

Prognose voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker blijft achter Medici, patiënten, onderzoekers en beleidsadviseurs zetten zich in voor verbetering

Prognosis for rare cancer patients lag behind
Clinicians, patients, researchers and policy advisors advocate a national strategy

dr. J.M. van der Zwan¹, dr. H.G. Blaauwgeers², dr. M.C. van Maaren³, V.K.Y. Ho⁴, dr. ir. A.B.G. Kwast⁵

SAMENVATTING

Zeldzame vormen van kanker zijn nauwelijks bekend bij het grote publiek. Toch heeft ongeveer één op de vijf kankerpatiënten in Nederland te maken met een zeldzame vorm van kanker. Omdat het daarbij gaat over veel verschillende diagnoses die elk heel zeldzaam zijn, ziet elk oncologisch centrum slechts weinig patiënten met bijvoorbeeld speekselklierkanker, neusbijholtekanker, galblaaskanker, schildklierkanker of een glioom. De overleving is bij zeldzame vormen van kanker gemiddeld lager dan bij andere typen kanker en hierin is weinig vooruitgang door onder andere een gebrek aan klinisch onderzoek bij deze kleine patiëntgroepen. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), zorgprofessionals en patiënt-

vertegenwoordigers (VSOP en NFK) hebben de knelpunten in de zorg rond deze zeldzame vormen van kanker in kaart gebracht. In het rapport 'Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker' staan tien essentiële aanbevelingen om de vaak slechte prognose van deze groep patiënten te verbeteren. De overleving bij zeldzame kanker kan verbeteren door de patiënt zo snel mogelijk profijt te laten hebben van expertzorg. Dit bereikt men door samenwerking en kennisdeling, en draagt bij aan een tijdige diagnose door snelle herkenning van symptomen, het mogelijk maken van klinisch onderzoek en het verlenen van zorg in gespecialiseerde multidisciplinaire teams.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:90-6)

SUMMARY

Rare cancers are hardly known among the general public and most health care professionals. However, in the Netherlands, approximately one in five cancer patients is diagnosed with a rare cancer. As this concerns a large amount of different cancer types, each

individual oncology center sees a few patients with these rare types of cancer each year, such as salivary gland cancer, nasal cavity cancer, thyroid cancer and gliomas. The Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL) in collaboration with health care professionals and patient advocates

¹teammanager onderzoek, ²adviseur internationale betrekkingen, ³post-doc-onderzoeker, ⁴teamleider NKR-analyse, ⁵adviseur/secretaris tumor-team zeldzame tumoren, Integraal Kankercentrum Nederland.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.M. van der Zwan, Integraal Kankercentrum Nederland, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht, tel.: 088 234 60 00, e-mailadres: j.vanderzwan@iknl.nl / m.tonis@iknl.nl (secretariaat)

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, nationale aanpak, onderzoek, organisatie van zorg, zeldzame kanker

Keywords: diagnostics, national plan, organization of care, rare cancers, research

ONTVANGEN 31 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTEERD 22 OKTOBER 2018.

(national umbrella organisation for rare, genetic and congenital disorders (VSOP) and Dutch Federation of Cancer Patient Organisations (NFK)) identified bottlenecks in the care for patients with rare cancers. Their report, entitled 'Mapping cancer care: rare cancers', provides 10 key recommendations to improve the worse prognosis of this patient group. Survival of

