

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.

Evaluatie: Evaluatie van dit document zal op regelmatige basis plaatsvinden (interval à 2 jaar). Kijk voor de meest actuele versie van het document op [VKGL - Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - Richtlijnen en protocollen](#)

Versie 1: 03-12-2024

Versie 2: 26-11-2025

Auteurs versie 2:

Maastricht UMC+	Merryn Macville	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Karin Heesterbeek	medisch oncoloog
	Vivian Vernimmen	klinisch geneticus
	Kim van Kaam	klinisch geneticus
	Marjolein van der Poel	hematoloog
	Ingeborg Vriens	medisch oncoloog
	Vivianne Tjan-Heijnen	medisch oncoloog
	Mijntje Pieters	gynaecoloog-perinatoloog
Erasmus MC	Gosia Srebniak	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Diane Van Opstal	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Marieke Joosten	klinisch geneticus
	Vyne van der Schoot	klinisch geneticus
	Anna Aalbers	internist-hematoloog
	Maarten Knapen	gynaecoloog-perinatoloog
Amsterdam UMC	Elles Boon	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Merel van Maarle	klinisch geneticus
	Gita Tan-Sindhunata	klinisch geneticus
	Mariëlle Wondergem	hematoloog
	Caroline Bax	gynaecoloog-perinatoloog
Radboudumc	Ilse Feenstra	klinisch geneticus
	Nelleke Ottevanger	medisch oncoloog
UMC Utrecht	Karin Huijsdens-van Amsterdam	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Klaske Lichtenbelt	klinisch geneticus
	Jeske van Harssel	klinisch geneticus
Leiden UMC	Mariette Hoffer	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Nicolette den Hollander	klinisch geneticus
UMCG Groningen	Ron Suijkerbuijk	laboratoriumspecialist klinische genetica
	Joke Verheij	klinisch geneticus
	Katelijne Bouman	klinisch geneticus
	Carolien Woolthuis	hematoloog
	Sjoukje Lubberts	internist-oncoloog

Inhoud

1.0 Afkortingen.....	3
2.0 Algemeen.....	4
Introductie	4
Nederland: TRIDENT-studie.....	4
Buitenlandse studies.....	4
NIPT sinds 1 april 2025	5
3.0 NIPT verdacht voor maternale maligniteit	6
4.0 Beleid bij verdenking op maligniteit	6
4.1 Laboratorium specialist klinische genetica (LSKG)	6
4.2 Klinisch geneticus prenatale diagnostiek (KG PND)	6
4.3 Gynaecoloog-perinatoloog	8
4.4 Hematoloog	9
4.5 Medisch oncoloog	9
4.6 Gynaecoloog-oncoloog.....	10
4.7 Follow-up bij onverklaarde NIPT afwijking	10
4.8 In geval van deletie 5q of deletie 20q	11
4.9 In geval van trisomie 8.....	11
5.0 Websites	11
6.0 Referenties	11

1.0 Afkortingen

CAP: complex afwijkend profiel

CNV: copy number variation

Del: deletie, CNV-loss

Dup: duplicatie, CNV-gain

GUO: geavanceerd ultrageluid onderzoek

LDH: lactaatdehydrogenase

LSKG: laboratoriumspecialist klinische genetica

KG PND: klinisch geneticus prenatale diagnostiek

M: monosomie

MDO: multidisciplinair overleg

NIPT: niet invasieve prenatale test

PVW: positief voorspellende waarde

RAT: rare autosomal trisomy, trisomie anders dan trisomie 21, 18 of 13

SA: ongebalanceerde structurele chromosoomafwijking, CNV-loss of -gain

T: trisomie

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

UMC: universitair medisch centrum

2.0 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 patauysyndroom (trisomie 21, 18 en 13, respectievelijk). Als er met de NIPT aanwijzingen worden gevonden voor een chromosomale afwijking kan deze differentiaal diagnostisch nog afkomstig zijn van de foetus, van de placenta of van de zwangere zelf. Omdat niet met zekerheid gezegd kan worden wat de oorsprong is, dient de NIPT beschouwd te worden als een screeningtest. 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 kan hier duidelijkheid over geven.

