



Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 26-05-26 03:07

Initiatiefnemer: NVvH

Autorisatiedatum: 2023-12-22

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de lymfoom werkgroep en de NVvH of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De lymfoom werkgroep is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerst-verantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype non-Hodgkin lymfoom, met een incidentie van circa 1250 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. De klinische presentatie wordt gekenmerkt door lymfadenopathie en met name bij de uitgebreidere stadia door malaise, gewichtsverlies en soms extranodale manifestaties als hepato-splenomegalie. De mediane leeftijd van presentatie van DLBCL is 65-70 jaar.

Doelgroep: internisten-hematologen, internisten-oncologen, radiotherapeuten, nucleair-geneeskundigen, radiologen, (hemato-)pathologen, verpleegkundigen, IKNL-consulenten etc.

Doelstelling: Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van diagnostiek, behandeling, respons evaluatie en follow-up van het DLBCL.

Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd volgend uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van diffuus grootcellig B-cel lymfoom [bij volwassenen]. Hierbij is beschreven wat de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden zijn met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten. De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal. Op de website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom, zoals internist-hematologen, internisten, radiologen, nucleair geneeskundigen, pathologen, klinisch chemici, huisartsen, oncologieverpleegkundigen en IKNL-consulenten.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom. De werkgroep leden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 3 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon.

Rinske Boersma, Amphia, Internist-Hematoloog

Rolf Brouwer, Reinier de Graaf Gasthuis, internist Hemato-oncoloog

Martine Chamuleau, Amsterdam UMC, Internist-Hematoloog

Djamila Issa, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Internist-Hematoloog

Marcel Nijland, UMCG, Internist-Hematoloog

Marjolein van der Poel, Maastricht UMC, Internist-Hematoloog

Tjeerd Snijders, Medisch Spectrum Twente, Internist-Hematoloog

Anne Arens, Radboud UMC Nijmegen, Nucleair geneeskundige, namens NvNG

Daphne de Jong, Amsterdam UMC, Patholoog, namens NVvP

Jan Mol, Stichting Hematon, Bestuurslid Hematon

P.G.N.J. Mutsaers, Erasmus MC Rotterdam, Internist-hematoloog/klinisch-immunoloog

Michelle Mohlmann, OLVG Oost, Internist-Hematoloog

Lara Böhmer, Hagaziekenhuis, Internist-Hematoloog

Aart Beeker, Spaarne Gasthuis, Internist Hemato-oncoloog

Jacoline Bromberg, Erasmus MC Rotterdam, Neuro-Oncoloog

Rogier Mous, UMC Utrecht (Cancer Center), Internist-Hematoloog

Wendy Stevens, Radboud UMC Nijmegen, Internist-Hematoloog

Pieterella Lugtenburg, Erasmus MC Rotterdam, Internist-Hematoloog

Monique Minnema, UMC Utrecht (Cancer Center), Internist-Hematoloog

Liane te Boome, Haaglanden MC, Internist-Hematoloog

Bastiaan Ta, Maastr (Maastricht), Radiotherapeut-oncoloog, namens LPRH

Jeanette Doorduijn, Erasmus MC Rotterdam, Internist-Hematoloog

Richard van der Maazen, Radboud UMC Nijmegen, Radiotherapeut, namens LPRH

Clara Klerk, Westfriesgasthuis/Dijklander Ziekenhuis, Internist-Hematoloog

Marie José Kersten, Amsterdam UMC, Internist-Hematoloog, namens NVvH

Jet Quarles van Ufford, Haaglanden Medische Centrum, Radioloog, namens NVvR

Josée Zijlstra, Amsterdam UMC, Internist-Hematoloog, namens NVvH

Belangenverklaringen

Belangenverklaringen

Alle werkgroep leden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Leden van de werkgroep mogen niet participeren in nationale adviesraden van farmaceutische bedrijven. De belangenverklaringen kunt u via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

| Naam | Belangen |
|------------------------|---|
| Aart Beeker | HOVON studies Industrie gesponsorde studies via HOVON |
| Anne Arens | Geen |
| Bastiaan Ta | Geen |
| Clara Klerk | Ten tijde van het schrijven van de huidige richtlijn neemt de afdeling Hematologie van het Dijklanderziekenhuis deel aan de HOVON 902, HOVON 152 en de HD21 |
| Daphne de Jong | Geen |
| Djamila Issa | Geen |
| Jacoline Bromberg | Geen |
| Jan Mol | Geen |
| Jeanette Doorduijn | Research grant Roche (HOVON 105) |
| Jet Quarles van Ufford | Geen |
| Lara Böhmer | Geen |
| Liane te Boome | Geen |
| Marcel Nijland | Research grant Roche (HOVON 151 studie) Research grant Takeda (Protonix/mab-imagina |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>Research grant Takeda (Brentuximab imaging studie)</p> <p>Research grant BMS (HOVON CC99282)</p> <p>Research grant Abbvie (HOVON 168)</p> |
| Marie José Kersten | <p>Wetenschappelijk onderzoek (klinische studies en translationeel onderzoek) wordt gefinancierd door KWF, EU, Roche, Takeda, Kite/Gilead, Novartis, Miltenyi Biotech, Astra Zeneca, Beigene.</p> |
| Marjolein van der Poel | <p>Geen</p> |
| Martine Chamuleau | <p>Gesponserde HOVON studies</p> <p>H152 BMS</p> <p>H902 Gilead</p> <p>Researchgrant GenMab, Gilead,Celgene/BMS, AbbVie</p> |
| Michelle Mohlmann | <p>Geen</p> |
| Monique Minnema | <p>Geen</p> |
| P.G.N.J. Mutsaers | <p>Geen</p> |
| Pieterella Lugtenburg | <p>Extern gefinancierd onderzoek: principal investigator van diverse HOVON studies voor de behandeling van patiënten met een agressief non-Hodgkin lymfoom. Hiertoe is financiële ondersteuning verkregen van KWF en farmaceutische industrie (Roche, Takeda en Servier)</p> |
| Richard van der Maazen | <p>Geen</p> |
| Rinske Boersma | <p>Geen</p> |
| Rogier Mous | <p>Geen</p> |
| Rolf Brouwer | <p>Geen</p> |
| Tjeerd Snijders | <p>Geen</p> |

| | |
|----------------|--|
| | |
| Wendy Stevens | Geen |
| Josée Zijlstra | Wetenschappelijk onderzoek (klinische studies en Imaging onderzoek) van JM Zijlstra wordt gefinancierd door KWF, Hanarth, Roche, Takeda en Gilead. |

Methode ontwikkeling en werkwijze

Methode ontwikkeling

Evidence based.

Werkwijze richtlijnwerkgroep

Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline, Cochrane [en, zo nodig, Embase]. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria.

Procedure herziening

Uiterlijk 2 jaar na verschijnen van deze richtlijn wordt door het bestuur van de lymfoom werkgroep en van de NVvH beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/ of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast is/wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van NVvH.

Samenvatting

Algemeen

Overzicht uitgangsvragen

Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten worden uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn. De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn.

Diagnostiek

- Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking DLBCL?
- Welk pathologisch onderzoek moet er verricht worden bij diagnose en bij recidief?
- Wat is de rol van FDG-PET (PET/CT) bij diagnose, respons monitoring tijdens en na behandeling en in follow-up?
- Hoe wordt het DLBCL gestadieerd?
- Welke prognostische factoren en risico-classificaties zijn er voor DLBCL?
- Wat is de waarde van een beenmergbiopsie bij patiënten met een bewezen DLBCL zonder aanwijzingen voor beenmergbetrokkenheid op FDG-PET/CT (negatieve PET)?

Behandeling

- Wat is standaardbehandeling voor patiënten met een nieuw gediagnosticeerd DLBCL en high-grade B-cel lymfoom (HGBL)?
- Hoe kan de belastbaarheid van oudere patiënten het beste ingeschat worden?
- Welke behandeladviezen geven we bij de oudere patiënt?
- Wat is de behandeling van voorkeur voor patiënten met recidief of refractair DLBCL <70 jaar?
- Welke behandelingsmogelijkheden zijn er voor een patiënt met een recidief DLBCL na R-CHOP indien deze niet in aanmerking komt voor autologe stamceltransplantatie (of recidief na autologe stamceltransplantatie)?
- Wat is de plaats van CD19 CAR T-celtherapie in de behandeling van agressief grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL)?
- Wanneer is er indicatie voor CZS profylaxe bij patiënten met een DLBCL?
- Hoe wordt CZS profylaxe bij patiënten met een DLBCL toegediend?
- Hoe lang moet de follow-up zijn van een DLBCL patiënt en welke onderzoeken moeten verricht worden?
- Wat is de rol van bestraling bij de behandeling van stadium I en beperkt stadium II DLBCL?
- Wat is de rol van radiotherapie indien na volledige behandeling bij de responsevaluatie nog PET-positieve lokalisaties aanwezig zijn?
- Wat is de rol van bestraling bij uitgebreide stadia DLBCL? Zijn 'bulky' lokalisaties van DLBCL en botlokalisaties van DLBCL waarbij de cortex is aangetast risicofactoren die bestraling rechtvaardigen?
- Wat is de rol van radiotherapie voor DLBCL in de autologe transplantatie setting?
- Wat is de rol van palliatieve radiotherapie bij DLBCL?

Diagnostiek

- **Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking DLBCL?**



Aanbevelingen: (SORT A)

De initiële diagnostiek bij het DLBCL bestaat uit:

1. anamnese en lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor orgaanfunctie met het oog op eventuele toxiciteit van de behandeling,
2. histologisch onderzoek van een lymfeklier of betrokken extranodale lokalisatie voor het stellen van de diagnose
3. aanvullend onderzoek ter stadiëring en risicoclassificatie en beoordeling orgaanfunctie.

Onderbouwing

De lymfoomdiagnose wordt gesteld op basis van de criteria van de meest recente WHO-classificatie.¹ De stadiëring gaat volgens de Ann Arbor en Lugano classificatie.²

Naast algemeen onderzoek gericht op de co-morbiditeit en conditie (WHO performance status, score met bijvoorbeeld lastmeter), dient er in de anamnese speciale aandacht besteed te worden aan symptomen die wijzen op orgaandysfunctie (m.n. cardiopulmonaal) en psychosociale omstandigheden.

Het lichamelijk onderzoek is gericht op het vaststellen van de grootte en lokalisatie van de lymfeklieren, aanwezigheid van hepato-splenomegalie en eventuele extranodale lokalisaties.

Aanvullend onderzoek is er verder op gericht om het stadium van de ziekte vast te stellen, respons op therapie te voorspellen, complicaties van de ziekte in kaart te brengen en eventuele actieve of chronische infecties (HIV, hepatitis B, C), die interfereren met de behandeling of kunnen verergeren door de behandeling met monoklonale antistoffen, te diagnosticeren.

Tabel 1 Samenvatting van de aanbevolen diagnostiek nadat de histologische diagnose is gesteld.

| | |
|-----------------------|---|
| Anamnese | Performance status, mentale fitheid, psychosociale omstandigheden |
| Lichamelijk onderzoek | Algemeen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor hart en longen, lymfeklieren, lever- en miltgrootte |
| Laboratorium | Hematologie en chemie: volledig bloedbeeld inclusief leukocytendifferentiatie, BSE, kreatinine, leverenzymen, glucose, albumine, LDH Serologie: hepatitis B, C, HIV Bij vrouwen in de fertile leeftijd zwangerschapstest Op indicatie: pro-BNP, troponine |
| Liquor diagnostiek | Op indicatie (zie specifieke uitgangsvraag) |
| Functieonderzoek | ECG Op indicatie: echocardiogram (antracyclines) |
| Beeldvorming | Bij diagnose: FDG-PET/CT-scan met een CT-scan met contrast van hals, thorax en abdomen |

Referenties:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). IARC Lyon 2017.
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059–3068.
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32(27):3048-58.

- Welk pathologisch onderzoek moet er verricht worden bij diagnose en bij recidief?



- Bij primaire diagnose:

Aanbeveling: (SORT A)

Volledige classificatie volgens de geldende WHO-classificatie op basis van histologisch onderzoek (excisie) van een

betrokken nodale of extranodale lokalisatie is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose DLBCL¹.

- Bij verondersteld recidief:

Aanbeveling: (SORT A)

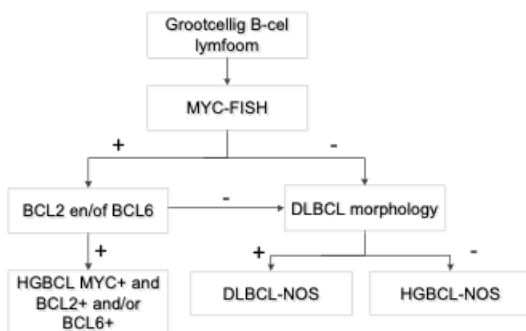
Histologische onderbouwing van recidief ziekte op basis van een excisie of biopt van een (meest) betrokken nodale of extranodale lokalisatie wordt aanbevolen¹.

Onderbouwing:

De primaire diagnose van alle subtypes maligne lymfoom, waaronder ook DLBCL, moet gesteld worden o.b.v. histologisch onderzoek, bij voorkeur een volledige lymfeklier of een ruim excisie- of incisiebiopt van een lymfeklier of extranodale tumorlokalisatie. Bij uitzondering (bijvoorbeeld acute medische situaties, zeer hoge leeftijd, zeer slecht bereikbare tumorlokalisaties) kan een dikke naald biopt (14G) volstaan. Cytologisch onderzoek is onvoldoende voor het stellen van een primaire diagnose².

De diagnose DLBCL wordt gesteld op basis van de criteria van de geldende WHO-classificatie. Daarvoor is adequate morfologische en immunohistochemische beoordeling noodzakelijk.

Voor de differentiatie met "agressief B-cel lymfoom met MYC en BCL2 en/of BCL6 translocatie" (DH/TH), een variant van agressief B-cel lymfoom, is het verrichten van FISH-onderzoek geïndiceerd. Voor volledige classificatie is MYC-FISH een inherent onderdeel van de primaire diagnostiek van agressief B-cel lymfoom, BCL2 en BCL6 FISH alleen bij positieve MYC-FISH. Hoewel de fusie partner van MYC (Ig-MYC versus non Ig-MYC) een belangrijke prognostische waarde lijkt te hebben, heeft dit nog geen invloed op de keuze van therapie³.



