

Project **PATH**

(**P**redictieve **A**nalyse voor **T**herapie)

Naar optimale toegankelijk van precisiemedicijnen voor patiënten met kanker

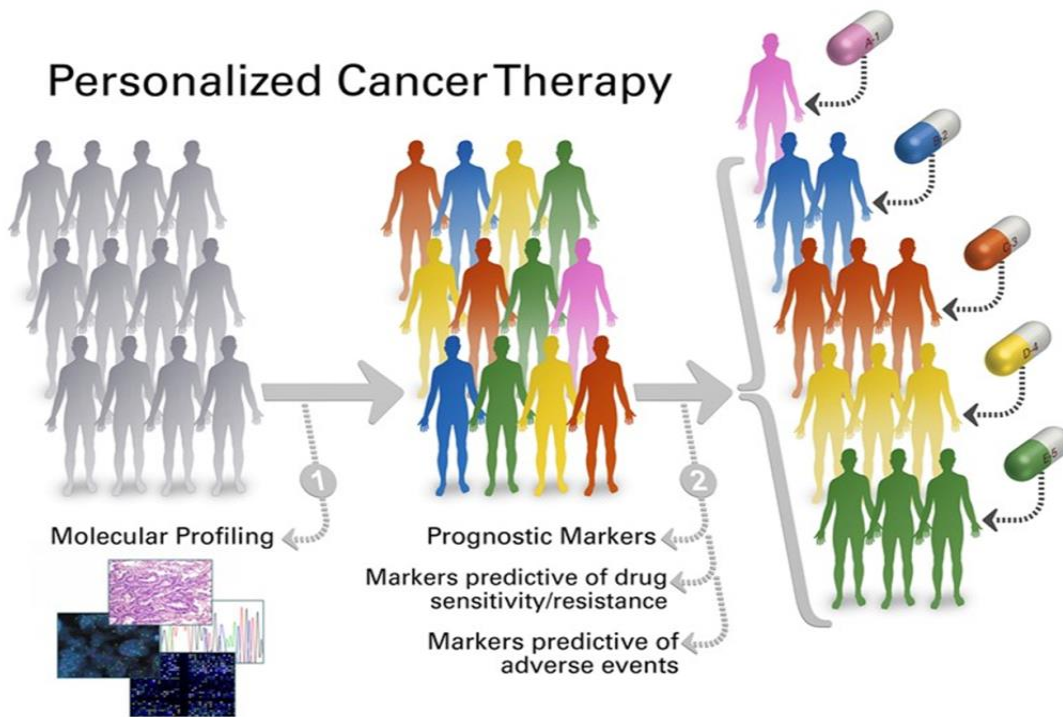
Lieneke Steeghs

05-10-2017

- Alkmaar, Symbiant BV
- Amsterdam, Amsterdam Medisch Centrum
- Amsterdam, Nederlands Kanker Instituut
- Amsterdam, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
- Amsterdam, VU medisch centrum
- Apeldoorn, Stichting Gelre ziekenhuizen
- Arnhem, Rijnstate
- Breda, Pathologisch en Cytologisch Laboratorium Amphia
- Delft, Reinier de Graaf
- Den Bosch, Jeroen Bosch Ziekenhuis
- Den Haag, Hagaziekenhuis
- Den Haag, Medisch Centrum Haaglanden/Bronovo
- Dordrecht, Laboratorium voor Pathologie
- Eindhoven, Stichting PAMM
- Gouda, Groene Hart Ziekenhuis
- Groningen, Martini Ziekenhuis
- Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Haarlem, Spaarne Gasthuis
- Hengelo, Laboratorium Pathologie Oost Nederland
- Hoofddorp, Spaarne Gasthuis
- Leeuwarden, Pathologie Friesland
- Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum
- Maastricht, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Nieuwegein, St. Antonius Ziekenhuis
- Nijmegen, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis
- Nijmegen, Radboud universitair medisch centrum
- Rotterdam, Erasmus MC
- Rotterdam, Maasstad ziekenhuis
- Rotterdam, Pathan
- Sittard-Geleen, Zuyderland Medisch Centrum
- Tilburg, St. Elisabeth Ziekenhuis
- Utrecht, Diaconessenhuis
- Utrecht, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Venlo, VieCuri Medisch Centrum
- Zwolle, Isala

Predictieve analyse voor therapie

Personalized Cancer Therapy



Moleculaire test vereisten:

- Accuraat
- Relevante genen
- Op tijd
- Efficiënt
 - Kosten
 - Gebruik van weefsel
- Interpretatie in klinische context

Doel van het project

- **Samenwerking** tussen moleculaire laboratoria
 - Harmonisatie van target genen
 - Uniformiteit in interpretatie
 - Technische innovaties
- **Gestructureerde rapportage** van molecular data in de landelijke PALGA database
 - Gebruik data voor kosten-effectiviteitsanalyses
 - Mogelijk maken van het delen van data voor andere doelen
- Ontwikkelingen van een netwerk van regionale **Molecular Tumour Boards**
 - Optimalisatie van interpretatie van molecular data