Nederland: TRIDENT-studie

De NIPT werd tot 1 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). Na afloop van de TRIDENT-studie is de NIPT in Nederland beschikbaar gebleven via het bevolkingsonderzoek 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%) opteerde voor genoom-brede NIPT, dat wil zeggen dat zij ook geïnformeerd wilde 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 waarde (PVW) voor trisomie 21, 18 en 13 bij de foetus was 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 (CAP) indicatief voor maternale maligniteit (n=11, 0.02%, PVW 64%) (1)

In de eerste drie jaar van de TRIDENT-2 studie zijn 51 NIPT resultaten beoordeeld als verdacht voor maternale maligniteit (0.02%), 48 na genoom-brede NIPT en 3 na gerichte NIPT (5). Complex afwijkende profielen in de NIPT (23/51) bleken zeer verdacht te zijn voor een maternale maligniteit, want in 69.6% (16/23) van de gevallen werd een maligniteit aangetoond. Er werden met name hematologische maligniteiten gevonden (12/18, 66.7%): 7 patiënten met een klassiek Hodgkin lymfoom, 4 met een primair mediastinaal B-cel lymfoom en 1 met een acute myeloïde leukemie. Daarnaast werd bij een aantal patiënten een solide tumor (6/18, 33.3%) vastgesteld, namelijk 4 vier met mammacarcinoom, één met colorectaal carcinoom en één met carcinoom van onbekende origine (Tabel 1).

Buitenlandse studies

De TRIDENT-2 resultaten komen overeen met overige internationale literatuur waarbij gemiddeld 0.02% (0.002-0.03%) NIPT resultaten als verdacht voor maligniteit werden afgegeven. Binnen deze studies werd in gemiddeld 36.4% (6.4-73.0%) een maligniteit bevestigd (Tabel 1). Belangrijk is hierbij op te merken dat in deze studies verschillende NIPT methoden werden gebruikt en er geen eenduidige definitie is gehanteerd wanneer een NIPT uitslag verdacht is voor een maternale maligniteit.

In aanvulling op Tabel 1 laten de eerste resultaten van de IDENTIFY studie (19) in de Verenigde Staten zien dat bij 107 deelnemers met een zogeheten ‘non-reportable NIPT’, hetgeen wil zeggen dat er geen uitslag mogelijk was ten aanzien van de foetus, bij 52 patiënten kanker werd gediagnosticeerd (48.6%). In 49/107 patiënten bleek er sprake van drie of meer chromosomale afwijkingen, waarvan 47 patiënten (95.9%) kanker hadden. In 31 van 52 patiënten betrof het een lymfoom (59.6%), gevolgd door colorectaal carcinoom (9/52, 17.3%) en borstkanker (4/52, 7.7%).

TABLE 1. Overview of Large Retrospective Studies Describing Malignancy Suspicious-NIPTs and Incidental Maternal Cancer Detection

