

Het myelodysplastisch syndroom in Nederland: een population-based onderzoek naar incidentie, primaire behandeling en overleving in de periode 2001-2010

Myelodysplastic syndromes in the Netherlands: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the period 2001-2010

drs. A.G. Dinmohamed¹, dr. O. Visser², dr. ir. Y. van Norden³, prof. dr. P.C. Huijgens⁴, prof. dr. P. Sonneveld⁵, prof. dr. A.A. van de Loosdrecht⁶ en dr. M. Jongen-Lavrencic⁵

Samenvatting

Grote 'population-based' studies met een langdurige studie- en opvolgperiode bij myelodysplastische syndromen (MDS) gebaseerd op gegevens van landelijk dekkende kankerregistraties ontbreken. Wij beschreven trends in incidentie, primaire behandeling en overleving van patiënten met een MDS die tussen 2001 en 2010 werden gediagnosticeerd in Nederland, gebaseerd op gegevens van de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De NKR neemt patiënten met MDS op indien de diagnose door middel van histologisch en/of cytologisch onderzoek is bevestigd. In de periode 2001-2010 betreft het 5.144 nieuwe gevallen. De mediane leeftijd bij diagnose was 74 jaar en 66% van de patiënten was ≥ 70 jaar. Het gestandaardiseerde incidentiecijfer per 100.000 persoonsjaren steeg van 2,3 in 2001-2005 naar 2,8 in 2006-2010 en bleef sinds 2007 stabiel rond 2,8. Het incidentiecijfer was hoger bij mannen dan bij vrouwen (respectievelijk 3,7/100.000 en 1,9/100.000 in 2006-2010). De leeftijdsspecifieke incidentie nam met de leeftijd toe en was het hoogst in de leeftijdscategorie ≥ 80 jaar (32,1/100.000 in 2006-2010). Het aandeel gevallen dat geen subclassificatie kreeg, bedroeg 49% van alle MDS-gevallen. Van de 5.144 patiënten kregen 4.562 (89%) geen behandeling of alleen ondersteunende zorg, 422 (8%) intensieve behandeling en 160 (3%) een andere vorm van primaire behandeling. De relatieve vijfjaarsoverleving was 37% in 2001-2005 en 38% in 2006-2010. De waargenomen incidentie van MDS nam hoogstwaarschijnlijk toe als gevolg van een beter bewustzijn van het ziektebeeld en verbeterde registratie in de NKR. De morfologische classificatie van MDS lijkt lastig te zijn, aangezien bijna de helft van de gevallen niet werd geclassificeerd in een diagnostisch subtype. De overleving bleef gedurende de studieperiode vrijwel onveranderd, wat waarschijnlijk te maken had met de beperkte beschikbaarheid aan therapeutische middelen. Het is daarom van groot belang dat de behandeling van MDS in de toekomst verbetert.

(Ned Tijdschr Hematol 2015;12:47-57)

¹promovendus, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ²arts-epidemioloog, afdeling Registratie en Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland, ³statisticus, Clinical Trial Center, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁴internist-hematoloog en voorzitter, Integraal Kankercentrum Nederland, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, Cancer Center Amsterdam. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. A.G. Dinmohamed, promovendus, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, tel.: 010 704 34 26, e-mailadressen: a.dinmohamed@erasmusmc.nl en avinash_d86@hotmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, epidemiologie, incidentie, myelodysplastische syndromen, overleving, registraties

Keywords: epidemiology, incidence, myelodysplastic syndromes, registries, survival, treatment

Summary

Large population-based studies with long-term follow-up on patients with myelodysplastic syndromes (MDS) based on data from nationwide population-based cancer registries are lacking. Here, we describe trends in incidence, primary treatment and survival in patients diagnosed with MDS in the Netherlands from 2001 to 2010 based on data from the nationwide Netherlands Cancer Registry (NCR). The NCR exclusively includes MDS cases that were confirmed by histology and/or cytology. A total of 5,144 patients with MDS were registered in the NCR. Median age at diagnosis was 74 years and 66% of all patients were ≥ 70 years. The age-standardized incidence rate (ASR) per 100,000 person-years increased from 2.3 in 2001-2005 to 2.8 in 2006-2010 and remained stable since 2007 at 2.8. Men had a higher overall ASR than women (3.7/100,000 and 1.9/100,000 in 2006-2010, respectively). The age-specific incidence sharply increased with older age, with the highest incidence among those ≥ 80 years of age (32.1/100,000 in 2006-2010). The proportion of cases that were not subclassified was 49%. Of all patients, 4,562 (89%) received no therapy or only supportive care, 422 (8%) received intensive therapy, while 160 (3%) received other types of primary treatment. Relative survival did not improve over time. The 5-year relative survival was 37% in 2001-2005 and 38% in 2006-2010. The incidence of MDS increased over time until 2007, likely as a result of improved case ascertainment and better disease awareness. The morphological classification of MDS seems challenging as almost half of the pathologically confirmed cases were not classified into a diagnostic subtype. Survival did not improve over time, which might be explained by the limited availability of therapeutic options. Therefore, it is necessary to ameliorate current management strategies and to develop new therapeutic options for MDS.