Doel van het PATH project

Evaluatie van predictieve diagnostiek in:

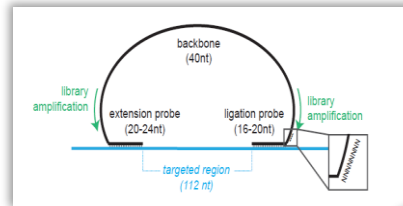
- Niet-kleincellig longkanker
- Colorectalkanker
- Melanoom
- GIST

Het PATH project

WP 2

Ed Schuurig, UMCG
Petra Nederlof, AvL
Bastiaan Tops, Prinses Maxima Centrum
Astrid Eijkelenboom, Radboudumc

WP 2
Predictive Diagnostics



WP 1

Marjolijn Ligtenberg, Radboudumc
Katrien Grünberg, Radboudumc

WP 4

Stefan Willems, UMCU
Henk-Jan van Slooten, Symbiant
Paul Seegers, PALGA
Kim Monkhorst, AvL

WP 1

palga

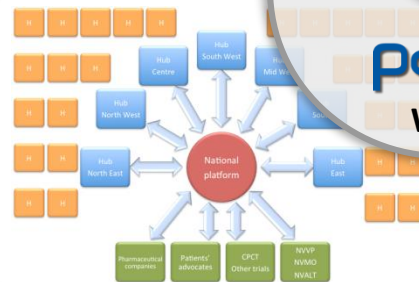
WP 4



Diagnostic Efficacy
WP 5

WP 3

Harry Groen, UMCG
Hans Gelderblom, LUMC
Katrien Grünberg, Radboudumc



Expert Network
WP 3

WP 5

Veerle Coupé, VUmc
Eddy Adang, Radboudumc
Erik Thunnissen, VUmc

WP4: PALGA Synoptisch rapportage module

Nationaal gestandaardiseerd rapportage systeem voor moleculaire pathologie:

- Geschikt voor alle pathologie labs en alle moleculaire analyses
- Makkelijke data invoer (bijv. automatische import van sequencing data)
- Een aantal verplichte items
- Selectie van items kan per lab worden gepersonaliseerd

→ **Nationale consistentie is essentieel voor effectief hergebruik van data**

Data-extractie uit PALGA database zonder protocolmodule

PALGA patiëntnr	PALGA excerptnr	PALGA excerptid	Gevonden	Gevonden_Datum	Soort	Jaar	Conclusie	Microscopie	PALGAdiagnose1	PALGAcod1	PALGAdiagnose2	PALGAcod2	PALGAdiagnose3	PALGAcod3	PALGAdiagnose4	PALGAcod4									
lvz2017-26-melanoom-62	1	1,15E+08	0	1	10-3-2017	T	m	53	2017	Overige	Huidstansbiopsi hoog op de rug overgang nek link: cutane metastase melanoom. Conclusie aangevuld d.d. 23-03-2017, sta. moleculaire analyse op nummer T17-06836 I-t: BRAF mutatie aangetoond, er is een goede responskans op behandeling met een BRAF inhibitor. Geen mutaties aangetoond voor NRAS.	Een huidbiopsi bekleed met een intacte niet afwijkende epidermis met in de dermis uitgebreide woekering van tumor. De tumor bestaat uit een diffuse proliferatie van cellen met polymorfe vergrote kernen met een of meer nucleoli omgeven door een vrij helder cytoplasma waarbij de tumorcellen geen pigment bevatten. De laesie reikt tot in de zijdelingse strakleken. Naast apoptose wordt verspreid ook mitotische activiteit gezien. Bij aanvullend immunohistochemisch onderzoek zijn de tumorcellen positief met Melan-A passend bij een cutane metastase melanoom. Aanvullend bericht d.d. 23-03-2017, sta. moleculaire analyse op nummer T17-06836 I-Ti v.m. therapiekeuze. Onderzochte genen: BRAF exon 15 en NRAS exon 2 en 3. Referentie sequentie: NM_004333.4 en NM_002524.4 Tumor percentage naar schatting patholoog: 30%. Methode: HRM pre-screen gevolgd door sequentie analyse. Met behulp van de high resolution melting techniek is een onderscheid mogelijk tussen wild type DNA en gemuteerd DNA, een specifieke mutatie kan hier niet mee aangetoond worden, hiervoor is sequencing	huid'nekl'biopsi' metastase melanoom' huid	T01000'TY06	10'P1400'M8	huid'biopsi' geen diagnose' molecu	0'M00010'P3	7000'P3780	M0002'P378	30M00022					
lvz2017-26-melanoom-67	2	1,15E+08	0	1	0-27-1-2017	T	m	70	2017	Overige	Revisie t.b.v. derden (PA-lab Pathan, PA-nummer T96-S2532), huidcystie linker knie d.d. 30/05/1936: superficieel spreidend melanoom, 1,5 cm, Breslow-dikte 2,8 mm, Clark-level III. Geen ulceratie, geen satellitose, geen regressie, geen vaso-invasieve of perineurale groeiwijze. Minimale marge 0,3 centimeter. Conclusie conform. Blokjez na moleculair onderzoek met dank rector. aanvulling d.d. 01/02/2017 RVE, middels immunohistochemie B-RAF V600E mutatie aangetoond. Aanvulling (01-02-2017, DIN): Uitslag moleculair onderzoek: BRAF mutatie-specifieke PCR: mutatie gevonden in BRAF exon 15: c. T739T>A; p. V600E Resultaten NGS analyse van een groter aantal genen volgt zsm. Aanvulling (07-02-2017, EDU): Uitslag moleculair onderzoek	huidcystie reikend tot in de subcutis met centraal een papillomateus verheven gebied met hyper en parakeratose en ulceratie. In de dermis in nesten en velden gerangschikte polygonale cellen met een ruime hoeveelheden scherp afgrensbaar eosinofiel cytoplasma waarin vaak een fijn stoffig bruin pigment en polymorfe polychrome cellen met irregulaire eosinofiele nucleoli en mitotische figuren (B10 HPF). Overegend wordt een epitheloid celtypen gezien. Geen necrose. Er is een uitgebreide grenslaakactiviteit met opstijging tot in het granulostratum granulosum. Geen infiltratie in de reticulair dermis. Geen vaso-invasieve of perineurale groei aantoonbaar. Immunohistochemisch en moleculair onderzoek volgt. aanvulling d.d. 01/02/2017 RVE: er is een positieve aankleuring van de tumorcellen voor B-RAF V600E specifiek antilichaam. Aanvulling (01-02-2017, DIN):	huid'knie'knies' en cistie' melanoom' nijk'vrij' revisie ten behoeve van derden	T01000'TY32	00'TY930'P	11200'M8720	3'M09410'P3	0731							

