

Kwaliteitsstandaard

Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Nederlandse Internisten Vereniging - Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
Vereniging Klinische Genetica Nederland
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
Zorgverzekeraars Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen

FINANCIERING

De ontwikkeling van deze kwaliteitsstandaard werd gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Inhoudsopgave

<i>Samenvatting</i>	4
Algemene inleiding	7
<i>Module Afdeling en het laboratorium</i>	11
<i>Module Samenwerking in het ziekenhuis</i>	22
<i>Module Regionale samenwerking</i>	32
<i>Hoe verder?</i>	46
<i>Bijlage 1 Verantwoording</i>	50
<i>Bijlage 2 Informatieparagraaf en zorgplaat</i>	52
<i>Bijlage 3 Zoekstrategieën</i>	55

Samenstelling werkgroep

Schrijfgroep

dr. ir. W.W.J. de Leng, KMBP, UMC Utrecht, NVVP (voorzitter)
dr. A.S.L.P. Crobach, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, NVVP
dr. J. Jeuken, KMBP, Eurofins PAMM, NVVP
dr. F. van Nederveen, patholoog, PAL Dordrecht, NVVP

Klankbordgroep – Eerste tafel

dr. R. Achterbergh, internist-oncoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, NIV/NVMO
prof. dr. H.J. Bloemendal, internist-oncoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum, NIV/NVMO
dr. P. Evers, belangenbehartiger, NFK
dr. E.H. Hoefsloot, laboratorium specialist klinische genetica, Erasmus Medisch Centrum, VKGL
dr. M. Kets, klinisch geneticus, VKGN
drs. C. Louis, belangenbehartiger, NFK
prof. dr. E.F. Smit, longarts, Leids Universitair Medisch Centrum, NVALT
dr. A.J. Staal, longarts, Ziekenhuisgroep Twente, NVALT

Klankbordgroep – Tweede tafel

dr. S. van der Flier, medisch adviseur, ZN
drs. H. Kemna, senior beleidsadviseur, NVZ
drs. B. Mennema-Vastenhout, longarts, NVZ
dr. S. van Waalwijk, Adviserend apotheker, ZN
prof. dr. S.M. Willems, patholoog, NFU

Met ondersteuning van:

dr. M.M.J. van Rooijen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
dr. J. Buddeke, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan:

dr. V. Jansweijer, adviseur Zorginstituut Nederland
dr. R.E. Kibbelaar, patholoog, Pathologie Friesland
drs. S. van Tilburg, directeur NVVP

Samenvatting

Module Afdeling en het laboratorium

Aanbevelingen

Pathologie afdeling:

- Wees geaccrediteerd en handel volgens ISO-15189, waarbij alle moleculaire testen die lokaal uitgevoerd worden vallen onder de geaccrediteerde scopes.
- Creëer een omgeving voor nauwe samenwerking tussen de patholoog en de KMBP binnen de afdeling pathologie, waarbinnen beiden vanuit eigen expertise en verantwoordelijkheden werken.
- Stel als KMBP en patholoog gezamenlijk de strategie op van de moleculaire diagnostiek in afstemming met behandelaren en in lijn met de strategie van het oncologische ziekenhuisbeleid.
- Maak als KMBP en patholoog gezamenlijk de keuze voor de meest geschikte test om de aangevraagde biomarkers te bepalen, waarbij de adviezen van cieBOD gevolgd worden.
- Borg de beschikbaarheid van alle noodzakelijke moleculaire bepalingen binnen het regionetwerk (voor zeldzame testen supra-regionaal), leg afspraken van prestatiecriteria voor uitbesteed onderzoek vast middels een Service Level Agreement en evalueer deze met een regelmatig interval.
- Geef de eerste uitslag van moleculaire diagnostiek binnen 10 werkdagen door (bij minimaal 80% van de uitgevoerde tests, van aanvraag in het laboratorium tot en met de geautoriseerde rapportage aan aanvragende behandelaar).
- Borg de aanwezigheid van bio-informatische expertise, in ieder geval wanneer complexe diagnostiek (*i.e.* LDT, waarin gebruik wordt gemaakt van PCR en/of sequencing technieken waarbij een hoog risico bestaat op foutgevoeligheid met klinische consequenties) op de afdeling wordt verricht.

Patholoog:

- Blijf up-to-date met de klinische relevante biomarkers behorende bij het eigen aandachtsgebied in diagnostische en therapeutische setting.
- Maak de keuze voor de bepaling van de juiste biomarkers bij de tumor, conform de vastgestelde richtlijnen (*i.e.* LMKNT, richtlijndatabase.nl).
- Integreer de interpretatie van het moleculaire resultaat in het pathologieverslag in de context van de specifieke vraagstelling en de histo- en/of cytopathologische bevindingen en geef dit verslag vrij middels autorisatie.
- Borg kennis rondom moleculaire diagnostiek interpretatie en integratie bij de opleiding van pathologen.

KMBP:

- Blijf up-to-date op het gebied van moleculaire targets en testen in diagnostische en therapeutische setting
- Zie toe op de correcte uitvoering van de moleculaire analyses en interpreteer de resultaten.
- Beschrijf, in algemene bewoording, bij een therapeutische aanvraag de correlatie tussen de gevonden moleculaire bevindingen en de (algemene) respons op therapie in de context van de specifieke vraagstelling, inclusief advies voor het betrekken van de MTB.

- Versla moleculaire resultaten via de PPM voor verslaglegging van de moleculaire diagnostiek in het pathologieverslag en houd hierbij de richtlijn “Verslaglegging moleculaire diagnostiek” in acht

Module Samenwerking in het ziekenhuis

Aanbevelingen

Algemene principes:

Handel conform de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek.

Ziekenhuisbreed:

- Leg afspraken binnen het ziekenhuis en laboratorium vast over het reflexmatig (automatisch zonder noodzakelijk overleg) inzetten van tests – na histologische/cytologische classificatie en stadiëring – in gedefinieerde situaties (binnen de kaders van de richtlijnen).
- Bespreek ook de moleculaire bevindingen per patiëntencasus in het MDO en escaleer richting MTB indien noodzakelijk. Handel daarnaast in het MDO conform geldende normen zoals SONCOS.
- Maak afspraken ten aanzien van verantwoordelijkheden en werkwijze middels Service Level Agreements tussen alle partijen (uitvoerder van moleculaire diagnostiek en genetica) die betrokken zijn bij casussen met aanwijzingen voor mogelijke erfelijke aanleg bij moleculaire tumortesten.
- Betrek bij het trekken van (therapeutische) conclusies van liquid biopsy analyses de pathologie afdeling gezien de tumorspecifieke expertise.
- Verschaf inzicht in moleculaire diagnostiek op basis van ontwikkelingen in diagnostiek en therapeutische mogelijkheden, o.a. ten behoeve van zorginkoop, en evalueer deze prognoses.

Behandelaar:

- Vraag moleculaire pathologie aan conform de adviezen in de oncologische multidisciplinaire richtlijnen, rekening houdend met de behandelwensen en fitheid van de patiënt.
- Maak een eenduidig interpreteerbare aanvraag ten behoeve van moleculaire diagnostiek, inclusief eventuele eerdere therapie, klinische diagnose en (indien mogelijk) gewenste targets.
- Zorg voor aanmelding van patiënten in het MDO en/of de MTB, afhankelijk van lokale/regionale afspraken en wees aanwezig of vertegenwoordigd bij de bespreking.
- Leg de adviezen van het MDO en MTB vast in het EPD van de patiënt.
- Licht de patiënt in conform richtlijn “Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek.”

Patholoog:

- Overleg met de behandelaar of er behoefte is om afspraken te maken over het reflexmatig inzetten van moleculaire diagnostiek voor therapeutische doeleinden.
- Overleg met de behandelaar de eventuele vervolgstappen (met bijkomende nadelen of beperkingen) indien er geen geschikt materiaal voor moleculaire diagnostiek voorhanden is (bijvoorbeeld aanleveren nieuw materiaal of testen op het aanwezige suboptimale materiaal).

KMBP:

- Maak afspraken met pathologen en behandelaren over hoe om te gaan met resultaten van testen die zijn uitgevoerd onder suboptimale condities en rapporteer deze expliciet. Geef daarbij de specifieke beperkingen in interpretatie duidelijk weer.
- Adviseer de behandelaar om de patiënt aan te melden voor de MTB volgens criteria zoals gesteld is in module Regionale samenwerking of meld de patiënt zelf hiervoor aan.
- Neem contact op met de LSKG bij bevindingen in de context van erfelijke tumoren en leg deze consultatie vast in de verslaglegging van het moleculaire deel.

Module Regionale samenwerking

Aanbevelingen

Pathologienetwerk/afdeling pathologie:

- Maak afspraken over op welke wijze moleculaire pathologie diagnostiek in de regio het meest passend kan worden georganiseerd. Denk aan efficiënt inzetten van panels en centraal uitvoeren van zeldzame bepalingen.
- Zorg voor aansluiting bij MTB's (of richt op) en MDO's, voor alle tumortypen waar in het netwerk behandeling voor wordt gegeven.
- Borg dat vraagstukken rondom alle solide en hematologische tumortypes kunnen worden behandeld in een MTB en dat toegang tot participatie in wetenschappelijke studies naar doelgerichte therapie wordt geborgd.

Binnen de MTB:

- Borg dat de volgende zorgverleners aanwezig zijn:
 - Behandelend medisch specialist bekend met het tumortype (of een specialist op het gebied van de specifieke mutatie met behandelkennis), bijv. een medisch oncoloog;
 - KMBP;
 - Patholoog;
 - Op afroep dient een laboratoriumspecialist in de klinische genetica en een klinisch geneticus beschikbaar te zijn.
- Borg dat de MTB ten minste elke twee weken vergadert.
- Stel een voorzitter aan die verantwoordelijk is voor de juiste samenstelling van het MTB-overleg, voor het (laten) volgen van de juiste aanvraagprocedure, en voor het (laten) uitvoeren van vooronderzoek.
- Registreer binnen één week na de MTB-bespreking de verslaglegging inclusief de aanwezigheidsregistratie bij de MTB in het EPD en geef in de PALGA Protocol Module (PPM) aan dat de casus is besproken in de MTB.
- Maak binnen de MTB afspraken over terugkoppeling van het advies als de casus is aangedragen door een externe behandelaar die niet aanwezig was bij de bespreking van de MTB.

Zorgverleners:

- Breng een casus in bij de MTB volgens lokale afspraken.
- Wees volledig in de inhoudelijke aanvraag, dat wil zeggen afgebakende vraagstelling, klinische status, wensen patiënt, familie anamnese en de gestelde diagnose van de patholoog. Voorzie de aanvraag eventueel van informatie uit moleculaire database of literatuur.

Algemene inleiding

Waar gaat deze kwaliteitsstandaard over?

De moleculaire pathologie is een groter wordend onderdeel van het specialisme pathologie binnen de oncologische diagnostiek. Moleculaire testen worden binnen de pathologie op meerdere momenten in het behandeltraject ingezet. Er zijn drie soorten moleculaire bepalingen. De bepalingen kunnen worden ingezet 1) voor het stellen van de diagnose; 2) om een inschatting te geven over de prognose en 3) voor het voorspellen van de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen tegen uitgezaaide kanker (doelgerichte therapie). Het doel van deze kwaliteitsstandaard is de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek beschrijven, zodat deze zorg voor iedere patiënt gelijk, toegankelijk en van goede kwaliteit is.

Aanleiding voor deze kwaliteitsstandaard

Begin 2020 waren er vragen in de Tweede Kamer over moleculaire pathologie diagnostiek. Deze vragen hebben geleid tot een adviesaanvraag van de minister van Volksgezondheid aan het Zorginstituut om uit te zoeken hoe moleculaire pathologie diagnostiek in Nederland georganiseerd is. Vervolgens heeft het Zorginstituut in april 2021 het advies Moleculaire Diagnostiek in de oncologie gepubliceerd, waarin een probleemschets wordt gegeven: een groeiend aanbod van behandelopties, vaak gericht op kleine subgroepen, waarbij het onduidelijk is of er gelijke toegang tot de diagnostiek is voor iedereen, met knelpunten in de financiering en uitvoering ([Zorginstituut, 2021](#)). Voor het werken aan een toekomstbestendige oplossing heeft het Zorginstituut een opdracht voor een uitvoeringstraject ontvangen, welke is opgesplitst in meerdere deelprojecten. Deelproject 1 richt zich op de effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek, Deelproject 2 richt zich op de organisatie van moleculaire zorg, en Deelproject 3 richt zich op de bekostiging. Onderdeel van deelproject 2 is het opstellen van een kwaliteitsdocument over de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek, waarvan deze kwaliteitsstandaard het eindproduct zal zijn.

Deze kwaliteitsstandaard zal worden aangeboden aan het Register van kwaliteitsinstrumenten van het Zorginstituut.

Afbakening

Deze kwaliteitsstandaard richt zich op de organisatie en het uitvoeren van moleculaire diagnostiek voor solide en hematologische tumoren bij volwassenen, uitgevoerd door de pathologie. Deze kwaliteitsstandaard is geschreven om een toekomstbestendig systeem met betrekking tot de moleculaire diagnostiek in te richten, binnen de bestaande wetgeving. Buiten de scope van deze kwaliteitsstandaard vallen de pediatrische oncologie en de microbiologisch-geassocieerde testen (zoals HPV), en de hemato-oncologische testen die niet worden uitgevoerd door de pathologie. Deze kwaliteitsstandaard kan wel als handreiking worden gebruikt voor deze gebieden.

Naast de in dit document beschreven kaders en eisen, wordt in deze kwaliteitsstandaard ook een aantal ambities geuit (module Hoe verder). Hoe deze ambities behaald kunnen worden, is momenteel nog onderwerp van verdere verkenning.

Inhoud Kwaliteitsstandaard

Definities

Deze kwaliteitsstandaard beschrijft de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek, hierna te noemen “moleculaire diagnostiek”.

Wanneer wordt gesproken over een regionetwerk in deze kwaliteitsstandaard, betreft dit een oncologisch regionaal netwerk, waarbinnen de gehele oncologische zorg wordt georganiseerd, verdeeld over verschillende regio's.

Wanneer wordt gesproken over een pathologienetwerk, betreft dit een samenwerkingsverband tussen verschillende pathologieafdelingen (inclusief de moleculaire diagnostiek). Deze pathologieafdelingen hoeven niet beperkt te zijn tot een bepaalde regio.

Een lijst met gebruikte afkortingen is te vinden aan het einde van dit hoofdstuk.

Voor wie is deze kwaliteitsstandaard bedoeld?

Deze kwaliteitsstandaard is ontwikkeld voor alle zorgprofessionals die direct of indirect betrokken zijn bij moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie, en de instellingen waar zij werken. In de verantwoording is opgenomen welke partijen de kwaliteitsstandaard hebben geautoriseerd en de kwaliteitsstandaard onderschrijven.

Informatie voor patiënten

Moleculaire diagnostiek vindt soms plaats als (tumor)cellen zijn weggehaald via bijvoorbeeld een biopsie of na een operatie. Bij moleculaire diagnostiek wordt het DNA en het RNA van de tumor volgens de modernste technieken onderzocht. Moleculaire diagnostiek kan nodig zijn voor het stellen van de diagnose, maar ook om gepersonaliseerde behandelopties te bepalen en uit te sluiten. Deze kwaliteitsstandaard beschrijft hoe zorgverleners en ziekenhuizen zich moeten organiseren om deze moleculaire diagnostiek aan te bieden, zodat elke patiënt toegang heeft tot optimale zorg, deze zorg van hoge kwaliteit is en de uitslag zo snel mogelijk met de patiënt besproken kan worden.

Gerichte informatie over moleculaire diagnostiek bij tumoren is te vinden op [kanker.nl](https://www.kanker.nl):

<https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/dna-onderzoek-bij-mensen-met-kanker/hoe-werkt-dna-onderzoek/zo-gaat-dna-onderzoek-bij-kanker>

Toepassen

Informatiestromen binnen het moleculair diagnostisch proces zijn weergegeven in de informatieparagraaf, inclusief een zorgplaat.

Status van de kwaliteitsstandaard

De werkgroep verwacht dat, door het snel veranderende werkveld, toekomstige ontwikkelingen invloed hebben op de organisatie van zorg zoals omschreven in deze kwaliteitsstandaard. De werkgroep ziet derhalve de kwaliteitsstandaard als startpunt en niet als eindpunt.

Kosten

In deze kwaliteitsstandaard wordt de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek beschreven, zodat deze diagnostiek voor iedere patiënt gelijk, toegankelijk en van goede kwaliteit is. Vanuit de inhoud van deze kwaliteitsstandaard wordt geen budgettaire impact voor het macrokader verwacht. Zie voor overige overwegingen met betrekking tot kosten gerelateerd aan de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek de uitwerking in de modules en de implementatietabellen.

De mogelijke kosten die voortvloeien uit de kwaliteitsdocumenten die worden ontwikkeld binnen deelproject 1 of kosten vanwege een stijgende zorgvraag (richtlijnen en vergrijzing), vallen buiten de scope van deze kwaliteitsstandaard.

Disclaimer

Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering, of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de

kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is, noch dat deze voldoet aan stand van wetenschap en praktijk en dus voor vergoeding door Zorgverzekeraars in aanmerking komt (CVZ, 2011). Voorts is van belang dat de kaders voor alle diagnostiek worden gevormd door de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, 2020).

Referenties

College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Medische tests (stand van de wetenschap en praktijk). Jan 2011.

Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst. 2020. Beschikbaar via:

https://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/2020-07-01/#Boek7_Titeldeel7_Afdeling5

Zorginstituut Nederland. Moleculaire diagnostiek in de oncologie: Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk. April 2021. Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2021/04/13/moleculaire-diagnostiek-in-de-oncologie/Advies+Moleculaire+diagnostiek+in+de+oncologie.pdf>

Lijst met afkortingen

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (eiwit wat gemuteerd kan zijn)
CE-IVD	CE-goedgekeurde in vitro diagnostica
cieBAG	Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen
cieBOD	Commissie ter Beoordeling Diagnostiek
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
DBC	Diagnose-behandel combinatie
DICA	Dutch Institute for Clinical Auditing
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
DOT	DBC's op weg naar Transparantie (declaratiesysteem van ziekenhuizen voor bekostiging van zorgproducten)
DRUP	Drug Rediscovery Protocol
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (eiwit wat gemuteerd kan zijn)
EPD	Elektronisch patiëntendossier
FISH	Fluorescentie In-Situ Hybridisatie
Fte	Fulltime-equivalent
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
ISO	International Standardization Organization
IT	informatietechnologie
KMBP	klinisch moleculair bioloog in de pathologie
LDT	Laboratory-developed tests
LMKNT	Lijst minimaal klinisch noodzakelijke targets
LSKG	Laboratorium specialist klinische genetica
MD1	Moleculaire diagnostiek op enkele genen en/of klein aantal moleculaire afwijkingen
MD2	Moleculaire diagnostiek op een beperkt aantal genen en/of moleculaire afwijkingen
MD3	Moleculaire diagnostiek op meerdere moleculaire afwijkingen van meerdere genen
MD4	Moleculaire diagnostiek op een groot aantal moleculaire afwijkingen en/of groot aantal genen
MD5	Moleculaire diagnostiek op genoom-brede afwijkingen
MDO	Multidisciplinair overleg
MTB	Moleculaire Tumor Board
NGS	Next Generation Sequencing
NFK	Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVVC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NIV/NVMO	Nederlandse Internisten Vereniging/Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVVP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
PA	pathologie
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PATH	Predictieve Analyse voor Therapie
PPM	PALGA protocol module
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SLA	Service Level Agreement (samenwerkingsovereenkomst)
SONCOS	Stichting Oncologische Samenwerking
VAF	Variant Allele Frequency
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
WHO	World Health Organization
WBMV	Wet bijzondere medische verrichtingen
ZN	Zorgverzekeraars Nederland
ZIN	Zorginstituut Nederland

Module Afdeling en het laboratorium

Inleiding

Moleculaire diagnostiek binnen de pathologie wordt in toenemende mate uitgevoerd in Nederland. Een afdeling pathologie (als onderdeel van een ziekenhuis of als zelfstandige pathologie organisatie) moet goed georganiseerd zijn en de eigen processen goed monitoren en evalueren om de kwaliteit van hoog niveau te houden. Deze module gaat in op interne en externe verzoeken voor moleculaire diagnostiek en bijbehorende verslaglegging. Daarnaast worden overige randvoorwaarden voor kwaliteit, zoals accreditatie, expertise en innovatie benoemd.

