



PALGA 3.0

geprotocolleerde verslaglegging van moleculaire data

Stefan Willems MD PhD patholoog

UMC Utrecht/NKI-AvL/PALGA

Disclosure



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Pfizer
- Roche

Results Form Next Generation Sequencing

Applying physician: Date of application: Date of report

Patient Characteristics

PA-number :
Name :
Date of birth (dd-mm-yyyy) :
UMC Utrecht patient number :
External PA-number :
External reference number :
Diagnostic center :

Tumor characteristics

Material : FFPE
Primary tumor type : Adenocarcinoma (rectum)
Biopsy site : Rectum
Biopsy : Metastasis
Pathologist + tumor % : MLA 50%
Gene(s) of interest : BRAF/RAS

Sample and assay characteristics

DNA quantity : sufficient
Assay quality : Sufficient

Results:

Gene	Genomic variant	Protein variant	Variant effect	External status	Coverage (depth)	Observed frequency
KRAS	c.35G>C ENST00000311936.3	p.Gly12Ala	Missense	COSM522	1998	46%
TP53	c.451C>T ENST00000420246.2	p.Pro151Ser	Missense	COSM10905	1572	57%
FBXW7	c.1745C>T ENST00000281708.3	p.Ser582Leu	Missense	COSM22979	1999	32%
APC	c.3921_3925del5 ENST00000257430.4	p.Glu1309Aspfs*4	Frame shift	COSM18764	1584	60%

Conclusion:

Mutation detected in requested gene: KRAS exon 2: c.35G>C; (p.Gly12Ala).
No mutation detected in requested genes: BRAF, NRAS and HRAS.

Mutation detected in TP53 exon 5: c.451C>T; (p.Pro151Ser), FBXW7: c.1745C>T; (p.Ser582Leu) and APC: c.3921_3925del5; (p.Glu1309Aspfs*4).

Implications for targeted therapeutics:

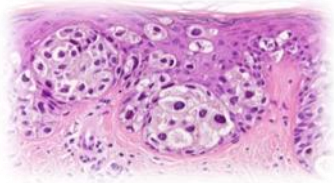
In colon tumors, KRAS Gly12Ala mutation confers reduced sensitivity to cetuximab/panitumumab (anti-EGFR antibodies).



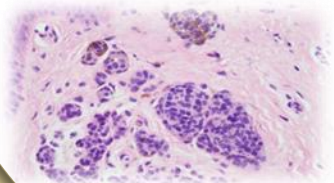
Integratie van pathologie en
moleculaire bepalingen is cruciaal



Verslaglegging in UDPS



BRAF V600



Verslaglegging moleculaire uitslagen is niet optimaal



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Heterogeniteit in verslaglegging

