

Uitwerking vragen Kennisagenda Nederlandse Vereniging voor Pathologie 2021

Inleiding

In 2021 is de eerste editie van de kennisagenda pathologie van de Nederlandse vereniging voor pathologie (NVVP) afgerond. Vergelijkbaar met andere medische vakgebieden zijn er ook binnen het specialisme pathologie vele ontwikkelingen geweest die voor een belangrijk deel gerelateerd zijn aan de kennishiaten die in een eigen kennisagenda zijn geprioriteerd. Voor pathologie geldt dat financiering van onderzoek voor het oplossen van kennishiaten niet gemakkelijk is te verkrijgen, desondanks zijn de kennishiaten in de dagelijkse praktijk deels opgelost en opgenomen in nieuwe richtlijnen. Voor de volgende editie van de kennisagenda pathologie hopen we binnen ZE & GG (zorgevaluatie en gepast gebruik) financiering te vinden, ook gezien de stijgende aandacht voor diagnostische disciplines. Het onderwerp zorgevaluatie is per 1 januari 2024 zichtbaar toegevoegd aan de Raad voor Wetenschap en Innovatie van de FMS, en in parallel hieraan ook aan de Commissie Wetenschap, Innovatie en Zorgevaluatie (CWIZ) van de NVVP.

De inrichting van Expertisegroepen voor belangrijke diagnostische deelgebieden binnen de NVVP biedt nieuwe mogelijkheden voor het oplossen van kennishiaten. De bundeling van landelijke expertise op verschillende deelgebieden (inclusief moleculaire pathologie) maakt het mogelijk kennishiaten op te lossen zowel binnen als buiten richtlijnontwikkeling. Gezien de snelle ontwikkelingen in het medische veld moet een kennisagenda met regelmaat herzien worden; daarmee is het ook nu een goed moment om de eerste editie af te ronden en met de volgende editie van de kennisagenda pathologie te starten. Hieronder is compact weergegeven welke oplossingen zijn gevonden voor de kennishiaten uit de Kennisagenda 2021 of, indien er nog geen sluitende oplossing is, wat de stand van zaken is.

November 2024, namens de CWIZ NVVP,
Prof. Dr. W. Timens
Dr. C.J. Peutz-Kootstra.

1. Welke immunohistochemische en moleculaire bepalingen op biopten zijn richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor en behulpzaam bij het bepalen van eventuele systemische therapie bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Voor het oplossen van dit kennishiaat is een goede registratie en infrastructuur noodzakelijk. Hierin is de afgelopen jaren geïnvesteerd: in meerdere centra zijn specifieke poliklinieken ingericht voor patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor (PTO, primaire tumor onbekend of CUP: cancer of unknown primary). Samen met IKNL hebben NVMO en NVVP een landelijk expertiseplatform opgericht (CUPP-NL) om de zorg voor deze patiëntengroep te stroomlijnen. De richtlijn voor behandeling en diagnostiek dateert uit 2012 en wordt binnenkort vernieuwd. Op meerdere plaatsen wordt voor deze patiëntengroep uitgebreid moleculair onderzoek verricht met onder andere Whole Genome Sequencing. Registratie van deze bepalingen, alsmede bepalingen voor andere biomarkers, worden centraal verzameld en geanalyseerd, gecoördineerd via CUPP-NL.

2. Hoe kunnen algoritmen voor beoordeling van gedigitaliseerde microscopische beelden op een verantwoorde manier ingevoerd worden in de praktijk? Welke rol zal machine learning kunnen gaan spelen in de histopathologische diagnostiek?

Op dit moment maakt meer dan de helft van de pathologieafdelingen in Nederland gebruik van digitale pathologie (i.e. het digitaliseren van microscopie beelden voor diagnostische beoordeling). Dit is een cruciale stap naar de integratie van Kunstmatige Intelligentie (AI) in de klinische praktijk. In een deel van de systemen zijn al commerciële algoritmen opgenomen, zoals voor de bepaling van % Ki67 positieve cellen of het tellen van mitosen. Daarnaast worden meerdere algoritmen ontwikkeld, bijvoorbeeld voor detectie van lymfkliermetastasen. Deze algoritmes zullen voornamelijk dienen als ondersteuning en aanvulling op de beoordelingen van pathologen en bijdragen aan de uniformiteit in het bepalen van de differentiatiegraad en proliferatie-index. Algoritmes voor het ondersteunen van morfologische diagnosestelling (z.g. Copilots) zijn in ontwikkeling.

