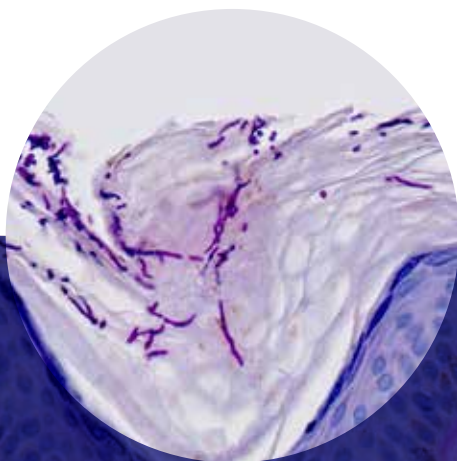


KENNISAGENDA PATHOLOGIE



INITIATIEF

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

KENNISAGENDA
PATHOLOGIE

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

- Prof. dr. W. Timens (voorzitter), patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr. C. van der Post, patholoog, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Dr. F.H. Groenendijk, patholoog, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
- Dr. M. Hogenes, patholoog, Laboratorium Pathologie Oost-Nederland (LabPON), Hengelo
- Prof. dr. P.J. van Diest, patholoog Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dr. B.B.J. Tops, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Prinses Maxima Centrum, Utrecht
- L.M. de Haan Msc, AIOS pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. R. Huijsmans, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Pathologie-DNA, 's-Hertogenbosch

Met ondersteuning van:

- Drs. D. Leereveld, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. B.L. de Geest, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

	Samenvatting	6
1.	Inleiding	10
2.	Methode	14
2.1.	Inventarisatie kennishiaten	15
	Identificatie kennishiaten in richtlijnen.	15
	Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de NVVP	15
	Identificatie van kennishiaten door patiëntenverenigingen en overige belanghebbenden.	16
	Totaal geïdentificeerde kennishiaten	16
2.2.	Prioritering en opstellen kennisagenda	17
	Digitale prioriteringsbijeenkomst	17
	Methodiek opstellen definitieve kennisagenda.	18
2.3.	Inzicht in wetenschappelijke activiteiten.	19
3.	Resultaten.	20
3.1.	Top 10 onderzoeksvragen	21
	Toelichting bij top 10 onderzoeksvragen.	22
	Aansluiten bij richtlijnen.	32
3.2.	Inzicht in wetenschappelijke activiteiten.	33
	Vragenlijst pathologie.	33
4.	Implementatie	34
4.1.	Organisatie en financiering	35
4.2.	Netwerken	36
5.	Literatuur	38
Bijlage 1	Afkortingenlijst.	44
Bijlage 2	Richtlijnen.	46
Bijlage 3	Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden.	48
Bijlage 4	Onderzoekslijnen en promoties in UMC's, overige ziekenhuizen en zelfstandige pathologie-organisaties.	50
Bijlage 5	Geprioriteerde kennishiaten met minder dan 95 punten	66
Bijlage 6	Brief Patiëntenfederatie	68

Samenvatting



De Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP) wil met deze kennisagenda een impuls geven aan het versterken van zorgonderdelen binnen het vakgebied Pathologie die berusten op wetenschappelijk bewijs, waardoor de zorg efficiënter, veiliger en doelmatiger wordt. In 2019 is het daarvoor het project 'Kennisagenda Pathologie' gestart om te inventariseren waar in de pathologie gebreken aan wetenschappelijke onderbouwing liggen (kennishiaten) in de (dagelijkse) diagnostiek en de top 10 van deze hiaten weer te geven in een kennisagenda. Hiervoor is een bijdrage verkregen van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) en het project wordt ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Deze kennisagenda Pathologie dient als basis voor een continu proces. De geprioriteerde kennishiaten dienen als leidraad voor onderzoeksvoorstellen bij voorkeur in multicentrisch verband waar mogelijk met betrekking van patiëntvertegenwoordigers, om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen. De financiering van de geprioriteerde onderzoeken kan lopen via de aanvraag van reguliere subsidies bij de ZonMw programma's DoelmatigheidsOnderzoek of Goed Gebruik Geneesmiddelen, of via andere mogelijke subsidiebronnen, zoals het landelijke Programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik.

Top 10 kennishiaten

De top 10 kennishiaten die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er, als volgt uit (*niet onderling geprioriteerd*):

Wat is de meest pragmatische en kosteneffectieve methode om een metastase van een onbekende primaire tumor te analyseren (zowel immuunhistochemische als moleculaire technieken)?

Wat is de beste wijze van validatie van verschillende typen artificial intelligence (AI) algoritmen voor beoordeling van gedigitaliseerde microscopische beelden en wat zijn hierbij de vereiste betrouwbaarheidsmarges?

Hoe kunnen moleculaire data geïntegreerd worden met morfologische data om tumoren beter te classificeren?

Welke genen zijn klinisch relevant voor moleculaire analyse in tumortypen waarbij dit nu geen gangbare praktijk is?

Wat is de meest doelmatige wijze waarop (complexe) moleculaire diagnostiek ingezet kan worden binnen de pathologie?

Wat is de (kosten)effectiviteit van huidige en bredere moleculaire panels ten opzichte van whole exome sequencing en/of whole genome sequencing?

Hoe kan de pathologie milieuvriendelijker gemaakt worden?

Hoe kan er voor een individuele patiënt tot een betere voorspelling worden gekomen van reactie op immunotherapie?

Welke parameters zijn effectief in het voorspellen van het metastaseringspatroon in melanomen?

Welke immuunhistochemische kleuringen zijn wanneer klinisch relevant bij premaligne afwijkingen en hoe kosteneffectief zijn deze?

Uitvoering

Naar verwachting zal eens per drie jaar de kennisagenda worden herzien, dit is afhankelijk van de uitvoering van de onderbouwde onderzoeken en de actualiteiten uit het veld.

1.

Inleiding



In 2019 is het project 'Kennisagenda Pathologie' gestart om te inventariseren waar in de pathologie gebreken aan wetenschappelijke onderbouwing liggen (ofwel kennishiaten) in de huidige (dagelijkse) diagnostiek. De Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP) wil hiermee een impuls geven aan het versterken van zorgonderdelen binnen het vakgebied Pathologie die berusten op wetenschappelijk bewijs, waardoor de zorg efficiënter, veiliger en doelmatiger wordt.

Er zijn veel ontwikkelingen gaande in de Pathologie. Mede door diagnostische innovaties, netwerkvorming, specialisatie, digitalisering, moleculaire diagnostiek en noodzaak tot doelmatiger werken is het tijd regie te nemen om de snelheid van ontwikkelingen te accommoderen. Hiervoor is het ontwikkelen van een kennisagenda van belang. Het doel van een kennisagenda is om een beschrijving te geven van de belangrijkste kennishiaten met betrekking tot de reguliere diagnostiek en een plan van aanpak hoe deze door middel van wetenschappelijk onderzoek in te vullen. We spreken van zorgevaluatieonderzoek, ofwel van klinisch evaluatieonderzoek naar de effectiviteit en de wetenschappelijke onderbouwing van bestaande, breed ingeburgerde zorg. Naast zorgevaluatie is ook innovatie onderdeel van de primaire zorgverlening en zijn beiden noodzakelijk voor continue verbetering van kwaliteit van zorg.

Uiteindelijke doelstelling is zinnige zorg en daarmee gezondheidswinst voor de patiënt. Geagendeerde onderwerpen van een Kennisagenda hebben dan ook extra aandacht van subsidieverstrekters.

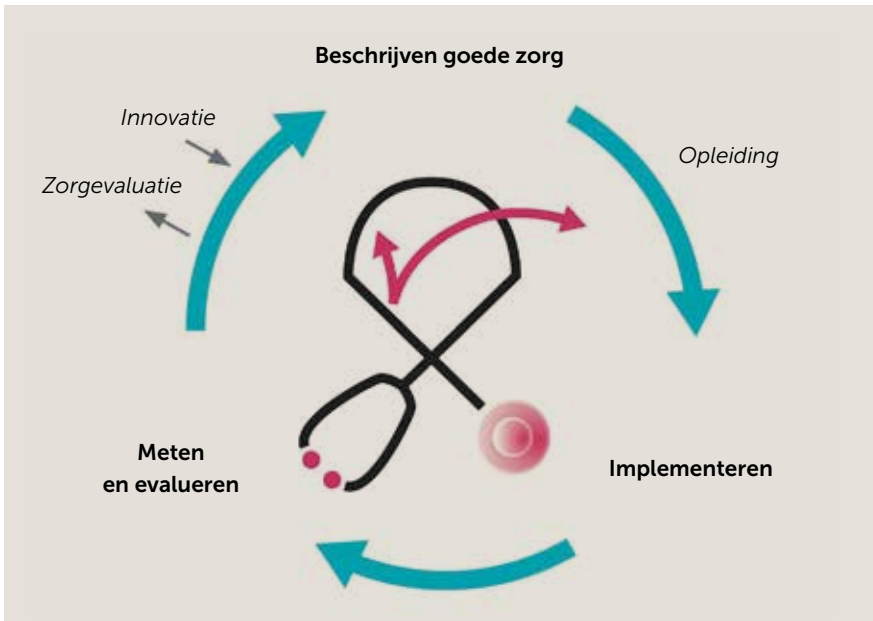
Het ideaal is een integraal kwaliteitsbeleid, waarbij de verschillende instrumenten in samenhang ontwikkeld, toegepast, geëvalueerd en verbeterd worden. Dit integraal kwaliteitsbeleid kan grafisch worden weergegeven in de zogenoemde 'kwaliteitscirkel' (figuur 1, Federatie Medisch Specialisten, 2016). Deze kwaliteitscirkel geeft een aantal stappen of stadia weer:

1. het beschrijven van goede zorg in richtlijnen voor het medisch handelen en deze op regelmatige basis bijstellen aan de hand van nieuwe inzichten en studies;
2. het implementeren van deze richtlijnen door aanpassingen en vernieuwingen door te voeren in de dagelijkse zorg;

3. het evalueren van de implementatie. Met andere woorden: het meten of de aanpassingen en vernieuwingen ook daadwerkelijk worden uitgevoerd in de praktijk en of hierdoor de kwaliteit van zorg verbetert of dat er nog aanpassingen nodig zijn.

Op basis van deze evaluatie kan de implementatie verbeterd worden en/of kan geconstateerd worden dat er kennishiaten zijn en dat er nieuwe kennis nodig is om richtlijnen aan te passen, waarmee de cirkel weer opnieuw gestart kan worden.

FIGUUR 1. Kwaliteitscirkel (Federatie Medisch Specialisten, 2016).



De kennis agenda die voor u ligt, bevat een beschrijving van de belangrijkste kennishiaten volgens de professie pathologie Nederland en advies hoe deze met wetenschappelijk onderzoek op te lossen.

Daarnaast zijn de huidige onderzoeksvelden van de pathologie in Nederland beknopt in kaart gebracht.

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de toegepaste methode voor het opstellen van de kennisagenda Pathologie. De resultaten van het project worden beschreven in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 gaat in op de stappen die nodig zijn voor de implementatie en praktische realisatie van de kennisagenda.

2.

Methode



De kennisagenda bestaat uit drie delen:

1. inventarisatie van kennishiaten binnen de pathologie;
2. inventarisatie van de huidige wetenschappelijke activiteiten op het gebied van de pathologie in Nederland;
3. opstellen van een lijst met geprioriteerde kennishiaten die de komende jaren de kennisagenda Pathologie zullen bepalen.

2.1. INVENTARISATIE KENNISHIATEN

De inventarisatie van kennishiaten en de wetenschappelijke onderbouwing van de pathologie heeft plaatsgevonden middels een analyse van richtlijnen, alsmede door een enquête onder leden van de NVVP en overige belanghebbenden, zoals patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars.

2.1.1. Identificatie kennishiaten in richtlijnen

Richtlijnen die vanaf 2008 zijn uitgekomen en waarvan de modules relevant werden geacht door de werkgroep, zijn meegenomen in de inventarisatie op kennishiaten. Voorwaarde was dat de conclusies waren gegradeerd en het niveau van de bewijskracht duidelijk was. In totaal waren er 37 richtlijnen geïdentificeerd. Hiervan vielen er vijf af doordat de werkgroep deze richtlijnen niet meer relevant achtte en tien doordat deze richtlijnen te oud en de conclusies te achterhaald waren.