Inleiding

Myelodysplastische syndromen (MDS) zijn een spectrum van beenmergstoornissen die worden gekenmerkt door ten minste 1 cytopenie in het perifere bloed, dysplasie van ten minste 1 cellijn in het beenmerg en een tendens om over te gaan naar acute myeloïde leukemie (AML), tezamen uitingen van ineffektieve hematopoëse waaraan een klonale afwijking van de hematopoëtische stamcel ten grondslag ligt.¹ Alhoewel MDS al decennia lang worden beschouwd als maligne aandoeningen, zijn MDS pas in 2001 officieel als zodanig geïdentificeerd door de Wereldgezondheidsorganisatie ('World Health Organization'; WHO).² Sindsdien worden meldingen van nieuwe gevallen van MDS opgenomen in kankerregistraties.³ De totale incidentie van MDS in westerse landen ligt tussen 2,0 en 3,4 per 100.000 persoonsjaren en de incidentie stijgt sterk met de leeftijd.⁴⁻⁹ De levensverwachting van patiënten met MDS varieert sterk en is mede afhankelijk van verschillende patiëntgerelateerde kenmerken (zoals leeftijd en comorbiditeit) en ziektespecifieke kenmerken (zoals het type MDS en het cytogenetisch profiel).¹⁰⁻¹² Deze kenmerken geven tevens richting aan de therapiekeuze.^{13,14}

Een aantal klinische studies van de afgelopen jaren heeft aangetoond dat patiënten met MDS die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling mogelijk baat hebben bij behandeling met immuunmodulerende (bijvoorbeeld lenalidomide) of demethylerende middelen (bijvoorbeeld azacitidine).^{15,16} Deze middelen kunnen de overleving en de kwaliteit van leven van

patiënten verbeteren. Gerandomiseerde klinische studies vormen de basis voor het evalueren van behandelingen. Klinische studies zijn echter doorgaans onderhevig aan strikte in- en exclusiecriteria, hetgeen leidt tot een geselecteerde patiëntenpopulatie die niet overeenkomt met de patiëntenpopulatie uit de dagelijkse klinische praktijk. Een population-based kankerregistratie is een goed instrument om inzicht te krijgen in de incidentie van en sterfte aan kanker in de algemene populatie, mits de kankerregistratie een goede landelijke dekking heeft van de te bestuderen populatie.¹⁷ Tot op heden is population-based onderzoek naar incidentie, behandeling en overleving van MDS zeer schaars. De population-based studies die wel beschikbaar zijn hebben beperkingen, zoals een korte studie- en opvolgperiode of een registratie die slechts een deel van een land dekt.⁴⁻⁹ In dit artikel beschrijven wij trends in incidentie, primaire behandeling en relatieve overleving van MDS in de periode 2001-2010 in Nederland, gebruikmakend van de landelijk dekkende population-based Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

Patiënten en methoden

De Nederlandse Kankerregistratie

De NKR is opgericht in 1989 en registreert gegevens van alle patiënten bij wie kanker is gediagnosticeerd in Nederland. Eén van de belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR is het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Daarnaast zijn de Landelijke Medische Registratie, diverse hematologische

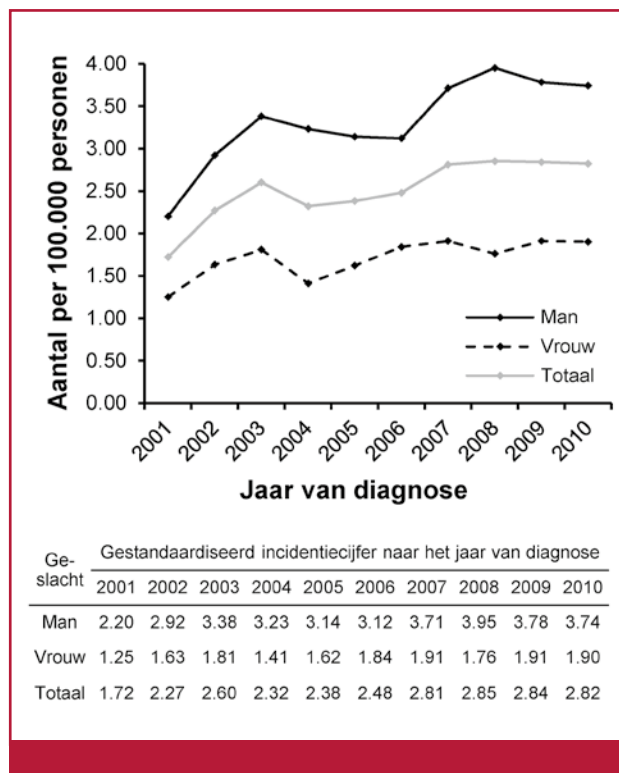
en klinisch-chemische laboratoria en radiotherapeutische instellingen additionele signaleringsbronnen van de NKR. De volledigheid van de NKR wordt over het algemeen geschat op ten minste 95%.¹⁸ Gegevens met betrekking tot geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadium, morfologie en primaire behandeling worden op een gestandaardiseerde wijze verzameld uit de medische dossiers door daarvoor opgeleide registratiemedewerkers van de NKR. Overlijdensgegevens worden verkregen door actieve koppelingen met de Gemeentelijke Basisadministratie Persoonsgegevens en het Centraal Bureau voor Genealogie.