Reference	Type of NIPT Technology*	Total NIPTs	Total of Malignancy Suspicious-NIPTs (% from total NIPTs)	Total Confirmed Malignancies (% from total of malignancy suspicious-NIPTs)	Hematologic Malignancy (No., tumor stage)	Solid Malignancy (tumor stage)
Bianchi et al ⁹	Targeted	125,426	39 (0.03%)	7 ^b (17.9%)	Non-Hodgkin (B-cell) lymphoma (1, II) Hodgkin lymphoma (1, IIA) ^b Unknown cancer type; (2, UK) Acute T-cell lymphoblastic leukemia (1, NA)	Neuroendocrine carcinoma (unknown origin) (1, IV) Anal carcinoma (1, IIIB)
Dharajiya et al ¹¹	Targeted	450,000	55 (0.01%)	18 (32.7%)	Hodgkin lymphoma (4, UK) Follicular lymphoma (1, UK) Non-Hodgkin lymphoma (1, UK) Cutaneous T-cell lymphoma (1, UK) Multiple myeloma (1, UK) Chronic myeloid leukemia (1, UK)	Breast carcinoma (4, UK) Colorectal carcinoma (1, UK) Epithelioid angiosarcoma of retroperitoneum (1, UK) Uterine leiomyosarcoma (1, UK) Small-cell carcinoma of anterior vaginal wall (1, UK) Esophageal carcinoma (1, UK)
Ji et al ¹⁶	Genome-wide	1,930,000	639 (0.03%)	41 (6.4%)	Lymphoma (2, II; 1, III; 1, IV; 2, IV; 3, NA)	Breast carcinoma (1, II; 2, IIB; 1, III; 1, IIIA; 1, IIIB; 4, IV) Liver carcinoma (2, II; 1, III; 1, IIIC; 3, IV; 1, NA) Colorectal carcinoma (2, IV) Gastric carcinoma (1, II; 2, IV; 1, NA) Rectal carcinoma (1, IV) Cervical carcinoma (1, IV) Dysgerminoma of ovary (1, II) Teratoma of ovary (1, IV) Leiomyosarcoma (1, III) Lung carcinoma (1, IV) Nasopharyngeal carcinoma (1, NA)
Lenaerts et al ¹⁴	Genome-wide	88,294	15 (0.02%)	11 (73.0%)	Classic Hodgkin lymphoma (1, I; 1, IIA; 1, IV) Non-Hodgkin lymphoma (1, II; 1, III) Acute myeloid leukemia (1, NA) Multiple myeloma (1, NA)	Breast carcinoma (1, II; 1, IV) Ovarian carcinoma (1, IV) Osteosarcoma (1, III)
Heesterbeek et al ²⁰	Genome-wide/ targeted	231,896	51 (0.02%)	18 (35.3%)	Classic Hodgkin lymphoma (1, I; 1, II; 2, IIA; 3, IV) Non-Hodgkin lymphoma (2, I; 1, II; 1, IIIB) Acute myeloid leukemia (1, NA)	Breast carcinoma (1, stII; 1, stIIA; 2, stIV) Colorectal carcinoma (1, IV) Carcinoma of unknown primary (1, NA)
Goldring et al ²³	SNP-based/ targeted	2,004,428	38 (0.002%)	20 (52.6%)	Non-Hodgkin lymphoma (6, UK) Hodgkin lymphoma (4, UK)	Breast carcinoma (5, UK) Colorectal carcinoma (3, UK) Ovarian carcinoma (1, UK) Not specified (1, UK)

Abbreviations: NA, not applicable; NIPT, noninvasive prenatal test; SNP, single-nucleotide polymorphism; UK, unknown.

*Type of NIPT; NIPT analysis was performed using massively parallel shotgun sequencing unless otherwise stated. Genome-wide analysis allow the interrogation of all autosomes, whereas targeted analysis only reveals aneuploidies of chromosomes 13, 18, and 21. For both NIPT types, sex chromosomes may be included.

^bClinical data available for five of seven cases. Of note, pregnancy-associated tumors identified via other means (screening/symptoms) were not included in the studies mentioned in Table 1.

Heesterbeek et al

NIPT sinds 1 april 2025

Op advies van de Gezondheidsraad 2023/3 (20) is per 1 april 2025 het beleid van het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening veranderd. De NIPT wordt alleen nog genoom-breed aangeboden en de “rare autosomal trisomy” (RAT), i.e. een trisomie anders dan T21, T18 of T13, wordt niet meer gerapporteerd. De reden is dat een geïsoleerde RAT slechts zelden wordt aangetoond in een foetus met een klinisch ernstig fenotype (<5%). Echter, een RAT wordt wel gerapporteerd als het deel uitmaakt van een CAP.

Met name NIPT profielen met drie 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 (Heesterbeek et al, 2024)(21)). Een verdenking op maternale maligniteit wordt beschouwd als een nevenbevinding van de prenatale screening. Algemene aanbevelingen voor vervolgdagnostiek na rapportage van een NIPT met verdenking op maternale maligniteit voor de internationale gemeenschap zijn gepubliceerd in Lancet Regional Health Europe (Heesterbeek et al., 2024)(21). De update van deze Leidraad vertaalt de aanbevelingen voor de huidige Nederlandse situatie vanaf 1 april 2025.

3.0 NIPT verdacht voor maternale maligniteit

Een NIPT profiel is complex afwijkend bij aanwijzingen voor:

- drie of meer chromosoomafwijkingen
- een monosomie plus één trisomie
- een monosomie plus één structurele chromosoomafwijking (SA).