Uit de in totaal 22 richtlijnen werden de conclusies met een laag niveau van bewijskracht (niveau 3 en 4 of 'laag' en 'zeer laag') en aanbevelingen voor verder onderzoek geïnventariseerd (zie bijlage 4). In sommige richtlijnen werd, soms in een apart hoofdstuk, ingegaan op bestaande kennishiaten en ook deze zijn meegenomen in het proces. Er werden vanuit de richtlijnen 22 mogelijke kennishiaten meegenomen in de inventarisatie. Dit lage aantal kennishiaten uit richtlijnen is mogelijk te verklaren doordat pathologie meestal een onderdeel is van multidisciplinaire (oncologische) richtlijnen en in deze richtlijnen de onderbouwing van het diagnostisch onderdeel al vrij concreet is.

2.1.2. Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de NVVP

Alle leden van de NVVP zijn door middel van een online enquête gevraagd kennishiaten te benoemen met betrekking tot de uitoefening van het vak in de dagelijkse praktijk en die van invloed zijn op een substantieel deel van de pathologie. Het verzoek was om de kennishiaten in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren

en hierbij een korte motivatie te geven. Na een herhaalde uitvraag hebben in totaal 33 leden gereageerd. Dit heeft geresulteerd in een lijst met 92 aanvullende kennishiaten.

2.1.3. Identificatie van kennishiaten door patiëntenverenigingen en overige belanghebbenden

De patiëntenverenigingen (bijlage 3) kregen via e-mail een vragenlijst toegestuurd met ook aan hen het verzoek om kennishiaten aan te geven. Aan hen werd verzocht om de voor de patiënt belangrijke thema's aan te dragen. In totaal hebben 2 van de 6 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 1 kennishiaat en 3 thema's genoemd.

De overige belanghebbenden, waar onder het NHG, verschillende wetenschappelijke verenigingen en zorgverzekeraars (bijlage 3) kregen via e-mail een vragenlijst toegestuurd met ook aan hen het verzoek om kennishiaten aan te geven. Aan hen werd eveneens verzocht om deze in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren, met een korte toelichting. In totaal hebben 10 van de 19 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 28 kennishiaten genoemd.

2.1.4. Totaal geïdentificeerde kennishiaten

In totaal zijn er 143 kennishiaten geïdentificeerd en vervolgens onderverdeeld naar de volgende aandachtsgebieden:

- oncologie;
- endocrinopathologie;
- neuropathologie;
- digitale pathologie;
- moleculaire diagnostiek;
- cytologie;
- overstijgend.

Deze lijst is door de werkgroep gereduceerd tot 66 kennishiaten die voldeden aan de criteria voor de kennisagenda. Exclusiecriteria waren:

- kennishiaten die niet over pathologie gaan;
- kennishiaten waarbij de kennis al wel aanwezig is en waarvoor een aanbeveling wordt gedaan in een richtlijn, maar die (nog) niet is geïmplementeerd;
- kennishiaten waar al onderzoek naar loopt;

- kennishiaten waar al kennis voorhanden is, maar nog geen standpunt over opgenomen is in een richtlijn;
- kennishiaten die zeer moeilijk te onderzoeken zijn of waar geen onderzoekbare onderzoeksvraag bij kan worden geformuleerd.

De lijst met 66 kennishiaten is beschikbaar als bijlage in de digitale versie van de kennisagenda op de website van de NVVP (www.pathology.nl).

2.2. PRIORITERING EN OPSTELLEN KENNISAGENDA

2.2.1. Digitale prioriteringsbijeenkomst

Op 22 september 2020 is een digitale prioriteringsbijeenkomst georganiseerd om de kennishiaten (zoals beschreven in paragraaf 2.1) te bespreken en te prioriteren. Aanwezig waren, naast de werkgroepleden, 12 pathologen, 2 Klinisch Moleculaire Biologen in de Pathologie, 6 patiëntvertegenwoordigers en 5 vertegenwoordigers van overige organisaties, namelijk de IGJ, het Zorginstituut, de NVALT en de NVOG (bijlage 3).

De kennishiaten werden in drie groepen besproken onder begeleiding van de werkgroepleden. In de groepen werden de te bespreken kennishiaten zo gecombineerd dat in elke groep ongeveer evenveel kennishiaten werden besproken.

De kennishiaten werden in één ronde besproken. De discussie werd gevoerd in subgroepen met een willekeurige samenstelling om te voorkomen dat de discussie te veel zou gaan over de persoonlijke aandachtsgebieden van de aanwezigen. Aan het einde van de eerste ronde werd er door elke subgroep een top-5 opgesteld met de belangrijkste kennishiaten. De prioritering vond plaats op basis van de volgende criteria:

- onderzoekbaarheid/haalbaarheid;
- relevantie (ernst, prevalentie, kosten);
- urgentie;
- impact op vakgebied/maatschappij;
- aansluiting bij patiënten inbreng.

Op basis van deze ronde werden 15 kennishiaten als meest belangrijk aangemerkt. Aan het einde van de prioriteringsbijeenkomst werden alle aanwezigen in de

gelegenheid gesteld om in deze 15 kennishiaten een overkoepelende prioritering aan te brengen. Dit werd gedaan met behulp van de Mentimeter (www.mentimeter.com) en alle aanwezigen kregen 100 punten om te verdelen onder de 15 kennishiaten. Aan het begin van de overkoepelende prioritering konden deelnemers in de Mentimeter aangeven of ze behoorden tot pathologen, KMBP'ers, patiëntvertegenwoordigers of overige deelnemers (bijlage 4).

2.2.2. Methodiek opstellen definitieve kennisagenda

Binnen alle vakgebieden zijn er vele kennishiaten die kunnen worden onderzocht met behulp van wetenschappelijk onderzoek. Om ervoor te zorgen dat de kennishiaten die worden onderzocht ook opgelost kunnen worden, heeft de werkgroep een verdere selectie uitgevoerd op de geprioriteerde kennishiaten. De volgende weegfactoren zijn meegenomen:

- De frequentie van prioritering. Het kennishiaat heeft minimaal 95 punten gekregen tijdens de prioriteringsbijeenkomst.
- De onderzoekbaarheid. Het opzetten van wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en vergt veel tijd. Het benodigde onderzoek moet haalbaar zijn met een grote kans op succes. Hierbij is er bij voorkeur aansluiting bij al bestaande onderzoekslijnen op het gebied van de specifieke onderzoeksvraag.
- De relevantie van de onderzoeksvragen voor andere stakeholders, zoals patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en overheid. Dit niet alleen vanwege het draagvlak, maar ook door de hieraan gerelateerde financieringsmogelijkheden voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek.
- Er loopt al onderzoek. Een oriënterende literatuursearch is verricht om te verifiëren of de geselecteerde onderzoeksvragen niet al onderwerp zijn van lopend wetenschappelijk onderzoek.

Hieruit is een top 10 van kennishiaten opgesteld. De top 10 is geaccordeerd door het NVVP-bestuur.

2.3. INZICHT IN WETENSCHAPPELIJKE ACTIVITEITEN

Alle vakgroepsvertegenwoordigers van de pathologie zijn benaderd met een e-mail, gericht op het inventariseren van onderzoekslijnen en de lopende en afgeronde promoties in de afgelopen vijf jaar. Het resultaat van de inventarisatie van onderzoekslijnen bij de UMC's, overige ziekenhuizen en zelfstandige pathologie-organisaties is te vinden in bijlage 4. De onderzoekslijnen worden daarin per ziekenhuis gepresenteerd. Het aantal promoties in de afgelopen vijf jaar per UMC en overige ziekenhuis is te vinden in tabel 3 onder hoofdstuk 3.2.

3.

Resultaten



Dit hoofdstuk beschrijft het resultaat van de inventarisatie en geprioriteerde onderzoeksvragen.

3.1. TOP 10 ONDERZOEKSVRAGEN

De top 10 kennishiaten die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er, als volgt uit (*niet onderling geprioriteerd*):

Wat is de meest pragmatische en kosteneffectieve methode om een metastase van een onbekende primaire tumor te analyseren (zowel immuunhistochemische als moleculaire technieken)?

Wat is de beste wijze van validatie van verschillende typen artificial intelligence (AI) algoritmen voor beoordeling van gedigitaliseerde microscopische beelden en wat zijn hierbij de vereiste betrouwbaarheidsmarges?

Hoe kunnen moleculaire data geïntegreerd worden met morfologische data om tumoren beter te classificeren?

Welke genen zijn klinisch relevant voor moleculaire analyse in tumortypen waarbij dit nu geen gangbare praktijk is?

Wat is de meest doelmatige wijze waarop (complexe) moleculaire diagnostiek ingezet kan worden binnen de pathologie?

Wat is de (kosten)effectiviteit van huidige en bredere moleculaire panels ten opzichte van whole exome sequencing en/of whole genome sequencing?

Hoe kan de pathologie milieuvriendelijker gemaakt worden?

Hoe kan er voor een individuele patiënt tot een betere voorspelling worden gekomen van reactie op immunotherapie?

Welke parameters zijn effectief in het voorspellen van het metastaseringspatroon in melanomen?

Welke immuunhistochemische kleuringen zijn wanneer klinisch relevant bij premaligne afwijkingen en hoe kosteneffectief zijn deze?

3.1.1. Toelichting bij top 10 onderzoeksvragen

Wat is de meest pragmatische en kosteneffectieve methode om een metastase van een onbekende primaire tumor te analyseren (zowel immuunhistochemische als moleculaire technieken)?

Totaal aantal punten 375 (210 punten van pathologen/KMBP'ers, 115 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 50 punten van stakeholders)

Er is in Nederland weinig consensus met betrekking tot de hoeveelheid (en welk) onderzoek dat minimaal nodig wordt geacht bij een metastase van een nog onbekende primaire origine, zo goed mogelijk deze origine proberen vast te stellen (1). Soms kan het metastaseringspatroon al richtinggevend blijken, maar meermaals blijft het achterhalen van de primaire origine desondanks een uitdaging (2). In het algemeen wordt hierbij het gebruik immuunhistochemie (IHC) als de standaard gezien, hoewel moleculair onderzoek ook een goede bijdrage kan bieden in het achterhalen van de classificatie (3). Daarnaast kunnen de bevindingen van aanvullende moleculaire technieken en genexpressie analyse bij blijvend ontbreken van een duidelijke origine toch een rol spelen bij zo goed mogelijke therapeutische benadering en overleving verbeteren (4,5). Samenvattend, welke bepalingen dienen (minimaal) te worden uitgevoerd om de behandelend arts voldoende informatie te bieden om een patiënt zo optimaal mogelijk te kunnen behandelen zonder echter zorgkosten nodeloos te vergroten(6)?

Wat is de beste wijze van validatie en implementatie van verschillende typen artificial intelligence (AI) algoritmen voor beoordeling van gedigitaliseerde microscopische beelden en wat zijn hierbij de vereiste betrouwbaarheidsmarges?

Totaal aantal punten 305+115 (220+75 punten van pathologen/KMBP'ers, 65+40 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 20+40 punten van stakeholders) (samengestelde vraag)

Met het breed ter beschikking komen van digitalisering van microscopische beelden op zeer hoge resolutie (WSI - whole slide images) waarbij in toenemende mate pathologie praktijken in Nederland (en internationaal) vrijwel hun gehele praktijkvoering gedigitaliseerd hebben, is ook de interesse toegenomen in mogelijkheden tot het ontwikkelen en implementeren van algoritmes die behulpzaam kunnen zijn bij de diagnostiek. Dit heeft dan ook geleid tot een wereldwijde toename in ontwik-

keling van dergelijke algoritmes en daarnaast ook van een 'deep learning' aanpak. Omdat vaak moeilijk te doorzien is hoe dergelijke algoritmes werken is een gedegen en systematische validatie noodzakelijk. De basis hiervan is al wel uitgewerkt en gepubliceerd, maar bij de toename van verschillende soorten algoritmes, betekent dit nog niet dat een dergelijke aanpak uniform toepasbaar is. Om snelle invoering en toepassing mogelijk te maken is het zeer gewenst dat voor een breed panel van algoritmes die beschikbaar of in verregaande mate van ontwikkeling zijn, een technische standaard validatie wordt ontwikkeld. Dit geldt wellicht nog meer voor andere soorten van AI aanpak waarbij, meer nog dan bij wat meer "standaard-algoritmen" zoals detectie van metastasen in lymfklieren, het niet alleen gaat om een validatie van de werking van een AI algoritme. Het gaat hier dan bijvoorbeeld over definiëren van geheel nieuwe standaarden van gebruik van AI. Belangrijkste doel is hier om te komen tot (een) methodologische publicatie(s) die in brede zin door pathologie praktijken gebruikt kan worden voor snelle maar grondige validatie en implementatie van AI-algoritmen in de digitale pathologie diagnostiek.

Hoe kunnen moleculaire data geïntegreerd worden met morfologische data om tumoren beter te classificeren?