Studiepopulatie en diagnostische criteria

In deze studie werden alle in de NKR opgenomen MDS-patiënten geïncludeerd die in de jaren 2001-2010 werden gediagnosticeerd. MDS worden sinds 2001 opgenomen in de NKR volgens de definities van de derde versie van de 'International Classification of Diseases for Oncology' (ICD-O-3).³ Wat betreft de hematologische maligniteiten is de ICD-O-3 gebaseerd op de derde versie van de in 2001 gepubliceerde WHO-classificatie voor hematologische maligniteiten.² De ICD-O-3 hanteert de volgende morfologiecodes voor MDS: 9980 voor refractaire anemie (RA), 9982 voor RA met ringsideroblasten (RARS), 9986 voor MDS met een geïsoleerde deletie van chromosoom 5q (5q-syndroom), 9985 voor refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie (RCMD), 9983 voor RA met een overmaat aan blasten (RAEB) en 9989 voor MDS niet nader geïnclassificeerd (MDS-NOS). De ICD-O-3 heeft geen morfologiecodes voor RCMD met RS, RAEB-1 en RAEB-2. De NKR neemt MDS op indien de diagnose door de behandelend arts door middel van histologisch (het beenmergbiopsie) en/of cytologisch onderzoek (het beenmergaspiraats) is bevestigd.

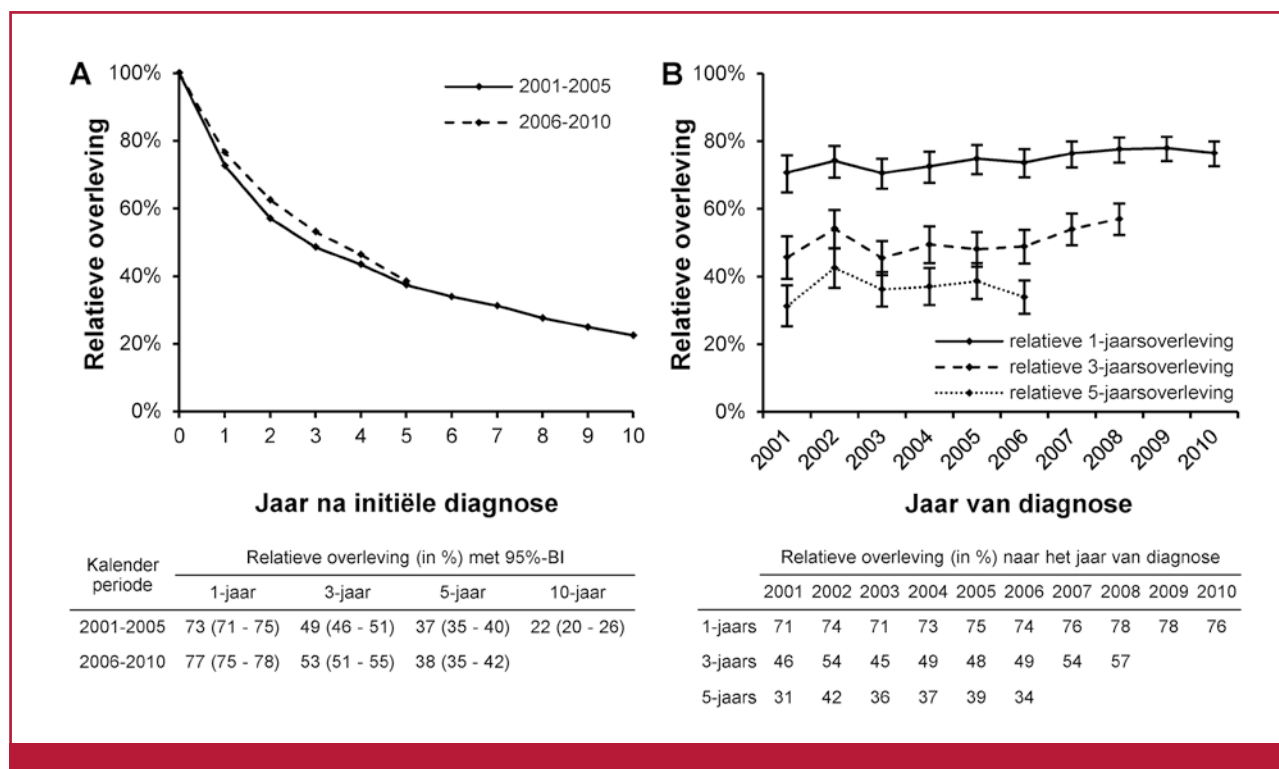
Statistische methoden

De jaarlijkse incidentiecijfers voor de periode 2001-2010 zijn met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) berekend als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking. Voorts zijn de gestandaardiseerde incidentiecijfers berekend voor de totale onderzoeksperiode (2001-2010), 2 kalenderperioden (2001-2005 en 2006-2010), naar geslacht en naar het type MDS, alsmede voor 5 leeftijdscategorieën (<50, 50-59, 60-69, 70-79 en ≥80 jaar). De primaire behandeling die is gegeven binnen 6 maanden na diagnose is beschreven als het percentage patiënten



Figuur 1. Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van MDS in de periode 2001-2010 in Nederland naar geslacht.

in de leeftijdscategorieën <65, 65-79 en ≥80 jaar dat geen eerstelijnsbehandeling onderging of alleen ondersteunende zorg kreeg, chemotherapie kreeg al dan niet gevolgd door een stamceltransplantatie of een andere vorm van therapie kreeg. De relatieve overleving is een benadering van de ziektespecifieke overleving en wordt berekend als de ratio van de waargenomen overleving in een patiëntenpopulatie en de verwachte overleving van een naar leeftijd en geslacht vergelijkbare populatie in de algemene bevolking. De verwachte overleving is berekend naar leeftijd, geslacht en periode door middel van de Hakulinen-methode, gebruikmakend van de sterftetafels van het CBS.¹⁹ De overlevingsduur is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van diagnose van MDS en de datum van overlijden, de emigratiedatum of het einde van de studie (1 februari 2012), afhankelijk van wat het eerst optrad. Voor de overlevingsanalyses zijn patiënten jonger dan 18 jaar ten tijde van de diagnose (n=53) en patiënten bij wie de diagnose werd gesteld bij obductie (n=3) geëxcludeerd. De relatieve overleving met 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) is berekend voor de totale onderzoeksperiode, de 2 bovengenoemde kalenderperioden, het jaar van diagnose, het geslacht, het type MDS en 5 leeftijdscategorieën (18-49, 50-59, 60-69, 70-79 en ≥80 jaar). De mediane absolute over-



