

# Leidraad vervolgdagnostiek bij NIPT (niet invasieve prenatale test) verdacht voor maternale maligniteit

**Doel:** Deze leidraad geeft advies ten aanzien van het beleid bij afwijkende NIPT profielen, welke zouden kunnen passen bij een maternale maligniteit.

**Eigenaar protocol:** NIPT consortium.

**Evaluatie protocol:** Evaluatie van casuïstiek en updaten protocol zal op regelmatige basis plaatsvinden (interval à 2 jaar). Kijk voor de meest actuele versie van het protocol op de site van het NIPT consortium, <https://niptconsortium.nl/protocollen/>

## Auteurs:

Focusgroep: Karin Heesterbeek (medisch oncoloog in opleiding, Maastricht UMC+)  
Caroline Bax (gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC-AMC)  
Mireille Bekker (gynaecoloog-perinatoloog, UMC Utrecht)  
Mijntje Pieters (gynaecoloog-perinatoloog, Maastricht UMC+)  
Saskia Langemeijer (hematoloog, Radboudumc)  
Marielle Wondergem (hematoloog, Amsterdam UMC-VUmc)  
Katelijne Bouman (klinisch geneticus, UMC Groningen)  
Diane Van Opstal (laboratoriumspecialist klinische genetica, Erasmus MC)  
Merryn Macville (laboratoriumspecialist klinische genetica, Maastricht UMC+)

Maastricht UMC+: Christine de Die-Smulders (klinisch geneticus)  
Vivianne Tjan-Heijnen (medisch oncoloog)

Radboudumc: Maartje van Rij (klinisch geneticus)  
Daniel Olde Weghuis (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Marian Stevens-Kroef (laboratoriumspecialist klinische genetica)

Erasmus MC: Lutgarde Govaerts (klinisch geneticus)  
Malgorzata Srebniak (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Berna Beverloo (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Marieke Joosten (klinisch geneticus)  
Dr. M.F.C.M. Knapen (gynaecoloog-perinatoloog)  
Dr. I.A. Boere (medisch oncoloog)  
Prof. Dr. M.H.G. Raaijmakers (hematoloog)

Amsterdam UMC-VU Elles Boon (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Shama Bohla-van Zelder (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Pino Poddighe (laboratoriumspecialist klinische genetica)  
Erik Stermans (laboratoriumspecialist klinische genetica)

## Inhoud:

	Pagina
1. Afkortingen	3
2. Algemeen	4
3. 3.1 Beleid rond NIPT profielen met multipele ( $\geq 2$ ) afwijkingen	5
3.1.1 Lange termijn follow up bij onverklaarde NIPT met aanwijzing voor onderliggend maternaal lijden (differentiaal diagnose maligniteit)	10
3.2 Beleid rond NIPT uitslagen met single copy number variation (CNV)	11
3.2.1 In geval van del5q of del20q in NIPT	11
3.2.2 In geval van trisomie 8 in NIPT	12
3.2.3 In geval van overige single CNV in NIPT	13
4. Tabellen	13
5. Websites	14
6. Referenties	15

# 1. Afkortingen

CNV: copy number variation

Del: deletie

Dup: duplicatie

GUO: geavanceerd ultrageluid onderzoek

LSKG: laboratoriumspecialist klinische genetica

KG PND: klinisch geneticus prenatale diagnostiek

M: monosomie

Nevenbevindingen: chromosoomafwijking anders dan trisomie 21, 18 of 13

NIPT: niet invasieve prenatale test

PVW: positief voorspellende waarde

T: trisomie

TRIDENT: Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-invasive Prenatal Testing

UMC: universitair medisch centrum

## 2. Algemeen:

### Introductie

Bij de NIPT (Niet Invasieve Prenatale Test) onderzoekt het laboratorium het celvrije DNA in het bloed van de zwangere. In dat bloed zit, naast DNA van de zwangere zelf, ook 5-10% DNA van de placenta. Het DNA van de placenta komt meestal overeen met dat van het kind. Het laboratorium kan zo onderzoeken of er bij het kind een aanwijzing is voor Down-, Edwards- of Patau'syndroom (trisomie 21, 18 en 13, respectievelijk). Indien er met de NIPT aanwijzingen worden gevonden voor een chromosomale afwijking kan niet met zekerheid gezegd worden wat hiervan de oorsprong is, derhalve dient de NIPT beschouwd te worden als een screeningstest. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan: afkomstig van de foetus, van de placenta of van de zwangere zelf. Bij de zwangere kan de chromosoomafwijking constitutioneel zijn of verworven, bijvoorbeeld als gevolg van een maternale maligniteit, myoom, vitamine B12 deficiëntie, auto-immuunaandoening of heparinegebruik (1-4). Vervolgonderzoek moet hier duidelijkheid over geven.