Dit is vastgelegd in het Protocol Analyse, Interpretatie en Rapportage (22). De NIPT afwijkingen kunnen door beide algoritmes WISECONDOR en VeriSeq gedetecteerd worden of door één van de twee. De LSKG zal de mate waarin gedacht wordt aan een maternale maligniteit in het overleg met de KG PND toelichten. Een combinatie van factoren in het NIPT profiel kan de verdenking op maternale maligniteit sterker maken. Vervolgdiagnostiek is erop gericht om de onderliggende oorzaak van het complexe NIPT profiel te achterhalen, waarbij enerzijds gerichte oncologische diagnostiek wordt ingezet en anderzijds aandoeningen die ook kunnen leiden tot een complex NIPT profiel worden uitgesloten.

Het besluit welke vervolgdagnostiek wordt ingezet zal gemaakt worden in een lokaal MDO of - indien gewenst - het landelijk MDO 'NIPT Nevenbevindingen'. Het lokaal MDO vindt plaats met een vast team van medisch specialisten in de derde lijn (universitair medisch centrum, UMC). Vanuit het Maastricht UMC+ is er per januari 2025 wekelijks een landelijk online MDO 'NIPT Nevenbevindingen' waarvoor zorgverleners van alle verschillende ziekenhuizen patiënten kunnen aanmelden met een NIPT verdacht voor maligniteit.

4.0 Beleid bij verdenking op maligniteit

N.B. De onderstaande tekst geeft een advies weer. Er is in de uitvoering ruimte voor lokale invulling wat betreft welke vervolgdagnostiek wordt ingezet, de taakverdeling en de timing. De onderstaande tekst geeft ook géén volgorde van de onderzoeken weer. De klinisch genetische, gynaecologische en hemato-oncologische onderzoeken dienen parallel te verlopen en eventuele prioritering kan plaatsvinden in het contact met de betrokken medisch specialisten. Dit contact vindt plaats in een MDO met bij voorkeur een vast team. De klinisch geneticus is (primair) de casemanager die als eerste de NIPT uitslag ontvangt en contact legt met de andere benodigde medisch specialisten.

4.1 Laboratorium specialist klinische genetica (LSKG)

- De LSKG rapporteert de NIPT uitslag volgens het Protocol Analyse, Interpretatie en Rapportage (22) aan de klinisch geneticus.
- Met de klinisch geneticus wordt afgesproken wanneer het NIPT onderzoek wordt afgerond, waarmee de uitslag digitaal naar Peridos wordt verzonden en meteen inzichtelijk is voor de aanvrager.

4.2 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, informeert naar medische en sociale bijzonderheden bij de zwangere en stemt de vervolgactie richting de zwangere af.
- Verzoekt de verloskundige of gynaecoloog om een verwijsbrief en de zwangerenkaart te sturen.
- Neemt telefonisch contact op met de zwangere en deelt de uitslag van de NIPT mede, waarbij met de zwangere wordt gesproken over aanwijzingen voor een aandoening bij haarzelf, al dan niet in de vorm van een maligniteit en biedt een (poli)afpraak in het Centrum voor Prenatale Diagnostiek aan.

- Plant een (poli)afspraken in het Centrum voor Prenatale Diagnostiek binnen 3 werkdagen na het telefonisch uitslaggesprek met de zwangere.
- Plant een intake bij de gynaecoloog-perinatoloog voor het prenatale- en perinatale beleid, het echoscopisch onderzoek en de mogelijkheid van invasieve diagnostiek; op zo kort mogelijke termijn.
- Plant voorafgaand of aansluitend aan de intakegesprekken een overleg met medisch specialisten in het UMC, inclusief de betrokken LSKG, bij voorkeur in een MDO met een vast team.
- Daarnaast is er de mogelijkheid om patiënte te bespreken in het landelijke MDO NIPT Nevenbevindingen, welke plaatsvindt iedere maandag van 8:30-9:00 uur via TEAMS. Aanmelding met ingevuld aanmeldformulier via NIPTnevenbevinding.medischeoncologie@mumc.nl vóór vrijdag 12:00 uur.

