

Karakterisering van ziekte en zieke in de hematologie

P. C. HUIJGENS

ACHTERGROND In de hematologie is stadiëring van ziekte begonnen met het in kaart brengen van uitgebreidheid van ziekte om plaatselijk werkende behandelingen een kans te geven. Daarbij is karakterisering van de kankercel gekomen met technieken die variëren van microscoop tot genexpressieprofilering.

DOEL Overzicht geven van de stadiëring en profilering in de hematologie.

METHODE Beschrijven van relevante methoden en technieken en van de wijze waarop deze werkwijze in Nederland georganiseerd is.

RESULTATEN In de hematologie is karakterisering van ziekte bij de diagnose én tijdens behandeling essentieel. Langzaam maar zeker doet geprotocolleerde inschatting van de belastbaarheid van de patiënt en zijn of haar uiteindelijke kwaliteit van leven haar intree. Om de ontwikkelingen in karakterisering van zieken en ziekten en de gelijktijdige verbeteringen in behandeling met elkaar in één structuur te brengen én in één kwaliteitssysteem is er in Nederland al 25 jaar de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) actief.

CONCLUSIE Bij de behandeling van patiënten met een hematologische maligniteit is het karakteriseren van zowel de zieke cel als de uitgebreidheid van ziekte bij diagnose en tijdens de behandeling geheel ingeburgerd. Verbeteringen in zowel de karakterisering als de behandeling lopen parallel en beïnvloeden elkaar continu. De stichting HOVON registreert voor alle individuele patiënten de resultaten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 921-925]

TREFWOORDEN hematologie, oncologie, profilering, stadiëring

In de hematologie is het stadiëren van ziekten, in de zin van het vaststellen van de uitgebreidheid van ziekte bij een patiënt, nauw ingeweven in diagnostiek en monitoring tijdens behandeling. Het begon allemaal in de jaren zestig en zeventig bij de ziekte van Hodgkin, een vorm van lymfeklierkanker die te genezen bleek met radiotherapie. Maar omdat het, om genezing te bewerkstelligen, noodzakelijk was om precies te weten waar de ziekte aanwezig was (radiotherapie is immers een plaatselijk werkende behandeling), moest stadiëring ontwikkeld worden, en zodanig gestan-

daardiseerd dat ook de waarde ervan kon worden ingeschat. Zo worden er klinische onderzoeken bij grote cohorten van patiënten verricht om bepaalde technieken op hun successievelijke waarde te beoordelen, zoals röntgenfoto's, echografisch onderzoek van de buik, lymfangiografisch onderzoek van de lymfeklieren in de buik en zelfs stage-ringslaparotomie om de uitgebreidheid van de ziekte in de buik te kunnen zien.

Het concept van het vaststellen van de uitgebreidheid en mede daardoor vooruitgang in behandelingsresultaten te bewerkstelligen was geboren.

KARAKTERISERING VAN ZIEKTE (PROFILERING)

Bij het vaststellen van de aard van een kwaadaardige ziekte en de uitgebreidheid ervan gaat het om twee zaken: het bepalen van de aard van de kankercellen, en zijn specifieke kenmerken, alsmede de fysieke uitgebreidheid van de ziekte in een patiëntenlichaam.

Bij ziekten zoals leukemie, die door hun aard altijd al in het meest uitgebreide stadium aanwezig zijn, namelijk in bloed en beenmerg, is de ontwikkeling om de zieke cel te karakteriseren het verst doorgevoerd. Aanvankelijk gebeurde dat alleen door microscopisch onderzoek van de cel met diverse typen van aankleuring. Daaraan is toegevoegd het bepalen van de immunologische opmaak van de cel, voornamelijk van de celmembranen. Aan dat 'jasje' van de cel herkent men beter de diverse varianten van leukemie. Vervolgens is gekeken naar het cytogenetisch patroon, zoals het aantal chromosomen, en de grovere afwijkingen daarvan, zoals onderlinge uitwisseling (translocatie) van delen van chromosomen. Het recentst zijn de onderzoeken met de polymerasekettingreactie en genexpressieprofielen. Hoe langer hoe meer blijkt iedere patiënt zijn of haar eigen leukemietype te hebben.

