

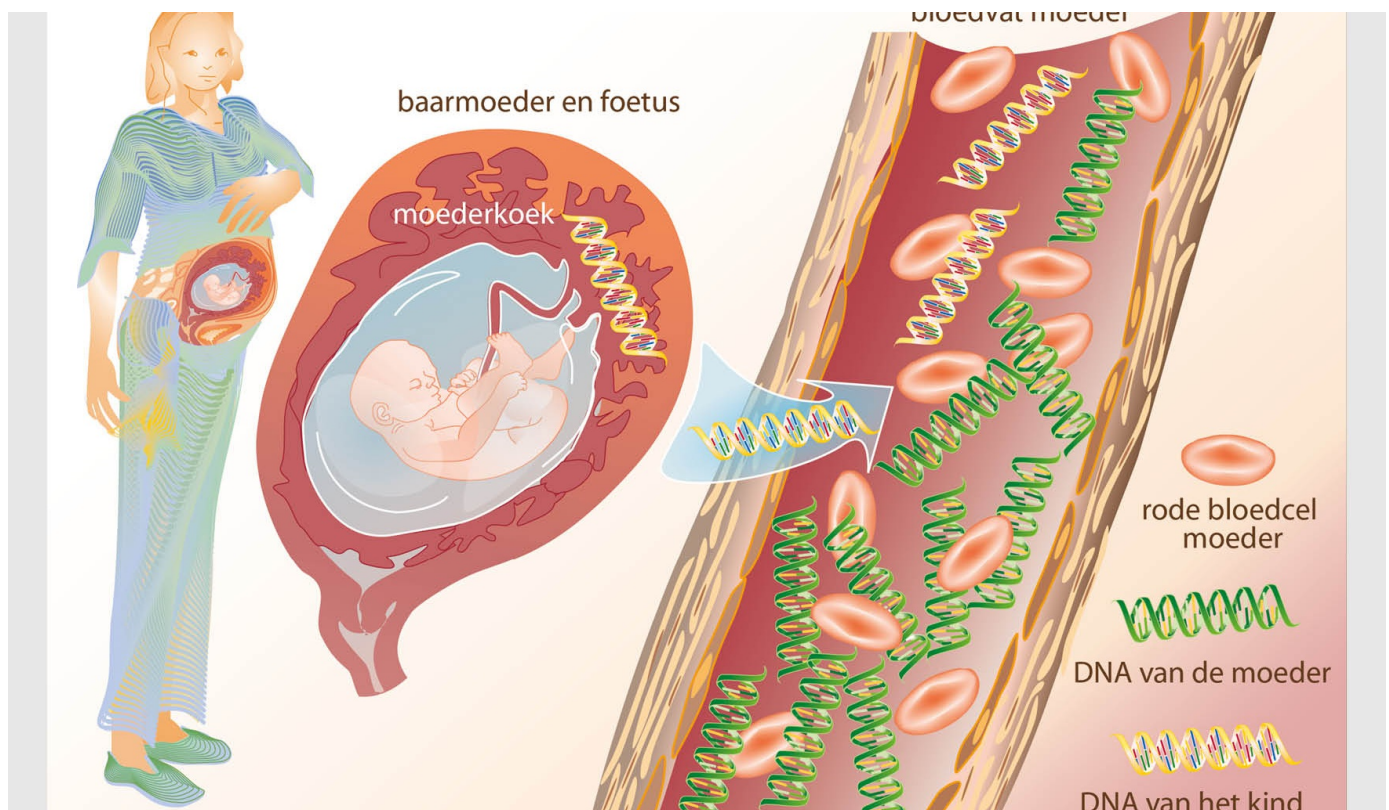
Maligniteit als nevenbevinding bij de niet-invasieve prenatale test

Lotte Saes, Lutgarde C.P. Govaerts, Maarten F.C.M. Knapen, Pieternella J. Lugtenburg, Ingrid A. Boere, Robert-Jan H. Galjaard

Dames en Heren,

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) wordt in Nederland sinds april 2017 aan alle zwangere vrouwen aangeboden en maakt, in het kader van de TRIDENT-2 studie, op proef deel uit van het landelijke screeningsprogramma voor down-, edwards- en patau syndroom. In deze klinische les doen wij aan de hand van drie patiëntbeschrijvingen een voorstel voor de klinische benadering bij een vermoeden van een maternale maligniteit als nevenbevinding van de NIPT.

