatter have been taken. Also the risk of a radiation-induced childhood malignancy of the unborn child is very limited.

Literatuur

1. DONEGAN WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983; 33: 194-214.
2. PAVLIDIS NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279-287.
3. PARENTE JT, AMSEL M, LERNER R, CHINEA F. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 861-864.
4. GWYN KM, THERIAULT RL. Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 239-243.
5. PETREK JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 113-121.
6. BRENT RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 484-510.
7. GREER BE, GOFF BA, KOH W. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 2nd ed. New York: Lippincott Raven, 1997: 463-470.
8. International Commission on Radiological Protection. *Pregnancy and medical radiation*. *Ann ICRP* 2000; 30: iii-viii, 1-43.
9. International Commission on Radiological Protection. *Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus)*. *Ann ICRP* 2003; 33: 1-206.
10. VAN DER GIESSEN PH. Peridose, a software program to calculate the dose outside the primary beam in radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 209-213.
11. PANDIT-TASKAR N, DAUER LT, MONTGOMERY L, ST GERMAIN J, ZANZONICO PB, DIVGI CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47: 1202-1208.
12. KELEHER A, WENDT R 3rd, DELPASSAND E, STACHOWIAK AM, KUERER HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10: 492-495.
13. NISCE LZ, TOME MA, HE S, LEE BJ 3rd, KUTCHER GJ. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 146-151.
14. VAN DER GIESSEN PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997; 42: 257-264.
15. KAL HB, STRUIKMANS H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-333.