De NIPT wordt tot april 2023 in Nederland aangeboden in het kader van twee wetenschappelijke implementatie studies: de TRIDENT-1 studie (voor hoog-risico zwangeren) en de TRIDENT-2 studie (voor alle zwangeren). Vanaf 1 april 2023 is de NIPT gratis beschikbaar via het landelijk programma Prenatale Screening.

In het eerste jaar van TRIDENT-2 vanaf april 2017 werd NIPT toegepast in 73,239 zwangerschappen (42% van alle zwangerschappen). Het merendeel van de vrouwen (78%) opteerden voor genoombrede NIPT, dat wil zeggen dat zij ook geïnformeerd wilden worden over afwijkingen anders dan van de chromosomen 21, 18 of 13. De overige 22% koos voor gerichte NIPT, waarbij alleen de chromosomen 21, 18 en 13 worden geanalyseerd. De aantallen trisomie 21 (n=239, 0.33%), 18 (n=49, 0.07%) en 13 (n=55, 0.08%) komen overeen met de resultaten van eerdere studies. De positief voorspellende waarden (PVW) ten opzichte van de foetus waren hoger dan aanvankelijk verwacht: 96% voor trisomie 21, 98% voor trisomie 18 en 53% voor trisomie 13. Het aantal nevenbevindingen, d.w.z. een gevonden chromosoomafwijking anders dan trisomie 21, 18 of 13, bedroeg 207 (0.36%), waaronder autosomale trisomie (n=101, 0.18%, PVW 6%), structurele chromosoomafwijkingen (n=95, 0.16%, PVW 32%) en complex afwijkende profielen indicatief voor maternale maligniteit (n=11, 0.02%, PVW 64%) (1).

In de eerste 3 jaar van de TRIDENT-2 studie zijn 53 NIPT resultaten afgegeven als verdacht voor maternale maligniteit (0.02%), 50 na genoombrede NIPT en 3 na gerichte NIPT (5). Twee patiënten in de genoombrede groep werden uitgesloten van analyse, omdat zij achteraf al bekend bleken te zijn met een myeloproliferatieve aandoening. Bij 16/48 (33.3%) patiënten in de genoombrede groep werd een maligniteit bevestigd, tegenover 2/3 van de patiënten in de gerichte NIPT groep. In 23/48 patiënten uit de genoombrede groep werden multipale chromosomale afwijkingen in de NIPT gezien, waarvan dus in 16/23 (69.6%) een maligniteit werd bevestigd. Met name hematologische maligniteiten werden gevonden: 7 patiënten met een klassiek Hodgkin lymfoom, 4 met een primair mediastinale B-cel lymfoom en 1 met een acute myeloïde leukemie. Daarnaast werd bij een aantal patiënten een solide tumor vastgesteld, namelijk bij 4 een mammacarcinoom, bij 1 een colorectaal carcinoom en bij 1 een carcinoom van onbekende origine. In een Belgische studie werd 0.02% van de NIPT resultaten afgegeven als verdacht voor maligniteit en werd in 11 van deze 15 patiënten (73%) een maligniteit vastgesteld. Ook hier betrof het met name hematologische maligniteiten (66.7%) (6). Deze getallen komen dus sterk overeen met de observaties binnen de Nederlandse TRIDENT-2. In de overige internationale literatuur zijn meerdere casus beschreven waarbij een maligniteit werd

gediagnostiseerd naar aanleiding van een NIPT nevenbevinding (4, 5, 7-18). Gemiddeld werd bij vrouwen met een NIPT verdacht voor maligniteit bij 43% een maligniteit vastgesteld: in de meeste gevallen lymfomen (18%). Daarnaast kwamen leukemie (verschillende vormen), mammacarcinoom, gynaecologische maligniteiten en gastro-intestinale maligniteiten in vergelijkbare aantallen voor (4-6% elk) (4, 8, 9).

Met name NIPT profielen met twee of meer chromosoomafwijkingen zijn verdacht voor een maligniteit, waarbij de amplitude (z-score), het type afwijking en de mate van associatie met een bekende maligniteit de verdenking sterker kan maken (Tabel 1).

De LSKG die het NIPT resultaat rapporteert, geeft in de uitslag de mate van verdenking voor een maligniteit aan. In overleg met de klinisch geneticus wordt het moment bepaald waarop multidisciplinair overleg (MDO) met andere medisch specialisten nodig is.

Het MDO vindt altijd plaats met een vast team van medisch specialisten in de derde lijn (universitair medisch centrum, UMC).

#### **Betrokkenen per centrum te benaderen voor multidisciplinair overleg (MDO):**

*Namen per UMC in te vullen.*

Klinisch geneticus prenatale diagnostiek (case manager)

Laboratoriumspecialist klinische genetica

Gynaecoloog-perinatoloog

Gynaecoloog-oncoloog

Hematoloog

Medisch oncoloog

### **3.1 Beleid rond NIPT profielen met multipele ( $\geq 2$ ) afwijkingen:**

**NB:** De onderstaande tekst geeft géén volgorde van de onderzoeken weer. De klinisch genetische en hemato-oncologische onderzoeken dienen parallel te verlopen en eventuele prioritering kan plaatsvinden in het MDO met de betrokken medisch specialisten. De klinisch geneticus is (primair) de casemanager.