Uitgangsvragen

Op welke wijze dient moleculaire diagnostiek op een pathologieafdeling en in het laboratorium te worden georganiseerd voor wat betreft:

- Kwaliteitscriteria voor pathologie afdelingen die moleculaire diagnostiek uitvoeren
- Verantwoordelijkheden van de patholoog en KMBP bij de aanvraag, uitvoering en verslaglegging van de moleculaire diagnostiek
- Borging van bio-informatische expertise
- Aanwezigheid van innovatie

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteitscriteria voor pathologie afdelingen die moleculaire diagnostiek uitvoeren

Om als laboratorium moleculaire diagnostiek te mogen verrichten, is ISO15189 accreditatie een vereiste. Ter aanvulling worden alle pathologie laboratoria gevisiteerd en beoordeeld volgens de “Waarderingsystematiek voor Kwaliteitsvisitatie Pathologie”, opgesteld door de Landelijke Visitatie Commissie van de NVVP (NVVP, 2019). De kwaliteitsvisitatie van de moleculaire diagnostiek is onderdeel van de kwaliteitsvisitatie klinische pathologie en is volgens de leidraad Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2018) opgezet. De voor de moleculaire diagnostiek relevante waarden en normen op de domeinen evaluatie van zorg, vakgroep functioneren, klantenperspectief en professionele ontwikkeling zijn hierin beschreven.

Milieu-impact

De pathologie afdeling spant zich in om, waar passend, zoveel mogelijk materialen te recyclen en het gebruik van stoffen op de ‘zwarte lijst’ tot het absolute minimum te beperken. De zwarte lijst bevat schadelijke stoffen voor het milieu, zoals formaline. Daadwerkelijk hergebruik is niet mogelijk aangezien contaminaties voorkomen dienen te worden. Verder kunnen afdelingen pathologie inzetten op slimme inkoop van materialen (centraal, grote bestellingen), zodat transportemissies zoveel mogelijk worden gereduceerd.

Verantwoordelijkheden van de patholoog en KMBP bij de aanvraag, uitvoering en verslaglegging van de moleculaire diagnostiek

Betrokken bij moleculaire diagnostiek op een pathologie laboratorium zijn zowel de Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP) als de patholoog. Zij werken nauw samen om de optimale diagnostiek te waarborgen, vanuit hun eigen verantwoordelijkheden en expertise. Beiden zijn in ieder geval actief betrokken bij het opstellen van het strategische beleid van de afdeling met betrekking tot de moleculaire diagnostiek (waar nodig in afstemming met behandelaren en in lijn met de strategie van het oncologische ziekenhuisbeleid).

In onderstaande tabel worden de eigen en gezamenlijke verantwoordelijkheden van de patholoog en KMBP toegelicht.

Verantwoordelijkheden Patholoog	Verantwoordelijkheden KMBP
<p>De patholoog is verantwoordelijk voor de diagnose op weefsel en cytologisch materiaal en de rapportage hiervan aan de behandelend arts – dus de histologische en/of cytologische bevindingen binnen het diagnostisch kader. De interne of externe aanvraag van specifieke biomarker(s) analyse wordt altijd beoordeeld door de patholoog. De moleculaire analyse wordt aangevraagd ofwel bij ondersteuning van een specifieke diagnose, ofwel op basis van het klinisch stadium en de behandelwens van de patiënt bij een vastgestelde maligniteit (in sommige gevallen kan hierbij sprake zijn van overlap). De patholoog blijft hierbij up-to-date met de actuele richtlijnen en de klinisch relevante biomarkers behorende bij het eigen aandachtsgebied. De sample selectie en aanvraag gebeuren op basis van patiënt- en histologische/cytologische gegevens, zoals gespecificeerd in de meest actuele richtlijnen (richtlijnendatabase.nl, lijst minimaal klinisch noodzakelijke targets (LMKNT) (NIV/NVMO, 2023) en de adviezen van cieBOD (cieBOD, 2023)) welke onderdeel uitmaken van de professionele standaard. De aanvraag kan zowel bij de interne unit moleculaire pathologie, als ook bij een externe afdeling pathologie of servicelaboratoria worden gedaan. De patholoog is eindverantwoordelijk voor het geheel van weefseldiagnose met integratie van de moleculaire bevindingen en verslaglegging hiervan richting behandelaar.</p>	<p>De KMBP is verantwoordelijk voor de technische kwaliteit en de betrouwbaarheid en de reproduceerbaarheid van zowel de uitvoering van de moleculaire analyse als het moleculaire resultaat, de moleculaire interpretatie en de rapportage hiervan.</p> <p>In een uitvoerend laboratorium is een KMBP dagelijks beschikbaar voor diagnostiek en om laagdrempelig vragen van het laboratorium en van aanvragers te beantwoorden. Fysieke aanwezigheid op locatie moet in relatie staan tot de productie (normtijd KMBP, welke nog verder uitgewerkt moet worden). Lokale aanwezigheid verdient de voorkeur, maar gezien de huidige tijdsgeest is beschikbaarheid op afstand mogelijk indien dit passend is bij de lokale afspraken. Omdat de validatie en/of verificatie van de gebruikte technieken gebeurt onder de supervisie van de KMBP, is hij/zij op de hoogte van de mogelijkheden en beperkingen van moleculair diagnostische technieken; dit is van belang voor een betrouwbare analyse en interpretatie van de resultaten. Er moeten moleculaire analyses van voldoende diversiteit en complexiteit worden uitgevoerd om bekwaam te blijven, zowel als patholoog en als KMBP. De interpretatie en rapportage van Fluorescentie In Situ Hybridisatie (FISH) testuitslagen kunnen (ook zonder KMBP) door een patholoog gedaan worden. FISH uitslagen worden al geruime tijd zonder tussenkomst van een KMBP door de patholoog beoordeeld. Overige technieken zijn de verantwoordelijkheid van een KMBP die de moleculaire uitslagen interpreteert en rapporteert. Bij interpretatie van complexe bevindingen is een gelijkwaardige sparringpartner nodig (een andere KMBP; lokaal of op afstand oproepbaar conform ISO 15189 norm consultaties (hoofdstuk 6.8.2.)).</p> <p>Uitspraken, in algemene zin, over verwachte respons op therapie – moeten deel uitmaken van de moleculaire rapportage en vallen onder de verantwoordelijkheid van de KMBP binnen het moleculaire verslag (aangezien dit het enige klinische aspect is dat terugkomt in de opleiding KMBP). Hij/zij draagt er zorg voor dat deze accuraat en op basis van de meest actuele literatuur worden gedaan. Ook het advies voor bespreking in het MTB vermeldt de KMBP in</p>

	<p>het verslag. Kwaliteit en betrouwbaarheid van de gebruikte moleculaire testen worden volgens vastgelegde afspraken met regelmaat gemonitord door deelname aan (interne en/of externe) rondzendingen conform de ISO 15189 norm.</p>
Gezamenlijke verantwoordelijkheid	
<p>De keuze van de moleculaire techniek (aangevraagd door de patholoog) wordt gemaakt op basis van de te analyseren biomarker, de pathologische diagnose (bijvoorbeeld tumortype), en de mogelijke weefselbeperking(en) (zoals hoeveelheid en tumorcelpercentage). Deze keuze – hoewel vaak eenduidig – valt onder de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de KMBP en de patholoog. Hierbij worden de adviezen van cieBOD gevolgd, waarbij tevens – indien mogelijk – de detectie van varianten die mogelijk uit de kiembaan afkomstig zijn wordt vermeden. De cieBOD wordt belast met adviezen omtrent welke test(en) geschikt zijn voor de analyse van specifieke biomarker(s) per specifiek tumortype (cieBOD, 2023).</p> <p>De eisen van verslaglegging, wet- en regelgeving, en kwaliteitseisen zijn bekend bij en worden nageleefd door de KMBP en patholoog.</p> <p>Verder hebben zowel de KMBP als de aandachtspatholoog gezamenlijk taken en verantwoordelijkheden op het gebied van laboratorium bedrijfsvoering, innovatie, wetenschap, onderwijs, opleiding, bij- en nascholing. Deze taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden bepalen mede de benodigde (KMBP-)formatie die binnen het netwerk geborgd dient te zijn. Op de afdeling pathologie dragen de patholoog én KMBP gezamenlijk zorg voor de beschikbaarheid van alle noodzakelijke bepalingen binnen het (regio)netwerk (voor zeldzame testen kan dit supraregionaal zijn). Indien veel voorkomende tests niet intern beschikbaar zijn, dienen deze bij vaste referentielaboratoria uitgevoerd te worden, met afspraken (Service Level Agreements) rondom doorlooptijd en evaluatie van kwaliteit (conform ISO15189). Weinig voorkomende testen kunnen middels een consult naar daarvoor uitgeruste laboratoria gestuurd worden, conform ISO15189 is de aanvraag dan een dienstverleningsovereenkomst. Indien er gebruik wordt gemaakt van servicelaboratoria dient, in de routing tussen materiaalafname en uitslag, te allen tijde een patholoog en KMBP betrokken te zijn, voor de interpretatie en klinische integratie van de moleculaire uitslagen.</p>	

Wat betreft de doorlooptijd; voor moleculaire technieken met korte technische doorlooptijd van maximaal twee dagen, zoals bijvoorbeeld FISH, moet 80% van de resultaten binnen 5 werkdagen bekend zijn. Eventuele aanvullende analyses (van minder frequent voorkomende targets) kunnen daarna nog volgen als er initieel geen targets worden gevonden. Echter, geldt voor *alle moleculaire diagnostiek* dat bij minimaal 80% de eerste uitslag binnen 10 werkdagen bekend dient te zijn (vanaf de aanvraag door de patholoog tot aan de uitslag in het EPD). Deze eerste uitslag betreft de test waarmee het merendeel van behandelbare targets van het gespecificeerde tumortype geanalyseerd wordt. Het is een streefnorm om de complete uitslagen binnen 5 weken afgerond te hebben, conform SONCOS longtumoren.

De organisatie rondom testen op ander materiaal, zoals liquid biopsy, valt onder samenwerking in het ziekenhuis en wordt behandeld in module Samenwerking in het ziekenhuis.

Borging bio-informatische expertise

Om optimaal gebruik te kunnen maken van gegenereerde moleculaire data bij diagnostiek met complexe dataverwerking moet bio-informatische expertise beschikbaar zijn. Dit is onder andere het geval bij Lab Developed Tests (LDT) waarin gebruik wordt gemaakt van PCR en/of sequencing technieken, waarbij een hoog risico bestaat op foutgevoeligheid met klinische consequenties, en bij uitgebreide testen zoals NGS van 500 genen. Op dit moment zijn de eisen aan bio-informatische expertise niet gedefinieerd. Deze lacune dient te worden opgelost door het opstellen van kwaliteitseisen, onder andere over de opleiding.

De mate van benodigde bio-informatische kennis hangt onder andere af van de complexiteit van de analyse en het gebruik van in huis ontwikkelde tests (LDT). Bij gebruik van een CE-IVD test (of gevalideerde test binnen ISO) kan bio-informatische expertise – wanneer benodigd – doorgaans goed bij een externe leverancier middels een SLA of softwarepakket afgenomen worden.

Gezien de snelheid van nieuwe ontwikkelingen, kunnen bepalingen in de toekomst mogelijk gemakkelijker bio-informatisch te analyseren zijn. Hierdoor vallen nu geen harde eisen te stellen aan hoe de bio-informatische expertise specifiek ingericht zou moeten zijn. Ook de implementatie van de CE-IVDR kan hierbij een rol spelen.

Naast bio-informatische expertise is ook IT-ondersteuning nodig, voor het organiseren van (moleculaire) dataopslag en back-ups, en voor het koppelen van bijvoorbeeld sequencers en data analyse platforms voor data transfer; dit kan doorgaans door de lokale IT-afdeling zelf georganiseerd worden.

Verslaglegging moleculaire resultaat

De verslaglegging van moleculaire diagnostiek dient te gebeuren volgens de NVVP richtlijn “Verslaglegging moleculaire diagnostiek” (NVVP, 2021). Het moleculaire resultaat en de moleculaire interpretatie worden door een KMBP verslagen (inclusief het signaleren, het betrekken van een Laboratoriumspecialist klinische genetica (LSKG) en rapporteren van aanwijzingen voor een mogelijke erfelijke aanleg voor kanker). De patholoog integreert de moleculaire analyse in de conclusie van het (complete) pathologische verslag, met het antwoord op de vraagstelling en de therapiekeuze of differentiaal diagnostiek. De bredere verslaglegging dient aanvullend de overige gedetecteerde pathogene varianten te bevatten, omdat deze voor de toekomst mogelijk klinisch relevant kunnen zijn. Hierbij is een lijst van geanalyseerde genen ook van belang zodat op een later tijdstip of op een externe locatie beoordeeld kan worden of het inzetten van aanvullende moleculaire diagnostiek relevant is. De minimale bewaartermijnen voor zowel de verslaglegging als de ruwe data kunnen worden gevonden in de Handreiking Bewaartermijnen van de NVVP (NVVP, 2020).

Indien het een therapeutische aanvraag betreft, moet door de KMBP in algemene bewoordingen informatie over de correlatie tussen de gevonden moleculaire bevinding en de (algemene) respons op therapie te worden opgenomen, inclusief advies voor het betrekken van de MTB.

Indien er een aanwijzing is voor een mogelijk erfelijke aanleg moet advies worden uitgebracht volgens de “adviezen projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek van de NVVP, VKGL en VKGN” (2021). Bij de verslaglegging kan de gestandaardiseerde terminologie van de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek worden gehanteerd (VKGN & NVVP, 2023).

De verslaglegging moet geregistreerd worden in het elektronisch patiëntendossier (EPD), waarbij algemene bewoordingen sterk aan te bevelen zijn gezien de informatie ook via het EPD voor de patiënt inzichtelijk is. Ook dient registratie te gebeuren via de protocol module van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), waarin de gegevens geanonimiseerd en (her)vindbaar zijn. Daarbij dienen onwerkbaarheden binnen de PALGA protocol module (PPM) actief aangedragen te worden, zodat deze snel opgepakt worden en PPM werkbaar en gebruiksvriendelijk is voor alle gebruikers. Meer informatie over het gebruik van PPM komt aan bod in de module ‘Hoe verder’. De daadwerkelijk in te zetten therapie wordt uiteindelijk bepaald door de behandelend arts in samenspraak met de patiënt.

Bij uitzondering is het mogelijk een moleculaire rapportage losstaand van het pathologieverslag te leveren, zoals bij consulten, bij uitbesteed moleculair onderzoek dat vervolgens elders wordt verslagen in het pathologieverslag, of bij verrichtingen voor andere aanvragers waaronder bijvoorbeeld de genetica, waarbij de interpretatie van de bevindingen door de LSKG gebeurt.

Innovatie

Door de toenemende ontwikkeling van doelgerichte therapieën en identificatie van moleculaire biomarkers, toenemende patiëntaantallen die in aanmerking komen voor moleculaire diagnostiek en de snel opvolgende technische ontwikkelingen, is constante innovatie op de afdeling pathologie en het laboratorium essentieel. Innovatie houdt in dat er continue aandacht is voor nieuwe technieken en de implementatie hiervan (waar toepasbaar). Moleculaire diagnostiek dient ingericht te zijn in pathologienetwerken, waarbinnen kennisdeling plaatsvindt en het volgen van innovaties wordt vergemakkelijkt. Binnen deze pathologienetwerken moet beoordeeld worden wat de plaats van nieuwe testen is, zodat alle patiënten toegang hebben tot de landelijk afgesproken diagnostiek. De academische centra en het Nederlands Kanker Instituut (AVL) hebben in deze beoordeling een trekkende rol gezien de (instellingsgebonden) innovatie- en opleidingsbudgetten die zij ontvangen. Echter, alle centra moeten werken met actuele technieken. De adviezen van cieBOD zullen in de keuze van de technieken in de toekomst een belangrijke rol gaan spelen. Het is ook belangrijk de pathologen in opleiding actief te betrekken in deze ontwikkelingen om zo de kennis van nieuwe technieken te blijven borgen. Om betrokken te blijven bij hoogstaande technische en inhoudelijke ontwikkelingen is het daarnaast van belang dat de pathologie samenwerkt met aanpalende specialismen en researchafdelingen zoals bio-informatica, genetica, medische microbiologie en de klinische chemie. Daarnaast draagt het laten groeien van de eigen expertise door activiteiten buiten de muren van de eigen werkplek ook bij aan innovatie (bijvoorbeeld actief deelnemen in verschillende landelijke MD-werkgroepen, adviescommissies (boards), richtlijncommissies, en internationale commissies).

Innovatie kan positief worden beïnvloed door het ontwikkelen van bio-informatische kennis en de aanwezigheid van een KMBP. Daarnaast dragen kwalitatief goede moleculaire tumor boards (MTB's) in een goed georganiseerd regionetwerk ook bij aan lokale en regionale innovatie, vanwege hun faciliterende rol in kennisdeling. Belangrijk is dat alle pathologieafdelingen en pathologie laboratoria in Nederland onderdeel zijn van een (regionaal) netwerk inclusief een MTB. Deze participatie kan

bewerkstelligd worden door vanuit de participerende centra minstens één aandachtspatholoog en (indien in dienst) KMBP betrokken te hebben bij een MTB. Deelnemende centra dienen kennis uit de MTB te delen binnen de eigen afdeling. De inrichting en toegankelijkheid van MTB's is verder uitgewerkt in de module Regionale Samenwerking.

