

Diagnostiek en behandeling

Gynaecologische maligniteit tijdens de graviditeit

dr. C.A.R. Lok *Centrum voor Gynaecologische Oncologie, Amsterdam*

S.N. Han *Universitair Ziekenhuis Leuven (B)*

dr. J.W. Trum *Centrum voor Gynaecologische Oncologie, Amsterdam*

dr. P.B. Ottevanger *Radboudumc, Nijmegen*

dr. S.M.I. Kuppens *Catharina Ziekenhuis, Eindhoven*

dr. F. Amant *Universitair Ziekenhuis Leuven (B)*

Inleiding

In Nederland is één op de duizend zwangerschappen geassocieerd met een vorm van kanker. De behandeling van deze patiënten vergt een multidisciplinaire aanpak van onder andere een oncoloog, een gynaecoloog, een kinderarts en een radiotherapeut waarbij gestreefd wordt naar een optimale maternale en foetale uitkomst. In figuur 1 staat de verdeling van de verschillende vormen van kanker die het meeste voorkomen in de zwangerschap. Dit zijn geen zwangerschapsspecifieke kankers, maar de soorten kanker die voorkomen bij jonge vrouwen. Het is duidelijk dat vrouwen met een mammacarcinoom de grootste groep vormen (42%).¹

Ook gynaecologische kanker kan zich openbaren in de zwangerschap. Van alle maligniteiten die gevonden worden tijdens de zwangerschap is 10% een cervixcarcinoom. Andere vormen van gynaecologische kanker zijn zeldzamer, zoals eierstokkanker (6%) of worden zeer incidenteel gezien in de zwangerschap zoals endometrium-, vulva- of vaginacarcinoom.

Diagnostiek

Symptomen die bij kanker passen zoals vermoeidheid, buikpijn, misselijkheid, verminderde eetlust en malaise, zijn ook vaak aanwezig in de zwangerschap. Lichamelijk onderzoek kan bemoeilijkt worden en de concentratie van veel tumormarkers is anders tijdens de zwangerschap.² De drempel om aanvullend onderzoek te doen tijdens de zwangerschap is soms hoger.

Als de diagnose kanker gesteld is, dient stadiëring van de ziekte net zo zorgvuldig te worden verricht als bij een niet-zwangere patiënte. Echter, niet elke vorm van beeldvorming kan op ieder moment in de zwangerschap worden toegepast. Mogelijke risico's bij hoge stralingsbelasting zijn congenitale afwijkingen, miskraam en een verhoogde kans op maligniteit op kinderleeftijd. De drempel voor de dosering van straling waaraan een foetus blootgesteld kan worden is ongeveer 100mGy.³ De meeste radiologische onder-

zoeken veroorzaken minder stralingsbelasting, vaak minder dan <0,01mGy, zeker met afscherming van de buik. Zelfs een foto van het bekken of de buik is zelden meer dan 5mGy, leidend tot een kans van <1% op misvormingen. Alleen als meerdere röntgenfoto's noodzakelijk zijn of combinaties van verschillende onderzoeken, is het belangrijk om de totale straling te berekenen. Onderzoek met radionucleotiden zoals botscans of PET-scans worden alleen uitgevoerd als ze het klinisch beleid beïnvloeden omdat deze duidelijk hogere stralingsbelasting geven (19mGy).⁴ CT-scans worden meestal afgeraden ook al is er in grote studies geen verschil in de incidentie van kinder-kanker gevonden. Een MRI is niet schadelijk, maar in het eerste trimester kan beter geen joodhoudend contrastmiddel worden gegeven omdat dit de foetale schildklier kan beïnvloeden.⁵

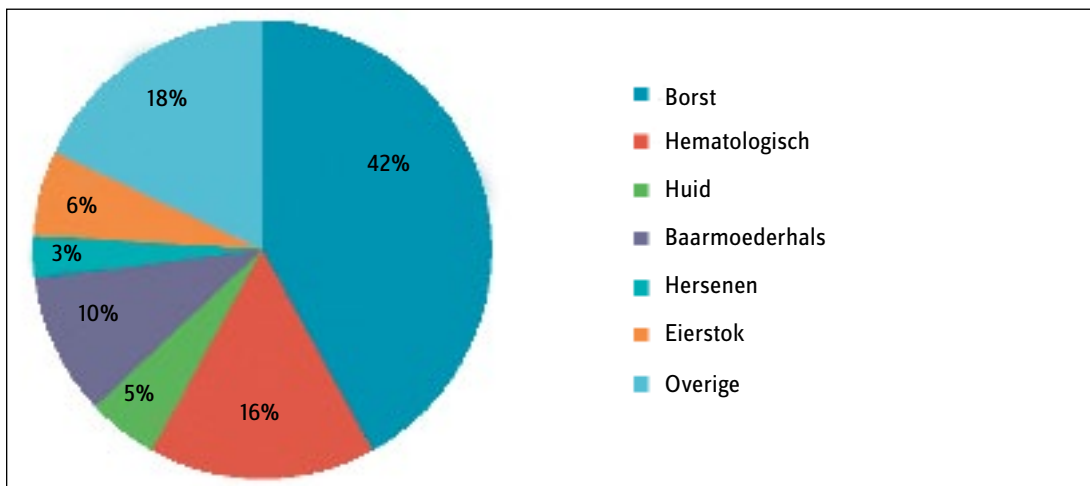
Therapie

Er wordt naar gestreefd om zoveel mogelijk de standaard oncologische behandeling in de zwangerschap te geven omdat dan de prognose niet slechter lijkt te zijn ten opzichte van een niet-zwangere vrouw.⁶ Of dit kan, hangt mede af van zwangerschapsduur, de levensvatbaarheid van het ongeboren kind en het risico voor de moeder als behandeling wordt uitgesteld. Uiteraard zijn het stadium en de prognose van de kanker van belang. Soms is het nodig om een vroege zwangerschap af te breken om de standaard-behandeling te kunnen starten.

Chirurgie

Een operatie in de zwangerschap is mogelijk mits, afhankelijk van de termijn, bepaalde voorzorgsmaatregelen worden genomen.⁷ De grootste risico's zijn een premature bevalling of een miskraam.

Verschillende anaesthetica zijn bewezen veilig voor de foetus.⁸ Na twintig weken zwangerschap moet de vrouw bij iedere ingreep in *left lateral tilt* worden gelegd om compressie van de vena cava te voorkomen en de cardiale *preload* te bewaren.



Figuur 1. Meest voorkomende maligniteiten in de zwangerschap. Bron: UZ Leuven Cancer in Pregnancy registration database (www.cancerinpregnancy.org)

Buikoperaties worden bij voorkeur in het tweede trimester gepland omdat de a-priorikans op een miskraam dan kleiner is en de baarmoeder nog niet zo groot is. Laparoscopie kan in de zwangerschap veilig worden uitgevoerd door een ervaren laparoscopist, liefst <20-24 weken amenorroeduur. Operatieve ingrepen in andere lichaamsdelen worden zelden bemoeilijkt door zwangerschap. Het toedienen van weeënremmers na de operatie is nog een onderwerp van discussie, maar dit kan worden overwogen als manipulatie van de baarmoeder onvermijdelijk is.

Chemotherapie

Zwangerschap werd vroeger beschouwd als een contra-indicatie voor chemotherapie. De laatste decenia is gebleken, dat dit in bepaalde gevallen toch mogelijk is. De schadelijkheid van chemotherapeutica voor de foetus is afhankelijk van de (combinatie van) middelen en de zwangerschapsduur. Indien er vlak na de conceptie chemotherapie wordt toegediend, zal een beschadigde embryo frequent leiden tot een miskraam. Het wordt afgeraden om chemotherapie te starten tijdens de organogenese (tussen drie en negen weken), gezien de verhoogde kans op congenitale afwijkingen.⁹ Van sommige chemotherapeutica weten we inmiddels meer door registratie van zwangeren die het middel hebben gebruikt en dierexperimenteel onderzoek bij primaten. Hieruit blijkt dat verschillende chemotherapeutica de placenta kunnen passeren. Afhankelijk van de farmacologische eigenschappen bereikt 0-57% van de chemotherapie het kind.¹⁰ Platinaderivaten en taxanen zijn al in lage dosering bij de foetus aantoonbaar. Follow up bij vijftig kinderen die antenataal aan anthracyclines werden blootgesteld, toonde een normaal echocardiogram en cardiale functie.¹¹