Met de NIPT wordt circulerend celvrij DNA in maternaal bloed onderzocht. Dit celvrije DNA is voor een klein deel van placentaire origine, maar is voor het overgrote deel afkomstig van de zwangere vrouw zelf (figuur). Gezien het grote aandeel van maternaal celvrij DNA in het bloed van de zwangere kunnen er, naast aanwijzingen voor down-, edwards-, en patau syndroom bij de foetus, ook afwijkingen in het maternale DNA gevonden worden. In zeldzame gevallen kan een dergelijke nevenbevinding van de NIPT passen bij de aanwezigheid van een maternale maligniteit.



Figuur
De niet-invasieve prenatale test

DNA-fragmenten van de placenta komen als celvrij DNA in het bloed van de moeder. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) is gebaseerd op de analyse van zowel placentaire als maternale DNA-fragmenten in het bloed van moeder. Bij de NIPT wordt gekeken naar de aanwezigheid van trisomieën bij de foetus, maar er kunnen ook afwijkingen in het maternale DNA gevonden worden (tekening: Ingrid Janssen, afd. Multimedia UMCU; eerder gepubliceerd in het NTvG).¹¹

Patiënt A, een 37-jarige vrouw, liet een NIPT verrichten tijdens haar tweede zwangerschap. De uitslag van de NIPT liet geen aanwijzingen zien voor het syndroom van Down, Edwards of Patau (respectievelijk, trisomie 21, 18 en 13). Er waren wel andere chromosomale afwijkingen, die konden passen bij een maternale maligniteit. Vanwege het sterk afwijkende NIPT-profiel was verder onderzoek naar een maternale maligniteit geïndiceerd. Patiënte werd naar de klinisch geneticus verwezen bij een amenorroe duer van 16 weken. Zij had het gevoel dat de klierschijven in haar rechterborst waren toegenomen. Een jaar eerder had zij elders een mammografie ondergaan wegens cysten in haar borsten.

Bloedonderzoek liet, behoudens een ferriprievie anemie, geen afwijkingen zien. Genomisch arrayonderzoek van vruchtwatercellen toonde een niet-afwijkend profiel. Het constitutionele genotype in het bloed en de haarwortelcellen van de zwangere was normaal

vrouwelijk. Flowcytometrisch onderzoek van het perifere bloed toonde geen monoklonale B- of T-cel populatie. Echografie van de mammae toonde twee suspecte cysten in de rechter mamma (BI-RADS 4 en BI-RADS 5), waarvan bipten werden genomen. In beide bipten werd een invasief carcinoom van het 'No Special'-type (voorheen ductaal carcinoom) aangetoond, Bloom-Richardson graad II. De oestrogeen- en progesteronreceptorstatus en de HER2-status waren negatief (triple negatief). Er werd geen pathogene BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie of CHEK2 c.1100delC mutatie aangetoond. In een van de twee mammabiopten werd een afwijkend chromosoompatroon aangetroffen, grotendeels overeenkomend met het afwijkende NIPT-profiel. Een schildwachtklierprocedure van de rechter axilla toonde geïsoleerde tumorcellen (celgrootte < 0,2 mm). Gynaecologisch onderzoek, inclusief cytologisch onderzoek van de cervix, liet geen afwijkingen zien.

De patiënte bleek dus een cT2N0Mx triple-negatief invasief mamma carcinoom te hebben. Zij werd behandeld met neoadjuvante chemotherapie bestaande uit 4 kuren 'dose dense' doxorubicine/cyclofosfamide, ondersteund met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF), gevolgd door 12 wekelijkse kuren paclitaxel. De NIPT werd na de eerste kuur herhaald en liet geen afwijkingen meer zien. De kuren verliepen ongecompliceerd en patiënte is beviel van een gezonde dochter. Zij onderging nadien een mammasparende operatie en adjuvante radiotherapie en was bij controle na 6 maanden in complete remissie.