'Cell-of-origin' (COO) classificatie o.b.v. immunohistochemisch onderzoek is niet vereist als hieraan geen klinische consequenties verbonden worden. Als COO-markers verricht zijn, wordt dit in de microscopie vermeld, maar het wordt afgeraden COO-klasse in de conclusie te vermelden. Gen-expressie-gebaseerde COO-classificatie is maar beperkt mogelijk in Nederland en heeft daarmee geen plaats in de standaard diagnostiek.

Mutatie-onderzoek heeft (nog) geen consequenties voor behandelingsbeslissingen en wordt alleen op research-basis uitgevoerd.

Regionale expert-consultatie (bijvoorbeeld regionaal lymfoompanel) wordt geadviseerd voor het bevestigen van de primaire diagnose DLBCL.

Referentie:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition). IARC Lyon 2017.
2. Rutten EGM, de Jonge AV, Lam KH et al. Voors en tegens van dikke naald biopten in de diagnostiek van maligne lymfoom: expertopinie gebaseerd op gegevens uit de dagelijkse Nederlandse praktijk. NTVH 2021;18:110-17
3. Rosenwald A et al; Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell

• **Wat is de rol van FDG-PET (PET/CT) bij diagnose, respons monitoring tijdens en na behandeling en in follow-up?** ↑ ↓

◦ Bij stadiëring DLBCL:

Aanbeveling:

FDG-PET/ CT-scan aangevuld met een diagnostische CT-scan van de hals, thorax en abdomen met contrast dient onderdeel te zijn van de stadiering bij patiënten met een nieuw ontdekt DLBCL.^{1,2,3} (SORT A)

Referenties:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3068.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3048–3058
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Version 2.2019-March 6, 2019.

◦ Bij response bepaling tijdens behandeling:

Aanbeveling (tijdens behandeling):

In plaats van een interim CT-scan met contrast wordt aanbevolen een interim PET-low dose CT-scan te maken na 2 kuren R-CHOP om vroege response te evalueren, indien dit de keuze van therapie beïnvloedt. (SORT B).

Bij een negatieve Interim-PET/CT scan kan dit leiden tot de-escalatie van therapie.

De negatief voorspellende waarde van een interim-PET/CT is hoog (> 80%).^{4,5}

Bij positieve interim-PET wordt geadviseerd patiënt in een MDO te bespreken.

Een positieve PET met afname van FDG-aviditeit wordt geduid als een Partiele Metabole Remissie. In dat geval wordt geadviseerd de behandeling met R-CHOP voort te zetten.

Er is geen onderbouwing om therapie te escaleren op basis van een positieve interim FDG-PET-uitslagen^{6,7}, bij responderende ziekte (SORT A).

Een positieve PET zónder afname van FDG-aviditeit dan wel toename van intensiteit of aantal laesies wordt geduid als metabool stabiele ziekte of metabool progressieve ziekte.

In dat geval wordt geadviseerd na 2 kuren R-CHOP behandeling te staken en over te gaan op tweedelijns behandeling.

Bij patiënten met een stadium I-II DLBCL non bulky (<10 cm) en een negatieve interim PET-scan (Deauville score 1-3) kan gekozen worden voor totaal 4 kuren R-CHOP kuur in plaats van 3 kuren met additionele radiotherapie.⁶

Bij patiënten met een stadium II-IV ziekte en een negatieve interim PET-scan kan worden volstaan met totaal 6 R-CHOP kuren zonder 2 extra giften rituximab.⁷

Onderbouwing:

Uit een gerandomiseerde Fase-III studie⁷ en een meta-analyse van 8 internationale Fase-II en Fase-III studies met een interim-PET,⁴ waaronder de HOVON84 studie, bij in totaal 1692 de novo DLBCL patiënten bleek de NPV zowel bij i-PET2 als i-PET4 > 80% en de PPV variërend van 30-70% afhankelijk van tijdstip en response criteria. Het optimale moment voor een interim-PET blijkt derhalve na 2 kuren R-CHOP.

De stralingsbelasting van een PET met low-dose CT is lager dan de stralingsbelasting van een diagnostische CT-scan van hals, thorax en abdomen (7 mSv vs 13.2 mSv).⁸

Het achterwege laten van 2 giften Rituximab inclusief kosten dagbehandeling levert een forse besparing op die opweegt tegen de extra kosten van een PET-low dose CT-scan.⁹

| | |
|--------------|--|
| Beeldvorming | <p>Bij diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none">○ FDG-PET/CT-scan met een CT-scan met contrast van hals, thorax en abdomen <p>Bij interim evaluatie</p> <ul style="list-style-type: none">○ FDG-PET/low dose CT scan, indien dit keuze van vervolg behandeling stuurt <p>Einde behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none">○ FDG-PET/CT-scan, indien metingen van grootte van de lesies gewenst zijn, met diagnostische CT-scans |
|--------------|--|

Referenties:

4. Eertink JJ et al, Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients, Blood Adv 2021;5(9):2375-2384.

5. Burggraaff CN et al Predictive value of interim positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019 Jan;46(1):65-79.

6. Persky DO, Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001 J Clin Oncol 2020;38(26):3003-3011.

7. Dührsen U et al; Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2024-2034

8. Smith-Bindman et al. International variation in radiation dose for computed tomography examinations: prospective cohort study. BMJ 2019;364:K4931

9. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.

- Bij response monitoring na einde van behandeling:

Aanbeveling (na behandeling):

Het maken van een FDG-PET/CT na systemische behandeling van een DLBCL-patiënt wordt beschouwd als standaard zorg. (SORT A). Meestal volstaat een PET-low dose CT. Indien metingen van klieren van belang zijn dient ook een diagnostische CT-scan gemaakt te worden.

Het interval tussen de laatste chemotherapiekuur en de beoordeling van respons na behandeling dient bij voorkeur minimaal 4-6 weken te zijn.

Het interval tussen radiotherapie en beoordeling van respons na behandeling dient bij voorkeur tenminste 3 maanden te zijn. Dit om fout-positieve FDG-PET/CT-scan als gevolg van radiatie/inflammatie te voorkomen.

Consequentie negatieve PET-scan

De voorspellende waarde van een negatieve PET/CT na afloop van R-CHOP behandeling is groot ^{1,2} De 2-jaars

- Hoe wordt het DLBCL gestadieerd?



Aanbevelingen: (SORT A)

Stadiumindeling volgens de Lugano classificatie (tabel 1).

Tabel 1. Lugano criteria

| Stadium | Betrokkenheid | Extranodale (E) status |
|----------|---|---|
| Limited | | |
| I | 1 lymfeklier groep | 1 extranodale laesie zonder lymfeklier betrokkenheid |
| II | ≥2 lymfeklier groepen aan dezelfde kant van het diafragma | Stadium I of II door lymfeklier uitbreiding met beperkte dichtbij gelegen extranodale betrokkenheid |
| Advanced | | |
| III | Lymfeklieren aan beide kanten van het diafragma; Lymfeklieren boven het diafragma met milt betrokkenheid | Niet van toepassing |
| IV | Bijkomende niet aansluitende extranodale betrokkenheid | Niet van toepassing |

Onderbouwing:

In 2014 zijn nieuwe stadiëring en respons criteria (Lugano criteria) vastgesteld voor maligne lymfomen. In de Lugano criteria wordt sterk aanbevolen voor aanvang van therapie een FDG-PET scan te maken. ¹

Referenties:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059–3068.

- Welke prognostische factoren en risico-classificaties zijn er voor DLBCL?



Voor prognostische doeleinden dient de IPI (International Prognostic Index) en aalPI (age-adjusted International Prognostic Index) berekend te worden (tabel 2).

Ter bepaling van het risico op een CNS recidief wordt de CNS-IPI berekend (tabel 2). 12% van de patiënten heeft een hoog CNS-IPI risico. Bij deze patiënten dient CNS profylaxe overwogen te worden⁵. (zie uitgangsvraag pag 45)

Tabel 2. Prognose.

| | |
|--|--|
| Prognostisch ongunstige factoren IPI: | <p>Leeftijd > 60 jaar</p> <p>LDH > 1 x normaal</p> <p>Performance status \geq 2</p> <p>Stadium III of IV</p> <p>> 1 extranodale lokalisatie</p> <p>Nier en/of bijnier betrokkenheid (alleen CNS-IPI)</p> |
| IPI: | |
| Laag risico | 0 of 1 risicofactor |
| Laag intermediair risico | 2 risicofactoren |
| Hoog intermediair risico | 3 risicofactoren |
| Hoog risico | 4 of 5 risicofactoren |
| "Age adjusted" IPI (aaIPI) NB geen punten voor extranodale lokalisaties; leeftijd vervalt | |
| Laag risico | Geen risicofactor |
| Laag intermediair risico | 1 risicofactor |
| Hoog intermediair risico | 2 risicofactoren |
| Hoog risico | 3 risicofactoren |
| CNS IPI: | |
| Laag | 0-1 risico factor |
| Intermediair risico | 2-3 risico factoren |

Hoog risico

4-6 risico factoren

Onderbouwing:

De IPI score is ook in het rituximab tijdperk nog onderscheidend voor kans op remissie en overleving. ¹⁻⁴

Referenties:

1. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373-2380.
2. The international Non-hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 329: 987-994.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5): 1857-1861.
4. Nievelstein RAJ, Schaeffer-Prokop C, Heggelman BGF, et al. Aanbevelingen voor standaardisatie van aanvraag, uitvoering en verslaglegging van CT-beeldvorming in het kader van FDG-Pet/CT onderzoeken bij patiënten met een maligne lymfoom. *NTvH* 2013; 10: 15-24.
5. Schmitz N et al; CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016 Sep 10;34(26):3150-6

- **Wat is de waarde van een beenmergbiopsie bij patiënten met een bewezen DLBCL zonder aanwijzingen voor beenmergbetrokkenheid op FDG-PET/CT (negatieve PET)?**



Aanbevelingen:

1. Indien de FDG-PET/CT aanwijzingen laat zien voor beenmergbetrokkenheid, kan beenmergbiopsie achterwege worden gelaten.
2. Indien de FDG-PET/CT geen aanwijzingen laat zien voor beenmergbetrokkenheid (negatieve PET), wordt aangeraden een beenmergbiopsie te doen indien dit consequenties heeft voor de prognose en/of het te voeren beleid (zelden het geval).

Onderbouwing:

Bij DLBCL is het van therapeutisch en prognostisch belang om te weten of er sprake is van beenmergbetrokkenheid. De gouden standaard was tot recent nog het beenmergbiop. Recente studies, publicaties en guidelines suggereren echter dat in alle of in ieder geval de meeste gevallen, het beenmergbiop achterwege gelaten kan worden indien er een FDG-PET/CT gemaakt is.¹⁻⁷

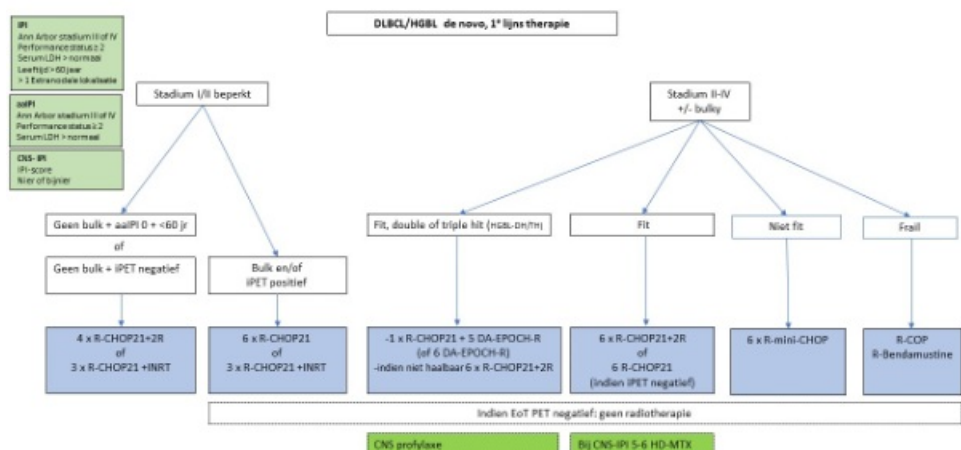
Referenties:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
2. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jul;174(1):43-56.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
4. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. J Nucl Med 2013;54(8):1244-50.
5. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(3):565-74.
6. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. Ann Oncol 2016;27(6):1095-9.
7. El Karak F, Bou-Orm IR, Ghosn M, et al. PET/CT Scanner and Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. PLoS One 2017;12(1):e0170299.

Behandeling 1e lijn

- Wat is standaardbehandeling voor patiënten met een nieuw gediagnosticeerd DLBCL en high-grade B-cel lymfoom (HGBL)? ↑ ↓

Nieuwe aanbeveling:



Onderbouwing:

Stadium I/II beperkt, zonder bulk, < 60 jaar en aalPI 0

4x R-CHOP21 + 2R

of

3x R-CHOP21 + involved node radiotherapie

De fase III FLYER studie heeft laten zien dat bij patiënten met aalPI 0, <60 jaar (zonder bulk) 4x R-CHOP21 + 2R even effectief en minder toxisch is dan 6x R-CHOP21.¹ Op grond hiervan heeft dit schema met beperkte chemotherapie en zonder radiotherapie nu de voorkeur.

Eventueel kan ook gekozen worden voor 3x R-CHOP + involved node radiotherapie³

Stadium I/II beperkt, zonder bulk, alle leeftijden, PET-gestuurd

4x R-CHOP21 (indien iPET negatief)

of

3x R-CHOP21 + involved node radiotherapie

De keuze van therapie is afhankelijk van de verwachte toxiciteit van de radiotherapie (lokalisatie, grootte bestralingsveld) versus de verwachte toxiciteit van antracyclines.

Indien de voorkeur uitgaat naar omissie van radiotherapie, kan er worden volstaan met 4x R-CHOP21 kuren mits de interim PET-scan na 2 kuren negatief is². In geval van een positieve interim PET-scan wordt behandeling met 6 kuren R-CHOP21 geadviseerd.

Twee retrospectieve studies laten zien dat de combinatie van R-CHOP met Involved Node RT qua effectiviteit en toxiciteit vergelijkbaar is met Involved Field RT^{6,7}, waardoor de voorkeur uitgaat naar involved node radiotherapie.

Stadium I/II beperkt, bulk

Bij patiënten met bulk wordt aangeraden te behandelen als een stadium 2-4 ziekte middels 6x R-CHOP21.