Door toenemende complexiteit in de moleculaire pathologie is de aandachtsspecialisatie binnen de opleiding van zowel patholoog als van de KMBP een interessante ontwikkeling voor de toekomst. Echter, gezien de huidige beperkte aantallen KMBP zal een dergelijke aandachtsspecialisatie regionaal (of mogelijk zelfs supraregionaal voor zeldzame indicaties) ingericht dienen te worden, bijvoorbeeld als onderdeel van de verschillende expertisegroepen die reeds bestaan bij de NVVP.

Lerend zorgsysteem

Verder moet in de toekomst toegewerkt worden naar een landelijke database waarin de pathologie-diagnose, de genvariant, de gekozen behandeling, en de respons van de patiënt geregistreerd staan. Daarbij is het ook wenselijk om de relevante patiëntkarakteristieken te registreren. Door deze data kan er inzicht worden verkregen of de gekozen behandeling wel of geen gewenst klinisch effect heeft gehad bij een bepaald moleculair profiel van de tumor. Dit kan vervolgens worden meegewogen bij vergelijkbare casus. Dit zogenaamde 'lerend zorgsysteem' zal leiden tot meer geïnformeerde besluitvorming samen met de patiënt over het toepassen van de doelgerichte behandeling dan wel afzien van de behandeling. Zie de module 'Hoe verder' voor meer informatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is voor een patiënt niet direct van belang hoe een afdeling pathologie is ingericht. De inrichting van een afdeling pathologie speelt wél een rol in de diensten die de afdeling kan leveren. Voor de patiënt betekent dat dat dezelfde zorg, onafhankelijk van de locatie in Nederland geleverd zou moeten kunnen worden.

De kennis van de lokale clinicus speelt nog steeds een belangrijke rol in de toegang tot de juiste diagnostiek van de patiënt. Het moet voor de clinicus duidelijk zijn wanneer de patiënt in aanmerking komt voor moleculaire diagnostiek, rekening houdend met de fitheid en behandelwensen van de patiënt. Deze aanbevelingen rondom het inzetten van moleculaire diagnostiek staan beschreven in tumorspecifieke richtlijnen. Snel en tijdig updaten van deze richtlijnen is nodig om het kennisniveau onder alle clinici op peil te houden.

Deze kwaliteitsstandaard draagt door het stellen van uniforme eisen aan de afdelingen pathologie bij aan het leveren van locatie-onafhankelijke kwalitatief goede zorg. De huidige ontwikkelingen rondom de LMKNT (NIV-NVMO, 2023) – over welke targets minimaal onderzocht moeten worden bij welke tumortypen – zal verder helpen in het bestrijden van de ongelijkheid van aanpak tussen ziekenhuizen/centra. Hierbij wordt ook de drempel tot toegang voor bepaalde diagnostiek verlaagd, zodat ook de bredere toegang tot behandelopties of medicatie wordt vergroot (zeker in het geval het geneesmiddel al wordt vergoed, maar de diagnostiek nog niet; deze trajecten voor goedkeuring lopen – onwenselijk voor de patiënt – niet altijd parallel).

Naast de toegankelijkheid en uniformiteit van zorg, is goed geïnformeerd zijn zeer belangrijk voor patiënten. Het is aan de behandelaar om altijd het behandeldoel met de patiënt af te stemmen, en dan samen met de patiënt te overwegen of het inzetten van moleculaire diagnostiek hier aan bijdraagt. Hierbij moet de patiënt geïnformeerd zijn over wat moleculaire diagnostiek is, wat de belasting en de mogelijke behandelconsequenties (inclusief bijwerkingen) ervan zijn, en wat het in het kader van erfelijkheid voor de patiënt kan betekenen. De richtlijn "Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek" (in ontwikkeling; VKGN & NVVP, 2023) kan hierbij worden gebruikt.

Kosten (middelenbeslag)

Verschillende moleculaire testen kunnen verschillende vragen beantwoorden, afhankelijk van bijvoorbeeld orgaan of context. Sommige testen kunnen meerdere vraagstellingen tegelijkertijd beantwoorden (bijv. diagnostisch/prognostisch/voorspellen gevoeligheid voor doelgerichte therapie). Een moleculaire test kan daarmee, soms direct en soms indirect, leiden tot behandelconsequenties, maar dit is niet altijd het geval. Er is dus overlap tussen diagnostische, predictieve, en prognostische bepalingen. Een test gebruiken voor enkel één van de drie soorten bepalingen is dus vaak niet mogelijk.

In nauw overleg met behandelaren wordt er sinds jaar en dag gekeken naar de beste manier om moleculaire diagnostiek in te zetten om een passend antwoord te geven op de specifieke zorgvraag, waarbij er ook gelet wordt op het kostenaspect. Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, Zorginstituut) beoordeelt als pakketbeheerder therapeutische interventies en tests op basis van gezondheidsuitkomsten voor patiënten. Het CVZ beoordeelt medische tests niet alleen op hun intrinsieke waarde, maar vooral ook op hun gevolgen voor de gezondheid van de patiënt. De betaling vanuit de collectieve middelen hiervoor is alleen gerechtvaardigd als aangetoond of aannemelijk gemaakt is dat toepassing van de test tot gezondheidswinst bij patiënten leidt. De medische test moet – kort gezegd - klinisch nut (clinical utility) hebben (CVZ, 2011). Dit kan betekenen dat een test op individueel patiënten niveau niet de meest economische is, maar voor de zorg als geheel de meest doelmatige en economische keuze is.

Voor het leveren van goede kwaliteit van zorg en verdere innovatie zijn KMBP en bio-informatische expertise onontbeerlijk. Bij een groot deel van de laboratoria zijn KMBP al in dienst, dus de aanvullende kosten van het inzetten van KMBP zijn beperkt. Echter, de huidige bezetting van KMBP is zeer krap, zeker in het licht van de toenemende hoeveelheid en complexiteit van moleculaire analyses, waardoor het kostenaspect serieuze aandacht vereist. De opleiding van KMBP is georganiseerd vanuit de beroepsgroep NVVP. Echter, structurele erkenning of financiering hiervoor ontbreekt waardoor er geen structurele instroming is van KMBP. De NVVP gaat aan de slag om de capaciteit van KMBP in kaart te brengen en een inschatting te maken van de benodigde capaciteit voor de toekomst. Wat betreft bio-informatische expertise: de organisatie is in veel ziekenhuizen al aanwezig in de huidige praktijk, maar door toenemende complexiteit van moleculaire analyses in de toekomst is (veel) meer bio-informatische dienstverlening nodig, die momenteel al ternauwernood toereikend is. In de toegenomen behoefte aan adequate mensen zit een reële kostenpost.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het inzetten van voldoende KMBP brengt zoals genoemd geen grote extra kosten met zich mee, maar het aantal KMBP is beperkt tot de personen die momenteel werkzaam zijn in de pathologie laboratoria. Indien extra KMBP nodig zijn voor de toegenomen (complexiteit van) diagnostiek, dienen deze eerst opgeleid te worden. De ziekenhuizen/laboratoria moeten deze opleiding zelf bekostigen, waardoor er een delay ontstaat in het hebben van de benodigde expertise. De beschikbaarheid van KMBP zou verbeteren indien er landelijk afspraken zouden worden gemaakt over de financiering en opleiding met de NZA en het Capaciteitsorgaan.

Aanbevelingen

Pathologie afdeling:

- Wees geaccrediteerd en handel volgens ISO-15189, waarbij alle moleculaire testen die lokaal uitgevoerd worden vallen onder de geaccrediteerde scopes.
- Creëer een omgeving voor nauwe samenwerking tussen de patholoog en de KMBP binnen de afdeling pathologie, waarbinnen beiden vanuit eigen expertise en verantwoordelijkheden werken.

- Stel als KMBP en patholoog gezamenlijk de strategie op van de moleculaire diagnostiek in afstemming met behandelaren en in lijn met de strategie van het oncologische ziekenhuisbeleid.
- Maak als KMBP en patholoog gezamenlijk de keuze voor de meest geschikte test om de aangevraagde biomarkers te bepalen, waarbij de adviezen van cieBOD gevolgd worden.
- Borg de beschikbaarheid van alle noodzakelijke moleculaire bepalingen binnen het regionetwerk (voor zeldzame testen supra-regionaal), leg afspraken van prestatiecriteria voor uitbesteed onderzoek vast middels een Service Level Agreement en evalueer deze met een regelmatig interval.
- Geef de eerste uitslag van moleculaire diagnostiek binnen 10 werkdagen door (bij minimaal 80% van de uitgevoerde tests, van aanvraag in het laboratorium tot en met de geautoriseerde rapportage aan aanvragende behandelaar).
- Borg de aanwezigheid van bio-informatische expertise, in ieder geval wanneer complexe diagnostiek (*i.e.* LDT, waarin gebruik wordt gemaakt van PCR en/of sequencing technieken waarbij een hoog risico bestaat op foutgevoeligheid met klinische consequenties) op de afdeling wordt verricht.

Patholoog:

- Blijf up-to-date met de klinische relevante biomarkers behorende bij het eigen aandachtsgebied in diagnostische en therapeutische setting.
- Maak de keuze voor de bepaling van de juiste biomarkers bij de tumor, conform de vastgestelde richtlijnen (*i.e.* LMKNT, richtlijnendatabase.nl).
- Integreer de interpretatie van het moleculaire resultaat in het pathologieverslag in de context van de specifieke vraagstelling en de histo- en/of cytopathologische bevindingen en geef dit verslag vrij middels autorisatie.
- Borg kennis rondom moleculaire diagnostiek interpretatie en integratie bij de opleiding van pathologen.

KMBP:

- Blijf up-to-date op het gebied van moleculaire targets en testen in diagnostische en therapeutische setting
- Zie toe op de correcte uitvoering van de moleculaire analyses en interpreteer de resultaten.
- Beschrijf, in algemene bewoording, bij een therapeutische aanvraag de correlatie tussen de gevonden moleculaire bevindingen en de (algemene) respons op therapie in de context van de specifieke vraagstelling, inclusief advies voor het betrekken van de MTB.
- Versla moleculaire resultaten via de PPM voor verslaglegging van de moleculaire diagnostiek in het pathologieverslag en houd hierbij de richtlijn "Verslaglegging moleculaire diagnostiek" in acht

Literatuur

- College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Medische tests (stand van de wetenschap en praktijk). Jan 2011. Beschikbaar via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>
- Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD). Adviezen. 2023. Beschikbaar via:
<https://pathology.nl/ciebod/>
- Federatie Medisch Specialist (FMS). Model algemeen visitatiereglement. 2018. Beschikbaar via:
https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_Model-algemeen-visitatiereglement_v01.pdf
- International Organization for Standardization (ISO). 15189:2022 Medical laboratories — Requirements for quality and competence. 2022. Beschikbaar via: <https://www.iso.org/standard/76677.html>
- Landelijke Visitatie Commissie van de NVVP. Waarderingsystematiek voor kwaliteitsvisitatie Pathologie. 2019. Beschikbaar via: <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2020/01/190411-Herziene-Waarderingsystematiek-vastgesteld.pdf>
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets. 2023. *Op moment van het schrijven van dit advies nog niet openbaar beschikbaar*
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn Verslaglegging Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie – update 2021. 2021. Beschikbaar via https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/11/Richtlijn-Verslaglegging-Moleculaire-Diagnostiek-2021_def.pdf
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Advies Revisie Bewaartermijnen. 2020. Beschikbaar via: <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/08/NVVP-201103-Advies-bewaartermijnen-2.0.pdf>
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) en Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Adviezen projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek: Tabel 3 Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in (tumor)weefsel. 2021. Beschikbaar via:
<https://www.vkgn.org/files/8666/20211006%20Adviezen%20projectgroep%20tumor-%20en%20erfelijheidsdiagnostiek%20definitief.pdf>
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek. *Verwacht september 2023.*

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar 1 tot 3 jaar > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijk voor acties	Overige opmerkingen
Algemeen	Vanuit de inhoud van deze kwaliteitsstandaard wordt geen budgettaire impact voor het makro kader verwacht						
Borgen beschikbaarheid noodzakelijke bepalingen	<1 jaar	Hangt af van de (organisatie van) financiering om noodzakelijke testen uit te voeren.	Service Level Agreements met referentielaboratoria Minimaal noodzakelijke bepalingen worden gedefinieerd in de LMKNT. Tevens dienen de vigerende richtlijnen gevolgd te worden. De bijbehorende testen voor de targets worden opgesteld door de cieBOD en moeten beschikbaar zijn voordat pathologieafdelingen dit geheel kunnen inrichten	Sterke samenwerking tussen pathologieafdelingen en referentielaboratoria nodig	1. Behorende test bij verschillende targets beschikbaar stellen 2. Service Level Agreements afsluiten	1. Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD) 2. Pathologie afdelingen	
Doorlooptijd 10 dagen bij minimaal 80% van de uitgevoerde tests	<1jaar	Geen	Inzicht in eigen performance	Onvoldoende beschikbaarheid apparatuur en FTE binnen individuele afdelingen	Verdere aansluiting in pathologienetwerk	Pathologie afdelingen	
Borgen bio-informatische expertise bij LDT	<1 jaar	Enigszins	Voldoende beschikbaarheid bio-informatische expertise	Tekort aan financiële middelen	Bio-informatische expertise organiseren en verdere aansluiting pathologienetwerk	Pathologie afdelingen	
Alle aanbevelingen voor de patholoog	<1 jaar	Geen	Motivatie om kennis en kunde up-to-date te houden, beschikbaarheid LMKNT		Is reeds conform huidige praktijk	Patholoog/ NVVP	
Aanbeveling 1 t/m 3 voor de KMBP	<1 jaar	Geen	Motivatie om kennis en kunde up-to-date te houden, beschikbaarheid adviezen cieBOD		Is reeds conform huidige praktijk	KMBP/ NVVP	De KMBP-opleiding en de financiering hiervan wordt momenteel uitgezocht en ingericht. Overleg met de NFU en NVZ is hiervoor nodig

<p>Aanbeveling KMBP: Versla moleculaire resultaten via de PPM in het pathologieverslag</p>	<p><3 jaar</p>	<p>Aan het inrichten zijn kosten voor IT-experts en bio- informatici verbonden</p>	<p>Inzicht in huidige onwerkbaarheden en financiële ondersteuning voor adequate inrichting</p>	<p>Financiering</p>	<p>1. Een werkgroep dient in het leven te worden geroepen die inventariseert wat nodig is om de PPM (landelijk) werkbaar te maken 2. De ingestelde werkgroep moet in overleg met PALGA om de (on)mogelijkheden van de geïntariseerde benodigdheden te bespreken en te implementeren</p>	<p>NVVP (EMP)</p>	
--	-------------------	--	--	---------------------	---	-------------------	--

Module Samenwerking in het ziekenhuis

Inleiding

Moleculaire diagnostiek is niet een taak voor de afdeling pathologie alleen. Enerzijds is goede samenwerking binnen het ziekenhuis noodzakelijk met de zorgverleners die moleculaire diagnostiek aanvragen en verder gaan met de uitslag ervan. Anderzijds moeten er goede afspraken zijn met mogelijke externe leveranciers van producten of diensten rondom moleculaire diagnostiek. De organisatie hiervan kan nog wel eens uitdagingen bieden. Deze module gaat in op de organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek rondom de patiënt binnen het ziekenhuis.

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de moleculaire pathologie diagnostiek binnen het ziekenhuis te worden georganiseerd voor wat betreft:

- Aanvraag en inzet moleculaire diagnostiek (incl. verantwoordelijkheden)
- Samenwerkingen andere specialisten (incl. rondom liquid biopsy)
- Opzet en samenstelling MDO's
- Informatievoorziening richting de patiënt

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Aanvragen van moleculaire diagnostiek

Moleculaire diagnostiek wordt uitgevoerd voor verschillende medische disciplines met verschillende onderliggende vraagstellingen.

Bij diagnostische vraagstelling kan de moleculaire analyse helpen bij het stellen van de definitieve diagnose. Deze analyses worden met name geïnitieerd door de patholoog zonder overleg met de betrokken behandelaar.

In het geval van moleculaire diagnostiek met therapeutische doeleinden (predictieve testen) is de diagnose (inclusief het pathologie deel) in het grootste deel van de gevallen al bekend. Het doel van deze predictieve testen is het identificeren van moleculaire targets die gericht behandeld kunnen worden of het identificeren van contra-indicaties van bepaalde behandelingen. Het aanvragen van deze therapeutische/predictieve analyses valt onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts, omdat hij/zij de klinische status en behandelwensen van de patiënt kent, en op basis daarvan kan inschatten of selectie voor *personalised medicine* nodig en haalbaar is. De aanvraag voor therapeutische doeleinden dient ten minste de klinische diagnose omtrent primaire origine met stadium te bevatten en de therapeutische vraagstelling.

Het is raadzaam om tussen de afdeling pathologie en de aanvragend behandelend arts afspraken te maken bij welke diagnoses indicatieve moleculaire testen reflexmatig kunnen worden verricht. Met reflexmatig testen wordt bedoeld het automatisch inzetten van tests zonder noodzakelijk overleg in specifieke situaties (bekend tumorstadium) of bij specifieke (sub)diagnoses, en is vastgelegd binnen lokale afspraken. Reflexmatig testen volgt altijd pas na diagnosestelling en na histologische/cytologische classificatie en stadiëring. Dit kan grote meerwaarde hebben voor doorlooptijd van de moleculaire diagnostiek (binnen het kader van zinnige en zuinige zorg). Indien moleculaire diagnostiek niet relevant geacht wordt vanwege klinische overwegingen dan dient afstemming plaats te vinden tussen behandelaar en patholoog. Dit soort afspraken maken deel uit van het bijbehorende zorgpad en kunnen de doorlooptijd verkorten en verkleinen de kans dat bepaalde analyses vertraging oplopen.

In het geval van therapeutische vragen over resistentiepatronen en nieuwe behandeltargets dient de aanvraag, aanvullend op de diagnose en de vraagstelling ook het volgende te bevatten: de tumorsoort, informatie over het eerdere behandeltraject (chemotherapie, radiotherapie, specificatie targeted therapie) en indien mogelijk gewenste targets. Deze informatie is van groot belang voor een juiste interpretatie van de gegenereerde moleculaire data en een adequate en passende conclusie.

Inzetten van moleculaire diagnostiek

De afdeling pathologie is ervoor verantwoordelijk dat alle moleculaire diagnostiek te allen tijde beschikbaar is zodat deze volgens indicatie voor iedere patiënt kan worden uitgevoerd. Wanneer een moleculaire test of biomarker analyse niet intern uitgevoerd wordt, dient deze volgens gemaakte afspraken uitgestuurd te worden naar een extern pathologie laboratorium of een andere moleculaire diagnostiek faciliteit bij voorkeur binnen het netwerk. Zeldzame testen die gecentraliseerd in het land worden uitgevoerd kunnen supragregionaal georganiseerd worden. Bij het aanvragen van extern uit te sturen testen blijft bovenstaande werkwijze voor het aanvragen van moleculaire diagnostiek gehandhaafd.

