

Marie José Kersten  
afdeling hematologie, Academisch  
Medisch Centrum, Amsterdam

Otto Visser  
Integraal Kankercentrum  
Nederland

Harry Schouten  
afdeling hematologie, Maastricht  
UMC+

Sonja Zweegman  
afdeling hematologie, VUmc,  
Amsterdam

VORDERINGEN IN DE BEHANDELING VAN TWEE HEMATOLOGISCHE MALIGNITEITEN

# Oudere patiënten hebben baat bij nieuwe middelen

De levensverwachting van patiënten met diffuus grootcelig B-cel non-hodgkinlymfoom en met multipel myeloom is flink toegenomen. En deze winst is ook voor oudere patiënten goed nieuws.



**M**et 8184 nieuwe patiënten in 2013 nemen hematologische maligniteiten de vijfde plaats in van meest voorkomende vormen van kanker. Over het algemeen zijn het ziekten van de oudere mens: 58 procent van de patiënten is bij de diagnose 65 jaar of ouder en 29 procent zelfs 75 jaar of ouder. Met uitzondering van acute lymfatische leukemie en het hodgkinlymfoom neemt voor alle hematologische maligniteiten de incidentie toe met het vorderen van de leeftijd. Aandoeningen als het multipel myeloom (MM) en chronische lymfatische leukemie (CLL) komen niet voor bij kinderen. De toegenomen incidentie van hematologische maligniteiten hangt samen met de vergrijzing en met de betere behandel mogelijkheden. We geven twee voorbeelden, diffuus grootcelig B-cel non-hodgkinlymfoom (DLBCL, de meest voorkomende vorm van lymfklierkanker) en multipel myeloom (MM), van de ontwikkelingen in de behandeling van de oudere patiënt met een hematologische maligniteit. MM is een kwaadaardige aandoening gekenmerkt door een woekering van plasmacellen in het beenmerg, vaak gecompliceerd door botziekte, zoals osteolytische laesies en osteoporose, hypercalciëmie en nierinsufficiëntie.

Bij de plasmaceltumoren gaat het in meer dan 90 procent van de gevallen om multipel myeloom; bij de agressieve B-cel NHL gaat het bij meer dan 80 procent van de patiënten om DLBCL.

## Verschillende typen

Het diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfoom (DLBCL) is met 40 procent van alle gevallen de meest voorkomende vorm van non-hodgkinlymfoom (NHL). Het is voor een belangrijk deel een ziekte van de oudere mens: 61 procent is bij de diagnose ouder dan 65 jaar. De groep DLBCL-patiënten is zowel klinisch als biologisch zeer heterogeen, wat steeds beter wordt verklaard door verschillen in onderliggende genetische veranderingen.

Op basis van genexpressieprofilering worden DLBCL's onderscheiden in het *germinal center*-type (GCB-DLBCL), het *activated B-cell*-type (ABC-DLBCL) en het primair mediastinaal B-cel NHL-type (PMBCL). Het ABC-type heeft een beduidend slechtere prognose, maar veel van de momenteel in ontwikkeling zijnde 'gerichte' remmers van ontregelde signaleringspaden bij NHL lijken vooral bij dit type werkzaam te zijn.

De verbeterde prognose van patiënten met DLBCL komt vooral door de introductie van de monoclonale antistof rituximab. Rituximab is gericht tegen het CD20-antigeen, dat door de meeste NHL tot expressie wordt gebracht. De huidige standaardbehandeling – rituximab in combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon: R-CHOP) – resulteert in een 5-jaarsoverleving van rond de 60 procent. In de veelgebruikte 'International Prognostic Index' speelt naast de WHO performance status, LDH, stadium en eventuele extranodale lokalisaties leeftijd een belangrijke rol. Diverse onderzoeken steunen de opvatting dat DLBCL bij fitte oudere patiënten behandeld zou moeten worden met R-CHOP, net zoals die bij jongeren wordt gegeven. Rond de 60 procent van de patiënten tussen 65 en 75 jaar en rond de 40 procent van patiënten boven de 75 jaar heeft dan alsnog kans op een lange overleving. Temeer daar de levensverwachting van oudere patiënten beter is dan door hematologen wordt verondersteld. Voor sommige Nederlandse hematologen is hoge leeftijd echter een reden om geen R-CHOP te geven of de

## De levensverwachting van oudere patiënten is beter dan verondersteld

dosis aan te passen. Met geriatrische assessments en hulp van specialisten ouderengeneeskunde is het goed mogelijk om de heel fitte en de heel fraile oudere te herkennen. Er blijft dan echter nog een grote restgroep over waar besluitvorming over al dan niet behandelen en de intentie van de behandeling (curatief dan wel palliatief) versterking behoeft. Bij kwetsbare, oudere patiënten voor wie standaard R-CHOP niet haalbaar is, kan behandeling met het R-CEOP-schema (met etoposide in plaats van doxorubicine, vooral bij cardiale comorbiditeit) of het R-mini-CHOP-schema worden overwogen. Dit beleid is echter gebaseerd op fase-II-studies; gerandomiseerde studies ontbreken.