#### **Laboratorium specialist klinische genetica**

- De LSKG overlegt bij een NIPT profiel dat mogelijk verdacht is voor een maternale maligniteit met een LSKG met hemato-oncologische expertise vóór rapportage van de nevenbevinding NIPT aan de KG PND. In tabel 1 staan de factoren waarbij gedacht moet worden aan een maternale maligniteit. De combinatie van factoren in het NIPT profiel, kan de verdenking op maternale maligniteit sterker maken.
- De LSKG neemt telefonisch en per beveiligde email contact op met de klinisch geneticus prenatale diagnostiek (KG PND) om het NIPT profiel toe te lichten. Hierin staat de mate waarin gedacht wordt aan een maternale maligniteit, en indien mogelijk de eventuele verdenking op een specifieke maligniteit.

- De LSKG verzendt de NIPT uitslag met toelichting pas naar Peridos (het landelijk digitaal persoonsdossier m.b.t. prenatale screening voor verloskundigen en gynaecologen), nadat de KG PND zowel de verloskundige of gynaecoloog (d.w.z. de aanvrager van de NIPT) als ook de zwangere zelf heeft gesproken.

### **Klinisch geneticus prenatale diagnostiek (KG PND)**

#### ***Als casemanager:***

- Neemt telefonisch contact op met de aanvrager van de NIPT (verloskundige of gynaecoloog). Deelt de uitslag mede en stemt de vervolgactie richting de zwangere af.
- Verzoekt de verloskundige of gynaecoloog om direct per beveiligde e-mail een verwijfsbrief en de zwangerenkaart te sturen.
- Neemt telefonisch contact op met de zwangere (vanaf 1 april 2023 is dit de KG PND, voor 1 april 2023 kan dit de aanvrager zelf zijn) en deelt de uitslag van de NIPT mede en geeft poliafspraak door. Richting de zwangere wordt gesproken over aanwijzingen voor een verworven afwijking.
- Geeft aan LSKG door dat NIPT onderzoek afgerond kan worden, waarmee de uitslag digitaal naar Peridos wordt verzonden en meteen inzichtelijk is voor de aanvrager.
- Plant de poliafspraak binnen 2 werkdagen na het telefonisch uitslaggesprek in het Centrum voor Prenatale Diagnostiek.
- Plant ook een intake bij de gynaecoloog-perinatoloog voor het prenatale- en perinatale beleid, mogelijkheid van invasieve diagnostiek en echoscopisch onderzoek; indien mogelijk op dezelfde dag.
- Plant voorafgaand of aansluitend aan de intakegesprekken het MDO met vast team medisch specialisten in het UMC, inclusief de laboratorium specialist klinische genetica.

#### ***Counseling:***

- Geeft uitleg over de NIPT, de nevenbevinding en mogelijke oorzaken.
- Bespreekt de mogelijkheid dat één van de chromosomale afwijkingen foetaal is. Bespreekt dat een complex afwijkend NIPT profiel geen betrouwbare uitslag geeft met betrekking tot de foetus. Bespreekt dat om deze redenen altijd verwijzing naar gynaecoloog-perinatoloog plaatsvindt voor counseling over echoscopisch en invasief prenataal onderzoek.
- Brengt de voorgeschiedenis en de familieanamnese in kaart.
- Aandachtspunten bij uitvraag van de medische voorgeschiedenis: herhaalde miskramen, myomen, orgaan- of stamceltransplantatie, immuunstoornissen, immuuntherapie en medicatiegebruik.
- Bespreek de opties voor vervolgonderzoek en de wensen van de zwangere.

#### ***Verwijzing naar andere medisch-specialisten:***

- Bespreek in het MDO de in te zetten diagnostische onderzoeken, de verwijzing naar en het inplannen van poli-afspraken bij andere medisch specialisten.
- De poli afspraken bij de andere medisch specialisten vinden allen plaats binnen 1-2 weken na het telefonische NIPT uitslag gesprek met de zwangere.
- Verwijs naar:
  - **medisch oncoloog** in geval van NIPT verdacht voor niet-hematologische maligniteit.
  - **hematoloog** in geval van NIPT verdacht voor hematologische maligniteit.

- **gynaecoloog-oncoloog** in geval van nevenbevinding NIPT verdacht voor gynaecologische maligniteit.
- Als de NIPT afwijking en/of symptomen geen richting geven voor een specifieke maligniteit, dan verwijzen naar **de medisch oncoloog**.

