

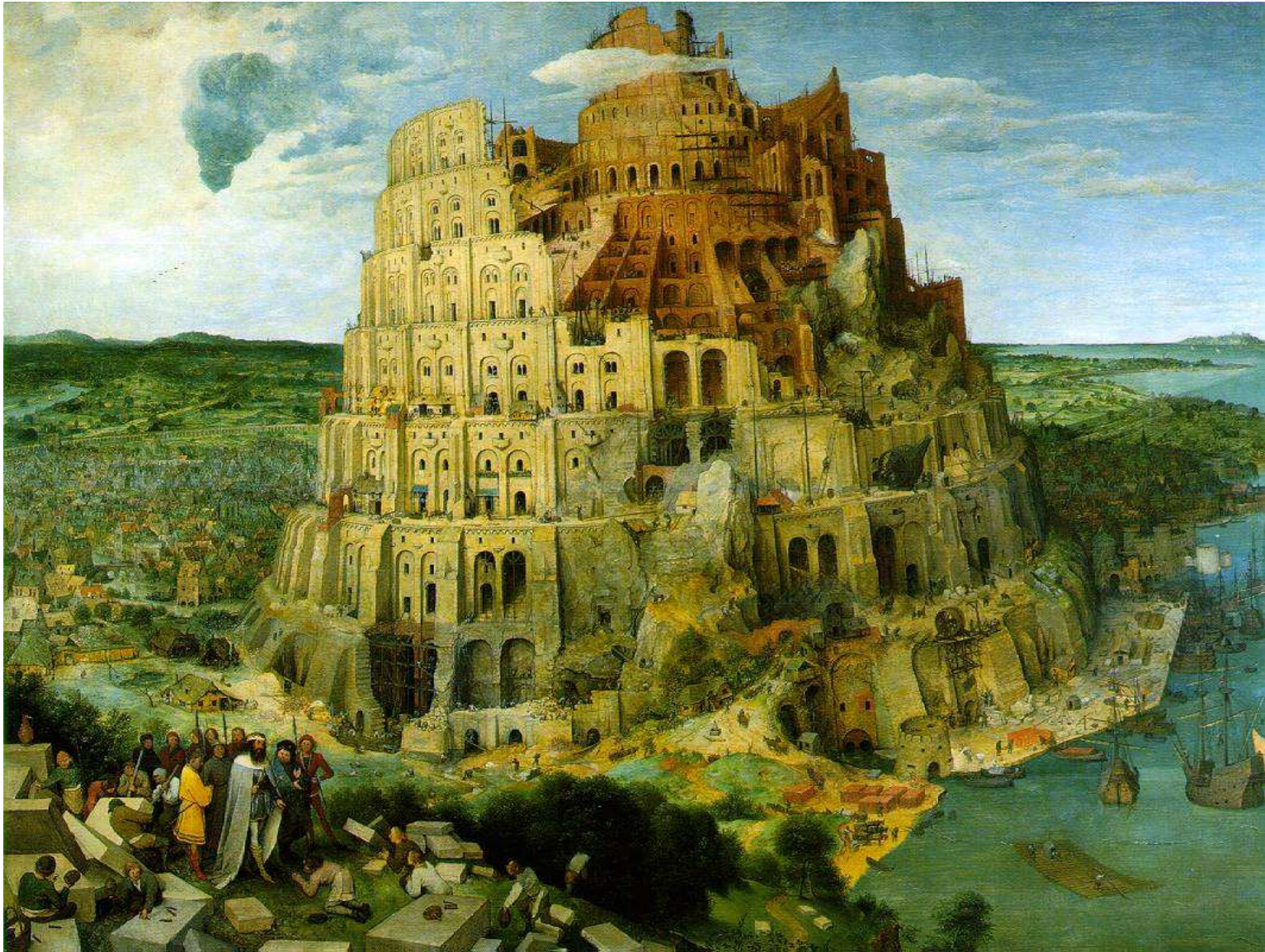
Richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek

Juni 2012

Werkgroep Moleculaire
Diagnostiek in de Pathologie

Dr. Ir. Saskia van den Berg – van Erp





De Toren van Babel- Pieter Bruegel de Oudere (ca. 1560)

De moraal van dit verhaal:

*Spreek dezelfde taal
als je grootse dingen wil
bereiken.*



Moleculaire diagnostiek in de pathologie.

