

Folliculair Lymfoom HOVON 2019

Volledige titel: Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van het folliculair lymfoom

Initiatiefnemer: Lymfoomwerkgroep HOVON

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum: 13 september 2017

Autorisatiedatum revisie: 04 februari 2020

Inhoudsopgave

Algemeen.....	4
Aanleiding.....	6
Doel en doelgroep	6
Kwaliteitsindicatoren.....	7
Overzicht uitgangsvragen	8
Diagnostiek.....	13
Primaire diagnostiek.....	15
Histologie (uitgangsvraag 1)	15
Morfologie en immuunfenotypering	18
Moleculaire diagnostiek.....	19
Transformatie	20
Stadiëring.....	21
Indicaties FDG-PET (uitgangsvraag 2)	23
Multidisciplinair overleg (MDO).....	26
Prognose.....	27
Behandeling.....	29
Eerste lijn	29
Stadium I-II	29
Stadium III-IV.....	32
Tweede lijn (en verder).....	42
Idelalisib (uitgangsvraag 5)	46
Onderhoud en consolidatie	49
Onderhoudsbehandeling rituximab (uitgangsvraag 6).....	49
Autologe stamceltransplantatie (uitgangsvraag 7).....	53
Allogene stamceltransplantatie (uitgangsvraag 8)	57
Alternatieven voor rituximab i.v.....	61
Obinutuzumab (uitgangsvraag 9)	61
Biosimilars rituximab	64
Rituximab subcutaan (uitgangsvraag 10).....	64
Transformatie	67
Behandeling tFL.....	67

Aanvullende maatregelen	74
Hepatitis B en C.....	74
Vitamine D.....	76
Respons evaluatie.....	78
FDG-PET in respons evaluatie (uitgangsvraag 13)	79
Follow-up.....	82
Lijst gebruikte afkortingen	83
Verantwoording FL 2019	85
Addendum: uitwerking uitgangsvragen	88

Algemeen

Het folliculair lymfoom (FL) is na het diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) het meest voorkomende non Hodgkin lymfoom (NHL) in West-Europa. De incidentie is over de afgelopen decaden toegenomen, en FL wordt in Nederland nu jaarlijks bij circa 600 personen vastgesteld (*IKNL*). Nauwkeuriger classificatie en toegenomen behandelingsmogelijkheden hebben ertoe bijgedragen dat de overleving in de afgelopen jaren sterk is verbeterd. Vooral de introductie van de anti-CD20 antistof rituximab heeft hierin een belangrijke rol gespeeld. De mediane overleving bedraagt momenteel meer dan 10 jaar (*Tan et al., Blood 2013*)

Het FL vindt zijn oorsprong in B lymfocyten in het kiemcentrum, en wordt biologisch gekenmerkt door de t(14;18)(q32;q21) translocatie. Deze translocatie leidt tot constitutieve over-expressie van het anti-apoptotische eiwit BCL-2, waardoor de cel relatief ongevoelig wordt voor celdood (en daarmee voor behandeling met chemotherapie). Bij nagenoeg alle patiënten worden additionele cytogenetische en/of moleculaire afwijkingen gevonden (bijv. in MLL2, EPHA7, TNFRSF14, BCL6 en EZH2), maar de rol van deze afwijkingen in de pathogenese van FL is nog grotendeels onbekend (*Kridel et al., J Clin Invest 2012*). Daarnaast is het in de afgelopen jaren steeds duidelijker geworden dat de tumorcellen samen met een heterogene populatie van omliggende cellen (macrofagen, folliculair dendritische cellen, endotheliale cellen en T lymfocyten) een specifiek micromilieu vormen waarin bidirectionele interacties plaatsvinden (*Stevenson et al., Blood 2012*).

Het FL presenteert zich voornamelijk met gegeneraliseerde lymfadenopathie. Bij bijna de helft van de patiënten is het beenmerg ook aangedaan. Bij slechts een kleine minderheid van de patiënten is er sprake van lokaal beperkte ziekte. Een initieel asymptomatisch beloop is niet ongevoel. De ziekte wordt dan ook vaak bij toeval ontdekt. Andere patiënten presenteren zich met uitgesproken progressieve lymfadenopathie en/ of B symptomen.

Bij het grootste deel van de patiënten wordt bij pathologisch onderzoek het typerende folliculaire groeipatroon gezien, maar er bestaat een sterk wisselende groeiwijze, waarbij sommige lymfomen slechts enkele follikels laten zien en in zeldzame gevallen het beeld volledig diffuus is (diffuus folliculair lymfoom). Ongeveer 30-40% van de FL toont in de loop van de tijd transformatie naar een agressiever lymfoom, meestal naar een DLBCL, maar soms ook naar een Burkitt-achtig lymfoom, of zelfs naar een lymfoblastair lymfoom (met TdT expressie). Omdat een dergelijke transformatie focaal optreedt, kan er sprake zijn van een zogenaamd discordant lymfoom, waarbij in het beenmerg of op andere lymfoomlokalisaties nog de indolente component van het lymfoom kan worden aangetroffen.

Het FL reageert doorgaans goed op behandeling, maar recidiveert in de regel vroeg of laat altijd. De responsduur op opeenvolgende lijnen is over het algemeen steeds korter en een groot deel van de patiënten overlijdt uiteindelijk toch aan de ziekte. Nieuwe behandelstrategieën zijn dan ook onverkort nodig.

Nieuwe inzichten in de pathobiologie van de ziekte, en vooral in de rol van het micromilieu hierin, hebben geresulteerd in een heel arsenaal aan nieuwe middelen welke zich in verschillende stadia van ontwikkeling bevinden. Voorbeelden hiervan zijn nieuwe

antistoffen, immuunconjugaten en immuunmodulerende middelen (zoals proteasoomremmers, remmers van de B celreceptor-signalering en immuuncheckpoint remmers). Totdat er voldoende gegevens zijn over de effectiviteit, en veiligheid, zijn deze middelen nog maar beperkt inzetbaar bij het FL. Daarnaast zijn de kosten van deze nieuwe middelen, voor zover geregistreerd en beschikbaar, hoog. Dit maakt dat de plaats van deze middelen in de behandeling van FL zorgvuldig moet worden bepaald.

Een veelbelovende ontwikkeling in de behandeling van B cel maligniteiten is de toepassing van 'chimeric antigen receptor' (CAR) T cellen. Ook de plaats van deze therapievorm zal in de komende jaren vastgesteld moeten worden.

Referenties

Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. J Clin Invest. 2012 Oct;122(10):3424-31

Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. Blood. 2012 Apr 19;119(16):3659-67

Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood. 2013 Aug 8;122(6):981-7

Aanleiding

De behoefte aan uniform beleid in Nederland, de snelle ontwikkelingen in diagnostiek en behandelingsmogelijkheden, de stijgende kosten van de behandeling (vooral van de 'nieuwe middelen') en de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling, maken een breed gedragen richtlijn noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de lymfoomwerkgroep aanleiding een 'evidence based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het folliculaire lymfoom.

In 2019 zijn, naar aanleiding van nieuwe inzichten en het beschikbaar komen van nieuwe middelen, een aantal items toegevoegd, en zijn enkele aanbevelingen aangepast.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van het FL bij volwassenen. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met een FL. 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, en tracht een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere kwaliteit van zorg en uiteindelijk 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 kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten en ondersteuning bieden bij het proces van 'shared decision making'. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een FL, zoals internist-hematologen, internist-oncologen, radiotherapeuten en algemeen internisten, maar ook radiologen, maag-darm-leverartsen, chirurgen oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten etc.