**Diagnostiek bij zwangere (door klinisch geneticus):**

- Chromosomenonderzoek in het bloed middels (SNP-, CGH-, of chromosomal-) microarray.
- Afhankelijk van de uitkomst van het chromosomenonderzoek in het bloed, kan vervolgens een tweede weefsel (wangslijmvlies en/of urine) worden onderzocht met microarray of interfase FISH of de afwijking constitutioneel aanwezig is.
- In samenspraak met hematoloog:
  - Bloedbeeld bepaling, inclusief immuunfenotypering en microscopisch differentiatie (handdiff), ter bepaling verwijsindicatie naar hematoloog of naar medisch oncoloog.
  - Vitamine B12 bepaling in bloed (met name aan denken bij meerdere afwijkingen in de NIPT zonder specifiek patroon voor tumor).
- Herhalen NIPT (Aanvragen via lokale procedure “NIPT op medische indicatie”)
  - Een genoombrede NIPT aanbieden indien verdenking op maligniteit in gerichte NIPT.
  - Ter bevestiging van het resultaat om vragen en onzekerheid van de zwangere (“gaat dit wel echt over mij?”) weg te nemen.
  - Na de bevalling, of na de behandeling van onderliggend ziektebeeld, zie *Diagnostiek na de bevalling*.

**Diagnostiek bij foetus – Kind in samenspraak met gynaecoloog-perinatoloog:**

- Invasieve prenatale diagnostiek (vlokkensbiopsie of vruchtwaterpunctie), indien gewenst door ouders, al dan niet afhankelijk van echobevindingen.
- Invasieve prenatale diagnostiek is geïndiceerd, omdat een NIPT met een complex profiel een eventuele chromosoomafwijking bij het kind kan overschaduwen.

**Diagnostiek na de bevalling:**

- Herhaal de NIPT na de bevalling indien het vervolgonderzoek tijdens zwangerschap geen verklaring geeft voor de NIPT nevenbevinding. Aanvullend onderzoek naar onderliggend maternaal lijden is niet langer nodig indien de NIPT normaliseert postpartum. Het moment wordt in onderling overleg tussen patiënt en KG PND en LSKG vastgesteld. NIPT aanvragen via lokale procedure “NIPT op medische indicatie”.
- Twee opties:
  - Optie 1: NIPT eenmalig 6 weken postpartum herhalen, indien NIPT normaliseert na bevalling impliceert dit een zwangerschap gerelateerde origine zoals placenta, vanishing twin of een myoom onder invloed van zwangerschapshormonen. Onderscheid is klinisch niet van belang.
  - Optie 2: NIPT op 2 momenten postpartum herhalen, eenmaal 12-24 uur na bevalling en eenmaal 6 weken na bevalling. Indien NIPT 12-24 uur na bevalling normaliseert dan is de oorzaak waarschijnlijk placentair (of vanishing twin). Enkele uren na de partus is het placentaire celvrij DNA niet meer aanwezig in maternaal bloed (halfwaardetijd rond 1 uur) (19). Als de NIPT niet normaliseert na 12-24 uur, maar wel na 6 weken normaliseert of de NIPT afwijkingen afnemen in aantal en amplitude (z-score), dan zijn de myomen meest waarschijnlijk de oorzaak gezien de afname van de invloed van hormonen.
- Bespreek overwegingen in MDO en met patiënte

- Overweeg genoomdiagnostiek op placenta biopten in overleg met LSKG volgens lokaal protocol om placentaire oorzaak van de afwijkende NIPT te bevestigen. Dit voor verder wetenschappelijk inzicht naar de oorsprong van de afwijkingen gevonden in de NIPT.
- Overweeg genoomdiagnostiek op navelstrengbloed of -weefsel als er geen invasieve prenatale diagnostiek is verricht en er geen onderliggende maternale oorzaak voor de afwijkende NIPT is gevonden.
- Overweeg afname en opslag van navelstrengbloed of -weefsel en placentabiopten ten behoeve van later diagnostisch onderzoek.
- In geval de NIPT postpartum nog steeds de chromosoomafwijkingen toont, bespreek dan in hoeverre NIPT nog betrouwbaar is als screening voor foetale chromosomale afwijkingen in een volgende zwangerschap. In een dergelijk geval kan invasieve prenatale diagnostiek worden aangeboden.

### **Gynaecoloog-perinatoloog**

Bij voorkeur wordt de zwangere op dezelfde dag gezien als de counseling door de KG PND

#### **Diagnostiek**

- Geavanceerd ultrageluid onderzoek (GUO) op indicatie.
- Invasieve prenatale diagnostiek (vlokkenafname of vruchtwaterpunctie), in samenspraak met KG PND, al dan niet afhankelijk van echobevindingen.
- Echoscopisch onderzoek ter uitsluiting myomen.

### **Hematoloog**

#### **Diagnostiek:**

- Volgens gemaakte afspraken in MDO.
- NIPT profiel kan als leidraad dienen indien specifieke chromosomale afwijkingen te zien zijn; overleg hiervoor met LSKG.
- Poli afspraak binnen 2 weken na verwijzing door KG PND.
- **NB** onderzoeken parallel inzetten aan onderzoeken van klinisch geneticus.