Voor iedere moleculaire test dient het te analyseren materiaal te voldoen aan een aantal minimale voorwaarden waaronder hoeveelheid en percentage laesionele cellen (tumor percentage). De voorwaarden van minimale tumorpercentage en hoeveelheid DNA-input kunnen verschillen per test en deze gegevens zijn beschikbaar via het uitvoerende laboratorium. Indien er lokaal geen geschikt materiaal beschikbaar is voor de moleculaire analyse wordt er in de PALGA-database gekeken welke materialen er aanwezig zijn op externe pathologie afdelingen, en wordt overlegd of deze geschikt zijn voor de huidige vraagstelling, en zo nodig worden deze opgevraagd (module Afdeling en het laboratorium).

Vanuit de klinische specialisten wordt materiaal ingezonden voor diagnostiek en/of moleculaire analyse. Deze kan sterk verschillen in kwaliteit en hoeveelheid. De kliniek is op de hoogte van de minimale vereisten, is verantwoordelijk voor de beschikbaarheid van geschikt materiaal en moet zich optimaal inspannen om dit te verkrijgen en dient hier ook feedback op krijgen om dit te optimaliseren. In de gevallen waar geen geschikt (of suboptimaal) materiaal beschikbaar is voor de moleculaire analyse overlegt de patholoog of KMBP met de aanvrager – voordat de test wordt ingezet (zinnige en zuinige zorg) – of de aanvraag vervalt, of er nieuw materiaal afgenomen en ingestuurd kan worden, of dat het aanwezige materiaal toch gebruikt gaat worden ondanks de beperkingen die dat met zich meebrengt. Indien er alleen suboptimaal materiaal beschikbaar is, kan voor een andere techniek worden gekozen waar het materiaal wel geschikt voor is maar waarmee mogelijk minder targets geanalyseerd kunnen worden, of voor de initiële techniek waarbij de kans op fout-negatieve uitslagen bestaat. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan FISH of immunohistochemische analyse voor één of een beperkt aantal targets in plaats van RNA-gefusie analyse bij een sample met weinig resterend weefsel of een sample met een laag tumorcelpercentage. Hierbij dient afgesproken te worden of de negatieve bevindingen bij een dergelijke suboptimale analyse gerapporteerd worden als “niet te beoordelen” of als “negatief met kans op een fout negatieve uitslag”. De klinische implicaties van het afgesproken format dienen duidelijk te zijn bij de aanvragers. Om verwarring en foute interpretaties te voorkomen wanneer patiënten binnen de regio worden doorverwezen dienen hierover binnen de regio afspraken gemaakt te worden.

De patholoog en de KMBP hebben ieder hun eigen rol bij het in gang zetten, beoordelen en rapporteren van moleculaire diagnostiek. Verdere uitwerking rondom het aanvragen van moleculaire diagnostiek staat in de module Afdeling en het laboratorium.

Samenwerking tussen de pathologie en de genetica

Wanneer bij moleculaire analyses die via de afdeling pathologie verlopen aanwijzingen worden gevonden aangaande mogelijke predispositie voor (een erfelijke vorm van) kanker (NVVP, VKLG en VKGN; 2021), volgt contact met de afdeling genetica (van een erkende instelling volgens Wet medische bijzondere verrichtingen, WMBV). De moleculaire bevindingen worden door de betrokken KMBP besproken met de LSKG. De afdeling pathologie rapporteert de bevindingen (met eventuele adviezen) aan de behandelaar. In complexe gevallen kan het opportuun zijn de hoofdbehandelaar contact te laten opnemen met de klinisch geneticus. Het is daarbij de verantwoordelijkheid van de behandelaar om de wensen van de patiënt over het wel of niet geïnformeerd worden over eventuele aanwijzingen voor een erfelijke aanleg in te willigen, en ook om de bevindingen en het klinisch traject terug te koppelen aan de huisarts (volgens richtlijn informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek; VKGN, 2023).

In samenwerking tussen NVVP, VKGL, en VKGN is een adviesdocument opgesteld met betrekking tot diagnostiek op het grensvlak van de pathologie en de genetica. Hierin is een classificatie opgesteld in relatie tot de kans op relevante kiembaanvarianten (verdeeld over categorie A t/m D (NVVP, VKGL en VKGN; 2021)). Voor categorie A analyses is de kans op het detecteren van klinisch relevante varianten die reeds in de kiembaan aanwezig zijn uiterst laag (<1% kans op kiembaanvariant). Dit komt omdat (veruit de meerderheid van) de onderzochte genen niet geassocieerd zijn met een erfelijk tumor syndroom en/of de kans op een kiembaanorigine van de mutaties nihil is. De samenwerking tussen KMBP en LSKG kan zich hierbij beperken tot het inwinnen van advies over interpretatie van varianten. Bij categorie B analyses (1 tot 5% kans op een klinisch relevante kiembaanvariant) is het efficiënt detecteren van eventuele kiembaanvarianten in de tumor essentieel voor het beantwoorden van de klinische vraag. Idealiter voldoet de tumortest aan de kwaliteitscriteria die gesteld worden aan het detecteren en interpreteren van een kiembaanvariant. Echter, in tegenstelling tot kiembaan diagnostiek, is de moleculaire pathologie meeromvattend en is de maximaal te behalen gevoeligheid afhankelijk van het tumorcelpercentage en de DNA kwaliteit. In de rapportage (NVVP, 2021) worden de test- en weefselkarakteristieken beschreven, zodat deze voor de LSKG te allen tijde inzichtelijk zijn en er op basis daarvan vastgesteld kan worden of er een aanvullende kiembaan test nodig is. Nauwe samenwerking tussen KMBP en LSKG, vastgelegd in een SLA of samenwerkingsovereenkomst is essentieel voor het benutten van elkaars expertise en (data)infrastructuur. De uitvoerder van de moleculaire diagnostiek kan een extern laboratorium zijn of afdeling pathologie van een ander ziekenhuis. Van belang is dat de uitvoerder voldoet aan de eisen die in deze standaard zijn beschreven. Bij categorie C analyses betreft het patiënten, die op grond van de bij hen gediagnosticeerde tumor altijd een indicatie hebben voor een kiembaantest, welke hen niet meer hoeft te worden aangeboden als er geen klinisch relevante varianten in de tumor worden gevonden. Het is essentieel dat de tumortest voldoet aan de kwaliteitscriteria die gesteld worden aan het detecteren van een kiembaanvariant, zodat bij het niet-detecteren van een variant in de tumor een specifieke kiembaananalyse op bloed kan worden vermeden. Deze analyses vervangen een geïndiceerde kiembaantest op bloed en voorkomen hiermee dubbel diagnostiek. Bij categorie D analyses waarbij naast DNA uit tumormateriaal ook DNA uit normaal weefsel of bloed wordt geanalyseerd, worden klinisch relevante kiembaanvarianten

als zodanig geïnterpreteerd en gerapporteerd. Hiervoor is expliciete toestemming van de patiënt of diens vertegenwoordiger nodig. Zowel categorie C als D diagnostiek worden uitgevoerd in een ziekenhuis met WBMV-vergunning, waarbij de taakverdeling tussen de afdelingen pathologie en genetica dient te worden afgestemd, en waarbij minimaal geborgd dient te zijn dat de testspecificaties en de variant-interpretatie van de tumorpredispositiegenen afgestemd worden met de LSKG (NVVP, VKGL en VKGN; 2021).

Samenwerking omtrent de liquid biopsy

Vakgebied overstijgende moleculaire diagnostiek, zoals bij liquid biopsy (waarbij moleculaire diagnostiek wordt toegepast op circulerend tumor DNA/RNA uit bijvoorbeeld plasma of andere lichaamsvloeistoffen), wordt in samenspraak tussen de verschillende laboratoriumspecialisten vormgegeven waarbij kennis van tumorerelateerde moleculaire diagnostiek geborgd moet zijn. Uitslagen van liquid biopsy analyses dienen te allen tijde geïnterpreteerd te worden in de klinische context en de klinische en/of pathologische diagnose. Op welke afdeling liquid biopsy plaatsvindt, verschilt per instelling; dit kunnen zijn een klinisch chemisch laboratorium, pathologie laboratorium, of diagnostisch (hemato-oncologisch) laboratorium. Ongeacht waar liquid biopsy plaatsvindt, dienen de verschillende (medisch) specialisten (i.e. KMBP, patholoog, klinische chemicus en behandelend arts) met elkaar afspraken te maken om deze diagnostiek zó in te richten dat de juiste (therapeutische) conclusies worden getrokken. Voor het kunnen interpreteren in de volledige klinische context is kennis omtrent de moleculaire afwijkingen van de tumor nodig, ongeacht het sample type (domein pathologie). Daarom is samenwerking rondom liquid biopsies met de pathologieafdeling middels een SLA naar analogie van de genetica en erfelijke tumoren nodig voor borging van de kwaliteit.

Wanneer er voor de analyse van liquid biopsy gebruik wordt gemaakt van technieken waarmee ook (mogelijke) kiembaanbevindingen aan het licht kunnen komen is, in analogie met analyses op weefsel of cellen, een nauwe afstemming met de genetica nodig. Hiervoor kan dezelfde categorie-indeling (categorie A t/m D) gebruikt worden als voor de analyse op celmateriaal. De mogelijkheid tot het uitvoeren van een moleculaire analyse op liquid biopsies zijn geborgd in het regionaal pathologisch netwerk.

Multidisciplinaire samenwerking binnen het ziekenhuis

De uitslag van de moleculaire diagnostiek wordt vastgelegd in het pathologieverslag zoals beschreven in de module Afdeling en het laboratorium. De behandelend arts neemt kennis van de moleculaire uitslag en integreert dit indien van toepassing in het behandelplan. Volgens lokale afspraken wordt de uitslag besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Indien er hierbij sprake is van een minder frequent voorkomende afwijking (incidentie <5%¹) of indien de behandelopties niet eenduidig zijn, dient de patiënt volgens (lokale) afspraken aangemeld te worden bij de (regionale) Moleculaire Tumor Board (MTB). Eenduidige afspraken over wie de aanmelding doet en welke uitzonderingen er (kunnen) zijn (bijvoorbeeld eenduidige ALK-translocaties worden niet in MTB besproken), dienen binnen het regionaal netwerk aanwezig te zijn. De verdere uitwerking van MTB's staat in de module Regionale Samenwerking.

¹ Lokaal kan afgesproken worden of er afwijkingen zijn met een lage incidentie (<5%) waarvan het behandeladvies eenduidig is en bespreking in een MDO voldoet.

Moleculaire diagnostiek binnen het reguliere MDO; opzet en samenstelling

Een MDO is een multidisciplinair overlegorgaan waarin patiëntcasuïstiek door zorgverleners worden ingebracht volgens geldende SONCOS-richtlijnen. Het inbrengen van casuïstiek met moleculaire uitslagen in het MDO gebeurt volgens lokale afspraken. Een patholoog (met betreffend aandachtsgebied) dient in lijn met de SONCOS-normen aanwezig te zijn; een KMBP hoeft niet bij een MDO aan te schuiven indien de patholoog voldoende op de hoogte is van de implicaties van de moleculaire bevindingen. Echter, indien gewenst kan de KMBP ook op verzoek bij het MDO aansluiten. Uitslagen van de MTB worden teruggekoppeld in een MDO. De behandelaar legt uitkomsten van het MDO vast in het EPD van de patiënt. De terugkoppeling van de bespreking en adviezen uit het MDO aan de patiënt ligt bij de hoofdbehandelaar.

Informatievoorziening richting patiënt rondom moleculaire diagnostiek

Alle patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld door de behandelaar dat moleculaire diagnostiek kan worden uitgevoerd op de tumor, maar hoeven hierover het algemeen geen expliciete toestemming voor te geven. Indien er een verhoogde kans (>1%) is op varianten die mogelijk uit de kiembaan afkomstig zijn en geassocieerd zijn met een erfelijke aanleg, dient de behandelaar de patiënt hierover in te lichten en te handelen conform de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek ([VKGN, 2023](#)).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste uit de samenwerking in het ziekenhuis voor de patiënt, is hoe hij/zij geïnformeerd wordt. Het doel van moleculaire pathologie diagnostiek is het bijdragen aan het stellen van een correcte diagnose, en/of het identificeren van de meest beloftevolle behandeling. Het aanvragen van moleculaire diagnostiek voor analyse van de tumor valt daarmee in principe onder goede zorgverlening, en derhalve hoeft er niet expliciet met de patiënt besproken te worden of hij/zij de wens heeft tot testen (bijv. analoog aan aanvraag bloed prikken door huisarts en analyse daarvan bij vermoeidheidsklachten). Wel wordt de patiënt geïnformeerd dat moleculaire diagnostiek kan worden uitgevoerd op de tumor. Juist het bespreken van een wens tot wel of niet testen zou onderscheid kunnen creëren tussen patiënten op basis van kennis en gezondheidsvaardigheden, bovendien kan de wens van de patiënt tijdens het verloop van de ziekte veranderen. Daarom zou de focus van het gesprek tussen patiënt en zorgverlener moeten liggen op de mogelijke behandeling en of deze past bij de patiënt, met daaraan te koppelen het wel of niet uitvoeren van moleculaire diagnostiek. Wanneer de kans bestaat (> 1%) dat er bij de moleculaire diagnostiek aanwijzingen voor een erfelijke variant voor kanker aan het licht kunnen komen dan dient de patiënt hierover geïnformeerd te worden. Voor de wijze van informeren wordt verwezen naar de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek ([VKGN, 2023](#)).

Kosten (middelenbeslag)

De organisatorische aspecten van samenwerking in het ziekenhuis met betrekking tot moleculaire diagnostiek beslaan vooral de afstemming tussen de afdelingen pathologie, de afdelingen van de (hoofd)behandelaars (bijvoorbeeld oncologen of longartsen) en genetica, en het houden van MDO's. Het kader binnen deze module sluit grotendeels aan bij de klinische praktijk, en zal om die reden niet leiden tot een grote toename van kosten. Implicaties hiervan komen aan de orde in de module Regionale samenwerking.

Wat wel tot hogere kosten zal leiden, is de algemene vergrijzing onder de bevolking, met als gevolg een absolute toename van het aantal tumoren (onder andere door overleving met

meerdere maligniteiten per patiënt). Bovendien neemt het aantal te analyseren targets toe dat per tumor dient te worden geanalyseerd, en worden analyses naar voren geschoven in het behandeltraject (eerdere lijnen van behandeling). Bij meer patiënten zal dus moleculaire diagnostiek worden uitgevoerd en er zullen meer moleculaire aangrijpingspunten worden gevonden waarvoor targeted therapie ingezet kan worden.

Naarmate testen uitgebreider en meer worden zullen er meer KMBP nodig zijn voor de correcte interpretatie van de moleculaire resultaten. Ook zullen de overleggen toenemen en ook het aantal aanmeldingen voor het MDO en MTB; hiervoor zijn dan ook meer KMBP nodig alsmede (tijd van) behandelaars en pathologen. Dit alles zal leiden tot hogere organisatorische kosten. Bij vaker en uitgebreider testen komen ook vaker aanwijzingen voor een erfelijke aanleg aan het licht, waarbij vaker beroep wordt gedaan op genetische counseling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De organisatorische aspecten van samenwerking in het ziekenhuis, zoals benoemd in deze module, sluiten grotendeels aan bij de huidige gang van zaken. De kwaliteitsaanbevelingen zijn breed toepasbaar binnen de bestaande variatie, en borgen de kwaliteit van zorg voor patiënten in Nederland. De grootste uitdaging ligt momenteel in het scheppen en vastleggen van heldere afspraken tussen de verschillende stakeholders.

Met betrekking tot de inkoop van moleculaire diagnostiek, dienen de beroepsgroep pathologie en de verschillende behandelaren op de hoogte te zijn van de toekomstige/verwachte veranderingen en deze te agenderen. In de keten moet een continue dialoog zijn over de mogelijkheden en het aanbod voor testen en therapie, om aanvragers, behandelars, en inkopers geïnformeerd te houden. Alle betrokken zorgprofessionals hebben de verantwoordelijkheid om nieuwe mogelijkheden van moleculaire diagnostiek tijdig met de afdeling inkoop te bespreken, om ervoor te zorgen dat budget hiervoor beschikbaar wordt gesteld (voor zowel het uitvoeren van diagnostiek als de daaraan gekoppelde behandeling).

Aanbevelingen

Algemene principes:

Handel conform de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek.

Ziekenhuisbreed:

- Leg afspraken binnen het ziekenhuis en laboratorium vast over het reflexmatig (automatisch zonder noodzakelijk overleg) inzetten van tests – na histologische/cytologische classificatie en stadiëring – in gedefinieerde situaties (binnen de kaders van de richtlijnen).
- Bespreek ook de moleculaire bevindingen per patiëntencasus in het MDO en escaleer richting MTB indien noodzakelijk. Handel daarnaast in het MDO conform geldende normen zoals SONCOS.
- Maak afspraken ten aanzien van verantwoordelijkheden en werkwijze middels Service Level Agreements tussen alle partijen (uitvoerder van moleculaire diagnostiek en genetica) die betrokken zijn bij casussen met aanwijzingen voor mogelijke erfelijke aanleg bij moleculaire tumortesten.

- Betrek bij het trekken van (therapeutische) conclusies van liquid biopsy analyses de pathologie afdeling gezien de tumorspecifieke expertise.
- Verschaf inzicht in moleculaire diagnostiek op basis van ontwikkelingen in diagnostiek en therapeutische mogelijkheden, o.a. ten behoeve van zorginkoop, en evalueer deze prognoses.

Behandelaar:

- Vraag moleculaire pathologie aan conform de adviezen in de oncologische multidisciplinaire richtlijnen, rekening houdend met de behandelwensen en fitheid van de patiënt.
- Maak een eenduidig interpreteerbare aanvraag ten behoeve van moleculaire diagnostiek, inclusief eventuele eerdere therapie, klinische diagnose en (indien mogelijk) gewenste targets.
- Zorg voor aanmelding van patiënten in het MDO en/of de MTB, afhankelijk van lokale/regionale afspraken en wees aanwezig of vertegenwoordigd bij de bespreking.
- Leg de adviezen van het MDO en MTB vast in het EPD van de patiënt.
- Licht de patiënt in conform richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek.

Patholoog:

- Overleg met de behandelaar of er behoefte is om afspraken te maken over het reflexmatig inzetten van moleculaire diagnostiek voor therapeutische doeleinden.
- Overleg met de behandelaar de eventuele vervolgstappen (met bijkomende nadelen of beperkingen) indien er geen geschikt materiaal voor moleculaire diagnostiek voorhanden is (bijvoorbeeld aanleveren nieuw materiaal of testen op het aanwezige suboptimale materiaal).

KMBP:

- Maak afspraken met pathologen en behandelaren over hoe om te gaan met resultaten van testen die zijn uitgevoerd onder suboptimale condities en rapporteer deze expliciet. Geef daarbij de specifieke beperkingen in interpretatie duidelijk weer.
- Adviseer de behandelaar om de patiënt aan te melden voor de MTB volgens criteria zoals gesteld is in module Regionale samenwerking of meld de patiënt zelf hiervoor aan.
- Neem contact op met de LSKG bij bevindingen in de context van erfelijke tumoren en leg deze consultatie vast in de verslaglegging van het moleculaire deel.