Kwaliteitsindicatoren

1. Kwaliteitsindicator diagnostisch proces
Bij stadiëring van het FL wordt beeldonderzoek middels een (diagnostische) CT-scan, eventueel in combinatie met een FDG-PET-scan, verricht.
2. Kwaliteitsindicator behandeling
De systemische behandeling van FL in de eerste lijn bevat tenminste een CD20 antistof.

Overzicht uitgangsvragen

Voorafgaande aan de ontwikkeling (en ook bij revisie van) van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals. Patiënten (vertegenwoordigers) hebben de conceptversie van de richtlijn gelezen en commentaar kunnen aanleveren. 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 een folliculair lymfoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn. De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn.

Hieronder vindt u een samenvatting van de aanbevelingen (n.a.v. de vooraf vastgestelde uitgangsvragen) per hoofdstuk. Verdere adviezen t.a.v. diagnostiek, prognosticering, behandeling, respons evaluatie en follow-up zijn weergegeven in de betreffende hoofdstukken en paragrafen.

Diagnostiek

1. Is voor het stellen van de diagnose FL een histologisch biopt noodzakelijk?

Voor het stellen van de diagnose FL is een histologisch biopt noodzakelijk; bij voorkeur een volledige lymfklier of extranodale afwijking óf een ruim incisie biopt van een lymfklier of extranodale lokalisatie.

Wanneer lymfklieren of extranodale afwijkingen niet bereikbaar zijn voor excisie- of incisiebiopten, worden meerdere echo- of CT-geleide dikke naald biopten, laparoscopische of endoscopische biopten geadviseerd.

Bij twijfel, of discrepantie tussen kliniek en histologische diagnose, verdient het de aanbeveling om een nieuw biopt te nemen of een lymfklier/ extranodale afwijking te extirperen, eventueel op geleide van een FDG-PET scan (meest FDG-avide lesies benaderen).

2. Is voor de stadiëring van FL een FDG-PET scan noodzakelijk?

Voor de stadiëring van het FL volstaat een diagnostische CT scan (met i.v. en oraal contrast), met uitzondering van de volgende situaties:

1. Een FDG-PET-CT scan is noodzakelijk bij stadium I-II ziekte, voorafgaand aan in opzet curatieve bestraling.
2. Een FDG-PET-CT scan is aanbevolen bij vermoeden op transformatie, om de plaats van een histologisch biopt te bepalen. Het biopt dient bij voorkeur te worden verricht uit de lymfklier/ lymfoomlokalisatie met de hoogste FDG-opname.

3. Een FDG-PET-CT scan kan worden gebruikt als baseline meting voor respons monitoring. Op dit moment zijn er onvoldoende argumenten om dit routinematig toe te passen.

4. Een FDG-PET-CT is aanbevolen voor staging indien ná inductie therapie FDG-PET-CT wordt toegepast voor response evaluatie.

Behandeling

3. Op welk moment moet behandeling worden gestart en tot welk moment is 'watch and wait' (W&W) gerechtvaardigd?

Vawege het ontbreken van curatieve behandelopties en de kans op spontane remissie, hoeft behandeling pas te worden gestart bij het ontstaan van symptomatische ziekte, zoals: B symptomen, snelle progressie (hoog LDH), hinderlijke (bulky) lymfadenopathie, klinisch relevante orgaanbetrokkenheid of (dreigende) orgaancompressie, beenmergverdringing en ascites/ pleuravocht.

In afwezigheid van bovenstaande bevindingen wordt een afwachtend beleid aanbevolen.

4. Wat is de eerstelijns behandeling van het FL stadium III-IV (en stadium II met grote tumorlast)?

Voor symptomatisch FL, vooral bij patiënten met een relatief gunstig risicoprofiel (FLIPI 0-2), of met relevante co-morbiditeit, is behandeling met R-CVP (8x) de eerste keuze.

R-CHOP (6x) is een effectiever schema m.b.t. respons en progressievrije overleving, en is daarom te overwegen voor patiënten met een hoog risicoprofiel (bijv. FLIPI 3-5) en voor patiënten waarbij een snelle respons noodzakelijk is.

Bendamustine i.c.m. rituximab (6x) is door een de combinatie van effectiviteit (respons en progressievrije overleving) en mogelijk gunstig bijwerkingenprofiel, een alternatief voor R-CHOP (en R-CVP).

De keuze voor een van deze behandelingschema's dient het resultaat te zijn van 'shared decision making'.

5. Wat is de plaats van idelalisib in de behandeling van FL?

Idelalisib is geregistreerd voor (en kan worden ingezet bij) FL refractair op (meer dan) 2 eerdere therapielijnen.

Ter voorkoming van toxiciteit dienen extra maatregelen genomen te worden.

6. Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met immunochemotherapie?

Na inductiebehandeling met immunochemotherapie wordt onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende twee jaar aanbevolen omdat het de progressievrije overleving verlengt.

Rituximab onderhoudsbehandeling is sterk aanbevolen bij responsieve ziekte na tweedelijns behandeling indien na de eerstelijnsbehandeling geen onderhoudsbehandeling is gegeven.

Er zijn geen data over rituximab onderhoudsbehandeling in de tweede lijn nadat dit in de eerste lijn ook werd gegeven; en dit is dan ook in ieder geval niet aanbevolen als het recidief tijdens of relatief kort na rituximab onderhoudsbehandeling is opgetreden.

7. Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?

Hoge dosis chemotherapie + autologe stamceltransplantatie dient overwogen te worden bij gerecidiveerd FL, vooral na reïnductiebehandeling van een recidief dat binnen 2 jaar na R-chemo (minimaal R-CVP) is opgetreden.

De optimale timing van autologe stamceltransplantatie is na/ ter consolidatie van het eerste of tweede recidief, omdat het voordeel, vooral m.b.t. PFS, afneemt na 3 of meer eerdere behandelingen.

Verdere argumenten voor autologe stamceltransplantatie:

1. Er kan geen geschikte donor gevonden worden.
2. Contra-indicaties voor een allogene stamceltransplantatie die een autologe stamceltransplantatie niet in de weg staan.
3. Transformatie van het FL (zie verder).

8. Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?

Allogene stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast na meerdere (2x of meer) recidieven, vooral deze zich voor doen binnen 2 jaar na immunochemotherapie.

Argumenten voor allogene stamceltransplantatie:

1. Recidief na autologe stamceltransplantatie.
2. Meerdere voorbehandelingen (>3) omdat autologe SCT dan minder effectief is.
3. Er kunnen geen autologe stamcellen worden gemobiliseerd.

9. Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?

In eerstelijns behandelingschema's is het vervangen van rituximab door obinutuzumab niet standaard aanbevolen.

Voor rituximab refractaire patiënten is obinutuzumab i.c.m. bendamustine gevolgd door obinutuzumab onderhoudsbehandeling geïndiceerd, vooral wanneer rituximab gegeven werd in combinatie met chemotherapie.

10. Kan rituximab subcutaan i.p.v. intraveneus toegediend worden?

Indien gewenst kan rituximab ná de eerste toediening subcutaan in plaats van intraveneus toegediend worden. De eerste gift wordt altijd intraveneus gegeven.

11. Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Autologe stamceltransplantatie dient te worden toegepast na succesvolle inductie bij alle patiënten met tFL die in het verleden al voorbehandeling hebben gehad voor het FL.

Autologe stamceltransplantatie kan bij patiënten zonder eerdere voorbehandeling voor het FL ook overwogen worden; vooral als geen rituximab kan worden gegeven.

Autologe stamceltransplantatie is de enige kans op lange termijn overleving voor patiënten die refractair zijn op inductie therapie voor tFL.

Autologe stamceltransplantatie kan in de tweede lijn van de behandeling van tFL worden toegepast als de patiënt recidiveert, en eerder geen autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan.

12. Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Er is geen rol voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn.

Allogene stamceltransplantatie kan worden toegepast bij tFL dat recidiveert na eerdere autologe stamceltransplantatie.

Respons evaluatie

13. Is er een rol voor de FDG-PET scan in de respons evaluatie tijdens en na behandeling?

Een FDG-PET scan is optioneel voor respons-evaluatie aan het einde van de behandeling (er dient in dat geval bij voorkeur een uitgangs FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

Er is geen plaats voor de FDG-PET scan in de interim respons-evaluatie.

Een FDG-PET-CT is aanbevolen voor respons evaluatie mits er consequenties aan worden verbonden voor het beleid (er dient in dat geval bij voorkeur een uitgangs FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

Diagnostiek

De diagnostiek bij FL bestaat uit het pathologisch onderzoek dat benodigd is om de diagnose te stellen, en uit onderzoek om de uitgebreidheid van de ziekte in kaart te brengen (stadiëring, tabel 1).

Tabel 1. Aanbevolen onderzoek diagnose en stadiëring

Anamnese	B-symptomen*
Lichamelijk onderzoek	Algemeen lichamelijk onderzoek Performance status, lymfeklieren, lever, milt, en extranodale ziektelocalisaties
Primaire diagnostiek	Histologisch (excisie) biopt lymfklier voor morfologie en immuunhistochemie (op indicatie: moleculaire diagnostiek) - als chirurgisch biopt niet mogelijk: naaldbiopten. - bij verdenking transformatie: biopt uit meest FDG avide lesie
Laboratorium	Bloedbeeld en differentiatie, evt. immunofenotypering Kreatinine, leverenzymen, urinezuur, LDH; evt. IgA, IgG, IgM, M-proteïne, β_2 M Op indicatie: zwangerschapstest Serologie: Hepatitis B,C; op indicatie HIV
Stadiëring	<u>Beeldvorming</u> - CT-hals/thorax/abdomen +bekken (diagnostisch; met iv en oraal contrast) - op indicatie (verdenking st I/II of transformatie, óf wanneer FDG-PET scan beoogd voor responsevaluatie): FDG-PET scan <u>Beenmergonderzoek</u> (indien therapeutische consequenties) - aspiraats voor morfologie, evt. immunofenotypering - biopt voor morfologie en immuunhistochemie
Toxiciteit	ECG, echocardiografie/ejectiefractie (voorafgaand aan anthracyclines, stamceltransplantatie) Op indicatie: counseling fertiliteit**

* B symptomen: onverklaarde koorts > 38°C, gewichtsverlies >10% in 6 maanden, nachtzweeten

** zie ook: <https://www.oncoline.nl/fertiliteitsbehoud-bij-vrouwen-met-kanker>

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Naast algemeen onderzoek gericht op de comorbiditeit en conditie (WHO performance status), dient er in de anamnese speciale aandacht besteed te worden aan eventuele B-symptomen (onverklaarde koorts ($>38^{\circ}\text{C}$), gewichtsverlies ($>10\%$ binnen 6 maanden) en nachtzweeten), omdat deze kunnen wijzen op transformatie.

Het lichamelijk onderzoek is gericht op het vaststellen van de grootte en localisatie van de lymfeklieren, aanwezigheid van hepatosplenomegalie en eventuele extranodale localisaties.

Primaire diagnostiek

De primaire diagnostiek omvat het onderzoek dat nodig is om de diagnose FL te stellen en andere lymfoomtypen uit te sluiten. Dit onderzoek omvat, volgens de systematiek van de WHO classificatie, histologisch onderzoek, immuunfenotypering/ immuunhistochemie en, waar relevant, moleculair/ cytogenetisch onderzoek. Recent heeft er een revisie van de WHO classificatie plaatsgevonden; m.b.t. de classificatie van het FL zijn er geen grote wijzingen doorgevoerd; wel worden enkele zeer specifieke klinisch-pathologische entiteiten nu apart benoemd (*Swerdlow et al., IARC 2017*).

Referenties

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2017.

Histologie (uitgangsvraag 1)

Uitgangsvraag:

Is voor het stellen van de diagnose FL een histologisch biopt noodzakelijk?

Aanbeveling(en):

Voor het stellen van de diagnose FL is een histologisch biopt noodzakelijk; bij voorkeur een volledige lymfklier of extranodale afwijking óf een ruim incisie biopt van een lymfklier of extranodale lokalisatie.

Wanneer lymfklieren of extranodale afwijkingen niet bereikbaar zijn voor excisie- of incisiebiopten, worden meerdere echo- of CT-geleide dikke naald biopten, laparoscopische of endoscopische biopten geadviseerd.

Bij twijfel, of discrepantie tussen kliniek en histologische diagnose, verdient het de aanbeveling om een nieuw biopt te nemen of een lymfklier/ extranodale afwijking te extirperen, eventueel op geleide van een FDG-PET scan (meest FDG-avide laesies benaderen).

Inleiding:

Hoewel lymfoomcellen kunnen worden aangetoond in cytologische puncties, en bepaalde eigenschappen m.b.v. flowcytometrie bevestigd kunnen worden, is histologie van essentieel belang voor het stellen van een classificerende diagnose. Vanwege de logistieke implicaties en kans op per- en postoperatieve complicaties, bestaat er vaak terughoudendheid bij de betrokkenen (hematoloog, chirurg en patiënt), en rijst de vraag of puncties of naaldbiopten niet volstaan.

Conclusie(s):

SORT grade	Conclusie
C	Voor het stellen van de diagnose FL is een histologisch biopt noodzakelijk (<i>expert opinion/ consensus</i>)
C	Dikke naald biopten zijn een redelijk alternatief als lymfklierextirpatie of incisiebiopten niet mogelijk zijn (<i>expert opinion/ consensus</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Recente richtlijnen van de 'European Society of Medical Oncology' (ESMO) en de 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN) (*Dreyling et al., Ann Oncol 2016; Zelenetz et al., J Natl Compr Canc Netw. 2014*) als ook de WHO (*Swerdlow et al., IARC 2017*) onderschrijven het belang van een histologisch biopt voor de diagnose FL.

Uit retrospectieve analyses is gebleken dat cytologische puncties (maar ook naaldbiopten) bij een derde tot drie kwart van de patiënten gevolgd moeten worden door een excisiebiopt om een lymfoom te kunnen diagnosticeren en classificeren (*Hehn et al., J Clin Oncol 2004; Frederiksen et al., Arch Pathol Lab Med 2015*).

Indien er getwijfeld wordt of er sprake zou kunnen zijn van een lymfoom **of een (gemetastaseerde) solide tumor**, kan een cytologische punctie gebruikt worden om richting te geven aan de verdere diagnostiek, vooral in het hoofd-halsgebied (*Saika et al., Diagn Cytopathol 2002; Florentine et al., Cancer 2006*). **Als o.b.v. de cytologie een lymfoom waarschijnlijk is dient alsnog histologie verkregen te worden.**

Referenties

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2016; 27(Suppl. 5): v83-v90*

Florentine BD, Staymates B, Rabadi M et al. The reality of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer 2006; 107: 406-16*

Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C et al. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med 2015; 139: 245-51*

Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol 2004; 22: 3046-52*

McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol 2011;156: 446-67*

Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2017

Saika UN, Dey P, Saika B et al. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. Diagn Cytopathol 2002; 26: 251-6

Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. National comprehensive cancer network. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Sep;12(9):1282-303

Bewijskracht van de literatuur Level 3; consistent

Overwegingen:

De diagnostiek en classificatie van maligne lymfomen, waaronder FL, vereisen een ruim histologisch biopt. Cytologische puncties of naaldbiopten zijn in nagenoeg alle gevallen onvoldoende representatief en informatief om een diagnose te kunnen stellen; dit geldt a fortiori voor de diagnose FL ten opzichte van andere klassen van indolente B cel lymfomen en reactieve lymfklierproliferaties. Vanwege onvoldoende representativiteit kan concordante transformatie naar een agressieve fase vaak onvoldoende uitgesloten worden. Een initieel naaldbiopt in een poging om tot een diagnose te komen, leidt heel vaak alsnog tot de noodzaak een excisiebiopt te verrichten en dus tot onnodige vertraging in de diagnostiek.