- tussen labs
- binnen 1 lab

Tijd van uitslag tot verwerking UDPS kan sneller

Verwerking moleculaire uitslagen niet altijd even efficiënt



Moleculaire uitslag KMBP



Uitslag naar secretariaat



Secretariaat zet uitslag in UDPS



Uitslag komt in postvakje patholoog



Uitslag wordt door patholoog in UDPS geautoriseerd

- Foutengevoelig
- Arbeidintensief
- Duurt soms paar dagen

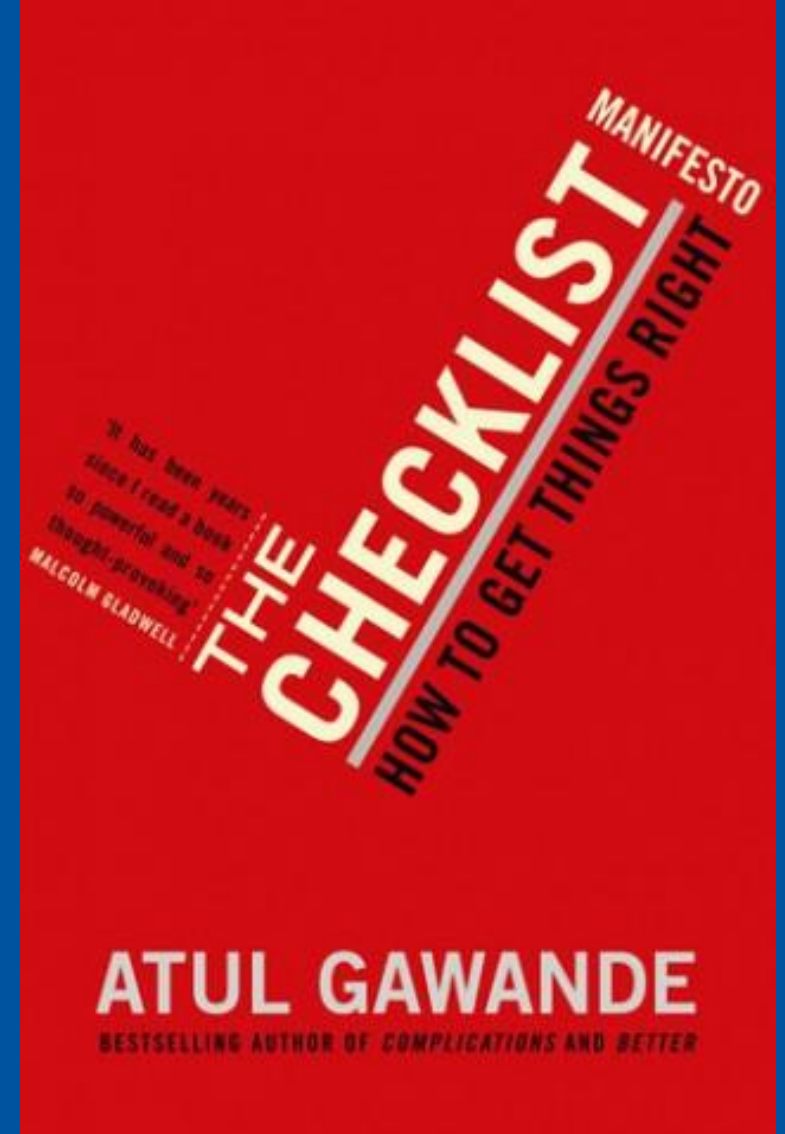
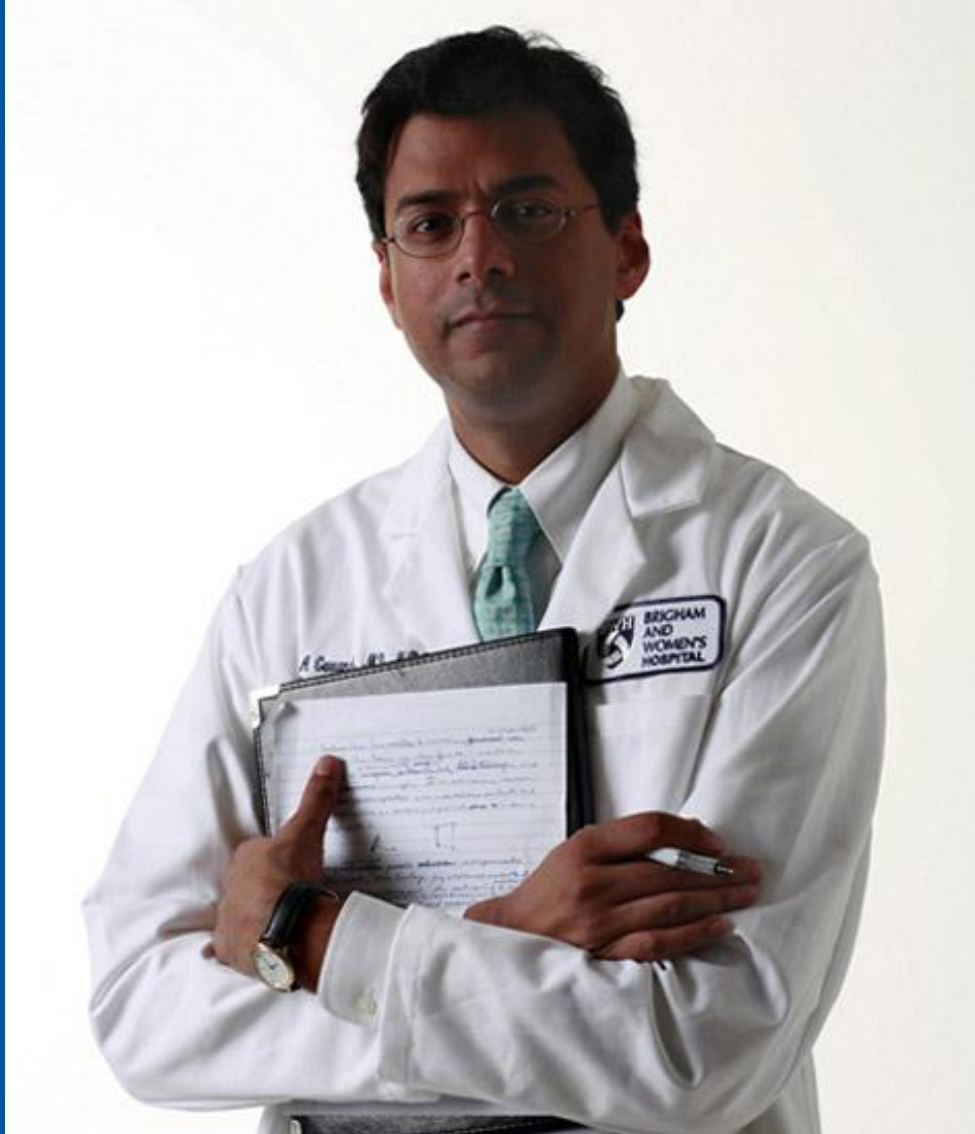
Belangrijkste conclusies