Het weglaten van 2R na 6x R-CHOP21 was veilig in de MInT trial⁵, met als kanttekening dat dit alleen bij patiënten <60 jaar was. De werkgroep is van mening dat bij beperkte ziekte de 2 extra giften rituximab ook bij patiënten boven de 60 jaar weggelaten kunnen worden.

Indien niet 6x R-CHOP21 niet haalbaar vanwege toxiciteit, overweeg dan 3x R-CHOP21 + INRT³.

Stadium II-IV

Geen double of triple hit lymfoom

6x R-CHOP21 (+ 2R)

Alternatief: 6x R-CHOP14 (+ 2R)

Overwegingen om voor 3-wekelijks schema te kiezen

In 2004, in het pre-rituximab tijdperk, publiceerde Pfreundschuh een significant betere overall survival voor patiënten >60 jaar met CHOP 1x per 14 dagen versus CHOP 1x per 21 dagen (5-jaar OS 53.3% en 40.6% respectievelijk).¹⁰ Waarschijnlijk is

Double en triple hit HGBL (DH/TH HGBL):

1x R-CHOP 21 en 5x DA-EPOCH-R met CNS profylaxe (of 6x DA-EPOCH-R indien bij diagnose DH/TH bekend is)

of

–6 x R-CHOP met lenalidomide (R2CHOP) met CNS profylaxe

Alternatief: 6x R-CHOP21 met CNS profylaxe

Patiënten met een *MYC* en *BCL2* en/of een *BCL6* translocatie (DH en TH HGBL) hebben een slechtere prognose na behandeling met R-CHOP dan patiënten zonder translocaties.²¹⁻²³ Intensievere chemotherapie schema's geven een hoger CR percentage en langere PFS.²³⁻²⁵ Patiënten met een DH en TH lymfoom hebben een hogere kans op CNS recidief waarvoor bij alle patiënten CNS profylaxe geadviseerd wordt.²³

Buiten studieverband wordt DA-EPOCH-R met CNS profylaxe geadviseerd; dit schema geeft het hoogste CR percentage en langere PFS (geen OS voordeel).²²⁻²⁴ Dit schema is ook prospectief geëvalueerd en resulteerde in een 4-jaars EFS van 71% en OS van 77% (ook SH patiënten werden geïncludeerd).²⁶

Data van de HOVON 130 studie, waarin SH/DH/TH patiënten 6x R-CHOP + 2R met lenalidomide kregen, laten vergelijkbare overlevingsresultaten zien (mFU 25.4 maanden, 2-jaars estimate OS 73%, PFS 75% (34 patiënten at risk)). Langere FU data laten 2-jaars OS van 74% zien (60 patiënten at risk) met een betere overleving vergeleken met een propensity based gematchte controle groep uit de HOVON 900. R2CHOP heeft als voordeel dat het een poliklinisch schema is.²⁷ Add-on vergoeding van lenalidomide voor DH/TH lymfoom is goedgekeurd (lenalidomide 15 mg, dag 1-14 Cyclus 1-6). Bij R2CHOP wordt groeifactor en tromboseprofylaxe geadviseerd.

Indien DA-EPOCH-R te toxisch wordt geacht, kan 6x R-CHOP21 met CNS profylaxe gegeven worden. Er is geen evidence om in complete remissie te consolideren met een autologe stamceltransplantatie.⁸

NB1 In de nieuwste WHO classificatie worden patiënten met een *MYC* en *BCL6* translocatie (*MYC/BCL6* DH) op biologische gronden als een aparte entiteit beschouwd.⁹ De klinische studies waarin de *MYC/BCL6* DH patiënten apart geanalyseerd zijn, zijn niet eenduidig, maar de meeste series laten een slechtere prognose van deze patiënten op standaard behandeling zien¹⁰⁻¹⁴. Op grond hiervan wordt voor deze patiënten vooralsnog behandeling conform *MYC/BCL2* DH geadviseerd.

NB2 Dubbel expressors (hoge *MYC* en *BCL2* eiwitexpressie), DH/TH stadium I en single hit (SH) *MYC* positieve patiënten lijken geen significant slechtere prognose te hebben na behandeling met R-CHOP; voor deze patiënten wordt 6x R-CHOP21 zonder CNS profylaxe geadviseerd.^{23,29-31}

Referenties:

1. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;394(10216):2271-81.
2. Persky DO, Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001J *Clin Oncol* 2020;38(26):3003-3011. *JCO*, 2020
3. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
4. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, et al. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2997-3004.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1013-22.
6. Verhappen MH, Poortmans PM, Raaijmakers E, Raemaekers JM. Reduction of the treated volume to involved node

- radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2013;109(1):133-9.
7. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012;118(17):4156-65.
 8. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379-91.
 9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-16.
 10. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
 11. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):525-33.
 12. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817-26.
 13. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):649-62.
 14. Younes A. A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) ASH 2018 abstract 784; 2018.
 15. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol* 2016;12(13):1553-63.
 16. Sehn L, Culligan DJ, Gironella M, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. *Blood* 2018;ASH 2018(132):783.
 17. Wasterlid T, Biccler JL, Brown PN, et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma – A Nordic Lymphoma Group population-based study. *Ann Oncol* 2018.
 18. Issa DE et al. A population-based study on different regimens of R-CHOP in patients with newly diagnosed DLBCL in The Netherlands *Leuk Lymphoma* 2021 Mar;62(3):549-559et
 19. Duhresen U, Muller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(20): 2024-2034
 20. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in previously untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351-363
 21. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117(8):2319-31.
 22. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3360-5.
 23. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166(6):891-901.
 24. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124(15):2354-61.
 25. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170(4):504-14.
 26. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5(12):e609-e17.
 27. Chamuleau MED, Burggraaff CN, Nijland M, et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. *Haematologica* 2019.
 28. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First

Complete Remission. J Clin Oncol 2017;35(20):2260-7.

29. Rosenwald AL and Maucort-Boulch D. Prognostic Significance of MYC Single, Double, Triple Hit and MYC-Translocation Partner Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma – a Study By the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium (LLBC). Blood 2018;132:344.
30. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. J Clin Oncol 2012;30(28):3452-9.
31. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. Blood 2017;129(3):280-8.

- Hoe kan de belastbaarheid van oudere patiënten het beste ingeschat worden?



Advies

Er is geen uniforme consensus over het beste instrument ter evaluatie van de fitheid van oudere patiënten met een DLBCL. Ondanks het ontbreken van robuuste data, kan een inschatting van fitheid voor therapie gemaakt worden op basis van de simplified geriatric assessment (sGCA) welke een combinatie is van de ADL, IADL, CIRS-G scores en leeftijd. Dit model onderscheidt de volgende 3 groepen: fit, niet fit en kwetsbaar, welke gebruikt kunnen worden in de keuze van systeemtherapie.

TABLE 1. Criteria for sGA Assessment

| Criteria | Fit | | Unfit | | Frail | |
|----------|------------------------------|--|--------------------------------|--|------------------------------|--|
| ADL | ≥ 5 ^a | | < 5 ^a | | 6 ^a | |
| IADL | ≥ 6 ^a | | < 6 ^a | | 8 ^a | |
| CIRS-G | 0 score = 3-4, ≤ 8 score = 2 | | ≥ 1 score = 3-4, > 8 score = 2 | | 0 score = 3-4, < 5 score = 2 | |
| Age | < 80 | | < 80 | | ≥ 80 | |

Abbreviations: ADL, activities of daily living; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; IADL, instrumental ADL; sGA, simplified geriatric assessment.

^aNumber of residual functions.

Toelichting

Hoewel er verschillende geriatrische evaluatie-instrumenten beschikbaar zijn om de fitheid van oudere patiënten te beoordelen, worden deze in de routinepraktijk niet op grote schaal toegepast. Uitgebreide geriatrische beoordelingen zijn meestal tijdrovend, vereisen vaak een geriater of gespecialiseerd verpleegkundige en zijn niet gevalideerd om de behandeling op te sturen. Bovendien zijn de meeste van deze historisch gebruikte beoordelingen statisch en meten zij niet of de behandeling resulteert in terugkeer van de vitaliteit.¹

Simplified comprehensive geriatric assessment

De Fondazione Italiana Linfomi heeft een prognostische index gedefinieerd en gevalideerd, de elderly prognostic index (EPI), gebaseerd op een vereenvoudigde geriatrische beoordeling (sCGA) in combinatie met leeftijd, specifiek voor patiënten die voor agressief lymfoom worden behandeld.² De sGCA is een model dat op basis van 4 variabelen (ADL, IADL, CIRS-G en leeftijd) 3 groepen onderscheidt: fit, niet fit en kwetsbaar (frail). Wanneer sCGA werd geïntegreerd met leeftijd < of > 80 jaar, was de OS in de verschillende groepen significant verschillend.

ADL-score

Bij de Katz activities of daily live (ADL) score wordt aan 6 handelingen 1 punt toegekend.

IADL-score

Bij de Lawton instrumental activities of daily living (IADL) wordt aan 8 activiteiten een punt toegekend.

| | |
|---------------------------|-------------------|
| ADL activiteiten | IADL activiteiten |
| Hulp bij baden of douchen | Telefoneren |
| | |

| | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hulp bij aankleden | Winkelen |
| Hulp bij toiletgang | Eten klaarmaken |
| Gebruik van incontinentie materiaal | Huishoudelijke taken |
| Hulp bij transfer van bed naar stoel | Was- en strijkgoed |
| Hulp bij eten | Gebruik maken van (openbaar) vervoer |
| | Afhandelen medicatie gebruik |
| | Afhandelen financien |

Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics

Bij de Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRSG) wordt op 14 domeinen het functioneren ingeschat op een schaal van 0 tot 5: 0 = geen beperking; 1 = mild probleem; 2 = matig probleem dat 1^{ste} lijn therapie nodig maakt; 3 = ernstig of chronisch probleem; 4 = zeer ernstig probleem

| CIRS-G domeinen | | |
|-----------------|-----------------------------|----------------------------|
| Hart | Bovenste tractus digestivus | Spier en bewegingsapparaat |
| Vasculair | Onderste tractus digestivus | Neurologisch |
| Hematopoeitisch | Lever | Endocrien |
| Respiratoir | Nieren | Psychiatrisch |
| KNO en ogen | Urogenitaal | |

Referenties:

1. Lin RJ, Behera M, Diefenbach CS, Flowers CR. Role of anthracycline and comprehensive geriatric assessment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; Blood 2017 Nov 16;130(20):2180-2185
2. Merli F, et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi; J Clin Oncol 2021 Apr 10;39(11):1214-1222

- Welke behandeladviezen geven we bij de oudere patiënt?



Advies

- Fitte oudere patiënt: 6x R-CHOP21
- Niet fitte oudere: 6x mini-R-CHOP21 met eventueel dosis escalatie
- Kwetsbare oudere: 4-6x mini-R-CHOP, eventueel R-COP of R-Bendamustine.

Toelichting

Bij oudere patiënten zijn er verschillende therapeutische opties. Hoewel R-CHOP het meest effectieve schema is en bij geselecteerde patiënten tot op hoge leeftijd gegeven kan worden^{1,2}, zal de keuze van therapie afhangen van de fitheid van patiënt. Bij fitte oudere patiënten die behandeld worden met R-CHOP zal dosis de-escalatie afhangen van de geobserveerde toxiciteit.

Bij patiënten die niet fit zijn is het redelijk om te streven naar een cumulatieve antracycline dosering van 50-75% van de cyclofosfamide en doxorubicine en aanpassing van de dosering vincristine en prednisolon.³ Hoewel de 2-jaars overleving van patiënten behandeld met R-mini-CHOP met 59% tov de totale populatie 20% lager ligt wordt het in zijn algemeenheid goed verdragen lager.⁴

| Comparison of dosing in R-CHOP and R-mini-CHOP | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------|
| | R-CHOP | R-mini-CHOP |
| Rituximab | 375mg/m ² d1 | 375mg/m ² d1 |
| Cyclophosphamide | 750mg/m ² d1 | 400mg/m ² d1 |
| Doxorubicine | 50mg/m ² d1 | 25mg/m ² d1 |
| Vincristine | 1.4mg/m ² (cap 2mg) d1 | 1mg |
| Prednisolon | 100mg d1-5 | 40mg/m ² d 1-5 |

Bij kwetsbare ouderen dient een afweging gemaakt te worden of gestart wordt met R-mini-CHOP, maar alternatieve opties zijn R-COP, R-Gemox, R-Bendamustine en R-Bendamustine.⁵⁻⁶ Uit IKNL data blijkt dat 35% van de patiënten >75 jaar niet meer start met systeemtherapie (data IKNL).

| Treatment options for elderly patients unfit for R-CHOP | | | | | |
|---|---------------|-------------|---------------|----------------|-----------------|
| | R-COP | R-Gemox | R-Benda | R-mini-CHOP | R-CHOP |
| Author | Laribi et al. | Shen et al. | Storti et al. | Peyrade et al. | Wieringa et al. |

| | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|-------|
| Year | 2016 | 2018 | 2018 | 2011 | 2013 |
| N | 43 | 60 | 49 | 150 | 154 |
| Age | > 80 | 75 | > 70 | > 80 | 61-80 |
| IPI-score 4-5 (%) | 50 | 26 | 57 | 40 | 19 |
| CR (%) | 37 | 47 | 53 | 62 | 67 |
| 2-year OS | 37 | 72 | 53 | 59 | 67 |

Wat is het advies bij patiënten met een cardiale voorgeschiedenis?

Voor patiënten die een cardiale dysfunctie hebben (LVEF \leq 45%, hartfalen NYHA klasse 2 of een coronair infarct) wordt behandeling met volle dosis antracyclines ontraden. Bij deze patiënten kan doxorubicine vervangen worden door etoposide.

| Agent | Dose/day | Route of administration | Days |
|-----------|-----------------------|-------------------------|------|
| Etoposide | 50 mg/m ² | i.v. | 1 |
| Etoposide | 100 mg/m ² | oral | 2-3 |

Welke speciale voorzorgsmaatregelen zijn nodig bij oudere patiënten?

Pre fase prednisolon

Voor start van R-(mini)-CHOP wordt bij niet fitte en of oudere patiënten een prefase met steroïden geadviseerd (5 dagen prednisolon, 60 – 100 mg/dag).⁷

G-CSF

Ondersteuning met G-CSF wordt in ieder geval geadviseerd bij de 1ste cyclus (PEG-filgrastim 6 mg s.c. op dag 2 van de cyclus).