Pathologen ontvangen in toenemende mate dikke naaldbiopten (14, 16G) van lymfklieren en extranodale afwijkingen in plaats van hele excisies voor primaire diagnostiek. Dit blijkt ook heel duidelijk uit gegevens van opeenvolgende HOVON trials (HO75, HO84, HO110, HO130) en betreft zeker niet alleen biopten bij diep gelegen lokalisaties of oudere patiënten. Deze geleidelijke wijziging van beleid lijkt veeleer ingegeven door logistieke problemen (en toenemende terughoudendheid bij de betrokkenen) binnen ziekenhuizen. Daarnaast wordt het bij inclusie in trials steeds meer verplicht gesteld om zeer ruim materiaal beschikbaar te stellen voor onderzoek door de sponsor. **Zonder eigen wetenschappelijke activiteiten in Nederland in gevaar te brengen is dit nauwelijks mogelijk.**

De werkgroep is, conform de aanbevelingen in internationale richtlijnen, van mening dat aangezien dikke naaldbiopten dikwijls tot onnodige vertraging in het diagnostisch proces (en tot extra ingrepen) leiden, de stap van het naaldbiopt waar mogelijk moet worden overgeslagen en in alle gevallen gestreefd moet worden naar een lymfklierexcisie of ruim incisiebiopt. In gevallen waarin differentiaal diagnostisch hoge verdenking bestaat op een niet-hematologische maligniteit (metastase carcinoom, melanoom) is een initiële cytologische punctie te verdedigen.

Morfologie en immuunfenotypering

De diagnose FL wordt gesteld volgens de criteria van de geldende WHO classificatie op basis van karakteristieken van architectuur, celtype en immunofenotype, [zie hiervoor de 'WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues'](#) (Swerdlow et al., IARC 2017).

Voor het stellen van een primaire diagnose FL, en het uitsluiten van andere lymfoomtypen, moet volledig immunohistochemisch onderzoek verricht worden met ten minste de volgende markers: CD20, CD10, BCL6, BCL2, CD3, CD5, CD23 en CyclineD1. Het verdient aanbeveling een gestandaardiseerd panel van markers te gebruiken, zodat hiermee ruime ervaring opgebouwd kan worden. Afhankelijk van de specifieke differentiaal diagnose moet een uitgebreider panel van markers gebruikt worden, gericht op een breder scala van lymfoomtypen.

Het minimale flowcytometrie panel dat geadviseerd is bij verdenking B-NHL/FL is: CD45, CD19, CD20, CD23, CD38, CD10, CD5, CD103, slgkappa en slglambda; en als additionele markers: FMC7, CD22, CD79b en CD43 (zie richtlijnen op www.cytometrie.nl, minimale panels).

In geval van een FL zullen de volgende makers meestal positief zijn: CD45, CD19 (vaak zwak), CD20, CD10, CD38, slgkappa of lambda restrictie, FMC7, CD22 en CD79b.

Referenties

[Swerdlow SH](#), Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2017

Moleculaire diagnostiek

Translocatie onderzoek m.b.v. FISH en moleculaire diagnostiek naar BCL-2 translocaties wordt op indicatie verricht in differentiaal diagnostisch moeilijke situaties.

Bij 90% van de folliculair lymfomen graad 1 en 2 wordt een t(14;18)(q32;q21) translocatie gevonden, waardoor het BCL-2 oncogen gekoppeld is aan het locus van de immuunglobuline zware keten, hetgeen leidt tot overexpressie van het anti-apoptotische eiwit BCL-2. Veel zeldzamer, maar biologisch equivalent, zijn translocaties tussen 18q21 en de loci van de immuunglobuline lichte ketens (t(2;18)(p11;q21) en t(18;22)(q21;q21)) (*Bloomfield et al., Cancer Res 1983*). Specifieke subtypes en varianten van FL kunnen een andere genetische context hebben, waarin BCL-2 translocaties geen rol spelen (bijv. primair cutaan FL, de novo FL graad 3b (*Bosga-Brouwer et al., Blood 2003*)).

BCL-2 translocaties zijn niet specifiek voor FL. De translocatie kan ook worden gevonden in circa 30% van de DLBCLs (*Ngan et al., N Eng J Med 1988*).

Met meer geavanceerde moleculaire onderzoekstechnieken zoals 'next generation sequencing sequencing' (NGS) zijn er aantal terugkerende mutaties in FL gevonden. Sommige van deze mutaties zijn zeer frequent (bijv. CREBBP, KMTD2), terwijl andere minder frequent voorkomen en mogelijk gerelateerd zijn aan progressie (*Green et al. Blood 2013; Okosun et al., Nature genetics 2014; Pasquaucci et al., Cell reports 2014*). Van deze mutaties is de rol in de pathobiologie van FL en de prognostische betekenis nog grotendeels onbekend en bepaling hiervan heeft dan ook nog geen plaats in de praktijk.

Referenties

Bloomfield CD, Arthur DC, Frizzera G, et al. Nonrandom chromosome abnormalities in lymphoma. *Cancer Res.* 1983;43(6):2975-8

Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, et al. Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood.* 2003;101(3):1149- 54

Green MR, Gentles AJ, Nair RV, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood* 2013 Feb 28; 121(9): 1604-11

Ngan BY, Chen-Levy Z, Weiss LM, et al. Expression in non-Hodgkin's lymphoma of the bcl-2 protein associated with the t(14;18) chromosomal translocation. *N Engl J Med.* 1988;318(25):1638-44

Okosun J, Bodor C, Wang J, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature genetics* 2014 Feb; 46(2): 176-81

Pasquaucci L, Khiabani H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell reports* 2014 Jan 16; 6(1): 130-40

Transformatie

Met transformatie van FL wordt de ontwikkeling van een agressief non Hodgkin lymfoom (meestal DLBCL) bij een patiënt met een (al eerder) vastgesteld FL aangegeven.

Bij het ontwikkelen van één of meer van de volgende symptomen moet aan transformatie van het FL worden gedacht:

- Een snel groeiende lymfklier
- B symptomen (onverklaarde temperatuurstijging > 38°C, gewichtsverlies > 10% binnen 6 maanden en nachtzweeten)
- Een plotselinge achteruitgang van de performance status
- Hoog LDH
- Hypercalciëmie
- Onvoldoende respons op behandeling FL

De diagnose moet gesteld worden op basis van een histologisch biopt. Omdat niet alle lymfoomlokalisaties getransformeerd hoeven te zijn, is er kans op sampling error. De FDG-PET-scan kan hierbij behulpzaam zijn; het bioteren van de lymfklier/ lokalisatie met hoogste FDG opname geeft de meeste kans op het aantonen van transformatie (*expert opinion, Bodet-Millin et al., Haematologica 2008; Noy et al., Ann Oncol 2009; Wondergem et al., EJNMMI Research 2014*).

Net als bij de primaire diagnose heeft het verwijderen van een gehele lymfklier/ extranodale lokalisatie of een ruim incisiebiopt de voorkeur. Indien de lokalisatie die de meeste FDG opname laat zien slecht bereikbaar is, kan eventueel getracht worden met (liefst meerdere) dikke naaldbiopten tot een diagnose te komen.