Patiënt B, een 33-jarige primigravida, had een NIPT-uitslag zonder aanwijzingen voor trisomie 21, 18 of 13, maar wel afwijkingen van meerdere chromosomen die konden passen bij een maternale maligniteit. Ten tijde van het consult bij de klinisch geneticus (amenorroeduur 14 weken) was patiënte klachtenvrij.

Het lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek, inclusief leukocytdifferentiatie, lieten geen afwijkingen zien. Array-analyse van vruchtwatercellen toonde een normaal profiel. Het constitutionele chromosomenpatroon van de patiënte was normaal. Flowcytometrisch onderzoek van het perifere bloed toonde geen monoklonale B- of T-cel populatie. Mammografie en echografie van de mammae brachten geen afwijkingen aan het licht, evenmin als het gynaecologisch onderzoek, waarbij ook cytologisch onderzoek van de cervix werd verricht. Een CT-scan van de hals en thorax toonde een linkszijdige paramediastinale massa. Het histopathologisch onderzoek van deze massa toonde een primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom. Een MRI-scan van het abdomen en beenmergonderzoek toonde geen afwijkingen.

Bij patiënt B was er dus sprake van een primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBL) stadium I. Patiënte werd behandeld met zes kuren chemotherapie in de vorm van 'R-CHOP' (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison). Het reguliere schema (3 kuren R-CHOP en 'involved field'-radiotherapie) kon niet worden gegeven. Patiënte onderging 6 ongecompliceerde kuren en beviel van een gezonde zoon. Zij bereikte complete remissie.

Patiënt C, een 33-jarige primigravida, had een NIPT-uitslag zonder aanwijzingen voor trisomie 21, 18 of 13. Wel werden er afwijkingen gezien in meerdere chromosomen. Patiënte werd bij een amenorroeduur van 14 weken door de klinisch geneticus gezien. Zij ervaarde klachten van hyperemesis gravidarum (zwangerschapsmisselijkheid).

Lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en het constitutionele chromosoompatroon waren niet afwijkend. Array-analyse van vruchtwatercellen toonde een normaal profiel. MRI-scans van de hals, de thorax en het abdomen, en echografie van de mammae, lieten geen afwijkingen zien. Ook gynaecologisch onderzoek en cytologisch onderzoek van de cervix toonden geen afwijkingen. Wel werden er bij echoscopie 3 myomen in fundo gezien met een diameter van respectievelijk 3, 5 en 8 cm. De afwijkingen in het NIPT-patroon werden waarschijnlijk veroorzaakt door apoptose in de myomen, ofschoon een placentair mozaïcisme (het naast elkaar voorkomen van meerdere cellijnen met verschillende chromosomale samenstellingen) niet kan worden uitgesloten. Patiënte beviel van een gezonde zoon. Array-analyse van een biopt van de placenta liet geen afwijkingen zien. Zeven weken na de bevalling was het NIPT-patroon genormaliseerd, wat past bij normalisering van de vascularisatie van de uterus en waarschijnlijk minder apoptotische activiteit van de myomen.

Beschouwing

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) wordt sinds april 2017 in Nederland als eerste screeningstest voor down-, edwards- en patau syndroom (respectievelijk, trisomie 21, 18 en 13) aan alle zwangere vrouwen aangeboden. Deze screeningstest valt onder de Wet op het Bevolkingsonderzoek. Zwangeren kunnen alleen voor de test kiezen als zij deelnemen aan de TRIDENT-2- implementatiestudie, gecoördineerd door het landelijke NIPT Consortium. Sinds april 2014 was de NIPT in Nederland al beperkt beschikbaar in het kader van de TRIDENT-1-studie, voor zwangere vrouwen die op basis van de combinatie test of een medische indicatie een verhoogde kans hadden op een kind met down-, edwards- of patau syndroom.¹

Zwangeren hebben in de TRIDENT-2-studie een verplichting tot een eigen bijdrage van € 175. De overige kosten worden vergoed vanuit een subsidieregeling van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Tot de exclusiecriteria voor deelname aan de TRIDENT-studies behoren: dichoriale tweelingzwangerschap, echoscopische foetale afwijkingen, een 'vanishing twin' (telooorgang van een foetus bij een meerlingzwangerschap), specifieke chromosoomafwijking bij de

zwangere vrouw of haar partner, een maternale maligniteit, orgaan- of stamceltransplantatie, immunotherapie bij kanker, en bloedtransfusie in de afgelopen 3 maanden.¹

