

De slechte prognose van zeldzame solide tumoren: geldt dit ook voor de hemato-oncologie?

The poor prognosis of rare solid malignancies: does this also apply to hematological malignancies?

dr. A.G. Dinmohamed¹ en dr. E.F.M. Posthuma²

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:293-7)

ZELDZAME KANKERSOORTEN IN NEDERLAND

Begin 2018 heeft het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) in samenwerking met zorgprofessionals en de patiëntenorganisaties Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) de omvang van en knelpunten rondom zeldzame solide tumoren bij volwassenen in Nederland uiteengezet in het rapport, getiteld 'Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker'.¹ In 2016 werd in Nederland bij ruim 100.000 mensen de diagnose kanker vastgesteld, van wie ongeveer 20.000 mensen werden geconfronteerd met een zeldzame kankersoort.^{1,2} Het merendeel van de patiënten had een zeldzame vorm van een solide tumor (69%), gevolgd door een zeldzame vorm van een hematologische maligniteit (28%). De resterende gevallen omvatten solide of hematologische tumoren bij kinderen (3%).

WAT MAAKT EEN KANKERSOORT ZELDZAAM?

Op basis van internationale criteria, die uiteen zijn gezet door het Europese RARECARE-project, is de definitie van een zeldzame kankersoort gesteld op minder dan zes nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar.³ Voor de Nederlandse bevolking geldt dat een kankersoort zeldzaam is wanneer het minder dan 1.021 nieuwe diagnoses per jaar

betreft.¹ Van alle 260 door RARECARE gedefinieerde kankersoorten (hematologische kankersoorten en zeldzame en niet-zeldzame solide kankersoorten tezamen) zijn 223 (86%) zeldzaam in Nederland.^{1,2} Op het diffuus grootcellig B-cel-lymfoom en het multipel myeloom na zijn alle vormen van hematologische maligniteiten zeldzaam volgens de RARECARE-definitie.⁴

OVERLEVING VAN ZELDZAME SOLIDE TUMOREN

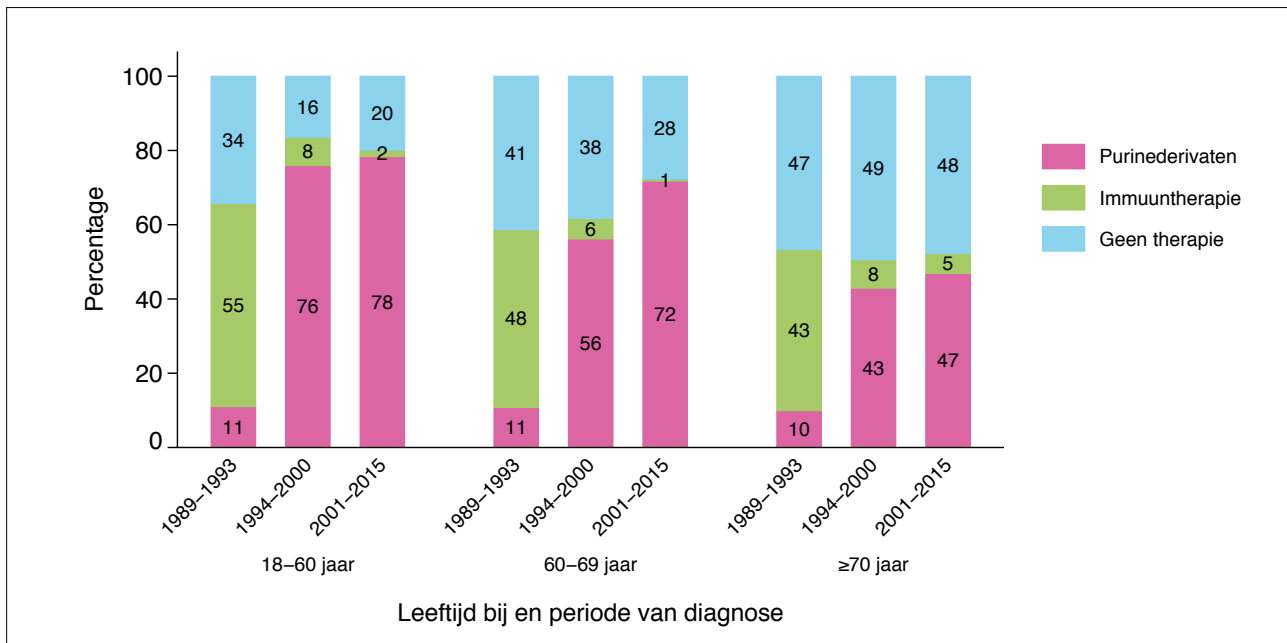
Uit het eerdergenoemde IKNL-rapport komt naar voren dat de overleving van zeldzame solide tumoren in Nederland aanzienlijk achterloopt op die van niet-zeldzame kankersoorten.¹ Voorts wordt deze kloof metertijd steeds groter. Deze fenomenen zijn overigens mondiaal.^{3,5} In het IKNL-rapport worden verschillende argumenten aangevoerd om de slechtere prognose bij zeldzame solide tumoren te verklaren.¹ Ten eerste wordt de definitieve diagnose van een zeldzame kankersoort vaak laat gesteld, met als mogelijk gevolg een hoog stadium van de ziekte. Het belang van vroege diagnostiek bij kankersoorten met een acute presentatie, zoals acute leukemieën, is echter vooralsnog onduidelijk. Door het gebrek aan expertise kunnen zorgverleners van zowel de eerste als de tweede lijn van de gezondheidszorg minder bedacht zijn op het aantreffen van een zeldzame kankersoort. Ter illustratie: een huisarts in Nederland komt gemiddeld