In uitzonderingssituaties kan de diagnose eventueel op basis van een cytologische punctie gesteld worden.

Referenties

Bodet-Millin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008;93: 471-2

Noy A, Schöder H, Gönen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values on positron emission tomography scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2009;20:508-51

Wondergem MJ, Herrmann K, Syrbu S, et al. 18 F-fluorothymidine uptake in follicular lymphoma and error-prone DNA repair. *EJNMMI Res.* 2014 Jan 8;4(1):3

Stadiëring

Het FL wordt gestadieerd volgens de Ann-Arbor classificatie (tabel 2 en figuur 1; *Cheson et al., J Clin Oncol 2007*).

Het beeldvormend onderzoek heeft tot doel de uitgebreidheid van de lymfadenopathie en eventuele orgaaninfiltratie vast te stellen. Om die reden is dan ook CT-onderzoek (diagnostische CT met i.v. en oraal contrast) aanbevolen (i.p.v. echografie of conventioneel röntgenonderzoek). Voor het vaststellen van de FLIPI risicoscore is ook het aantal aangedane lymfklierstations van belang (zie figuur 1). De overwegingen m.b.t. de FDG-PET scan zijn in de volgende paragraaf uitgewerkt. Beeldvormend onderzoek dient bij diagnose, maar zeker vóór en na afronding van de behandeling plaats te vinden.

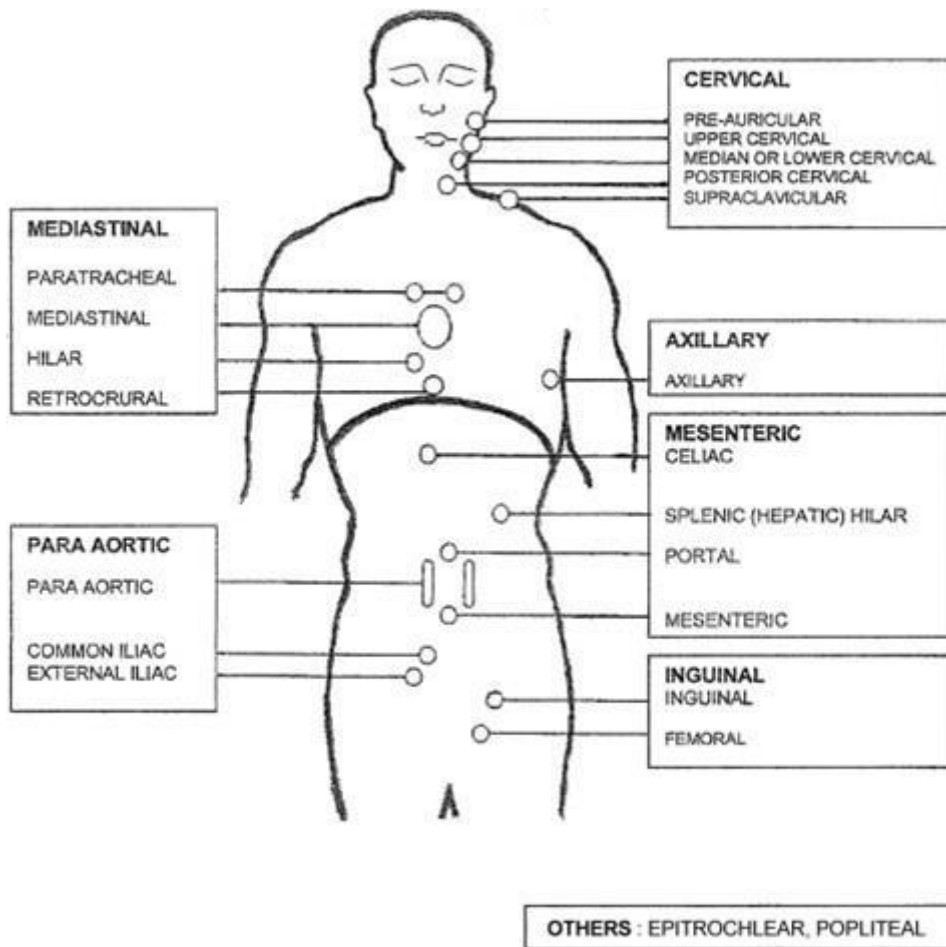
Vóór behandeling dient ook beenmergonderzoek verricht te worden. Indien de CT scan al minimaal een stadium III laat zien, de patiënt asymptomatisch is en (nog) geen behandeling behoeft (en het perifere bloedbeeld geen beenmerg-verdringing suggereert), kan van beenmerg diagnostiek worden afgezien, aangezien de uitkomst ervan in die situatie geen consequenties heeft. In alle andere gevallen dient de CT scan aangevuld te worden met een beenmergbipt, inclusief aspiraats, histologisch bipt en immunofenotypering d.m.v. immuno-histochemie (en/ of flowcytometrie).

Indien sprake lijkt te zijn van stadium I of II ziekte, dan is een aanvullende FDG-PET-scan noodzakelijk om het stadium definitief te bepalen en de uitgebreidheid van de radiotherapie velden te bepalen.

Tabel 2. Ann Arbor stadiëring

Stadium	Definitie
I (IE)	Eén lymfeklier of één extranodale lokalisatie
II (IIE)	Twee of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma met eventueel een gelokaliseerde extralymfatische lokalisatie of ingroei in omliggende weefsel vanuit deze lymfeklierstations
III (IIE -IIIS)	Twee of meer lymfklieren aan beide zijden van het diafragma met eventueel een gelokaliseerde extralymfatische lokalisatie of ingroei in omliggende weefsel vanuit deze lymfeklierstations, miltaantasting of beide
IV	Diffuse aantasting van een orgaan of meerdere extralymfatische lokalisaties met of zonder lymfeklierlokalisaties
Voor alle stadia A geen symptomen B onbegrepen koorts > 38,5°C, nachtzweeten, onbegrepen verlies van > 10% van het normale lichaamsgewicht in de laatste 6 maanden	

Figuur 1. Lymfklierstations t.b.v. Ann Arbor stadiëring en FLIPI score



Referentie

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86

Indicaties FDG-PET (uitgangsvraag 2)

Uitgangsvraag:

Is voor de stadiëring van FL een FDG-PET scan noodzakelijk?

Aanbeveling(en):

- Voor de stadiëring van het FL volstaat een diagnostische CT scan (met i.v. en oraal contrast), met uitzondering van de volgende situaties:
- Een FDG-PET-CT scan is noodzakelijk bij stadium I-II ziekte, voorafgaand aan in opzet curatieve bestraling.
- Een FDG-PET-CT scan is aanbevolen bij vermoeden op transformatie, om de plaats van een histologisch biopt te bepalen. Het biopt dient bij voorkeur te worden verricht uit de lymfklier/lymfoomlokalisatie met de hoogste FDG-opname.
- Een FDG-PET-CT is aanbevolen voor staging indien ná inductie therapie FDG-PET-CT wordt toegepast voor response evaluatie.