- Sinds het verschijnen van het signaleringsrapport in 2010 hebben initiatieven vanuit de medische beroepsgroep gezorgd voor kwaliteitsverbetering.
- Voor diverse tumorsoorten is er nog sprake van verschillen in diagnostiek en behandeling tussen ziekenhuizen en regio's.

Wat dokters kunnen leren van piloten



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Waarom protocollair werken?



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- volledige verslaglegging
- eenduidige verslaglegging
- reduceert fouten
- maakt data-extractie makkelijk en volledig
("today's medical data leads to tomorrow's medical breakthroughs")

Protocollaire verslaglegging verhoogt de kwaliteit



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Table 1. Overall Completeness of Pathology Reports in Both the Narrative and Synoptic Formats

Feature	Narrative, No. (%) (n = 183)	Synoptic, No. (%) (n = 315)	P value
Size (greatest diameter)	181 (98.9)	313 (99.4)	.63
TNM stage	44 (24.0)	303 (96.2)	<.001
Histologic tumor type	181 (98.9)	313 (99.4)	>.99
Histologic tumor grade	168 (91.8)	307 (97.5)	.004
Circumferential radial margin status	183 (100)	315 (100)	>.99
Quantification of the distance to the circumferential radial margin ^a	151 (86.3)	294 (97.4)	<.001
Lymphovascular invasion	72 (39.3)	309 (98.1)	<.001
Extramural venous invasion	75 (41.0)	305 (96.8)	<.001
Perineural invasion	25 (13.7)	296 (94.0)	<.001
Regional deposits	24 (13.1)	262 (83.0)	<.001

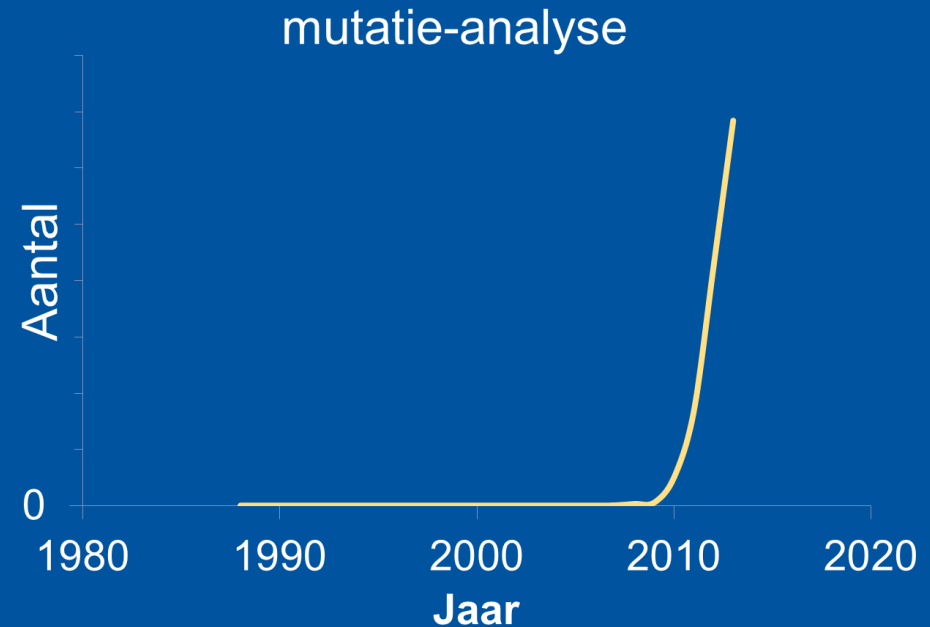
Juist nu een moleculair protocol



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Moleculaire data worden steeds

- Complexer
- Belangrijker



Pathologie aan zet in de moleculaire revolutie

Juist nu een moleculair protocol



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Gedragen door het veld

- NVVP
- PALGA
- CBU, CK, CMDP
- De aanvragers!!!