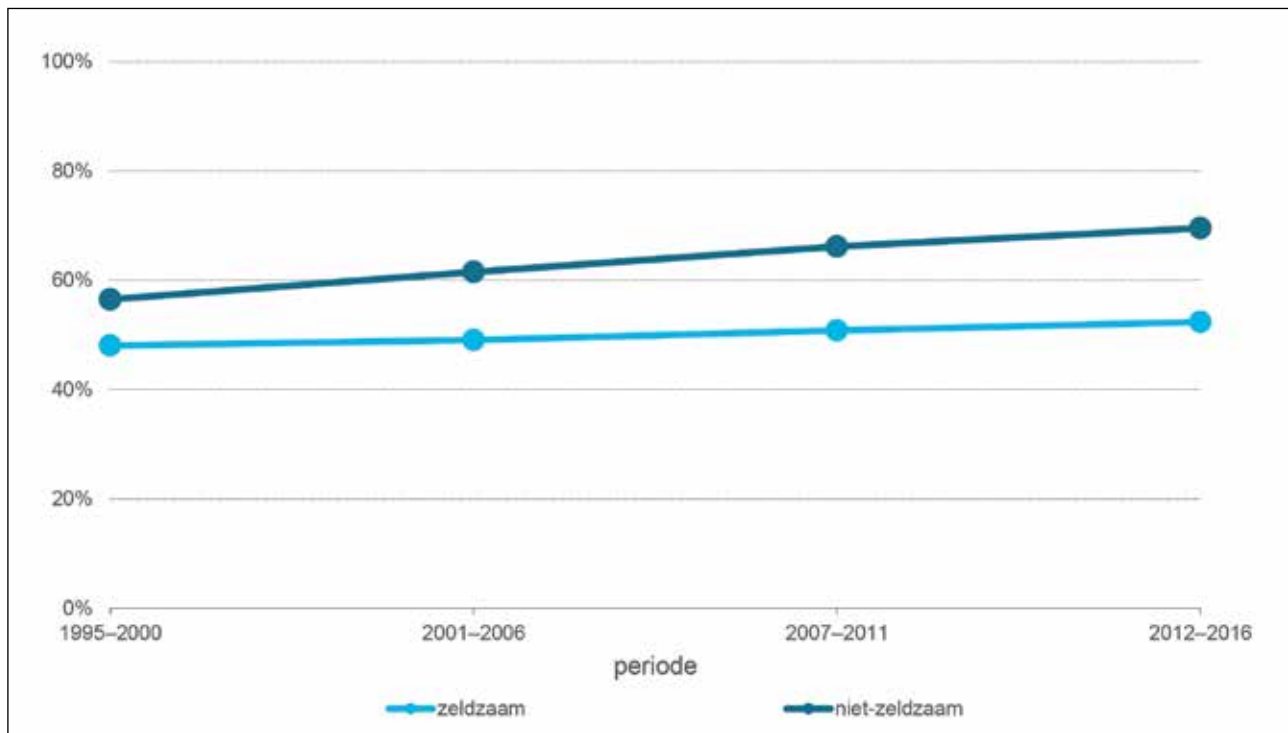
patients with rare cancers can be improved by knowledge sharing and shared decision making within rare cancer networks to improve for example timely diagnosis by early recognition of signs and symptoms, and to improve patient care by well-equipped specialized multidisciplinary teams.

INLEIDING

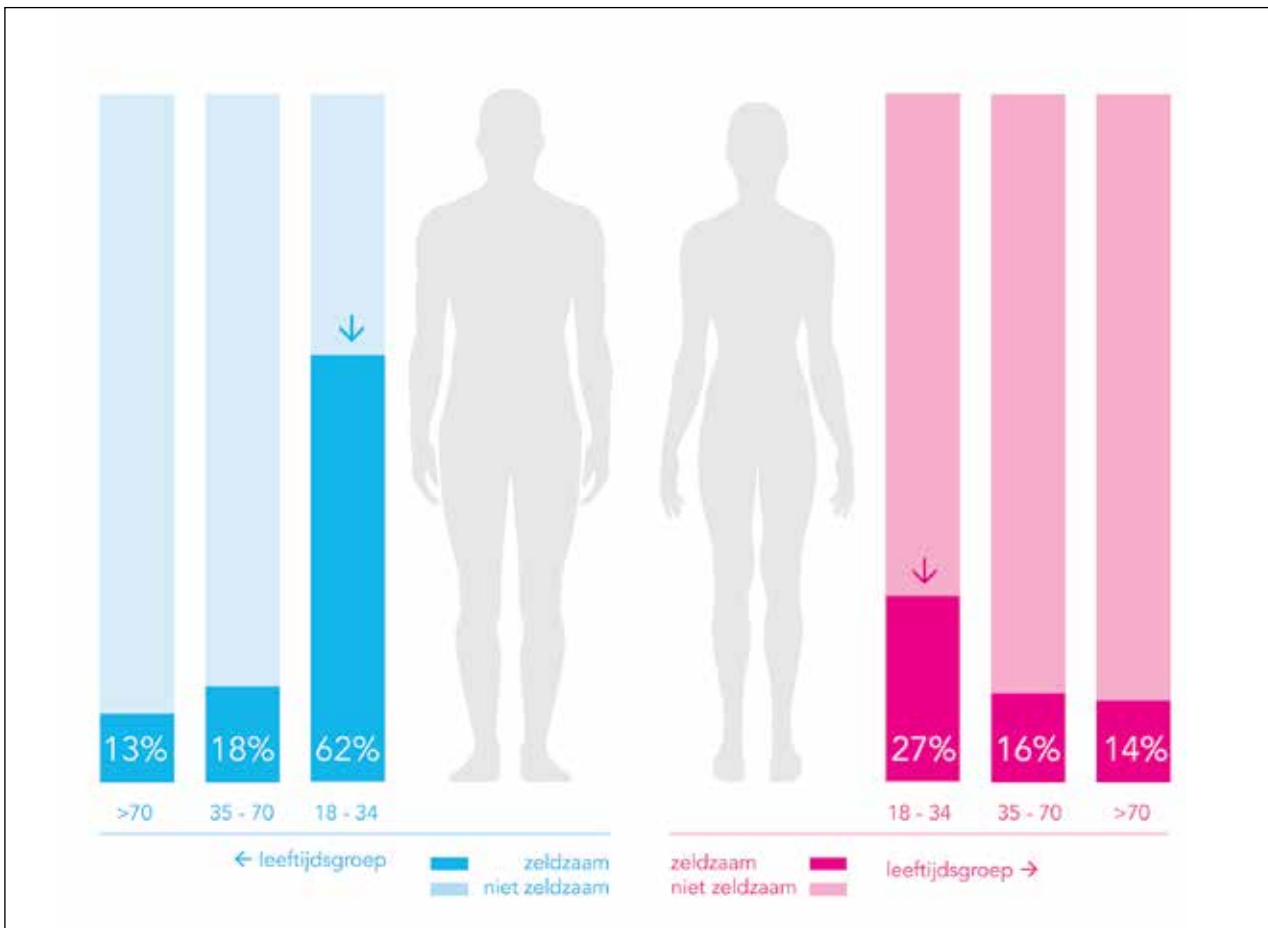
Het aantal mensen dat de diagnose kanker krijgt in Nederland neemt ieder jaar toe. Bij één op de vijf gaat het om een zeldzame vorm. Dit komt neer op ongeveer 20.000 nieuwe patiënten met een zeldzame vorm van kanker per jaar.¹ Per zeldzaam ziektebeeld gaat het echter om erg kleine aantallen. Hierdoor speelt een aantal vraagstukken, onafhankelijk van het ziektebeeld. Op basis van Europese cijfers zien we dat de prognose achterblijft voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker ten opzichte van patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker. Dit kan een gevolg zijn van late herkenning van de ziekte. Door de zeldzaamheid zijn zorgverleners minder bedacht op het herkennen van een zeldzame kankersoort. Voor sommige van deze zeldzame kankersoorten zijn minder behandelmogelijkheden of ontbreekt expertise op het gebied van behandeling. Dit is van