## Precisiegeneeskunde

Nieuwe ontwikkelingen in de lymfoombehandeling komen enerzijds voort uit het 'targeten' van eiwitten op het celoppervlak (b.v. met behulp van antistoffen gericht tegen deze eiwitten) en anderzijds uit het remmen van intracellulaire 'kinases' die verhoogd actief zijn in lymfoomcellen. Steeds beter wordt in kaart gebracht welke kinases actief zijn en hoe hierdoor signaleringspaden in de lymfoomcellen ontregeld worden, waardoor de cellen ongebreideld kunnen prolifereren. Net als bij andere vormen van kanker is er sprake van een disbalans: naast verhoogde proliferatie is er ook sprake van verminderde apoptose, vaak door overexpressie van het anti-apoptotische eiwit BCL2. Door BCL2 te remmen met middelen als venetoclax kan deze balans worden hersteld. Het verst in de ontwikkeling als het gaat om kinaseremmers zijn op dit moment de brutontyrosinekinaseremmer ibrutinib en de PI3-kinaseremmer

idelalisib. In fase-I/II-studies is effectiviteit aangetoond bij DLBCL, vooral bij het ABC-type lymfoom. Belangrijk voordeel van veel van deze kinaseremmers is dat ze oraal kunnen worden ingenomen en dat ze in het algemeen minder toxisch zijn dan chemotherapie. Bij uitstek lijken deze middelen dan ook geschikt voor toepassing bij de oudere patiënt. Vooralsnog worden bij agressieve lymfomen vooral combinaties van de nieuwe middelen met chemotherapie bestudeerd; in de toekomst is het niet ondenkbaar dat chemotherapie-vrije combinaties kunnen worden ontwikkeld.

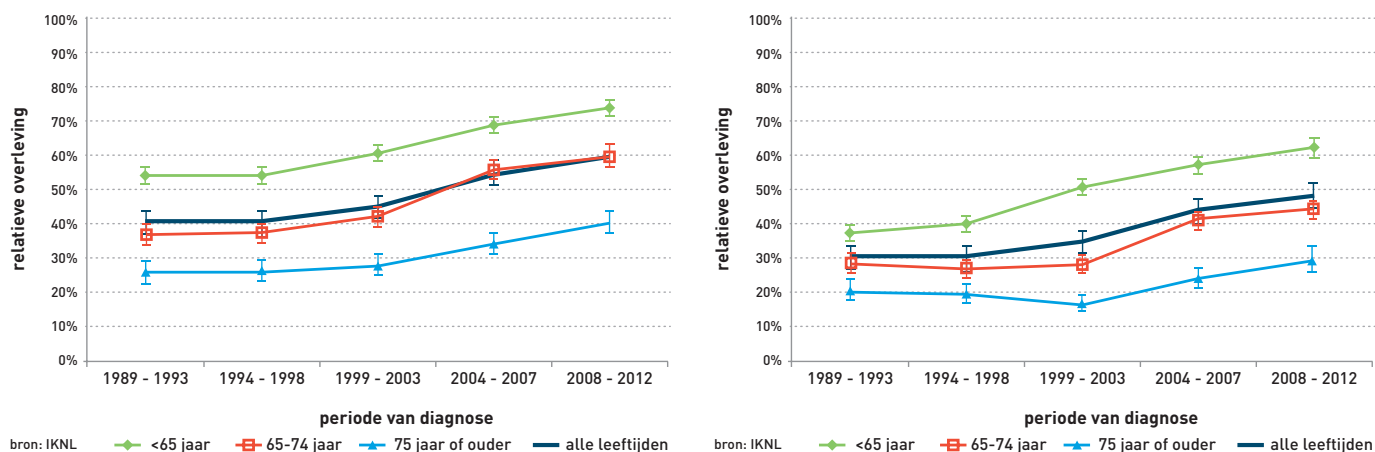
## Multipel myeloom

Ook bij de behandeling van het multipel myeloom (MM) hebben nieuwe middelen hun intrede gedaan. Naast de alkylerende therapie, spelen juist niet-klassiek chemotherapeutische middelen die ook de omgeving van de maligne plasmacel beïnvloeden, nu een belangrijke rol. De eerste doorbraak kwam in 2005 toen thalidomide werd geïntroduceerd. Thalidomide behoort tot immunomodulatoire middelen (IMiDs). Omdat een halve eeuw geleden bij gebruik van thalidomide (Softenon) geboortedefecten voorkwamen door een gestoorde angiogenese, was de aanvankelijke gedachte dat de werkzaamheid bij MM verklaard werd door remming van de neo-angiogenese. Echter het activeren van het immuunsysteem is een ander verondersteld mechanisme, waar ook de naamgeving (immunomodulatoire middelen) aan is ontleend. Momenteel zijn reeds tweede- en derdegeneratie IMiDs beschikbaar; lenalidomide en pomalidomide. Niet lang daarna kwam de eerste proteasoomremmer beschikbaar, bortezomib, binnenkort gevolgd door een tweede generatie: carfilzomib. Deze middelen remmen het proteasoom; de 'eiwit-afvalfabriek', waardoor de in overmaat geproduceerde monoclonale immunoglobulinen stapelen in het cytoplasma. De daaropvolgende stress leidt tot celdood.