Hydrocortisone

Voor patiënten die ernstige vermoeidheid ervaren na staken van de prednisolon, kan hydrocortison worden voorgeschreven (20 mg in de morgen en 10mg in de avond).

Referenties:

1. Boslooper K et al. Treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone is beneficial

but toxic in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based cohort study on treatment, toxicity and outcome. *Leuk Lymphoma* 2014;55(3):526-32

2. Wieringa A et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;165(4):489-96
3. Spina M et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist* 2012;17(6):838-46
4. Peyrade F et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):460-8
5. Laribi K et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(10):1705-14
6. Storti S et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2018;103(8):1345-1350
7. Pfreundschuh M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-16

Behandeling 2e lijn, geschikt voor autologe stamceltransplantatie

- Wat is de behandeling van voorkeur voor patiënten met recidief of refractair DLBCL <70 jaar?



Aanbeveling:

Re-inductie therapie met R-DHAP of R-GDP gevolgd door BEAM en autologe stamceltransplantatie bij de fitte patiënt met responsieve ziekte. (SORT A)

Onderbouwing:

Patiënten met een recidief of refractaire ziekte van het DLBCL hebben een prognose van enkele maanden zonder behandeling. Patiënten met primair refractaire ziekte hebben een mediane overleving van 6.3 maanden indien 2^e lijnsterapie wel wordt gestart. Patiënten met recidief DLBCL en tijdens 2^e lijns behandeling chemosensitieve ziekte hebben een ziektevrige overleving van 30-60%.^{1,2}

Patiënten komen in principe in aanmerking voor hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie tot de leeftijd van 70 jaar (SORT B). Vanaf 70 jaar is het een individuele beslissing, op basis van co-morbiditeit (SORT B).³ De non-relapse mortality blijkt rond de 7% zijn in een retrospectieve studie.

Fitte patiënten komen in aanmerking voor hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Voor minder fitte patiënten is het een individuele beslissing.

Indeling fitheid op klinische gronden (SORT C).

| | |
|------------|--|
| Fit | Patiënten zonder co-morbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70) |
| Minder fit | Patiënten met enige co-morbiditeit; WHO 0-2* |
| Niet fit | Patiënten met ernstige co-morbiditeit; WHO 3-4* |

* indien niet veroorzaakt door ziekteactiviteit (cytopenie, lymfadenopathie, B-symptomen)

Re-inductie therapie:

Er zijn drie gerandomiseerde studies verricht, R-DHAP versus R-ICE en R-DHAP versus R-GDP, R-DHAP versus O-DHAP (SORT A).⁴

Table I. Salvage chemotherapy regimens in randomized studies for DLBCL [Gisselbrecht *et al*, 2010 (CORAL study); Crump *et al*, 2014 (LY12 study); van Imhoff *et al*, 2017 (ORCHARRD study)].

| Salvage induction | N | RR | Transplant rate | PFS |
|-------------------|-----|-----|-----------------|-------------|
| R-ICE | 202 | 64% | 51% | 3-year: 31% |
| R-DHAP (CORAL) | 194 | 63% | 55% | 3-year: 42% |
| (R)-DHAP (LY12) | 304 | 45% | 49% | 3-year: 28% |
| (R)-GDP | 306 | 44% | 52% | 3-year: 28% |
| R-DHAP (ORCHARRD) | 223 | 42% | 37% | 2-year: 26% |
| O-DHAP (ORCHARRD) | 222 | 38% | 33% | 2-year: 24% |

(R)-GDP, (rituximab)-gemcitabine, dexamethasone, cisplatinum; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; O-DHAP, Ofatumumab- dexamethasone, cytarabine, cisplatin; PFS, progression-free survival; R-DHAP, rituximab-dexamethasone, cytarabine, cisplatin; R-ICE, rituximab-ifosfamide, etoposide, carboplatin; RR, relative risk.

Re-inductie therapie met R-ICE en R-DHAP geven dezelfde uitkomst: ORR 63%, CR 38% (SORT A).⁵ Er wordt geen verschil gezien in 3-jaars EFS (26% vs 35%) en OS (47% vs 51%), mogelijk is R-DHAP beter voor GCB lymfomen.

Re-inductie therapie met R-GDP en R-DHAP, geven dezelfde uitkomst in ORR, EFS en OS (SORT A).⁶ R-GDP is minder toxisch en kan poliklinisch worden gegeven.

Re-inductie met ofatumumab-DHAP is niet beter dan rituximab-DHAP gevolgd door autologe stamceltransplantatie (SORT A).⁷

De 2-jaars EFS (16% vs 18%) en de OS (38% vs 41%) zijn niet significant verschillend.

R-DHAP

| | |
|--------------|--|
| Rituximab | 375 mg/m ² dag 1 |
| Dexamethason | dexamethason 40 mg i.v. of oraal dag 1-4 |
| Cisplatine | 100mg/m ² dag 2 dag 2 |
| Cytarabine | 2d 2000mg /m ² dag 3 |

R-GDP

| | |
|--------------|--|
| Rituximab | 375mg/m ² i.v. dag 1 |
| Gemcitabine | 1000 mg/m ² i.v. dag 1 en 8 |
| Dexamethason | dexamethason 40 mg i.v. of oraal dag 1-4 |

| | |
|------------|--|
| Cisplatine | cisplatine 75 mg/m ² i.v. dag 1 |
|------------|--|

Overige re-inductie schema's:

| | |
|----------|---|
| R-ICE | Rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide |
| R- DHAC | Rituximab, dexamethason, cytarabine, carboplatine Bij nierinsufficiëntie of verminderde LVEF |
| R-VIM | Rituximab, etoposide, ifosfamide, methotrexaat |
| R-Gem OX | Rituximab, gemcitabine, oxaliplatine |

Conditioneringsschema pre-autologe stamceltransplantatie

Het meest gebruikte conditionering schema pre-autologe stamceltransplantatie is BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan). Een vergelijkende retrospectieve studie van de EBMT laat zien dat TEAM (thiotepa i.p.v. carmustine) geen significant verschil laat zien in effectiviteit (SORT B).⁸

Onderhoudstherapie rituximab post-transplantatie

Er is geen indicatie voor onderhoudsbehandeling rituximab na autologe stamceltransplantatie, dit is uitgezocht in een gerandomiseerde studie (SORT A).⁹

Referenties:

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800-1808.
2. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540–1545.
3. [Sun L](#), [Li S](#), [El-Jawahri A](#), et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis. [Oncologist](#) 2018;23(5):624-630.
4. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. [How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma](#). *Br J Haematol* 2018;182(5):633-643.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
6. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-6.
7. [Van Imhoff GW](#), [McMillan A](#), [Matasar MJ](#), et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017;35(5):544-551.
8. Sellner L, Boumendil A, Finel, H, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:212–218.

9. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4462-4469.

Behandeling 2e lijn, niet geschikt voor autologe stamceltransplantatie, of recidief na autologe stamceltransplantatie.

- Welke behandelingsmogelijkheden zijn er voor een patiënt met een recidief DLBCL na R-CHOP indien deze niet in aanmerking komt voor autologe stamceltransplantatie (of recidief na autologe stamceltransplantatie)? ↑ ↓

Het recidief dient histologisch bevestigd te worden. Er kan sprake zijn van een andere ziekte, zoals sarcoïdose, tuberculose of een carcinoom. Ook kan er een verandering zijn opgetreden in het type lymfoom, hetgeen gevolgen kan hebben voor de keuze van behandeling.

Voor patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor re-inductie chemo-immunotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie, zijn er in het algemeen geen curatieve mogelijkheden voor behandeling. De behandeling zal gericht zijn op goede palliatie en zo mogelijk behoud van kwaliteit van leven. Soms zal ook in overleg met de patiënt gekozen worden om niet te behandelen. Er is geen standaard therapie. De lymfoom werkgroep is van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet. Er zijn nieuwe middelen in ontwikkeling. Het is daarom zinvol met een van de academische centra te overleggen of er mogelijkheden zijn voor een studie. Kijk tevens op www.HOVON.nl/werkgroepLLPC. De mediane overleving voor deze patiënten is 6-12 maanden.

Voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie zijn momenteel 2 geregistreerde CAR T-celtherapieën: tisa-cel en axi-cel. In Nederland zijn meerdere studies met CAR T-cellen open voor deelname. Ondanks dat er nog geen langdurige follow-up is, zijn er patiënten die al zeer lang in remissie zijn na een infusie van CAR T-cellen (zie Uitgangsvraag CAR T-cel therapie)

Er zijn diverse mogelijkheden voor palliatieve behandeling met chemo-immunotherapie. In Nederland is veel ervaring met het R-PECC regime (rituximab, chloorambucil, lomustine, etoposide, prednison). In Duitsland en Frankrijk wordt vaak een combinatie van gemcitabine en oxaliplatine met rituximab toegepast. Andere mogelijkheden zijn rituximab-bendamustine en rituximab-lenalidomide. Zie tabel 1 voor diverse behandelregimes, responspercentages en mediane PFS en OS. De keuze van behandeling zal afhankelijk zijn van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen en potentiële toxiciteit (SORT C). Pixantrone is als monotherapie geregistreerd voor 3^{de} of 4^{de} lijns behandeling. In de Pivotal studie werd een ORR van 41% bereikt, de responsduur bedroeg echter slechts 5.7 maanden.¹⁰

Recent is registratie en vergoeding verkregen voor de combinatie polatuzumab vedotin met rituximab-bendamustine. In een gerandomiseerde fase 2 studie gaf dit in vergelijking met rituximab-bendamustine een significante winst in de totale overleving (Tabel 1) van 12.4 mnd vs 4.7 maanden ten opzichte van behandeling met Bendamustine-rituximab¹¹.

In een multicenter fase 2 studie werden patiënten met R/R DLBCL die niet geschikt waren voor autologe stamceltransplantatie behandeld met tafasitamab in combinatie met lenalidomide. Patiënten met primair refractaire ziekte of met double/triple hit lymfoom werden ge-excludeerd. Er werd een ORR gevonden van 58%, mediane OS 33.5 maanden en mediane PFS 11.6 maanden¹⁵.

De combinatie tafasitamab met lenalidomide wordt niet opgenomen in het basispakket van de zorgverzekering en is daarom niet beschikbaar in Nederland.

Daarnaast kan ook palliatieve radiotherapie overwogen worden (SORT C).

Table 1. Regimens for patients ineligible for transplant: selection of prospective studies in DLBCL

| Reference | Patients subsets | Treatment | No pts | Response rates | Survival |
|-----------|------------------|-----------|--------|----------------|----------|
|-----------|------------------|-----------|--------|----------------|----------|

| | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|---|----|---|---|
| Chao et al. ¹ | relapsed | CEPP (B) 6 cycles | 61 | CR 30%, PR 30% | median PFS 7 months median OS 12 months |
| Lopéz et al. ² | relapsed, refractory | GEMOX-R 6-8 cycles | 32 | CR 34%, PR 9% | median OS 9.1 months 1-yr PFS 29% 1 yr OS 41% |
| Corazzelli et al. ³ | Relapsed, refractory | GEMOX-R 6 cycles | 17 | CR 47%, PR 12% | NS |
| Mounier et al. ⁴ | Relapsed, refractory | GEMOX-R 8 cycles | 49 | after 4 cycles CR 44%, PR 17% end of treatment CR 38%, PR 8% | median PFS 5 months 5 yr PFS 13% 5 yr OS 14% |
| Ohmachi et al. ⁵ | Relapsed, refractory | R-bendamustine 6 cycles | 59 | CR 37%, PR 25% | median PFS 6.7 months |
| Vacirca et al. ⁶ | Relapsed, refractory | R-bendamustine 6 cycles | 59 | CR 15%, PR 30% | median PFS 3.6 months |
| Lugtenburg et al. ⁷ | Relapsed, refractory | R-PECC | 61 | after 4 cycles CR 23%, PR 28% | Median PFS 9 months |
| Czuczman et al. ⁸ | Relapsed, Refractory ≥ 3th line | Lenalidomide 1 dd 25 mg D1-D21 g 28 daysq | 51 | CR 10%, PR 17% | Median PFS 3.5 months |
| Zinzani, PL, et al. ⁹ | Relapsed, refractory | R-lena 4 x , Lena maint 8 x R D1 + D21, | 23 | ORR 35% CR 35% after maintenance | Median duration CR 5 yrs |

| | | | | | |
|------------------------------------|---|--|-----|----------------|---|
| | | lena 1 dd 20 mg q 28 days | | | |
| Pettengell et al. ¹⁰ | Relapsed, Refractory 3th, 4th, 5th line | pixantrone | 64 | CR 23%, PR 18% | median PFS 5.7 months |
| Sehn et al. ¹¹ | Relapsed, refractory ≥ 2 nd line | Polatuzumab vedotin + R- bendamustine vs R- bendamustine | 113 | CR 40% vs 18% | Median PFS 11.1 months vs 7.7 months Median OS 12.4 months vs 4.7 months |

Referenties:

1. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.
2. Lopéz A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory / relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.
3. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.
4. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
5. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of bendamustine plus Rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-2109.
6. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409.
7. Lugtenburg PJ, Zijlstra JM, Doorduijn JK, et al. Rituximab-PECC induction followed by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation in relapsed or refractory DLBCL patients who are ineligible for or have failed ASCT: results from a phase II HOVON study. *Br J Haematol* 2019;187(3):347-355.
8. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, et al. A Phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23: 4127-4137.
9. Zinzani PL, Pellegrini C, Argnani L, et al. Prolonged disease-free survival in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients treated with lenalidomide plus rituximab. *Haematologica* 2016; 101: e385-e386.
10. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:696-706
11. Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165

Indicaties voor CAR T-cel therapie

- Wat is de plaats van CD19 CAR T-celtherapie in de behandeling van agressief grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), ↑ ↓

inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL)?

Aanbeveling(en)

1. Behandeling van recidief/refractair DLBCL vindt bij voorkeur plaats in studieverband.
2. Buiten studieverband is behandeling met CD19-gerichte CAR T-cellen aangewezen voor patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en PMBCL), die primair refractair zijn op 1^e lijnsbehandeling met R-CHOP (gedefinieerd als SD of PD na tenminste 3 kuren R-CHOP, of PD na 2 kuren R-CHOP), ofwel een recidief hebben binnen 12 maanden na voltooiën van de 1^e lijns-behandeling.*
3. Buiten studieverband is behandeling met CD19-gerichte CAR T-cellen aangewezen voor patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en PMBCL), die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad.
4. Er is geen bovenste leeftijdsgrens voor behandeling met CD19 CAR T-cellen, mits patiënt voldoet aan de geschiktheidscriteria voor deze behandeling (zie landelijk behandelprotocol).
5. Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR T-celtherapie behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol, waarbij de resultaten worden bijgehouden in een behandelregister om effectiviteit en kwaliteit van zorg te monitoren en routinematig te evalueren. Alle patiënten worden besproken in de landelijke CAR T-celtumorboard (indicatie, geschiktheid en overbruggende strategie).