De NIPT kan worden uitgevoerd vanaf 11 weken amenorroeduur. Zwangere vrouwen kunnen ervoor kiezen om hun DNA alleen op aanwijzingen voor down-, edwards- en patausyndroom te laten onderzoeken, of om ook alle andere autosomen te laten analyseren. Bevindingen anders dan de genoemde trisomieën worden beschouwd als nevenbevindingen, omdat het Nederlandse screeningsprogramma per definitie is opgezet voor de detectie van down-, edwards- en patausyndroom en de WBO vergunning alleen voor de screening van deze afwijkingen is afgegeven.

Hoe werkt de NIPT?

Bij de NIPT wordt celvrij circulerend DNA in het bloed van de zwangere vrouw onderzocht. Het merendeel van het celvrije DNA is afkomstig van de zwangere; slechts 7% is afkomstig van de placenta en dit is meestal chromosomaal identiek aan het foetale DNA. Bij een afwijkende NIPT-uitslag is een bevestiging nodig met een diagnostische vlokkentest of een vruchtwaterpunctie om meer zekerheid te krijgen over het chromosoompatroon van het ongeboren kind en voor verdere beleidsbepaling. Als het resultaat van deze diagnostische testen niet overeenkomt met de uitslag van de NIPT spreken we van een fout-positieve NIPT-uitslag. Er zijn meerdere oorzaken voor zo'n fout-positieve uitslag. Ten eerste kan er sprake zijn van een placentair mozaïcisme, waarbij de chromosoomafwijking zich beperkt tot uitsluitend de placenta.² Een tweede mogelijke oorzaak is een 'vanishing twin' met een chromosoomafwijking.³ Ten derde kan er sprake zijn van een (mozaïcisme van een) aangeboren of verworven chromosoomafwijking bij de zwangere.⁴

Maligniteit als nevenbevinding

Bij zowel de analyse van chromosomen 21,18 en 13 als bij de analyse van andere autosomen kunnen nevenbevindingen worden gevonden. Deze nevenbevindingen kunnen wijzen op een behandelbare aandoening bij de zwangere en zullen in het geval van een verdenking op een maligniteit altijd met de zwangere besproken moeten worden. Bij een nevenbevinding krijgt de zwangere een uitnodiging voor een counselingsgesprek met een klinisch geneticus in een academisch ziekenhuis.

Het is bekend dat een deel van het celvrije DNA bij personen met een maligniteit afkomstig is van de tumor, als gevolg van apoptose van tumorcellen. Het optreden van een complex chromosomenpatroon met aneuploidie (winst en verlies van meerdere chromosomen of chromosoomdelen) is een bekend fenomeen bij tumoren. Een dergelijke bevinding bij de NIPT – die overigens zeer zeldzaam is – kan dan ook duiden op de aanwezigheid van een maternale maligniteit; dit was het geval bij patiënt A en B. In een Amerikaanse studie met een cohort van 125.426 testen werden bij 3757 testen (3%) één of meerdere aneuploidieën gedetecteerd in de chromosomen 13, 18, 21, X of Y (geslachtschromosomen worden in Nederland niet onderzocht).⁵ Een maternale maligniteit werd tijdens of na de zwangerschap gediagnosticeerd bij 10 van deze vrouwen (1:12.500).⁵ Twee andere studies rapporteerden maternale neoplasieën bij ongeveer 1:1000 vrouwen.^{6,7}

In de literatuur wordt ook melding gemaakt van myomen als oorzaak voor een fout-positieve uitslag. Bij deze vrouwen werden de chromosoomafwijkingen die met de NIPT gevonden waren, ook aangetoond in het myoom.⁸ Omdat de myomen bij patiënt C nog in situ waren, was het niet mogelijk om het chromosoompatroon van de myomen te vergelijken met het afwijkende NIPT-profiel.