invloed op de overleving. Daarnaast zijn er door het lage aantal patiënten vaak beperkte middelen of mogelijkheden voor (klinisch) onderzoek. Voor patiënten en naasten is het bovendien lastig om betrouwbare informatie en lotgenotencontact te vinden en is het onvoldoende transparant waar expertise te vinden is.

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), zorgprofessionals en patiëntvertegenwoordigers (VSOP en NFK) hebben het initiatief genomen om voor Nederland de zeldzame vormen van kanker in kaart te brengen. Dit heeft geresulteerd in het rapport 'Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker'. Dit artikel beschrijft de belangrijkste uitkomsten van het rapport. De cijfers zijn verkregen vanuit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en hebben betrekking op volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met een solide vorm van kanker over de periode 2007-2016.



FIGUUR 1. Vijfjaarsoverleving van zeldzame en niet-zeldzame kankers in Nederland in verschillende tijdsperiodes.
Bron: Nederlandse Kankerregistratie.



FIGUUR 2. Verdeling zeldzame versus niet-zeldzame kankersoorten naar leeftijd en geslacht.

WANNEER IS ER SPRAKE VAN EEN ZELDZAME KANKER?

Een kankersoort is zeldzaam als er per jaar minder dan zes nieuwe patiënten per 100.000 mensen worden gediagnosticeerd.² Een lijst van zeldzame kankersoorten is voor iedereen inzichtelijk op de RARECARE-website (www.rarecare.eu). Alle ziektespecifieke incidenties zijn berekend op basis van Europese ‘population-based’ gegevens vanuit de nationale en regionale kankerregistraties. Voorbeelden van zeldzame kanker zijn borstkanker bij mannen, mesothelioom (longvlieskanker), botkanker, schildklierkanker, galblaaskanker, gliomen en andere tumoren binnen het centraal zenuwstelsel, en speekselklierkanker, neusbijholtekanker en andere vormen van hoofd-halskanker.