Door de fysiologische veranderingen van de zwangerschap is de farmacokinetiek van chemotherapeutica

anders. In de loop van de zwangerschap neemt het plasmavolume met 45% en de *cardiac output* met 50% toe, dit leidt tot verhoogde perfusie van lever en nieren. Daarnaast wordt het metabolisme van chemotherapeutica tijdens de zwangerschap beïnvloed, met soms inactivatie en soms juist het ontstaan van meer actieve metabolieten. Bij zwangere bavianen en vrouwen is aangetoond dat taxanen en platina hierdoor in een lagere concentratie aanwezig zijn.¹² Opvallend is ook de verminderde toxiciteit die zwangeren ervaren. De klinische consequenties hiervan zijn onbekend. Vooral nog worden zwangere vrouwen behandeld met dezelfde doseringen als niet-zwangere. In grote lijnen lijkt de prognose vergelijkbaar met die van de niet-zwangere vrouw,⁶ maar grote series over gynaecologische maligniteiten ontbreken.

Het starten van chemotherapie na 35 weken wordt afgeraden vanwege de kans op beenmergsuppressie tijdens de partus. Borstvoeding wordt afgeraden tijdens en kort na de chemotherapie.

Radiotherapie

Radiotherapie voor het cervixcarcinoom is niet verenigbaar met een doorgaande zwangerschap. Als radiotherapie geïndiceerd is, dient uitstel van de behandeling of beëindigen van de zwangerschap besproken te worden.¹³ Als besloten wordt de zwangerschap te termineren, kan een curettage of medicamenteuze afbreking worden verricht, maar omdat radiotherapie, gericht op de cervicale regio, tijdens de zwangerschap infaust is voor de foetus, zal dit ook spontaan leiden tot een miskraam.

Orgaanpathologie

Cervix

De behandeling van een cervixcarcinoom is afhankelijk van het stadium van de ziekte, de zwangerschapsduur, en de wens van de patiënte tot het behoud van de zwangerschap. Er zijn geen grote studies gedaan naar de behandeling van cervixcarcinoom tijdens de zwangerschap. Een beleid dat afwijkt van de standaardbehandeling moet beschouwd worden als experimenteel. Stadium-IA1-cervixcarcinoom kan behandeld worden met een conisatie. Voor carcinomen <2 cm, zonder lymf-angioinvasieve groei en met negatieve klieren kan een conisatie van de cervix volstaan.¹⁴ Indien er lymfkliermetastasen blijken te zijn, is verder uitstellen van de behandeling niet raadzaam en moet geadviseerd worden de zwangerschap af te breken. Voor tumoren groter dan twee centimeter kan tijdens de zwangerschap neoadjuvante chemotherapie in de vorm van paclitaxel-carboplatinum worden toegediend.¹⁵ Een alternatief is om een lymfklierdissectie te doen en therapie af te laten hangen van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Afhankelijk van zwangerschapsduur en respons zal chemotherapie gevolgd worden door een conisatie of cervixamputatie dan wel sectio caesarea gevolgd door de standaardbehandeling (Wertheim of chemoradiatie).

In de literatuur zijn vier miskramen beschreven na negen abdominale trachelectomieën, en tenminste twee miskramen na tien vaginale trachelectomieën.¹⁶ Deze ingreep heeft vooralsnog geen plaats in de behandeling van cervixcarcinoom tijdens de zwangerschap.

Een vaginale partus wordt afgeraden om verspreiding van tumor en recidieven in het episiotomielitteken te voorkomen. Bij een sectio moet een corporele incisie worden overwogen om afstand tot de cervicale regio zo groot mogelijk te houden.

Endometrium

Het tegelijkertijd voorkomen van een intra-uteriene zwangerschap en een endometriumcarcinoom is uitermate zeldzaam. Er zijn enkele casus beschreven.¹⁷ Het betreft meestal zwangerschappen waarvoor in het eerste trimester een curettage wordt uitgevoerd en histologisch onderzoek dan onverwacht een endometriumcarcinoom aantoonde. De standaardbehandeling is een uterusextirpatie met adnexextirpatie. Succesvolle fertiliteitssparende chirurgische en hormonale therapieën zijn beschreven.¹⁸