Literatuur

- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn Verslaglegging Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie – update 2021. 2021. Beschikbaar via https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/11/Richtlijn-Verslaglegging-Moleculaire-Diagnostiek-2021_def.pdf
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) en Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Adviezen projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek: Tabel 1 Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in (tumor)weefsel. 2021. Beschikbaar via: <https://artsengenetica.nl/info/leidraad-voor-verwijzing-na-dna-onderzoek-tumorweefsel>

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek. *Verwacht september 2023.*

Implementatieplan

	Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie < 1 jaar 1 tot 3 jaar > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	Algemeen: vanuit de inhoud van deze Kwaliteitsstandaard wordt geen budgettaire impact voor het makro kader verwacht.							
Ziekenhuisbreed	Afbakenen onderwerp en aanwezigen MDO ziekenhuisbreed	<1 jaar	Geen	Goede samenwerking tussen verschillende specialismen	Onenigheid over rolverdeling en eigenaarschap van casuïstiek	Afspraken over inrichting MDO maken	Betrokken zorgverleners in de moleculaire diagnostiek	
	Afspraken middels SLA vastleggen tussen afdeling pathologie en genetica over aanwijzingen voor mogelijke erfelijke aanleg bij moleculaire tumortesten	<1 jaar	Hangt af van financieringssysteem	Goede samenwerking en mogelijkheid SLA tussen afdelingen genetica en pathologie binnen universitaire medische centra/AVL en afdelingen pathologie van perifere ziekenhuizen	Onenigheid over verantwoordelijkheid en eigenaarschap van casuïstiek en bereidheid aangaan van SLA	Heldere kaders stellen voor taken en verantwoordelijkheden	Afdeling pathologie en genetica, evt. andere betrokken partijen	
	Betrekken afdeling pathologie bij interpretatie liquid biopsy	<1 jaar	Beperkt	Goede samenwerking	Onenigheid over rolverdeling en eigenaarschap van casuïstiek	Heldere kaders stellen voor taken en verantwoordelijkheden	Afdeling pathologie, oncologie, en klinische chemie	
	Jaarlijkse projectie opstellen van aanpassingen in MD t.b.v. zorginkoop, inclusief afspraken maken met betrekking tot reflexmatig testen	1-3 jaar	Beperkt	Continue dialoog over de mogelijkheden en het aanbod voor testen en therapie in de keten (aanvragers, behandelaars en inkopers)	Onvoldoende op de hoogte te zijn van de toekomstige/verwachte veranderingen	Zorgen dat beroepsgroepen pathologie en behandelaars op de hoogte blijven van MD ontwikkelingen, en deze agenderen	Beroepsgroep pathologie, behandelaars, ketenpartners	Het doel is om te zorgen dat afdeling inkoop een budget voor het uitvoeren van diagnostiek en de daaraan gekoppelde behandeling beschikbaar kan stellen
Behandelen	Aanvragen moleculaire pathologie conform oncologische richtlijnen,	<1 jaar	Geen	Kennis bij behandelaar van richtlijnen en	1. Onvoldoende disseminatie van richtlijnen	1. Geüpdatete richtlijnen onder de aandacht brengen	1. Werkgroepen oncologische richtlijnen/	

	Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie < 1 jaar 1 tot 3 jaar > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	via een eenduidige aanvraag met eerdere therapie, klinische diagnose en gewenste targets			informatie benodigd voor aanvraag	2. Onvoldoende duidelijkheid over inhoud aanvraag	2. Eisen voor aanvraag onder de aandacht brengen	overkoepelende wetenschappelijke vereniging 2. afdeling pathologie	
	Aandragen casus in MDO of MTB en aanwezigheid bespreking	<1 jaar	Hangt af van financiering MDO en MTB	Kennis bij behandelaar van afspraken over indicatie voor MDO, ruimte (tijd en financieel) om aanwezig te zijn	1. Onvoldoende disseminatie van lokale/regionale afspraken 2. Onvoldoende middelen voor deelname MDO	1. Afspraken hervindbaar beschikbaar stellen 2. Ruimte beschikbaar stellen voor aanwezigheid MDO van behandelaren	Ziekenhuisorganisatie/ regionetwerk	
Patholo	Overleg met behandelaar over reflexmatige aanvraag	<1 jaar	Geen	N.v.t.	N.v.t.	Is reeds conform huidige praktijk	Patholoog	
KMBP	Afspraken met pathologen en behandelaren over testen in suboptimale omstandigheden	<1 jaar	Geen	Goede communicatieve vaardigheden	Onenigheid over handelen	Heldere consensusregels opstellen (Is reeds conform huidige praktijk)	KMBP, patholoog, behandelaar	

Module Regionale samenwerking

Inleiding

Door de toenemende inzet van bredere moleculaire diagnostiek, worden ook zeldzame of onbekende, maar mogelijk activerende moleculaire veranderingen gevonden. Hierdoor wordt de klinische interpretatie van moleculaire data steeds complexer en is er een noodzaak tot een goede regionale samenwerking.

De eerste plaats van regionale samenwerking is in de oncologische netwerken en met name in de multidisciplinaire overleg (MDO)-setting. Hierin zijn de diverse specialismen vertegenwoordigd en worden de patiënten besproken inclusief eventuele moleculaire bevindingen. Bij complexe bevindingen, die zeldzaam of niet eenduidig zijn, wordt hiernaast expertise gevraagd van de Moleculaire Tumorboard (MTB) en teruggekoppeld aan het MDO.

Door expertise te verenigen in een MTB, kan een betere duiding van de moleculaire resultaten plaatsvinden, waardoor gunstigere klinische uitkomsten worden behaald (Larson, 2021). Echter, een goed georganiseerde regionale samenwerking en samenspel met de MDO's is hierin essentieel. Een eerste verkenning voor de organisatie en inrichting van MTB's is al verricht binnen het PATH-project (Predictieve Analyse voor Therapie, Radboud UMC).

Het uitgangspunt is dat alle patiënten, onafhankelijk van de regio, toegang hebben tot alle noodzakelijke diagnostiek en een goede interpretatie daarvan. Kwaliteitseisen met betrekking tot moleculaire pathologie diagnostiek in de regionale samenwerking ontbreken grotendeels. Zo heeft nog niet iedere afdeling pathologie/laboratorium toegang tot een MTB geëffectueerd voor alle relevante tumortypen, en formele afspraken over een feedback termijn van MTB's ontbreken vaak.

In deze module worden aanbevelingen gedaan hoe regionale samenwerking van moleculaire pathologie, waaronder de MDO's en de MTB, eruit dient te zien.

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de moleculaire pathologie diagnostiek in de regio te worden georganiseerd voor wat betreft:

- Regionale afstemming van de MDO's met afspraken over consultatie MTB's
- Organisatie en toegang tot moleculaire pathologie diagnostiek in de regio
- Werkwijze, verslaglegging, samenstelling en werk van de moleculaire tumor board (MTB)
- Borging informatiestroom over moleculaire diagnostiek tot aan behandelend arts (extern).
- De verhouding tussen het MDO en de MTB

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de regio

Toegang tot alle noodzakelijke diagnostiek dient voor elke patiënt onafhankelijk te zijn van het woonadres en van de instelling waar de patiënt voor behandeling terecht komt. De toegang tot diagnostiek verloopt via pathologienetwerken, waarin bepalingen deels in de tweede en deels in de derde lijn worden uitgevoerd. Hierbij geldt: lokaal waar mogelijk en centraal waar noodzakelijk, waarbij het uitgangspunt is dat passende zorg plaatsvindt op de juiste plek.

Netwerkvorming is noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut. Binnen het moleculaire pathologienetwerk werken pathologen en KMBP van alle betrokken centra nauw samen op het gebied van moleculaire diagnostiek, zoals het uitvoeren en interpreteren van de diagnostiek, maar ook aan gezamenlijke bij- en nascholing. De pathologienetwerken kunnen op meerdere wijzen zijn ingericht, maar om de toegang tot alle diagnostiek *geheel* te ondervangen, moet zo veel mogelijk worden aangesloten bij de bestaande netwerken en diagnostische infrastructuur om passende zorg te faciliteren (FMS, 2022). Om passende zorg te leveren en doorlooptijden te behalen (module Afdeling en het laboratorium) is een doelmatige inzet van middelen en diensten noodzakelijk.

Binnen het netwerk wordt moleculaire diagnostiek gezamenlijk efficiënt georganiseerd en wordt onderling goede afstemming bereikt. Hiervoor is binnen het netwerk een werkgroep MD aanwezig waarin per pathologieafdeling met moleculaire diagnostiek één KMBP deelneemt. Indien het ziekenhuis geen KMBP in dienst heeft, of deze niet beschikbaar is, kan een patholoog met uitgebreide kennis van moleculaire diagnostiek deze plek innemen. Binnen deze werkgroep worden afspraken gemaakt omtrent samenwerking op het gebied van moleculaire diagnostiek. De samenwerking in het netwerk is op basis van gelijkwaardigheid tussen alle betrokken partijen. Om verbinding tussen alle ziekenhuizen in het netwerk te bewerkstelligen kan dit netwerk in gezamenlijkheid onderwijs en nascholing geven. Kruisbestuiving van informatie tussen pathologen, KMBP en behandelaars is essentieel voor het verbeteren van de zorg en geeft inzicht in de organisatie van andere afdelingen. Uiteindelijke kwaliteit van zorg is afhankelijk van kennis bij hoofdbehandelaars over de juiste aanvraag om de juiste reden, met de juiste test.

Het netwerk bevat een beperkt aantal pathologieafdelingen waar moleculaire diagnostiek wordt uitgevoerd. Het netwerk kent een regionale MTB – wat in de meeste gevallen betrokken en/of vormgegeven zal worden door een UMC – en in elk ziekenhuis is een tumorspecifiek MDO aanwezig. De MTB betreft een overlegstructuur ten behoeve van kennisdeling en advisering. Het betreft een samenwerking in de regio waarvoor geen SLA opgesteld hoeft te worden. Er worden regionale afspraken gemaakt in de oncologische netwerken over welke diagnostische uitkomsten worden besproken in MDO's en welke (ook) in de MTB's worden besproken. Hierbij dient te worden aangesloten bij de Lijst minimaal klinisch noodzakelijke targets (LMKNT) (NVMO, 2023). De regionale afspraken dienen inzichtelijk te zijn binnen alle disciplines van het oncologische netwerk.

Binnen het netwerk is tenminste één centrum aanwezig dat dient als expertisecentrum MD. Een dergelijk netwerk met expertisecentrum houdt in dat:

- De moleculaire diagnostiek wordt in de volle breedte uitgevoerd (MD1-5) binnen het regionetwerk, waarbij ook zeldzame bepalingen voor specifieke diagnoses en/of therapie-adviezen uitgevoerd kunnen worden. Hiervoor hoeft bij de zeldzame tumoren niet alles verricht te worden binnen de specifieke netwerken en kunnen ook supra-regionale netwerken gevormd worden.
- Er zijn meerdere KMBP betrokken bij het netwerk om voldoende moleculair-technische expertise te waarborgen.
- Uitvoerige technische innovatie vindt met name in het expertisecentrum plaats op het gebied van nieuwe technieken en toepassingen (dit voert verder dan implementatie van nieuwe beschikbare testen, zie module Afdeling en het laboratorium).

- Onderwijs voor KMBP, pathologen, klinici en andere geïnteresseerden binnen het netwerk wordt geïnitieerd door het expertisecentrum, waarbij uit het gehele netwerk wordt bijgedragen.
- Binnen het netwerk of de regio kunnen KMBP en moleculair georiënteerde pathologen een rol spelen bij vervanging van andere KMBP (hierover dienen afspraken gemaakt te worden) binnen de kaders van de gedefinieerde verantwoordelijkheden in de module Afdeling en het laboratorium. Op deze manier gaat het netwerk als team functioneren.
- Binnen een netwerk waarin categorie B, C en/of D diagnostiek wordt verricht, dient er een samenwerking te zijn met een afdeling genetica.

Hoog volume moleculaire diagnostiek kan in meerdere centra binnen het netwerk uitgevoerd worden, waarbij laag volume moleculaire diagnostiek zoveel mogelijk wordt geconcentreerd. Dit wordt in de lokale werkgroep MD afgesproken. Daarnaast dient in het netwerk te worden gekeken of duurdere moleculaire bepalingen gebundeld kunnen worden wanneer dit resulteert in een kostenbesparing en/of vlottere doorlooptijden (FMS, 2022). Hierbij moet er binnen het netwerk gekeken worden naar aanbod en capaciteit, en er moet consensus zijn over de minimaal moleculaire targets met afweging van kosten en doorlooptijd om zoveel mogelijk de juiste zorg op de juiste plaats te kunnen garanderen. Tevens wordt in de werkgroep afgestemd welke innovaties op welke locatie binnen het netwerk plaatsvinden met als doel dit zo effectief mogelijk in te richten. Een verdere efficiëntieslag kan worden behaald door bijvoorbeeld laboratoriumwerkzaamheden niet lokaal maar elders binnen het netwerk uit te voeren, waarbij (een gedeelte van) de analyse en interpretatie lokaal zelfstandig kan worden uitgevoerd. Hierbij is de rol van servicelaboratoria momenteel in ontwikkeling en dienen binnen het netwerk goede afspraken gemaakt te worden over de dienstverlening en de borging van kwaliteit in het gehele traject. Indien ter plekke niet altijd een KMBP aanwezig is, kan deze expertise binnen het netwerk geborgd worden, hetgeen van belang is voor de continuïteit. Op deze manier blijft kennis veelal lokaal aanwezig en hebben pathologen en de kliniek direct toegang tot een KMBP bij vragen.

Het is essentieel dat lokale praktijken voldoende kennis van moleculaire diagnostiek hebben voor de integratie van moleculair diagnostische uitslagen in het pathologieverslag en de bespreking tijdens het MDO, ook als zij zelf geen moleculaire diagnostiek uitvoeren of geen KMBP in dienst hebben. Hiertoe wordt binnen de regio en/of het netwerk kennis op gebied van moleculaire pathologie gedeeld met alle pathologie afdelingen. KMBP en moleculair georiënteerde pathologen binnen het netwerk zijn verantwoordelijk om in overleg te bepalen op welk aandachtsgebied, op welke manier, en met welke frequentie moleculaire informatie gedeeld moet worden (bijvoorbeeld middels een 0-aanstelling of regionaal georganiseerde nascholing).

Als netwerk zijn alle betrokkenen gezamenlijk verantwoordelijk voor het inrichten van de moleculaire diagnostiek en het borgen van de integratie van de moleculair diagnostische uitkomsten in passende behandeladviezen. Kwaliteitscriteria die binnen het netwerk geborgd moeten zijn, zijn onder andere doorlooptijden, evaluatie uitgevallen testen en evaluatie-beoordelingen met de inzendende laboratoria die periodiek plaats dienen te vinden. Ook dient er transparantie te zijn over inter-laboratoriumvergelijkingen (rondzendingen). Bij zorgpaden van zeldzame aandoeningen is de diagnostiek veelal belegd bij een beperkt aantal centra. Binnen het netwerk zouden afspraken moeten worden gemaakt hoe alle patiënten in de regio toegang houden tot deze zorg.

De kennis voor het inrichten van het optimale diagnostische portfolio binnen de regio moet op zijn beurt opgehaald worden uit vakoverstijgende samenwerkingsnetwerken, zoals MDO's en/of MTB's, en door in te spelen op de ontwikkelingen in de richtlijnen, LKMNT en CieBOD. Hiervoor is met name het regionale oncologische netwerk en vanuit de pathologie de inbreng van de expertisegroepen noodzakelijk.

Multidisciplinaire Overleggen (MDO's) en Moleculaire tumor boards (MTB's) binnen de regio

Casuïstiek in het locoregionaal MDO

Het MDO richt zich met name op diagnostiek van patiënten, met als onderdeel hiervan ook de interpretatie en de behandeladviezen van de moleculaire diagnostiek door het multidisciplinaire team. Het niveau van het MDO is geborgd door het werken in aandachtsgebieden waarbij de zorgprofessionals bekwaam zijn om moleculaire diagnostiek op de juiste wijze te interpreteren (SONCOS 2021, NVVP 2016). Indien bevindingen zeldzaam of niet eenduidig zijn dient een bespreking in de MTB plaats te vinden naast het reguliere MDO.

Casuïstiek in de MTB

De MTB is bij uitstek locoregionaal georiënteerd en richt zich met name op casussen met moleculaire veranderingen waarbij de behandelopties niet eenduidig zijn. Dat wil zeggen moleculaire veranderingen die bijvoorbeeld: 1) een afwijkende of zeldzame (incidentie <5%) mutatie betreffen; en/of 2) het onbekend is of deze veranderingen behandelconsequenties hebben; en/of 3) niet zijn vastgelegd in richtlijnen; of 4) anderszins niet eenduidig. Tevens worden analyses van service laboratoria die mogelijk behandelconsequenties hebben in de MTB besproken. MTB's maken concrete afspraken binnen het netwerk met de MDO's (met als basis de geldende richtlijnen) welke patiënten worden besproken gebaseerd op tumortype en moleculaire bevindingen.

Verhouding MDO en MTB

In het locoregionale MDO of lokale oncologie-besprekingen bespreekt de patholoog de moleculaire diagnostiek. Als een moleculaire uitslag is besproken in een MDO, maar de uitslagen liggen buiten de scope van de kennis het MDO, is het advies om de casus tevens te consulteren bij de MTB. Belangrijk is om te beseffen dat het merendeel van de patiënten (geschat op meer dan 95 procent) afdoende besproken wordt in het reguliere MDO en dat slechts voor een zeer kleine groep patiënten een bespreking of aanvullende consultatie in een MTB gewenst of nodig is. In een deel van de zeldzame afwijkingen maar mét eenduidig behandeladvies kan, ten behoeve van efficiëntie, afhankelijk van lokale afspraken, worden besloten dat bespreking in het MDO voldoende is, of dat het als hamerstuk in de MTB kan worden afgehandeld ten behoeve van registratie en follow up (bijvoorbeeld eenduidige ALK translocaties bij therapie-naïeve tumoren of, EGFR-mutaties zoals exon 19 deleties, etc.).

Inrichting en samenstelling

Inrichting

MDO's worden ingericht op basis van de geldende SONCOS-normen voor de diverse disciplines. Uitgangspunt is de aanwezigheid van de medisch specialisten met aantoonbare specifieke expertise in het ziektebeeld (zie voor verdere uitwerking van MDO's de module Samenwerking binnen het ziekenhuis).