¹epidemioloog, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universitair Medisch Centrum en afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Ziekenhuis, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, en medisch adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.G. Dinmohamed, epidemioloog, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Godebaldkwartier 419, 3511 DT Utrecht, tel.: 088 234 60 00, e-mailadres: a.dinmohamed@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: epidemiologie, 'hairy cell'-leukemie, overleving, 'registry', zeldzame kanker

Keywords: epidemiology, hairy cell leukemia, rare malignancies, registry, survival

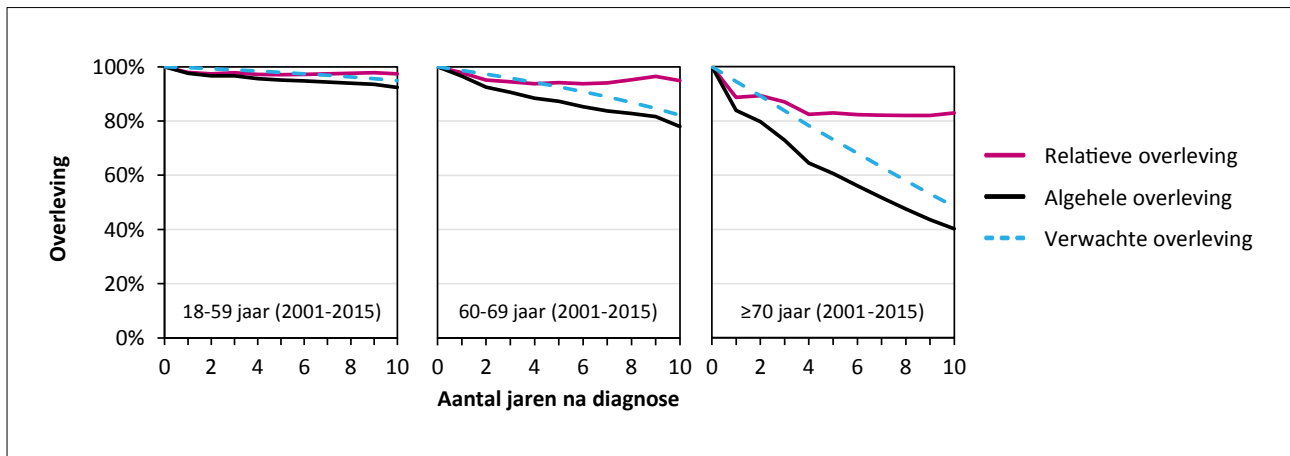


FIGUUR 1. Primaire behandeling van patiënten met HCL in de periode 1989-2015 in Nederland naar periode van diagnose en leeftijd bij diagnose.