Inleiding:

Met behulp van een FDG-PET-CT scan kan de uitgebreidheid van de ziekte nauwkeuriger worden vastgelegd. De vraag is echter of het grotere onderscheidend vermogen van de FDG-PET-scan, in vergelijking met conventioneel CT onderzoek, klinisch van significant toegevoegde waarde is.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
C	Voor de stadiëring van FL in hogere stadia is een FDG-PET-CT- scan niet noodzakelijk (<i>expert opinion/ consensus</i>)
B	FDG-PET-CT is geïndiceerd bij vermoeden stadium I-II ziekte (<i>Metser et al., Cancer 2017; Brady et al., Blood 2019</i>)
C	FDG-PET-CT is aanbevolen bij vermoeden op transformatie (<i>expert opinion/ consensus</i>)
C	FDG-PET-CT kan worden gebruikt als baseline voor respons monitoring (<i>expert opinion/ consensus</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

In de richtlijn van de ESMO wordt routinematig gebruik van de FDG-PET-CT scan voor start van de behandeling aanbevolen (ook bij de hogere stadia) omdat deze de nauwkeurigheid van stadiëring verbetert. Er is echter weinig onderbouwing voor deze aanbeveling en de graad van de aanbeveling is zwak (*Dreyling et al., Ann Oncol 2016*).

In de Lugano classificatie 2014 wordt voorkeur gegeven aan een FDG-PET-CT scan voor de stadiëring van alle FDG-avide lymfomen (waaronder FL). Ook hier wordt beredeneerd dat een FDG-PET-CT scan de nauwkeurigheid van de stadiëring verbetert. Het betreft hier een aanbeveling gebaseerd op consensus (*Cheson et al., J Clin Oncol 2014*).

Een studie met 185 patiënten, uit 3 studies (PRIMA (n=38), PET-FOL (n=106) en FOLL05 (n=41)) samengenomen, laat zien dat het 'baseline metabolic tumor volume' een voorspeller is voor progressie vrije overleving en overall survival. In deze studies zijn de patiënten echter met verschillende regimes behandeld (R-CHOP (n=1184) R-CVP (n=450) R-FM (n=178) of R-FCM (n=45)), en is maar van 10% van alle geïncludeerde patiënten een baseline FDG-PET-scan beschikbaar. De reden voor de FDG-PET-scan bij deze 185 patiënten is niet bekend (*Meignan et al., J Clin Oncol 2016*).

In de richtlijn van de British Society for Haematology wordt aangegeven dat er alleen plaats is voor routinematig gebruik van de FDG-PET-CT scan in klinische trials (*McNamara et al., Br J Haematol 2011*).

De waarde van de FDG-PET scan bij patiënten met stadium I-II ziekte die in aanmerking komen voor curatieve radiotherapie, is evident. In een recente prospectieve studie in 197 patiënten met een indolent lymfoom, werd bij 47 patiënten die op grond van een CT scan stadium I-II ziekte hadden, op grond van de FDG-PET-CT toch meer uitgebreide stadium III-IV ziekte vastgesteld. Daarentegen bleek bij 4 patiënten bij wie aanvankelijk stadium III-IV ziekte was vastgesteld, uiteindelijk sprake van stadium I-II ziekte (*Metser et al., Cancer 2017; Brady et al, Blood 2019*). Een retrospectieve analyse uitgevoerd door de ILROG toonde dat de PFS na in opzet curatieve radiotherapie in FDG-PET gestadieerde patiënten hoger was dan eerder gerapporteerde percentages (*Brady et al., Blood 2019*).

Referenties

Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):237-45

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: 3059-68

Dreyling M, Ghilmini M et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 25(Suppl. 5): v83-v90

McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2011;156: 446-67

Metser U, Dudebout J, Baetz T et al. FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study. *Cancer*. 2017; 123(15):2860-66

Meignan M, Cottreau AS, Versari A, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3618-26

Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):213-9

Bewijskracht van de literatuur level 2, consistentie n.v.t.

Overwegingen:

In de literatuur worden wisselende aanbevelingen gegeven over de plaats van de FDG-PET-CT scan in de stadiëring van het FL. Het betreft hier in alle gevallen aanbevelingen o.b.v. consensus met een beperkte bewijskracht. De werkgroep is van mening dat er momenteel te weinig bewijs is voor het routinematig toepassen van een FDG-PET scan bij diagnose, of voor start van een behandeling wanneer therapeutische consequenties ontbreken. Er bestaat daarom geen twijfel over de toegevoegde waarde van de FDG-PET scan bij het bevestigen van beperkte stadium I/II ziekte, en bij het vermoeden van transformatie om de plaats van het biopt te bepalen.

Multidisciplinair overleg (MDO)

Voor iedere patiënt dient de initiële diagnostiek inclusief de beeldvorming besproken te worden, en het therapie plan geformuleerd te worden in een multidisciplinair overleg (MDO), waarbij minimaal aanwezig: hematoloog/oncoloog, patholoog met hematologische expertise, radioloog (met nucleair geneeskundige expertise indien van toepassing) of nucleair geneeskundige met radiologie expertise, en een radiotherapeut (indien van toepassing). De werkgroep is van mening dat de patiënt steeds opnieuw ingebracht moet worden in het MDO op het moment dat er een (nieuwe) behandelindicatie ontstaat.

Prognose

Om een inschatting te maken van de prognose van FL wordt de FLIPI score gebruikt (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, tabel 3; *Sokal-Celigny et al, Blood 2004*). Hoewel deze index werd ontwikkeld op een cohort patiënten dat niet met rituximab werd behandeld, is inmiddels duidelijk geworden dat deze ook in het 'rituximab tijdperk' nog onderscheidend is (*Buske et al., Blood 2006; Marcus et al., J Clin Oncol 2008*).

Tabel 3. FLIPI

Prognostische factor	Aantal punten
Leeftijd > 60 jaar	1
Stadium III/IV	1
Aantal klierstations > 4*	1
LDH > ULN	1
Hb < 7.5 mmol/l	1

* De volgende klierstations worden onderscheiden: cervicaal, axillair, mediastinaal/hilair/retrocruraal; paraaortaal/parailiacaal; coeliacus/mesenteriaal; inguinaal/femoraal; epitrochleair; popliteaal (zie ook figuur 1, stadiëring).

Risico groep	Aantal factoren	% patiënten
Laag	0-1	36
Intermediair	2	37
Hoog	3-5	27

Nieuwere risicoscores zoals de gereviseerde index (FLIPI2, gebaseerd op β 2 microglobuline, de diameter van de grootste lymfeklier, beenmerginfiltratie en het hemoglobinegehalte), en de PRIMA-PI (gebaseerd op β 2 microglobuline en beenmerginfiltratie) hebben in de dagelijkse praktijk de 'oude' FLIPI score nog niet vervangen (*Federico et al., J Clin Oncol 2009; Bachy et al., Blood 2018*). Recent is ook een klinisch-genetische risico score gepubliceerd die gebruik maakt van de mutatiestatus van zeven genen (M7-FLIPI). Omdat mutatieonderzoek nog niet routinematig plaats vindt, en er nog geen duidelijke behandelconsequenties aan worden verbonden, is het nog te vroeg om deze index in de praktijk te gebruiken (*Pastore et al., Lancet oncol 2015*).

Referenties

Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):49-58

Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1504-8

Frederico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4555-62

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86

Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al. Integration of gene mutations in risk prognostification for patients receiving First-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1111-22

Behandeling

Onderstaande aanbevelingen betreffen FL graad 1-3a. Voor de behandeling van FL graad 3b wordt verwezen naar de DLBCL richtlijn, aangezien deze patiënten op dezelfde manier behandeld worden.

Aan de behandeling van het getransformeerde FL is een aparte paragraaf gewijd.

Eerste lijn

Een minderheid van de patiënten (15-25%) presenteert zich met lokaal beperkte ziekte (stadium I en II gelokaliseerd en zonder grote tumormassa). Mogelijk is er in nagenoeg alle gevallen sprake is van, al dan niet klinisch waarneembare, gedissemineerde ziekte. Dit onderstreept de noodzaak van zeer nauwkeurige stadiëring (inclusief FDG-PET-CT en beenmergonderzoek) bij vermoeden op stadium I-II ziekte.

