

Inventarisatie Moleculaire Diagnostiek 2004-2009

De enquête 'Inventarisatie Moleculaire Diagnostiek 2008 en 2009', gezonden aan alle pathologie laboratoria eind 2009, is door 28 laboratoria ingevuld teruggezonden (tabel 1). Volgens opgave voeren hiervan 26 laboratoria, 8 academische en 18 niet-academische laboratoria, zelf een vorm van moleculaire diagnostiek uit. Twintig laboratoria werken volgens een kwaliteitssysteem en 11 laboratoria geven aan geaccrediteerd te zijn. Drie academische en 2 algemene laboratoria zijn geaccrediteerd voor de moleculaire diagnostiek. In de getoonde tabellen werden de getallen van het NKI, op grond van grootte, functie en outillage van dit laboratorium, gerekend bij groep van academische centra.

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat moleculaire diagnostiek sterk in ontwikkeling is. Er is een sterke stijging van het gemiddeld aantal bepalingen per laboratorium, een trend die nog beter zichtbaar is wanneer de inventarisatie over 2004 en 2005 erbij wordt genomen. Ook blijkt dat het repertoire aan bepalingen in beide typen laboratorium groeit. De opgegeven getallen, samengevat in tabel 2, laten zien dat overall over de periode van 5 jaar het gemiddeld aantal bepalingen per laboratorium ruim is verdubbeld van 921 naar 1988 per jaar. Het aantal laboratoria dat aangeeft zelf moleculaire diagnostiek uit te voeren is toegenomen van 19 naar 26. De relatieve stijging van het diagnostiekvolume geldt vooral voor de academische laboratoria waar grofweg een verviervoudiging plaatsvond tot een gemiddelde van 2250 aanvragen per jaar. Voor de algemene laboratoria was het gemiddeld aantal bepalingen in 2004 al 1283 en dit is toegenomen tot 1872 in 2009. In 2004 voerden de algemene laboratoria gemiddeld ruim tweemaal zoveel moleculaire diagnostiek bepalingen per jaar uit als de academische laboratoria. Dit betrof voor 95% HPV diagnostiek tegen gemiddeld slechts 19% HPV diagnostiek in de academische centra, waarbij wordt opgemerkt dat dit laatste getal zelfs nog vertekend hoog is door het grote volume HPV diagnostiek in een van deze centra; in de meeste academische laboratoria is het aandeel HPV diagnostiek in 2004 onder de 5% en in enkele laboratoria werd zelfs geen of vrijwel geen HPV diagnostiek verricht. Behoudens HPVdiagnostiek bestond de moleculaire diagnostiek in niet-academische laboratoria voornamelijk uit DNA *in situ hybridisatie* technieken (FISH, CISH, SISH) waaronder HER2 genamplificatie bepalingen, met gemiddeld 66 bepalingen per jaar tegen slechts 22 in de academische centra. In 2009 is het gemiddeld aantal HER2 ISH in beide typen laboratoria vergelijkbaar met respectievelijk 124 en 143 per jaar.

In academische centra betrof moleculaire diagnostiek in 2004 voor het belangrijkste deel complexe diagnostiek, volgens de COTG norm diagnostiek waarvoor DNA en/of RNA wordt geïsoleerd. Dit waren voornamelijk ook bewerkelijke en tijdrovende bepalingen zoals genherschikingsonderzoek in het kader van lymfoomdiagnostiek, microsatellietanalyse voor onderzoek naar erfelijke kanker (Lynch syndroom) of in het kader van weefselverwisseling of weefselcontaminatie, en meervoudig PCR onderzoek naar chromosomale translocaties in lymfomen en sarcomen.

Dit beeld, van voornamelijk niet-complexe, hoogvolume diagnostiek in de algemene laboratoria en complexe, veelal arbeidsintensieve diagnostiek in de academie en het NKI verandert in zekere mate; in de periode tot 2009 is een trend zichtbaar dat de academische laboratoria significant meer HPV en Her2 bepalingen zijn gaan uitvoeren, samen in 2009 goed voor maar liefst 46 % van het totaalvolume. Anderzijds is een toenemend aantal algemene laboratoria, vooral in de laatste 2 jaar, complexe diagnostiek gaan uitvoeren, vooral DNA mutatieanalyses van de EGFR en KRAS oncogenen. In de academische laboratoria is al vanaf 2005 sprake van een exponentiële toename van deze