Diverse commerciële ondernemingen in Nederland zijn actief betrokken bij deze ontwikkeling. Naast de bestaande pilots en commerciële inzet van AI in Nederland, geeft het BigPicture-initiatief, gefinancierd door EU gelden (zie <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/bigpicture>), een significante impuls door zijn 'centrale repository' van digitale pathologieslides die de ontwikkeling van AI in de pathologie ondersteunt en bevordert. Bovendien heeft de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP) een Commissie Informatie en Digitalisering (CID) opgezet. Deze commissie streeft ernaar de kennisuitwisseling over digitale pathologie, AI en de Medical Device Regulation onder de leden te vergroten, wat kan helpen bij een verantwoorde implementatie van deze technologieën in de dagelijkse praktijk. Recent is een prospectieve studie over de meerwaarde van implementatie van een AI algoritme in de dagelijkse pathologie praktijk gepubliceerd (van Dooijeweert C et al. Nat Cancer 2024; 5:1195-1205). De CID is in dialoog met belangrijke belanghebbenden, waaronder

PALGA en de Federatie van Medisch Specialisten, om de uitwisseling en beschikbaarheid van beelden tussen Nederlandse pathologieafdelingen te optimaliseren. De financiering van toepassing van AI in de pathologie diagnostiek is een punt van zorg en verdient verdere discussie tussen de pathologie laboratoria en de verzekeraars.

3. Op welke wijze kunnen we zo goed mogelijk kosteneffectief gebruik maken van geavanceerde moleculaire diagnostiek?

Op verzoek van VWS werkt het Zorginstituut Nederland sinds 2022 met het veld, waaronder de NVVP, aan het verbeteren van de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van moleculaire diagnostiek (zie [zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek](https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek)). De komende twee jaar wordt gemonitord hoe het raamwerk functioneert. In dit kader is binnen de NVVP gewerkt aan een kwaliteitsstandaard voor de moleculaire diagnostiek die eind 2023 is aangenomen (<https://www.zorginzicht.nl/kwaliteitsinstrumenten/organisatie-van-moleculaire-pathologie-diagnostiek-in-de-oncologie>). Tevens is het PATH project uitgevoerd met subsidie verkregen van ZonMW, zie <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/predictive-analysis-therapy-path-optimising-access-personalised-cancer-therapy-netherlands>. Hierin is o.a. gestructureerde verslaglegging en goed gebruik van registraties in PALGA en NKR geregeld zodat toegankelijkheid, kwaliteit en volledigheid van diagnostiek gemeten kan worden. Dit zal in de toekomst inzicht geven in de kosteneffectiviteit van verschillende vormen van diagnostiek. Er zijn bijvoorbeeld publicaties verschenen over kosteneffectiviteit van parallel versus sequentiële analyses voor genetische afwijkingen bij stadium IV longkanker (Wolff HB et al. JCO Precis Oncol 2022) en over de behandeling met mutatie gedreven anti-EGFR therapie bij darmkanker (Steeghs EMP et al. J Clin Pathol 2021). Gezamenlijk dragen al deze trajecten bij aan het continu optimaliseren van de complexe moleculaire diagnostiek in Nederland, die langzaam convergeert naar genoom-brede DNA en RNA sequencing in plaats van beperkte target testing. Hierin speelt de expertisegroep moleculaire diagnostiek een grote rol. Zie ook vragen 1 en 7.

4. Hoe kan pathologie milieuvriendelijker gemaakt worden

Alle pathologie afdelingen hebben, volgens het Activiteitenbesluit, een wettelijke verplichting om veilig om te gaan met Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) (zie ook [Is het een zeer zorgwekkende stof \(ZZS\)? - Kenniscentrum InfoMil](#)). Er is bijvoorbeeld een gemaximeerde uitstoot en blootstelling voor formaline. Tevens is er een minimalisatieplicht voor iedereen die werkt met ZZS. Als onderdeel van deze plicht dient men een 'vermijdings-reductie-programma' te hebben, een 5-jarenplan waarin kritisch wordt gekeken naar de in gebruik zijnde ZZS (zie ook [Stappenplan vermijdings- en reductieprogramma - Kenniscentrum InfoMil](#)). Verschillende pathologie afdelingen zijn al actief bezig met het verduurzamen van de procesgang. Zo wordt in Isala Zwolle en LabPON Hengelo gewerkt met innovatieve machines die materiaal doorvoeren op basis van CO2 i.p.v. xyleen. Een ander voorbeeld is dat er toenemend wordt gewerkt met vacuüm bewaren en transporteren van preparaten

zodat minder formaline wordt gebruikt. Ook zijn er veelbelovende initiatieven om hergebruik van alcohol mogelijk te maken. In de commissie WIZ is een subgroep verantwoordelijk voor het groene beleid van de vereniging. Het streven is om hier op korte termijn een zelfstandige commissie voor op te zetten.