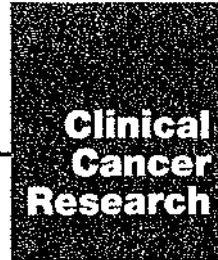
- In den beginne..
- was het simpel.
- Je had Her2/neu. Dat was geamplificeerd of niet. (“positief” of “negatief”)
- Simpel, dat begrepen we allemaal.

Maar toen werd het lastiger

- Wat noem je eigenlijk geamplificeerd?
(meer dan 5 kopieën? Clusters?
en polysomie dan? heterogeniteit?)
- Fish? Cish? Sish? Met één probe, of
twee?
- Of toch MLPA? (of iets anders?)

En komen we nog weg met “Her2/neu positief” ?

Published OnlineFirst on July 3, 2012; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912



Predictive Biomarkers and Personalized Medicine

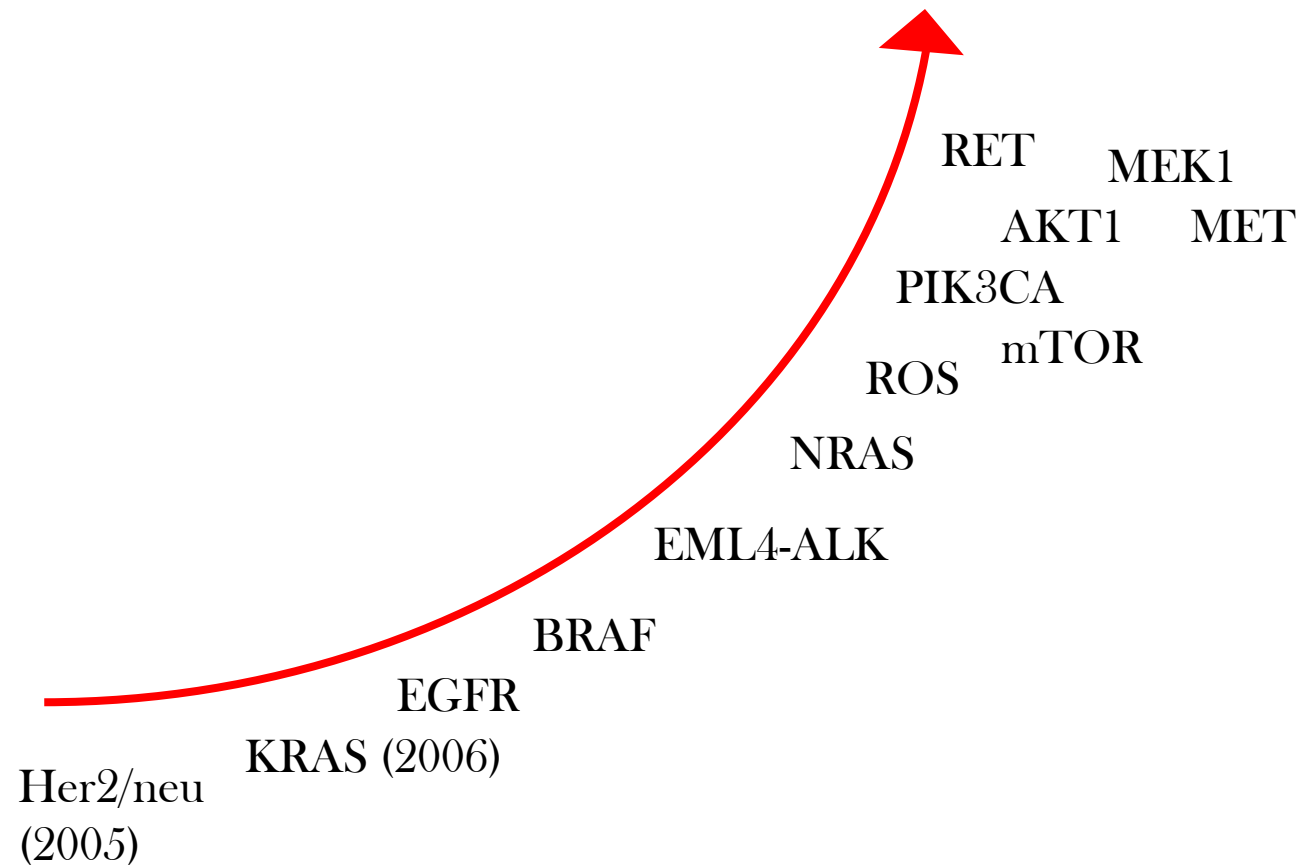
Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of *ERBB2* (*HER2*) Tyrosine Kinase Mutations In Lung Adenocarcinomas

Maria E. Arcila¹, Jamie E. Chaff², Khedoudja Nafa¹, Sinchita Roy-Chowdhuri¹, Christopher Lau¹, Michael Zaidinski¹, Paul K. Paik², Maureen F. Zakowski¹, Mark G. Kris², and Marc Ladanyi¹

- Babylon dreigt

Onze wereld wordt complexer

- Het aantal genen neemt rap toe



En complexer..