*Anamnese:* met specifieke aandacht voor voorgeschiedenis, familie anamnese en gehele tractus anamnese.

*Lichamelijk onderzoek:* met specifieke aandacht voor lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, mammae en huid.

*Screening op hematologische maligniteit:*

- Leucocytdifferentiatie met handdiff en flowcytometrie op perifeer bloed, eventueel periodiek herhalen.
- (Cyto)genetische diagnostiek op perifeer bloed of beenmerg, afhankelijk van de afwijkingen gezien met de NIPT.
- Beenmergaspiraats en -biopt, indien van toepassing, afhankelijk van uitslagen perifeer bloed en bevindingen van eventuele andere specialismen.
- Beeldvorming op indicatie, afhankelijk van afwijking in NIPT.



## Medisch oncoloog

### Diagnostiek:

- Volgens gemaakte afspraken in MDO; NIPT profiel kan als leidraad dienen indien specifieke chromosomale afwijkingen te zien zijn; overleg hiervoor met LSKG.
- Poli afspraak binnen 2 weken na verwijzing door KG PND.
- **NB** onderzoeken parallel inzetten aan onderzoeken van klinisch geneticus.

*Anamnese:* met specifieke aandacht voor voorgeschiedenis, familie anamnese en gehele tractus anamnese.

*Lichamelijk onderzoek:* met specifieke aandacht voor lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, onderzoek van mammae, rectaal toucher, en huid

### Laboratorium:

- Leverfunctie, nierfunctie, calcium, eventueel periodiek herhalen.
- In samenspraak met klinisch geneticus:
  - Vitamine B12 bepaling in bloed (met name aan denken bij meerdere afwijkingen in de NIPT zonder specifiek patroon voor tumor).
- In samenspraak met internist-hematoloog:
  - Bloedbeeld, leucocytdifferentiatie met handdiff, eventueel periodiek herhalen.
- Op indicatie tumormarkers (cave interpretatie tumormarkers tijdens zwangerschap (20).
- Indien biopt van een verdachte afwijking wordt afgenomen voor histologie dan bij voorkeur ook voor cytogenetisch onderzoek. In overleg met LSKG: array of FISH op biopt (vers biopt, niet in formaline, vóór de start van de eventuele chemotherapie en/of operatie).
- **NB:** *Laboratoriumonderzoek alleen is niet voldoende voor uitsluiten maligniteit, combineer met beeldvorming.*

### Beeldvorming:

- Altijd Total-body-MRI of combinatie van CT-hals/thorax en MRI-abdomen, tenzij reeds sterke verdenking op specifieke maligniteit waarvoor gerichtere diagnostiek mogelijk is.
- Op indicatie echo mammae.
- Op indicatie verdere beeldvorming, rekening houdend met termijn van de zwangerschap (stralingsbelasting, contrastmiddel), eventueel uit te stellen tot na einde van zwangerschap, afhankelijk van de mate van verdenking op maligniteit en in overleg met patiënte en radioloog.

### Aanvullend overig onderzoek en/of verwijzing op indicatie:

- Consult dermato-oncoloog
- Colonoscopie/gastroscopie
- Verwijzing naar gynaecoloog-oncoloog

## Gynaecoloog-oncoloog

### Diagnostiek:

- Volgens gemaakte afspraken in MDO en/of vanwege bevindingen.

### Lichamelijk onderzoek/Beeldvorming/Laboratorium:

- Speculum onderzoek cervix/vagina, smear cervix en bij afwijking vagina ook smear vagina.
- Echoscopisch onderzoek adnexa en uteruswand (aanwezigheid myomen?).
- Evt. MRI bekken indien echografische beeldvorming onvoldoende is vanwege zwangerschap.

- Overweeg tumormarker CA125 (cave betrouwbaarheid in eerste trimester, verhoogde waarde, dus voorkeur voor tweede/derde trimester).

### **3.1.1 Lange termijn follow up bij onverklaarde NIPT met aanwijzing voor onderliggend maternaal lijden (differentiaal diagnose maligniteit)**

*NB momenteel bestaat geen literatuur over de duur en invulling follow up, onderstaande is dan ook op basis van expert based opinion.*

- Bij onverklaarde nevenbevinding de NIPT herhalen 6 weken na bevalling door klinisch geneticus (zie ook alinea vervolgonderzoeken na bevalling onder klinisch geneticus).
- Als NIPT afwijking persisteert, dan:
  - Bij onvolledige beeldvorming in verband met zwangerschap, beeldvorming op indicatie herhalen (en screenend bloedonderzoek).
  - Opnieuw evaluatie/follow up bij internist-oncoloog of internist-hematoloog.
  - NIPT herhalen 6 maanden postpartum met evaluatie internist-oncoloog of internist-hematoloog.
  - Overweeg overige (niet-maligne) oorzaken voor afwijkende NIPT; auto-immuunaandoening, medicatie, vitamine B12 deficiëntie, heparinegebruik.