Figuur 2. Relatieve overleving (met 95%-BI) van patiënten met MDS in de periode 2001-2010 in Nederland naar (A) de kalenderperiode van diagnose en (B) het jaar van diagnose.

leving in de periode 2001-2010 is geanalyseerd met de Kaplan-Meier-methode naar het geslacht en naar het type MDS, alsmede voor de 5 bovengenoemde leeftijdscategorieën.

Resultaten

In de periode 2001-2010 zijn 5.144 nieuwe gevallen van MDS opgenomen in de NKR. In *Tabel 1* zijn de demografische kenmerken en gestandaardiseerde incidentiecijfers van deze patiënten weergegeven. De mediane leeftijd bij diagnose was 74 jaar en 66% van de patiënten was 70 jaar of ouder. De verdeling in het type MDS was als volgt: 486 (9%) patiënten hadden RA, 583 (11%) RARS, 82 (2%) het 5q-syndroom, 524 (10%) RCMD, 966 (19%) RAEB en 2.503 (49%) MDS-NOS. Het aandeel MDS-NOS-gevallen daalde van 60% in 2001 naar 36% in 2010 (resultaten niet getoond). Met andere woorden, meer MDS-gevallen kregen een subclassificatie met de tijd. Het gestandaardiseerde incidentiecijfer steeg met de tijd en bleef sinds 2007 stabiel rond 2,8 per 100.000 (zie *Figuur 1*, pagina 49). Het incidentiecijfer steeg sterk met toenemende leeftijd en was het hoogst in de leeftijdscategorie 80 jaar of ouder (zie *Tabel 1*). Mannen hadden een hoger gestandaardiseerd incidentiecijfer dan vrouwen (respectievelijk 3,7 en 1,9 per

100.000 in de periode 2006-2010), wat toe te schrijven was aan de hogere incidentie bij mannen uit de leeftijdscategorie 70 jaar of ouder vergeleken met de groep vrouwen in diezelfde leeftijdscategorie.

In *Tabel 2* op pagina 52 is de primaire behandeling weergegeven die is toegepast in de periode 2001-2010 naar leeftijd en het type MDS. Van de 5.144 patiënten kregen 4.562 (89%) geen eerstelijnsbehandeling of alleen ondersteunende zorg, 348 (7%) chemotherapie, 74 (1%) chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie en 96 (2%) andere therapie. Bij 64 (1%) patiënten was de therapie niet bekend. Chemotherapie, al dan niet gevolgd door een stamceltransplantatie, werd bijna uitsluitend toegepast bij patiënten jonger dan 65 jaar en voornamelijk bij patiënten met RAEB. Er was geen verschil in percentages toegepaste behandelingen tussen de periode 2001-2005 en 2006-2010 (resultaten niet getoond).

De relatieve overleving verbeterde nagenoeg niet gedurende de gehele studieperiode (zie *Figuur 2*). De *Figuren 3A* en *3B* op pagina 53 tonen de relatieve overleving in de periode 2001-2010 naar het type MDS en leeftijd. De relatieve vijfjaarsoverleving was 53% voor RA, 58% voor RARS, 48% voor het 5q-syndroom, 38% voor RCMD, 18% voor RAEB en 39 voor MDS-NOS (zie *Figuur 3A*).

Tabel 1. Patiëntkenmerken en gestandaardiseerde incidentiecijfers van MDS in de periode 2001-2010 in Nederland.