mutatieanalyses van gemiddeld 80 aanvragen in 2005 tot 425 in 2009 met in de periode 2008-2009 een ruime verdubbeling. In de algemene laboratoria lijkt deze trend zich nu ook in versnelde mate te ontwikkelen met een toename van gemiddeld 10 bepalingen in 2008 tot 38 in 2009. Met deze ontwikkelingen is het relatieve aandeel van HPV diagnostiek in de algemene laboratoria afgenomen tot gemiddeld 86% van het totaal in 2009. Er is aldus sprake van een wezenlijke verandering van het diagnostisch repertoire in een groter wordend deel van de niet-academische centra. In de begeleidende vragenlijst werd door 8 van de 18 niet-academische laboratoria aangegeven dat zij deze complexe bepalingen uitvoeren of op afzienbare termijn zullen gaan uitvoeren.

De aard van de diagnostiek heeft meetbaar implicaties voor de personele inzet (tabel 3). Het gemiddeld aantal fte analisten ingezet voor de moleculaire diagnostiek bedroeg in 2005 in algemene laboratoria 2,4 en in academische centra 3,3. Gerekend naar de productie, komt dit neer op een gemiddeld aantal verrichtingen van 592 per analist in een algemeen laboratorium en 218 in een academisch laboratorium. In 2009 is in beide typen laboratoria de gemiddelde productie per analist ruwweg verdubbeld naar respectievelijk 1101 en 441 verrichtingen. Opvallend is daarbij dat het gemiddeld aantal fte analisten ingezet voor de moleculaire diagnostiek in de algemene laboratoria naar opgave is gedaald naar 1,7. Opgemerkt wordt dat in de laboratoria die complexe diagnostiek uitvoeren, en dit in 2005 ook al deden, de gemiddelde inzet van analisten vrijwel gelijk is gebleven.

In de periode 2005-2009 is de inzet van moleculair biologen in de academische centra verdubbeld tot gemiddeld ruim 1 fte moleculair bioloog in 2009 bij een verdrievoudiging van de productie. Het is opvallend dat in dezelfde periode in de algemene laboratoria de inzet van moleculair biologen bijna is gehalveerd tot 0,25 fte gemiddeld in 2009. Deze trend lijkt ook aanwezig in de laboratoria die complexe diagnostiek uitvoeren. In 2 van de 18 algemene laboratoria is de moleculair bioloog op de afdeling pathologie aangesteld. In 5 van de 18 algemene laboratoria is een moleculair bioloog op consultantbasis werkzaam en in 6/18 laboratoria wordt zijn/haar aanstelling gedeeld met andere afdelingen in het ziekenhuis. In 5/18 laboratoria wordt geen gebruik gemaakt van de expertise van een moleculair bioloog. In deze 5 laboratoria wordt volgens opgave alleen niet-complexe DNA diagnostiek uitgevoerd.

Samenvatting van de bevindingen enquête moleculaire diagnostiek in de pathologie in periode 2004-2009:

Er is een verdubbeling van het aantal bepalingen in de periode 2004-2009 (overall gemiddeld van 921 tot 1988 bepalingen per jaar) en een toename van het aantal laboratoria dat zelf moleculaire diagnostiek uitvoert van 19 naar 26.

In algemene laboratoria wordt voornamelijk niet-complexe moleculaire diagnostiek verricht maar recent is er een duidelijke stijging van het aandeel complexe diagnostiek.

In academische laboratoria wordt in belangrijke mate complexe moleculaire diagnostiek verricht hoewel in er een absolute en relatieve toename is van niet-complexe diagnostiek.

In academische centra wordt bij groei van de diagnostiek (ruwweg verviervoudiging in 5 jaar) een grotere inzet van moleculair biologen en analisten gezien, terwijl in de algemene laboratoria geen toename, en zelfs een afname van het gemiddeld aantal fte moleculair biologen en analisten wordt gemeld.