Counseling:

- Aandachtspunten bij uitvraag van de medische voorgeschiedenis: herhaalde miskramen, myomen, recent ontstane klachten, orgaan- of stamceltransplantatie, immuunstoornissen, immuuntherapie en medicatiegebruik.
- Brengt de voorgeschiedenis en de familieanamnese in kaart.
- Geeft uitleg over de NIPT, het gevonden profiel en mogelijke oorzaken.
- Biedt een herhaling aan van de NIPT (Aanvragen via lokale procedure “NIPT op medische indicatie”), als er meer duidelijkheid nodig is over het NIPT profiel om verband te kunnen leggen met pathofysiologische factoren en de medische status van de zwangere.
- 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 verwijzing naar gynaecoloog-perinatoloog geïndiceerd is voor counseling over echoscopie (GUO-2), en - indien gewenst - invasief prenataal onderzoek.
- Bespreek de opties voor vervolgonderzoek en de wensen van de zwangere.

MDO en verwijzingen:

- Bespreek in het lokaal MDO de in te zetten tumor-diagnostische onderzoeken afhankelijk van eventuele klachten/symptomen en het NIPT profiel, de verwijzing naar en het inplannen van poli-afspraken bij andere medisch specialisten.
- De poli afspraken bij de andere medisch specialisten vinden allen bij voorkeur plaats binnen 1 week na het (poli)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 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):

- CNV analyse in bloed.
- Als de CNV analyse in het bloed niet kan duiden of een afwijking constitutioneel aanwezig is, dan kan CNV-analyse in een tweede weefsel (bv. wangslijmvlies, urine, haren) worden uitgevoerd.
- **In samenspraak met dan wel door hematoloog en/of medisch oncoloog:**
 - Bloedbeeld en microscopische differentiatie (handdiff), afhankelijk daarvan immunofenotypering.
 - Vitamine B12 bepaling in bloed (met name aan denken bij meerdere afwijkingen in de NIPT zonder specifiek patroon voor tumor)(23).
 - Oriënterend bloedonderzoek (nier- en levertesten, calcium en fosfaat).
 - Tumormarkers (CA 15.3, CEA, CA 19.9, CA 125, HCG en alfa-foetoproteïne)

- Na de bevalling, of na de behandeling van onderliggend ziektebeeld, zie *Diagnostiek na de bevalling*.

Diagnostiek bij foetus – in samenspraak met gynaecoloog-perinatoloog:

- GUO-2
- Invasieve prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie of vlokkentest), indien gewenst door ouders 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 als het vervolgonderzoek tijdens zwangerschap geen verklaring geeft voor de afwijkende NIPT. Aanvullend onderzoek naar onderliggend maternaal lijden is niet langer nodig als 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 de NIPT normaliseert na bevalling impliceert dit een zwangerschap gerelateerde origine zoals placenta, een vanishing twin of een myoom dat onder invloed van zwangerschapshormonen verhoogde groei en/of apoptose vertoont.
 - Optie 2: NIPT op twee 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) (25). 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 myomen meest waarschijnlijk de oorzaak gezien de afname van de invloed van de zwangerschap.
- Bespreek overwegingen in MDO en met patiënte
 - Overweeg CNV-analyse 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.
- Als 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. Als de NIPT postpartum is genormaliseerd dan kan NIPT in een volgende zwangerschap worden aangeboden. (zie ook 4.7)

4.3 Gynaecoloog-perinatoloog

Op zo kort mogelijke termijn (< drie werkdagen) GUO-2 plannen. Bij voorkeur wordt de zwangere op dezelfde dag gezien als de counseling door de KG PND. Indien de zorg in de 3e lijn wordt overgenomen zal op een passend moment ook de zorg door de obstetrisch gynaecologen in de derde lijn gepland worden.

Diagnostiek

- Geavanceerd ultrageluid onderzoek (GUO2) cf. landelijke afspraken Protocol Vervolgonderzoek na afwijkende NIPT (24), tevens ter uitsluiting van myomen.
- Invasieve prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie of vlokkentest), in samenspraak met KG PND, al dan niet afhankelijk van echobevindingen.

4.4 Hematoloog

Diagnostiek:

- Volgens per casus gemaakte afspraken in MDO.
- NIPT profiel kan als leidraad dienen indien specifieke chromosomale afwijkingen te zien zijn; overleg hiervoor met LSKG.
- Poli afspraak bij voorkeur binnen 1 week na verwijzing door KG PND.
- **NB** onderzoeken parallel inzetten aan onderzoeken van klinisch geneticus.

Anamnese: met specifieke aandacht voor voorgeschiedenis, familie anamnese, B-symptomen, infecties, bloedingsneiging en gehele tractus anamnese.