Totaal aantal punten 180 (70 punten van pathologen/KMBP'ers, 40 punten van patiëntentevredenwoordigers, 70 punten van stakeholders)

Met steeds uitgebreidere kennis van de etiologie en pathogenese van tumoren en complexere moleculaire testen binnen de diagnostiek wordt tumorclassificatie steeds verfijnder. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de sarcomen waar classificerende diagnoses steeds vaker worden gesteld op basis van de aanwezigheid van specifieke mutaties en/of fusiegenen (7,8). Ook wordt er binnen (adeno)carcinoom diagnoses een verdere subclassificatie toegepast op basis van moleculaire afwijkingen, de zogenoemde moleculaire classificaties. Dit is veelal gebaseerd op onderzoek vanuit de TCGA (The Cancer Genome Atlas) zoals bijvoorbeeld binnen long- (9), mamma- (10) en oesofagus-maagcarcinomen (11,12). Hieruit komt echter ook naar voren dat het een combinatie is van moleculaire kenmerken bij morfologische karakteristieken. Bij een aantal tumortypen die ontstaan in verschillende organen rijst daarbij de vraag in hoeverre zij inderdaad echt verschillende entiteiten zijn, of onderdeel van een spectrum, als daarbij exact dezelfde moleculaire afwijking wordt aangetoond. Denk daarbij aan angiomatoid fibreus histiocytomen en intracraniale myxoid mesenchymale tumoren waar bij beiden EWSR1-CREB/ATF fusies worden

gevonden of secretoire mammacarcinoom en MASC (speekselkliertumoren) waar bij beiden ETV6-NTRK fusies worden aangetoond (13–16). Ook kunnen overeenkomstige mutaties of amplificaties tussen verschillende primaire tumoren leiden tot eenzelfde behandeling, zoals het gebruik van trastuzumab bij HER2 amplificatie in borst- en oesofagus/maag adenocarcinomen.

Een belangrijke onderliggende vraag is of entiteiten met overeenkomstige moleculaire veranderingen eenzelfde klinisch beloop hebben en/of op eenzelfde wijze behandeld kunnen worden. Niet alle moleculaire afwijkingen zijn tumor-specifiek en hebben deels ook afhankelijk van het orgaan of weefsel een verschillende reactie op een gerichte behandeling. Mutaties in BRAF en KRAS worden frequent bij een scala aan (benigne en maligne) tumoren aangetoond, maar ook de EML4-ALK fusie wordt niet alleen gevonden bij niet-kleincellig longkanker, maar ook bij inflammatoire myofibroblastische tumoren (IMT) van de long (17).

In hoeverre moleculaire afwijkingen dus specifiek zijn voor een bepaalde tumor is niet voor alle tumoren even duidelijk en morfologische beoordeling blijft het uitgangspunt. Voor een nader te bepalen groep van tumoren zal dit uitgezocht moeten worden.

Welke genen zijn klinisch relevant voor moleculaire analyse in tumortypen waarbij dit nu geen gangbare praktijk is?

Totaal aantal punten 105 (5 punten van pathologen/KMBP'ers, 50 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 50 punten van stakeholders)

Doelgerichte therapie, ofwel targeted therapy, en bijbehorende mutatie en/of translocatie analyse diagnostiek hebben de afgelopen jaren een zeer prominente rol ingenomen bij de gepersonaliseerde behandeling van kanker. Tevens heeft deze mutatie analyse inmiddels bij een breed scala aan tumortypen een belangrijke diagnostische rol.

Analyse van genetische aberraties middels Next Generation Sequencing is inmiddels standard-of-care geworden bij verschillende, frequent voorkomende maligniteiten, zoals NSCLC, CRC, melanoom etc. Bij andere tumortypen, zoals bijvoorbeeld DLBCL, prostaat carcinoom, endometrium carcinoom, en mamma carcinoom is landelijk nog veel variatie op het gebied van de aangeboden moleculaire diagnostiek. Echter, het tijdig en kwalitatief hoogstaand verrichten van deze diagnostiek met gen-content volgens de laatste standaarden, resulteert in een doelmatige en efficiënte inzet van vaak kostbare medicamenten met optimale gezondheidswinst voor de patiënt. Tevens is het voor het stellen van de

juiste diagnose, eventueel samenhangend met daaruit voortvloeiende therapie in de breedste zin van het woord, van evident belang dat de volledige potentie van moleculaire diagnostiek in dit kader wordt benut en dat iedere patiënt toegang heeft tot de juiste diagnostiek volgens de laatste inzichten.

De ontwikkelingen op het gebied van dergelijke biomarkers en daaraan gekoppelde therapieën en diagnoses volgen elkaar echter in een dusdanig hoog tempo op, dat de in richtlijnen opgenomen informatie (substantieel) achterloopt bij de laatste ontwikkelingen.

Om dit kennishiaat te adresseren zullen onder andere de volgende aspecten in kaart moeten worden gebracht:

- zijn er op basis van bijvoorbeeld beschikbare trials aanvullende markers van belang?
- het resultaat van dit onderzoek betreft een momentopname, waardoor de verkregen tumorspecifieke relevante gen-content relatief snel achterhaald zal zijn. Er zal daarom in dit onderzoek ook aandacht moeten zijn voor het uitwerken van een benadering hoe deze informatie met voldoende regelmaat aangepast en uitgebreid kan worden. Zie ook het kennishiaat "Wat is de meest doelmatige wijze waarop (complexe) moleculaire diagnostiek ingezet kan worden binnen de pathologie?".

Aansluitend spelen ook de volgende punten mee:

- voor welke overige tumortypen wordt in Nederland -in expertise centra maar ook daarbuiten- reeds moleculaire analyse uitgevoerd op diagnostisch en/of therapeutisch vlak?
- welke gen-content wordt hiervoor inmiddels (standaard) aangeboden?
- luit deze content volledig aan bij landelijke richtlijnen, maar bijvoorbeeld ook bij de tumorspecifieke WHO-richtlijnen of is uitbreiding op basis hiervan noodzakelijk?

Wat is de meest doelmatige wijze waarop (complexe) moleculaire diagnostiek ingezet kan worden binnen de pathologie?

Totaal aantal punten 300 (140 punten van pathologen/KMBP'ers, 50 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 110 punten van stakeholders)

Het inzetten van complexe moleculaire diagnostiek op de juiste tijd en plaats, waarbij de optimale test wordt gebruikt voor het beschikbare materiaal, kan leiden tot een betere diagnose en een meer geïndividualiseerde behandeling voor de patiënt en daarmee tot een meer doelmatige inzet van diagnostiek en therapie.

Er zijn verschillende factoren die een rol spelen in het doelmatig inzetten van (complexe) moleculaire diagnostiek, waarbij het op dit moment grotendeels ontbreekt aan criteria of modellen die hierbij behulpzaam zijn. Bij de introductie van nieuwe testen wordt veelal onvoldoende rekening gehouden met hoe dit geïmplementeerd kan worden in samenhang met de bestaande testen. Bovendien heeft de opkomst van tumortype-agnostische doelgerichte therapieën de huidige criteria op basis van tumortype deels obsoleet gemaakt en is de urgentie voor onderzoek naar dit kennishiaat toegenomen. Het kennishiaat raakt ook aan de vraag wat als 'zinnige zorg' beschouwd mag worden, met name wanneer relatief grote genenpanels en/of andere (kostbare) moleculaire diagnostiek worden ingezet voor een relatief smalle vraagstelling. Bovendien werpt het toegenomen inzicht in de genomische afwijkingen bij multiële tumortypes de vraag op hoe omgegaan moet worden met het testen van laagfrequent voorkomende genomische afwijkingen die voor de behandeling en uitkomst van de individuele patiënt evidente consequenties kan hebben. Dit kennishiaat is van toepassing over de gehele breedte van het veld, enkele voorbeelden van vragen die onder dit kennishiaat vallen zijn:

1. in welk stadium van de ziekte kan de test het beste worden ingezet;
2. de efficiëntie van reflexmatig inzetten van testen versus het inzetten op aanvraag van klinische behandelaar;
3. getrapt verschillende testen sequentieel inzetten of parallel;
4. de rol van sneldiagnostiek voor therapiekeuze;
5. plaatsbepaling van grootschalige classificatoren zoals expressiearrays en methyleringsarrays in de diagnostiek, ook bij nieuwe toepassingen zoals het carcinoom van onbekende primaire origine (CUP);
6. de (kosten)effectiviteit van het testen met de huidige (relatief kleine) genenpanels vs bredere genenpanels of het inzetten van paneloverstijgende technieken zoals whole-exome sequencing (WES) of whole-genome sequencing (WGS). Voor dit specifieke vraagstuk is een separaat kennishiaat opgesteld over de (kosten)effectiviteit van huidige en bredere moleculaire panels.

Daarnaast spelen ook logistieke vraagstukken, zoals het testen op FFPE/vriesmateriaal, voorkomen van dubbeldiagnostiek en (regionaal of landelijk) centraliseren van bepaalde testen een rol.

Recent is in Nederland een prospectieve studie afgerond (WIDE studie) waarin de inzet van WGS is vergeleken met de huidige zorgstandaard bij patiënten met gemetastaseerde ziekte (18,19). Een ander voorbeeld is het PATH project wat

als doel heeft om een meer gecoördineerde aanpak van predictieve diagnostiek te bewerkstelligen (20). Met deze studies is er al een begin gemaakt met het onderzoeken en beantwoorden van enkele aspecten van dit kennishiaat, maar er zullen aanvullende studies nodig zijn om de doelmatigheid van moleculaire diagnostiek in de pathologie te verbeteren.

Wat is de (kosten)effectiviteit van huidige en bredere moleculaire panels ten opzichte van whole exome sequencing en/of whole genome sequencing?

Totaal aantal punten 165 (80 punten van pathologen/KMBP'ers, 25 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 60 punten van stakeholders)

De moleculaire diagnostiek neemt een steeds prominentere positie in binnen de pathologie, en dan met name binnen de oncologie diagnostiek. Zo worden zogenaamde 'single gene' testen (FISH en rt-PCR) voor de detectie van fusiegenen steeds vaker vervangen door bredere technieken zoals nanostring en NGS en wordt bij mutatie-bepalingen het aantal geteste genen steeds groter (33–35). Waar eerst ~10 genen werden getest voor mutaties zijn dat er nu al standaard 50 en worden incidenteel ook al panels met >500 genen, whole exomes (WES) of whole genomes (WGS) geanalyseerd (36–40). Het aantal biomarkers dat getest wordt gaat ook aanzienlijk verder dan is vastgesteld in de richtlijnen zoals deze zijn gepubliceerd op www.richtlijndatabase.nl. Hoewel er vanuit de kliniek en maatschappij gevraagd wordt om voor steeds meer biomarkers te testen, is het onduidelijk in hoeverre dit ook leidt tot betere behandeluitkomsten en wat de kosteneffectiviteit is. Dit laatste wordt steeds belangrijker, met name in die maligniteiten waarbij slechts enkele mutaties met consequenties voor behandelplan aanwezig kunnen zijn. Als in die gevallen de frequentie van zo'n mutatie laag is, moeten veel patiënten worden getest om één patiënt te kunnen behandelen ("numbers needed to test") en nemen de diagnostiekkosten ten opzichte van behandelkosten navenant toe. Dit is derhalve relevant in kosteneffectiviteits afwegingen. Deze vraag is met name ook gerechtvaardigd, omdat de steeds complexere testen leiden tot meer kosten voor de pathologie afdelingen/organisaties. Het is daarom noodzakelijk de meerwaarde van deze diagnostiek bij maligniteiten objectief vast te stellen om dit als zodanig ook te kunnen betrekken bij beleidskeuzes en adequate bekostigingssystematiek die daaruit voort zou moeten vloeien. Dit kennishiaat heeft raakvlakken met het eerdere kennishiaat met betrekking tot de doelmatige inzet van moleculaire diagnostiek in bredere zin. Ook de uitkomsten van de eerder genoemde ZonMW projecten TANGO en PATH en de WIDE studie kunnen belangrijke inzichten opleveren met betrekking

tot de effectiviteit van moleculaire diagnostiek. Deze projecten zijn echter beperkter van opzet (bijv. enkele tumortypen en/of targeted treatments) en het is daarom relevant de (kosten)effectiviteit in bredere zin te evalueren.

Hoe kan de pathologie milieuvriendelijker gemaakt worden?