## Oudere patiënten

Deze middelen hebben niet alleen de prognose van jongere patiënten met multipel myeloom verbeterd, maar ook

**Figuur 2: De overleving van patiënten met MM en DLBCL**



2a. Relatieve 5-jaarsoverleving DLBCL naar leeftijdsgroep en periode van diagnose

2b. Relatieve 5-jaarsoverleving MM naar leeftijdsgroep en periode van diagnose

die van de oudere patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve therapie. De toevoeging van thalidomide en bortezomib aan klassieke melfalan-/prednisonkuren heeft de mediane overleving met respectievelijk 6 maanden tot meer dan een jaar verlengd. Daarnaast blijkt lenalidomide in een langere overleving te resulteren dan thalidomide. Maar een klinische studie is niet gelijk aan uw dagelijkse praktijk. En dat blijkt ook uit data van *population-based registries* waarin de oudere patiënten, zeker als zij ouder zijn dan 75 jaar, nagenoeg geen voordeel lijken te hebben. Dat komt niet omdat hun ziekte agressiever is maar omdat ze de nieuwe middelen niet kregen. Terwijl de progressievrije en algehele overleving van patiënten ouder dan 75 jaar die de middelen wel kregen, vergelijkbaar was met die van patiënten tussen de 65 en 75 jaar die behandeling ondergingen. Middels een *Comprehensive Geriatric Assessment* die informatie oplevert over de functionele, cognitieve, sociale, psychologische en voedingsstatus bleek het mogelijk de 'adverse events' tijdens chemotherapeutische behandeling te voorspellen. En zelfs bij patiënten met een normale 'performance status' of patiënten die volgens de behandelend arts behandeling konden ondergaan bleek de CGA tot vaak bij de helft van de patiënten afwijkingen

te vertonen. De CGA neemt echter vrij veel tijd in beslag. Onlangs is de 'frailty index' geïntroduceerd, een test die ongeveer 10 minuten kost. Hierbij worden leeftijd, comorbiditeiten en dagelijkse levensverrichtingen, zoals aankleden en telefoneren, vastgelegd en kunnen patiënten worden geclassificeerd als fit, niet fit en 'frail'. Het blijkt dat met name 'frail' patiënten meer niet-hematologische toxiciteit ondervinden, waardoor de therapie vaker gestaakt moet worden en de progressievrije en algehele overleving beduidend slechter zijn (na 1 jaar is 96 procent van de fitte patiënten nog in leven versus 78 procent van de frail patiënten).

#### Frailty-index

Het probleem is dat deze 'frailty-index' voorsnog niet gevalideerd is en dat er nog geen studies zijn gedaan waar het type behandeling en de dosering van de individuele anti-MM-middelen is aangepast aan de mate van frailty. In de HOVON 123-studie, waarin patiënten ouder dan 75 jaar worden behandeld met bortezomib, wordt deze score onderzocht. Gezien het belang van functionele parameters in de CGA worden tevens de knijpkracht en de loopsnelheid gemeten om te onderzoeken of deze factoren nog beter het optreden van bijwerkingen ten gevolge van de therapie kunnen voorspellen. Tevens

worden een huidbiopt en een CT-scan verricht om *senescence markers* en de mate van sarcopenie vast te leggen. Markers voor senescence reflecteren de biologische leeftijd in plaats van de kalenderleeftijd. De expressie van een remmer van het cyclineafhankelijke kinase is zo'n marker kan worden onderzocht. Sarcopenie ofwel een lage spiermassa blijkt geassocieerd met effectiviteit en toxiciteit van geneesmiddelen. Ook voor de behandeling van oudere patiënten met MM moet de toekomst worden gezocht in therapie op maat in plaats van 'one size fits all'.

#### De leeftijdsgrens

Het is duidelijk dat de vooruitzichten van patiënten met DLBCL en MM door nieuwe vormen van behandeling sterk zijn verbeterd. Het is nog wel zo dat jongere patiënten hier meer van profiteren dan oudere patiënten. Dus wat voorbij moet gaan is de leeftijdsgrens in de behandeling van patiënten met een hematologische maligniteit, om vervolgens gebaseerd op resultaten van vragenlijsten, functionele testen en biologische parameters ook 'oudere mensen' een passende behandeling en een betere toekomst te bieden. ■

#### Contact

m.j.kersten@amc.uva.nl; s.zweegman@vumc.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl