

# Epidemiologische aspecten van myelodysplastische syndromen en acute myeloïde leukemie in Nederland

Epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in the Netherlands

dr. A.G. Dinmohamed

## Samenvatting

Op 11 mei 2016 promoveerde Avinash Dinmohamed aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op zijn proefschrift, getiteld 'De ware aard van myelodysplastische syndromen en gerelateerde maligniteiten in Nederland: studies gebaseerd op populatie-gebaseerde registraties', onder begeleiding van promotoren prof. dr. P. Sonneveld en prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, en copromotor dr. M. Jongen-Lavrencic. In deze proefschriftbespreking worden de belangrijkste bevindingen van zijn onderzoek weergegeven. Verschillende epidemiologische aspecten van myelodysplastische syndromen en acute myeloïde leukemie, en het belang van 'population-based' registraties worden besproken.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:250-3)

## Summary

On May 11<sup>th</sup>, 2016, Avinash Dinmohamed obtained his PhD degree at the Erasmus University Rotterdam on his thesis entitled: 'The true face of myelodysplastic syndromes and related neoplasms in the Netherlands: studies based on population-based registries', under the supervision of prof. P. Sonneveld, MD, PhD, prof. A.A. van de Loosdrecht, MD, PhD, and M. Jongen-Lavrencic, MD, PhD. The most important findings of his research are delineated in this review article. In brief, a variety of epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia, as well as the importance of population-based registries are discussed.

## Inleiding

Myelodysplastische syndromen (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn kankersoorten van het beenmerg die beide ongeveer 700 keer per jaar in Nederland voorkomen, met name bij personen ouder dan 65 jaar. Tot dusver is daar relatief weinig epidemiologisch onderzoek naar gedaan in Nederland. De meeste informatie over deze ziektebeelden komt veelal uit gerandomiseerde klinische studies, die doorgaans onderhevig zijn aan selectiebias vanwege strikte inclusie- en exclusiecriteria. Gerandomiseerde klinische studies zijn essentieel om nieuwe behandelingen te evalueren. Resultaten uit gerandomiseerde klinische studies worden gebruikt om richtlijnen voor de dagelijkse klinische praktijk te ontwik-

kelen. Hierin wordt vastgesteld wat het belang is van adequate diagnostiek en behandeling die is afgestemd op het individueel risicoprofiel. Gerandomiseerde klinische studies kunnen worden gecomplementeerd met gegevens afkomstig uit 'population-based' registraties om aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling in de dagelijkse klinische praktijk te ondersteunen. Een 'population-based' kankerregistratie is een goed instrument om alle patiënten met kanker te bestuderen binnen een afgebakend geografisch gebied, aangezien deze niet de beperkingen heeft zoals strikte inclusie- en exclusiecriteria van gerandomiseerde klinische studies. Het doel van het promotieonderzoek is om de kennis te verhogen over verschillende epidemiologische aspecten

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.G. Dinmohamed, postdoctoraal onderzoeker en voorzitter team Hemato-Oncologie IKNL, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Utrecht, Godebaldkwartier 419, 3511 DT Utrecht, tel.: 088 234 60 39, e-mailadres: a.dinmohamed@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute myeloïde leukemie, epidemiologie, kankerregistratie, myelodysplastische syndromen, 'population-based' studie

**Keywords:** acute myeloid leukemia, cancer registry, epidemiology, myelodysplastic syndromes, population-based study

van MDS en AML in Nederland. Deze aspecten omvatten kankersurveillance om de omvang van de kankerlast te bepalen en de evolutie ervan te beoordelen, evaluatie van diagnostische en therapeutische strategieën zoals toegepast in de dagelijkse praktijk, adherentie aan richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling, en onderzoek naar klinische effectiviteit van therapeutische interventies die worden toegepast in de dagelijkse praktijk. Voor dat onderzoek is gebruikgemaakt van de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en de PHAROS-MDS-registratie (acroniem voor Population-based HAematological Registry for Observational Studies).<sup>1</sup> De PHAROS-MDS-registratie is in feite een uitbreiding van de NKR, aangezien er additionele gegevens worden verzameld naast de standaard dataset van de NKR, en dekt de regio's Rotterdam en Amsterdam (~40% van de Nederlandse bevolking).

### Diagnostiek van MDS

Door middel van morfologische kenmerken van cellen in het bloed en beenmerg - zoals het type en de mate van dysplasie, en het percentage blasten - kunnen MDS worden onderverdeeld in verschillende subtypen volgens het classificatiesysteem van de 'World Health Organization' (WHO).<sup>2</sup> We hebben onderzocht hoe de classificatie van MDS in Nederland werd toegepast. Het aandeel patiënten dat geen subclassificatie kreeg, daalde van 60% in 2001 naar 36% in 2010.<sup>3</sup> Dit resultaat suggereert dat hematologen, morfologen en pathologen in de loop van de tijd steeds meer vertrouwd zijn geraakt met het classificatiesysteem van de WHO dat in 2001 werd geïntroduceerd.<sup>2</sup> Dit heeft ook een relatie met de toegenomen behandelingsmodelijkheden voor MDS. Ondanks dit positieve resultaat bleek dat het percentage dysplasie in het beenmerg slechts in een derde van de gevallen werd gerapporteerd, ondanks dat het beenmergspiraat evalueerbaar was bij vrijwel alle patiënten.<sup>4</sup>