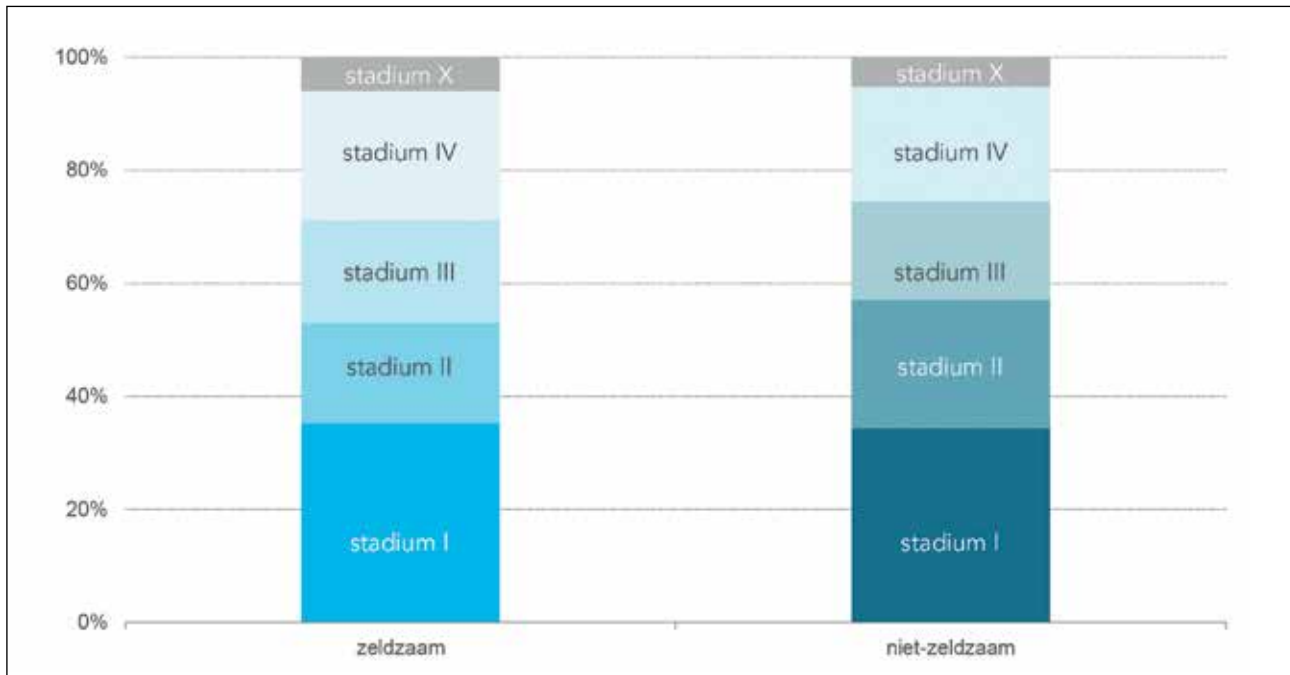
In Nederland is een kankersoort zeldzaam wanneer voor een specifieke kanker minder dan 1.021 nieuwe patiënten per jaar worden gediagnosticeerd. Kijken we naar alle zeldzame kankersoorten bij elkaar, dan betekent dit dat in Nederland meer dan 20.000 patiënten per jaar de diagnose van een zeldzame vorm van kanker krijgen (incidentie). Op dit moment leven meer dan 100.000 Nederlanders die een zeldzame vorm van kanker hebben of hebben gehad (prevalentie).

Daarmee vormen alle zeldzame kankersoorten bij elkaar genomen een aanzienlijk aandeel van de ziektelast door kanker. Op basis van deze definitie zijn op dit moment 223 soorten kanker zeldzaam in Nederland, dat is 86% van alle soorten kanker.

OVERLEVING ZELDZAME KANKER BLIJFT OOK IN NEDERLAND ACHTER

Patiënten met een zeldzame vorm van kanker hebben in Nederland een 15% slechtere vijfjaarsoverleving dan patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker. De afgelopen jaren is de overleving nauwelijks toegenomen, terwijl we voor de patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker een aanzienlijke verbetering in overleving zien (zie *Figuur 1*). De kloof tussen de prognose zeldzame en niet-zeldzame kanker wordt dus steeds groter.