*Op dit moment is axicel door de EMA goedgekeurd en in NL geregistreerd voor 2^e lijnsbehandeling, echter er is nog geen vergoeding (wel voor $\geq 3^e$ lijn). Tisacel is niet geregistreerd voor 2^e lijnsbehandeling, wel voor $\geq 3^e$ lijn. Lisocel is EMA-goedgekeurd voor 2^e en $\geq 3^e$ lijn, maar nog niet vergoed in NL.

Onderbouwing:

Inleiding

Patiënten met een recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom na twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben met de huidige behandelingsmogelijkheden een slechte prognose. Behandeling met CD19-gerichte CAR T-cellen leidt bij 30-40% van deze patiënten tot een langdurige ziektevrije overleving. Patiënten met een 1^e recidief DLBCL of recidief ≤ 1 jaar na afronden 1^e lijnsbehandeling hebben eveneens een slechte prognose met een mediane overleving van ~6 maanden. Twee gerandomiseerde fase III studies laten een significant voordeel in EFS en QoL zien voor CAR T-celbehandeling versus standaard chemotherapie bij patiënten met DLBCL, refractair na R-CHOP of recidief ≤ 1 jaar na afronden R-CHOP. Een van deze studies (ZUMA-7 studie) laat ook een duidelijk significant OS voordeel zien.

Conclusies

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|--|
| A | Er zijn 2 gerandomiseerde fase III studies die een significant voordeel in EFS en QoL laten zien voor CAR T-celbehandeling versus standaard therapie bij patiënten met DLBCL, refractair na R-CHOP of recidief ≤ 1 jaar na afronden R-CHOP. Eén van deze studies laat ook een OS voordeel zien. |
| B | De prognose van patiënten met recidief/refractair DLBCL na 2 of meer eerdere lijnen systemische behandeling, is slecht, met een mediane overleving van 6 maanden. Dit geldt ook voor patiënten met een primair refractair DLBCL of progressie ≤ 12 maanden na R-CHOP. |

| | |
|---|---|
| | |
| B | CD19-gerichte CAR T-celbehandeling leidt bij patiënten met DLBCL inclusief PMBCL en tFL die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad, bij 30-40% van de patiënten die de infusie hebben ondergaan tot langdurige ziektevrije overleving |

Samenvatting literatuur

Wat zijn CD19 CAR T-cellen en onder welke wet- en regelgeving vindt behandeling plaats?

CAR T-cellen zijn genetisch gemodificeerde T-cellen die een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengen. De CD19 CAR bestaat uit een van een antistof afkomstig CD19-specifiek single chain Fv domein, gekoppeld aan een intracellulaire T-celreceptor zeta keten en een costimulator domein (CD28 i.g.v. axicabtagene ciloleucel en 4-1BB i.g.v. tisagenlecleucel en lisocabtagene maraleucel). Het B-celspecifieke antigeen CD19 komt voor op normale B-cellen, B-ALL en op bijna alle B-NHL. Om CAR T-cellen te kunnen produceren worden autologe mononucleaire cellen middels een aferese afgenomen. Deze mononucleaire cellen worden vervolgens in een gespecialiseerd laboratorium gestimuleerd, waardoor expansie en activatie optreedt van T-cellen, die vervolgens m.b.v. een retro- of lentivirale vector worden voorzien van een chimere antigeenreceptor. Na expansie en formulering zullen de patiënt-specifieke CAR T-cellen middels een enkele infusie teruggegeven worden aan de patiënt. In de patiënt zullen deze CAR T-cellen binden aan CD19, vervolgens expanderen en kunnen ze CD19-positieve (tumor)cellen herkennen en doden. CAR T-cellen zijn 'een levend medicijn' en deze behandeling valt onder verschillende vormen van wet- en regelgeving: het is een vorm van cellulaire therapie, meer specifiek een ATMP (advanced therapeutic medicinal product) en om die reden is het ook een medicijn. Ook is er sprake van genetische modificatie van de cellen en om die reden is er ook wet- en regelgeving m.b.t. gentherapie van toepassing. Voor behandeling *in studieverband* geldt dat het betreffende CAR T-centrum een vergunning moet hebben van het Ministerie voor Infrastructuur&Milieu. Daarnaast kan de behandeling in Nederland alleen plaatsvinden in centra die JACIE-geaccrediteerd zijn en ATMP's mogen vrijgeven en toedienen. Hierbij zijn ook de WVKL (Wet Veiligheid en Kwaliteit Lichaamsmateriaal), GMP (Good Manufacturing Practice), GDP (Good Distribution Practice) en de richtlijnen van de IGJ (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd) van belang. Voor toediening van commerciële producten (axicabtagene ciloleucel (Yescarta) en tisagenlecleucel (Kymriah), en in de nabije toekomst lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)) moeten centra volgens richtlijnen van de EMA gekwalificeerd zijn (o.a. m.b.t. scholing en beschikbaarheid tocilizumab). De EMA heeft deze kwalificatieprocedure neergelegd bij de farmaceutische bedrijven die de CAR T-cellen op de markt brengen. Daarnaast moeten de centra voldoen aan de kwaliteitseisen van de commissie CIEBAG, zoals mede opgesteld door de leden van de Nederlandse CAR T-cel tumorboard.

CAR T-cellen worden in principe eenmalig toegediend aan de patiënt. Voorafgaand aan de CAR T-cel infusie krijgt de patiënt lymfodepletende chemotherapie (met fludarabine en cyclofosfamide) met als doel persistentie en daarmee te activiteit van de CAR T-cellen te bevorderen.

CAR T-cel behandeling na ≥ 2 eerdere lijnen therapie

Prognose van recidief/refractair diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B cel lymfoom (PMBCL) met huidige behandelingen

DLBCL is de meest voorkomende vorm van non-Hodgkin lymfoom (NHL), met ongeveer 1200 nieuwe patiënten in Nederland per jaar. Ongeveer 60% van de patiënten wordt in de eerste lijn genezen met immunochemotherapie (R-CHOP). Een deel van de patiënten (fit en < 70 jaar) met een recidief/refractair DLBCL kan worden genezen met salvage chemotherapie, gevolgd door hoge dosis chemotherapie en een autologe stamceltransplantatie (SCT). De kans op genezing is echter klein bij patiënten die eerder zijn behandeld met rituximab, primair R-CHOP refractair zijn, of een recidief hebben binnen 12 maanden na R-CHOP. De vooruitzichten voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe SCT (omdat ze hiervoor qua leeftijd/conditie niet in aanmerking komen of geen remissie bereiken op salvage chemotherapie), of een recidief hebben snel na de autologe SCT zijn zeer slecht. In de SCHOLAR-1 analyse bleek dat in een groep van 636 patiënten met refractair DLBCL (primair refractair of recidief binnen 1 jaar na autologe SCT) slechts 26% een respons op salvage chemotherapie had en slechts 7% een complete respons. De mediane overleving van deze groep beperkte zich tot 6.3 maanden. PMBCL is een zeldzame vorm van agressief lymfoom, die vaker bij jonge vrouwen voorkomt en waarbij meestal sprake is van een grote mediastinale massa. Deze aandoening wordt in het algemeen behandeld met dezelfde therapie als DLBCL-NOS.

Resultaten CAR T-celbehandeling bij DLBCL/tFL/PMBCL

Een multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie waarin patiënten werden behandeld met een eenmalige infusie met CD19 CAR T cellen (axicabtagene ciloleucel, ZUMA-1 studie) laat in een qua patiënten-karakteristieken met de SCHOLAR-1 vergelijkbare groep van 101 patiënten met refractair DLBCL, getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) of PMBCL een overall responspercentage zien van 83% waarvan 57% complete respons. Bij een mediane follow up van 63 maanden was na 12 maanden nog 60% van de patiënten in leven en na 60 maanden nog 43% (ziekte-specifieke overleving 51%). Bij patiënten die op 6 maanden na de infusie van de CAR T cellen een metabole complete remissie hadden bereikt, zijn binnen de nu beschikbare follow-up periode nog nauwelijks recidieven opgetreden (na 60 maanden was nog 31% van de patiënten in remissie). Er is dus een duidelijk plateau in de overlevingscurve bereikt waardoor van curatieve therapie kan worden gesproken.

In een andere multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie met tisagenlecleucel (JULIET studie) werden vergelijkbare resultaten bereikt: bij 115 patiënten met refractair DLBCL die een infusie met tisagenlecleucel kregen was er sprake van een overall responspercentage van 53% en een complete responspercentage van 39%. Ook hier traden nauwelijks recidieven op na 6 maanden; de progressievrije overleving na 12 maanden was 35%. Bij een mediane follow-up van 40 maanden is de mediane duur van de respons niet bereikt en is de progressievrije overleving 31%.

Recent werden ook resultaten gepubliceerd van de TRANSCEND studie, een fase II studie waarin 294 patiënten met DLBCL/PMBCL werden behandeld met lisocabtagene maraleucel. In deze studie was de ORR 73% met 53% CR en werd bij een mediane follow up van 12 maanden de mediane duur van de respons nog niet bereikt. Lisocabtagene maraleucel is bij het verschijnen van deze richtlijn goedgekeurd door de FDA en EMA.

Alle drie de studies tonen aan dat het bij een substantieel deel van de patiënten (30-40%), voor wie voorheen geen reguliere opties meer waren, gaat om een curatieve behandelingsoptie. Kanttekeningen die geplaatst kunnen worden bij de behandeling zijn dat er geen gerandomiseerde gegevens zijn in deze lijn van behandeling (vanwege gebrek aan een standaardbehandeling) en dat in de JULIET studie ongeveer een derde van de in de studie geïnccludeerde patiënten niet aan infusie toekwam, vooral vanwege lange wachttijd tussen aferese en aflevering van de cellen. Naar de mening van de werkgroep is het echter, gezien het eenmalige karakter van deze cellulaire therapie redelijk om naast 'intention-to-treat' (ITT) ook de 'modified' intention-to-treat analyse mee te nemen. Bij modified ITT worden effectiviteit en toxiciteit alleen beoordeeld voor de patiënten die de infusie hebben ontvangen: immers, als geen behandeling plaatsvindt kunnen effectiviteit en toxiciteit niet worden beoordeeld. Dit is vergelijkbaar met het beoordelen van de effectiviteit en toxiciteit van allogene stamceltransplantatie: ook daar wordt gekeken naar de patiënten die daadwerkelijk een allogene SCT ondergingen. Wel is het van belang om in de 'real world' de haalbaarheid van deze behandeling nauwkeurig te volgen evenals de lange termijn effecten en om beter te definiëren welke patiënten mogelijk baat hebben bij deze behandeling.

Er is, vanwege ontbreken van een rechtstreeks vergelijkende studie, verschillen in patiëntenpopulatie, wel of niet toestaan van overbruggende chemotherapie, verschil in lymfodepleterende chemotherapie en verschil in gradering van cytokine release syndroom geen rechtstreekse vergelijking mogelijk tussen de 3 producten. Alle 3 leiden bij een deel van de patiënten tot langdurige respons waarbij er een plateau in de overlevingscurve is ontstaan, hetgeen bij deze agressieve vorm van lymfoom en met inmiddels meer dan 5 jaar mediane follow-up voor de JULIET en ZUMA-1 studies waarschijnlijk betekent dat deze patiënten gecureerd zijn.

Inmiddels zijn ook 'real world' resultaten van meerdere cohorten van patiënten gepubliceerd. In de door Nastoupil in JCO gepubliceerde 'real world' studie lijken de responspercentages en effectiviteit vergelijkbaar met studiedata, ook al voldeed ongeveer de helft van de patiënten niet aan de in/exclusiecriteria van de studies en werden er dus ziekere patiënten behandeld. Overigens was de toxiciteit vergelijkbaar met de in studieverband behandelde patiënten. Deze data zijn in lijn met de resultaten van grote Europese cohorten en ook de data van de eerste 145 in Nederland met axicabtagene ciloleucel buiten studieverband behandelde patiënten laten hoge complete responspercentages zien en langdurige progressievrije overleving bij 30-40% van de behandelde patiënten.

Naar de mening van de werkgroep voldoet CD19-gerichte CAR T-celbehandeling met axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel of lisocabtagene maraleucel derhalve aan de stand van wetenschap en praktijk voor behandeling van patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL), FL graad 3B en PMBCL), die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad, mits patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling.

CAR T-celbehandeling in de 2^e lijn

Op basis van de resultaten van de PARMA studie is in Nederland de standaardbehandeling van patiënten < 70 jaar met een DLBCL refractair op R-CHOP of 1^e recidief DLBCL salvage chemotherapie (R-DHAP, R-VIM of R-GDP), gevolgd door hoge dosis chemotherapie en een autologe stamceltransplantatie (SCT) bij patiënten die een remissie bereiken op de salvage therapie. Uit o.a. de resultaten van de HOVON98 ORCHARRD studie, een gerandomiseerde fase III studie waar de resultaten van de standaardarm (3x R-DHAP gevolgd door BEAM en autoSCT in responders) werden vergeleken met de experimentele arm (3x ofatumumab-DHAP ipv R-DHAP), bleek dat ofatumumab geen verbetering gaf op het primaire eindpunt. Belangrijke data uit deze studie laten zien dat patiënten met primair refractair DLBCL (geen CR) of een CR ≤12 maanden een significant slechtere PFS en OS (mediane OS 10 maanden) hadden dan patiënten met een eerste CR >12 maanden. Ook kon slechts 1/3 van alle patiënten die met salvage therapie begonnen de geplande autoSCT ondergaan, meestal vanwege onvoldoende respons.