- Toename aantal te testen mutaties
(puntmutaties, amplificaties, translocaties etc)
- Toename scala aan testen
(commercieel en home-brew)



En nog complexer

- Weinig materiaal met (te) weinig tumorcellen
- Doorverwijzing patiënten (centralisatie)
- Klinische interpretatie zal steeds ingewikkelder worden.

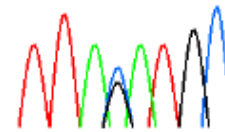




Verslaglegging van
moleculaire diagnostiek moet
eenduidig en exact zijn.

Op weg naar de richtlijn

- Sommige onderdelen evident
- Andere vatbaar voor discussie:
 - controles melden?
 - soort dissectie melden?
 - klinische interpretatie?
 - ..
- Bron voor discussie, ook binnen de werkgroep.
- Resultaat: 'minimale eisenlijst'.
- Ongetwijfeld wijzigingen bij revisies in de toekomst



Wergroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie
juni 2012

WMDP-richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek in de pathologie.

Introductie

Eenduidige en uniforme verslaglegging is essentieel voor betrouwbare overdracht van informatie. Met name in een gebied zoals de moleculaire diagnostiek, met snelle ontwikkelingen op technisch gebied is dit cruciaal, zodat ook in de toekomst, als de technieken verder zijn voortgeschreden, te achterhalen is welke resultaten zijn verkregen, en met welke methodieken.

Deze richtlijn geeft aan welke onderdelen in elk geval in verslagen moeten worden weergegeven. Het verdient aanbeveling deze items puntsgewijs en compact weer te geven.

Wijze van verslaglegging

Het verslag dient te worden verwerkt in een pathologie-verslag, waardoor de uitslag ook wordt gearhiveerd in PALGA. Het is wenselijk de tekst in een aparte rubriek weer te geven.

In het verslag dienen de volgende items te worden opgenomen. De essentie wordt in de uiteindelijke conclusie van het PA-verslag door de patholoog geformuleerd, en deze autoriseert het PA-verslag.

In de verslaglegging van een extern (uitvoerend) laboratorium is het optioneel om aan te geven of de histologie conform de diagnose van het aanvragend laboratorium is.

Onderdelen verslag moleculaire diagnostiek:

1. Naam aanvragend of uitvoerend laboratorium (bij uitvoering van de test door extern laboratorium).
2. Titel en omschrijving van de test.
Bijvoorbeeld: "KRAS-mutatieanalyse exon 2 ivm therapiekeuze", of "microsatellietinstabiliteitsanalyse als voorscreening van mogelijke erfelijke defecten in het mismatch-repairsysteem".
3. Uitgangsmateriaal, nummer en soort (T/B/C/S-nummer, blokje; Vers/FFPE/alcohol-gefixeerd cytologisch mat.)
Bijvoorbeeld: Tumor T10-12345 blok B, FFPE, Normaal T10-12345 blok A, FFPE
4. Bij DNA-isolatie: tumorcelpercentage, door wie bepaald/gecontroleerd.
5. Contact persoon en telefoonnummer (zie de website van de

Richtlijn algemeen(1)

- Moleculair verslag dient te worden verwerkt in een pathologie verslag.

Want:

- Het is (net als bijvoorbeeld graad en receptorstatus) een onderdeel van de diagnostiek van een tumor.
- Dan wordt het gearhiveerd in PALGA.
(daarover later meer)

Richtlijn algemeen(2)

- Lijst van aanbevolen items, liefst in een herkenbare paragraaf weergeven, puntsgewijs en beknopt.
- Essentie door de patholoog in de conclusie van het pathologie-verslag geformuleerd. De patholoog autoriseert het pathologie-verslag.