Indien na 6 maanden de NIPT onveranderd is en geen oorzaak gevonden is, overweeg afsluiten follow up.

## 3.2 Beleid rond NIPT uitslagen met single copy number variatie (CNV):

### **Algemeen:**

*'Alleen nevenbevindingen in de NIPT die technisch valide zijn, die zeker of zeer waarschijnlijk ziekte veroorzaken en die – indien bevestigd met vervolgonderzoek – leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij het kind of de zwangere dienen gerapporteerd te worden (protocol NIPT nevenbevindingen).'*

Deze paragraaf gaat dus over bevindingen in de NIPT die mogelijk een foeto-placentaire origine hebben óf een bevinding die hoogstwaarschijnlijk maternaal van origine is waarbij ernstige gezondheidsproblemen worden verwacht bij de zwangere vrouw.

Dit betreft een zeer heterogene groep en daarom wordt in deze paragraaf onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten single CNV's. Indien een zeer hoge Z-score in de NIPT wordt gezien is de verdenking op een maternale maligniteit hoger.

### **3.2.1 In geval van deleties 5q of deleties 20q in NIPT:**

#### **Algemeen**

Het is bekend dat del5q/del20q voorkomen bij leukemie en myelodysplastisch syndroom. Tot op heden is er na een del5q/del20q in de NIPT binnen de TRIDENT-2 studie nog bij geen van deze vrouwen een leukemie danwel een myelodysplastisch syndroom vastgesteld. Of deze vrouwen daadwerkelijk (in de toekomst) een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een dergelijke hematologische ziekte is niet bekend.

#### **Laboratoriumspecialist klinische genetica**

- Deletie 5q (80-150 Mb) en deletie 20q (30-50Mb) worden gerapporteerd, volgens het Protocol Nevenbevindingen, indien de oorsprong (maternaal of foetaal) onduidelijk is, omdat deze tot een ernstig ziektebeeld bij het kind kunnen leiden. Duidelijke maternale deleties, op basis van amplitude (z-score) worden niet gerapporteerd.

#### **Klinisch geneticus PND**

- Ter uitsluiting foetale origine van de nevenbevinding, invasief prenataal onderzoek aanbieden.
- Bij verdenking op constitutioneel maternaal mozaïek kan chromosomenonderzoek verricht worden middels (SNP-, CGH-, chromosomal-) microarray in het bloed (2x10ml EDTA) en eventueel een tweede weefsel (wangslimvlies en/of urine) van de zwangere vrouw in afwachting van invasief prenataal onderzoek.
- In principe geen verdere oncologische diagnostiek inzetten, tenzij andere reden voor vervolgonderzoek op basis van symptomen.
- Bespreek met patiënte deelname aan studie naar lange termijn follow-up betekenis del5q/del20q (indien studie beschikbaar).

**Indien tijdens zwangerschap geen oorzaak voor del5q/del20q wordt gevonden:**

- NIPT herhalen na de bevalling, moment in onderling overleg tussen patiënt, KG PND en LSKG. In principe NIPT herhalen 1-6 weken postpartum.
  - Indien NIPT normaliseert dan was de del5q, resp. del20q zwangerschap gerelateerd (placentair, foetaal, vanishing twin) en hiermee geen verdenking meer op onderliggende maternale maligniteit.
  - Indien del5q of del 20q persisteert overleg binnen multidisciplinair team over eventuele vervolgdagnostiek (mede afhankelijk van bevindingen bij onderzoeken tijdens de zwangerschap) en inclusie lange termijn follow up onderzoek.
- NIPT in volgende zwangerschap via Centrum PND.

**3.2.2 In geval van trisomie 8 in NIPT:**

**Algemeen**

Het is bekend dat een T8 voorkomt bij myeloïde maligniteiten (21). Een (constitutioneel) maternaal mozaïek T8 heeft vaak geen klinische consequentie (22). Daarnaast wordt een T8 in de NIPT ook vaak toegeschreven aan een placenta mozaïek (22). Een foetale T8 in mozaïek gaat gepaard met ernstige congenitale afwijkingen.

**Klinisch geneticus PND**

- Ter uitsluiting foetale origine, invasief prenataal onderzoek aanbieden.
- Bij verdenking op constitutioneel maternaal mozaïek T8 kan chromosomenonderzoek verricht worden middels (SNP-, CGH-, chromosomal-) microarray in het bloed (2x10ml EDTA) en eventueel een tweede weefsel (wangslimvlies en/of urine) van de zwangere vrouw in afwachting van invasief prenataal onderzoek.
- Bij sterke verdenking op een maternale maligniteit kan op aangeven van LSKG en LSKG-hemato-oncologie de hemato-oncologische diagnostiek van multiple afwijkingen worden gevolgd (zie paragraaf 3.1).