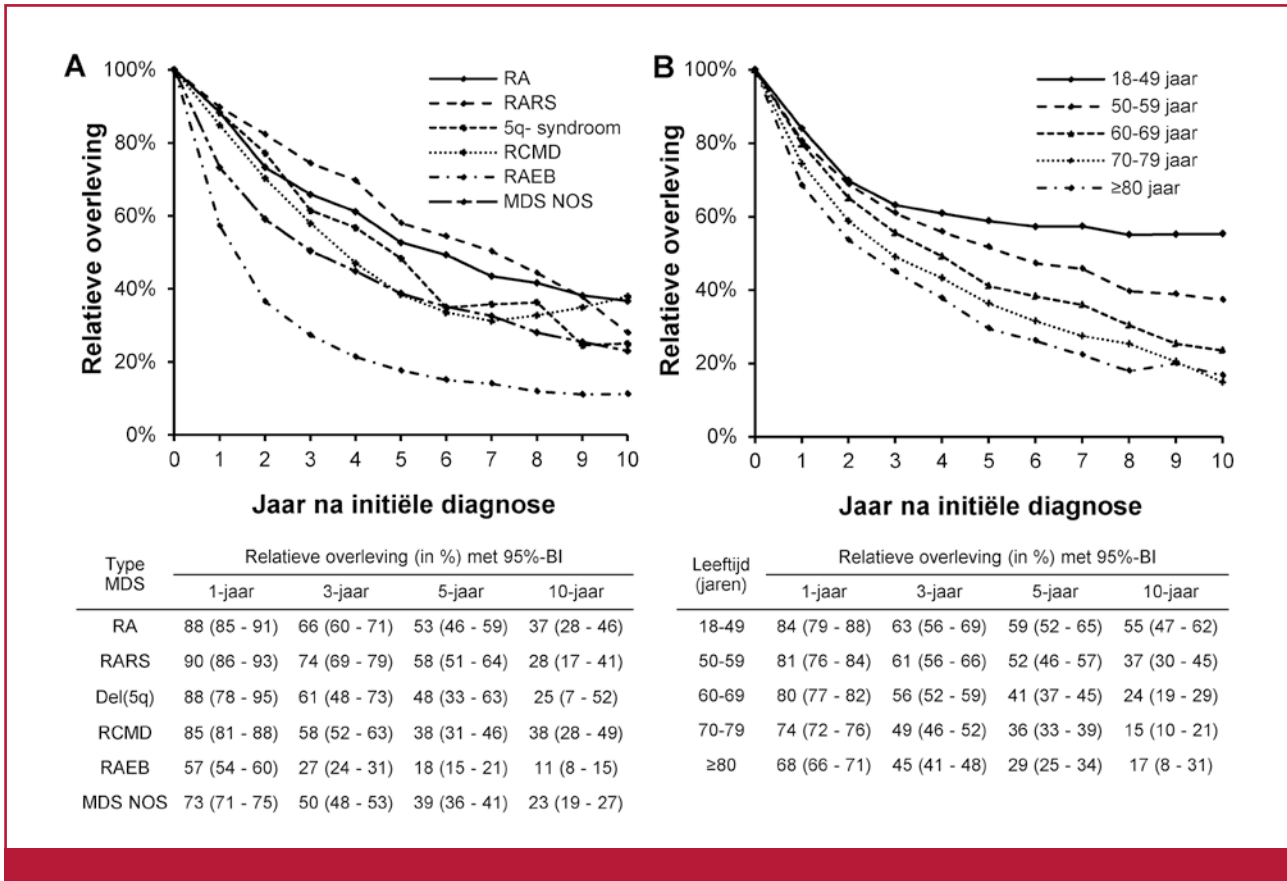
Kenmerken	Kalenderperiode								
	2001-2005			2006-2010			Totaal		
	n	(%)	ASR*	n	(%)	ASR*	n	(%)	ASR*
Totaal	2.163		2,26	2.981		2,76	5.144		2,51
MDS-type									
RA	234	(10,8)	0,24	252	(8,5)	0,24	486	(9,4)	0,24
RARS	230	(10,6)	0,24	353	(11,8)	0,32	583	(11,3)	0,28
5q-syndroom	14	(0,6)	0,02	68	(2,3)	0,06	82	(1,6)	0,04
RCMD	90	(4,2)	0,09	434	(14,6)	0,40	524	(10,2)	0,24
RAEB	363	(16,8)	0,40	603	(20,2)	0,58	966	(18,8)	0,49
MDS-NOS	1232	(57,0)	1,28	1271	(42,6)	1,16	2503	(48,7)	1,22
Geslacht									
Man	1.277	(59,0)	2,97	1.798	(60,3)	3,66	3.075	(59,8)	3,32
Vrouw	886	(41,0)	1,54	1.183	(39,7)	1,86	2.069	(40,2)	1,70
Leeftijdscategorie (man en vrouw)									
Mediaan (p10-p90)	74 (54-85)			75 (57-85)			74 (55-85)		
<50	142	(6,6)	0,25	155	(5,2)	0,26	297	(5,8)	0,26
50-59	197	(9,1)	1,79	229	(7,7)	2,01	426	(8,3)	1,90
60-69	426	(19,7)	5,86	616	(20,7)	7,19	1.042	(20,3)	6,53
70-79	820	(37,9)	16,48	1.092	(36,6)	20,47	1.912	(37,2)	18,48
≥80	578	(26,7)	24,95	889	(29,8)	32,13	1.467	(28,5)	28,54
Leeftijdscategorie (man)									
Mediaan (p10-p90)	73 (54-84)			74 (58-84)			74 (56-84)		
<50	74	(5,8)	0,26	77	(4,3)	0,26	151	(4,9)	0,26
50-59	115	(9,0)	2,08	146	(8,1)	2,55	261	(8,5)	2,32
60-69	270	(21,1)	7,54	398	(22,1)	9,31	668	(21,7)	8,42
70-79	501	(39,2)	22,31	701	(39,0)	28,24	1.202	(39,1)	25,27
≥80	317	(24,8)	36,27	476	(26,5)	44,61	793	(25,8)	40,44
Leeftijdscategorie (vrouw)									
Mediaan (p10-p90)	74 (53-86)			76 (56-86)			75 (55-86)		
<50	68	(7,7)	0,23	78	(6,6)	0,27	146	(7,1)	0,25
50-59	82	(9,3)	1,51	83	(7,0)	1,46	165	(8,0)	1,48
60-69	156	(17,6)	4,18	218	(18,4)	5,07	374	(18,1)	4,63
70-79	319	(36,0)	10,65	391	(33,1)	12,71	710	(34,3)	11,68
≥80	261	(29,5)	13,62	413	(34,9)	19,65	674	(32,6)	16,64

* = naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer (ASR) per 100.000 personen per jaar.
ASR='age-standardized incidence rate'.

Tabel 2. Primaire behandeling van patiënten met MDS in de periode 2001-2010 in Nederland naar het type MDS en leeftijd.