Met inachtnaeme van richtlijnen

- CMDP
- ESP
- ISO15189

Betrokkenen taakwerkgroep



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Prof.dr. Ed Schuurin **KMBP**, UMC Groningen

Dr. Marjolijn Ligtenberg, **KMBP**, Radboud MC

Dr. Neeltje Steeghs **oncoloog**, AvL/NKI

Mari van Dijk **patholoog**, WG Protocollen **PALGA** Elkerliek

Paul Seegers Adviseur protocollen, Bureau **PALGA**

Dr. Bastiaan Tops **KMBP**, UMC Radboud

Dr. Martijn Lolkema **oncoloog**, Erasmus MC

Dr. Jan von der Thusen **patholoog**/CBU/CMDP, MCH en ErasmusMC

Dr. Ir. Saskia van Erp **patholoog**/CMDP, Canisius-Wihelmina

Dr. John Hinrichs **KMBP**, CMDP, UMC Utrecht

Dr. Stefan Willems VZ zie protocollen/**patholoog**,**PALGA**/UMC Utrecht/NKI-AvL

Uitgangspunten Moleculair protocol



- Eén moleculair protocol, waarin tzt alle bepalingen in worden opgenomen
- Te gebruiken als stand-alone en te incorporeren in landelijke protocollen
- Te verzenden via lab-to-lab module
- Autorisatie moleculair- en histologie gedeelte separaat middels toegekende rollen



Moleculaire demo

GEbruik je HIER NU
OOK AL EEN CHECKLIST
VOOR...?



Protocol biedt ruimte voor lab-specifieke wensen



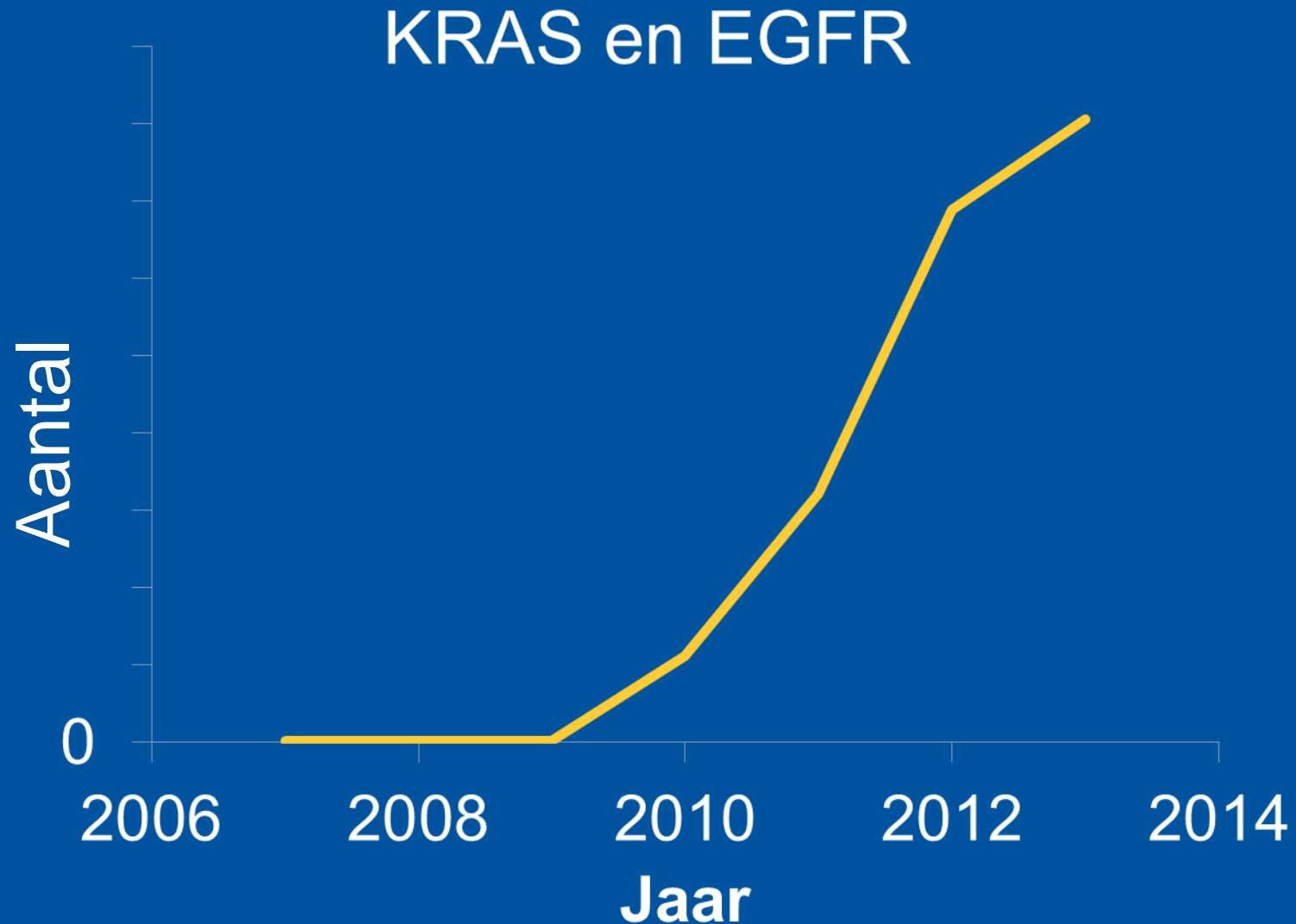
Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Locale wensen
- Vrije tekst
- Velden aan/uit
- Wel vastleggen maar niet zichtbaar
- Default instellingen per lab
- Dynamisch