- PALGA database zonder protocol:
 - Verslag = plain text
 - Verslagen moeilijk doorzoekbaar; niet uniform

Data-extractie uit PALGA database zonder protocolmodule

Gehele verslag komt in PALGA database als plain text

- Moeilijk om juiste verslagen te vinden
- Handmatige dataverwerking
- Koppeling, data-analyse(s) en doorstroom gegevens → tijdsrovend

Protocolmodule levert gestructureerde data

- Makkelijk overzicht van gegevens
- Makkelijk(er) filteren op juiste verslagen
- Mogelijk om data semi-automatisch door te laten stromen

→ Effectief hergebruik van data

Protocol Moleculaire Bepalingen

- Het protocol kan worden **ingevuld en opgeslagen** door **analisten**
- Alleen **KMBPers** hebben de rechten om het protocol Moleculaire Bepalingen te **versturen = autoriseren**
- Daarom is het van **essentieel belang** om de module te kunnen gebruiken dat de **KMBPers** van uw ziekenhuis ook met deze **rechten staan geregistreerd** in U-DPS/ GLIMS/ Poema/ Delphic/ Sympathy
 - Hebben KMBPers de juiste rechten in uw leidend systeem?

Protocol Moleculaire Bepalingen

In het protocol zal de verslaglegging zoveel mogelijk automatisch verlopen.

- Een aantal parameters kunnen op default worden ingesteld in de PCP-modus
- Genenpanels en te rapporteren genen kunnen worden voorgeprogrammeerd
- Sequence resultaten kunnen automatisch worden ingeladen in het verslag

Protocol Moleculaire Bepalingen

- In de PCP-modus van het protocol kan een heel aantal instellingen worden gepersonaliseerd
 - Genensets
 - Wel of niet weer te geven velden
 - Namen
 - ...
- Belangrijk dat deze settings goed worden ingesteld door uw lab
- KMBPers hebben demonstraties gehad van de module en zijn op de hoogte

Demonstratie protocol “Moleculaire bepalingen”

Demonstratie PCP-modus

Lab2Lab module en het moleculair protocol

- Efficiënte aanvraag en rapportage tussen laboratoria
- Uitbesteed onderzoek protocollair worden ingelezen

A screenshot of the Lab2Lab software interface. The top navigation bar has three tabs: 'Opnie', 'Lab2Lab' (highlighted with a red box), and 'Follow-up'. Below the navigation bar, there are two overlapping windows. The left window is a menu with a 'Kies' button and 'Nieuw' and 'Verwijder' buttons. It has a 'Type' dropdown menu with three options: 'ConsultOpdracht', 'ConsultVerzoek', and 'OnderzoekOpdracht'. The right window is a form with fields for 'VerzendendLab' (value: 172), 'OntvangendLab' (value: 118 lab118), 'BerichtTekst', 'Rapport', 'BerichtId', 'GroupId', 'BerichtTijd', and 'Resultid'. It also has 'Kies', 'Nieuw', and 'Verwijder' buttons.

Acknowledgements

- Mandy Hermsen
- Marjolijn Ligtenberg
- Paul Seegers
- Rick Spaan
- Stefan Willems

- **KMBPers**
- **PALGA**
- **Het PATH team**



ZonMw