Vulva

Vulvacarcinoom bij premenopauzale vrouwen is zeldzaam. Tijdens de zwangerschap kan de standaardbehandeling toegepast worden bestaande uit een radicale lokale excisie met sentinel-nodeprocedure of inguinofemorale lymfadenectomie.¹⁹ Er zijn

weinig data over de sentinel-nodeprocedure tijdens de zwangerschap, maar op grond van beschreven casuïstiek bij mammacarcinomen en melanomen lijkt de procedure veilig te zijn. Er is één patiënte beschreven met vulvacarcinoom tijdens de zwangerschap waarbij de sentinel-nodeprocedure werd toegepast.²⁰ Marges moeten voldoende ruim zijn, zodat postoperatieve radiotherapie vermeden kan worden. Bij inguinale lymfekliermetastasering is adjuvante radiotherapie onvermijdelijk. Dit dient zonder uitstel gestart te worden en een zwangerschapsafbreking is dan ook geïndiceerd in het eerste en tweede trimester. In het derde trimester wordt een partus aangeraden middels sectio caesarea om een recidief ter plaatse van het episiotomielitteken te vermijden²¹, gevolgd door radiotherapie postpartum.

Hemostase is soms moeilijker door veneuze stuwings in het bekken. Gecomplieerde wondgenezing, littekenvorming en een periurethrale of perianale incisie zijn relatieve contra-indicaties voor een vaginale partus.

Vagina

Vaginacarcinoom in de zwangerschap is zeer zeldzaam. In een review waarin twaalf zwangeren met een vaginacarcinoom worden beschreven, hebben slechts vier patiënten de ziekte overleefd i.v.m. zeer snelle ziekteprogressie en zijn er slechts drie levendgeboren kinderen.²² Omdat radiotherapie vaak een essentieel onderdeel vormt van de behandeling, zal direct tot beëindigen van de zwangerschap worden besloten. Lokale excisie is mogelijk bij kleine oppervlakkige laesies waar ook buiten de zwangerschap voor chirurgische therapie zou zijn gekozen en lymfkliermetastasen zijn uitgesloten. Bij gevorderde zwangerschappen zal voor een sectio caesarea worden gekozen.

Ovarium

Ovariële cystes in de zwangerschap zijn meestal goedaardig. De kans op een maligniteit wordt geschat op ongeveer 6%. Epitheliale tumoren zijn het meest voorkomend, maar kiemceltumoren en sexcord-stromaceltumoren zijn beschreven. Echografische beoordeling is belangrijk bij het opstellen van een differentiaaldiagnose en het bepalen van beleid. Tumormarkers kunnen fluctueren tijdens de zwangerschap en zijn alleen nuttig indien sterk afwijkend.² Na echogeleide drainage is de kans op recidief groot, de sensitiviteit van het cytologisch onderzoek matig²³ en bestaat er een risico op spill.

Bij kiemcel- en sexcord-stromatumoren tijdens de zwangerschap kan worden volstaan met een unilaterale adnexextirpatie. Lymfadenectomie is alleen nodig bij vergrote lymfeklieren. Postpartum kan beoordeeld worden of completeren van de stadiëring aangewezen is. Voor hogere stadia of nondysgerminomen bestaat er een indicatie voor adjuvante chemotherapie.

De behandeling van een borderlinetumor in de zwangerschap bestaat uit een unilaterale adnexectomie. Afhankelijk van de grootte van de tumor en van de zwangerschapsduur kan dit laparoscopisch of laparotomisch worden gedaan of worden gecombineerd met een sectio caesarea.

De prognose en behandeling van een epitheliaal ovariumcarcinoom is afhankelijk van stadium en differentiatiegraad. Bij verdenking op een vroegstadium-ovariumcarcinoom, kan tijdens de zwangerschap een volledige stadiëring met adnexectomie, omentectomie, peritoneumbiopsie en lymfkliersampling worden verricht. Indien er niet volledig gestadieerd kan worden, kan dit eventueel postpartum gecompliceerd worden. Bij hogere stadia of graad-3-tumoren, wordt de behandeling aangevuld met adjuvante chemotherapie. Er zijn *case reports* over de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom tijdens de zwangerschap.²⁴ De ingestelde behandeling varieerde van primaire *debulking* met gelijktijdig zwangerschapsterminatie/sectio caesarea, tot chirurgie en chemotherapie tijdens de zwangerschap gevolgd door verdere chirurgie postpartum. Indien een gemetastaseerd ovariumcarcinoom wordt vastgesteld voor twintig weken amenorroe, is uitstel van behandeling niet raadzaam en is primaire *debulking* met zwangerschapsterminatie gevolgd door adjuvante chemotherapie eerste keuze. Na twintig weken kan behoud van de zwangerschap overwogen worden door neoadjuvante chemotherapie te starten gevolgd door een intervaldebulking postpartum.