5. Hoe kunnen we voor een individuele patiënt een betrouwbare bepaling doen van infiltraat biomarkers voor voorspellen van reactie op immunotherapie?

Er zijn verschillende manieren om te beoordelen of patiënten in aanmerking komen voor immunotherapie, zo zijn er biomarkers die met behulp van antilichamen worden bepaald (PD-L1, mismatch repair eiwitten (MMR)), maar ook moleculaire bepalingen (microsatelliet instabiliteit (MSI) en tumor mutational burden (TMB)). Zowel MMR als MSI zijn al jaren ingebed in de klinische praktijk en de methodiek is gestandaardiseerd. PD-L1 bepalingen worden inmiddels ook routinematig gedaan op verschillende tumoren voor patiënten die in aanmerking komen voor immunotherapie. De verschillende geneesmiddelen hebben uit trials veelal een eigen bijbehorend diagnostisch antilichaam en afkappunt wat gehanteerd moet worden volgens richtlijnen van resp. FDA of EMA. Daarbij wordt algemeen gebruik gemaakt van 2 scoresystemen: de TPS (Tumor Proportion Score) of CPS (Combined Positive Score, tumor incl lymfocyten en macrofagen).

M.b.t. tumoren in de hoge tractus digestivus zijn de voor- en nadelen van het beoordelen van PD-L1 expressie met immunohistochemische markers in tumoren recent beschreven in een richtlijn. Voor niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) wordt vrijwel steeds de TPS gebruikt. Het afkappunt hangt af van de te gebruiken PD-L1/PD1 remmer en in welk stadium dit ingezet wordt. Dit heeft inmiddels met alle nuancering zijn weg gevonden in de NSCLC-richtlijn en de verwachting is dat deze in de toekomst in dit opzicht nog verder aanpassing/ uitbreiding zal ondergaan, gezien de snelle ontwikkelingen in dit veld. Zie hiervoor verder: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html. M.b.t. urotheelceltumoren, longtumoren en slokdarm-maagtumoren geldt dat PD-L1 scores zijn opgenomen in de betreffende Palga Protocol Modules en zo protocollair kunnen worden vastgelegd.

6. Dient classificatie van tumoren in de toekomst op basis van moleculaire data plaats te vinden of moet morfologie het uitgangspunt blijven?

De classificatie van tumoren wordt wereldwijd bepaald en beschreven in de World Health Organisation Classification of Tumours (op dit moment geldt de 5^e editie). Voor de meeste tumoren zijn histologische en immunohistochemische karakteristieken voldoende. Moleculaire analyses zijn doorslaggevend bij een beperkt aantal tumoren, waarbij deze altijd geïnterpreteerd moeten worden in histologische en immunohistochemische context. Het relatief recent oprichten van expertisegroepen over de verschillende deelgebieden van de klinische pathologie maakt dat er vanuit ons specialisme betere continuïteit en adequaat expertise is in de inbreng van optimale klinisch-pathologische

diagnostiek in de richtlijnen van de verschillende typen tumoren, ook in relatie tot moleculaire diagnostiek. Hierbij moet opgemerkt worden dat de huidige opzet van primair morfologische screening en selectieve toepassing van aanvullende labbepalingen zeer kosteneffectief is (<<1% van het Nederlandse zorgbudget), waarbij bij meer dan 80% van de verrichtingen enkel (relatief goedkoop) histologisch onderzoek volstaat. Het percentage waarin aanvullende bepalingen nodig zijn zal gezien de explosie van kennis van pathofysiologische en pathogenetische processen en toenemende beschikbaarheid van nieuwe targeted geneesmiddelen wel toenemen, evenals de complexiteit van de bepalingen.