Recent zijn resultaten gepubliceerd van 3 gerandomiseerde studies waarin patiënten met primair refractair DLBCL of recidief <12 mnd na 1^e lijnsbehandeling met R-CHOP werden gerandomiseerd tussen de standaardarm (salvage chemotherapie (R-DHAP, R-VIM of R-GDP), gevolgd door hoge dosis chemotherapie en autoSCT bij patiënten die een remissie bereiken op de salvage therapie) of de experimentele arm, waarbij patiënten lymfodepleterende chemotherapie kregen, gevolgd door CD19 CAR T-celtherapie (ZUMA-7, axicel, TRANSFORM, lisocel, BELINDA, tisacel). De belangrijkste kenmerken van deze studies en de uitkomsten per arm zijn samengevat in onderstaande tabellen.

Opvallend is dat in alle drie de studies slechts ongeveer 1/3 van de patiënten die hadden gerandomiseerd werden voor de standaardarm, ook daadwerkelijk toekwamen aan de autoSCT. In de CAR T-cel arm kreeg 94-98% van de patiënten de geplande CAR T-infusie.

Voor ZUMA-7 en TRANSFORM was er een significante toename van ORR en CRR voor de CAR T arm, de BELINDA studie liet geen verbetering van de respons zien. Eventfree survival was het primaire eindpunt van de studies en deze was significant langer in de ZUMA-7 arm (mediaan 8.3 vs 2 mnd; TRANSFORM 10.1 vs 2.3 mnd) maar niet in de BELINDA studie (3 vs 3 mnd). Het feit dat er geen voordeel werd gevonden voor tisacel in de BELINDA studie kan meerdere oorzaken hebben, o.a. gelegen in de opzet van de studie, de definitie van het primaire eindpunt, de langere wachttijd tussen aferese en infusie en het product zelf.

Lange termijn resultaten van de ZUMA-7 studie lieten recent, ondanks het feit dat 57% van de patiënten in de standaardarm in de 3^e lijn alsnog CAR T-celbehandeling kregen, ook een significante toename in overall survival zien: bij een mediane follow-up van 48 maanden was de OS 46% in de standaardarm vs 54.6% in de axicel ar, mediaan 31.1 mnd vs not reached, HR 0.726, p=0.0168. Belangrijk is tevens dat in de ZUMA-7 studie, waarbij de mediane leeftijd 58-60 jaar was en 28-32% ≥65 jaar was, het verschil in EFS groter was bij patiënten ≥65 jaar (HR 0.276 (0.16-0.46) vs HR 0.49 (0.36-0.67) in patiënten <65 jaar).

In de 18m follow-up analyse van de TRANSFORM studie was de toename in OS (60.6% in de standaardarm vs 73.1% in de lisocel arm, HR 0.724, p=0.0987) niet statistisch significant, dit kan echter worden verklaard door de relatief kleine sample size van deze studie (92 patiënten in elke arm) en de geplande cross-over van patiënten die progressie hadden in de standaardarm. De EFS na 18 mnd was 52.6% vs 20.8%, HR 0.356.

Ook lieten analyses van kwaliteit van leven (QoL) bij zowel de ZUMA-7 als de TRANSFORM studie een significant voordeel zien t.g.v. de CAR T-cel arm, zowel in toename op gevalideerde QoL schalen, als ook in termijn waarbinnen de QoL verbeterde.

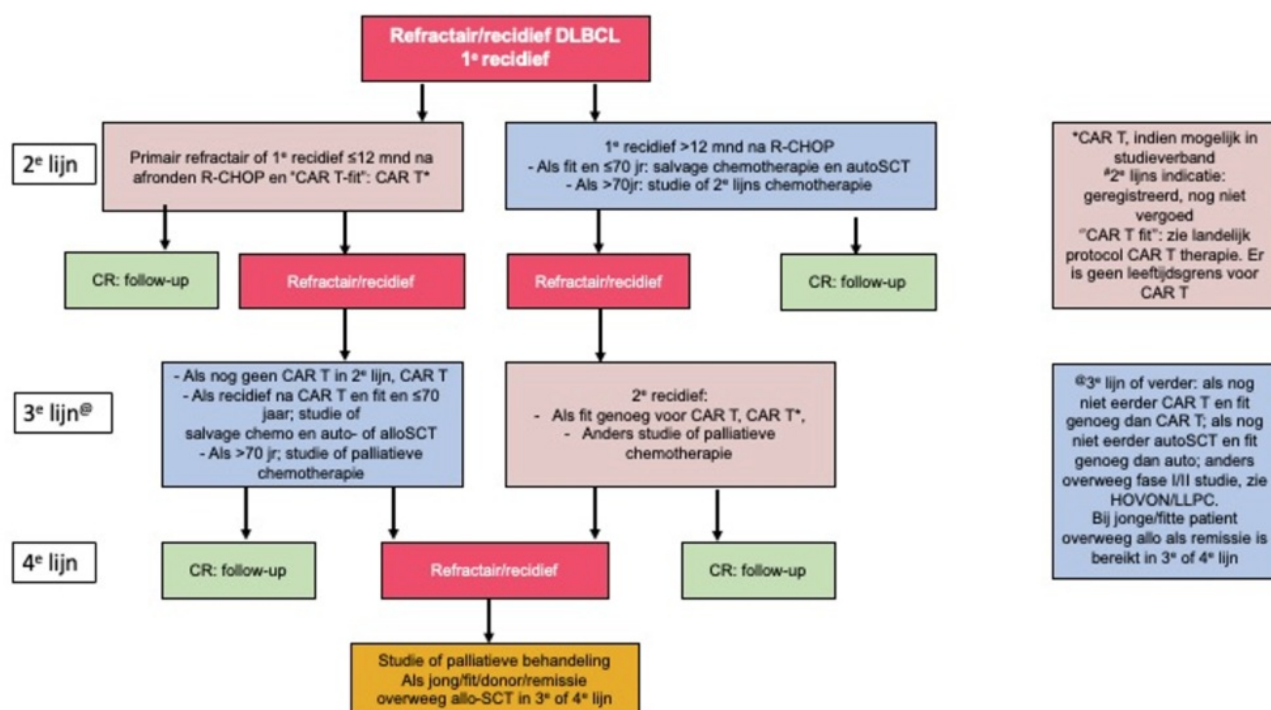
| | ZUMA-7 N=359 | TRANSFORM N=184 | BELINDA N=322 |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Product/ costimulation | Axi-cel CD28 | Liso-cel 41BB | Tisa-cel 41BB |
| T-cell selection | No | Yes; CD4:CD8 1:1 | Yes |
| LD chemo | Flu 30 mg/m ² ; cyclo 500 mg/m ² | Flu 30 mg/m ² ; cyclo 300 mg/m ² | Flu 25 mg/m ² ; cyclo 250 mg/m ² |
| CAR T dose | 2x10 ⁶ CAR T/kg | 1x10 ⁶ CAR T | 0.6-6x10 ⁶ CAR T, median 2.9x10 ⁶ |
| Apheresis | After randomization | Before randomization | Before randomization |
| Inclusion criteria | R/R within 12 mo of completion front line | R/R within 12 mo of initial response | R/R within 12 mo of last dose |
| Primary refractory | 74% | 76% | 67% |
| Bridging | No (only steroids) | Yes | Yes |
| Cross-over | No | Yes | Yes |

| Soc ARM | ZUMA-7 N=359 | TRANSFORM N=184 | BELINDA N=322 |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Salvage | 2 nd line CIT | 2 nd line CIT | 2 nd line CIT, 3 rd line allowed |
| ASCT performed | 36% | 47% | 33% |
| ORR/CR% | 50/32% | 48/39% | 43/28% |
| Cross-over to CAR | 56% | 55% | 51% |

| CAR T arm | ZUMA-7 N=359 | TRANSFORM N=184 | BELINDA N=322 |
|-------------------|-----------------|--------------------|----------------------------------|
| Bridging | Steroids only | 63% | 83% (36% 1 cycle; 47% ≥2 cycles) |
| CAR T infused | 94% | 98% | 96% |
| ORR/CR% | 83/56% | 86/66% | 46/28% |
| Cross-over to SCT | 15% auto | ? | ? |

Naar de mening van de werkgroep voldoet CD19-gerichte CAR T-celbehandeling met axicabtagene ciloleucel of lisocabtagene maraleucel derhalve aan de stand van wetenschap en praktijk voor behandeling van patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL), FL graad 3B en PMBCL), waarbij er sprake is van een primair refractair DLBCL of recidief ≤12 maanden na afronden R-CHOP, mits patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling.

In onderstaande figuur is de plaats van CD19-gerichte CAR T-celbehandeling in het behandelalgoritme van patiënten met recidief DLBCL/tFL/PMBCL aangegeven. In alle gevallen verdient het bij deze nieuwe therapie de voorkeur om patiënten waar mogelijk in studieverband te behandelen. Op de HOVON website (www.hovon.nl, lymfoomwerkgroep en LLPC werkgroep) kunt u terecht voor een actueel overzicht van de CAR T-celtherapie studies en voor de in/exclusiecriteria en aanmeldprocedure voor behandeling met CD19-gericht CAR T-cellen buiten studieverband (hovon.nl/behandelrichtlijnen/lymfoom). Voor patiënten die in aanmerking komen voor commerciële behandeling met CD19 CAR T-cellen is in 2023 de HOVON161 studie van start gegaan, waarin Point-of-Care geproduceerde CAR T-cellen in een gerandomiseerde fase II opzet worden vergeleken met commercieel geproduceerde CD19 CAR T-cellen.



Bijwerkingen CAR T-celbehandeling bij DLBCL/PMBL

De belangrijkste bijwerkingen na CAR T-celinfusie zijn cytokine release syndroom (CRS), immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS), infecties, cytopenie en B-celdepletie waardoor hypogammaglobulinemie. Voor een recente review van de toxiciteit en management daarvan wordt verwezen naar het artikel van Neelapu et al. Behandeling met CAR T-cellen kan i.v.m. wet- en regelgeving en de noodzaak voor gespecialiseerde zorg alleen plaatsvinden in daarvoor gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra. Voor CD19 CAR T-celbehandeling bij DLBCL/PMBL is een landelijk behandelprotocol opgesteld (zie HOVON website, hovon.nl/behandelrichtlijnen/lymfoom).

Registratie haalbaarheid, effectiviteit en toxiciteit

Om haalbaarheid van deze behandeling, effectiviteit en toxiciteit van de behandeling goed te kunnen vervolgen zullen gegevens van alle patiënten die naar een CAR T-cel centrum worden verwezen in Nederland prospectief worden verzameld en periodiek worden terug gerapporteerd aan de belangrijkste stakeholders (o.a. VWS en zorgverzekeraars). Hierbij zal ook worden bijgehouden welke patiënten niet in aanmerking bleken te komen voor de behandeling en welke patiënten wel de afereze ondergingen maar geen infusie hebben gehad. Daarnaast vindt er ook registratie plaats in de EBMT database zoals vereist door de EMA bij registratie in de EU.

Referenties

1. IKNL Belangrijke cijfers over hematologische kankersoorten 2018. www.cijfersoverkanker.nl
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544
4. Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Lancet Oncology* 2019;20:31-42
5. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi a, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma *Blood* 2023;141:2307-2315
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56
7. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1403-1415
8. –
9. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL-001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852
10. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *JCO* 2020;38:3119-3128
11. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022;28:2145-2154.
12. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers PGNJ, et al. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in the Netherlands. *Cancers*, accepted for publication
13. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 1995; 333:1540–1545
14. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:544–551
15. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *NEJM* 2022;386:640-654.
16. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, [Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma](#). *NEJM* 2023;389:148-157.
17. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141:1675-1684.
18. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. 2022;386:629-639.
19. Neelapu SS, NRCO, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62 et al.
20. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells. *BBMT* 2019;25:625-638
21. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell

Bewijskracht literatuur

2^e lijn: Level A, consistent (2 van de 3 gerandomiseerde studies laten vergelijkbaar voordeel zien in EFS, QoL. 1 studie laat ook voordeel zien in OS.

3^e lijn: Level B, consistent. Er zijn geen data beschikbaar van gerandomiseerde studies, echter dit komt doordat er in deze lijn van behandeling geen standaardbehandeling is en dus geen goede vergelijkende arm kon worden gekozen. Er zijn 3 fase II studies en meerdere real world cohorten met vergelijkbare resultaten.

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische literatuursearch verricht, aangezien er voor de 3^e lijn slechts 3 gepubliceerde prospectieve multicenter studies zijn, die alle drie zijn meegenomen in deze analyse. Voor de 2^e lijn zijn er resultaten van 3 gerandomiseerde studies, die alle drie zijn meegenomen in de analyse. Er zijn geen meta-analyses gedaan. Wel werd in Pubmed gezocht naar relevante richtlijnen met de zoektermen relapsed/refractory DLBCL, axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, guideline.

Zoekverantwoording

De literatuursearch werd verricht in Pubmed. Publicaties werden gecontroleerd op relevantie (prospectieve studies, retrospectieve studies, real world analyses, meta-analyses en review artikelen).

Overwegingen

Ad aanbeveling 1

Behandeling van patiënten met R/R DLBCL wordt waar mogelijk geadviseerd in studieverband. Hoewel de resultaten van behandeling met CD19 CAR T-cellen veelbelovend zijn, is er nog steeds een aanzienlijk deel van de patiënten dat niet op deze behandeling reageert, een recidief krijgt of aanzienlijke toxiciteit van de behandeling ondervindt. Ook zijn er nieuwe CAR T-celproducten in ontwikkeling met een mogelijk hogere effectiviteit en/of gunstiger bijwerkingenprofiel.

Ad aanbeveling 2

Op basis van de resultaten van 2 gerandomiseerde studies van CD19 CAR T-celtherapie versus standaardbehandeling, voldoet CD19 CAR T-celtherapie met axicel of lisocel aan de stand van wetenschap en praktijk voor patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en PMBCL), die primair refractair zijn op 1^e lijnsbehandeling met R-CHOP, ofwel een recidief hebben binnen 12 maanden na 1^e lijnsbehandeling.

Ad aanbeveling 3

Ondanks het feit dat er geen data beschikbaar zijn van gerandomiseerde fase III studies, is op basis van 3 grote fase II studies en 'real world' data naar de mening van de werkgroep voldoende therapeutische meerwaarde aangetoond op basis van overall overleving voor axicel, tisacel en lisocel ten opzichte van historische controles. Hierbij moet wel worden aangemerkt dat zorgvuldige selectie op basis van de geschiktheid van patiënten belangrijk is. Hiertoe zullen eventuele kandidaten voor deze behandeling worden besproken in een landelijke tumorwerkgroep.