Zwangerschap en bevalling

Een zwangerschap die gecompliceerd wordt door kanker is een hoogrisicozwangerschap vanwege geneesmiddelengebruik en risico van prematuriteit en mogelijk groeiretardatie. Begeleiding moet in overleg met een gespecialiseerd centrum gebeuren. Tijdens de zwangerschap moet gelet te worden op veiligheid van pijnstillers, anti-emetica en corticosteroiden. NSAID's worden liever niet gegeven omdat deze kunnen leiden tot vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli en mogelijk pulmonale hypertensie bij de neonat. Indien paracetamol onvoldoende effect heeft, kunnen (kortdurend) opiaten gegeven worden. Als anti-emetica kunnen metoclopramide (antihistaminicum), metoclopramide (dopamine-antagonist) en Ondansetron (5-hydroxytryptamine receptor 3-antagonist) gegeven worden.²⁵ Methylprednisolon en hydrocortison worden gemetaboliseerd in de placenta, hierdoor is de foetale expositie laag, en wordt hieraan de voorkeur gegeven boven betamethason en dexamethason.

Prematuriteit komt vaker voor bij vrouwen die chemotherapie tijdens de zwangerschap hebben gehad. Meestal door inleiding van de baring op medische indicatie, maar ook door toename van het aantal spontane partus.¹¹ Uit langetermijnfollow-up blijkt

dat prematuriteit, meer dan blootstelling in utero aan chemotherapie, nadelige gevolgen heeft voor de ontwikkeling van het kind.^{11,12} Prematuriteit dient daarom indien mogelijk vermeden te worden.

Conclusie

Gynaecologische kanker in de zwangerschap vergt een multidisciplinaire benadering. Afhankelijk van het stadium en de zwangerschapsduur wordt een behandelplan opgesteld waarbij zowel de maternale als foetale belangen moeten worden meegewogen. Registratie van zwangeren met kanker is essentieel om vragen over diagnostiek en therapie in de toekomst beter te kunnen beantwoorden. In Nederland is er een Adviesgroep Kanker in de Zwangerschap waarin o.a. internist-oncologen, gynaecologen, radiotherapeuten en kinderartsen vertegenwoordigd zijn. Deze groep kan worden geconsulteerd voor geïndividualiseerd advies gebaseerd op ervaring en de beschikbare wetenschappelijk literatuur.

Referenties

1. Slingerland, M., J.R. Kroep, G.K.J. Liefers et al. *Pregnancy-associated breast cancer: current opinions on diagnosis and treatment*. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156(40):A5286.
2. Han, S.N., A. Lotgerink, M.M. Gziri et al. *Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review*. BMC Med 2012;10:86.
3. http://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content/Specialgroups/1_pregnantwomen/index.htm
4. Amant, F., K. van Calsteren, M.J. Halaska et al. *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting*. Int J Gynecol Cancer 2009;19 Suppl 1:S1-12.
5. Webb, J.A., H.S. Thomsen & S.K. Morcos, *Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol. 2005;15(6):1234-40.
6. Stensheim, H., B. Møller, T. van Dijk et al. *Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study*. J Clin Oncol. 2009;27(1):45-51.
7. Cohen-Kerem, R., C. Railton, D. Oren et al. *Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention*. Am J Surg 2005;190(3):467-73.
8. Tharmaratnam, U. & M. Balki, *Anesthetic management during labor and delivery: a 21-year review of women with cancer in a tertiary care center*. J Clin Anesth 2012;24(7):524-30.
9. Doll, D.C., Q.S. Ringenberg & J.W. Yarbro, *Antineoplastic agents and pregnancy*. Semin Oncol 1989;16(5):337-46.
10. Calsteren, K.V., R. Verbesselt, R. Devlieger et al. *Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model*. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:1456-64.
11. Amant, F., K. van Calsteren, M.J. Halaska et al. *Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study*. Lancet Oncol 2012;13(3):256-64.
12. Van Calsteren, K. & F. Amant *Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development*. Verh K Acad Geneesk Belg.