Landelijk bijhouden van moleculaire data als spiegel



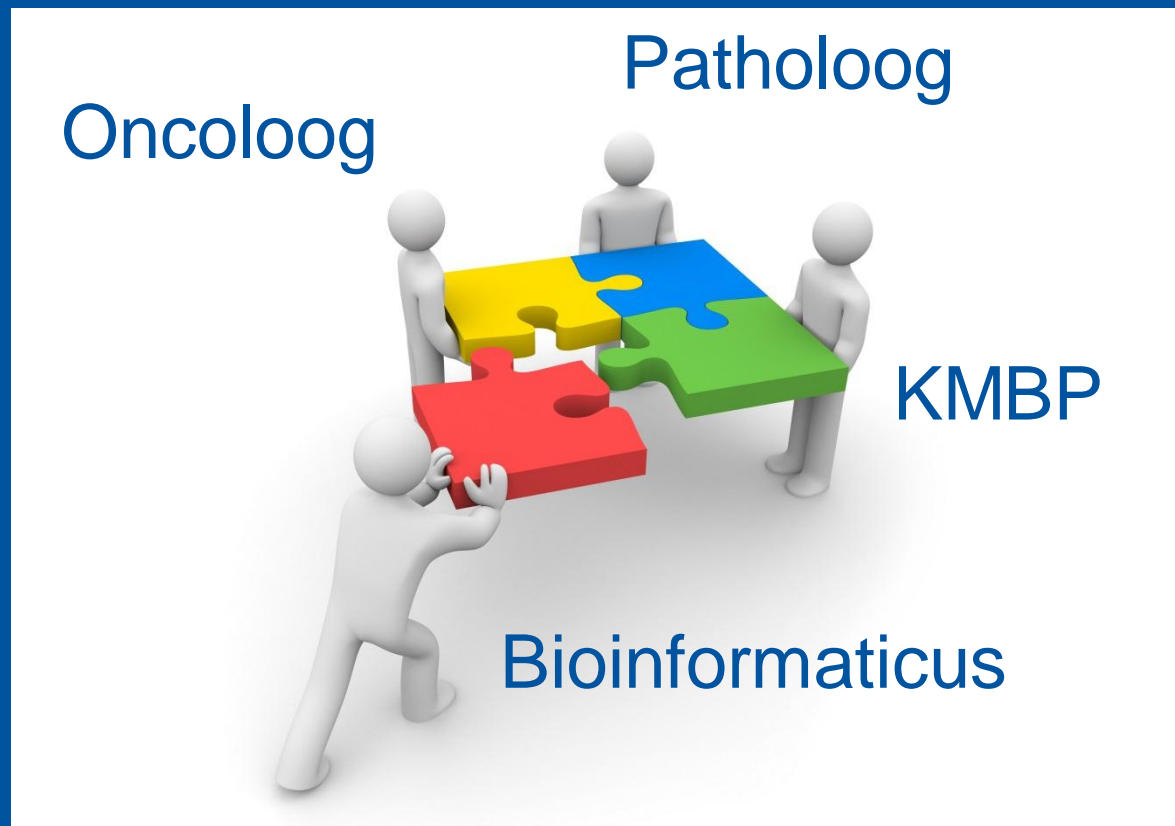
Universitair Medisch Centrum
Utrecht



- Eerste opzet januari (RAS colon)
- PALGA/CMDP
- Vanaf hier bouwen
-
- ...
- ...
- 2016: Alle moleculaire data protocollair rapporteerbaar

U Denkt mee!

“De beste behandeling begint bij de beste diagnose”

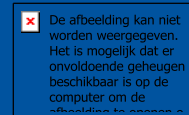


Acknowledgements



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Molecular pathology lab, UMCU



s.m.willems-4@umcutrecht.nl