7. Gegevens over het gebruik van brede moleculaire panels, WES en/of WGS in de huidige klinische praktijk ontbreekt.

Door Zorginstituut Nederland wordt met het veld, waaronder de NVVP, gewerkt aan het verbeteren van de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van moleculaire diagnostiek op verzoek van het ministerie van VWS. Het monitoringstraject duurt 2 jaar (zie vraag 1). Daarnaast wordt er momenteel door de NVMO en NVALT een lijst met ‘minimaal te testen targets’ opgesteld voor verschillende tumortypen. Deze lijst kan als basis dienen om te inventariseren wat verschillende laboratoria momenteel aanbieden aan testen, of er discrepanties zijn en wat de ervaringen zijn. Hierbij wordt ook de NVVP betrokken via de expertisegroep moleculaire pathologie. Voor individuele markers of testen kan ook een advies gevraagd worden van de commissie beoordeling oncologische diagnostiek (cieBOD) die binnen de NVVP is opgericht. De adviezen van cieBOD worden publiekelijk beschikbaar gesteld (<https://pathologie.nl/ciebod>).

8. Welke T1a melanomen hebben werkelijk metastatisch potentieel? Welke melanomen geven wel (veel) in-transit metastasen maar geen afstandsmetastasen?”

In een groep van 25.930 Nederlandse patiënten met een T1 melanoom werd de kans op lokale, regionale of extra-regionale terugkeer van ziekte ingeschat m.b.t. statistische predictiemodellen. Naast de bekende TNM staging geven de volgende variabelen additionele informatie voor de kans op ziektevrije overleving: leeftijd, geslacht, lokalisatie van het melanoom, Breslow dikte, histologisch subtype, sentinel node status, ulceratie en mitosen [El Sharouni MA et al. J Clin Oncol 2021]. De toevoeging van een moleculair panel aan deze variabelen heeft mogelijk waarde, maar is alleen in een patiëntengroep onderzocht waar alle T stadia zijn geïnccludeerd Ryan B et al, J A Ac Dermatol 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.062>. Deze moleculaire tests zijn nu nog niet beschikbaar voor de dagelijkse klinische praktijk.

9. Welke genen zijn klinisch relevant om te sequencen in andere tumoren dan NSCLC, melanoom, ovariumCa, glioom, CRC, en GIST?

Deze vraag heeft betrekking op een groot aantal tumor typen, en om deze te beantwoorden is de expertise van verschillende (deel)specialistische pathologen en KMBPers gevraagd. Hierdoor kan een geaggregeerde lijst met alle relevante genen voor de oncologische diagnostiek worden gegenereerd door de expertise groep moleculaire diagnostiek. Deze lijst kan ook als input dienen voor een verdere discussie over de inzet van brede moleculaire panels, WES of WGS (zie ook vraag 3). Gestreefd wordt om deze lijsten openbaar toegankelijk te maken op de NVVP website als ze gemaakt zijn.

10. Wat is de kosteneffectiviteit van immunohistochemische bepalingen bij het beter diagnosticeren van dysplasie in Barrett oesofagus, en dysplasieën van vulva en cervix?

Bij afwijkingen waar een grote interobserver variatie bestaat, zoals bij het beoordelen van dysplasie in vulva/cervix/anus of in een Barrett oesofagus is er behoefte aan biomarkers die een eenduidig beeld geven. Immunohistochemisch onderzoek voor bijvoorbeeld p53 expressie wordt geadviseerd bij verdenking op dysplasie in een Barrett slokdarm. Het Landelijk Adviesorgaan Expertise Slokdarm (LANS) organiseert een panel voor standaardisering en heeft ook een e-learning ontwikkeld. Deze twee strategieën gecombineerd met p53 kleuring verminderen de hoeveelheid patiënten met de diagnose “indefinite voor dysplasie” en verbeteren de kosteneffectiviteit (PMID 35274753, 38698618).

Binnen de expertisegroep gynaecopathologie is er consensus dat bij dysplasieën van de cervix IHC ingezet kan worden om tot een meer nauwkeurige gradering of duiding van het beeld te komen (in bepaalde gevallen). Echter, het toepassen van IHC is zeker niet altijd nodig en ook niet wenselijk (niet alleen vanuit het kostenaspect). Bij dysplasieën van de vulva is het gebruik van IHC met name nodig om tot een goed onderscheid te komen tussen HPV-geassocieerde of HPV-onafhankelijke dysplasie. Bij HPV-onafhankelijke dysplasie kan het gebruik van IHC bijdragen om de diagnose dysplasie te stellen.