MTB's kunnen worden ingericht door de afdeling(en) pathologie, in samenwerking met de klinische specialisten. Binnen de bestaande netwerken en overlegstructuren moeten hierover afspraken worden gemaakt. Het is aan alle betrokken afdelingen van alle disciplines

in de keten van moleculaire pathologie diagnostiek om een MTB te realiseren; het is aan de MTB om dit organisatorisch en op uitvoerbare grond te faciliteren. Een harde eis aan een MTB is dat deze multicenter is georganiseerd met het streven om in de oncologische en pathologische netwerken zo veel mogelijk kennisdeling te laten plaatsvinden. Het is hierbij van belang dat alle hieronder gedefinieerde partijen betrokken zijn (zie kopje Samenstelling). In het netwerk dat de MTB ondervangt moet toegang zijn tot alle mogelijkheden van vergoede zorg, en daarnaast minstens één centrum dat behandeling in studieverband verricht (zoals DRUP en fase 1 studies). In dit soort centra kan mogelijk de MTB worden ondergebracht, wat de (toegang tot) behandelopties buiten de reguliere behandelingen, dat wil zeggen in trialverband of op compassionate use basis, voor de patiënt vergroot.

Binnen elk netwerk dient er plaats te zijn voor bespreking in een MTB van alle tumortypen bij volwassenen. Derhalve wordt idealiter een MTB ingericht die alle tumortypen bedient. Kennis van moleculaire veranderingen is vakgebied-overstijgend, en expertise op het gebied van een bepaalde moleculaire verandering en diagnostische of therapeutische opties kan relevant zijn voor diverse tumortypen (zoals bij een EGFR-mutatie bij een andere tumororigine dan de long). Daarnaast gaat het binnen de besprekingen van de MTB vaak over relatief kleine aantallen patiënten met zeldzame moleculaire veranderingen. Daarom wordt een MTB gericht op alle tumortypen (vooralsnog) als efficiënter ingeschat dan een eigen MTB voor elke tumorgroep, omdat dit integrale kennis(ontwikkeling) faciliteert (bron). Het staat een regio vrij om een MTB in te richten voor een specifieke tumorgroep, zoals bijvoorbeeld longtumoren, zolang alle tumortypen in het oncologisch netwerk kunnen worden bediend, doorlooptijden worden behaald, overlap wordt voorkomen, en kennis- en data-deling tussen de regionale MTB's is bewerkstelligd.

Samenstelling

De vereiste actoren binnen de MTB zijn:

- Behandelend medisch specialist bekend met het tumortype (of een specialist op het gebied van de specifieke mutatie met behandelkennis), bijv. een medisch oncoloog of longarts;
- Patholoog (die van het te bespreken deelgebied en bij voorkeur tevens de patholoog die van de specifieke casus op de hoogte is);
- Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP).

Het heeft de voorkeur om van elk van de bovenstaande experts een tweetal aanwezig te hebben: één die volledig op de hoogte is van de casus en achtergrond van de patiënt of de uitvoer en interpretatie van de diagnostiek, en één met uitgebreide kennis van de tumor of de behandeling (zoals trials die lopen voor dit specifieke tumortype). Deze expertises kunnen ook één individu verenigd zijn.

Op afroep dient een laboratoriumspecialist in de klinische genetica en een klinisch geneticus beschikbaar te zijn, al dan niet door vooroverleg of door fysieke aanwezigheid. Het staat de voorzitter vrij om aanvullende deelnemers voor het overleg van de MTB uit te nodigen indien hij dit van toegevoegde waarde voor de casuïstiek en behandelopties acht (bijvoorbeeld een ziekenhuisapotheker, structureel bioloog, radiotherapeut, of bio-informaticus). Afhankelijk van de gemaakte afspraken in de regio, kunnen desgewenst -mits de wetgeving met betrekking tot privacy in acht nemend-verschillende andere zorgverleners die niet direct betrokken zijn bij de te bespreken casussen ook aansluiten in het kader van innovatie, onderwijs en opleiding, omdat participeren in een MTB een goede manier is van

kennisdelen en op de hoogte te blijven van innovaties (zie module Afdeling en het laboratorium).

Bereikbaarheid

Deelnemers en overige geïnteresseerde en betrokken zorgprofessionals dienen de mogelijkheid te hebben om laagdrempelig aan te sluiten bij het MTB-overleg middels videovergaderen, de wetgeving met betrekking tot privacy in acht nemend. De MTB dient ten minste elke twee weken te vergaderen ten behoeve van de continuïteit en doorlooptijd van zorg. Indien een aanmelding (net) buiten dit tijdsframe van twee weken behandeld kan worden door de MTB, is er een mogelijkheid om de voorzitter een voorlopig advies te laten afgeven met de vermelding dat de casus nog wordt voorgelegd aan de gehele MTB.

Stappenplan tot oordeel MTB

Aanvraag

Elke betrokken zorgverlener kan een casus aandragen voor overleg in de MTB. De *vorm* van aanmelding gebeurt volgens de geldende regionale afspraken. De aanvraag voor het bespreken van een casus in de MTB dient *inhoudelijk* de volgende informatie te bevatten:

- Een afgebakende vraagstelling primair afkomstig uit de diagnostiek of als specifieke vraag vanuit MDO;
- De klinische status van de patiënt met ten minste de WHO performance status;
- De patiënt- en behandelwensen en de familieanamnese;
- Het pathologieverslag bevattend:
 - De gespecificeerde diagnose van de patholoog (en indien van toepassing met overwegingen of differentiaaldiagnose);
 - De gespecificeerde moleculaire data van de tumor: het gen van interesse met specificatie van de regio of het exon, de variant, en de variant allele frequency (VAF) met gecorreleerd tumorpercentage.

Vorbereiding

Gezien de vaak complexe casuïstiek en de veelheid aan betrokken zorgverleners is een goede voorbereiding van belang om de vraagstelling op een efficiënte wijze te beantwoorden. Het is daarom belangrijk om één persoon (of eventueel meerdere personen die rouleren) aan te wijzen om de ingediende casussen te controleren en voor te bereiden voor het overleg in de MTB. Op deze manier kan er efficiënter worden vergaderd. Deze persoon, hierna aangeduid als voorzitter (onderdeel van het vaste MTB-team):

- Controleert de volledigheid aanvraag, zie hierboven;
- Controleert de vraag met de actuele literatuur en verricht vooronderzoek (literatuuronderzoek, openstaande trials);
- Zorgt voor de juiste samenstelling van de MTB om de ingediende vraag te kunnen beantwoorden;
- Zoekt (eventueel) informatie uit de (vooraf) gespecificeerde database² of het een pathogene mutatie betreft voor een eventueel bijkomend tumortype en of dit een target met een specifieke behandeling betreft.

De voorzitter kan (een deel van) deze taken ook delegeren. Voorafgaand aan het overleg van de MTB wordt de door de voorzitter opgestelde bespreeklijst met de volledige informatie, en met vermelding van de betrokken behandelaar tijdig gedeeld met de MTB-leden.

² Databases zijn bijvoorbeeld ClinVar, OncoKB, cBioPortal, My Cancer Genome, 1000 Genomes Browser. De te gebruiken database(s) kan regionaal worden bepaald.

Kwaliteitsstandaard Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie

Overleg MTB

De workflow van de MTB staat weergegeven in het schema van [Koopman \(2021\)](#). Tijdens het overleg van de MTB dient de behandelaar voorbereid aanwezig te zijn om te bewaken of bij de bespreking van zijn aangedragen casus de juiste patiënt- en behandelwensen worden meegenomen. Indien de behandelaar niet aanwezig kan zijn, kan deze de casus overdragen aan een andere zorgverlener of voorzitter. Deze waarnemer dient ook voorbereid te zijn en heeft in de bespreking in de MTB dezelfde bovengenoemde taken.

Verslaglegging

Overkoepelend moet worden genotuleerd wie aanwezig was bij de bespreking van het MTB en de geconcludeerde behandeladviezen, en deze notulen dienen voor de toekomst vindbaar en herleidbaar te zijn. Inhoudelijk dient de verslaglegging van het overleg van de MTB ten minste per casus de diagnose, de moleculaire bevinding(en), en een specifiek patiëntgericht behandeladvies te bevatten. Deze verslaglegging moet ten minste binnen één week geregistreerd worden in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD) door de behandelaar of waarnemer. Afspraken over terugkoppeling en registratie binnen de MTB moeten worden gemaakt als de casus is aangedragen door een externe behandelaar die niet aanwezig was bij de bespreking van de MTB. Na de bespreking wordt de vermelding van welke/locatie MTB en datum aanbevolen voor herleidbaarheid en voorkomen van dubbele diagnostiek.

Tabel 1. De wie, wat, waar, hoe van het MTB*

*Deze tabel geeft een kort overzicht van de organisatie en verantwoordelijkheden van de MTB. Uitgebreide toelichting over de benoemde onderdelen met eventuele aanvullingen en nuances staan vermeld in de tekst van de module Regionale Samenwerking.

Casuïstiek MTB	(zeldzame) moleculaire veranderingen met niet eenduidige behandelopties
Inrichting MTB	Alle afdelingen van alle disciplines in de keten van moleculaire diagnostiek (zie tekst voor meer toelichting)
Organisatie MTB	Binnen een netwerk faciliteert kennisdeling in de oncologische en pathologische netwerken. Dit netwerk is/heeft: <ul style="list-style-type: none">- Multicenter- Expertise van <i>alle</i> tumortypen (in een overkoepelend of meerdere MTB's georganiseerd)- Toegang tot alle vergoede zorg- Toegang tot behandelingen in studieverband (teminste 1 centrum met deelname aan MTB)
Samenstelling MTB	Minimaal vereist (bij voorkeur twee van elk; 1 betrokken bij de casus en 1 expert op gebied van de tumor/mutatie/behandeling): <ul style="list-style-type: none">- Behandelend medisch specialist- Patholoog met expertise deelgebied (tumortype/mutatie)- KMBP Op afroep: laboratoriumspecialist genetica en klinisch geneticus, overige relevante specialismen (naar inzicht van voorzitter MTB)
Werkwijze MTB	Vergadert minimaal elke 2 weken Toegankelijkheid met videoverbinding voor alle centra uit het netwerk <u>Aanvraag</u> bevat vraagstelling, patiëntstatus en -wensen, en pathologieverslag diagnose en moleculaire bevindingen <u>Vorbereiding</u> : door voorzitter, controleert aanvraag, verricht vooronderzoek, zorgt voor juiste vergadersamenstelling voor de casus, en draagt zorg voor agenda ter voorbereiding van alle benodigde deelnemers <u>Overleg</u> : zie schema Koopman (2021) <u>Verslaglegging</u> : <ul style="list-style-type: none">- Notulen MTB: registratie aanwezigen en behandeladvies

	- Registratie EPD (<1 week door behandelaar): diagnose, moleculaire bevindingen, patiëntgericht behandeladvies
--	--

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Elke patiënt dient toegang te hebben tot de noodzakelijke diagnostiek, en daarmee toegang tot een MTB indien nodig. Daarbij moet in acht worden genomen dat het óók de wens van de patiënt kan zijn om *niet* te testen op (mogelijk erfelijke) moleculaire afwijkingen, waardoor niet elke – mogelijk in aanmerking komende – casus wordt voorgedragen in een MTB. In een MTB wordt een behandeladvies gegeven voor patiënten met moleculaire veranderingen waarbij de behandelopties niet eenduidig zijn. Hierbij wordt in de voorbereiding al geïnventariseerd wat, nadat de patiënt is geïnformeerd over de mogelijkheden, de wensen zijn en de fitheid is van de patiënt met betrekking tot zijn/haar behandeling. De adviezen van de MTB zijn primair gericht op de kwaliteit van leven van de patiënt en het verlengen van de levensduur. Het is hierbij essentieel dat de patiënt goed wordt voorgelicht over de implicaties van zijn moleculaire testuitslagen en de behandelconsequenties. Volg de richtlijn informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek (VKGN, 2023) indien er een aanwijzing voor erfelijke aanleg is.

De patiënt dient goed geïnformeerd te worden over de grens tussen therapeutisch bewezen behandelingen en bijvoorbeeld het participeren aan een trial met de mogelijke effecten en risico's van (nog) niet-bewezen-werkzame precisie-middelen, of off-label gebruik van medicijnen. De uiteindelijke behandelkeuze wordt gemaakt in samenspraak tussen behandelaar en patiënt, op basis van de individuele wensen (volgens het principe samen beslissen).

Kosten (middelenbeslag)

Door de enorme te verwachten stijging in kankerdiagnoses (IKNL, 2022) en daarnaast de toename in potentiële moleculaire targets en therapiemogelijkheden zal moleculaire diagnostiek vaker worden ingezet waardoor de kosten zullen stijgen. Men dient zich echter ook bewust te zijn dat de kosten van moleculaire diagnostiek in verhouding veel lager liggen dan de kosten van doelgerichte therapie. Moleculaire diagnostiek is noodzakelijk om deze dure therapieën gericht in te zetten of hiervan af te zien. Mogelijk wordt in de toekomst binnen het bepalen van de behandelstrategie moleculaire diagnostiek steeds belangrijker; moleculaire targets kunnen ook aangeven dat de patiënt juist geen baat heeft bij dure geneesmiddelen. Dit zou een kostenbesparing kunnen opleveren.

Op dit moment wordt een deel van de moleculaire diagnostiek via een andere route gefinancierd, denk bijvoorbeeld aan compassionate use programma's en behandeling in onderzoeksverband. Dit zou betekenen dat als dit in de toekomst mogelijk vergoede zorg zou betreffen, de kosten verder zullen stijgen. Met een goed opererend regionetwerk waarbij testen en middelen efficiënter ingezet kunnen worden, zouden deze stijgende kosten deels beheerst kunnen worden. Daarnaast is het belangrijk dat men aansluit bij de LMKNT en de adviezen van de cieBOD (NVMO 2023; cieBOD 2023).

Het inrichten/uitbreiden van MTB's om ook de patiënten met niet eenduidige en/of zeldzame moleculaire veranderingen passende zorg te bieden zal gepaard gaan met kosten. Deze overlegstructuur is echter doelmatiger dan binnen elk centrum aparte overlegstructuren. Bovendien wordt er door regionale samenwerking (in de vorm van MTB's) kennis gecreëerd, waardoor betere behandelinformatie beschikbaar komt en door het samen leren en verbeteren de zorg doelmatiger kan worden ingericht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Wanneer in een regionaal netwerk wordt besloten dat bepaalde type testen alleen in aangewezen centra worden uitgevoerd, dan gaat dit gepaard met enkele kwetsbaarheden. Regio's zouden eventuele risico's moeten nalopen en een plan opstellen hoe hiermee moet worden omgegaan. Te denken valt aan afspraken maken over bijvoorbeeld hoe er wordt gehandeld in het geval een centrum uitvalt waar een bepaalde analyse grotendeels/geheel was belegd, capaciteitsproblemen (bemensing als materialen/grondstoffen) van individuele centra en aanvaardbare kosten bij een monopoliepositie.

Voor het überhaupt inrichten en het inzetten van MTB's worden geen belemmerende factoren voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie verwacht. MTB's zijn een bestaande overlegstructuur en hun nut wordt ingezien en is aangetoond (Koopman, 2021; Lamping, 2020; Jain, 2021; Harada, 2017; Hoefflin, 2021; Green, 2021; Basse, 2018). Echter, de invulling van de MTB's, waaronder de scope van tumoren, frequentie van besprekingen, wie de casussen inbrengt en de selectie van de te bespreken casussen, verschillen sterk tussen MTB's. Mogelijk zullen sommige al reeds bestaande MTB's hun werkwijze moeten aanpassen om te voldoen aan de aanbevelingen in deze kwaliteitsstandaard.

Verder worden de volgende belemmerende factoren voor goede inbedding en/of uitkomsten van MTB's in de huidige zorg geïdentificeerd:

- In welke vorm MTB's structureel bekostigd worden;
- Momenteel ontbreekt een passende structuur voor MTB's om landelijk samen te werken en data te delen (zie voor een verdere uitwerking en advies module Hoe verder);
- De bestaande oncologische netwerken: De bestaande netwerken dienen de meerwaarde van een MTB in te zien en deze vorm van overleg te adopteren in de eigen netwerkzorg.
- KMBP betreft een kleine groep. Binnen de NVVP is er een opleidingsreglement en een register voor erkend KMBP. De opleiding is echter nog niet officieel erkend en er zijn (nog) geen normtijden, capaciteitsplanning en financieringsbronnen zijn voor deze opleiding. De verdere ontwikkeling van deze beroepsgroep is noodzakelijk.

Aanbevelingen

Onderstaande aanbevelingen omvatten de belangrijkste actiepunten. Voor de volledige aanbevelingen en adviezen wordt verwezen naar de Overwegingen.

Pathologienetwerk/afdeling pathologie:

- Maak afspraken over op welke wijze moleculaire pathologie diagnostiek in de regio het meest passend kan worden georganiseerd. Denk aan efficiënt inzetten van panels en centraal uitvoeren van zeldzame bepalingen.
- Zorg voor aansluiting bij MTB's (of richt op) en MDO's, voor alle tumortypen waar in het netwerk behandeling voor wordt gegeven.
- Borg dat vraagstukken rondom alle solide en hematologische tumortypen kunnen worden behandeld in een MTB en dat toegang tot participatie in wetenschappelijke studies naar doelgerichte therapie wordt geborgd.

Binnen de MTB:

- Borg dat de volgende zorgverleners aanwezig zijn:
 - Behandelend medisch specialist bekend met het tumortype (of een specialist op het gebied van de specifieke mutatie met behandelkennis), bijv. een medisch oncoloog;

- KMBP;
- Patholoog;
- Op afroep dient een laboratoriumspecialist in de klinische genetica en een klinisch geneticus beschikbaar te zijn.
- Borg dat de MTB ten minste elke twee weken vergadert.
- Stel een voorzitter aan die verantwoordelijk is voor de juiste samenstelling van het MTB-overleg, voor het (laten) volgen van de juiste aanvraagprocedure, en voor het (laten) uitvoeren van vooronderzoek.
- Registreer binnen één week na de MTB-bespreking de verslaglegging inclusief de aanwezigheidsregistratie bij de MTB in het EPD en geef in de PALGA Protocol Module (PPM) aan dat de casus is besproken in de MTB.
- Maak binnen de MTB afspraken over terugkoppeling van het advies als de casus is aangedragen door een externe behandelaar die niet aanwezig was bij de bespreking van de MTB.

Zorgverleners:

- Breng een casus in bij de MTB volgens lokale afspraken.
- Wees volledig in de inhoudelijke aanvraag, dat wil zeggen afgebakende vraagstelling, klinische status en behandelwensen patiënt en de gestelde diagnose van de patholoog. Voorzie de aanvraag eventueel van informatie uit moleculaire database of literatuur.