drie nieuwe patiënten per jaar tegen met een zeldzame kankersoort. Een tweede argument is de versnippering van de zorg voor patiënten met een zeldzame kankersoort. Vanwege die versnippering is het vaak lastig voor zorgprofessionals om voldoende expertise op te bouwen rondom de diagnostiek en behandeling van zeldzame kankersoorten. Tevens ontbreken vaak nationale richtlijnen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van zeldzame kankersoorten; dit in tegenstelling tot niet-zeldzame kankersoorten. Het is dus denkbaar dat verrichtingen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van een zeldzame kankersoort tussen ziekenhuizen onderling behoorlijk kunnen verschillen. Een ander argument is de schaarste aan klinisch wetenschappelijk onderzoek naar zeldzame solide tumoren. Hierdoor kunnen patiënten met zeldzame kankersoorten niet altijd worden behandeld volgens de meest innovatieve wetenschappelijke inzichten. Voorts is het therapeutisch arsenaal voor zeldzame kankersoorten vaak beperkter en minder effectief in vergelijking met het arsenaal en de effectiviteit ervan voor niet-zeldzame kankersoorten. Ook voor zeldzame kankersoorten geldt dat het uitvoeren van gerandomiseerde, gecontroleerde studies ('randomized controlled trials'; RCT's) van groot belang is om vooruitgang te boeken in de behandeling. De gegevens die voortkomen uit doorslaggevende RCT's worden gebruikt om richtlijnen te ontwikkelen. Een belangrijke kanttekening is dat het uitvoeren van RCT's voor zeldzame kankersoorten moeizamer kan verlopen ten opzichte van RCT's voor niet-zeldzame kankersoorten.

HEMATO-ONCOLOGIE ALS SCHOOLVOORBEELD

Het IKNL-rapport geeft een aantal aanbevelingen om de zorg rondom zeldzame vormen van solide tumoren in Nederland te verbeteren, waaronder regionale netwerkvorming, concentratie van diagnostiek en behandeling in aangewezen expertisecentra en het ontwikkelen en uitvoeren van RCT's op nationaal en internationaal niveau. Voorts wordt in het rapport gesproken over de methodiek van HOVON ten aanzien van het succesvol opzetten en uitvoeren van grote fase 2- en fase 3-studies voor laagvolume-indicaties. Een lage marktwaarde en kleine afzetmarkt van een nieuw geneesmiddel vormen voor HOVON doorgaans geen belemmeringen om studies te ontwikkelen voor diverse (zeldzame) indicaties. Sinds 1985 houdt HOVON zich bezig met het verbeteren en bevorderen van de diagnostiek en behandeling voor volwassen patiënten met hematologische maligniteiten in Nederland. HOVON werkt tevens intensief samen met buitenlandse beroepsgroepen, zoals SAKK (Zwitserland), MRC (Verenigd Koninkrijk), GELA (Frankrijk), GMMG (Duitsland), GIMMEMA (Italië), PETHEMA (Spanje) en diverse Nordic Study Groups (Scandinavische landen), om structureel bewijs te vergaren ten aanzien van de effectiviteit van nieuwe therapeutische interventies. Internationale samenwerking is immers onontbeerlijk voor laagvolume-indicaties. Bovendien is het belangrijk om op te merken dat de hematologische zorg in Nederland niet volledig mag worden vergeleken met de zorg rondom zeldzame solide tumoren in



FIGUUR 2. Relatieve overleving van patiënten met HCL in de periode 2001-2015 in Nederland naar leeftijd bij diagnose. Naast de relatieve overleving wordt de algehele overleving ('overall survival'; OS) van patiënten met HCL weergegeven. Voorts wordt de verwachte overleving van een vergelijkbare groep van de algemene bevolking weergegeven. De relatieve overleving is een benadering van de ziektespecifieke overleving en wordt berekend als de ratio van de OS in een patiëntenpopulatie en de verwachte overleving van een naar leeftijd en geslacht vergelijkbare populatie in de algemene bevolking.

Nederland. Door de grootte en versnippering van de aanzienlijke hoeveelheid zorg binnen het spectrum van zeldzame solide tumoren, is het doorgaans lastiger om die zorg multidisciplinair af te stemmen. Dit in tegenstelling tot de hematologie met een betrekkelijk kleinere en monodisciplinaire achterban.

Hoewel de hemato-oncologische zorg in Nederland als schoolvoorbeeld wordt gezien in het IKNL-rapport, kan de kwaliteit ervan op bepaalde aspecten worden verbeterd. Een simpel voorbeeld is een adequate vastlegging van de WHO-performance-score. Bij bijna de helft van de patiënten die tussen 2014 en 2015 werden gediagnosticeerd met een difuus grootcellig B-celmyeloom kon de IPI-score niet worden berekend, omdat bij deze patiënten de WHO-performance-score onbekend was. Adequate prognosticatie is van groot belang, aangezien er momenteel studies worden ontworpen op basis van het risicoprofiel.

Om een voorbeeld te geven dat het mogelijk is om prospectieve klinische studies uit te voeren voor laagvolume-indicaties, wordt in deze rubriek het succesverhaal van de purinederivaten cladribine en pentostatine voor de behandeling van de klassieke vorm van 'hairy cell'-leukemie (HCL) beschreven.