De behandelingsopties voor het FL in de vroege stadia I-II en het in de hogere stadia III-IV worden separaat behandeld. Dit omdat het FL met beperkte ziektelast en -uitbreiding curatief behandeld kan worden. Indien er bij FL stadium II sprake is van meer dan twee aangrenzende lymfklier-regio's of twee niet aangrenzende lymfklier-regio's (of bijv. lokalisaties in beide oksels), is de kans op uitgebreidere ziekte groot en dient er behandeld te worden volgens de aanbevelingen voor de hogere stadia.

Stadium I-II

Tabel 4. Eerstelijns behandeling FL stadium I-II

Curatieve intentie	
Radiotherapie	24 Gy (12x2 Gy)
Geen curatieve intentie - asymptomatisch	
Watch & wait	
Geen curatieve intentie - symptomatisch	
Radiotherapie	4 Gy (2x2 Gy)
Rituximab monotherapie	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1,8,15,22, evt gevolgd door onderhoudsbehandeling

Vanwege de afwezigheid van solide data m.b.t. de optimale behandeling van het FL in vroege stadia verdient het de voorkeur patiënten in klinische studies te behandelen. In afwezigheid van studies is de huidige standaardbehandeling, conform internationale richtlijnen (*NCCN 2016; Dreyling et al., Ann Oncol 2016*), radiotherapie in curatieve opzet.

Deze aanbeveling geldt voor patiënten met stadium I ziekte, en patiënten met stadium II ziekte met maximaal 2 aangrenzende aangedane lymfklierregio's. Nauwkeurige stadiëring

inclusief FDG-PET-CT en beenmergonderzoek is dan ook noodzakelijk. Indien deze definitie van stadium II gehanteerd wordt is er een 5-jaars ziekte-vrije overleving bij stadium I van circa 75 % en bij stadium II van circa 50% (Brady et al., *Hematol Oncol* 2017 en *Blood* 2019). Voor patiënten met meer uitgebreide ziekte is systemische behandeling (als aanbevolen voor stadium III-IV) aangewezen. In deze situatie kan aanvullende radiotherapie overwogen worden bij residuale ziekte (Friedberg et al., *J Clin Oncol* 2012).

Veel van de beschikbare data over de behandeling van het FL in vroege stadia zijn verkregen uit retrospectieve en niet vergelijkende studies. Uit een gerandomiseerde studie is gebleken dat een dosis van 24 Gy even effectief is (m.b.t. respons, progressievrije overleving en algehele overleving) als hogere doses (40-45 Gy) (Lowry et al., *Radiother Oncol* 2011). Vierentwintig Gy was wel duidelijk effectiever (m.b.t. progressievrije overleving) dan een lagere dosis van 4 Gy (Hoskin et al., *Lancet Oncol* 2014). Een curatieve dosis bij FL van 24 Gy (12 x 2 Gy) is dan ook alom geaccepteerd. Deze lage dosis en de moderne bestralingstechnieken (IMRT/VMAT) maken de kans op blijvende nadelige effecten van de behandeling (sicca syndroom, hypothyreoidie of myelosuppressie) erg klein. Er zijn doorgaans dan ook geen redenen om deze behandeling niet aan te bieden (afgezien van co-morbiditeit die de levensverwachting sterk nadelig beïnvloedt. Recent heeft een gerandomiseerde studie aangetoond dat 'combined modality treatment' (CMT) de uitkomst van patiënten met stadium I-II FL kan verbeteren. Patiënten die na IFRT met (R-) CVP behandeld werden hadden een langere PFS dan patiënten die alleen IFRT kregen (MacManus et al., *J Clin Oncol* 2018). Er was geen overlevingsvoordeel en het is niet bekend of CMT voordeel biedt boven radiotherapie alleen gevolgd door immunochemotherapie bij een eventueel recidief. Ook werden niet alle patiënten in deze studie gestadiëerd m.b.v. een FDG-PET-scan. CMT is daarom vooralsnog niet routinematig aanbevolen.

Als om bepaalde redenen van radiotherapie in curatieve opzet wordt afgezien, zijn rituximab monotherapie of 'watch and wait' (W&W) mogelijke alternatieven. Ook is palliatieve radiotherapie (IF-RT 2 x 2 Gy) te overwegen (Solal-Céligny et al., *J Clin Oncol* 2012; Friedberg et al., *J Clin Oncol* 2012; Hoskin et al., *Lancet Oncol* 2014).

Voor radiotherapie velden en technieken wordt verwezen naar richtlijnen van de beroepsgroep radiotherapie.

Referenties

Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Outcome of curative radiotherapy for localized follicular lymphoma in the era of 18F-FDG PET-CT staging: an international collaborative study on behalf of ILROG. *Hematol Oncol*. 2017 Jun;35(S2):29-31

Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):237-45

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90

Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3368-75

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):457-63

Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):86-92

MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 10;36:2918-25

Sola-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848-53

Stadium III-IV

Tabel 5. Eerstelijns behandeling FL stadium III-IV

<u>Asymptomatisch</u>	
Watch & wait	
<u>Symptomatisch</u>	
R-CVP (8x, à 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1*, vincristine 1.4 mg/m ² i.v. (max 2 mg) d1, prednison 40 mg/m ² p.o. d1-5
R-CHOP (6x, à 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, , doxorubicine 50 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1.4 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d1-5
R- bendamustine (6 x, à 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1, 2
R-chloorambucil (6-12 x, à 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, chloorambucil 10 mg p.o. d1-14 óf 10 mg/m ² p.o. d1-7
Rituximab monotherapie	rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1,8,15,22, evt gevolgd door onderhoudsbehandeling
Radiotherapie	4 Gy (2x2 Gy)

* alteratief: cyclofosfamide 300 mg/m² p.o. d1-5

Voor patiënten met FL stadium III-IV (en stadium II niet in aanmerking komend voor curatieve radiotherapie), biedt conventionele therapie geen uitzicht op curatie. Bovendien heeft de ziekte vaak een fluctuerend beloop en wordt bij 10 tot 20% van de patiënten spontane regressie gezien.

Dit maakt dat het moment van starten van de behandeling zorgvuldig overwogen moet worden. Ook zijn bij de keuze voor een behandeling de (progressievrije) overleving en kwaliteit van leven minstens zo belangrijk als het bereiken van een complete respons. Tabel 5 geeft een overzicht van de meest gebruikte immunochemotherapie schema's (in de eerste lijn).

Omdat de ziekte bij vrijwel alle patiënten vroeg of laat zal recidiveren, en de recidieven zich na een steeds korter interval zullen voordoen, is verdere verbetering van de behandeling onverminderd nodig. Alle patiënten moeten dan ook zoveel mogelijk in studieverband behandeld worden.

W&W versus direct behandelen (uitgangsvraag 3)

Uitgangsvraag:

Op welk moment moet behandeling worden gestart en tot welk moment is 'watch and wait' (W&W) gerechtvaardigd?

Aanbeveling(en):

Vawege het ontbreken van curatieve behandelopties en de kans op spontane remissie, hoeft behandeling pas te worden gestart bij het ontstaan van symptomatische ziekte, zoals: B symptomen, snelle progressie (hoog LDH), hinderlijke (bulky) lymfadenopathie, klinisch relevante orgaanbetrokkenheid of (dreigende) orgaancompressie, beenmergverdringing en ascites/ pleuravocht.

In afwezigheid van bovenstaande bevindingen wordt een afwachtend beleid aanbevolen.