Primaire behandeling	Leeftijd bij diagnose						Totaal	
	<65		65-79		≥80			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Totaal, alle typen MDS	1.148		2.529		1.467		5.144	
Geen therapie/ondersteunende zorg	874	(76)	2.283	(90)	1.405	(96)	4.562	(89)
CT	139	(12)	179	(7)	30	(2)	348	(7)
CT + SCT	68	(6)	6	(0)	0		74	(1)
Andere therapie	23	(2)	45	(2)	28	(2)	96	(2)
Onbekend	44	(4)	16	(1)	4	(0)	64	(1)
Totaal, RA	113		250		123		486	
Geen therapie/ondersteunende zorg	97	(86)	237	(95)	120	(98)	454	(93)
CT	3	(3)	6	(2)	1	(1)	10	(2)
CT + SCT	4	(4)	0		0		4	(1)
Andere therapie	2	(2)	5	(2)	2	(2)	9	(2)
Onbekend	7	(6)	2	(1)	0	(0)	9	(2)
Totaal, RARS	105		298		180		583	
Geen therapie/ondersteunende zorg	101	(96)	285	(96)	175	(97)	561	(96)
CT	1	(1)	7	(2)	3	(2)	11	(2)
CT + SCT	0		0		0		0	
Andere therapie	2	(2)	4	(1)	1	(1)	7	(1)
Onbekend	1	(1)	2	(1)	1	(1)	4	(1)
Totaal, 5q-syndroom	25		34		23		82	
Geen therapie/ondersteunende zorg	19	(76)	23	(68)	22	(96)	64	(78)
CT	6	(24)	8	(24)	1	(4)	15	(18)
CT + SCT	0		0		0		0	
Andere therapie	0		2	(6)	0		2	(2)
Onbekend	0		1	(3)	0		1	(1)
Totaal, RCMD	114		247		163		524	
Geen therapie/ondersteunende zorg	97	(85)	226	(91)	161	(99)	484	(92)
CT	8	(7)	11	(4)	0		19	(4)
CT + SCT	5	(4)	1	(0)	0		6	(1)
Andere therapie	3	(3)	9	(4)	2	(1)	14	(3)
Onbekend	1	(1)	0		0	0	1	(0)
Totaal, RAEB	277		482		207		966	
Geen therapie/ondersteunende zorg	136	(49)	375	(78)	186	(90)	697	(72)
CT	79	(29)	92	(19)	11	(5)	182	(19)
CT + SCT	44	(16)	4	(1)	0		48	(5)
Andere therapie	2	(1)	9	(2)	10	(5)	21	(2)
Onbekend	16	(6)	2	(0)	0		18	(2)
Totaal, MDS-NOS	514		1.218		771		2.503	
Geen therapie/ondersteunende zorg	424	(82)	1.137	(93)	741	(96)	2.302	(92)
CT	42	(8)	55	(5)	14	(2)	111	(4)
CT + SCT	15	(3)	1	(0)	0		16	(1)
Andere therapie	14	(3)	16	(1)	13	(2)	43	(2)
Onbekend	19	(4)	9	(1)	3	(0)	31	(1)

CT=chemotherapie, SCT=stamceltransplantatie.



Figuur 3. Relatieve overleving van patiënten met MDS in de periode 2001-2010 in Nederland naar (A) het type MDS en (B) leeftijd.

De relatieve vijfjaarsoverleving nam af met toenemende leeftijd van 59% in de leeftijdscategorie 18-49 jaar tot 29% in de leeftijdscategorie 80 jaar of ouder (zie *Figuur 3B*). Er was geen verschil in de relatieve overleving tussen mannen en vrouwen (resultaten niet getoond). De mediane overleving naar het type MDS, leeftijd en geslacht is weergegeven in *Tabel 3*, pagina 54.

Discussie

Dit is de eerste population-based studie naar incidentie, primaire behandeling en relatieve overleving bij ongelecteerde patiënten met MDS gedurende een langdurige, tienjarige studieperiode sinds MDS in 2001 officieel zijn geclassificeerd als maligne aandoeningen. Aanvankelijk steeg de incidentie van MDS, echter vanaf 2007 trad een plateau op. De initiële stijging heeft hoogstwaarschijnlijk te maken met een verbeterde diagnostische classificatie en registratie, alsmede een betere bekendheid van het ziektebeeld, in plaats van veranderingen in etiologische factoren. De gestandaardiseerde incidentiecijfers van deze studie komen overeen met gegevens uit andere westerse landen (zie *Tabel 4*, pagina 55).

Opmerkelijk is dat bijna de helft van de MDS-gevallen niet nader werd geclassificeerd in een subtype. Deze zogenoemde MDS-NOS-gevallen vormen een heterogene groep die zowel laag- als hoogrisicogegevallen omvat. Desalniettemin is het positief om een trend waar te nemen richting afname van het aantal niet-geclassificeerde gevallen met de tijd. Vooral het aandeel RCMD steeg aanzienlijk. Dit suggereert dat hematologen, morfologen en pathologen in de loop van de tijd steeds meer bekend raakten met de WHO-classificatie van MDS. Om de diagnostiek van MDS verder te optimaliseren, is er in 2013 een Nederlandse richtlijn voor de diagnostiek van MDS opgesteld door de werkgroep AML/MDS van de HOVON.²⁰

De primaire behandeling van MDS was over het algemeen terughoudend gedurende de studieperiode. De NKR verschaft momenteel geen inzicht in de vervolghandelingen. De hoge leeftijd bij diagnose, al dan niet in combinatie met comorbiditeit, kunnen een verklaring zijn voor de terughoudende behandeling. Studies naar de samenhang van leeftijd en comorbiditeit met therapie en overleving van MDS zijn uiterst schaars. Een recente

Tabel 3. Mediane overleving van patiënten met MDS in de periode 2001-2010 in Nederland naar het type MDS, leeftijd en geslacht.

