

Goede afspraken zijn dringend nodig voor diagnostiek van CLL

Editorial bij het artikel van L.I. Kroeze, M.J. Stevens-Kroef, S. Croockewit, D.O. Weghuis, A. Eijkelenboom en P.J.T.A. Groenen, getiteld 'Identificeren van hoogrisico-CLL-patiënten via analyse van *TP53*: de meerwaarde van 'next-generation sequencing' en SNP-'array'' en bij het artikel van M. van Gelder, L.C. de Wreede, A.P. Kater en J. Schetelig, getiteld 'Plaatsbepaling en overwegingen voor allogene hematopoëtische stamceltransplantatie bij geselecteerde patiënten met CLL'

prof. dr. A.P. Kater¹ en dr. M. van Gelder²

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:325-6)

De bekendste en sterkste slechtrisicofactor voor patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) is de aanwezigheid van een *TP53*-mutatie of del(17p). Volgens internationale en onze eigen nationale behandelrichtlijn (http://www.hovon.nl/upload/Richtlijn-CLL-HOVON_07sep2016.pdf) is het van therapeutisch belang om de aan- of afwezigheid van een *TP53*-mutatie en del(17p) voor elke nieuwe behandeling vast te stellen. De consensus is immers dat bij aanwezigheid van een *TP53*-mutatie of del(17p) behandeling met immuunchemotherapie (FCR, BR of ChlR) niet is aangewezen vanwege de lagere responskans en kortere responsduur dan met een BTK- of PI3K-remmer kan worden bereikt, of met een BCL2-remmer indien er een contra-indicatie is voor zowel een BTK- als een PI3K-remmer.

Omdat een *TP53*-mutatie en del(17p) zo bepalend zijn voor de therapiekeuze, is het vanzelfsprekend dat het testen op deze afwijkingen 'state-of-the-art' gebeurt en dat elke behandelaar inzicht heeft in de 'ins' en 'outs' van de gebruikte testen inclusief de interpretatie. Het is goed dat collega's Kroeze, Stevens-Kroef, Croockewit, Olde Weghuis, Eijkelenboom en Groenen van de Nijmeegse laboratoria voor cytogenetica en voor pathologie samen met hun eigen CLL-expert in een bijdrage aan dit nummer van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie uitvoerig ingaan op de achtergronden bij *TP53*-mutaties en de verschillen tussen de op dit moment in de verscheidene laboratoria gebruikte testen. Want hoe goed kent u het begrip 'variant allele frequency' (VAF) eigenlijk, dat essentieel is voor een juiste interpretatie van de uitslag van de moleculaire testen?

Dit artikel maakt fraai duidelijk dat er voor elke lijn dus zowel cytogenetisch onderzoek als moleculair onderzoek nodig is en dat een van beide testen niet afdoende is. Met de interpretatie van deze onderzoeken moet echter zorgvuldig worden omgegaan. Hoewel retrospectieve gegevens aantonen dat ook patiënten met zeer kleine *TP53*-gemuteerde klonen een minder duurzame respons op chemotherapie hebben, is dat in prospectieve studies nog niet bevestigd. Daarnaast is prospectief aangetoond dat patiënten met *TP53*-mutaties ook een minder duurzame respons hebben op ibrutinib en venetoclax. Het nu al weglaten van chemotherapeutische behandeling bij kleinere *TP53*-gemuteerde klonen kan mogelijk later onterecht blijken, waarmee de prognose wordt geschaad. En juist omdat de therapeutische consequenties van het detecteren van deze afwijkingen zo groot zijn, vindt de HOVON-CLL-werkgroep dat definities en verslaglegging van deze afwijkingen op een nationaal gestandaardiseerde manier dienen te gebeuren. Op dit moment is daar echter geen sprake van, waardoor eenzelfde patiënt in het ene ziekenhuis in aanmerking kan komen voor chemotherapie, terwijl hij of zij in een ander ziekenhuis kinaseremmers zou krijgen. In de Europese CLL-werkgroep (ERIC) bestaat consensus om 10%, de ondergrens van Sanger-'sequencing' (zoals toegepast in de prospectieve studies), aan te houden als het wel of niet hebben van een klinisch relevante *TP53*-mutatie. Het reguleren van de interpretatie en verslaglegging in Nederland blijkt echter niet makkelijk. Het probleem waar wij als werkgroep tegenaanlopen, is dat de uitvoering van moleculaire testen in Nederland door verschillende disciplines

¹internist-hematoloog, Lymfoom en Myeloom Centrum, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Universiteit van Amsterdam, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A.P. Kater, internist-hematoloog, Lymfoom- en Myeloom Centrum, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: a.p.kater@amc.uva.nl

wordt uitgevoerd, waardoor wij een beroepsgroep overstijgende gesprekspartner missen. Wij roepen dan ook op om gezamenlijk met de CLL-werkgroep snel tot standaardisatie te komen, zowel voor de uitvoering (alleen in ERIC-gecertificeerde laboratoria) als de verslaglegging (volgens de ERIC- en de HOVON-CLL-werkgroep).

Ook voor de toekomst is harmonisatie van moleculaire testen van groot belang. Zo blijkt dat resistentie tegen ibrutinib het gevolg is van mutaties in slechts twee genen: *BTK* of *PLC-gamma*. Resistentie tegen venetoclax is nog niet moleculair opgehelderd, maar het lijkt zeer aannemelijk dat ook dit het gevolg is van ofwel mutaties ofwel post-transcriptionele mechanismen. De rol van moleculaire bepalingen bij CLL gaat dus alleen maar verder toenemen, wat afspraken over gevoeligheid en verslaglegging alleen maar belangrijker maakt. Het staat buiten kijf dat de BTK-, PI3K- en BCL2-remmers een welkome aanvulling zijn geworden op het behandelarsenaal, vooral bij patiënten met een *TP53*-mutatie of *del(17p)*. Desondanks kunnen vooral deze patiënten tijdens deze behandelingen relatief vroeger ziekteprogressie onderkennen dan patiënten zonder *TP53*-mutatie of *del(17p)*. Switchen naar middelen van een andere klasse is dan weliswaar mogelijk, maar de kansen op respons en langdurige

remissie lijken dan stapsgewijs kleiner, hetgeen vooral de levensverwachting van jongere patiënten bedreigt. Collega's Van Gelder, De Wreede, Kater en Schetelig breken bij dergelijk jongere patiënten een lans voor het nog altijd overwegen van allogene stamceltransplantatie. Zij doen dat op basis van uitkomsten van retrospectief onderzoek bij grotere EBMT-cohorten, waarbij zij in staat bleken om 'goedrisicofactoren' te identificeren die gemakkelijk bruikbaar zijn en een voorspellende waarde hebben voor een goede uitkomst en met name een lage kans op behandeling-gerelateerde mortaliteit. Het CLL-veld is volop in beweging en de hoop is dat met de introductie van B-celreceptor-'pathway'- en BCL2-remmers in de eerste en tweede lijn de prognose van CLL-patiënten, inclusief zij met een *TP53*-mutatie of *del(17p)*, aanmerkelijk zal verbeteren en dat met de hopelijk spoedige komst van CAR-T-cellen de kans op toxiciteit van allogene stamceltransplantatie kan worden vermeden. Iedere behandelaar in Nederland kan aan deze ontwikkelingen een bijdrage leveren door zoveel mogelijk patiënten te includeren in de HOVON 139, 140 en 141, waarbij ook veel nadruk ligt op het verzamelen van materiaal voor moleculaire bepalingen om snel niet alleen therapeutisch maar ook diagnostisch consequenties te kunnen bestuderen.