In de groep zeldzame kanker zien we een andere leeftijdsopbouw in vergelijking met de niet-zeldzame kanker. De gemiddelde leeftijd waarop een zeldzame kanker wordt gediagnosticeerd is aanzienlijk lager dan de gemiddelde leeftijd waarop een niet-zeldzame kanker wordt gediagnosticeerd (zie *Figuur 2*). De groep jongvolwassenen (18-34 jaar) is gro-



FIGUUR 3. Stadiumverdeling van zeldzame kankers en niet-zeldzame kankers.

ter binnen de groep zeldzame kankers (6%) dan binnen de niet-zeldzame kankers (1,3%). Het valt op dat in de leeftijds-categorie 18-34 jaar er meer mannen zijn (62%) met een zeldzame vorm van kanker dan vrouwen (27%). In de groep mannen met de leeftijd 18-34 jaar zien we een relatief hoog percentage teelbalkanker, dit wordt internationaal als een zeldzame kanker gedefinieerd. We zien dat het verschil in overleving tussen zeldzaam en niet-zeldzaam groter wordt wanneer de leeftijd stijgt. In de jongste groep van 18-34 jaar, is er een hoge vijfjaarsoverleving en is het verschil in overleving klein en zelfs iets gunstiger voor de groep zeldzame kankers (87% vs. 80%). In de groep 70+ is de vijfjaarsoverleving voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker slechts 45% en voor patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker 59%.

Iets meer dan de helft van de patiënten die wordt gediagnosticeerd met een zeldzame vorm van kanker is vijf jaar na de diagnose nog in leven. De kennis over de kwaliteit van leven voor de groep patiënten met een zeldzame vorm van kanker is beperkt. Vanuit onderzoek naar met name niet-zeldzame vormen van kanker is bekend dat veel patiënten (late) gevolgen van kanker en de behandeling ervaren. Het gaat dan om problematiek op lichamelijk, psychisch en sociaal vlak (onder meer vermoeidheid, hartfalen, osteoporose, verminderde lichamelijke conditie en angstklachten). De jongvolwassenen (AYA's) ervaren naast de beschreven generieke gevolgen, ook leeftijdsgebonden gevolgen. Door de ziekte en de behandelingen komen bij AYA's normale zaken als studeren, losmaken van ouders, werk en carrière, het sluiten van

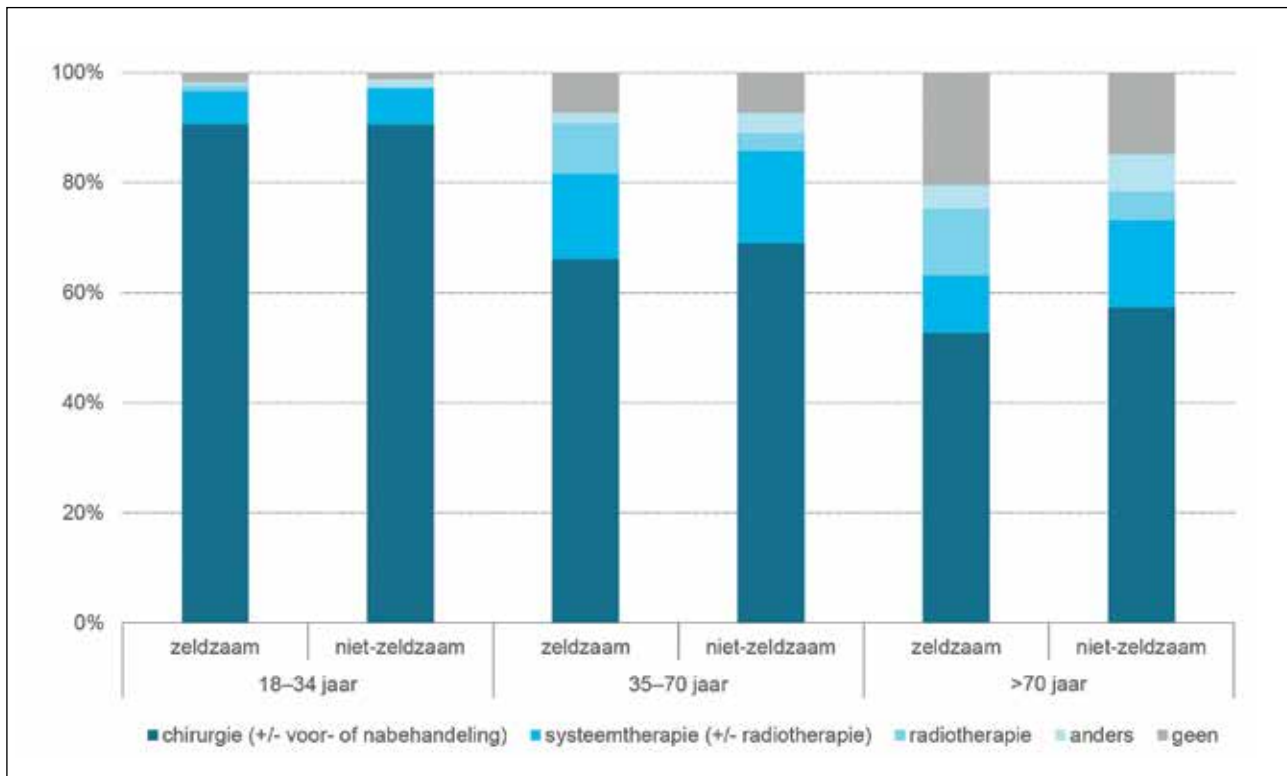
vriendschappen, het aangaan van relaties, intimiteit en het krijgen van kinderen in een ander daglicht te staan.