Kenmerken	n	Mediane overleving, maanden (95%-BI)
Totaal	5.088	28 (27-30)
MDS-subtype		
RA	485	50 (40-55)
RARS	583	55 (49-59)
5q-syndroom	81	44 (29-65)
RCMD	521	36 (31-42)
RAEB	955	14 (13-16)
MDS-NOS	2.463	27 (24-30)
Leeftijd, jaren		
18-49	243	Niet bereikt
50-59	426	61 (46-74)
60-69	1.040	40 (36-46)
70-79	1.910	27 (25-30)
≥80	1.469	19 (17-21)
Geslacht		
Man	3.039	27 (25-28)
Vrouw	2.049	31 (29-35)

monocentrum cohortstudie toonde aan dat comorbiditeit bij MDS de overleving negatief kan beïnvloeden, onafhankelijk van bekende risicofactoren voor MDS.²¹ Gegevens over comorbiditeit bij diagnose in onze studie was alleen beschikbaar in de regionale kankerregistratie van de regio Eindhoven. De gegevens uit deze registratie lieten zien dat er ten minste 1 ernstige comorbiditeit bij ruim de helft van de MDS-patiënten werd herkend bij diagnose (resultaten niet getoond).

De overleving van patiënten met MDS verbeterde niet gedurende de studieperiode, wat de noodzaak benadrukt om behandelstrategieën te verbeteren. De relatieve overleving was het hoogst voor patiënten met RA en RARS vergeleken met patiënten met gevorderde MDS, zoals ook is aangetoond in andere studies.^{4,22} De behandelingsmogelijkheden van patiënten met RA of RARS zijn niet wezenlijk veranderd in het afgelopen decennium, aan-

gezien het nog steeds bestaat uit ondersteunende zorg (bijvoorbeeld transfusie van rode bloedcellen en behandeling met erythropoëse-stimulerende agentia) en intensieve behandeling voor geselecteerde patiënten met hoogrisicokenmerken (zoals ongunstig cytogenetisch profiel).^{13,14} Het doel van ondersteunende zorg is gericht om symptomen te bestrijden die gepaard gaan met cytopenieën om zodoende de kwaliteit van leven van de patiënten te verbeteren.

Sinds 2001 heeft de WHO RCMD en het 5q-syndroom geïntroduceerd als nieuwe entiteiten binnen MDS, omdat beide entiteiten typische morfologische en klinische fenotypen hebben.² De prognose van patiënten met het 5q-syndroom lijkt relatief gunstig te zijn volgens verschillende studies, echter de relatieve vijfjaarsoverleving van het 5q-syndroom was in onze studie slechts 48%.^{22,23} Overleving bij patiënten met het 5q-syndroom

Tabel 4. Overzicht van recente incidentiecijfers van MDS in westerse landen. De incidentiecijfers zijn aangehaald in de oorspronkelijke referentie.

Studie	Land of regio	Studie-periode	Incidentie*			Leeftijdsspecifieke incidentie†				
			M+V	M	V	<50	50-59	60-69	70-79	≥80
Deze studie	Nederland	2001-2005	2,3	3,0	1,5	0,3	1,8	5,9	16,5	25,0
		2006-2010	2,8	3,8	1,9	0,3	2,0	7,2	20,5	32,1
Rollison et al. ⁵	Amerika ^a	2001-2003	3,3	4,4	2,5	—	2,0	7,1	20,1	35,5
Ma et al. ⁴	Amerika ^b	2001-2003	3,4	4,5	2,7	—	4,1	26,8	20,1	35,5
Smith et al. ⁶	Engeland	2004-2009	2,5	4,0	1,5	—	—	—	—	—
Neukirchen et al. ⁷	Düsseldorf, Duitsland	1996-2005	2,5	—	—	—	—	—	—	—
Sant et al. ⁸	Europa ^c	2000-2002	2,0	—	—	—	—	—	—	—

* naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer per 100.000 personen per jaar, † leeftijdsspecifieke incidentie per 100.000 personen per jaar, ^a gegevens gebaseerd op de 'North American Association of Cancer Registries (NAACR)', ^b gegevens gebaseerd op de kankerregistratie van de 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program', ^c gegevens gebaseerd op 13 landelijke registraties binnen Europa die stabiele incidentiecijfers hadden voor MDS gedurende de studieperiode.
M=man, V=vrouw.

kan worden verbeterd door lenalidomide, dat in 2013 in Nederland is geregistreerd voor het gebruik bij het 5q-syndroom.

Zoals ook in andere studies is aangetoond, is RAEB het subtype dat is geassocieerd met de slechtste prognose.^{4,22,24} De behandeling van eerste keuze bij patiënten met RAEB jonger dan 65-70 jaar is intensieve chemotherapie, indien mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie.^{13,14} Deze intensieve behandeling, die tevens de enige potentiële curatieve behandeling is, is identiek aan de schema's zoals bij patiënten met AML worden toegepast. De meeste patiënten komen echter niet in aanmerking voor curatieve behandeling vanwege de hoge leeftijd bij diagnose. Azacitidine is in 2009 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met intermediair-2- of hoogrisico-MDS volgens de 'International Prognostic Scoring System' (IPSS) die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling. Het effect van azacitidine op overleving in een ongeselecteerde patiëntenpopulatie moet nog worden gezien door middel van population-based studies die gegevens over het gebruik van en respons na azacitidine en andere interventies in kaart brengen.