Totaal aantal punten 260 (220 punten van pathologen/KMBP'ers, 0 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 40 punten van stakeholders)

Enkele jaren geleden waaide er veel stof op omtrent het gebruik van formaline, nadat de Europese Commissie besloot in hun Commission Resolution(EU) no. 605/2014 de classificatie van formaldehyde te wijzigen naar categorie 1B carcinogeen en categorie 2 mutageen. Moet formaline in de ban? En wat betekent dat dan voor pathologie?

Naast formaline zijn er echter ook andere stoffen binnen de pathologie in gebruik, die niet bepaald milieuvriendelijk genoemd kunnen worden. Denk bijvoorbeeld aan enkele oplosmiddelen, kleuringen met zware metalen en het gebruik van halogenen. Vanuit onze maatschappelijke verantwoordelijkheid lijkt het dan ook logisch om in het licht van de actuele wereldwijde ontwikkelingen te zoeken naar milieuvriendelijker alternatieven, dan wel na te gaan of hergebruik of verminderd gebruik mogelijk is. Echter, deze alternatieven moeten niet leiden tot kwaliteitsverlies van de diagnostiek en bij voorkeur ook niet tot hogere zorgkosten.

Er zijn inmiddels al enkele studies verricht die aangeven dat alternatieven mogelijk zijn. Substitutie van formaline is bijvoorbeeld theoretisch mogelijk, maar levert vervolgens ook nieuwe vragen op: kunnen we al onze huidige bestaande immuun-histochemische kleuringen nog doen en wat betekent dat voor moleculaire bepalingen (21,22)? Een aantal studies hebben andere alcohol gebaseerde fixatieven getest (F-Solv, FineFIX en RCL2) op hun geschiktheid voor routine kleuringen en immuunhistochemie, maar allen deden onder voor formaline, veroorzaakten weefselkrimp en bevatten andere schadelijke stoffen zoals aldehyden (23). Er was echter wel een betere opbrengst van DNA en RNA voor moleculaire diagnostiek dan formaline (24). Alternatieven voor xyleen, zoals superkritisch CO₂, n-heptaan, minerale oliën en dergelijke zijn wel veelbelovend, maar als men voor diverse bepalingen en kleuringen de protocollen helemaal opnieuw moeten worden getitreerd is overstappen nog niet zo aantrekkelijk (25–28). Ook zou dit betekenen dat voor vele diagnostische onderdelen een nieuwe validatie plaats moet vinden conform iso15189, met veel kosten en mankracht.

Kortom: het zoeken naar vervangende, milieuvriendelijke methoden binnen de

pathologie, zowel in de pre-analytische als analytische fase van onderzoek, levert nog veel vragen op. Vragen waar nu nog onvoldoende antwoorden zijn om het overstappen ook echt aantrekkelijk te maken en daarom extra aandacht verdienen.

Hoe kan er voor een individuele patiënt tot een betere voorspelling worden gekomen van reactie op immunotherapie?

Totaal aantal punten 245 (120 punten van pathologen/KMBP'ers, 115 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 10 punten van stakeholders)

Pathologen worden in toenemende mate gevraagd om naast PD-L1 aanvullende markers te bepalen die van voorspellende waarde zijn voor een reactie op immunotherapie. De problemen die we in de praktijk ervaren is dat de voorspellende betrouwbaarheid van PD-L1 beperkingen kent. Hoewel de aanwezigheid van PD-L1 wel een betere kans op respons op immunotherapie voorspelt dan de afwezigheid daarvan, is er toch een substantieel deel van de patiënten met tumoren met PD-L1 die niet voldoende reageren en omgekeerd patiënten met maligniteiten zonder PD-L1 expressie die wel een adequate respons tonen op immunotherapie. Data komt uit internationale trials waarin met een specifiek PD-L1 antilichaam is gewerkt op een specifieke immunostainer en een soms lastige beoordeling waarbij met name de grote variatie in en tussen maligniteiten en daarmee het samplingeffect een belangrijke rol speelt (29,30). Men heeft dit trachten te reduceren door gebruik van de "combined positive score" (CPS-scoring) in PD-L1 kleuringen in bijvoorbeeld urotheelcelcarcinoom en hoofd-halstumoren, echter ook hier blijft de voorspellende waarde (te) beperkt. Ook is het specifieke antilichaam relevant en zelfs de specifieke immunostainer en variëren aanbevelingen/ voorschriften tussen tumortypen wat het foutrisico laat toenemen. Naast PD-L1 immunohistochemie werd verwacht dat ook een hoge tumor mutational burden (TMB) indicatie geeft voor respons op immuuntherapie, maar dit werd van een aantal studies herroepen en de daadwerkelijke meerwaarde boven PD-L1 expressie is op dit moment onduidelijk (31). Microsatelliet instabiliteit (MSI) heeft een evident voorspellende waarde in colorectaal carcinoom maar voor andere onderzochte tumoren is dit veel minder duidelijk. Echter ook dit kan op verschillende manieren worden bepaald en wordt in het ene tumortype wel onderzocht en in andere tumortype niet standaard. Om te trachten een nauwkeuriger uitspraak te kunnen doen met betrekking tot voorspelling voor reactie op immunotherapie, zijn mogelijk cytotoxische T-cellen in en rond de tumor relevant en bijvoorbeeld ook het HLA expressiepatroon van de tumor zelf wat ook van belang is met een adequate antigeenpresentatie van de

betrokken tumorantigenen (32).

Hoewel met dit onderzoek wel een begin is gemaakt heeft dit tot nu toe niet voldoende opgeleverd en moet dit uitgebreider geëxploreerd worden, met name ook om te kijken of de combinatie van meerdere parameters hierbij een betere voorspelling op kan leveren. Hierbij kan bijvoorbeeld ook gedacht worden aan combinatie met CD8 en/ of PD-L1 PET-tracers.

Welke parameters zijn effectief in het voorspellen van het metastaseringspatroon in melanomen?

Totaal aantal punten 140 (120 punten van pathologen/KMBP'ers, 10 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 10 punten van stakeholders)

De prognose van patiënten met melanoom is uitermate heterogeen en wordt bepaald door zowel klinische als pathologische kenmerken van de laesie. In tegenstelling tot wat in veel andere landen wordt waargenomen, stijgt in Nederland de incidentie van melanomen met zowel een lage als hoge Breslow-dikte ongeveer even snel (41). Volgens de Nederlandse behandelrichtlijnen wordt er een schildwachtklierprocedure verricht bij patiënten met een melanoom van pT1b (tumordikte <1mm met ulceratie of mitosen 1/mm²) en hoger (tumordikte >1mm) om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie (42). Bij patiënten met een T1a stadium (tumordikte <1mm zonder ulceratie of mitosen 1/mm²) wordt dus geen schildwachtklierprocedure verricht, terwijl een deel van deze tumoren zich agressief gedraagt en er mogelijk wel baat bij zou hebben.

Patiënten met status na complete resectie van een stadium III/IV melanoom, kunnen in aanmerking komen voor systemische adjuvante therapie (42). Deze therapieën zijn effectief gebleken in het verbeteren van de ziektevrije overlevingswinst (43). Echter kunnen deze therapieën ook (ernstige) bijwerkingen geven, terwijl een deel van de patiënten geen baat heeft hierbij. Voor het deel van de melanomen die niet zullen metastaseren of zich beperken tot in transit cutane metastasen, zal adjuvante therapie overbehandeling zijn.

Er is dus behoefte aan een predictiemodel dat het metastase patroon (en dus prognose) van melanomen effectief kan voorspellen, zodat er een meer individueel gerichte behandeling kan worden toegepast.

Welke immuunhistochemische kleuringen zijn wanneer klinisch relevant bij

premaligne afwijkingen met het in acht nemen van de kosteneffectiviteit?

Totaal aantal punten 95 (70 punten van pathologen/KMBP'ers, 15 punten van patiëntenvertegenwoordigers, 10 punten van stakeholders)

Het verrichten van aanvullend onderzoek op biopten om de diagnose van (pre-) maligne afwijkingen te ondersteunen wordt wisselend toegepast tussen pathologen en tussen pathologie laboratoria. Over de toegevoegde waarde van bijvoorbeeld P53 immunohistochemie bij Barrett metaplasie van de oesofagus valt niet te twisten, wat ook uit verschillende Nederlandse onderzoeken naar voren is gekomen (44,45). Ook is er uitgebreid onderzoek verricht naar de waarde van aanvullende immunohistochemische kleuringen (met name P16/Ki-67) bij cervicale intraepitheliale neoplasie, zogenoemde CIN laesies (46,47). Bij gedifferentieerde vulvaire intraepitheliale neoplasie (dVIN) is wel onderzoek verricht naar de waarde van immunohistochemie, maar variëren de aanbevelingen en best practices (48,49). Voor het verrichten van immunohistochemie bij de diagnostiek prostaatcarcinoom is er wereldwijd meer consensus en zijn er al in 2014 internationale aanbevelingen opgesteld (50). Echter voor al deze aandoeningen is het bekend dat er in Nederland praktijkvariatie bestaat bij het toepassen van aanvullende kleuringen, zijn er geen nationale richtlijnen beschikbaar en is het onduidelijk hoe (kosten-) effectief het verrichten van extra diagnostiek is.

3.1.2. Aansluiten bij richtlijnen

TABEL 2. Koppeling met richtlijnen

Kennishiaat	Richtlijn
Wat is de meest pragmatische en kosteneffectieve methode om een metastase van een onbekende primaire tumor te analyseren (zowel immuunhistochemische als moleculaire technieken)?	Primaire tumor onbekend, 2012
Wat is de beste wijze van validatie van verschillende typen artificial intelligence (AI) algoritmen voor beoordeling van gedigitaliseerde microscopische beelden en wat zijn hierbij de vereiste betrouwbaarheidsmarges?	Geen richtlijn bekend
Hoe kunnen moleculaire data geïntegreerd worden met morfologische data om tumoren beter te classificeren?	Geen richtlijn bekend
Welke genen zijn klinisch relevant voor moleculaire analyse in tumortypen waarbij dit nu geen gangbare praktijk is?	Geen richtlijn bekend
Wat is de meest doelmatige wijze waarop (complexe) moleculaire diagnostiek ingezet kan worden binnen de pathologie?	Geen richtlijn bekend
Wat is de (kosten)effectiviteit van huidige en bredere moleculaire panels ten opzichte van whole exome sequencing en/of whole genome sequencing?	Geen richtlijn bekend
Hoe kan de pathologie milieuvriendelijker gemaakt worden?	Geen richtlijn bekend
Hoe kunnen we voor een individuele patiënt tot een betere voorspelling worden gekomen van reactie op immunotherapie?	Geen richtlijn bekend
Welke parameters zijn effectief in het voorspellen van het metastaseringspatroon in melanomen?	Melanoom, 2019
Welke immuunhistochemische kleuringen zijn wanneer klinisch relevant bij premaligne afwijkingen en hoe kosteneffectief zijn deze?	Oesofagus-carcinoom, 2018

3.2. INZICHT IN WETENSCHAPPELIJKE ACTIVITEITEN

3.2.1. Vragenlijst pathologie

Eén van de onderdelen van deze kennisagenda is de inventarisatie van reeds lopende onderzoekslijnen binnen de pathologie. Deze inventarisatie heeft plaatsgevonden in 2020.

Het doel van deze inventarisatie is inzicht te creëren in de reeds lopende onderzoekslijnen binnen Nederland en een overzicht te bieden waar dit onderzoek plaatsvindt. Naar aanleiding van de uitvraag hebben zeven academische centra, acht overige ziekenhuizen en vijf zelfstandige pathologie-organisaties een overzicht aangeleverd van onderzoekslijnen en afgeronde promotietrajecten. In tabel 3 staat een overzicht van de afgeronde promoties in de laatste vijf jaar in UMC's en overige ziekenhuizen. In bijlage 4 zijn de onderzoekslijnen en promotietitels per ziekenhuis of instelling gepresenteerd.

TABEL 3. Aantallen promoties

		2015	2016	2017	2018	2019
Universitair Medisch Centrum	Amsterdam UMC	12	19	10	11	14
	Erasmus MC	5	3	4	5	2
	LUMC	4	1	9	10	x
	MUMC+	7	6	5	7	5
	RadboudUMC	6	4	9	4	5
	UMCG	18	16	8	5	12
	UMC Utrecht	5	8	10	6	13
Overige ziekenhuizen	Antoni van Leeuwenhoek	1	1	3	2	1
Totaal		58	58	58	50	52

De enquête is naar alle ziekenhuizen en zelfstandige laboratoria in Nederland gestuurd

X= geen promoties

4.