Literatuur

- Basse C, Morel C, Alt M, Sablin MP, Franck C, Pierron G, Callens C, Melaabi S, Maslah-Planchon J, Bataillon G, Gardrat S, Lavigne M, Bonsang B, Vaflard P, Pons Tostivint E, Dubot C, Loirat D, Marous M, Geiss R, Clément N, Schleiermacher G, Kamoun C, Girard E, Ardin M, Benoist C, Bernard V, Mariani O, Rouzier R, Tresca P, Servois V, Vincent-Salomon A, Bieche I, Le Tourneau C, Kamal M. Relevance of a molecular tumour board (MTB) for patients' enrolment in clinical trials: experience of the Institut Curie. *ESMO Open*. 2018 Apr 6;3(3):e000339. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000339. PMID: 29636991; PMCID: PMC5890857.
- Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD). Adviezen. 2023. Beschikbaar via: <https://pathology.nl/ciebod/>
- Federatie Medisch Specialisten. Position paper: Diagnostiek Koersbepalend. Dé schakel tussen de lijnen voor de best passende zorg. 2022. Beschikbaar via: https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2022-06/position_paper_diagnostiek.pdf
- Green MF, Bell JL, Hubbard CB, McCall SJ, McKinney MS, Riedel JE, Menendez CS, Abbruzzese JL, Strickler JH, Datto MB. Implementation of a Molecular Tumor Registry to Support the Adoption of Precision Oncology Within an Academic Medical Center: The Duke University Experience. *JCO Precis Oncol*. 2021 Sep 16;5:PO.21.00030. doi: 10.1200/PO.21.00030. PMID: 34568718; PMCID: PMC8457820.
- Harada S, Arend R, Dai Q, Levesque JA, Winokur TS, Guo R, Heslin MJ, Nabell L, Nabors LB, Limdi NA, Roth KA, Partridge EE, Siegal GP, Yang ES. Implementation and utilization of the molecular tumor board to guide precision medicine. *Oncotarget*. 2017 Jun 14;8(34):57845-57854. doi: 10.18632/oncotarget.18471. PMID: 28915716; PMCID: PMC5593688.
- Hoefflin R, Lazarou A, Hess ME, Reiser M, Wehrle J, Metzger P, Frey AV, Becker H, Aumann K, Berner K, Boeker M, Buettner N, Dierks C, Duque-Afonso J, Eisenblaetter M, Erbes T, Fritsch R, Ge IX, Geißler AL, Grabbert M, Heeg S, Heiland DH, Hettmer S, Kayser G, Keller A, Kleiber A, Kutilina A, Mehmed L, Meiss F, Poxleitner P, Rawluk J, Ruf J, Schäfer H, Scherer F, Shoumariyeh K, Tzschach A, Peters C, Brummer T, Werner M, Duyster J, Lassmann S, Miething C, Boerries M, Illert AL, von Bubnoff N. Transitioning the Molecular Tumor Board from Proof of Concept to Clinical Routine: A German Single-Center Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 8;13(5):1151. doi: 10.3390/cancers13051151. PMID: 33800365; PMCID: PMC7962829.
- Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Kanker in Nederland: trends & prognoses tot en met 2032. 2022 Oct. Beschikbaar via: <https://iknlsawebprod.blob.core.windows.net/mediacontainer/iknl/media/pdfs/kanker%20in%20beeld/trendrapport-kanker-in-nl-digitale-versie.pdf>
- Jain NM, Schmalz L, Cann C, Holland A, Osterman T, Lang K, Wiesner GL, Pal T, Lovly C, Stricker T, Micheel C, Balko JM, Johnson DB, Park BH, Iams W. Framework for Implementing and Tracking a Molecular Tumor Board at a National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center. *Oncologist*. 2021 Nov;26(11):e1962-e1970. doi: 10.1002/onco.13936. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34390291; PMCID: PMC8571748.
- Koopman B, Groen HJM, Ligtenberg MJL, Grünberg K, Monkhorst K, de Langen AJ, Boelens MC, Paats MS, von der Thüsen JH, Dinjens WNM, Solleveld N, van Wezel T, Gelderblom H, Hendriks LE, Speel EM, Theunissen TE, Kroeze LI, Mehra N, Piet B, van der Wekken AJ, Ter Elst A, Timens W, Willems SM, Meijers RWJ, de Leng WWJ, van Lindert ASR, Radonic T, Hashemi SMS, Heideman DAM, Schuurin E, van Kempen LC. Multicenter Comparison of Molecular Tumor Boards in The Netherlands: Definition, Composition, Methods, and Targeted Therapy Recommendations. *Oncologist*. 2021

- Aug;26(8):e1347-e1358. doi: 10.1002/onco.13580. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33111480; PMCID: PMC8342588.
- Lamping M, Benary M, Leyvraz S, Messerschmidt C, Blanc E, Kessler T, Schütte M, Lenze D, Jöhrens K, Burock S, Klinghammer K, Ochsenreither S, Sers C, Schäfer R, Tinhofer I, Beule D, Klauschen F, Yaspo ML, Keilholz U, Rieke DT. Support of a molecular tumour board by an evidence-based decision management system for precision oncology. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:41-51. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.017. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982633.
- Larson KL, Huang B, Weiss HL, Hull P, Westgate PM, Miller RW, Arnold SM, Kolesar JM. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol*. 2021 Jul 9;5:PO.20.00495. doi: 10.1200/PO.20.00495. PMID: 34632252; PMCID: PMC8277300.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets. 2023.
De lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets is op moment van het schrijven van dit advies nog niet openbaar beschikbaar, maar al wel geaccordeerd door de NVALT.
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) e.a. (2020). Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom. Beschikbaar via:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Appendix normedocument NVVP: Aandachtsgebieden. 2016. Beschikbaar via: <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/02/Normedocument20Aandachtsgebieden.pdf>
- Radboud UMC, Predictieve Analyse voor Therapie (PAHT). Beschikbaar via:
<https://www.radboudumc.nl/afdelingen/pathologie/path>
- Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. SONCOS Normeringsrapport 9. 2021. Beschikbaar via:
https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/13046/SONCOS-normeringsrapport-versie-9-2021.pdf
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek. *Verwacht september 2023.*

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie:	Verwacht effect op kosten	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³
Algemeen	Vanuit de inhoud van deze Kwaliteitsstandaard wordt geen budgettaire impact voor het macrokader verwacht.				
Organiseren moleculaire diagnostiek in de regio	<2 jaar	Mogelijk gunstig	Organisatie en organisatiebelangen	Direct na publicatie KS; starten met (verder)realiseren van netwerk SWOT-analyse: Inventariseren wensen van de verschillende vakgroepen, bekijken hoe/of dit te incorporeren is in netwerk	Pathologie afdelingen binnen regio
Aansluiting bij MTB's en MDO's	<1 jaar	Enigszins	Beperkte tijd en ruimte voor zorgverleners om aan te sluiten bij MTB. Bekostiging voor MTB onduidelijk	Afspraken rondom bekostiging MTB	Zorgverzekeraars, betrokkenen deelproject 3
Borgen in het netwerk dat alle tumortypes bij een MTB besproken kunnen worden	<1 jaar	Beperkt	Onvoldoende ervaring met sommige tumortypes in het centrum, waardoor onvoldoende kennis binnen MTB	Aansluiting specialisten (evt. op afroep) voor alle tumortypes, die ook op de hoogte zijn van lopende trials. Dit moet gerealiseerd worden in het netwerk.	Pathologienetwerk samen met (long)oncologie afdelingen van het MTB en afdeling die de MTB organiseert.
Werkwijze MTB	<1 jaar	Geen	Geen, grotendeels conform huidige praktijk	Verschillend per MTB	Pathologieafdeling die/centrum dat de MTB organiseert
Registratie EPD	<1 jaar	Geen	Geen	Geen	Behandelaar
Registratie PPM	<3 jaar	Zie modules 'Afdeling en het laboratorium' en 'Hoe verder'	Zie modules 'Afdeling en het laboratorium' en 'Hoe verder'	Zie modules 'Afdeling en het laboratorium' en 'Hoe verder'	Zie modules 'Afdeling en het laboratorium' en 'Hoe verder'

Alle aanbevelingen zorgverleners	<1 jaar	Beperkt	Geen	Kennis up-to-date houden m.b.t. de werkwijze MTB	Zorgverleners
--	---------	---------	------	--	---------------

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken. ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Hoe verder?

Leeswijzer

Voor informatie over implementatie van deze kwaliteitsstandaard wordt verwezen naar de kopjes 'Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie' en de implementatietabellen in de inhoudelijke modules. In deze module worden beschreven:

- 1) Randvoorwaarden voor succesvolle implementatie waarbij de betrokken wetenschappelijke verenigingen een rol kunnen spelen en;
- 2) Geïdentificeerde knelpunten binnen de moleculaire pathologie die buiten de scope van de kwaliteitsstandaard liggen maar de organisatie van moleculaire diagnostiek bemoeilijken.

Voor optimale patiëntenzorg is het kennisniveau van hoofdbehandelaars en de samenwerking met de pathologie essentieel. In deze kwaliteitsstandaard ligt de focus op moleculaire diagnostiek binnen het pathologie domein, maar er is noodzaak om deze ook binnen de oncologische domeinen vanuit de hoofdbehandelaars te borgen. Immers, de toegankelijkheid van moleculaire diagnostiek is afhankelijk van het aanvragen van deze diagnostiek door de hoofdbehandelaars bij de pathologie. Het is aan de klinische beroepsverenigingen, met name de NVVP, NVMO en de NVALT, om te zorgen dat de kennis van moleculaire diagnostiek voldoende aandacht krijgt in de opleiding, bij- en nascholing en kwaliteitsvisitaties.

Verslaglegging en het zelflerend zorgsysteem

Op dit moment wordt de diagnose, het moleculaire resultaat, de patiëntkarakteristieken, de gekozen behandeling en de respons (en eventuele reden van stoppen, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen) van de patiënt *niet* landelijk (centraal) geregistreerd. Hierdoor gaat belangrijke informatie verloren over of de gekozen behandeling wel of geen klinisch effect heeft gehad bij een bepaald moleculair profiel van de tumor. Ten behoeve van samen leren en verbeteren dient er te worden toegewerkt naar protocolaire, uniforme verslaglegging die landelijk uniform kan worden uitgewisseld. Deze moleculaire gegevens kunnen samen met informatie over de behandeling en het effect daarvan bijdragen aan het zogenaamde 'zelflerend zorgsysteem', wat zal leiden tot meer geïnformeerde besluitvorming samen met de patiënt over het toepassen van de doelgerichte behandeling dan wel afzien van de behandeling.

De verslaglegging van het moleculaire resultaat gebeurt in het pathologieverslag wat zichtbaar is in het EPD, en via PALGA landelijk inzichtelijk is voor pathologieafdelingen met een behandelrelatie. In het pathologieverslag kan de moleculaire uitslag als vrije tekst toegevoegd worden, of middels de protocol module van het PALGA (PPM). Nadeel van vrije tekst is dat dit niet makkelijk doorzoekbaar en niet uniform is. Een belangrijk voordeel van de PPM is dat deze voorziet in standaardisatie en uniformiteit. Daarom stelt deze kwaliteitsstandaard ingebruikname van de PPM voor (module Afdeling en het laboratorium). Op dit moment is de PPM voor de moleculaire diagnostiek nog niet landelijk gedragen door alle pathologieafdelingen. De PPM is in diverse andere pathologie onderdelen zoals de verslaglegging voor het bevolkingsonderzoek darmkanker wel al een standaard onderdeel van de diagnostiek. Gebruik van de PPM resulteert in aantoonbare kwaliteitsverbetering van de landelijke patiëntenzorg (Baranov, 2019). Het is belangrijk dat de PPM wordt doorontwikkeld om moleculaire diagnostiek op geprotocolleerde wijze vast te kunnen leggen, zodat deze binnen drie jaar landelijk geïmplementeerd is. De doorontwikkeling van de moleculaire PPM dient te worden belegd bij de Expertisegroep Moleculaire Pathologie van de NVVP. Eventueel kan deze expertisegroep een commissie aanstellen en deze aansturen om te signaleren wat de wensen zijn met betrekking tot de PPM en in samenspraak met PALGA bepalen wat de mogelijkheden van doorontwikkeling zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep en PALGA tezamen om draagvlak te creëren en te implementeren.

Een specifieke wens vanuit de MTB's is om laagdrempelig bij te houden welke patiënten zijn besproken in de MTB. Hiermee kan geprotocolleerde spiegelinformatie worden verkregen welke en hoeveel patiënten er in de MTB worden besproken. Binnen de PPM zou hiervoor als het ware een 'vinkje' kunnen worden ingebouwd waarmee kan worden aangegeven dat de patiënt wordt/is besproken binnen de MTB. Deze gegevens kunnen naast voor het zelflerend zorgsysteem ook gebruikt worden in kwaliteitsregistraties zoals reeds plaatsvinden door middel van koppelingen met andere (kwaliteits)registraties zoals de Nederlandse Kankerregistratie van IKNL en DICA.

Het ondersteunen en doorontwikkelen van de PPM brengt kosten met zich mee. Zowel IT-experts als bio-informatici zijn nodig voor het bouwen van netwerken en verdere softwareontwikkeling. Binnen de financiering van PALGA is geen structurele ondersteuning mogelijk voor het inventariseren en doorontwikkelen van de moleculaire PPM. Financiële ondersteuning van de PPM-verslaglegging moet grondig geregeld zijn, anders is het de verwachting dat de implementatie en de toepasbaarheid van de PPM moeizaam zal zijn.

Ten behoeve van het lerend zorgsysteem is naast het moleculaire resultaat ook informatie nodig over de *patiëntkarakteristieken*, *gekozen behandeling* en de *respons* van de patiënt. Deze gegevens worden geregistreerd in het EPD, waarna deze gegevens vervolgens worden verzameld in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Om deze informatie samen te brengen met het moleculaire resultaat en een zelflerend systeem in te richten zou er een geautomatiseerde koppeling moeten komen van de moleculaire resultaten uit de PPM én de behandeling én de follow-up gegevens van bijvoorbeeld de NKR. Koppeling van deze gegevens kan op de (middel)lange termijn zorgen voor een efficiëntieslag; informatie van een enkele andere casus in het geval van zeldzame aandoeningen kan al veel informatie bieden. Het scheelt de behandelaar of diagnosticus werk als een soortgelijke casus al eerder in een MTB besproken is. Met het creëren van deze spiegelinformatie zou de zorg doelmatiger worden ingezet, omdat de keuze die wordt gemaakt beter beargumenteerd is en een bredere basis heeft.

Er liggen nog grote uitdagingen bij het organiseren van zo'n zelflerend systeem. Naast uitdagingen qua financiering, vraagt het ook organisatorisch (tijd, administratieve belasting) een grote inspanning. De NVVP, NVALT en de NVMO moeten met elkaar afspraken moeten maken over uniforme verslaglegging van benodigde moleculaire en follow-up gegevens waarbij er nauw contact is met PALGA en de NKR over de (on)mogelijkheden voor een toekomstige koppeling. Afspraken maken hóe en welke informatie geregistreerd zou moeten worden zou mogelijk via Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) gefinancierd kunnen worden; het daadwerkelijk koppelen van data en doorlopende IT-ondersteuning kan niet vanuit SKMS gefinancierd worden. Het is wenselijk om afspraken over welke informatie vastgelegd dient te worden binnen drie jaar te realiseren. Tijdens de ontwikkeling hiervan dienen er afspraken te worden gemaakt wie beheerder en uitvoerder is van de data; te denken valt bijvoorbeeld aan data-extractie, analyse, en interpretatie en hoe dit langdurig ingericht en gefinancierd kan worden.

Deelspecialisatie KMBP

Door deelspecialisaties in te richten (waaronder ook de pediatrie oncologie omdat hier deelspecialistische kennis voor nodig is) kan er een kwaliteitsslag worden gemaakt binnen de moleculaire diagnostiek. In analogie met de pathologen kan deelspecialisatie voor de KMBP het beste gericht worden op tumortype, en niet test-specifiek, omdat alle beschikbare testresultaten geïntegreerd dienen te worden tot een conclusie in relatie met het specifieke tumortype. Bij deze benadering blijft de gespecialiseerde KMBP bovendien betrokken bij verschillende moleculaire testen. Een eerste voorwaarde om dit te kunnen realiseren is voldoende bezetting van KMBP. Vervolgens moet binnen de NVVP een geschikt gremium worden gevonden dat verantwoordelijk zal zijn voor opleiding en (ontwikkeling van) deelspecialisaties KMBP.

Waarderingsystematiek NVVP (normendocument)

Naar aanleiding van het ontwikkelen van deze kwaliteitsstandaard is de waarderingsystematiek van de NVVP aangepast (*ter vaststelling ALV NVVP 10 juli 2023*). De waarderingsystematiek wordt uitgebreid met moleculaire diagnostiek en netwerkpathologie en toetsing hiervan kan ook worden verricht met aanwezigheid van KMBP.

Meetinstrument

Aansluitend aan het vaststellen van de Kwaliteitsstandaard zal na één en na twee jaar door de NVVP een meting plaatsvinden om te evalueren hoe ver de afdelingen pathologie staan met de implementatie van de Kwaliteitsstandaard. De resultaten worden niet herleidbaar naar de individuele afdelingen gepubliceerd. Drie jaar na het opleveren van deze Kwaliteitsstandaard zal er een evaluatie worden uitgevoerd onder alle afdelingen pathologie om te toetsen of de gestelde doelen zijn behaald en zal met input van alle betrokken stakeholders worden beoordeeld of herziening van de Kwaliteitsstandaard nodig is.

Financiering

In de huidige praktijk komt de situatie voor dat er na een traject waarin bepaald is of een dure, doelgerichte therapie kan worden vergoed uit het verzekerde pakket, de vergoedingsdiscussies over de bijbehorende moleculaire test nog op gang moeten komen. Het gevolg is dat het nog langer duurt totdat de doelgerichte therapie ingezet kan worden. Deze extra wachttijd zou kunnen worden teruggedrongen door de beoordeling van de nieuwe/uitgebreidere moleculaire pathologie diagnostiek zoveel mogelijk in de pas te laten lopen met de beoordeling van toepasbaarheid en bewezen klinisch nut van de doelgerichte therapie. Vergoeding vanuit de basisverzekering is gekoppeld aan dit (aangetoonde) klinische nut. De recent opgerichte CieBOD die een meer continu karakter heeft dan de medisch specialistische richtlijnen kan hier een belangrijke rol in spelen.

Vanaf 2023 is de bekostigingssystematiek van de vijf moleculaire diagnostische categorieën (uit de DOTs) overgaan naar vijf aparte 'add-ons'. Hierdoor wordt verwacht dat er meer transparantie ontstaat over de registratie en declaratie van de vijf codes en komt spiegelinformatie beschikbaar. Er zal hiermee echter geen (spiegel)informatie beschikbaar komen over welke testen worden ingezet en met welk doel (therapiekeuze of diagnostische overwegingen). Het is noodzakelijk dat deze spiegelinformatie landelijk beschikbaar komt voor alle partijen ter lering en verbetering. Of dit vervolgens zal leiden tot meer of minder kosten is op voorhand lastig te voorspellen. Vraagstukken over kosten van moleculaire diagnostiek worden verder uitgewerkt in Deelproject 3 van het Zorginstituut.

Een nieuwe ontwikkeling is ook het ontstaan van grotere zelfstandige servicelaboratoria, welke mogelijk in de toekomst invloed hebben op de inrichting van het zorglandschap. Ten tijde van deze kwaliteitsstandaard is er nog onvoldoende inzicht om over deze ontwikkeling een uitspraak over te doen, anders dan de kwaliteitsbewaking zoals is geformuleerd in de afzonderlijke modules.