Interessant daarbij is dat met het voortschrijden van de verschillende manieren waarop naar cellen wordt gekeken, er niet alleen meer verschillende typen zijn te onderscheiden van acute en chronische leukemie, maar ook dat het regelmatig moeilijk te bevatten is met wat voor cel men te maken heeft. De eenduidigheid, men kan ook zeggen de simpliciteit, wordt minder naarmate men meer van een individuele cel kan weten.

In de laatste jaren is eenzelfde ontwikkeling op gang gekomen bij het bestuderen van lymfeklierkanker- en multipel myeloomcellen.

Is het zo dat bij leukemie stadiëring voor de uitgebreidheid van ziekte niet echt aan de orde is omdat deze ziekten altijd volledig zijn uitgezaaid, bij lymfeklierkanker is dat geheel anders. De diverse vormen van lymfeklierkanker kunnen heel

wel gelokaliseerd dan wel zeer uitgebreid aanwezig zijn en de uitgebreidheid bepaalt deels de keuze van de behandeling. In het afgelopen decennium hebben moderne beeldvormingstechnieken, zoals computerscan en positronemissietomografie (PET)-scan, de plaats van echografie, lymfangiografie en laparotomie geheel overgenomen.

ZIEKTEPROFILERING TIJDENS BEHANDELING

Bij de diverse vormen van leukemie is in toenemende mate genezing mogelijk. Daarvoor zijn zeer zware behandelingen tot en met stamceltransplantatie vaak noodzakelijk. Daarbij blijkt het cruciaal te zijn om tijdens bepaalde momenten van de behandeling vast te stellen of de leukemie aan het verdwijnen is, dan wel al geheel verdwenen is. Er mag geen zogenaamde minimale residuale ziekte (*minimal residual disease*, MRD) aanwezig zijn, omdat daaruit bijna altijd een recidief van de ziekte en daarmee het overlijden van de patiënt, dreigt. Daartegenover moet het ook niet zo zijn dat er op statistische gronden wordt doorbehandeld, terwijl er bij de individuele patiënt geen ziekte meer aanwezig is.

Het detecteren van MRD bij leukemie is moeilijk. De detectiegrens van het aantal leukemiecellen dat nog in een monster van beenmerg of bloed te ontdekken is, daalt gestaag, maar is nog steeds niet laag genoeg om alleen op grond van wel of niet aantoonbaarheid van MRD een behandeling door te zetten of te staken. Maar het lijkt erop dat dit in diverse situaties bereikt gaat worden, waardoor op grond van MRD-bepalingen een dergelijke beslissing mogelijk is. Een voorbeeld daarbij is chronische myeloïde leukemie, waarbij op grond van bepalingen van MRD al wel degelijk beslissingen genomen worden om bijvoorbeeld te trachten een behandeling te staken (Cazzola 2010).

Bij lymfeklierkanker is het inschatten van restziekte moeilijker. Immers, er kan niet gemakkelijk een representatief monster uit het lichaam genomen worden. Men moet vooral vertrouwen

op geavanceerde beeldvormende technieken, zoals de PET-CT-scan. Maar daarbij komt men toch nog niet veel verder dan een ondergrens van ongeveer 4 mm voor het detecteren van bijvoorbeeld lymfeklieren.

Disease profiling, zowel voor het type kankercel als voor de uitgebreidheid van ziekte op het moment van diagnose, heeft bij alle ziekten in de hemato-oncologie een belangrijke prognostische waarde. Niet alleen kan de goede behandeling gekozen worden, maar ook kan een patiënt verteld worden wat de te verwachten resultaten zijn. Maar altijd blijft gelden dat de reactie op behandeling uiteindelijk de beste prognostische factor is. Met het monitoren van ziekten zoals in het voorgaande omschreven, kan van maand tot maand tijdens de behandeling de prognose nader worden ingeschat en dat gegeven met de patiënt gedeeld. Zo nodig kan therapie gestopt worden of bijgesteld. En in droevige gevallen kan bepaald worden dat verdere behandeling geen zin heeft.