Onderdelen moleculair verslag

1. Naam aanvragend of uitvoerend laboratorium

(bij uitvoering door extern laboratorium)

2. Titel en omschrijving van de test.

Bijvoorbeeld: 'KRAS – mutatieanalyse exon 2 en exon3
ivm therapiekeuze'

Of: 'Microsatellietinstabiliteitsanalyse als voorscreening van
mogelijke erfelijke defecten in het mismatch-
repairsysteem'

Onderdelen moleculair verslag

3. Uitgangsmateriaal, nummer en soort

T/B/C/S-nummer, blokje;

Vers/FFPE/alcohol-gefixeerd cytologisch materiaal

Bijvoorbeeld: Tumor T10-12345 blok B, FFPE,
Normaal T10-12345 blok A, FFPE

Onderdelen moleculaire verslag

4. Bij DNA-isolatie:

tumorcelpercentage, door wie
bepaald/gecontroleerd.

Onderdelen moleculaire verslag

5. Geteste gen(en), volgens standaardnomenclatuur

(Zie de website van de Human Genome Nomenclature Committee: www.genenames.org.)

Het NCBI referencesequencenummer (RefSeq) van het geteste gen moet in de administratie herleidbaar zijn. Weergave in het verslag is optioneel.

(Zie www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq)

Voorbeeld: EGFR (RefSeq NM_005228.3);
KRAS (RefSeq NM_004985.3)

Onderdelen moleculaire verslag

- **Gebruikte methode**

Bijvoorbeeld: *In situ* hybridisatie, HRM, sequentieanalyse, naam van commerciële kit etcetera

- **Resultaat volgens standaardnomenclatuur. Mutaties bij voorkeur met cDNA sequentie en eiwitsequentie.**

(Zie: www.hgvs.org/mutnomen/)

Bijvoorbeeld c.35G>A, p.(Gly12Asp)

Onderdelen moleculaire verslag

- **Opmerkingen,**
zonodig, bijvoorbeeld over

betrouwbaarheid van de test,
aberrante controles,
laag tumorcelpercentage,
slecht DNA

..

Onderdelen moleculaire verslag

- **Conclusie**

analytische interpretatie van het testresultaat.

klinische interpretatie van het testresultaat (optioneel).

Bijvoorbeeld: Er is een activerende mutatie in exon 2 van het KRAS gen aangetroffen. Tumoren met een activerende mutatie in KRAS reageren relatief slecht op therapie gericht tegen EGFR.

“Hoewel de keuze voor een te gebruiken therapie niet tot de expertise van de patholoog/moleculair bioloog behoort, kunnen de implicaties van met name bijzondere of complexe mutaties toch tot het expertisegebied van moleculair biologen behoren.”

Klinische interpretatie: Discussiepunt

- Veel behandelaars vinden het prettig
- Maar is (wordt?) het onze expertise?
- Wens: website met up-to-date gestandaardiseerde informatie (europees?)

Voorbeeld:

- <http://www.vicc.org/mycancergenome/>

Wordt dat geen boekwerk?

- Nee hoor:

24-01-2013 KRAS/EGFR mutatie-analyse i.v.m. therapiekeuze.

DNA geïsoleerd uit paraffine weefsel T13-00113 (Ziekenhuis X: T12-25222), 50 % tumorcellen (gecontroleerd door patholoog Y)

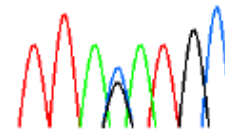
KRAS RefSeq NM-004985.3: HRM-PCR prescreening met sequentie-analyse KRAS codon 12, 13, 61: geen mutatie aangetoond.

EGFR RefSeq NM-005228.3 HRM-PCR prescreening met sequentie-analyse EGFR exon 18, 19, 20 en 21: exon 21 c.2573T>G (p.Leu858Arg)

Opmerkingen: geen

Uitslag: er is een activerende mutatie aangetoond in EGFR. Tumoren met deze activerende mutatie in EGFR zijn in het algemeen gevoelig voor EGFR TKI therapie.

Moleculair verslag geautoriseerd door moleculair bioloog Z.



Wergroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie
juni 2012

WMDP-richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek in de pathologie.

Introductie

Eenduidige en uniforme verslaglegging is essentieel voor betrouwbare overdracht van informatie. Met name in een gebied zoals de moleculaire diagnostiek, met snelle ontwikkelingen op technisch gebied is dit cruciaal, zodat ook in de toekomst, als de technieken verder zijn voortgeschreden, te achterhalen is welke resultaten zijn verkregen, en met welke methodieken.

Deze richtlijn geeft aan welke onderdelen in elk geval in verslagen moeten worden weergegeven. Het verdient aanbeveling deze items puntsgewijs en compact weer te geven.