Cytogenetisch onderzoek is een essentieel onderdeel bij het bepalen van het risicoprofiel van patiënten met MDS volgens de 'International Prognostic Scoring System' (IPSS).<sup>5,6</sup> Het risicoprofiel geeft een inschatting over de te verwachte prognose en richting aan de therapiekeuze, en kent ruwweg twee risicogroepen: laag en hoog risico. Wij vonden dat het cytogenetisch onderzoek bij 46% van de patiënten niet werd uitgevoerd.<sup>4</sup> Een risicoprofiel volgens de IPSS is dus niet te bepalen bij deze patiënten, hetgeen mogelijkwijs heeft geleid tot inadequate risicostatificatie en klinische besluitvorming. Bovendien bleek dat het niet uitvoeren van cytogenetisch onder-

zoek samenhang met oplopende leeftijd, aanwezigheid van comorbiditeit en diagnose in een niet-universitair centrum.

### Azacitidine bij hoogrisico-MDS

Azacitidine is geïndiceerd voor patiënten met hoogrisico-MDS die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie; de enige curatieve behandeling voor MDS.<sup>7</sup> Resultaten van de gerandomiseerde AZA-001-studie hebben ertoe geleid dat azacitidine in 2009 is geregistreerd in Nederland voor de bovenstaande indicatie.<sup>7,8</sup> Wij hebben onderzocht wat de klinische effectiviteit is van azacitidine in de dagelijkse Nederlandse praktijk.<sup>9</sup> De mediane overlevingswinst bleek ongeveer 9,5 maanden te zijn ten opzichte van ondersteunende zorg, vergelijkbaar met de AZA-001-studie. Voorts ontvingen alle patiënten die azacitidine kregen mediaan 8,5 kuren azacitidine, wat eveneens vergelijkbaar was met de AZA-001-studie. Ondanks de potentie van azacitidine om de overleving te verlengen, was de absolute overleving in de dagelijkse praktijk beduidend lager: mediaan 24,5 en 16,9 maanden in respectievelijk de AZA-001-studie en de dagelijkse praktijk. Dit verschil kan mogelijk worden verklaard door zowel een hoger percentage therapiegerelateerde MDS (18% en 0%) als een hoger percentage ongunstig cytogenetisch risicoprofiel (44% en 28%) in het PHAROS-MDS-cohort ten opzichte van de AZA-001-studiepopulatie. Deze bevinding laat zien dat patiënten die worden geselecteerd voor klinische studies niet altijd een evenwichtige weerspiegeling zijn van patiënten in de dagelijkse praktijk. Derhalve moeten resultaten van gerandomiseerde studies met voorzichtigheid worden geëxtrapoleerd naar patiënten in de dagelijkse praktijk.

### Behandeling, studieparticipatie en overleving bij AML

De toepassing van allogene hematopoëtische stamceltransplantaties (allo-HSCT) bij patiënten met AML in de leeftijdscategorie jonger dan 70 jaar nam met de tijd toe, terwijl patiënten in de leeftijdscategorie ouder dan 70 jaar voornamelijk ondersteunende zorg kregen. De percentages allo-HSCT in de leeftijdscategorie 18-40, 41-60, 61-70 en ouder dan 70 jaar was, respectievelijk 24%, 8%, 0% en 0% in de studieperiode 1989-1994 ten opzichte van 55%, 46%, 17% en <1% in de studieperiode 2007-2012.

Klinische studies zijn nodig voor innovaties op het gebied van betere behandeling. Wij onderzochten de studiedeelname bij patiënten met AML in HOVON- of

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het aandeel patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS) dat geen subclassificatie kreeg, daalde van 60% in 2001 naar 36% in 2010. Een adequate cytomorfologische beoordeling van het bloed en beenmerg is belangrijk om MDS te kunnen classificeren.
2. Bij bijna de helft van de patiënten met MDS wordt geen cytogenetisch onderzoek uitgevoerd. Dit terwijl cytogenetisch onderzoek een onmisbare diagnostische verrichting is, aangezien resultaten van dat onderzoek, in combinatie met andere prognostische factoren (zoals het percentage blasten in het beenmerg en het aantal perifere cytopenieën), richting geeft aan de therapiekeuze. Daarnaast is cytogenetisch onderzoek noodzakelijk voor de classificatie van MDS met een geïsoleerde del(5q).
3. De klinische effectiviteit van azacitidine bij patiënten met hoogrisico-MDS was in de dagelijkse Nederlandse praktijk, in termen van verlenging van overleving en het aantal gegeven kuren, vergelijkbaar met de resultaten van de AZA-001-studie.
4. Het percentage studiedeelname bij patiënten met acute myeloïde leukemie in de leeftijdscategorie 61-70 en ouder dan 70 jaar was respectievelijk 30% en 12%. Om innovaties te realiseren op het gebied van behandeling, moeten patiënten, daar waar doenlijk, zo veel mogelijk worden behandeld in studieverband. Duidelijke informatie van hematologen over de voor- en nadelen van studiedeelname kunnen bijdragen aan het verlagen van de drempel van deelname aan studies door patiënten.
5. 'Population-based' kankerregistraties zijn van vitaal belang om de aard en omvang van de kankerlast te bepalen in de algemene bevolking. Daarnaast kan een kankerregistratie worden gebruikt om richtlijnen te toetsen in de dagelijkse praktijk, alsmede te beoordelen of bevindingen van gerandomiseerde klinische studies ten goede komen aan patiënten in de dagelijkse praktijk.

