

Conclusietekst (conclusie moleculair resultaat in de microscopie sectie en/of eindconclusie van pathologieverslag)

1. In de conclusietekst dient te worden opgenomen dat een Tumor-First test is uitgevoerd en wat het klinisch relevante testresultaat is.
2. Bij voorkeur wordt uitgegaan van scenario-specifieke standaardformuleringen, die waar nodig casus-specifiek kunnen worden aangepast. Zie voor voorbeeldteksten tekstkader.
3. Bij het rapporteren van een (waarschijnlijk) pathogene variant of een variant die neigt naar waarschijnlijk pathogeen in één van de core genen, dient te worden geattendeerd op de mogelijke kiembaan-origine van de variant en dient een advies / verwijzing voor genetische counseling en een kiembaantest te worden opgenomen.
4. Indien gewenst kan ook worden aangegeven wat het resultaat betekent voor de kans op respons op PARP-remmers. Voor *BRCA1* en *BRCA2* pathogene varianten geldt dat de respons over het algemeen relatief goed is, terwijl dit voor de andere core genen in het panel voornamelijk nog onduidelijk is. Bij GenQA en EMQN rondzendingen wordt aftrek gegeven als hierover geen informatie wordt gegeven.
5. Indien geen klinisch relevante variant wordt gerapporteerd, is het wenselijk de aanvrager erop te attenderen dat desondanks een verwijzing naar de klinisch geneticus zinvol kan zijn bij een positieve familie anamnese.
6. Indien het aangeleverde materiaal ongeschikt is voor de Tumor-First analyse, omdat het percentage neoplastische cellen te laag is voor een betrouwbare somatische analyse, of omdat de kwaliteit of kwantiteit van het DNA onvoldoende is voor de analyse, dient gewezen te worden op de mogelijkheid van het aanleveren van materiaal bij een vervolgreep of de mogelijkheid te verwijzen naar een klinisch genetische counseling en een kiembaantest.
7. Indien een specifieke test technisch suboptimaal is, waardoor de kans vergroot is dat een kiembaanvariant is gemist, dient dit in de conclusie te worden opgenomen.
8. Indien naast de core-genen andere genen zijn opgenomen in het panel is het vinden van een klinisch relevante variant in principe geen reden voor verwijzing naar een klinisch geneticus, tenzij hiervoor een uitzondering is gemaakt door de projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek (zie <https://www.vkgn.org/files/8666/20211006%20Adviezen%20projectgroep%20tumor-%20en%20erfelijkheidsdiagnostiek%20definitief.pdf>)

In Box 1 wordt een voorbeeld van conclusieteksten gegeven.

**Box1: Voorbeeld conclusieteksten**

**Kort sjabloon-tekst zonder therapiekeuze**

1. *Met een (waarschijnlijk) pathogene variant*  
Er is een [waarschijnlijk] pathogene *BRCA1/BRCA2/BRIP1/PALB2/RAD51C/RAD51D* variant in deze tumor gevonden. Omdat de analyse is uitgevoerd op tumor DNA kan dit zowel een somatische als kiembaan variant betreffen. Verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een erfelijke aanleg wordt geadviseerd.
2. *Met een VUS die neigt naar klasse 4 (ivm mogelijk splicing defect of o.b.v. oordeel LOD)*

Er is een verdachte variant met onbekende pathogeniciteit in *BRCA1/BRCA2/BRIP1/PALB2/RAD51C/RAD51D* in deze tumor gevonden. [Mogelijk heeft deze variant effect op de splicing van het gen.] Aan deze variant kunnen vooralsnog geen klinische consequenties worden verbonden. Omdat de analyse is uitgevoerd op tumor DNA kan dit zowel een somatische als kiembaan variant betreffen. Verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een erfelijke aanleg wordt geadviseerd.

3. *Zonder een pathogene variant*

Geen pathogene *BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C* of *RAD51D* variant aangetoond in deze tumor. Een verwijzing naar een klinisch geneticus kan desondanks worden overwogen, indien de familiegeschiedenis daartoe aanleiding geeft.