Ad aanbeveling 4

Gezien het feit dat de resultaten van CD19 CAR T-celbehandeling minstens even goed zijn bij patiënten ≥ 65 jaar als bij patiënten < 65 jaar is er geen bovenste leeftijdsgrens voor behandeling. Wel moeten patiënten voldoen aan de geschiktheidscriteria zoals vastgesteld in het landelijk CAR T behandelprotocol.

Ad aanbeveling 5

Gezien de wet- en regelgeving en eisen die worden gesteld aan CAR T-celbehandeling, zal de behandeling vooralsnog in een beperkt aantal centra plaatsvinden. Deze centra dienen gekwalificeerd te zijn voor toediening van de verschillende CD19 CAR T-cellen. Om haalbaarheid van deze behandeling en effectiviteit en toxiciteit van de behandeling goed te kunnen vervolgen

zullen gegevens van alle patiënten die worden doorverwezen prospectief worden verzameld in een database om de effectiviteit en kwaliteit van zorg routinematige te evalueren.

Indicaties voor CZS profylaxe

- Wanneer is er indicatie voor CZS profylaxe bij patiënten met een DLBCL ? ↑ ↓
 - In het algemeen is het risico op CZS lokalisatie van een DLBCL (secundair CZS lymfoom) laag (2-4%) zeker na behandeling met Rituximab.[1-3]
 - Indien verschijnselen van een CZS recidief lokalisatie optreden, dan is dit meestal een vroeg verschijnsel, mediaan na 5-8 mnd [2-5] dus waarschijnlijk al eerder subklinisch aanwezig. Dit geldt mogelijk nog meer na behandeling met rituximab.[5] Dit ondersteunt vroeg diagnostiek eerder dan profylaxe.
 - CZS recidief heeft een slechte prognose, met een mediane overleving van 3,9 maanden, en een 2 jaars overleving van 20%. [6]. De 1 jaars overleving van patiënten die toekomen aan transplantatie (ongeveer 15%) is 22-58%. [7, 8]
 - Het prognostische model van de DSHNHL (German high grade lymphoma study group), de CNS-IPI is wordt gebruikt om met klinische factoren de kans op recidief in CNS in te schatten. Patiënten met HIV noch moleculaire factoren zijn hierin meegenomen.[9]

| Factor | Hazard Ratio | 95% CI | P |
|---------------------------------------|--------------|------------|------|
| Kidney and/or adrenal glands involved | 2.8 | 1.3 to 5.8 | .006 |
| Age > 60 years | 2.5 | 1.3 to 4.5 | .001 |
| LDH > normal | 2.4 | 1.3 to 4.5 | .005 |
| ECOG PS > 1 | 2.2 | 1.3 to 3.9 | .006 |
| Stage III/IV disease | 2.0 | 1.0 to 3.8 | .039 |
| Extranodal involvement > 1 | 1.0 | 0.5 to 1.8 | .935 |

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase.

Elk item van de tabel wordt los als 1 punt gescoord.

- Er zijn ook een aantal anatomische risicofactoren voor de ontwikkeling van CZS lokalisatie: testis, nier en bijnier, uterus, mamma.[10-12] Een combinatie van testis lokalisatie met nier/bijnier lokalisatie geeft zelfs tot 40% kans op CZS recidief.
- Een aparte entiteit met hoog risico op CZS lokalisatie is het intravasculaire B-cellymfoom[13, 14]
- Moleculaire factoren lijken eveneens een belangrijke prognostische factor te zijn, mn MYC+ en double hit lymfomen hebben een verhoogd risico op CZS lokalisatie.[15]

Profylactisch Methotrexaat

Gezien de slechte prognose van secundair CZS recidief is geprobeerd dit te voorkomen met intrathecale/intraveneuze methotrexaat, bij de groep met een hoog risico van > 10%.

Het effect van intrathecale profylaxe is onzeker en nooit gerandomiseerd onderzocht. Een systematic review ondersteunt het effect van intrathecale profylaxe echter niet. [16] Systemische CZS profylaxe met hoge dosis MTX bleek in een aantal studies effectief,[17, 18] hoewel de data ook hier beperkt zijn. Er is geen bewijs wat het beste moment is voor het geven van HD-MTX.

Verschillende retrospectieve studies hebben geen verbetering aangetoond van intrathecale of intraveneuze toediening van methotrexaat bij patiënten met DLBCL en hoog risico op CZS recidief. [19-21] [22, 23]. In de laatstgenoemde internationale retrospectieve studie van Lewis et al, onder 2418 high risk DLBCL patiënten, werd een absolute risico reductie van 1.6% met

HD-MTX gevonden. 63 patiënten zouden profylaxe moeten krijgen om een enkel CZS event te voorkomen (Number-to-treat, NNT = 63).

Advies vanuit de werkgroep (Sort C):

- In geval van CNS-IPI < 3 is kans op CZS recidief <5%. Dan wordt geen diagnostische LP geadviseerd.
- Bij CNS-IPI 3 met epidurale lokalisatie, of CNS-IPI 4-6 is de kans op CZS recidief >5% en wordt LP diagnostiek aanbevolen om asymptomatische CZS lokalisatie vroegtijdig te kunnen behandelen. (liquor onderzoek op celgetal, cytologie en immunodiagnostiek (flow-cytometrie)). Bij een onduidelijke uitslag is het advies de diagnostische LP te herhalen.
- Gezien het ontbreken van prospectieve studies en het gebrek aan ondersteuning van effectiviteit door retrospectieve data wordt niet standaard geadviseerd CZS profylaxe te geven. Bij een zeer hoog risico (> 30% (CNS-IPI 6), en in specifieke situaties (zie hieronder)) valt dit wel te overwegen, waarbij klinische factoren (leeftijd, WHO-PS, nierfunctie) en wens van de patiënt moeten worden meegenomen.

Het risico op CZS recidief is m.n. zeer hoog (> 30%) bij lokalisatie in nier, bijnier, uterus.

Indien besloten wordt om HD-MTX profylaxe te geven, dan is het advies 2 x HD-MTX iv, in de standaarddosis 3 g/m², om ook daadwerkelijk goede penetratie in CNS te bereiken.

Specifieke situaties

Testislymfoom

In de 5^e editie van de WHO classificatie is het primaire testis lymfoom onderdeel van de subgroep primair grootcellig B-cel lymfoom van immune-privileged sites.[24]. Het testis lymfoom heeft een zeer hoog risico op de ontwikkeling van een CZS recidief, >30%. In 2 kleine prospectieve fase II studies lijkt het geven van CZS profylaxe hier wel effectief, met een daling naar 6% na 5 jaar (IELSG10 studie) en zelfs geen CZS recidieven (IELSG30 studie) [25, 26]

Advies vanuit de werkgroep (Sort C):

Bij patiënten met testislokalisatie wordt R-CHOP gecombineerd met intrathecale MTX profylaxe, 4x, en bij bereiken van complete remissie wordt aansluitend nog 2 x HD-MTX iv geadviseerd (en bestraling van contra-laterale testis).

Intravasculair lymfoom

Het intravasculair B-cellymfoom is een aparte entiteit onder de grootcellige B-cellymfomen. De tumorcellen groeien in kleine bloedvaten, en lymfadenopathie ontbreekt meestal. [24] Er is een hoge incidentie van CZS lokalisatie, die vaak niet eenvoudig aan te tonen is. [27] Standaard CZS profylaxe, 4x intratheaal en 2x HD-MTX iv, wordt geadviseerd, en is in een kleine prospectieve fase 2 studie onderzocht. [13]

Advies vanuit de werkgroep (Sort C):

Bij patiënten met intravasculair B-cellymfoom wordt R-CHOP gecombineerd met 4x intrathecale MTX profylaxe, en 2x HD-MTX intraveneus.

DLBCL bij HIV positieve patiënten

Vooraf in het pre-HAART tijdperk had DLBCL bij HIV positieve patiënten een slechte prognose, en een hoge incidentie van CZS lokalisatie. Er zijn geen data over het risico op CZS recidief bij DLBCL bij HIV positieve patiënten. Op basis van historische ervaring wordt geadviseerd laagdrempelig een diagnostische LP te verrichten. Er zijn geen data die bij HIV infectie een ander beleid betreffende CZS-profylaxe ondersteunen dan bij afwezigheid van HIV infectie.

High grade B-cel lymfoom met MYC en BCL2 rearrangement (HGBL-MYC/BCL2), en met MYC en BCL6 rearrangement HGBL-NOS (MYC/BCL6)

Patiënten met MYC rearrangements hebben zonder CZS profylaxe een risico tot 15% op CZS recidief.[15] Het behandeladvies is voor zowel patiënten met HGBL-MYC/BCL2 als met HGBL-NOS (MYC/BCL6) CZS profylaxe te geven. Hoewel patiënten met HGBL-NOS (MYC/BCL6) een biologische andere entiteit lijken te vormen en mogelijk een iets betere prognose hebben zijn er voorsnog te weinig data om bij deze groep de it profylaxe weg te laten. Het advies is deze patiënten conform de H152 studie te behandelen met DA-EPOCH-R en 6 x MTX it op dag 1. HD-MTX is niet te combineren met DA-EPOCH-R. Als alternatief kan ook R-CHOP, lenalidomide met 5 x it MTX (conform de H130) worden gegeven, of R-CHOP met 3 x HD-MTX.

Voorsnog zijn er geen data om CZS profylaxe te overwegen in de relapse setting.

Referenties

1. Gleeson, M., et al., *Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial*. Ann Oncol, 2017. 28(10): p. 2511-2516.
2. Boehme, V., et al., *Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)*. Ann. Oncol, 2007. 18(1): p. 149-157.
3. Boehme, V., et al., *CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL)*. Blood, 2009. 113(17): p. 3896-3902.
4. Bernstein, S.H., et al., *Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 — the Southwest Oncology Group*. J. Clin. Oncol, 2009. 27(1): p. 114-119.
5. Schmitz, N., et al., *CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group*. Ann. Oncol, 2012. 23(5): p. 1267-1273.
6. El-Galaly, T.C., et al., *Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma*. Eur J Cancer, 2018. 93: p. 57-68.
7. Doorduyn, J.K., et al., *Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study*. Hematol Oncol, 2016.
8. Korfel, A., et al., *Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas*. Haematologica, 2013. 98(3): p. 364-370.
9. Schmitz, N., et al., *CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP*. J Clin Oncol, 2016. 34(26): p. 3150-6.
10. Villa, D., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse*. Haematologica, 2011. 96(7): p. 1002-1007.
11. El-Galaly, T.C., et al., *Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement*. Br J Haematol, 2016. 175(5): p. 876-883.
12. Ryan, G., et al., *Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group*. Ann Oncol, 2008. 19(2): p. 233-41.
13. Shimada, K., et al., *Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2020. 21(4): p. 593-602.
14. Shimada, K., et al., *Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients*. Cancer Sci, 2010. 101(6): p. 1480-6.
15. Oki, Y., et al., *Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience*. Br J Haematol, 2014. 166(6): p. 891-901.
16. Eyre, T.A., et al., *Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review*. J Clin Oncol, 2017. 35(17): p. 1953-1961.

- Haematologica, 2020. 105(7): p. 1914-1924.
17. Ferreri, A.J., et al., *Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era*. Br J Haematol, 2015. 168(5): p. 654-62.
 18. Holte, H., et al., *Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study*. Ann Oncol, 2013. 24(5): p. 1385-92.
 19. Puckrin, R., et al., *Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma*. Am J Hematol, 2021. 96(7): p. 764-771.
 20. Orellana-Noia, V.M., et al., *Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions*. Blood, 2022. 139(3): p. 413-423.
 21. Wilson, M.R., et al., *Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery*. Blood Adv, 2020. 4(15): p. 3586-3593.
 22. Bennett, R., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma at risk of secondary CNS involvement: The inefficacy of intravenous high-dose methotrexate CNS prophylaxis and the importance of baseline cerebrospinal fluid analysis*. Am J Hematol, 2023. 98(7): p. 1070-1079.
 23. Lewis, K.L., et al., *High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2023. 41(35): p. 5376-5387.
 24. Alaggio, R., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia, 2022. 36(7): p. 1720-1748.
 25. Vitolo, U., et al., *First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial*. J Clin Oncol, 2011. 29(20): p. 2766-72.
 26. Conconi, A., et al., *IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma*. Blood Adv, 2024. 8(6): p. 1541-1549.
 27. Ponzoni, M., E. Campo, and S. Nakamura, *Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks*. Blood, 2018. 132(15): p. 1561-1567.

Follow-up na behandeling DLBCL

- Hoe lang moet de follow-up zijn van een DLBCL patiënt en welke onderzoeken moeten verricht worden?



Na de behandeling van een DLBCL patiënt adviseert de werkgroep controle in eerste jaar 3-maandelijks en in het tweede jaar 6-maandelijks. Er is geen bewijs voor het maken van CT-scans dan wel FDG-PET/CT-scans gedurende follow-up. Recente literatuur en de ESMO richtlijn^{1,2,3} suggereren dat 2 jaar follow-up voldoende is, gezien de kleine kans op een recidief na het tweede jaar (SORT B).

In het geval van radiotherapie adviseert de werkgroep om de follow-up te verlengen tot levenslang indien er sprake is van grote velden waarin vitale organen zoals het hart, longen, grote vaten en mammae zitten. De follow-up kan dan volgens het 'BETER' protocol worden verricht en begint 5 jaar na de behandeling.⁴

Referenties:

1. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2014;32:1066–1073.
2. [Jakobsen LH, Bøgsted M, de Nully Brown P](#), et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. J Clin Oncol 2017;35:778-784.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 (Supplement 5):v116–v125.
4. [Beternahodgkin.nl](#)

Indicaties voor radiotherapie

Aanbevelingen:

- Non-bulky DLBCL, stadium I en beperkt stadium II (<10 cm en maximaal twee aaneensluitende lymfeklierregio's) DLBCL kunnen behandeld worden met alleen chemotherapie (4x tot 6x R-CHOP) of met beperkte chemotherapie (3x R-CHOP) in combinatie met bestraling 30 Gy (*zie stroomschema in het algemeen document*). (SORT A)
- Indien chemotherapie niet gegeven kan worden is curatieve bestraling van stadium I en beperkt stadium II DLBCL een mogelijkheid. (SORT A)
- Als bestraling onderdeel is van een gecombineerde behandeling met chemotherapie dan wordt gebruik gemaakt van het zogenaamde 'involved node'/'involved site' principe. Als bestraling de enige behandelingsmodaliteit is, gaat de voorkeur uit naar 'involved field' radiotherapie. (*zie appendix Radiotherapie voor de doelvolumedefinities*) (SORT C)

Onderbouwing:

Voor beperkte stadia zijn de lange termijn resultaten van 'abbreviated chemotherapy' in combinatie met radiotherapie equivalent aan 'extended course' chemotherapie.¹⁻⁶

'Extended course' chemotherapie kan gepaard gaan met meer hartschade, myelosuppressie, ernstige infecties en inductie van MDS/AML. Daarom wordt, zeker voor de oudere patiëntengroep, geadviseerd om een beperkt aantal kuren chemotherapie te combineren met beperkte radiotherapie, om de toxiciteit van beide modaliteiten te beperken en zodoende de therapeutische ratio te vergroten.