**Indien tijdens zwangerschap geen oorzaak voor trisomie 8 wordt gevonden:**

- NIPT herhalen na de bevalling, moment in onderling overleg tussen patiënt, KG PND en LSKG. In principe NIPT herhalen 1-6 weken postpartum.
  - Indien NIPT normaliseert dan was de trisomie 8 zwangerschap gerelateerd (placentair, foetaal, vanishing twin) en hiermee geen verdenking meer op onderliggende maternale maligniteit.
  - Indien T8 persisteert overleg binnen multidisciplinair team over eventuele vervolgdagnostiek (mede afhankelijk van bevindingen bij onderzoeken tijdens de zwangerschap).
- NB Genoomdiagnostiek op placentabiopten is optioneel naast NIPT postpartum indien gedacht wordt aan placenta mozaïek als oorzaak voor T8 in NIPT.
- NIPT in volgende zwangerschap via Centrum PND.

### 3.2.3 In geval van overige single CNV in NIPT:

#### Laboratoriumspecialist klinische genetica

- Zie tabel 2 voor veel voorkomende single CNV's die bekend zijn bij hematologische maligniteiten. Belangrijk is hierbij op te merken dat het daadwerkelijke risico op het diagnosticeren van een onderliggende hematologische maligniteit indien een dergelijke CNV in de NIPT wordt gevonden, veelal nog onduidelijk is.
- Overige single CNV's (niet in tabel 2) overleggen met LSKG hemato-oncologie.

#### Klinisch geneticus PND

- Ter uitsluiting foetale origine, invasief prenataal onderzoek aanbieden.
- Chromosomenonderzoek in het bloed van zwangere vrouw middels SNP array (2x10ml EDTA), dit kan al plaatsvinden in afwachting van invasief prenataal onderzoek. Bij verdenking op constitutionele afwijking kan een tweede weefsel (wangslimvlies en/of urine) worden onderzocht.
- Op aangeven van LSKG en LSKG hemato-oncologie bij high risk single CNV afwijkingen (zie tabel 2), de diagnostische weg van multiple afwijkingen volgen (zie paragraaf 3.1).
- Voor overige CNV's (niet high risk volgens tabel 2) in overleg met LSKG/LSKG hemato-oncologie en afhankelijk van CNV, hemato-oncologische bloedbeeld bepaling, inclusief immunofenotypering en microscopische differentiatie (handdifferentiatie), ter bepaling verwijsindicatie naar hematoloog.

#### **Indien tijdens zwangerschap geen oorzaak voor afwijkende NIPT wordt gevonden:**

- Overweeg de NIPT te herhalen 6 weken na bevalling door klinisch geneticus in overleg met LSKG.

## 4 Tabellen

**Tabel 1. Criteria voor chromosomale afwijkingen in NIPT verdacht voor een maternale maligniteit\* (5).**

	Milde verdenking	Sterke verdenking
Multipele afwijkingen	$\geq 2$	Complex
Type afwijking	Trisomie <sup>1</sup>	CNV, Monosomie
Windowed z-scores	$z \leq -3 \vee z \geq +3$	$z \leq -10 \vee z \geq +10$ <sup>2</sup>
Associatie met kanker	Zwak	Sterk
Genen	Aanwezigheid van oncogen of tumor suppressorgen	
* De mate van verdenking is afhankelijk van de combinatie van de criteria gemeld in deze tabel.		
<sup>1</sup> Uitzondering hierop zijn T9 en T12 waarbij gedacht moet worden aan een hematologische maligniteit. Trisomie van meerdere oneven chromosomen is geassocieerd met multipel myeloom. Trisomie van meerdere even chromosomen is geassocieerd met acute lymfatische leukemie.		
<sup>2</sup> Arbitraire grenswaarde		
Afkortingen: CNV, copy number variation.		

**Tabel 2. Veel voorkomende single copy number afwijkingen die bekend zijn bij hematologische maligniteiten<sup>a,b</sup>**

Deleties	Duplicaties	Trisomieën	Monosomieën
Low risk		Low risk	
Del(5q) <sup>c</sup> Del(20q) <sup>c</sup>			
High risk	High risk	High risk	High risk
Del(6q) Del(7q) Del(9q) Del(11q) Del(13q) Del(17p)	Dup(1q)	T9 T12	M5 M7
		Overig	
		T8 (zie § 3.2.2)	
<p><sup>a</sup> Dit overzicht dient als leidraad voor een overzicht van CNV's die bekend zijn bij onderstaande hematologische maligniteiten en pretendeert geenszins volledig te zijn. Het risico op het diagnosticeren van een onderliggende hematologische maligniteit indien een dergelijke CNV wordt gevonden in de NIPT is veelal nog onduidelijk.</p> <p><sup>b</sup> De onderverdeling low- en high risk is gebaseerd op het ingeschatte risico op het vinden van een onderliggende (hematologische) maligniteit dan wel prognostisch gunstige chromosoomafwijkingen bij dergelijke aandoeningen.</p> <p><sup>c</sup> Op basis van eerdere ervaring in TRIDENT-2 studie nu als low risk ingeschat aangezien tot op heden nog geen leukemie dan wel myelodysplastisch syndroom is vastgesteld bij vrouwen met een del5q/del20q in de NIPT. Of deze vrouwen daadwerkelijk (in de toekomst) een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een dergelijke hematologische ziekte is niet bekend en is gepland als onderwerp van een lange termijn studie. Zie paragraaf 3.2.1.</p>			