Lichamelijk onderzoek: met specifieke aandacht voor lymfadenopathie, hepatosplenomegalie.

Screening op hematologische maligniteit:

- Beeldvorming als eerste bij verdenking op een lymfoom.
- Bloedbeeld, leucocytdifferentiatie met handdiff en flowcytometrie op perifeer bloed, lactaatdehydrogenase (LDH) test, eventueel periodiek herhalen.
- (Cyto)genetische diagnostiek op perifeer bloed of beenmerg, afhankelijk van de afwijkingen gezien met de NIPT.
- Beenmergaspiraats en -biopsie, indien van toepassing, afhankelijk van uitslagen perifeer bloed en bevindingen van eventuele andere specialismen.

4.5 Medisch oncoloog

Diagnostiek:

- Volgens per casus gemaakte afspraken in MDO.
- NIPT profiel kan als leidraad dienen indien specifieke chromosomale afwijkingen te zien zijn; overleg hiervoor met LSKG.
- Poli afspraak bij voorkeur binnen 1 week na verwijzing door KG PND.
- **NB** onderzoeken parallel inzetten aan onderzoeken van klinisch geneticus.

Anamnese: met specifieke aandacht voor voorgeschiedenis, familie anamnese, B-symptomen, infecties, bloedingsneiging en gehele tractus anamnese.

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

- Ter informatie, in de IDENTIFY studie werden bij slechts 9/52 patiënten met kanker afwijkingen aangetoond, dus beperkte sensitiviteit 17.3% (19).

Laboratorium:

- Leverfunctie, nierfunctie, calcium, eventueel periodiek herhalen.
- Vitamine B12 bepaling in bloed (met name aan denken bij meerdere afwijkingen in de NIPT zonder specifiek patroon voor tumor)(23).
- Bloedbeeld, leucocytdifferentiatie met handdiff, eventueel periodiek herhalen.
- Tumormarkers (CA 15.3, CEA, CA 19.9, CA 125, HCG en alfa-foetoproteïne). Cave interpretatie tumormarkers tijdens zwangerschap (27).
 - Ter informatie, in de IDENTIFY studie werd bij 34/50 patiënten met kanker een afwijkende serum tumormarker gevonden (sensitiviteit 68%), en bij 14/53 patiënten zonder kanker, dus fout-positief 26.4% (19).
- Indien biopsie van een verdachte afwijking wordt afgenomen voor histologie dan bij voorkeur ook voor cytogenetisch onderzoek. In overleg met LSKG nadere analyse middels array of FISH op biopsie (vers biopsie, 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.
 - Ter informatie: in IDENTIFY studie was de whole body MRI positief in 48/49 patiënten met kanker (sensitiviteit 98%) en bij 6/52 zonder kanker (fout positief 11%)(19)
- 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/gastroscoopie indien occult bloedtest feces positief is.
- Verwijzing naar gynaecoloog-oncoloog.

4.6 Gynaecoloog-oncoloog

Diagnostiek:

- Volgens per casus 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).

4.7 Follow-up bij onverklaarde NIPT afwijking

Als de vervolgdagnostiek bij de zwangere géén aannemelijke verklaring geeft voor het complex afwijkende NIPT profiel overweeg dan onderstaande stappen.

N.B. momenteel bestaat geen literatuur over de duur en invulling follow-up, onderstaande is dan ook op basis van expert-based opinion en kan verschillen per centrum en per casus.

- Bespreek de casus in het landelijke MDO 'NIPT Nevenbevindingen', die plaatsvindt iedere maandag van 8:30-9:00 uur via TEAMS. Aanmelding met ingevuld aanmeldformulier via NIPTnevenbevinding.medischeoncologie@mumc.nl vóór vrijdag 12:00 uur.
- Herhaal de NIPT 1-6 weken postpartum. Aanvraag door klinisch geneticus of gynaecoloog. (zie ook 4.2 alinea Diagnostiek na bevalling).
- Als de NIPT normaliseert dan de follow-up afsluiten, want dan waren de NIPT afwijkingen gerelateerd aan de zwangerschap en hiermee geen verdenking meer op onderliggende maternale maligniteit.
- Als de NIPT afwijking persisteert, dan per casus overwegen:
 - Opnieuw evaluatie/follow-up bij internist-oncoloog of internist-hematoloog.
 - Overweeg overige (niet-maligne) oorzaken voor afwijkende NIPT; auto-immuunaandoening, medicatie, vitamine B12 deficiëntie, heparinegebruik.
 - Beeldvorming en screenend bloedonderzoek op indicatie herhalen.
 - NIPT herhalen 6 maanden postpartum met evaluatie internist-oncoloog of internist-hematoloog.
- Overweeg afsluiten van de follow-up als na 6 maanden de NIPT onveranderd is, geen oorzaak gevonden is en er geen gezondheidsklachten zijn.
- Prenatale screening in volgende zwangerschap via Centrum PND.