DIAGNOSTIEK

De groep patiënten met een zeldzame vorm van kanker krijgt vaak later een juiste diagnose in vergelijking met de groep patiënten die een niet-zeldzame vorm van kanker heeft.³ Een vertraging in het diagnostisch traject kan resulteren in hogere stadia bij diagnose en zal verschillen per kankersoort. Voor het stellen van een tijdige en correcte diagnose is het van belang dat de patiënt zo snel mogelijk door een specialist met specifieke expertise wordt gezien. Vaak is een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk.

Om de patiënt snel bij de juiste expert(s) te krijgen en voor het bij elkaar brengen van de juiste specialisten is een goede infrastructuur nodig binnen en tussen ziekenhuizen. Het veelal ontbreken van deze infrastructuur leidt tot de inzet van onnodige diagnostiek, wat extra kosten en mogelijk meer ziekenhuisbezoeken met zich meebrengt. Dit zorgt voor vertraging in het diagnostisch traject en vergroot de kans op een verkeerde diagnose.⁴

Internationaal zijn er voor de diverse zeldzame kankersoorten onderzoeken gedaan waaruit blijkt dat patiënten met een zeldzame vorm een gevorderd stadium hebben op het moment van diagnose, al is dit zeker niet voor alle zeldzame kankersoorten het geval.^{2,5} Gegevens uit de NKR laten zien dat het percentage patiënten met een stadium II-kanker lager is bij de patiënten met een zeldzame vorm van kanker ten opzichte van patiënten met een niet-zeldzame vorm. Het



FIGUUR 4. Behandeling van zeldzame kankersoorten en niet-zeldzame kankersoorten in verschillende leeftijdscategorieën.

percentage kankerpatiënten met stadium IV of een onbekend stadium ligt hoger in de groep van patiënten met een zeldzame vorm van kanker dan in de groep van patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker (zie *Figuur 3*).

Waar de eventuele vertraging in het diagnostisch traject zit is onduidelijk en zal per individuele kankersoort moeten worden bekeken. Dit kan liggen bij de patiënt, de huisarts, patholoog of het ziekenhuis, hierover zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. Daarnaast is voor het stellen van een juiste en tijdige diagnose expertise nodig op verschillende vakgebieden, waaronder pathologie en genetica. Het lage aantal patiënten en de diversiteit van zeldzame kankersoorten maakt de ontwikkeling van expertise lastig, maar is niet onmogelijk.

BEHANDELING

Cijfers uit de NKR laten zien dat de voornaamste behandeling van zeldzame kankersoorten dezelfde is als bij niet-zeldzame kankersoorten, namelijk chirurgie. Van de patiënten met een zeldzame vorm van kanker krijgt 60% primair een chirurgische behandeling, die meestal met een curatieve intentie wordt gegeven. Bij patiënten met een zeldzame vorm van kanker is er wel een hoger percentage dat alleen met radiotherapie wordt behandeld dan bij patiënten met een niet-zeldzame kankersoort (zie *Figuur 4*).

ALLE PATIËNTEN HEBBEN RECHT OP EXPERTZORG

Sinds 2015 kent Nederland nationaal erkende expertisecentra voor zeldzame aandoeningen. In opdracht van VWS ontwikkelde en begeleidde de NFU hiervoor een aanwijzingsprocedure. Voor verschillende kankersoorten zijn inmiddels expertisecentra aangewezen, echter nog lang niet voor alle zeldzame kankersoorten is een expertisecentrum bekend. En als deze wel bekend is, wordt lang niet elke patiënt met de specifieke kanker besproken met dit centrum. Het streven is dat een patiënt met een zeldzame vorm van kanker, ongeacht waar het zorgtraject start, zo snel mogelijk profijt heeft van deze expertise. Hierbij geldt: dichtbij waar het kan en ver weg waar het moet. Dit vraagt een goed georganiseerd (transmuraal) zorgpad waarin de patiënt op het juiste moment wordt besproken met of wordt gezien door een expert. In zo'n zorgpad kan men denken aan afspraken over het consulteren van expertpanels voor advies over diagnostiek, behandeling en/of follow-up. Het identificeren van reeds aanwezige kennis voor het brede palet aan zeldzame vormen van kanker is daarom essentieel en dient per kankersoort in kaart te worden gebracht. Daarmee is het essentieel dat er een vast aanspreekpunt is die de patiënt informeert en die de zorg tussen instellingen adequaat coördineert. Dat is van belang om het te doorlopen zorgtraject goed te laten verlopen. Het Koersboek Oncologische Netwerkvorming beschrijft