## 5 Websites

<https://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/wat-u-moet-weten-over-de-nipt#uitslag>

<http://www.meerovernipt.nl/>

<https://niptconsortium.nl/leden/nieuws-en-agenda/>

<https://www.pns.nl>

<http://www.cancerinpregnancy.org/> Cancer in pregnancy studie (registratiestudie)

## 6 Referenties

1. van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJ, Bax CJ, Bekker MN, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019;105(6):1091-101.
2. Schuring-Blom H, Lichtenbelt K, van Galen K, Elferink M, Weiss M, Vermeesch JR, et al. Maternal vitamin B12 deficiency and abnormal cell-free DNA results in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016;36(8):790-3.
3. Nakamura N, Sasaki A, Mikami M, Nishiyama M, Akaishi R, Wada S, et al. Nonreportable rates and cell-free DNA profiles in noninvasive prenatal testing among women with heparin treatment. *Prenat Diagn.* 2020;40(7):838-45.
4. Dharajiya NG, Grosu DS, Farkas DH, McCullough RM, Almasri E, Sun Y, et al. Incidental Detection of Maternal Neoplasia in Noninvasive Prenatal Testing. *Clin Chem.* 2018;64(2):329-35.
5. Heesterbeek CJ, Aukema SM, Galjaard RH, Boon EMJ, Srebniak MI, Bouman K, et al. Noninvasive Prenatal Test Results Indicative of Maternal Malignancies: A Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2022;Jco2102260.
6. Lenaerts L, Brison N, Maggen C, Vancoillie L, Che H, Vandenberghe P, et al. Comprehensive genome-wide analysis of routine non-invasive test data allows cancer prediction: A single-center retrospective analysis of over 85,000 pregnancies. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100856.
7. Osborne CM, Hardisty E, Devers P, Kaiser-Rogers K, Hayden MA, Goodnight W, et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):609-11.
8. Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):814-9.
9. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015;314(2):162-9.
10. Imbert-Bouteille M, Chiesa J, Gaillard JB, Dorvaux V, Altounian L, Gatinois V, et al. An incidental finding of maternal multiple myeloma by non invasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2017;37(12):1257-60.
11. Ji X, Chen F, Zhou Y, Li J, Yuan Y, Mo Y, et al. Copy number variation profile in noninvasive prenatal testing (NIPT) can identify co-existing maternal malignancies: Case reports and a literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):871-7.
12. Cordeiro Mitchell CN, Murdock T, Fader AN, Stone RL. Advanced ovarian cancer treated in pregnancy and detected by cell-free DNA aneuploidy screening. *Gynecol Oncol Rep.* 2018;24:48-50.
13. Saes L, Govaerts LCP, Knapen M, Lugtenburg PJ, Boere IA, Galjaard RH. [Incidental detection of maternal malignancy in non-invasive prenatal test]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019;163.
14. Dow E, Freimund A, Smith K, Hicks RJ, Jurcevic P, Shackleton M, et al. Cancer Diagnoses Following Abnormal Noninvasive Prenatal Testing: A Case Series, Literature Review, and Proposed Management Model. *JCO Precision Oncology.* 2021(5):1001-12.
15. Ji X, Li J, Huang Y, Sung PL, Yuan Y, Liu Q, et al. Identifying occult maternal malignancies from 1.93 million pregnant women undergoing noninvasive prenatal screening tests. *Genet Med.* 2019;21(10):2293-302.
16. Janssens K, Deiteren K, Verlinden A, Rooms L, Beckers S, Holmgren P, et al. Detection of a case of chronic myeloid leukaemia with deletions at the t(9;22) translocation breakpoints by a genome-wide non-invasive prenatal test. *Prenat Diagn.* 2016;36(8):760-5.
17. Di Giosaffatte N, Bottillo I, Laino L, Iaquina G, Ferraris A, Garzia M, et al. Discordant cfDNA-NIPT result unraveling a trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia in a 37 years old pregnant woman. *Prenat Diagn.* 2022.
18. Jay AM, Mason B, Lebovic D, Chuba P. More than an Incidentaloma: The Nonreportable NIPT. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2022;2022:2496057.

19. Chiu RWK, Lo YMD. Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1193-201.
20. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012;10:86.
21. Paulsson K, Säll T, Fioretos T, Mitelman F, Johansson B. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;130(2):160-5.
22. van Prooyen Schuurman L, Sistermans EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, et al. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet.* 2022;109(6):1140-52.