Beleid bij verdenking op maligniteit

Sinds de start van de TRIDENT-2-studie worden academische centra sporadisch geconfronteerd met een verdenking op een maligniteit bij een zwangere naar aanleiding van een afwijkende NIPT-uitslag. De medische en psychologische impact hiervan is een van de onderwerpen die in de TRIDENT-2-studie onderzocht zal worden. De behandeling van een maligniteit bij een zwangere vrouw is in het algemeen goed mogelijk, zonder grote schadelijke effecten op het ongeboren kind.⁹ Het is wel zaak om na het bekend worden van de NIPT-uitslag op korte termijn gerichte diagnostiek te doen en een behandelplan op te stellen. Om dit te kunnen realiseren is er in het Erasmus MC met de afdelingen Klinische Genetica, Hematologie, Interne Oncologie, Verloskunde en Prenatale Geneeskunde, Oncologische Gynaecologie en Radiologie gezamenlijk een protocol opgesteld.

Bij een afwijkende NIPT-uitslag die mogelijk wijst op een maligniteit wordt de zwangere vrouw door de klinisch geneticus gezien. Deze neemt onder meer een anamnese af die gericht is op de medische voorgeschiedenis, aandoeningen in de familie en klachten die bij een maligniteit zouden kunnen passen. De NIPT wordt herhaald en het constitutionele chromosomenpatroon van de zwangere wordt bepaald in perifeer bloed en de haarwortels. Diagnostisch-genetisch onderzoek van de foetus, in de vorm van een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest, wordt aangeboden en de zwangere wordt direct verwezen naar een internist-oncoloog, een hematoloog, een gynaecoloog-oncoloog en een gynaecoloog-perinatoloog met ervaring in invasieve prenatale diagnostiek. De meest voorkomende maligniteiten bij vrouwen in de reproductieve leeftijd zijn mammacarcinoom, lymfoom en leukemie,

cervixcarcinoom, melanoom en in mindere mate ovariumcarcinoom, en colorectaal carcinoom.¹⁰ Het aanvullend onderzoek dient op deze differentiaaldiagnose te worden toegespitst.

Bij het lichamelijk onderzoek dient er aandacht te zijn voor lymfadenopathie, onderzoek van de mammae en inspectie van de huid. Met speculumonderzoek wordt de cervix geïnspecteerd en materiaal afgenomen voor cytologisch onderzoek.

Laboratoriumonderzoek omvat een algemeen bloedonderzoek, inclusief leukocytdifferentiatie en immunofenotypering van het perifere bloed. Tumormarkers worden niet bepaald, omdat de interpretatie hiervan lastig is tijdens een zwangerschap. Een echo van de mammae is geïndiceerd, omdat een MRI-scan van de mammae met gadolinium niet veilig kan worden verricht tijdens de zwangerschap en omdat MRI zonder contrast onvoldoende informatie geeft. Op indicatie zal een CT van de hals en thorax, of een MRI van de hals, de thorax en het abdomen worden verricht. Het onderzoek kan op indicatie worden uitgebreid met een gastro- of colonoscopie. Een individueel behandelplan wordt opgesteld aan de hand van de bevindingen. Gezien de complexe situatie dient de verloskundige zorg in een derdelijns centrum te worden verricht.

Het verdient aanbeveling om patiënten te registreren voor de registratiestudie 'Cancer in Pregnancy' (Dossiernummer ToetsingOnline NL43546.078.13). Als het aanvullend onderzoek geen verklaring geeft voor de afwijkende NIPT-uitslag, is het noodzakelijk om post partum biopten te nemen van de placenta om te beoordelen of het afwijkende NIPT-patroon door placentair mozaïcisme wordt verklaard. Als het aanvullend onderzoek uiteindelijk geen verklaring voor de afwijkende NIPT-uitslag geeft, kan post partum alsnog een MRI van de mammae worden verricht.