4. *Zonder pathogene variant, maar met een tekortkoming in de analyse*

Geen pathogene *BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C* of *RAD51D* variant aangetoond in deze tumor. Omdat de MLPA van *BRCA1* niet betrouwbaar kon worden geanalyseerd, is er een kleine kans dat er klinisch relevante kiembaanvariant is gemist. Een verwijzing naar een klinisch geneticus kan worden overwogen, zeker indien de familiegeschiedenis daartoe aanleiding geeft.

5. *Weefsel onvoldoende geschikt voor betrouwbare analyse*

Betrouwbare analyse van het *BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C* en *RAD51D* gen is op het beschikbare materiaal niet mogelijk. Aanvragen van deze analyse op materiaal van een eventuele vervolgingreep kan worden overwogen. Indien geen tijdige tumortest kan worden gedaan, is er reden voor verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom.

**Lange sjabloon-tekst met therapiekeuze**

1. *Met een (waarschijnlijk) pathogene variant*

a. Er is een [waarschijnlijk] pathogene *BRCA1/BRCA2* variant aangetoond in het tumor-DNA van dit ovariumcarcinoom. Ovariumcarcinomen met een dergelijke variant reageren relatief goed op PARP-remmers. Deze variant kan duiden op een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom, met de daarbij horende kankerrisico's voor de patiënt en haar familieleden. Deze uitslag is reden voor nader onderzoek naar een dergelijke aanleg en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus.

b. Er is een (waarschijnlijk) pathogene *BRIP1/PALB2/RAD51C/RAD51D* variant aangetoond in het tumor-DNA van dit ovariumcarcinoom. Het is vooralsnog onduidelijk wat de betekenis hiervan is voor de respons op PARP-remmers. Deze variant kan duiden op een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom, met de daarbij horende kankerrisico's voor de patiënt en haar familieleden. Deze uitslag is reden voor nader onderzoek naar een dergelijke aanleg en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus.

2. *Met een VUS die neigt naar klasse 4 (ivm mogelijk splicing defect of o.b.v. oordeel LOD)*

Er is een verdachte variant met onbekende pathogeniciteit in *BRCA1/BRCA2/BRIP1/PALB2/RAD51C/RAD51D* aangetoond in het tumor-DNA van dit ovariumcarcinoom. [Mogelijk heeft deze variant effect op de splicing van het gen.] Het is vooralsnog onduidelijk wat de betekenis hiervan is voor de respons op PARP-remmers. Deze variant kan mogelijk duiden op een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom, met de daarbij horende kankerrisico's voor de patiënt en haar familieleden. Deze uitslag is reden voor nader onderzoek naar een dergelijke aanleg en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus.

3. *Zonder een pathogene variant*

Er is geen pathogene *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* of *RAD51D* variant aangetoond in het tumor-DNA van dit ovariumcarcinoom. Ovariumcarcinomen zonder pathogene *BRCA1* of *BRCA2* variant zijn in de regel minder gevoelig voor PARP-remmers. Hiermee is ook geen aanwijzing gevonden voor een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom. Desondanks kan er reden zijn om verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen, indien de familiegeschiedenis daartoe aanleiding geeft.

4. *Zonder een pathogene variant, maar met een tekortkoming in de analyse*

Er is geen pathogene *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* of *RAD51D* variant aangetoond in het tumor-DNA van dit ovariumcarcinoom. Omdat de MLPA van *BRCA1* niet betrouwbaar kon worden geanalyseerd, is er een kleine kans dat er een klinisch relevante kiembaanvariant is gemist. Ovariumcarcinomen zonder pathogene *BRCA1* of *BRCA2* variant zijn in de regel minder gevoelig voor PARP-remmers. Hiermee is ook geen aanwijzing gevonden voor een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom. Een verwijzing naar een klinisch geneticus kan worden overwogen, zeker indien de familiegeschiedenis daartoe aanleiding geeft

5. *Weefsel onvoldoende geschikt voor betrouwbare analyse*

Betrouwbare analyse van het *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* en *RAD51D* gen is op dit materiaal niet mogelijk. Aanvragen van deze analyse op materiaal van een ander T-nummer kan worden overwogen. Indien dit niet beschikbaar is, is er reden voor verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een erfelijke aanleg voor borst- en ovariumcarcinoom en daarmee samenhangende gevoeligheid van de tumor voor PARP-remmers.