Implementatie



4.1. ORGANISATIE EN FINANCIERING

Deze NVVP kennisagenda dient als basis voor een continu proces. De geprioriteerde kennishiaten kunnen worden uitgewerkt in onderzoeksvoorstellen, die bij voorkeur in multicentrisch verband worden gedaan waar mogelijk in samenwerking of afstemming met patiëntvertegenwoordigings-organisaties om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen. Het is bekend dat klinisch toegepast onderzoek uitgevoerd binnen netwerken van ziekenhuizen, een versnelde implementatie van de gevonden resultaten tot gevolg kan hebben en dus het meest effectief leidt tot kwaliteitsverbetering en vaak kostendaling. Centra met bewezen expertise op het betreffende onderzoeksgebied zijn bij voorkeur trekkers van onderzoek naar het betreffende kennishiaat.

Organisatie binnen de NVVP

De uitvoering en voortgang van de NVVP kennisagenda wordt bewaakt en ondersteund door de Commissie Wetenschap en Innovatie en het NVVP-bestuur.

Financiering

De financiering van onderzoeken naar kennishiaten binnen de kennisagenda kan lopen via de aanvraag van reguliere subsidies bij de ZonMw programma's DoelmatigheidsOnderzoek of Goed GebruikGeneesmiddelen, of via andere mogelijke subsidiebronnen, zoals het landelijke Programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) zoals door Zorginstituut Nederland in opdracht van het ministerie van VWS is vastgesteld. In 2019 is na een kwartiermakersfase onder alle partners in het hoofdlijnenakkoord een rapportage verschenen wat heeft geleid tot een structureel programma waarbinnen het proces van Zorgevaluatie wordt geborgd en doorontwikkeld. Inmiddels zijn er al subsidierondes geweest onder andere op basis van thema's afkomstig uit de kennisagenda's. Dit is tot nu toe vooral gericht geweest op de poortspecialismen en pas recent is er meer aandacht voor de gehele zorgketen inclusief de diagnostische specialismen. Hier ligt derhalve een uitdaging bij de NVVP om de eigen kennisvragen bij dit programma onder de aandacht te brengen.

Implementatie van de onderzoeksresultaten

Om de resultaten van de uit te voeren onderzoeken voortvarend te kunnen implementeren in de dagelijkse praktijk is het essentieel dat deze snel hun weg vinden naar richtlijnen en andere kwaliteitsdocumenten. Door de komst van de

Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl) en de modulaire opbouw van de richtlijnen die in deze database zijn opgenomen, kunnen de resultaten van de onderzoeksvoorstellen efficiënt worden verwerkt door alleen de van toepassing zijnde modules aan te passen (Tabel 1). In de Richtlijndatabase staan alle medisch specialistische richtlijnen die zijn opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Nieuwe modules of aanpassing van modules kunnen gefinancierd worden vanuit gelden van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten 2 (SKMS 2).

Evaluatie en update van de kennisagenda

Voor de onderzoeksvragen in de top 10 van deze kennisagenda zal via de NVVP worden nagegaan waar welke subsidiemogelijkheden zijn en hoe deze het beste met draagvlak in het gehele veld kunnen worden aangepakt. Naar verwachting zal eens per drie jaar de kennisagenda worden herzien, dit is afhankelijk van de uitvoering van de onderzoeken en de actualiteiten uit het veld. De herziening van de kennisagenda is primair de verantwoordelijkheid van het NVVP bestuur, gedelegeerd aan de Commissie Wetenschap en Innovatie.

4.2. NETWERKEN

Voor een goed georganiseerde, breed gedragen uitwerking en uitvoering van de kennishiaten die in deze kennisagenda beschreven worden, is het belangrijk dat er netwerkvorming ontstaat, waardoor pathologen en onderzoekers in het veld kunnen samenwerken. Onderlinge concurrentie bij het aanvragen van subsidies wordt hierdoor tegengegaan. Daarnaast kan beter overzicht worden gehouden over welke vragen worden uitgewerkt en welke onderzoeken er lopen, waardoor het risico op dubbel uitgevoerd onderzoek afneemt. Tot slot zal er door een breed netwerk van pathologen en onderzoekers uit de academische en algemene ziekenhuizen, meer draagvlak worden gecreëerd voor het onderzoek dat wordt uitgevoerd. Dit zal de implementatie ten goede komen.

Scenario's voor netwerkvorming

Er kunnen verschillende scenario's of fasen van netwerkvorming worden onderscheiden. In het Adviesrapport Zorgevaluatie (FMS, 2016) worden de volgende stappen voor netwerkvorming beschreven: (1) geen netwerk binnen de

vereniging, (2) geen netwerk, enige coördinatie binnen de vereniging, (3) netwerk van onderzoekers binnen de vereniging en (4) een geïntegreerd netwerk. De verschillende scenario's vormen een groeimodel van de situatie 'geen netwerk' naar 'een geïntegreerd netwerk'. Scenario 3 en 4 zorgen voor een breed draagvlak binnen de vereniging.

Netwerkvorming binnen de NVVP

Binnen de NVVP is op dit moment stap 2 van toepassing: er is geen echt netwerk, maar wel coördinatie binnen de NVVP via de Commissie Wetenschap en Innovatie (CWI). Gezien de inhoud van de kennishiaten, zal de bal vooral bij pathologen en KMBP'ers liggen en zal per hiaat gericht betrokkenheid van overige onderzoekers tot stand moeten komen. Het ligt het meest voor de hand dat de CWI in samenspraak met de Commissie Kwaliteit en Beroepsuitoefening (CKBU) dit uitzet bij de recent geformaliseerde expertisegroepen (waarin zowel UMC's als niet-UMC afdelingen betrokken zijn) om op die wijze tot een meer geïntegreerd netwerk te komen. Doordat bij de expertisegroepen ook andere disciplines betrokken (kunnen) worden, kan de netwerkvorming ook in die samenwerking goed gestalte krijgen. Tot nu toe is de betrokkenheid van patiënten binnen de NVVP beperkt geweest, dus daar zal de CWI via contact met de verschillende patiëntenorganisaties een vorm voor moeten vinden om dit adequaat te laten plaatvinden met betrekking tot de aanpak van de kennishiaten.

Advies voor uitwerking van de kennisagenda NVVP

Het NVVP bestuur richt aan de Commissie Wetenschap het verzoek een advies uit te werken waarin aan de hand van diverse subsidierondes van ZonMw en andere mogelijkheden gericht nagegaan wordt of en welke kennishiaten daar tot succesvolle aanvragen zouden kunnen leiden. Hierbij wordt vervolgens nagegaan bij welke groepen/centra die het best kan worden ondergebracht. Dit kan dan plaatsvinden via gerichte verzoeken en daarnaast open berichtgeving/uitnodiging in het tweewekelijks NVVP bulletin, waarbij dit onder de aandacht van geïnteresseerden kan worden gebracht. Ook is het verzoek dan aan de CWI om in samenspraak met patiëntenorganisaties een plan uit te werken hoe die organisaties het best hierin betrokken kunnen worden.

5.

Literatuur



1. Matias-Guiu X, Fusté V, Iglesias L, Balañá C, Concha Á, de la Cruz-Merino L, et al. [2018 Consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary]. *Rev Esp Patol Publ Of la Soc Esp Anat Patol y la Soc Esp Citol.* 2019;52(1):33–44.
2. Shao Y, Liu X, Hu S, Zhang Y, Li W, Zhou X, et al. Sentinel node theory helps tracking of primary lesions of cancers of unknown primary. *BMC Cancer.* 2020 Jul;20(1):639.
3. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, Ronco M, Cassoni P. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2012 Jan;10:12.
4. Homet B, Hitt R, Ghanem I, Cortés-Funes H. Diagnosis of unknown primary cancer based on molecular techniques may influence therapeutic approach and improve survival. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2010 Aug;12(8):574–5.
5. Raghav K, Mhadgut H, McQuade JL, Lei X, Ross A, Matamoros A, et al. Cancer of Unknown Primary in Adolescents and Young Adults: Clinicopathological Features, Prognostic Factors and Survival Outcomes. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154985.
6. Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M, Pisacane A, Boccaccio C, et al. “Metastatic Cancer of Unknown Primary” or “Primary Metastatic Cancer”? *Front Oncol.* 2019;9:1546.
7. Miettinen M, Felisiak-golabek A, Glod J, Kaplan RN, Killian JK, Lasota J, et al. *HHS Public Access.* 2020;57–65.
8. Schaefer IM, Cote GM, Hornick JL. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics, and genomics. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):101–10.
9. Kashima J, Kitadai R, Okuma Y. Molecular and morphological profiling of lung cancer: A foundation for “next-generation” pathologists and oncologists. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):1–19.
10. Heng YJ, Lester SC, Tse GMK, Factor RE, Allison KH, Collins LC, et al. The molecular basis of breast cancer pathological phenotypes. *J Pathol.* 2017;241(3):375–91.
11. Kim J, Bowlby R, Mungall AJ, Robertson AG, Odze RD, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541(7636):169–74.

12. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep;513(7517):202–9.
13. Rossi S, Szuhai K, Ijszenga M, Tanke HJ, Zanatta L, Sciot R, et al. EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusion genes in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Dec;13(24):7322–8.
14. Kao Y-C, Sung Y-S, Zhang L, Chen C-L, Vaiyapuri S, Rosenblum MK, et al. EWSR1 Fusions With CREB Family Transcription Factors Define a Novel Myxoid Mesenchymal Tumor With Predilection for Intracranial Location. *Am J Surg Pathol*. 2017 Apr;41(4):482–90.
15. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1458–67.
16. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):599–608.
17. Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov*. 2012 Jun;2(6):495–502.
18. Antoni van Leeuwenhoek. Whole genome sequencing: toekomst van de kankerdiagnostiek? [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.avl.nl/nieuwsberichten/2019/whole-genome-sequencing-toekomst-van-de-kankerdiagnostiek/>
19. Retel VP. Technology Assessment of Next Generation Sequencing in Personalized Oncology (TANGO) [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/personalised-medicine/technology-assessment-of-next-generation-sequencing-in-personalized-oncology-tango/>
20. Grünberg KG. Predictive Analysis for Therapy: PATH to Optimising Access to Personalised Cancer Therapy in the Netherlands [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/personalised-medicine/predictive-analysis-for-therapy-path-to-optimising-access-to-personalised-cancer-therapy-in-the-net/>

21. Titford ME, Horenstein MG. Histomorphologic assessment of formalin substitute fixatives for diagnostic surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Apr;129(4):502–6.
22. Mastracci L, Gambella A, Bragoni A, Pigozzi S, Pastorino L, Vanni I, et al. Coping with formalin banning in pathology: under vacuum long-term tissue storage with no added formalin. *Histochem Cell Biol*. 2019 Jun;151(6):501–11.
23. Moelans CB, Ter Hoeve N, Van Ginkel JW, Ten Kate FJ, Van Diest PJ. Analysis of macroscopy, morphologic analysis, and immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(4):548–56.
24. Moelans CB, Oostenrijk D, Moons MJ, van Diest PJ. Formaldehyde substitute fixatives: effects on nucleic acid preservation. *J Clin Pathol*. 2011 Nov;64(11):960–7.
25. Bleuel EP, Roebbers TPC, Schulting E, den Dunnen WFA. Solvent-free tissue processing using supercritical carbon dioxide. *Histopathology*. 2012 Dec;61(6):1198–208.
26. Metgud R, Astekar MS, Soni A, Naik S, Vanishree M. Conventional xylene and xylene-free methods for routine histopathological preparation of tissue sections. *Biotech Histochem* 2013 Jul;88(5):235–41.
27. Stockert JC, López-Arias B, Del Castillo P, Romero A, Blázquez-Castro A. Replacing xylene with n-heptane for paraffin embedding. *Biotech Histochem* 2012 Oct;87(7):464–7.
28. Premalatha BR, Patil S, Rao RS, Indu M. Mineral oil--a biofriendly substitute for xylene in deparaffinization: a novel method. *J Contemp Dent Pract*. 2013 Mar;14(2):281–6.
29. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 2017 Feb;12(2):208–22.
30. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley M-B, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1302–11.
31. Sholl LM, Hirsch FR, Hwang D, Botling J, Lopez-Rios F, Bubendorf L, et al. The Promises and Challenges of Tumor Mutation Burden as an Immunotherapy Biomarker: A Perspective from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020 Sep;15(9):1409–24.

32. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020 Jan;52(1):17–35.
33. Chang KTE, Goytain A, Tucker T, Karsan A, Lee C-H, Nielsen TO, et al. Development and Evaluation of a Pan-Sarcoma Fusion Gene Detection Assay Using the NanoString nCounter Platform. *J Mol Diagn*. 2018 Jan;20(1):63–77.
34. Lam SW, Cleton-Jansen A-M, Cleven AHG, Ruano D, van Wezel T, Szuhai K, et al. Molecular Analysis of Gene Fusions in Bone and Soft Tissue Tumors by Anchored Multiplex PCR-Based Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):653–63.
35. Winters JL, Davila JI, McDonald AM, Nair AA, Fadra N, Wehrs RN, et al. Development and Verification of an RNA Sequencing (RNA-Seq) Assay for the Detection of Gene Fusions in Tumors. *J Mol Diagn*. 2018 Jul;20(4):495–511.
36. Steeghs EMP, Kroeze LI, Tops BBJ, van Kempen LC, Ter Elst A, Kastner-van Raaij AWM, et al. Comprehensive routine diagnostic screening to identify predictive mutations, gene amplifications, and microsatellite instability in FFPE tumor material. *BMC Cancer*. 2020 Apr;20(1):291.
37. Pestinger V, Smith M, Sillo T, Findlay JM, Laes J-F, Martin G, et al. Use of an Integrated Pan-Cancer Oncology Enrichment Next-Generation Sequencing Assay to Measure Tumour Mutational Burden and Detect Clinically Actionable Variants. *Mol Diagn Ther*. 2020 Jun;24(3):339–49.
38. Heydt C, Rehker J, Pappesch R, Buhl T, Ball M, Siebolts U, et al. Analysis of tumor mutational burden: correlation of five large gene panels with whole exome sequencing. *Sci Rep*. 2020 Jul;10(1):11387.
39. Suwinski P, Ong C, Ling MHT, Poh YM, Khan AM, Ong HS. Advancing Personalized Medicine Through the Application of Whole Exome Sequencing and Big Data Analytics. *Front Genet*. 2019;10:49.
40. Samsom KG, Bosch LJW, Schipper LJ, Roepman P, de Bruijn E, Hoes LR, et al. Study protocol: Whole genome sequencing Implementation in standard Diagnostics for Every cancer patient (WIDE). *BMC Med Genomics*. 2020 Nov;13(1):169.
41. Hollestein LM, van den Akker SAW, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):524–30.

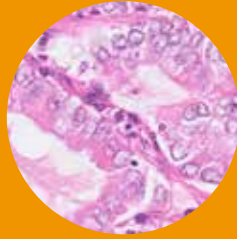
42. Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW). Richtlijn Melanoom [Internet]. 2019. Available from: https://richtlijnen database.nl/richtlijn/melanoom/melanoom_-_schildwachtklierprocedure_rev.html
43. Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):956–66.
44. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, Verheij J, Kalisvaart M, Looijenga LHJ, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1676–83.
45. van der Wel MJ, Duits LC, Pouw RE, Seldenrijk CA, Offerhaus GJA, Visser M, et al. Improved diagnostic stratification of digitised Barrett's oesophagus biopsies by p53 immunohistochemical staining. *Histopathology*. 2018 May;72(6):1015–23.
46. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti GJ. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review. *Pathol Res Pract*. 2017 Jul;213(7):723–9.
47. Zhang R, Ge X, You K, Guo Y, Guo H, Wang Y, et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Nov;44(11):2077–84.
48. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, van Kemenade FJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, Koljenović S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN): the most helpful histological features and the utility of cytokeratins 13 and 17. *Virchows Arch*. 2018 Dec;473(6):739–47.
49. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Del Pino M, Saco A, Quirós B, et al. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia-like and Lichen Sclerosus-like Lesions in HPV-associated Squamous Cell Carcinomas of the Vulva. *Am J Surg Pathol*. 2018 Jun;42(6):828–35.
50. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e6–19.
51. Federatie Medisch Specialisten (2016). Adviesrapport zorgevaluatie, van project naar proces. Utrecht: Federatie van Medisch Specialisten.



Bijlage 1

Afkortingenlijst

AI	Artificial Intelligence
CD8	Cluster of differentiation 8
CIN	Cervicale intra-epitheliale neoplasie
CPS	Combined positive scoring
CRC	Colorectaal carcinoom
CUP	Carcinoom van onbekende primaire origine
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
dVIN	differentiated vulvaire intraepitheliale neoplasie
FFPE	Formalin-Fixed-Paraffin-Embedded
FISH	Fluorescentie-in-situhybridisatie
FMS	Federatie Medisch Specialisten
GIST	Gastro-intestinale stromaceltumoren
HLA	Humaan leukocytair antigeen
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IHC	Immuunhistochemie
IMT	Inflammatoire myofibroblastaire tumoren
KMBP	Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie
MASC	Mammary analogue secretory carcinoma
MSI	Microsatelliet instabiliteit
NGS	Next Generation Sequencing
NHG	Nederlandse Huisartsen Genootschap
NSCLC	Niet-kleincellig longcarcinoom
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVVP	Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
PET	Positron emissie tomografie
PD-L1	Programmed death-ligand 1
Rt-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TMB	Tumor Mutational Burden
VWS	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization
WSI	Whole Slide Images
ZE&GG	Zorgevaluatie en Gepast Gebruik



Bijlage 2

Richtlijnen

De onderstaande richtlijnen zijn gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennishiaten. Alleen de hoofdstukken die relevant zijn voor de pathologie zijn meegenomen in de inventarisatie.

- Aandoeningen van de pleura, 2019
- Borstkanker, 2018
- Cervixcytologie, 2016
- Endometriumcarcinoom, 2011
- Epitheliaal Ovariumcarcinoom, 2018
- Erfelijke darmkanker/coloncarcinoom, 2008
- Gliomen, 2015
- Hoofd-halstumoren, 2014
- Intracranieel Meningeoom, 2015
- Kleincellig longcarcinoom, 2011
- Klinische postmortem radiologie, 2018
- Maagcarcinoom, 2017
- Melanoom, 2016
- Neuro-endocriene tumoren, 2013
- Niet-kleincellig longcarcinoom, 2015
- Oesofaguscarcinoom, 2015
- Pancreascarcinoom, 2019
- Plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid, 2018
- Primaire tumor onbekend, 2012
- Prostaatcarcinoom, 2014
- Schildkliercarcinoom, 2015
- Urotheelcarcinoom van de blaas, 2009



Bijlage 3

Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden

De onderstaande patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden zijn benaderd om kennishiaten aan te leveren en aanwezig te zijn bij de prioriteringsbijeenkomst:

Patiëntenorganisaties:

- Crohn en Colitis NL (voorheen CCUVN)[°]
- Harteraad
- Leverpatiëntenvereniging
- Longfonds
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK)^{°*}
- Nierpatiëntenvereniging*
- Patiëntenfederatie Nederland*

Overige belanghebbenden:

- Astra-Zeneca[°]
- Bristol-Myers-Squibb[°]
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (Igj)*
- Merck Sharp Dohme
- Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)[°]
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)*
- Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers (NVML)*
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)[°]
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO)^{°*}
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)^{°*}
- Nefarma
- Novartis
- Philips[°]
- Roche
- Sectra
- Zorginstituut Nederland*
- Zorgverzekeraar Nederland

[°] Deze organisaties hebben input gegeven.

* Deze organisaties waren aanwezig tijdens de prioriteringsbijeenkomst.



Bijlage 4

Onderzoeklijnen en promoties in UMC's, overige ziekenhuizen en zelfstandige pathologie-organisaties

Amsterdam UMC

Onderzoekslijnen

1. Oncologie
2. Cardiovasculaire aandoeningen
3. Nierziekten
4. Neuropathologie

Promotietitels (2015-2019)

Locatie VUmc:

- 2015** Sentenced to senescence - bringing rebellious cells to justice
- 2015** Comparing and contrasting white matter disorders: a neuropathological approach to pathophysiology
- 2015** Towards molecular imaging for personalized therapy of patients with colorectal cancer liver metastasis
- 2015** New diagnostics in forensic pathology
- 2015** Astrocytes in multiple sclerosis associated neurodegeneration: a star is born
- 2015** Detection and relevance of focal chromosomal copy number aberrations in cancer
- 2015** Tumor exosomes: from loading to release
- 2015** Matching intended use and type of HPV test in research and clinical practice
- 2016** Molecular characterization of low-grade glial neoplasms
- 2016** Diagnostics and pathophysiology of acute myocardial infarction and stress-induced myocarditis
- 2016** Triage of HPV-positive women by methylation marker analysis
- 2016** Developments in pathology assessment, prognosis and stratified treatment of colorectal cancer
- 2016** Innate immune reactivity to dental alloys
- 2016** The Road to HPV-Induced Keratinocyte Eternity: Molecular Characterization of HPV-Type Dependent In Vitro Immortalization
- 2016** Profiling Seropositive Arthralgia Patients
- 2016** Clinical and molecular characterization of the type I interferon signature in rheumatic diseases
- 2016** New developments in autopsy pathology and forensic diagnostics
- 2016** Preactive Lesions in Multiple Sclerosis: The key to resolving lesion formation
- 2016** Chromosomal breakpoints in colorectal cancer
- 2016** The role of protein kinases in Alzheimer's disease
- 2017** Molecular profiling for risk assessment of pre-invasive endobronchial lesions

- 2017** Inflammation: a denominating factor in coronary artery disease and venous bypass graft failure
- 2017** Breaking the Cancer Genome Code for Patient Care
- 2017** Bioinformatic solutions for chromosomal copy number analysis in cancer
- 2017** Targetable genetic signatures of immune evasion in lymphoma
- 2017** Genital HPV infections in women and men: Improving management strategies', Doctor of Philosophy
- 2017** Systemic Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Thrombosis: Of Mice and Men
- 2018** Inflammation in cardiac disease: towards improving diagnosis and new therapies
- 2018** Epstein-Barr virus diagnostic and therapeutic opportunities in nasopharyngeal carcinoma
- 2018** Monitoring the HPV vaccination program in The Netherlands: Effects, changing schedule and future perspective
- 2018** Cervical cancer prevention based on biomarkers
- 2018** Comprehensive molecular characterisation of HPV-induced transformation by longitudinal statistical modelling
- 2018** Molecular alterations during cervical carcinogenesis: Identification of novel biomarkers for triage in HPV-based cervical screening
- 2019** Molecular characterization of HPV infection: Evaluation of vaccine effects, viral diversity and variant development
- 2019** Early detection of cervical cancer: The quest for novel epigenetic biomarkers
- 2019** Clinical and experimental observations on the inflammatory response following a myocardial infarction

Locatie AMC:

- 2015** The FOX and the mutants in mature human B cells and DLBCL: The role of FOXP1 in mature human B cell biology and lymphomagenesis & prevalence of oncogenic MyD88 and CD79B mutations in diffuse large B cell lymphoma
- 2015** Tissue-specific roles of the pattern recognition receptors NLRP3, NLRX1 and TLR9 in sterile inflammatory kidney disease
- 2015** Predictive factors in epithelial ovarian cancer: Towards individualized patient care
- 2015** Quantitative molecular MRI of atherosclerosis
- 2016** Neuropathological changes in mouse models of cardiovascular diseases
- 2016** Determinants of acute and chronic renal allograft injury

- 2016** Molecular features of long-term epilepsy-associated tumors: focus on glioneuronal tumors
- 2016** The Protein C system in renal disease
- 2016** Neutrophils: emerging role in the immunopathology of atherosclerosis
- 2016** Hypoxia in experimental atherosclerosis: linking cellular oxygen sensors and cholesterol metabolism
- 2016** The role of hypoxia and vascular growth factors in experimental atherosclerosis
- 2017** Targeting the BCR signalosome in B cell malignancies
- 2017** Maintaining cerebral blood flow: from heart to brain
- 2017** Optimizing treatment of low risk breast cancer patients
- 2018** The role of platelets in acute kidney injury
- 2018** Protease-activated receptors in diabetic nephropathy and renal fibrosis
- 2018** Immune-mediated mechanisms of (mal)adaptive renal tissue repair
- 2018** Astrocytes as mediators of inflammation in epilepsy: focus on tuberous sclerosis complex
- 2018** Epigenetic and pharmacological targeting of neuroinflammation as novel therapeutic interventions for epilepsy
- 2019** Towards virtual forensic anthropology: Methodological and practical issues related to the use of clinical computed tomography (CT) data
- 2019** Neutrophil-derived mediators in cardiometabolic inflammation
- 2019** Making sense of genomic complexity and nonsense-RNA in hematologic malignancies
- 2019** Damage-associated molecular patterns, commensals and pathogens in renal pathology
- 2019** A translational approach towards perihilar cholangiocarcinoma
- 2019** Wnt signaling in the pathogenesis of multiple myeloma
- 2019** Improving the contribution of histopathology in kidney diseases
- 2019** The delicate balance between DNA damage and repair in B cells
- 2019** On Waldenström's macroglobulinemia and IgM related disorders
- 2019** Genomic characteristics of metastatic breast cancer
- 2019** Heparan sulfate proteoglycans: key moderators of the interaction of multiple myeloma with the bone marrow niche