Dames en Heren, deze klinische les schetst de vervolgdagnostiek wanneer het vermoeden rijst van een maligniteit bij een zwangere door een nevenbevinding bij de niet-invasieve prenatale test. Sinds de invoering van de NIPT in het kader van de TRIDENT-2-proefimplementatiestudie is zo'n nevenbevinding sporadisch voorgekomen: bij < 1:1000 testen worden chromosoomafwijkingen bij de zwangere gevonden die kunnen wijzen op een maligniteit. Toch zijn er, gezien de toename van het aantal testen sinds 2017, meer van dergelijke casussen te verwachten in Nederland. Het is daarom belangrijk bewustwording te creëren bij zorgverleners in zowel de eerste, tweede als derde lijn, en een leidraad te bieden voor het geval een verdenking op een maternale maligniteit rijst na een afwijkende NIPT-uitslag. Een landelijk uniform zorgpad voor de derde lijn is in ontwikkeling.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2779
- Erasmus MC, Rotterdam. Kanker Instituut: L. Saes, MSc, aios interne geneeskunde; dr. P.J. Lugtenburg, internist-hematoloog; dr. I.A. Boere, internist-oncoloog. Afd. Klinische Genetica: dr. L.C.P. Govaerts, klinisch geneticus; dr. R.J.H. Galjaard, klinisch geneticus. Afd. Verloskunde en Gynaecologie: dr. M.F.C.M. Knapen, gynaecoloog-perinatoloog.
- Contact: L. Saes (l.saes@erasmusmc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Dr.ir. Femke A.T. de Vries, laboratoriumsPECIALIST (Erasmus MC, afd. Klinische Genetica, Rotterdam), droeg inhoudelijk bij aan het manuscript.
- Aanvaard op 26 september 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D2779

Literatuur

1. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I- clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016;36:1083-90. [doi:10.1002/pd.4945](https://doi.org/10.1002/pd.4945). [Medline](#)
2. Van Opstal D, Srebniak MI, Polak J, et al. False negative NIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review. *PLoS One.* 2016;11:e0146794. [doi:10.1371/journal.pone.0146794](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146794). [Medline](#)
3. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:79.e1-9. [doi:10.1016/j.ajog.2014.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.012). [Medline](#)
4. Wang Y, Chen Y, Tian F, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clin Chem.* 2014;60:251-9. [doi:10.1373/clinchem.2013.215145](https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.215145). [Medline](#)
5. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA.* 2015;314:162-9. [doi:10.1001/jama.2015.7120](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7120). [Medline](#)
6. Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, et al. Presymptomatic identification of cancers in pregnant women during noninvasive prenatal testing. *JAMA Oncol.* 2015;1:814-9. [doi:10.1001/jamaoncol.2015.1883](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1883). [Medline](#)
7. Snyder HL, Curnow KJ, Bhatt S, Bianchi DW. Follow-up of multiple aneuploidies and single monosomies detected by noninvasive prenatal testing: implications for management and counseling. *Prenat Diagn.* 2016;36:203-9. [doi:10.1002/pd.4778](https://doi.org/10.1002/pd.4778). [Medline](#)
8. Dharajiyi NG, Grosu DS, Farkas DH, et al. Incidental detection of maternal neoplasia in noninvasive prenatal testing. *Clin Chem.*

- 2018;64:329-35. [doi:10.1373/clinchem.2017.277517](https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277517). [Medline](#)
9. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol.* 2017;29:328-34. [doi:10.1097/CCO.000000000000386](https://doi.org/10.1097/CCO.000000000000386). [Medline](#)
10. De Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018;19:337-46. [doi:10.1016/S1470-2045\(18\)30059-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30059-7). [Medline](#)
11. Henneman L, Page-Christiaens GCML, Oepkes D. [NIPT, de niet-invasieve prenatale test](#). *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9479.

Kernpunten

- De niet-invasieve prenatale test (NIPT) heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het detecteren van chromosoomafwijkingen.
- In Nederland wordt de NIPT sinds 2017 aan alle zwangere vrouwen aangeboden binnen het landelijke screeningsprogramma voor down-, edwards- en patausyndroom.
- Als bij de NIPT een complex chromosoompatroon met aneuploidieën wordt gevonden, kan dit duiden op een maternale maligniteit waarbij tumor DNA-circuleert in het maternale bloed.
- Bij een vermoeden op een maternale maligniteit is gerichte diagnostiek en het opstellen van een behandelplan op korte termijn geïndiceerd.