4.8 In geval van deletie 5q of deletie 20q

Het is bekend dat del5q/del20q voorkomen bij leukemie en myelodysplastisch syndroom. Na een del5q of del20q als enige afwijking in de NIPT is binnen de TRIDENT-2 en andere studies bij geen van deze vrouwen een leukemie dan wel een myelodysplastisch syndroom vastgesteld (1,5,6). 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 (positie 80-150 Mb, 5q14-q32) en deletie 20q (positie 30-50Mb, 20q11.2-q13.2) worden gerapporteerd, volgens het Protocol Analyse, Interpretatie en Rapportage, indien de oorsprong foetaal kan zijn, omdat deze tot een ernstige congenitale afwijkingen bij de foetus kan leiden. Duidelijke maternale deleties, op basis van amplitude (z-score) worden niet gerapporteerd.

Klinisch geneticus PND

- Ter uitsluiting foetale origine van de bevinding, invasief prenataal onderzoek aanbieden.
- Bij verdenking op constitutioneel maternaal mozaïek kan CNV analyse verricht in het bloed (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.

4.9 In geval van trisomie 8

Het is bekend dat een T8 voorkomt bij myeloïde maligniteiten MDS en AML (26). Het komt echter ook voor als constitutioneel maternaal mozaïek zonder klinisch fenotype consequenties, maar met een kans op herhaalde miskramen. Een foetale T8 in mozaïek gaat gepaard met ernstige congenitale afwijkingen, maar wordt na NIPT meestal toegeschreven aan een placenta mozaïek (28). Na een T8 als enige afwijking in de NIPT is binnen de TRIDENT-2 en andere studies bij geen van deze vrouwen een myeloïde maligniteiten vastgesteld (1,5,6). Een rare autosomal T8 wordt sinds 1 april 2025 niet meer gerapporteerd.

5.0 Websites

[VKGL - Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - Richtlijnen en protocollen](https://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/wat-u-moet-weten-over-de-nipt#uitslag)

<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)

6.0 Referenties

1. van der Meij KRM, Siermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, 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, Page-Christiaens L. 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;2426-35.
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, Vora NL. 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. Turriff AE, Annunziata CM, Malayeri AA, Redd B, Pavelova M, Goldlust IS, et al. Prenatal cfDNA Sequencing and Incidental Detection of Maternal Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2123-32.
20. Gezondheidsraad. WBO: de niet-invasieve prenatale test (NIPT) als bevolkingsonderzoek. Nr 2023/3, 20 februari 2023.
21. Heesterbeek CJ, Lenaerts L, Tjan-Heijnen VCG, Amant F, van Rij MC, Theunis M, et al.; Dutch NIPT Consortium. Comprehensive Recommendations for the Clinical Management of Pregnant

- Women With Noninvasive Prenatal Test Results Suspicious of a Maternal Malignancy. Lancet Regional Health Europe 2024; 45:101024
22. Protocol Analyse, Interpretatie en Rapportage v2.1, RIVM Teams NIPT Laboratoria, Landelijke Protocollen NIPT
 23. Schuring-Blom H, Lichtenbelt K, van Galen K, Elferink M, Weiss M, Vermeesch JR, Page-Christiaens L, Maternal vitamin B12 deficiency and abnormal cell-free DNA results in pregnancy. Prenat Diagn 2016;36:790–793
 24. Protocol Vervolgonderzoek bij afwijkende NIPT v2.0, [VKGL - Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - Richtlijnen en protocollen](#)
 25. Chiu RWK, Lo YMD. Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. Prenat Diagn. 2021;41(10):1193-201.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.