'HAIRY CELL'-LEUKEMIE

HCL is een chronische B-celmaligniteit die opvallende klinische (zoals pancytopenie, monocytopenie, opportunistische infecties en splenomegalie), morfologische (zoals kleine lymfocyten met harige uitsteeksels) en genetische kenmerken heeft (zoals *BRAF*^{V600E}-mutatie).⁶ HCL wordt ongeveer

70 keer per jaar in Nederland gediagnosticeerd.⁷ Het is een ziekte die zich met name openbaart op middelbare leeftijd (mediane leeftijd 59 jaar) en bij mannen (77%).⁷ De behandeling van patiënten met symptomatische HCL bestond voor de jaren 80 van de vorige eeuw uitsluitend uit alkylerende middelen en splenectomie.⁸ Met deze interventies bereikten patiënten met HCL een mediane algehele overleving van ongeveer vier jaar.⁹ Medio jaren 80 werd behandeling met interferon-alfa geïntroduceerd.¹⁰ De behandeling van patiënten met HCL veranderde echter aan het begin van de jaren 90 revolutionair met de introductie van de purinederivaten cladribine en pentostatine.^{11,12} Momenteel is de mediane relapsvrije overleving na eerstelijnsbehandeling met een purinederivaat 16 jaar.¹³

In contrast met de bemoedigende resultaten die voortkomen uit deze studies, staat de kennis over de effecten van purinederivaten op de overleving van patiënten met HCL die in de dagelijkse praktijk worden behandeld. Dat was de aanleiding om een landelijke 'population-based' studie te verrichten, waarin de bijdrage van eerstelijnsbehandeling aan de relatieve overleving van patiënten met HCL in Nederland is onderzocht.⁷ Voor de studie werd gebruikgemaakt van de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en selecteerden we hiervoor in de NKR alle 1.505 patiënten met HCL die tussen 1989 en 2015 zijn gediagnosticeerd. De patiënten werden ingedeeld in drie perioden (1989-1993, 1993-2000 en 2001-2015) op basis van de beschikbaarheid van behandeling met purinederivaten in Nederland en drie leeftijds-categorieën (18-59, 60-69 en ≥70 jaar). De relatieve overleving werd berekend als de ratio van de algehele overleving in een

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Het ontwikkelen en uitvoeren van prospectieve interventiestudies binnen laagvolume-indicaties zijn van vitaal belang om hoge bewijskracht te leveren voor behandelrichtlijnen.
- 2** Nationale richtlijnen en regionalisatie van de zorg zijn essentieel om patiënten de beste zorg te kunnen bieden, ongeacht in welk ziekenhuis de patiënt als eerste terechtkomt.
- 3** Het hemato-oncologieregister van de NKR is een geschikt instrument om continu uitkomsten te meten over de incidentie, diagnostiek, inzet en uitvoering van behandeling, alsmede van de uiteindelijke resultaten ervan in de hemato-oncologie, in het bijzonder bij zeldzame hematologische maligniteiten.

patiëntenpopulatie en de verwachte overleving van een naar leeftijd en geslacht vergelijkbare populatie in de algemene bevolking. De relatieve overleving is een maat voor de ziekte-specifieke overleving.

In *Figuur 1*, pagina 294, is de eerstelijnsbehandeling weergegeven die is toegepast naar leeftijd en periode. Immunotherapie (zoals interferon-alfa) was doorgaans de voorkeursbehandeling in de periode 1989-1993. Exacte informatie over de therapeutische behandeling wordt in de NKR bijgehouden voor patiënten die vanaf 2014 zijn gediagnosticeerd. Vanaf 1994 werd cladribine geleidelijk geïntroduceerd in Nederland voor de behandeling van patiënten met HCL in de dagelijkse praktijk.¹⁴ In de perioden 1994-2000 en 2001-2015 werd het gebruik van immunotherapie bijna volledig vervangen door purinederivaten. Voorts blijkt dat alle met purinederivaten behandelde HCL-patiënten gediagnosticeerd in 2014-2015 een behandeling kregen met cladribine. De relatieve overleving van patiënten met HCL was significant verbeterd in de periode 2001-2015 ten opzichte van de periode 1989-1993. De multivariabele analyse toonde aan dat veranderingen in eerstelijnsbehandeling zorgden voor de verbetering van de relatieve overleving. *Figuur 2* toont de relatieve overleving in de periode 2001-2015 naar leeftijd. Voorts toont *Figuur 2* de dynamiek tussen de algehele, verwachte en relatieve overleving. Wat bemoedigend is aan de resultaten van *Figuur 2* is dat de relatieve overleving al twee jaar na diagnose een plateaufase bereikt bij patiënten tot 70 jaar. Met andere woorden: de overgrote meerderheid van deze patiënten kan rekenen op een normale levensverwachting. Hetzelfde geldt ook voor patiënten van 70 jaar en ouder, alleen bereiken deze patiënten een plateaufase vier jaar na diagnose. De lage oversterfte kan worden toegeschreven aan het hoge aandeel complete remissies na behandeling met een purinederivaat en vooruitgang in ondersteunende interventies voor infectiepreventie en bestrijding.