Erasmus MC

Onderzoekslijnen

1. Cardiovasculaire pathologie
2. Cytologie
3. Dermatopathologie , incl Melanoom pathologie
4. Endocrinopathologie
5. GE/MDL pathologie
6. Gynaecopathologie
7. Hematopathologie, incl beenmergpathologie en Cutane lymfomen
8. Hepatobiliaire pathologie, incl pancreas
9. Hoofdhalspathologie
10. Mediastinale en Longpathologie
11. Mammopathologie
12. Nefropathologie
13. Neuropathologie
14. Obducties volwassenen
15. Oogpathologie
16. Perinatale en kinderpathologie
17. Spierpathologie
18. Uropathologie, incl testistumoren
19. Weke delen- & bot tumoren (sarcomen)

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** Malignant Germ Cell Tumors and Disorders of Sex Development: Towards Clinical Implication.
- 2015** Characterization of novel genetic alterations in prostate cancer
- 2015** Immunohistochemical and molecular studies on the pathogenesis of pheochromocytomas and paragangliomas
- 2015** Discovery and validation of prognostic tissue markers in clinical prostate cancer
- 2015** Molecular markers in the development, diagnosis and progression of non-muscle invasive bladder cancer
- 2016** Adrenal Tumours: Histopathological and Molecular Genetic Perspectives.
- 2016** Esophageal adenocarcinoma, more than one entity? A clinical and molecular analysis.
- 2016** Next generation diagnostic molecular pathology

- 2017** Advances in Barrett's esophagus surveillance and improved prediction of prognosis and therapy response in patients with esophageal adenocarcinoma.
- 2017** On the immune regulation of glioma angiogenesis
- 2017** RAMAN spectroscopy to distinguish tongue cancer from healthy tissue.
- 2017** Breast surgery in BRCA1/2 gene mutation carriers
- 2018** Paneth cells: tales of a gutsy cell.
- 2018** Personalized bladder cancer management.
- 2018** On cribriform prostate cancer.
- 2018** MIA: the minimally invasive autopsy.
- 2018** Development of Raman Spectroscopy Tools for Surgery Guidance in Head & Neck Oncology.
- 2019** Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma; Predictive and Prognostic Biomarkers
- 2019** Molecular and Computational Transcriptomics in Prostate Cancer

LUMC

Onderzoekslijnen

1. Nefropathologie
2. Neuropathologie
3. Gynaecopathologie
4. Weke delen- & bottumoren
5. Endocrinopathologie
6. GE/MDL pathologie
7. Hematopathologie/dermatopathologie
8. Longpathologie

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** PD-1 expression in primary cutaneous lymphoma
- 2015** The IL-17 and TH17 cell immune response in cervical cancer. Angels or demons: it depends on the context.
- 2015** Vascular tumors of bone; towards a new classification system based on pathology and genetics
- 2015** Immunology and immunotherapy of high-grade cervical lesions and cancer
- 2016** Osteosarcoma: searching for new treatment options
- 2017** Allele specific gene expression on chromosome 7 in human tumorigenesis

- 2017** Translational molecular pathology of myxoid liposarcoma and leiomyosarcoma of soft tissue hereditary paraganglioma
- 2017** Diabetic nephropathy; from histological findings to clinical features
- 2017** Biomarker discovery in high grade sarcomas by mass spectrometry imaging
- 2017** Hereditary breast cancer and the clinical significance of variants in the BRCA1 and BRCA2 genes
- 2017** Systemic lupus erythematosus: from diagnosis to prognosis
- 2017** Molecular alterations in endometrial cancer: implications for clinical management
- 2017** Vulvar squamous cell carcinoma
- 2017** Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, diagnosis and treatment
- 2018** Endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy
- 2018** Prognosis in small vessel vasculitis
- 2018** MRI and histologic studies on early markers of Alzheimer's disease
- 2018** Somatic POLE exonuclease domain mutations in endometrial cancer
- 2018** Lab-on-tissue: optimization of on-tissue chemistry for improved mass spectrometry imaging.
- 2018** Discovery of genetic defects in unexplained colorectal cancer syndromes.
- 2018** Vulvar cancer; pathogenesis, molecular and genetics and treatment
- 2018** Targeting chondrosarcoma and osteosarcoma cell metabolism - the IGF pathway and beyond
- 2018** On the pathogenesis and clinical outcome of ANCA-associated vasculitis
- 2018** Endothelial pathology in preeclampsia

MUMC+

Onderzoekslijnen

1. Cardiovasculaire pathologie
2. Oncopathologie

Promoties (2015-2019)

- 2015** Macrophage heterogeneity in neovascularization.
- 2015** Modulation of vascular inflammation; cell type specific effects by ADAMS and HDL.
- 2015** Detection of human pathogenic polyomaviruses by a polymer-based DNA biochip platform.
- 2015** Strategies for improving long-term renal transplant outcome.

- 2015** (Epi)genetic profiling of cutaneous melanoma: Diagnostic, prognostic, and biological relevance.
- 2015** Prognostic methylation markers for colorectal cancer: pitfalls and perspectives.
- 2015** Renal cell cancer: a molecular-epidemiological approach to unravel new pathways underlying disease etiology and prognosis.
- 2016** Hypoxia in experimental atherosclerosis- Linking cellular oxygen sensors and cholesterol metabolism.
- 2016** Modulating angiogenesis in the atherosclerotic plaque.
- 2016** Role of dendritic cell subsets in hyperlipidemia and atherosclerosis.
- 2016** DNA methylation markers for early detection of CRC: clinical applicability and biological function.
- 2016** Angiogenesis in atherosclerosis
- 2016** Hypoxia and O₂ sensors in atherosclerosis
- 2017** Macrophage-stimulating protein (MSP) in the metabolic syndrome.
- 2017** Chromosome instability: a biomarker of progression in premalignant head and neck lesions.
- 2017** Comprehensive analysis of pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: New insights to guide diagnosis and treatment.
- 2017** Dynamic contrast-enhanced MR imaging of atherosclerotic plaque microvasculature.
- 2017** The entanglement of NASH and atherosclerosis – Shared features of a macrophage-specific response.
- 2018** Placental syndrome: early pregnancy adaptation and placental development.
- 2018** Disarray at the membrane; regulation of vascular inflammation by cholesterol and proteases.
- 2018** Methylation markers for renal cell cancer. Promise versus practice.
- 2018** Drainage versus defense: the management of vascular leakage in cardiovascular diseases.
- 2018** Renal cancer.
- 2018** Energy balance, somatic mutations and metabolic subtypes in colorectal cancer: studying etiology using molecular pathological epidemiology.
- 2018** Lymphangiogenesis in atherosclerosis.
- 2019** Novel human polyomaviruses in human cancers.
- 2019** Identification of neuronal circuits in the enteric nervous system.
- 2019** Ndr_g4, when you get on the gut's nerves.

- 2019** Prognostic and predictive biomarkers in Oesophagogastric cancer.
- 2019** Preclinical development of gene therapy: The effects of Urocortin 2 and Urocortin 3 gene transfer in murine models of heart failure and diabetes.

RadboudUMC

Onderzoekslijnen

1. Computational pathology: het ontwikkelen en toepassen van algoritmes voor beeldanalyse
2. Gastrointestinale pathologie, in het bijzonder metastasering, microbiom en erfelijke pathologie
3. Moleculaire pathologie, innovatieve diagnostiek
4. Nefropathologie, experimentele nierpathologie, en ontwikkeling en toepassen van nier-organoid modellen
5. Gynaecopathologie, in het bijzonder ovariumcarcinoom en cervixcarcinoom
6. Hematopathologie
7. Weke delen- en bot tumoren
8. Dermatopathologie
9. Mammopathologie

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** Computerized detection of cancer in multi-parametric prostate MRI
- 2015** Quality of care for non-Hodgkin's lymphoma patients. Variation, barriers and improvement
- 2015** Premalignancies of serous ovarian cancer in Müllerian derived epithelium
- 2015** Decidual vasculopathy in Preeclampsia
- 2015** Diffuse gliomas: Exploiting molecular and metabolic characteristics for improved diagnosis and therapy
- 2015** Outcome parameters in metastatic colorectal cancer.
- 2016** Diagnosis, treatment and outcome in non-obstructive azoospermia
- 2016** The immunosuppressive network in patients with glioma; focus on the role of myeloid derived suppressor cells
- 2016** Clinical and biological aspects of mucinous colorectal cancer
- 2016** Improving care for women with vulvar squamous (pre)malignancies
- 2017** Solid intra- and extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease
- 2017** Genetic alterations in rare subtypes of melanocytic tumors; towards improved diagnosis and therapy

- 2017** Liver metastases. Incidence, treatment and prognostic factors
- 2017** A multidimensional approach to improve cervical cancer prevention
- 2017** A novel tumor metastatic pathway driven by high VEGF-A production
- 2017** Histopathological diagnosis of breast cancer using machine learning
- 2017** Familial gastric cancer: clinicopathological and molecular characteristics
- 2017** Nodal marginal zone lymphoma: an emerging entity
- 2017** Models and mechanisms of glioma cell invasion
- 2018** Clinical and pathological aspects of modern rectal cancer management
- 2018** Malignancies in inflammatory bowel diseases
- 2018** Attitude formation in organizations; the ghost in the machine
- 2018** Pathways of dissemination in colorectal cancer
- 2019** The role of tumor suppressor IKZF1 in leukemia development and therapy resistance
- 2019** Vulvar Paget disease
- 2019** Optimizing management in women with vulvar cancer
- 2019** How to kill cancer: starve it and shoot it
- 2019** Secondary intestinal motility disorders: clues for a better diagnosis.

UMCG

Onderzoekslijnen

1. Hematopathologie
2. Nefropathologie
3. Gynaecopathologie
4. Neuropathologie
5. MDL Pathologie
6. Longpathologie
7. Hoofdhalspathologie
8. HBP pathologie
9. Cardiopathologie
10. Wekedelenpathologie

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** Human leukocyte antigen and classical hodgkin lymphoma. Genetic predisposition and susceptibility mechanisms
- 2015** Tumor cell survival and immune escape mechanisms in classical Hodgkin lymphoma.

- 2015** Angiotensin II in renal replacement therapy
- 2015** New insights in methodology of screening for cervical cancer: Nieuwe inzichten in de methodologie van baarmoederhalskanker screening
- 2015** C5a receptors in renal transplantation
- 2015** Role of differentiation in glioblastoma invasion
- 2015** Angiogenesis and angiotensin II in human gliomas
- 2015** Targeting FPR1 and CXCR4 in cancer and the contribution of the tumor microenvironment
- 2015** Epigenetic reprogramming of endogenous genes for permanent modulation of gene expression. Subtitle: Targeted interventions by self-engineered zinc finger proteins
- 2015** Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Transcription factors and biomarkers
- 2015** Lymphangiogenesis in renal diseases
- 2015** Predictive properties and therapeutical use of gasotransmitters - a renal perspective - A renal perspective
- 2015** Novel genes in renal aging.
- 2015** Novel roles for syndecan-1 in renal transplantation
- 2015** Hydrogen Sulfide in Preeclampsia; Potential Therapeutic Implications
- 2015** The potential use of N-octanoyl-dopamine (NOD) in organ transplantation. In vitro and in vivo studies on the immunomodulatory and cytoprotective effects of NOD
- 2015** Cell-specific targeting of renal fibrosis
- 2015** Farming exposure and asthma phenotypes. Subtitle: in mice and men
- 2016** The role of microRNAs in T cell activation and ageing
- 2016** B cell lymphoma: Characterization of the microenvironment and the tumor cell proteome
- 2016** Genomics of lung cancer. Tumor evolution, heterogeneity and drug resistance.
- 2016** The microenvironment of Hodgkin lymphoma. Composition and interaction
- 2016** Mutational landscape of Hodgkin lymphoma. Functional consequences and pathogenetic relevance
- 2016** The role of non-coding RNAs in B-cell lymphoma
- 2016** Macrophages in asthma
- 2016** Risk profiling in squamous cell carcinoma of the head and neck treated by surgery and postoperative radiotherapy
- 2016** Rescue strategies in Drosophila models of neurodegenerative diseases