het beleid rondom netwerkvorming binnen de oncologie. Hierin gaat men met name in op de niet-zeldzame kankersoorten, wat niet altijd toepasbaar is voor de organisatie van zorg rondom zeldzame kankersoorten. Een groot knelpunt voor organisatie van zorg rondom zeldzame kankersoorten zijn de financiële afwikkelingen. Momenteel zijn deze niet optimaal ingericht om verwijzingen tot stand te brengen. Met de huidige financieringsstructuur kunnen kostbare behandelingen met bijvoorbeeld dure geneesmiddelen bovendien een aanzienlijke last vormen voor ziekenhuizen. Op nationaal niveau vindt verwijzing vanwege behandeling met een weesgeneesmiddel traditioneel plaats naar de (gespecialiseerde) academische centra, die hier in het verleden ook aanvullend budget voor kregen. In recentere jaren lijkt deze 'dure' groep patiënten ook bij deze centra tot problemen te leiden. Om de organisatie van zorg voor zeldzame kankersoorten in Nederland verder te optimaliseren, is bundeling van kennis en kunde nodig. Het opzetten van (virtuele) kennisnetwerken voor de verschillende groepen van zeldzame kankersoorten houdt niet op bij de landsgrenzen. Daarom moet worden gekeken naar aansluiting op internationaal niveau en zou logischerwijs in lijn moeten zijn met de vastgestelde Europese referentienetwerken (EURACAN, EuroBloodNet, PaedCan, Endo-ERN, ERN-Lung en Genturis). Binnen deze kennisnetwerken moet voldoende aandacht zijn voor deskundigheidsbevordering van alle betrokken zorgverleners. Een voorbeeld van een goed ontwikkeld netwerk is dat van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren (NWHHT) op hoofd-halsgebied. Ruim 95% van de patiënten met een kanker in het hoofd-halsgebied wordt in een erkend hoofd-halscentrum behandeld.

ONDERZOEKEN

Behandelmogelijkheden voor patiënten met zeldzame vormen van kanker zijn over het algemeen beperkter en minder effectief dan voor de patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker.⁶ Zeldzame kankers zijn een uitdaging voor onderzoek; dit onderzoek kan vaak nog onvoldoende worden uitgevoerd. Het aantal klinische en wetenschappelijke onderzoeken in Nederland is aanzienlijk lager voor zeldzame kankersoorten dan voor niet-zeldzame kankersoorten. Dit resulteert in een slechte toegang tot effectieve interventies en actuele richtlijnen voor patiënten met zeldzame kanker. Zeldzame vormen van kanker hebben door het lage patiëntenaantal een andere kijk nodig op het onderzoeksontwerp en vragen om samenwerkingsvormen zoals de onlangs opgerichte ERN's.

Vaak wordt de suggestie gewekt dat er weinig interesse is om nieuwe geneesmiddelen voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker te ontwikkelen. Genoemde redenen zijn

een lage marktwaarde en een kleine afzetmarkt van een geneesmiddel voor een zeldzame kanker. Hoewel deze factoren zeker een rol spelen, is er meer aan de hand. Er worden in de praktijk namelijk wel degelijk nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld voor zeldzame aandoeningen. Ondanks de kleine afzetmarkt is er voor de zeldzame kankersoorten binnen de hemato-oncologie wel sprake van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. De belangrijkste reden waarom binnen de hemato-oncologie wel nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld, is dat de betrokken beroepsgroep door goede samenwerking en afstemming in staat is om structureel bewijs te vergaren voor de effectiviteit van nieuwe behandelingen, op nationaal en internationaal niveau. Anders gezegd: zolang er voor het huidige conventionele markttoelatingsproces geen structurele vorm van patiëntenregistratie beschikbaar is waarmee de effectiviteit van nieuwe behandelingen wordt onderzocht, zal het naar de markt brengen van nieuwe behandelingen slechts incidenteel plaatsvinden. Verdere Europese samenwerking tussen bijvoorbeeld kankerregistraties kunnen bijdragen aan het op de markt brengen van nieuwe behandelingen voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker. Voorbeelden waar kankerregistraties al internationaal samenwerken voor andere doeleinden zijn het RARECARENet-project en de EURO CARE- en CONCORD-onderzoeken.