De meest opvallende ontwikkeling is de exponentiële stijging van genmutatie analyses in academische en in toenemende mate ook niet-academische laboratoria. Verwacht wordt dat het aantal genmutatie analyses nog sterk zal stijgen mede als gevolg van de nieuwe generatie DNA sequencing technieken (aangeduid als 'next generation sequencing', 'massively parallel sequencing' of simpelweg 'deep sequencing') waarmee thans in hoog tempo complete genomen van cohorts van tumoren in kaart worden gebracht. Hierbij worden vele nieuwe, recurrente mutaties gevonden, in de orde van tientallen en vaak vele honderden tot duizenden per tumortype. Hoewel het moeilijk is te voorzien wat dit zal betekenen voor de praktijk van ons vak en de organisatie van de moleculaire diagnostiek is het van het grootste belang dat wij op deze ontwikkelingen anticiperen zodat ook toekomstige weefselgebaseerde, complexe moleculaire bepalingen binnen pathologie laboratoria, of tenminste in nauwe samenwerking met pathologen, worden uitgevoerd. Om dit te waarborgen is in de eerste plaats inhoudelijk up-to-date kennis van de moleculaire pathologie noodzakelijk wat eisen stelt aan opleiding en nascholing van pathologen en moleculair biologen.

Augustus 2010

namens de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie,

Carel van Noesel

Tabel 1. Responderende laboratoria enquête inventarisatie moleculaire diagnostiek

| |
|--|
| AMC, Amsterdam |
| Amphia Ziekenhuis, Breda |
| St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein |
| Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen |
| Diakonessen Ziekenhuis, Utrecht |
| Elkerliek ziekenhuis, Helmond |
| St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg |
| Erasmus MC, Rotterdam |
| Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn |
| Groen Hart Ziekenhuis, Gouda |
| Isala klinieken, Zwolle |
| Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch |
| Laboratorium Pathologie Oost Nederland |
| Leids Cytologisch en Pathologisch Laboratorium |
| Meander Medisch Centrum, Amersfoort |
| MUMC, Maastricht |
| NKI-AvL, Amsterdam |
| PAL, Dordrecht |
| PAMM, Eindhoven |
| Pathan, Rotterdam |
| Pathologie Friesland, Leeuwarden |
| Slotervaartziekenhuis, Amsterdam |
| SSZOG, Winschoten |
| Stichting Pathologie en Cytologie West Brabant, Bergen op Zoom |
| UMC St. Radboud, Nijmegen |
| UMCG, Groningen |
| UMCU, Utrecht |
| VUMC, Amsterdam |

Tabel 2. Gemiddeld aantal en aard van verrichtingen moleculaire diagnostiek in academische en algemene laboratoria in periode 2004-2009).

| | 2004 | 2005 | 2008 | 2009 |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>Gemiddelde Aantallen</i> | <i>n=19</i> | <i>n=19</i> | <i>n=26</i> | <i>n=26</i> |
| Overall | 921 | 1084 | 1493 | 1988 |
| | <i>n=9</i> | <i>n=9</i> | <i>n=8</i> | <i>n=8</i> |
| Academisch | 519 | 709 | 1400 | 2250 |
| - HPV | 421 | 596 | 966 | 1349 |
| % HPV | 19% | 16% | 31% | 40% |
| HER2 | 22 | 74 | 125 | 143 |
| Mutaties | 69 | 80 | 171 | 425 |
| | <i>n=10</i> | <i>n=10</i> | <i>n=18</i> | <i>n=18</i> |
| Algemeen | 1283 | 1421 | 1534 | 1872 |
| - HPV | 66 | 178 | 163 | 264 |
| % HPV | 95% | 88% | 89% | 86% |
| HER2 | 62 | 97 | 91 | 124 |
| Mutaties | 0 | 1 | 10 | 38 |

(n=aantal laboratoria)

Tabel 3. Inzet van analisten en moleculair biologen ten behoeve van de moleculaire diagnostiek in academische en algemene laboratoria in 2005 en 2009.

| Gemiddelde aantallen | 2005 | 2009 |
|----------------------|-------------|-------------|
| | <i>n=9</i> | <i>n=8</i> |
| Academisch | 709 | 2250 |
| Fte analist | 3,3 | 5.1 |
| Productie/analist | 218 | 441 |
| Fte mol.biol | 0.6 | 1.2 |
| | <i>n=10</i> | <i>n=18</i> |
| Algemeen | 1421 | 1872 |
| Fte analist | 2.4 | 1.7 |
| Productie/analist | 592 | 1101 |
| Fte mol.biol. | 0.4 | 0.25 |

(*n*=aantal laboratoria)