- 2016** Lung epithelial cell differentiation in human and mouse: Environment, epigenetics and epigenetic editing
- 2016** Exploring new strategies in diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma
- 2016** SETD2 and PBRM1 inactivation in the development of clear cell renal cell carcinoma
- 2016** Recurrent respiratory papillomatosis: From diagnosis to treatment
- 2016** Macrophages: the overlooked target for pulmonary fibrosis and COPD
- 2016** Hydrogen sulfide in diabetes and cardiovascular disease
- 2016** Early life exposure to toxic environments: effects on lung and immune cell development in mice and men
- 2017** Exploring redox biology in physiology and disease
- 2017** Recurrent respiratory papillomatosis. Clinical course and psychosocial aspects
- 2017** Resistance mechanisms in lung cancer patients with EGFR or ALK aberrations treated with kinase inhibitors.
- 2017** Brain death and organ donation: Observations and interventions
- 2017** Role of MYC in pediatric and adult B-cell lymphoma patients
- 2017** The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD
- 2017** Molecular heterogeneity and angiogenesis in glioblastoma
- 2017** Smoking during pregnancy and prenatal programming. Consequences for DNA methylation
- 2018** The missing piece: Long noncoding RNAs in cancer cell biology
- 2018** Klotho in vascular biology
- 2018** Referral patterns, prognostic models and treatment in soft tissue sarcomas
- 2018** Localized extremity soft tissue sarcoma: towards a patient-tailored approach
- 2018** Pixel Pathology: digital workflow and computational analysis
- 2019** MicroRNA expression and functional analysis in Hodgkin lymphoma
- 2019** Microenvironment, genetic landscape and regulation of HLA expression
- 2019** Circulating biomarkers in classical Hodgkin lymphoma
- 2019** Next generation sequencing guided molecular diagnostic tests in non-small-cell lung cancer
- 2019** Assessment of HER2 and Ki67 in adenocarcinomas
- 2019** Phospholamban p.Arg14del cardiomyopathy: Clinical and morphological aspects supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy
- 2019** Gynaecological malignancies in Lynch syndrome

- 2019** Molecular mechanisms regulating epithelial-to-mesenchymal transition and therapy sensitivity in breast cancer and glioblastoma
- 2019** Chronic mucus hypersecretion in COPD and asthma: Involvement of microRNAs and stromal cell-epithelium crosstalk
- 2019** Immunological, molecular and therapeutic mechanisms in endometrial cancer
- 2019** Characteristics of aggressive B-cell lymphoma
- 2019** MicroRNAs as regulators of lung homeostasis, abnormal repair and ageing

UMC Utrecht

Onderzoekslijnen

1. Moleculaire mamma carcinogenese en progressie
2. Pathogenese van tumoren van het spijsverteringskanaal
3. Hoofdhals pathologie
4. Transplantatiepathologie en response to Injury van hart, nieren en vaten
5. Rol van granzymen in (cytotoxische) immuniteit
6. Neonatale en pediatrische pathologie
7. Neuropathologie
8. Digitale pathologie

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** Loss of cadherin-based cell adhesion and the progression of Invasive Lobular Breast Cancer
- 2015** Allograft Vasculopathy Molecular pathology of the transplanted heart.
- 2015** Minimally invasive approach to neoplastic breast disease.
- 2015** Screening and prevention for women at increased breast cancer risk.
- 2015** The Genetics and Molecular Alterations of Pancreatic Cancer.
- 2015** Opportunities in the failing heart.
- 2015** Perinatal outcome in preterm birth.
- 2016** Beyond Adhesion: Cadherin-Independent Control of Tumor Progression by p120-catenin
- 2016** Molecular characterization of oropharyngeal and oral squamous cell carcinomas
- 2016** Quality assessment and improvement in pathology
- 2016** Molecular characterization of ERalpha-positive and triple negative breast cancer

- 2016** Methodological and analytical aspects of proliferation assessment in breast cancer
- 2016** Modifiers of Renal Response to Injury (with a Focus on CTGF)
- 2016** Breast cancer progression cues driven by adherens junction inactivation
- 2016** Genotyping and phenotyping of distant breast cancer metastases
- 2016** Opportunities in the failing heart.
- 2016** Perinatal outcome in preterm birth.
- 2017** Identification and treatment of patients with BRCA1 or BRCA2-defective breast and ovarian cancer.
- 2017** Early detection and pathogenesis during the progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma
- 2017** Molecular markers for diagnosis of lymph node metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma.
- 2017** Prognostic biomarkers in oral cancer: towards more individualized treatment.
- 2017** CTGF and lymphangiogenesis in renal and peritoneal fibrosis.
- 2017** DDX3 in cancer. Identifying motives, targets and partners in crime.
- 2017** Tissue-based biomarkers and prognosticators in nasopharyngeal carcinoma
- 2017** Fibroblast Growth Factor Receptors in Head and Neck Cancer: Translational Studies on Prognosis and Therapy
- 2017** Tamoxifen response prediction - improving tailored endocrine treatment for estrogen receptor positive breast cancer
- 2017** Optimizing systemic treatment in HER2-positive early breast cancer
- 2018** Modifiers of local and systemic inflammation and fibrosis
- 2018** Telomere length and genetic predisposition in idiopathic pulmonary fibrosis
- 2018** In search of tissue biomarkers for BRCA1/2-related breast cancer: Investigating immunohistochemical, molecular, and 'gen-ethical' aspects
- 2018** New near infrared fiber delivered laser sources for surgery: physical aspects and clinical implementation
- 2018** Pixel pathology: digital workflow and computational analysis
- 2018** Minimally invasive liquid biopsy analysis of B-cell non-Hodgkin lymphomas Towards personalized diagnosis
- 2019** Pathology and molecular mechanisms of hereditary gastrointestinal cancer
- 2019** Biomarkers of breast cancer outcome
- 2019** Predicting therapy resistance and toxicity in breast cancer patients
- 2019** Tissue biomarkers of the host immune response in breast cancer
- 2019** Strategies to improve prevention and treatment of colorectal cancer

- 2019** Organoids as a tool for fundamental and translational oncology research. Can organoids guide clinical decision making?
- 2019** B cells and regulatory T cells in Graft versus Host Disease: a clinicopathological study in humanized mice
- 2019** Vroeg detectie van darmkanker: op weg naar betere surveillance
- 2019** Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma Treatment and Diagnostic Dilemmas
- 2019** Wilms Tumor: towards integration of histopathological and genomic characteristics
- 2019** Multi-omics data integration towards biomarkers for colorectal adenoma-to-carcinoma progression
- 2019** Liquid Biopsy in Head and Neck Cancer The development of a new diagnostic tool
- 2019** Sweat Gland Tumors: From Morphology to DNA?

Antoni van Leeuwenhoek

Onderzoekslijnen

1. Precisie pathologie voor precisie oncologie
2. Translationele gastroenterologische oncologie
3. Computational pathology to personalise cancer treatment
4. Finding the balance between over- and undertreatment of DCIS and breast cancer

Promotietitels (2015-2019)

- 2015** Detection and relevance of focal chromosomal copy number aberrations in cancer (in samenwerking met het Amsterdam UMC)
- 2015** Integrative Classification and Clustering Using Cancer Genomics Data
- 2015** Towards molecular imaging for personalized therapy of patients with colorectal cancer liver metastasis (in samenwerking met het Amsterdam UMC)
- 2016** Developments in pathology assessment, prognosis and stratified treatment of colorectal cancer (in samenwerking met het Amsterdam UMC)
- 2016** Towards personalized medicine in treatment and care of patients with peritoneal metastases of colorectal cancer
- 2016** Chromosomal breakpoints in colorectal cancer (in samenwerking met het Amsterdam UMC)

- 2017** Colorectal Cancer Screening: benefit, burden and opportunities
- 2017** Integration of epidemiology and pathology to find how to conquer overdiagnosis of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)
- 2017** Pathogenesis and prevention of gastrointestinal neoplasia in Hodgkin lymphoma survivors
- 2018** Biomarkers predicting outcome of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)
- 2018** Genomic characteristics of metastatic breast cancer (in samenwerking met het Amsterdam UMC).
- 2019** Early detection of colorectal cancer: towards better surveillance
- 2019** Multi-omics data integration towards biomarkers for colorectal adenoma-to-carcinoma progression



Bijlage 5

Geprioriteerde kennishiaten met minder dan 95 punten

De kennishiaten, verdeeld over 3 groepen, zijn beoordeeld en geprioriteerd. Hieruit kwam een top 5 per groep, leidend tot een top-15. Vervolgens werd met behulp van de Mentimeter app (100 punten per persoon) door alle deelnemers van de bijeenkomst geprioriteerd over alle deelgebieden heen. Hieronder worden de kennishiaten weergegeven die minder dan 95 punten hebben gekregen en niet in de top-10 zijn gekomen. Een aantal die deels overlappend waren werden geïntegreerd.

Hoe kan de groep van niet eenduidige benigne laesies van de mama beter gedefinieerd worden?

Totaal aantal stemmen 80 (40 patholoog/KMBP, 40 patiëntenvertegenwoordigers, 0 stakeholders)

Wat is de beste manier om gliomen en meningeomen te graderen?

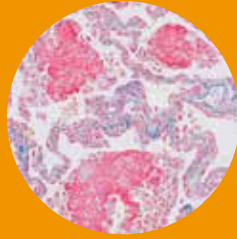
Totaal aantal stemmen 55 (30 patholoog/KMBP, 25 patiëntenvertegenwoordigers, 0 stakeholders)

Wat is de toegevoegde waarde van de Gleason gradering bij prostaatcarcinoom (volume en percentage) score?

Totaal aantal stemmen 40 (30 patholoog/KMBP, 10 patiëntenvertegenwoordigers, 0 stakeholders)

Wat is in resectie materiaal van patiënten met T1 CRC (poliepectomie) de toegevoegde waarde van EvG kleuring (+caldesmon-h) voor (submucosale) veneuze invasie en CD31 en D2-40 met betrekking tot lymfevatinvastie?

Totaal aantal stemmen 0 (0 patholoog/KMBP, 0 patiëntenvertegenwoordigers, 0 stakeholders)



Bijlage 6

Brief Patiëntenfederatie



**Patiëntenfederatie
Nederland**
samen de zorg beter maken

Nederlandse Vereniging voor Pathologie
t.a.v. Prof. dr. W. Timens
Pompoenweg 9
2321 DK
Leiden

datum	05-02-2021
ons kenmerk	2021-04
voor informatie	e.pels@patientenfederatie.nl
uw kenmerk	
onderwerp	Kennisagenda NVVP

Geacht bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie,

Middels deze brief geven wij aan dat de kennisagenda van de NVVP met inbreng van patiënten(organisaties) tot stand is gekomen.

De geprioriteerde thema's worden zowel door de specialisten als patiënten onderkend als belangrijke kennishiaten.

Namens Patiëntenfederatie Nederland,

Edith Dekker
a.i. Manager Medisch Specialistische Zorg

Colofon

KENNISAGENDA PATHOLOGIE

© 2021 Nederlandse Vereniging Voor Pathologie

Pompoenweg 9

2321 DK Leiden

071-5191080

secretariaat@pathology.nl

www.pathology.nl

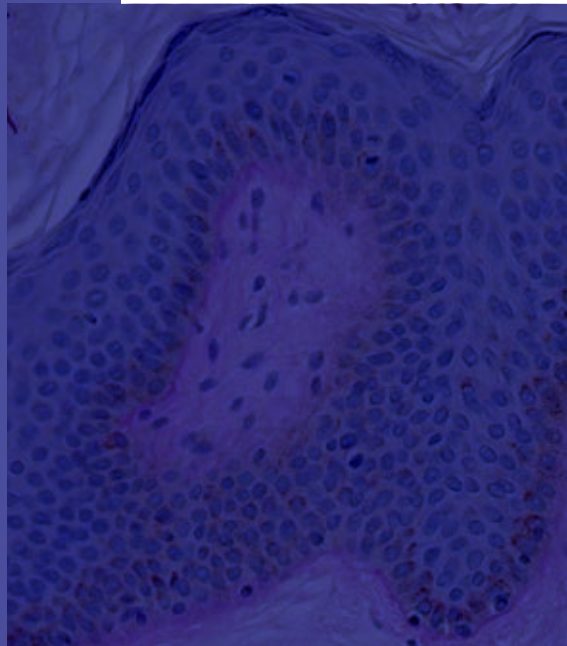
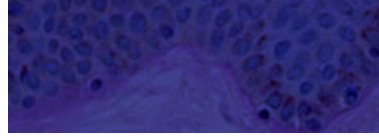
FOTOGRAFIE

Sylvia Germes

VORMGEVING

Corine Voogt - halfjuni webwerk & grafische vormgeving

Alle rechten voorbehouden. De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVVP. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVVP aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.



www.pathology.nl