Wijze van verslaglegging

Het verslag dient te worden verwerkt in een pathologie-verslag, waardoor de uitslag ook wordt gearhiveerd in PALGA. Het is wenselijk de tekst in een aparte rubriek weer te geven.

In het verslag dienen de volgende items te worden opgenomen. De essentie wordt in de uiteindelijke conclusie van het PA-verslag door de patholoog geformuleerd, en deze autoriseert het PA-verslag.

In de verslaglegging van een extern (uitvoerend) laboratorium is het optioneel om aan te geven of de histologie conform de diagnose van het aanvragend laboratorium is.

Onderdelen verslag moleculaire diagnostiek:

1. Naam aanvragend of uitvoerend laboratorium (bij uitvoering van de test door extern laboratorium).
2. Titel en omschrijving van de test.
Bijvoorbeeld: "KRAS-mutatieanalyse exon 2 ivm therapiekeuze", of "microsatellietinstabiliteitsanalyse als voorscreening van mogelijke erfelijke defecten in het mismatch-repairsysteem".
3. Uitgangsmateriaal, nummer en soort (T/B/C/S-nummer, blokje; Vers/FFPE/alcohol-gefixeerd cytologisch mat.)
Bijvoorbeeld: Tumor T10-12345 blok B, FFPE, Normaal T10-12345 blok A, FFPE
4. Bij DNA-isolatie: tumorcelpercentage, door wie bepaald/gecontroleerd.
5. Contact persoon, telefoon, standaardnummer (zie de website van de

Verder nog wensen?

- **Schat** aan data!
(wetenschappelijk onderzoek, kwaliteitsindicatoren, validatie nieuwe methoden etcetera)

- > zoekbaar maken





- Pathologisch anatomisch landelijk geautomatiseerd archief
- Zoekbaar op termen
- Colon*biopt*adenocarcinoom*....
 - ...ontsteking
 - ...necrose
 - ...moleculaire biologie



- Coderen!
- Recentelijk vele nieuwe termen

The image shows two overlapping screenshots of a 'Thesaurus' application window. The top window shows search results for the term 'mutatie', and the bottom window shows search results for 'analyse'. Both windows include a search bar, a 'Zoek' button, and a table of results with columns for Term, Code, Type, and Alternatief. The top window also has a list of checkboxes for filtering options: Alleen Voorkeur, Alleen WHO, Alleen Ongewenst, Zonder Ongewenst, and Uitleg.

Thesaurus - mutatie

Diagnose:

Term	Code	Type	Alternatief
braf mutatie aanwezig	P37880M00021	V	
braf mutatie niet aanwezig	P37880M00022	V	
braf mutatie niet beoordeelbaar	P37880M00023	V	
ckit mutatie aanwezig	P37860M00021	V	
ckit mutatie niet aanwezig	P37860M00022	V	
ckit mutatie niet beoordeelbaar	P37860M00023	V	
egfr mutatie aanwezig	P37840M00021	V	
egfr mutatie niet aanwezig	P37840M00022	V	
egfr mutatie niet beoordeelbaar	P37840M00023	V	
kras mutatie aanwezig	P37850M00021	V	
kras mutatie niet aanwezig	P37850M00022	V	
kras mutatie niet beoordeelbaar	P37850M00023	V	
mutatie analyse	P37800	V	
pdgfr mutatie aanwezig	P37870M00021	V	
pdgfr mutatie niet aanwezig	P37870M00022	V	
pdgfr mutatie niet beoordeelbaar	P37870M00023	V	

Alleen Voorkeur
 Alleen WHO
 Alleen Ongewenst
 Zonder Ongewenst
 Uitleg

Thesaurus - analyse

Diagnose:

Term	Code	Type	Alternatief
fragment analyse	P37020	V	
low melting analyse	P37071	V	
microsatelliet analyse	P37030	V	
mutatie analyse	P37800	V	
sequentie analyse	P37010	V	

Alleen Voorkeur
 Alleen WHO
 Alleen Ongewenst
 Zonder Ongewenst
 Uitleg



- Maar deze diagnoseterm is geen verplicht item
- Zoekresultaat beperkt bruikbaar.

- Toekomstwens:

verslaglegging in PALGA protocol

- ✓ zoekbaar
- ✓ Harmonisatie verslaglegging

Toch tot in de hemel



Dank voor
uw aandacht!

De Toren van Babel- Paul Gosselin (2011)