EORTC-studies.<sup>10</sup> Over het algemeen krijgt ruim 90% van patiënten met AML tot 60 jaar intensieve behandeling (chemotherapie, autologe HSCT of allo-HSCT) in de studieperiode 2007-2012, terwijl dat percentage in de leeftijdscategorie 61-70 en ouder dan 70 jaar beduidend lager is, namelijk 75% en 33%. Ongeveer twee derde van patiënten met AML tot 60 jaar krijgt zijn/haar behandeling in het kader van een klinische studie. Tot voorheen werd gedacht dat vrijwel alle patiënten in deze leeftijdscategorie aan een klinische studie deelneemt. Opvallend was dat van de overige een derde ongeveer 90% intensieve behandeling krijgt buiten studieverband. Ondanks dat AML voornamelijk voorkomt bij personen ouder dan 60 jaar, was de studiedeelname bij deze leeftijdscategorie disproportioneel laag: 30% en 12% in respectievelijk de leeftijdscategorie 61-70 en ouder dan 70 jaar. Patiënten in deze leeftijdscategorieën worden doorgaans minder intensief behandeld buiten studieverband ten opzichte van hun jongere aanhangers: 73% en 25%.

De relatieve overleving van patiënten met AML steeg over de laatste 2 decennia, echter alleen voor de leeftijds-

categorie tot en met 70 jaar.<sup>10</sup> De relatieve vijfjaarsoverleving in de leeftijdscategorie 18-40, 41-60, 61-70 en ouder dan 70 jaar was respectievelijk 54%, 38%, 14% en 2% in de studieperiode 2007-2012 ten opzichte van 28%, 20%, 5% en 1% in de studieperiode 1989-1994. De behaalde overlevingswinst kan hoogstwaarschijnlijk worden toegeschreven aan een intensievere behandeling over de tijd van patiënten tot 70 jaar, terwijl patiënten ouder dan 70 jaar voornamelijk ondersteunende zorg kregen. Om de infauste prognose voor patiënten ouder dan 70 jaar te bevorderen, zouden er specifieke klinische studies beschikbaar moeten komen voor deze patiëntengroep die momenteel niet kwalificeren voor deelname aan klinische studies. Hoewel de reden voor de lage studiedeelname tot op heden nog niet goed in kaart is gebracht, kan het zijn dat de in- en exclusiecriteria voor een studie te strak zijn gedefinieerd. Daarnaast moet de rol van geriatrische assessments bij oudere patiënten met AML worden onderzocht, zodat er in de toekomst objectiever kan worden geoordeeld welke patiënten al dan niet baat zullen hebben bij intensieve chemotherapie.

## Conclusie

Kankerregistraties zijn van vitaal belang om inzicht te verschaffen in de aard en omvang van de kankerlast in de algemene bevolking. Daarnaast kunnen kankerregistraties als instrument dienen om gerandomiseerde klinische studies aan te vullen. Gegevens van dit proefschrift kunnen als benchmark dienen voor toekomstig onderzoek om de zorg voor patiënten met MDS en AML in Nederland te bevorderen. Voor alle hematologische maligniteiten worden sinds het diagnosejaar 2014 additionele gegevens verzameld in de landelijk dekkende NKR. De PHAROS-registratie behelst zodoende het hele land en is tegenwoordig ook bekend als de NKR+ voor hematologische maligniteiten dan wel het Nederlands Hemato-Oncologie Register. De PHAROS-registratie heeft aan de basis gestaan voor het opzetten van de NKR+.

## Referenties

1. Huijgens PC, et al. Een 'population based registry' voor hemato-oncologie. Ned Tijdschr Hematol 2010;7(8):321-5.
2. Vardiman JW, et al. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100(7):2292-2302.
3. Dinmohamed AG, et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of

- myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. Eur J Cancer 2014;50(5):1004-12.
4. Dinmohamed AG, et al. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. Submitted. 2016.
  5. Van de Loosdrecht AA, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013. Ned Tijdschr Hematol 2013;10(3):3-14.
  6. Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-88.
  7. Van de Loosdrecht AA, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor therapie 2013. Ned Tijdschr Hematol 2013;10(2):43-53.
  8. Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3):223-32.
  9. Dinmohamed AG, et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. Leukemia 2015;29(12):2449-51.
  10. Dinmohamed AG, et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2012. Leukemia 2016;30(1):24-31.

*Ontvangen 8 juni 2016, geaccepteerd 19 juli 2016.*