ONTWIKKELING VAN PROFILERING EN BEHANDELINGSTECHNIEKEN

Niet alleen de manier van kijken naar een cel en naar de uitgebreidheid van ziekte ontwikkelt zich gestaag. Dat doen ook de behandelstrategieën, zoals verbeteringen van chemotherapie, immunotherapie en stamceltransplantatietechnieken. Die twee wegen van vooruitgang lopen als het ware parallel, maar ze beïnvloeden elkaar ook. Aan de ene kant laat een betere PET-scanteknik meer residuale ziekte bij lymfeklierkankerbehandeling zien en deze zal de behandeling in een bepaald protocol moeten gaan beïnvloeden. Aan de andere kant zal een verbetering in de therapie, zoals het toevoegen van immunotherapie aan klassieke chemotherapie bij lymfeklierkanker, de succeskans bij patiënten fors verbeteren en invloed hebben op de resultaten van ziektemonitoring in patiëntengroepen. Het is niet altijd gemakkelijk om de baten, en soms ook de kosten, van beide wegen van vooruitgang uit elkaar te houden, dan wel goed in elkaar te vlechten.

Het moge duidelijk zijn dat de precieze invloed van alle kennisvermeerdering van ziekte op de verbetering van behandelresultaten in het algemeen niet is vast te stellen. Wat wel kan en gebeurt, is onderzoek naar de waarde van onderdelen van profilering. Een bekend voorbeeld is het zoeken naar de waarde van PET-scanning bij lymfeklierkanker. In onderzoeken met grote groepen patiënten wordt dan gerandomiseerd tussen wel of niet gebruik maken van de uitslagen van scanning bij het vaststellen van vervolgbeleid na de eerste paar kuren chemotherapie.

Soms lijkt het succes van ziekteprofilering zichzelf ook wel in de staart te bijten: immers, bij een verdergaande karakterisering neemt het aantal subtypen van een bepaalde ziekte toe, en daarmee het aantal patiënten in een bepaald subtype af. Als uiteindelijk iedere patiënt een individuele behandeling zou kunnen krijgen, betekent dat wel een bijna onmogelijkheid om nieuwe stadiëringstechnieken of behandelstrategieën te evalueren. Statistiek bedrijven met gegevens van hele kleine groepen patiënten is bijna onmogelijk.

KARAKTERISERING VAN ZIEKEN

Bij het voortschrijden van de behandelingsresultaten van patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten neemt doorgaans ook de toxiciteit van de behandeling toe. Immers, om genezing te bereiken zijn buitengewoon intensieve behandelingen met bijvoorbeeld chemotherapie, immunotherapie en stamceltransplantatie noodzakelijk. Het inschatten bij elke individuele patiënt of een behandeling mogelijk is en uiteindelijk bij genezing zal leiden tot een voor de patiënt acceptabele kwaliteit van leven, is cruciaal, maar buitengewoon moeilijk. Systematisch onderzoek naar methoden om een dergelijke inschatting te maken is laat op gang gekomen. Op dit moment zijn er echter al wel op grote schaal ingevoerde risico-inschattingsprocedures aanwezig, vooral bij patiënten die een stamceltransplantatie zouden moeten ondergaan om een goede overlevingskans te krijgen (Deeg & Sandmarier 2010).

Langzaam maar zeker diffundeert deze manier van denken ook door bij patiëntengroepen die anderszins behandeld gaan worden. Opvallend daarbij is echter dat het doorgaans gaat om het inschatten van de ernst van lichamelijke comorbiditeit en met grote regelmaat blijkt dat de 'routinematige' inschatting door een ervaren hematoloog van het risico dan wel niet gestandaardiseerd gebeurt, maar even succesvol is als een inschatting middels een standaardprotocol. Er is daar forse ruimte voor verbetering.

Intensieve behandelingen en vooral stamceltransplantatie hebben ook een grote impact op het psychosociaal welbevinden. Daarnaast is het onmogelijk om dergelijke intensieve behandelingen te doorstaan zonder een goed sociaal netwerk en een stevige geestelijke ruggengraat. Het inschatten van de kwaliteit van deze zaken is onderdeel van het afwegen of een patiënt al dan niet een stamceltransplantatie wordt aangeboden, maar gebeurt nog bijna volledig niet geprotocolleerd. Het opstellen van protocollen en het onderzoeken van de waarde ervan zijn dringende zaken.