De beschikbaarheid van KMBP zou verbeteren indien er landelijk afspraken worden gemaakt over de erkenning en financiering van de opleiding met een landelijke partij, bijvoorbeeld de NZA. Hiervoor moet capaciteitsraming plaatsvinden om in kaart te brengen wat de bemensing zou moeten zijn op landelijk niveau. Dit vereist vanuit de NVVP vooronderzoek met het formuleren van belasting en werknormen, equivalent aan de normen voor een patholoog. Hiertoe is overleg gewenst tussen de NVVP en de NFU en NVZ.

Literatuur

Baranov NS, Nagtegaal ID, van Grieken NCT, Verhoeven RHA, Voorham QJM, Rosman C, van der Post RS. Synoptic reporting increases quality of upper gastrointestinal cancer pathology reports. *Virchows*

Arch. 2019 Aug;475(2):255-259. doi: 10.1007/s00428-019-02586-w. Epub 2019 May 29. PMID: 31144018; PMCID: PMC6647878.

Bijlage 1 Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	31-08-2023
Geautoriseerd door:	Nederlandse Vereniging Voor Pathologie Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose Nederlandse Internisten Vereniging/Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie Vereniging Klinische Genetica Nederland Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek Zorgverzekeraars Nederland Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
Eerstvolgende beoordeling actualiteit:	Drie jaar, tenzij er ontwikkelingen aanleiding geven om de Kwaliteitsstandaard eerder te herzien.
Regiehouder(s):	NVVP

Algemene gegevens

De opbouw van de kwaliteitsstandaard is gebaseerd op het Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten van Zorginstituut Nederland. De ontwikkeling van de modules van deze kwaliteitsstandaard werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd door het ministerie van VWS. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de kwaliteitsstandaard.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de kwaliteitsstandaard is in 2022 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld waarin alle relevante partijen voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie zijn betrokken: cliëntenorganisaties, zorgaanbieders, en zorgverzekeraars. De NVVP heeft uit haar midden voor de kwaliteitstandaard een schrijfgroep samengesteld. Gezamenlijk met afgevaardigden van de NFK, ZN, NFU, NVZ, NVALT, NVMO, VKGN en de VKGL is de kwaliteitsstandaard ontwikkeld, met ondersteuning vanuit het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De schrijfgroep is gezamenlijk met de klankbordgroep verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze kwaliteitsstandaard (zie Samenstelling van de Werkgroep).

Doorontwikkeling

NVVP is de regiehouder kwaliteitsstandaard. Na drie jaar wordt de kwaliteitsstandaard herbeoordeeld en bepaald of deze herzien moet worden (tenzij er ontwikkeling zijn die aanleiding geven om de kwaliteitsstandaard eerder te herzien). In de eerstvolgende herziening zal de werkgroep worden uitgebreid met vertegenwoordiging vanuit de NIV/Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Partijen die knelpunten willen aandragen of vragen hebben over de kwaliteitsstandaard kunnen zich richten tot het secretariaat van de NVVP: secretariaat@pathology.nl.

Inbreng patiëntenperspectief

Het perspectief vanuit de patiënt is ingebracht via vertegenwoordiging door de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK). Zij zijn betrokken geweest in de ontwikkeling van de conceptteksten en ook is de conceptkwaliteitsstandaard voor commentaar voorgelegd aan de NFK. De aangeleverde commentaren zijn besproken en verwerkt.

Werkwijze

Kwaliteitsstandaard Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie

Opstellen van het concept

Een verkennende literatuursearch werd verricht, waarbij geen vergelijkende studies werden gevonden waarmee een systematische literatuuranalyse kon worden uitgevoerd. De zoekstrategieën zijn als bijlage toegevoegd.

Om te komen tot een aanbeveling zijn ook andere aspecten meegewogen, zoals waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group. Ook de meest relevante artikelen die uit de oriënterende search naar voren kwamen zijn hierin meegenomen.

Bij de ontwikkeling van de modules is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Vanwege het hoge organisatorische gehalte van het leveren van moleculaire diagnostiek in de pathologie was dit voor alle modules van toepassing.

De aanbevelingen zijn gebaseerd op bij de werkgroep bekende richtlijnen, leidraden, zorgstandaarden, rapporten en wetenschappelijke artikelen, wetenschappelijk bewijs en binnen de beroepsgroep gangbare afspraken, aangevuld met de klinische praktijk- en patiëntervaringen en expert-opinion van de werkgroepleden. De sterkte van de aanbeveling wordt bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Proces

Tijdens de voorbereidende fase zijn de knelpunten geïnventariseerd in de zorg rondom moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie, georganiseerd door Zorginstituut Nederland. Na deze brede knelpunteninventarisatie heeft het Zorginstituut een eerste raamwerk opgesteld. Hierna is de schrijfgroep aan de slag gegaan met het opstellen van het eerste concept van de kwaliteitsstandaard (zoals hierboven beschreven). Deze is door de klankbordgroep van de eerste tafel inhoudelijk beoordeeld, en aangepast naar aanleiding van het ontvangen commentaar. Vervolgens heeft de klankbordgroep van de tweede tafel het concept van de kwaliteitsstandaard becommentarieerd op toepasbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Met het ontvangen commentaar van beide tafels is de conceptkwaliteitsstandaard aangepast en vervolgens naar beide tafels toegestuurd voor een schriftelijke reactie.

Vervolgens werd de conceptkwaliteitsstandaard aan alle betrokken partijen formeel voorgelegd ter commentaar (de partijen die zitting hadden in de werkgroep, als ook de Inspectie voor Gezondheid en Jeugd, de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Patiëntenfederatie Nederland, Zorginstituut Nederland en Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen). De commentaren werden verzameld en besproken met de schrijfgroep. Naar aanleiding van de commentaren werden gesprekken gevoerd met de aanleverende partijen, en werd de kwaliteitsstandaard aangepast en vastgesteld door de werkgroep. De definitieve kwaliteitsstandaard werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd voor autorisatie en zal gezamenlijk worden aangeboden aan het Register van kwaliteitsinstrumenten van het Zorginstituut.

Bijlage 2 Informatieparagraaf en zorgplaat

In de informatieparagraaf wordt het proces van “het uitvoeren van moleculaire pathologie diagnostiek voor solide en hematologische tumoren bij volwassenen” beschreven. Verschillende afkortingen worden hierin gehanteerd (alfabetische volgorde):

<i>EPD</i>	Elektronisch Patiëntendossier
<i>KMBP</i>	Klinisch moleculair bioloog in de pathologie
<i>MDO</i>	Multidisciplinair overleg
<i>MTB</i>	Moleculaire tumor board

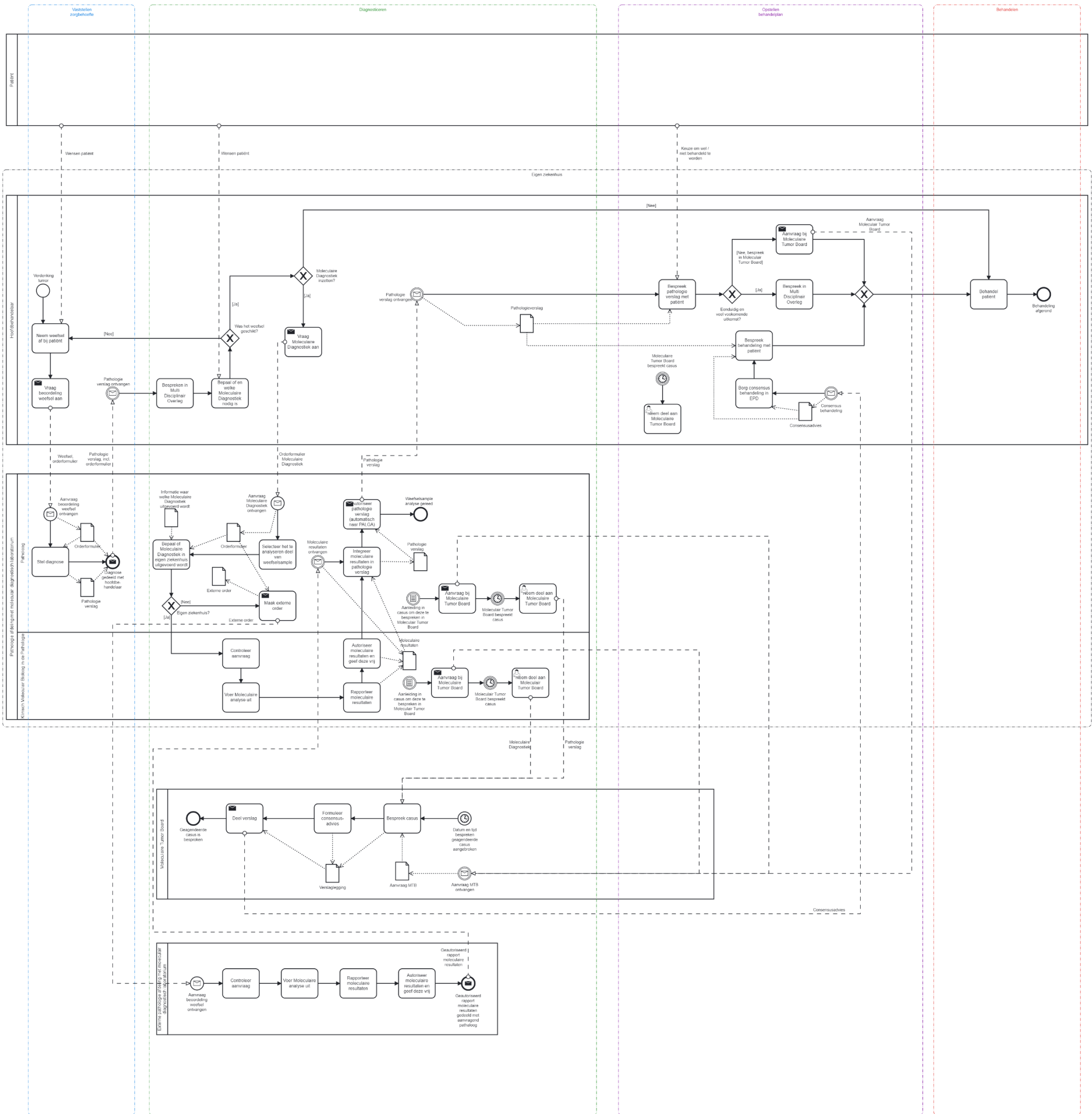
Uit het proces komen meerdere informatieobjecten tot stand; echter valt een groot aantal hiervan buiten de scope van deze kwaliteitsstandaard en is vaak gedefinieerd in andere richtlijn- of normendocumenten, of conform lokale afspraken. Binnen de afbakening van deze kwaliteitsstandaard vallen de volgende twee informatieobjecten:

- Aanvraag MTB
- Verslaglegging MTB

In de figuur zijn het proces en de informatieobjecten in vereenvoudigde vorm weergegeven, en in de tabel verder uitgewerkt (volgende pagina's).

In de meeste gevallen vraagt de hoofdbehandelaar (afhankelijk van de behandelwensen van de patiënt) histologische analyse aan van het tumorweefsel. De patholoog ontvangt het orderformulier en het weefsel, de analyse wordt uitgevoerd en verslagen. De uitslagen worden door de patholoog besproken in een MDO, waarin wordt bepaald of moleculaire diagnostiek nodig is. Indien dit het geval is en het weefsel is geschikt, zal de patholoog zorgdragen voor het uitvoeren van moleculaire diagnostiek passend bij vraagstelling en tumortype en voert de KMBP of een extern laboratorium deze moleculaire opdracht uit. De KMPB rapporteert de moleculaire resultaten, welke de patholoog vervolgens integreert in het pathologieverslag. Indien het niet gaat om een eenduidige en veel voorkomende uitslag, wordt de casus in afstemming met de hoofdbehandelaar geagendeerd bij het MTB. Bij een eenduidige en veel voorkomende uitslag wordt het reguliere traject gevolgd van het MDO. Voor beide gremia van intercollegiale bespreking (MDO of MTB) dient de aanvraag compleet te zijn alvorens de casus besproken kan worden. Uit deze gremia komen adviezen over de behandeling naar voren, die ook geregistreerd worden in het EPD. De behandelaar bespreekt de behandeladviezen met de patiënt en zet een eventuele behandeling in.

Figuur 1. Procesweergave van "het uitvoeren van moleculaire pathologie diagnostiek voor solide en hematologische tumoren bij volwassenen"



Informatieobjecten

De tabel hieronder geeft weer welke gegevens er nodig zijn voor de moleculaire resultaten, de aanvraag MTB en de verslaglegging MTB.

Aanvraag MTB	Inhoud	Context zorgproces	Onderdeel zorgproces
Afgebakende vraagstelling	Gespecificeerd tumortype (origine en classificatie WHO) met diagnostische of therapeutische vraagstelling over de gevonden moleculaire afwijkingen	Elke direct betrokken zorgverlener kan een casus aandragen voor overleg in MTB (dit kan ook vanuit het MDO gebeuren). In de MTB wordt de informatie multidisciplinair besproken en een behandeladvies genotuleerd.	Opstellen gepersonaliseerd behandelplan
Klinische status van de patiënt	(ten minste) klinisch tumorstadium, de WHO performance status		
Patiënt- en behandelwensen	Doel van behandeling voor de patiënt, en welke behandelingen wel of niet gewenst zouden zijn		
Pathologieverslag	De gespecificeerde histologische diagnose (evt. met overwegingen of differentiaaldiagnose) met de geïntegreerde moleculaire bevindingen van de tumor. Uit het verslag is het tumorpercentage, de onderzochte genen en bij mutaties specificatie van pathogeniciteit, de variant, en de variant allele frequency herleidbaar.		
Verslaglegging MTB	Inhoud	Context zorgproces	Onderdeel zorgproces
Aanwezig	Wie aanwezig was bij de bespreking van het MTB	Tijdens de bespreking van het MTB wordt genotuleerd. Deze verslaglegging moet ten minste binnen 1 week geregistreerd te worden in het EPD. De behandelaar bespreek de adviezen uit het verslag met de patiënt. Bij voorkeur wordt in PALGA vermeld dat patient is besproken in MTB met specificatie van MTB (regionetwerk of ziekenhuis)	Opstellen gepersonaliseerd behandelplan
Casusuitwerkingen	Per casus moet worden vastgelegd: <ul style="list-style-type: none"> - De pathologische diagnose - De moleculaire bevinding(en) met interpretatie - Specifiek patiëntgericht behandeladvies 		

Bijlage 3 Zoekstrategieën

Search: Moleculaire pathologie diagnostiek overkoepelend

Embase

No.	Query	Results
#13	#6 AND #12 SR	204
#12	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	841801
#11	#4 AND #10 sleutelartikelen gevonden	5
#10	#7 OR #8 OR #9	5
#9	recommendations AND use AND of AND 'next generation' AND sequencing AND ngs AND for AND patients AND with AND metastatic AND cancers AND a AND report AND from AND the AND esmo AND precision AND medicine AND working AND group	1
#8	'germline focussed' AND analysis AND of AND 'tumour only' AND sequencing AND recommendations AND from AND the AND esmo AND precision AND medicine AND working AND group	3
#7	recommendations AND for AND the AND clinical AND interpretation AND reporting AND of AND copy AND number AND gains AND using AND gene AND panel AND ngs AND analysis AND in AND routine AND diagnostics	1
#6	#4 AND #5	3296
#5	'neoplasm'/exp OR 'oncology'/exp OR 'tumor cell'/exp OR 'tumor marker'/exp OR 'tumor growth'/exp OR 'cancer growth factor'/exp OR 'tumor cell line'/exp OR 'tumor?r*':ti,kw OR cancer:ti,kw OR neoplasm*:ti,kw OR malignan*:ti,kw	6316428
#4	#3 AND [1-1-2015]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	9006
#3	#1 AND #2	14523
#2	'practice guideline'/exp OR 'workflow'/exp OR 'recommendations'/exp OR 'standard'/de OR 'standardization'/de OR recommend*:ti,kw OR guideline*:ti,kw OR guidance:ti,ab,kw OR workflow:ti,ab,kw OR framework:ti,ab,kw OR 'framework'/exp	1682359
#1	'molecular genetics'/exp/mj OR 'molecular pathology'/exp/mj OR 'molecular diagnostics'/exp/mj OR 'high throughput sequencing'/exp OR 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR 'dna sequencing'/exp OR 'whole exome sequencing'/exp OR 'whole genome sequencing'/exp OR ('gene targeting'/exp AND 'rna sequencing'/exp) OR ((target* NEAR/4 'rna sequenc*'):ti,ab,kw) OR 'next generation sequencing':ti,ab,kw OR 'fluorescence in situ hybridization':ti,ab,kw OR ((molecular NEAR/2 (genetic* OR pathol* OR diagnos*)):ti,ab,kw) OR (((tumor* OR tumour*) NEAR/2 sequenc*):ti,ab,kw)	442387

Ovid/Medline

#	Searches	Results
9	7 and 8 SR	60
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	609208
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1404
6	limit 5 to yr="2015 -Current"	1444
5	3 and 4	2050
4	exp Neoplasms/ or exp Biomarkers, Tumor/ or exp Cell Line, Tumor/ or exp Medical Oncology/ or 'tumo?r*':ti,kw.mp. or cancer:ti,kw.mp. or neoplasm*:ti,kw.mp. or malignan*:ti,kw.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	4049456
3	1 and 2	10768
2	exp *Molecular Biology/ or Pathology, Molecular/ or exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or exp In Situ Hybridization, Fluorescence/ or exp Sequence Analysis, DNA/ or ((target* adj4 rna sequenc*) or next generation sequencing or fluorensence in situ hybridi?ation or (molecular adj2 (genetic* or pathol* or diagnos*)) or ((tumor* or tumour*) adj2 sequenc*)).ti,ab,kf.	438166
1	exp Practice Guideline/ or Workflow/ or Reference Standards/ or recommend*.ti,kf. or guideline*.ti,kf. or guidance.ti,ab,kf. or workflow.ti,ab,kf. or framework*.ti,ab,kf.	726031

Search: MTB*Embase*

No.	Query	Results
#9	#7 AND #8	6
#8	'molecular tumor board'/exp OR 'molecular tumor board*':ti,kw OR 'molecular tumour board*':ti,kw	205
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6
#6	molecular AND tumor AND boards AND current AND practice AND future AND needs	1
#5	relevance AND effectiveness AND of AND molecular AND tumor AND board AND recommendations AND for AND patients AND 'non small cell' AND lung AND cancer AND with AND rare AND mutational AND profiles	1
#4	framework AND for AND implementing AND tracking AND molecular AND tumor AND board AND at AND a AND national AND cancer AND institute	1
#3	implementation AND utilization AND of AND the AND molecular AND tumor AND board AND to AND guide AND precision AND medicine	1
#2	multicenter AND comparison AND of AND molecular AND tumor AND boards AND in AND the AND netherlands AND definition, AND composition, AND methods, AND targeted AND therapy AND recommendations	1
#1	Support AND of AND a AND molecular AND tumour AND board AND by AND an AND 'evidence based' AND decision AND management AND system AND for AND precision AND oncology AND lamping	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	(molecular tumour board* or molecular tumor board*).ti,kf.	115