Voor het optimaliseren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker is de beschikbaarheid van relevante gegevens van groot belang. De NKR beschikt als enige registratie in Nederland over een set van gegevens met landelijke dekking over patiënten met een zeldzame vorm van kanker. Daarnaast zijn er veel verschillende databases beschikbaar die, indien ze bij elkaar worden gebracht, veel nuttige informatie kunnen opleveren. Binnen Nederland valt bijvoorbeeld te denken aan de koppeling van NKR-gegevens met gegevens uit Dutch Hospital Data (DHD), Vektis-gegevens.

VEELBELOVENDE TOEKOMST

Door de vooruitgang in ons moleculaire begrip van kanker is het mogelijk bepaalde patiënten met kanker doelgerichte en precieze behandelingen te geven, los van een eventuele erfelijke aanleg. Omdat we daarmee niet alleen kijken naar de lokalisatie en de celsoort van de kanker, bieden deze nieuwe ontwikkelingen mogelijk een nieuw toekomstperspectief dat veelbelovend is voor patiënten met een zeldzame kankersoort. Dankzij DNA-analyse zijn patiënten met bepaalde DNA-kenmerken te behandelen met medicijnen die effectief zijn gebleken bij andere soorten kanker met dezelfde DNA-kenmerken. De verwachting is dat initiatieven als DORP (Dutch Oncology Research Platform), SPECTA

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Eén op de vijf patiënten met kanker in Nederland heeft een zeldzame tumor.
- 2** Overleving blijft achter voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker.
- 3** Elke patiënt met een zeldzame vorm van kanker heeft recht op expertzorg, hiervoor zijn goed georganiseerde (transmurale) zorgpaden essentieel.
- 4** Het ontwikkelen van virtuele (kennis)netwerken zijn belangrijk voor het doen van gezamenlijk onderzoek op het gebied van diagnostiek, behandeling en kwaliteit van leven voor patiënten met een zeldzame kanker.
- 5** Kijk voor het rapport 'Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker' en cijfers per zeldzame kankersoort op www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/zeldzame-kanker.
- 6** Wilt u gegevens uit de NKR aanvragen, kijk op www.iknl.nl/cijfers/cijfers-over-kanker.

(Screening Cancer Patients for Efficient Clinical Trial Access) en BBMRI Health-RI (Research Infrastructure) onderzoek naar zeldzame kankersoorten gaan ondersteunen. Deze projecten kunnen ervoor zorgen dat nieuwe diagnostische testen en nieuwe behandelingen sneller beschikbaar komen voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker. Voor zeldzame kankersoorten zijn Europese onderzoeksnetwerken doorslaggevend. Vanzelfsprekend moet het dan ook nationaal goed geregeld zijn.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De vijfjaarsoverleving van de groep patiënten gediagnosticeerd met een zeldzame vorm van kanker is aanzienlijk lager dan bij patiënten met een niet-zeldzame vorm van kanker. Om de overleving bij patiënten met een zeldzame vorm van kanker te verbeteren, worden in het rapport 10 aanbevelingen gedaan, deze richten zich op onderwerpen als diagnostiek, organisatie van zorg en onderzoek. De eerste concretisering van deze aanbevelingen richt zich op het diagnostisch traject. Dit najaar wordt gestart met onderzoek naar het beloop

van de diagnostiek, door het bij elkaar brengen en analyseren van gegevens uit verschillende bestaande datasets en het identificeren van 'best practices' voor de verschillende zeldzame kankersoorten. Met deze informatie kan een gericht verbetertraject worden ingezet. Hierbij valt te denken aan pathologiepanels voor de revisie van biopten, (landelijke) expert-MDO's en het inzetten van transmurale zorgpaden.

REFERENTIES

1. Blaauwgeers H, et al. Kankerzorg in beeld: zeldzame kanker. Utrecht: IKNL, februari 2018.
2. Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47:2493-511.
3. Very rare cancers - a problem neglected. *Lancet Oncol* 2001;2:189.
4. Rare Cancers Europe. Te raadplegen via www.rarecancerseurope.org. Bekeken op 31 augustus 2018.
5. DeSantis CE, et al. The burden of rare cancers in the United States. *CA Cancer J Clin* 2017;67:261-72.
6. Pillai RK, et al. Rare cancers: challenges & issues. *Indian J Med Res* 2017;145:17-27.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKEL EN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.