Naast het type MDS speelt leeftijd een belangrijke rol

in de prognose.^{4,5,24} De slechtere prognose bij ouderen ten opzichte van jongeren kan deels worden verklaard door de bijkomende comorbiditeit en de beperkte therapeutische mogelijkheden voor oudere patiënten. In tegenstelling tot andere studies had het geslacht geen effect op de overleving.^{4,5}

De sterke punten van onze studie zijn de landelijke dekking van de kankerregistratie, compleetheid van de follow-up en inclusie van patiënten volgens de ziekte-definitie van de WHO-classificatie van MDS. Hierdoor zijn onze resultaten te generaliseren naar de totale groep patiënten met MDS. Onze studie kent ook een aantal beperkingen. Er zijn aanwijzingen van Amerikaanse 'medical claims-based' studies dat de incidentie van MDS in de leeftijdscategorie ouder dan 65 jaar mogelijk is onderschat in Amerikaanse kankerregistraties.^{25,26} De NKR heeft mogelijk ook een onderschatting, aangezien de incidentie aanvankelijk steeg in de periode 2001-2007. Desalniettemin geeft de NKR een goed beeld van het MDS-vraagstuk in Nederland, omdat de NKR alleen MDS-gevallen opneemt die door middel van histologisch en/of cytologisch onderzoek zijn bevestigd. Het beenmergonderzoek is immers noodzakelijk om de diagnose te bevestigen dan wel uit te sluiten.^{13,14} Een

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Een population-based kankerregistratie is een belangrijk instrument om inzicht te krijgen in incidentie, behandeling en overleving van kankerpatiënten in de algemene populatie en geeft eveneens de mogelijkheid om, tot een bepaalde hoogte, richtlijnen te toetsen in de dagelijkse praktijk.**
- 2. Het beenmergonderzoek is een essentieel onderdeel om de diagnose van MDS te kunnen stellen dan wel uit te sluiten.**
- 3. Een adequate morfologische beoordeling is noodzakelijk om de prognose van de individuele patiënt met MDS te bepalen, aangezien dit, in combinatie met andere prognostische factoren (zoals cytogenetica), richting geeft aan de therapiekeuze.**

andere beperking is het ontbreken van gedetailleerde klinische gegevens in de NKR, zoals het risicoprofiel en vervolghandelingen. Hierdoor kunnen wij dus niet nagaan of diagnostiek en behandeling wel conform de richtlijn zijn uitgevoerd, aangezien de therapiekeuze afhankelijk is van het risicoprofiel.^{13,14,20} De PHAROS MDS registry is een population-based hemato-oncologische registratie die de bovenstaande en andere relevante gegevens wel verzamelen. De PHAROS MDS registry is een uitbreiding van de NKR daar waar het hematologische maligniteiten betreft. De gegevens uit de PHAROS MDS registry kunnen in meer detail inzicht geven in de toegepaste diagnostische (zoals het cytogenetisch onderzoek) en therapeutische strategieën (zoals het gebruik van azacitidine), alsmede in de uitkomsten van diagnostiek (zoals prognose volgens de (gereviseerde) IPSS) en therapie (zoals respons op azacitidine).^{10,12}

Conclusie

Uit onze studie blijkt dat de incidentie van MDS sinds 2007 stabiel is en in eerste instantie steeg, waarschijnlijk door betere bekendheid van het ziektebeeld en verbeterde registratie. De morfologische classificatie van MDS lijkt lastig te zijn, aangezien ongeveer de helft van de gevallen niet werd geclassificeerd in een diagnostisch subtype. Het aandeel niet-geclassificeerde gevallen nam echter met de tijd af, wat hoogstwaarschijnlijk te maken had met een betere bekendheid met de WHO-classificatie van MDS. De overleving nam gedurende de gehele studieperiode niet toe, wat mogelijk kan worden verklaard door de beperkte beschikbaarheid van (nieuwe) therapeutische mogelijkheden. Het is dus daarom van groot belang dat de huidige behandelingsmogelijkheden worden verbeterd en eveneens dat nieuwe modaliteiten beschikbaar komen voor de behandeling van MDS.

Dankwoord

Wij willen alle registratiemedewerkers van de Nederlandse Kankerregistratie bedanken voor hun toegewijde dataverzameling. Tevens willen wij de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassen Nederland (HO-VON) bedanken voor haar steun tijdens deze studie. Dit onderzoek werd ondersteund door subsidies van ZonMw en Celgene B.V.

Referenties

1. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239-52.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2001.
3. Fritz AG, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
4. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109:1536-42.
5. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
6. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105:1684-92.
7. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35:1591-6.
8. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34.
9. Visser O, Trama A, Maynadie M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:3257-66.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
11. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic

- scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
12. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
13. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943-64.
14. Van de Loosdrecht AA, Huls G, Wijermans PW, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor therapie 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:43-53.
15. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
16. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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;10:223-32.
17. Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012;119:3890-9.
18. Schouten LJ, Hoppener P, Van den Brandt PA, et al. Completeness of cancer registration in Limburg, The Netherlands. *Int J Epidemiol* 1993;22:369-76.
19. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics* 1982;38:933-42.
20. Van de Loosdrecht AA, Huls G, Wijermans PW, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:3-14.
21. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011;29:2240-6.
22. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603.
23. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia* 2012;26:1286-92.
24. Maynadie M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013;98:230-8.
25. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2010;28:2847-52.
26. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, et al. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011;117:7121-5.

Ontvangen 13 november 2014, geaccepteerd 27 januari 2015.

Velcade