CENTRALISATIE IS GEEN PANACEE VOOR ZELDZAME KANKERSOORTEN

De hemato-oncologische zorg voor volwassenen in Nederland kent geen expertisecentra zoals wij die kennen binnen de zorg voor kinderen met (hematologische) maligniteiten en binnen de hoofd-hals-oncologische zorg in Nederland. Desalniettemin worden binnen de hemato-oncologie bepaalde diagnostische (zoals cytogenetisch en moleculair onderzoek) en therapeutische verrichtingen (zoals allogene stamceltransplantatie) geconcentreerd in ziekenhuizen met een bepaalde expertise. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de welbekende HOVON-echelonering (level A tot en met D).

Ondanks de zeldzaamheid is de prognose van HCL veelal uitstekend. Dit draagt bij aan het bewijs dat het niet per se noodzakelijk is om een overgrote meerderheid van patiënten met een bepaalde vorm van een zeldzame hematologische kankersoort te zien om positieve resultaten te boeken. Beslissingen ten aanzien van de beste zorg kunnen alleen worden gerealiseerd indien er adequate nationale richtlijnen voorhanden zijn, de patiënt in een multidisciplinair overleg (MDO) wordt besproken en de behandelend hematoloog voldoende expertise heeft met het geneesmiddel waarmee de patiënt moet worden behandeld. Wanneer van laatstgenoemde onvoldoende sprake is van expertise, moet de patiënt naar een centrum worden doorverwezen waar wel voldoende expertise is. Voorts vormt het MDO de 'backbone' van regionalisering en echelonering van de gezondheidszorg. Afhankelijk van de complexiteit van de cases, kunnen deze binnen het ziekenhuis worden besproken dan wel met het consultverlenende centrum.

CONCLUSIE

Ondanks dat vrijwel alle vormen van hematologische maligniteiten zeldzaam zijn, is de prognose van deze kankersoorten doorgaans niet slechter ten opzichte van niet-zeldzame

kankersoorten. Voor bepaalde vormen van hematologische maligniteiten (zoals acute leukemie bij ouderen) geldt wel dat de prognose slecht is. Dat is eerder toe te schrijven aan het uitblijven van een doorbraak die het ziektebeloop aanzienlijk kan verbeteren. Daarom is het ontwerpen en uitvoeren van RCT's van groot belang om 'evidence-based' aanbevelingen vast te stellen voor de behandeling van patiënten met zeldzame kankersoorten. Indien RCT's niet voorhanden zijn, kunnen gegevens uit (het hemato-oncologieregister van) de NKR een bijdrage leveren aan het ondersteunen van de klinische besluitvorming.

REFERENTIES

1. Blaauwgeers H, et al. Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2018.
2. Van der Zwan JM, et al. Rare cancers in The Netherlands: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2018;27(4):384-90.
3. Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2493-511.
4. Sant M, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-34.
5. Gatta G, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1022-39.
6. Grever MR, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* 2017;129(5):553-60.
7. Dinmohamed AG, et al. Relative survival reaches a plateau in hairy cell leukemia: a population-based analysis in The Netherlands. *Blood* 2018;131(12):1380-3.
8. Golomb HM, et al. Hairy cell leukemia: diagnosis and management. *CA Cancer J Clin* 1978;28(5):265-77.
9. Golomb HM. Hairy cell leukemia: lessons learned in twenty-five years. *J Clin Oncol* 1983;1(10):652-6.
10. Quesada JR, et al. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1984;310(1):15-8.
11. Kraut EH, et al. Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7(2):168-72.
12. Piro LD, et al. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990;322(16):1117-21.
13. Else M, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol* 2009;145(6):733-40.
14. Raemaekers JM, et al. [Successful ambulatory treatment of patients with hairy-cell leukemia using one cycle of the purine analog cladribine. 'Hemato-oncologic volwassen Nederland' (HOVON) Study Group]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(31):1600-4.

ONTVANGEN 31 MEI 2018, GEACCEPTTEERD 3 AUGUSTUS 2018.