Ofschoon het vervangen van het IF-RT principe door het IN-RT/IS-RT-principe niet gerandomiseerd onderzocht is, worden tegenwoordig alleen de initieel aangedane lokalisaties bestraald als de bestraling wordt gecombineerd met chemotherapie.⁷⁻¹²

Het is niet altijd mogelijk om bij een patiënt met een beperkt stadium DLBCL chemotherapie te geven (leeftijd, co-morbiditeit, wens van patiënt). Dan kan toch besloten worden tot in opzet curatieve radiotherapie. Ofschoon de resultaten daarvan beduidend slechter zijn dan bij combinatie radio-chemotherapie kan toch nog bij 40 – 50% van de patiënten met een stadium I DLBCL genezing bereikt worden.^{13,14}

Hierbij wordt IF-RT geadviseerd.

Referenties:

1. Miller TP, Dahlberg S, Robert Cassady J, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localised intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-26.
2. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage DLBCL: final and long-term analysis of SWOG study S8736. *J Clin Oncol* 2016;34:2997-3004.
3. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the GELA. Bonnet et al. *J Clin Oncol* 2007;25:787-792.
4. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: ECOG study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22: 3032-3038.
5. Poeschel V, Held, G, Ziepert, M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019 Dec 21;394(10216):2271-2281.
6. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018 Jan 11;131(2):174-181.
7. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern Radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma – Target definition and dose Guidelines from the IROG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89: 49-58.
8. Campbell BA. The role of radiation therapy in the treatment of stage I-II DLBCL. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8:236-242.
9. Kwon J, Kim IH, Kim BH, et al. Additional survival benefit of involved-lesion radiation therapy after R-CHOP

chemotherapy in limited stage DLBCL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:91–98.

10. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Limited-stage DLBCL treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy. Involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4156-4165.
11. Verhappen MH, Poortmans PMP, Raaijmakers E, et al. Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 2013;109:133–139.
12. Yu JI, Nam H, Ahn YC, et al. Involved-lesion radiation therapy after chemotherapy in limited-stage head-and-neck DLBCL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:507–512.
13. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, et al. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979;43(4): 1245.
14. Spicer J, Smith P, Maclennan K, et al. Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90(6):1151-1155.

- **Wat is de rol van radiotherapie indien na volledige behandeling bij de responseevaluatie nog PET-positieve lokalisaties aanwezig zijn?**



Aanbevelingen:

1. Consolidatieve radiotherapie van metabool actieve restlocatie(s) (Deauville 4-5) na systeemtherapie als eerstelijnsbehandeling ~~is~~ wordt voor alle stadia geadviseerd, omdat dit de kans op een complete respons significant verbetert⁴. (SORT B)
2. Involved-site dan wel involved-node radiotherapie van de metabole restlocatie(s) is voldoende in de consolidatieve setting, met een aanbevolen radiotherapiedosis van 36-40 Gy in fracties van 1,8-2,0 Gy. Het maximaal aantal locaties is afhankelijk van de verwachte toxiciteit en de klinische relevantie van consolidatie. (SORT B)

Onderbouwing:

Consolidatieve radiotherapie verbetert significant de kans op een complete respons en de lokale controle bij een metabool actieve restlocatie (Deauville score 4-5) in alle stadia, indien er na eerstelijnsbehandeling middels systeemtherapie onvoldoende respons is bereikt. Mogelijk verbetert dit ook de DFS en cause-specific survival (CSS).¹⁻⁵ Er zijn echter geen fase III trials in het rituximab-tijdperk verricht. De plaats van consolidatieve radiotherapie ten opzichte van andere behandelingen in de tweede lijn is onbekend. De kliniek, de mogelijkheid om PA-bevestiging te verkrijgen en de alternatieven (herhalen van het aanvullend onderzoek, systeemtherapie) worden hierin meegewogen. Op basis van de end-of-treatment PET kan bij een Deauville score van 1-3 consolidatieve radiotherapie weggelaten worden zonder significante afname van de PFS. Dit geldt ook voor bulky en botlocalisaties⁴.

Involved-site of involved-node radiotherapie tot een dosis van 36-40 Gy op de metabool actieve restlocatie(s) is voldoende, met als doel een complete remissie te verkrijgen en/of andere (toxische) salvage behandelingen uit te stellen.¹⁻⁴ Het aantal lymfoom locaties dat in consolidatieve setting bestraald wordt, dient beperkt te blijven, waarbij de toxiciteit en de klinische relevantie van consolidatie meegenomen moeten worden. Factoren geassocieerd met een hogere kans op progressie na consolidatieve radiotherapie zijn een Deauville score 5 bij respons-PET na initiële chemotherapie en een hogere initiële IPI-score.^{1,5}

Referenties:

1. Fluge O, Mannsaker B, Torp A, et al. Consolidative Radiotherapy to Residual Masses After Chemotherapy Is Associated With Improved Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A Retrospective, Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;2:125-135.
2. Dorth JA, Chino JP, Prosnitz LR, et al. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG-PET or gallium-67 scans. *Ann Oncol* 2011;22:405-410.
3. Halasz LM, Jacene HA, Catalano PJ, et al. Combined Modality Treatment for PET-positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:647-654.
4. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;137(7):929-938.
5. Filippi AR, Piva C, Giunta F, et al. Radiation Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma With Positron Emission Tomography Positivity After Rituximab Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:311-316.

- Wat is de rol van bestraling bij uitgebreide stadia DLBCL? Zijn 'bulky' lokalisaties van DLBCL en botlokalisaties van DLBCL waarbij de cortex is aangetast risicofactoren die bestraling rechtvaardigen? ↑ ↓

Aanbevelingen:

- Bestraling van uitgebreide stadia DLBCL is geen standaardbehandeling. (Zie voor PET-positieve restafwijkingen *Uitgangsvraag 2*) (SORT C)
- Het is te overwegen om botlocaties van DLBCL, waarbij de cortex is aangetast, bij een metabole CR op end-of-treatment PET consolidatief te bestralen met 30 Gy ISRT/INRT. (SORT C)

Onderbouwing:

De behandeling van uitgebreide stadia (stadia II, III – IV; behalve beperkte stadia II) bestaat uit 'full course' chemotherapie. Het nut van aanvullende bestraling is niet in gerandomiseerde studies aangetoond. Wel is aangetoond dat de 'in-field' recidiefkans in bestraalde gebieden significant wordt beperkt. Of dit zich ook vertaalt in een verbeterde 'overall survival' is niet duidelijk.²⁻⁵

Retrospectieve analyses laten zien dat 'bulky disease' een slechte prognostische factor is.^{1,2,6}

Een gecombineerde analyse van patiënten behandeld in de gerandomiseerde RICOVER-60 trial (met bestraling) en vergelijkbare patiënten (na amendering van de RICOVER-60 trial; RICOVER-no RTh; zonder bestraling) laat zien dat bestraling (met 36 Gy) van 'bulky' lokalisaties van DLBCL leidt tot verbeterde 3-jaars overleving (in een 'per protocol' analyse). Bulk wordt in deze studie gedefinieerd als een tumormassa met een afmeting van $\geq 7,5$ cm.⁸

De analyse naar de rol van bestraling van botlokalisaties bij patiënten met DLBCL en bot-betrokkenheid liet zien dat bestraalde patiënten een significant betere 3-jaars EFS hadden en een trend naar een betere OS. De systeemtherapie moest dan wel minimaal geleid hebben tot een PR (anders kwamen patiënten in aanmerking voor tweedelijns therapie).⁹

Beide analyses^{8,9} stammen uit de tijd dat er na de systeemtherapie nog geen end-of-treatment PET gemaakt werd. In een recent gepubliceerde (2021) eveneens retrospectieve studie met 723 patiënten wordt een vergelijkbare 3-jaars time-to-progression gerapporteerd tussen patiënten mét en patiënten zónder bulky- of botlocaties in het geval van een metabole CR op de end-of-treatment PET.¹⁰ Aangezien een end-of-treatment PET nu standard-of-care is lijkt het veilig om af te zien van consolidatieve RT van de initiële bulky- of botlocaties indien deze PET-negatief geworden zijn.

Referenties:

1. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the Mab Thera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):435-44.
2. Hodgson DC, Mikhaeel NG. Consolidative Radiation in DLBCL: evidence-based recommendations. *Curr Oncol Rep* 2015;17:49.
3. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with DLBCL treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28: 4170-4176.
4. Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, et al. Patterns of failure in advanced stage DLBCL patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidatie Radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:569–577.
5. Shi Z, Esiashvili N, Flowers C, et al. Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage DLBCL. *Shi et al. Leuk Lymphoma* 2013;54:2122 – 2130.
6. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV DLBCL with negative post-chemotherapy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:762–767.
7. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, et al. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with DLBCL. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1867–1872.
8. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112–1118.
9. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115–4122.
10. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;137(7):929-938.

- Wat is de rol van radiotherapie voor DLBCL in de autologe transplantatie setting?



Aanbevelingen:

1. In eerste instantie wordt PET positieve localisaties van DLBCL (met of zonder botbetrokkenheid) niet behandeld met consolidatieve RT.

- In aantal beperkte PET positieve locaties van DLBCL (aantal ≤ 3) voor aanvang van autologe SCT worden voor of na autologe SCT bestraald met een dosis tot 36-40 Gy. (SORT C)
- In aantal beperkte PET positieve locaties van DLBCL (aantal ≤ 3) na autologe SCT worden bestraald met een dosis tot 36-40 Gy. (SORT C)
- Ongeveer de helft van de patiënten met een recidief/refractair DLBCL komt in aanmerking voor autologe SCT. In geselecteerde gevallen, als het recidief/refractaire ziekte beperkt is, komt patiënt in aanmerking voor radiotherapie met curatieve intentie. (SORT C)
- Bestraling voor of na autologe SCT voor DLBCL wordt gegeven conform het 'involved node'/ 'involved site' principe. (SORT C). Indien de lymfoom locatie of het conglomeraat ten dele PET-positief is, dan kan het PET-negatieve volume met 26-30 Gy worden bestraald, met een boost tot 36-40 Gy op het PET-positieve volume.

Onderbouwing:

Patiënten die recidiveren na autologe SCT doen dat met name op plaatsen waar de ziekte aanwezig was ten tijde van het recidief.²⁻⁴ Lokale controle is dus een significant probleem en onderstreept het mogelijke nut van bestraling.¹

Een PET-scan gestuurde strategie lijkt een goed verdedigbare stelling. Indien er voor of na autologe SCT nog veel PET-positieve afwijkingen aanwezig zijn, lijkt er sprake van refractaire ziekte en lijkt bestraling niet zinvol. Bij een beperkt aantal laesies (≤ 3) lijkt bestraling bij te dragen aan langdurige remissie.⁵

Of bestraling van PET-positieve afwijkingen daadwerkelijk gegeven wordt, dient sterk geïndividualiseerd te worden en hangt dus af van

- het aantal (kleiner of gelijk aan 3)
- de conditie/herstel van patiënt
- eerdere bestralingsbehandelingen
- te verwachten toxiciteit.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van bestralen vergelijken met het achterwege laten van bestralen bij patiënten die voor of na autologe SCT nog PET-positieve restafwijkingen laten zien.⁶

Er zijn ook geen studies die een voordeel aantonen van bestraling *voorafgaande* aan de autologe SCT in vergelijking met bestraling *na* autologe SCT. Er zijn zowel redenen om dit voorafgaand (minder tumor load ttv conditionering; patiënt in goede conditie) of na afloop te doen (geen uitstel van transplantatie; kleinere bestralingsvelden, waardoor minder toxiciteit).⁷

Referenties:

1. Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):652-669.
2. Mundt AJ, Williams SF, Hallahan D. High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1997;39(3):617-625.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
4. Dhakal S, Bates JE, Casulo C, et al. Patterns and timing of failure for diffuse large B-cell lymphoma after initial therapy in a cohort who underwent autologous bone marrow transplantation for relaps. Dhakal et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:372-378.
5. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in DLBCL: long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol* 2008;26:1858-1864.
6. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z, et al. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:941-948.
7. Biswas T, Dhakal S, Chen R, et al. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for DLBCL in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:79-85.

In de palliatieve setting is bestraling van klachten gevende lokalisaties van DLBCL of locaties waarvan verwacht wordt dat ze op korte termijn klachten gaan veroorzaken een goede therapie van keuze. Het kunnen klachten zijn van pijn of klachten als gevolg van een (dreigende) dwarslaesie, vena cava syndroom, obstructie van tractus digestivus of tractus urogenitalis.


De dosis en fractionering zijn afhankelijk van meerdere factoren (conditie van patiënt, verwachte overleving, grootte van de afwijkingen, uitgebreidheid van de ziekte, agressiviteit van de ziekte, eerdere radiotherapie) en kan variëren van 1 x 8 Gy tot 13 x 3 Gy.¹⁻³



Referenties:




1. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86–92.
2. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern Radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma – Target definition and dose Guidelines from the ILROG. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;89:49–58.
3. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):11-31.




Bijlagen

 [CART1 \(47 KB\)](#)  

 [CART2 \(21 KB\)](#)  

 [CART3 \(21 KB\)](#)  

 [CART4 \(19 KB\)](#)  

 [Schermafbeelding-2024-01-15-om-11.39.42 \(1.002 KB\)](#)  

 [GCBCL \(18 KB\)](#)  

 [Aanbeveling \(96 KB\)](#)  

 [CriteriasGA \(77 KB\)](#)  

 [Therapygbc \(114 KB\)](#)  

 [Stroomschema-dbc \(34 KB\)](#)  

 [CNS \(89 KB\)](#)  

 [factorsczs \(89 KB\)](#)  