HOVON EN PHAROS

In de hematologie is voor de behandeling van patiënten met kwaadaardige ziekten in Nederland een uitgebreide organisatie, de stichting Hemato-Oncologie voor VOIwassenen Nederland (HOVON). HOVON is in 1985 opgericht, aanvankelijk vooral voor het doen van studies bij patiënten, later ook voor het opstellen van behandelrichtlijnen en het monitoren van kwaliteit. Binnen HOVON worden zowel fase II- als gerandomiseerde fase III-studies uitgevoerd om de waarde van nieuwe behandeltechnieken en geneesmiddelen te bepalen. Tevens is er een uitgebreid kwaliteitssysteem voor alle technologie voor ziekteprofieling in Nederland opgetuigd. Binnen HOVON werkt een zestigtal ziekenhuizen samen voor onderzoek bij patiënten met hematologische maligne aandoeningen (Huijgens & Löwenberg 2009).

Voor patiënten die niet in studieverband behandeld willen of kunnen worden, is evaluatie

van zowel ziekte als ziek-zijn evenzo noodzakelijk. Sedert 2010 is daarvoor de registratie op populatieniveau PHAROS gestart, waarin uiteindelijk voor heel Nederland alle patiënten met een hematologische diagnose vanaf het tijdstip van diagnose halfjaarlijks zullen worden gevolgd om te zien hoe hun ziekte wordt gediagnostiseerd, gestageerd en behandeld. Uiteraard worden de resultaten van de behandeling, inclusief kwaliteit van leven, als ultieme parameter meegenomen.

CONCLUSIE

Bij de behandeling van patiënten met een hematologische kwaadaardige aandoening is zowel het karakteriseren van de zieke cel als het in kaart brengen van de uitgebreidheid van ziekte bij diagnose en tijdens de behandeling geheel ingeburgerd. Verbeteringen in zowel de karakterisering als de behandeling lopen parallel door de geschiedenis van de hemato-oncologie. Zij beïnvloeden elkaar deels en continu.

Voor dit dubbelsporige continue verbeterproces is een organisatie opgebouwd met een landelijk bereik, de stichting HOVON, en worden voor alle individuele patiënten de resultaten genoteerd in een *population based registry*, PHAROS. Karakterisering van de patiënt wat betreft comorbiditeit en prognostische parameters voor de uiteindelijke kwaliteit van leven na de behandeling zijn, zij het nog wat aarzelend, op gang gekomen.

LITERATUUR

- Cazzola M. Risk assessment in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010; 96: 349-52.
- Deeg HJ, Sandmarier BM. Who is fit for allogenic transplantation? *Blood* 2010; 116: 4762-70.
- Huijgens PC, Löwenberg B. Bij de mijlpaal van de HOVON 100-studie: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Hematologie* 2009; 6: 231-5.

AUTEUR

PETER C. HUIJGENS, hoogleraar Hematologie, afd. Hematologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: prof. dr. P.C. Huijgens, afd. Hematologie, VU medisch centrum, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

E-mail: pc.huijgens@vumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-1-2012.

SUMMARY

Disease profiling in haemato-oncology – P.C. Huijgens –

BACKGROUND In the field of haemato-oncology the staging of disease began in the 1960s with the mapping of the extent of a disease in order to create opportunities for effective local treatment. This led to the characterisation of cancer cells with the help of various techniques ranging from microscopy to the profiling of gene expression.

AIM To provide an overview of staging and profiling in haematology.

METHOD A description is given of the relevant methods and techniques and of the way in which these procedures are organised in the Netherlands.

RESULTS In haematology it is essential to characterise an illness during diagnosis and during treatment. Slowly but surely protocols for estimating the severity of the patient's disease and patient's quality of life are being introduced. In the Netherlands the Dutch-Belgian Study Group for haemato-oncology for adults (HOVON foundation) has been actively engaged for 25 years in integrating into one structure and one quality system the developments in disease profiling and the simultaneous improvements in treatment.

CONCLUSION In the treatment of patients with a haematological malignancy it has become normal practice to characterise both the diseased cell and the extent of the illness during diagnosis and in the course of treatment. Improvements in characterisation and in treatment run parallel to each other and influence each other continuously. The HOVON foundation keeps a record of the results of each patient.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 921-925]

KEY WORDS hematology, oncology, profiling, staging