- 2011;73(1-2):105-21.
13. Kal, H.B. & H. Struikmans *Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction*. *Lancet Oncol* 2005;6(5):328-33.
 14. Schmelzer, K.M., M. Frumovitz & P.T. Ramirez, *Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery?* *Gynecol Oncol*. 2011;120:321-5.
 15. Fruscio, R., A. Villa, S. Chiari et al. *Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review*. *Gynecol Oncol*. 2012;126:192-7.
 16. Ferrioli, D., A. Buenerd, P. Marchiole et al. *Early invasive cervical cancer during pregnancy: different therapeutic options to preserve fertility*. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):842-9.
 17. Hannuna, K.Y., L. Putignani, E. Silvestri et al. *Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature*. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1580-4.
 18. Bovicelli, A., G. D'Andrilli, A. Giordano et al. *Conservative treatment of early endometrial cancer*. *J Cell Physiol*. 2013;228(6):1154-8.
 19. Couvreur-Dif, D., C. Lhomme, D. Querleu et al. *Cancer of the vulva and pregnancy: two cases and review of the literature*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(1):46-50.
 20. Nijman, T.A.J., E.M. Schutter & F. Amant, *Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report*. *Gynecologic Oncology Reports* 2012;2:63-64.
 21. Goldman, N.A. & G.L. Goldberg, *Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery*. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 Pt 2):1127-9.
 22. Kazuyuki Fujita, Yoichi Aoki & Kenichi Tanaka, *Stage I squamous cell carcinoma of vagina complicating pregnancy: Successful conservative treatment*. *Gynecologic Oncology* 2005;98:513-15.
 23. Martinez-Onsurbe, P., V.A. Ruiz & J.M. Sanz Anquela, *Aspiration cytology of 147 adnexal cysts with histological correlation*. *Acta cytology* 2001;45:941-7.
 24. Behtash, N., M. Karimi Zarchi, M. Modares Gilani et al. *Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008;8:3.
 25. Pasternak, B., H. Svanström & A. Hviid, *Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes*. *N Engl J Med* 2013;368:814-23.

Samenvatting

Ongeveer 1 op de 1000 zwangerschappen is geassocieerd met een vorm van kanker. Het mammacarcinoom is de meest frequent voorkomende maligniteit bij zwangeren, gevolgd door de gynaecologische tumoren, huidtumoren en hematologische maligniteiten. Van de gynaecologische tumoren is het cervixcarcinoom en daarna het ovariumcarcinoom de meest voorkomende. Over endometriumcarcinomen, vulvacarcinomen en vaginacarcinomen is wel casuïstiek bekend, maar ontbreken grotere series. Een multidisciplinaire behandeling met zorgvuldige afweging van de maternale en foetale belangen is essentieel. Afhankelijk van het stadium van de tumor en het trimester van de zwangerschap kan een behandelplan worden opgesteld, dat zoveel mogelijk de standaard behandeling voor de betreffende tumorsoort volgt. Behandeling met chemotherapie is een reële optie en er hoeft niet altijd een zwangerschapsafbreking verricht te worden.

Trefwoorden

gynaecologische kanker, zwangerschap, diagnostiek, behandeling, adviesgroep

Summary

About 1 in 1000 pregnancies is associated with cancer. The majority of patients are pregnant women with breast cancer, followed by gynaecological, skin and hematological malignancies. The most frequent occurring gynaecological malignancies in pregnant patients are cervical and ovarian cancers. Endometrial cancer and carcinomas of the vulva and vagina are very rare and only reported in case reports. A multidisciplinary team is essential to balance the maternal and fetal interests. Depending on the stage of the tumor and the gestational age, a treatment plan should be formulated following the standard treatment regimens as much as possible.

Keywords

Cancer in pregnancy, gynaecological malignancy, treatment options

Correspondentie

dr. C.A.R. Lok
 Centrum voor Gynaecologische Oncologie
 Afdeling gynaecologische oncologie
 Plesmanlaan 121
 1006 BE Amsterdam
 e c.lok@nki.nl