Inleiding:

Omdat er voor de hogere stadia FL geen curatieve behandeling bestaat, en de ziekte na initiële behandeling op termijn vrijwel zeker zal recidiveren, moet de timing van de start van de behandeling goed overwogen worden. Naast factoren als de biologie en het klinisch beloop van de ziekte, verwachtingen t.a.v. effectiviteit en toxiciteit van de behandeling, dienen hierin ook patiëntgebonden factoren als comorbiditeit, maar ook kwaliteit van leven en psychische gevolgen meegenomen te worden.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Behandeling hoeft pas geworden bij symptomatische ziekte (<i>Young et al., Semin Hematol 1988; Brice et al., J Clin Oncol 1997; Ardeshta et al., Lancet 2003; Ardeshta et al., Lancet Oncol 2014; Kahl et al., J Clin Oncol 2014</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Drie gerandomiseerde trials, uitgevoerd vóór de introductie van rituximab, hebben aangetoond dat starten van de behandeling vroeg in de ziekte (in plaats van bij het ontstaan van symptomen) niet leidt tot verbetering van de (ziekte-specifieke) overleving (*Young et al., Semin Hematol 1988; Brice et al., J Clin Oncol 1997; Ardeshta et al., Lancet 2003*).

In een recentere studie werden 379 patiënten met asymptomatisch FL met lage tumorlast gerandomiseerd tussen W&W, rituximab inductie (4 giften) en rituximab inductie gevolgd door rituximab onderhoud (gedurende 2 jaar) (*Ardeshta et al., Lancet Oncol 2014*).

Hoewel patiënten die direct behandeld werden met rituximab een significant langere tijd tot nieuwe behandeling (TTNT) en progressievrije overleving (PFS) hadden (HR 0.35 (0.22-0.56;

p<0.0001) resp. HR 0.55 (0.37-0.83; p=0.0034)), was er geen verschil in algehele overleving. Rituximab inductie gevolgd door rituximab onderhoudsbehandeling gaf overigens geen voordeel boven alleen rituximab inductie m.b.t. TTNT; wel leidde dit tot een lagere PFS (HR 0.54 (0.32-0.87; p=0.011).

Een andere studie, waarin 289 patiënten ná rituximab inductiebehandeling werden gerandomiseerd tussen rituximab onderhoud en W&W met herstart van rituximab als nodig, toonde geen verschil in tijd tot volgende behandellijn (Kahl et al., J Clin Oncol 2014).

Referenties

Ardesna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516-22

Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35

Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1110-7

Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 1;32(28):3096-102

Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988 Apr;25(2 Suppl 2):11-6

Bewijskracht van de literatuur Level 1, consistent

Overwegingen:

Hoewel er vooralsnog geen overlevingsvoordeel is aangetoond van vroege start met behandeling, zijn de studies waarin rituximab monotherapie vroeg in het ziektebeloop werd toegediend nog van recente datum en is de follow-up waarschijnlijk te kort om definitieve conclusies t.a.v. de algehele overleving te trekken. Ook is nog onvoldoende bekend over de invloed van vroege behandeling met rituximab op de respons op latere behandeling met immunochemotherapie.

Er zijn gevallen denkbaar waarin W&W onaantrekkelijk is. In dergelijke gevallen kan rituximab monotherapie (4 wekelijkse toedieningen van 375 mg/m²) overwogen worden. Een verbetering van de kwaliteit van leven door vroege start van behandeling met rituximab werd overigens alleen gezien bij patiënten die na inductie ook onderhoudsbehandeling met rituximab kregen (*Ardesna et al., Lancet Oncol 2014*).

Referentie

Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35

Fitte patiënt (uitgangsvraag 4)

Uitgangsvraag:

Wat is de eerstelijns behandeling van het FL stadium III-IV (en stadium II met grote tumorlast)?

Aanbeveling(en):

Voor symptomatisch FL, vooral bij patiënten met een relatief gunstig risicoprofiel (FLIPI 0-2), of met relevante co-morbiditeit, is behandeling met R-CVP (8x) de eerste keuze.

R-CHOP (6x) is een effectiever schema m.b.t. respons en progressievrije overleving, en is daarom te overwegen voor patiënten met een hoog risicoprofiel (bijv. FLIPI 3-5) en voor patiënten waarbij een snelle respons noodzakelijk is.

Bendamustine i.c.m. rituximab (6x) is door de combinatie van effectiviteit (respons en progressievrije overleving) en mogelijk gunstig bijwerkingenprofiel, een alternatief voor R-CHOP (en R-CVP).

De keuze voor een van deze behandelingschema's dient het resultaat te zijn van 'shared decision making'.

Inleiding:

Toevoegen van rituximab aan chemotherapie heeft de uitkomst van de behandeling van het FL verbeterd; zowel wat betreft respons, als progressievrije overleving en algehele overleving (Schulz et al., Cochrane Database Syst Rev 2007; Marcus et al., J Clin Oncol 2008). Zowel R-CHOP als R-CVP worden in Nederland veel gebruikt. In de afgelopen jaren wordt daarnaast R-bendamustine steeds meer toegepast. Het is echter niet goed bekend welk chemotherapie schema in welke situaties de voorkeur heeft.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	R-CHOP is het meest effectieve schema m.b.t. respons en progressievrije overleving (<i>Hiddeman et al., Blood 2005; Federico et al., J Clin Oncol 2013; Rummel et al., Lancet 2013</i>)
C	R-CVP wordt aanbevolen, vooral bij lagere FLIPI (<i>expert opinion</i>)
A	R-bendamustine is een effectieve behandeling met mogelijk lagere toxiciteit dan R-CHOP (<i>Rummel et al., Lancet 2013; Flinn et al., Blood 2014</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De resultaten van de systematische search zijn samengevat in tabel S1.

Een systematische review heeft aangetoond dat toevoegen van rituximab aan chemotherapie de overleving van patiënten met FL heeft verbeterd (HR 0.63; 95% CI 0.51-0.79; Schulz et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2007).

Op grond van effectiviteit (en toxiciteitsprofiel) worden R-CVP, R-CHOP en R-bendamustine als opties aangemerkt in recente richtlijnen van de NCCN en ESMO (*NCCN 2016; Dreyling et al., Ann Oncol* 2016). R-CVP en R-CHOP zijn in Nederland de meest gebruikte schema's. Recent is ook het gebruik van R-bendamustine toegenomen.

De effectiviteit van R-CVP en R-CHOP ontloopt elkaar niet veel. Er is een duidelijk voordeel van R-CHOP boven R-CVP met betrekking tot kans op complete respons en progressievrije overleving, maar dit leidt niet tot een toename van de algehele overleving, (tabel S1, *Federico et al, J Clin Oncol* 2013). R-CVP heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel, vooral wat betreft hematologische toxiciteit en cardiotoxiciteit.

Er zijn onvoldoende gegevens welke een keuze voor een van beide schema's op grond van klinische karakteristieken mogelijk maakt. Een post-hoc analyse van de studie van Federico et al., toonde een (licht voordeel) van R-CHOP boven R-CVP m.b.t. tijd tot volgende behandeling voor grote maximale tumordiameter en beenmerglokalisatie, en m.b.t. progressievrije vrije overleving voor verhoogd β_2 M en beenmerglokalisatie, maar niet voor grote kliermassa's. In deze studie was een hoge FLIPI géén voorspeller voor een meerwaarde van een van beide schema's. Er is in deze studie geen verschil in incidentie van secundaire maligniteiten gevonden (*Federico et al., J Clin Oncol* 2013).

Ook een Cochrane systematische review toonde geen voordeel m.b.t. overleving van toevoeging anthracyclines aan de behandeling. Van belang is dat deze review grotendeels studies heeft geïncludeerd van vóór de introductie van rituximab en dat de controle armen vaak ook uit relatief intensieve schema's bestonden (*Itchaki et al., Cochrane Database Syst Rev*, 2013).

R-bendamustine is in twee vergelijkende studies minstens net zo effectief gebleken als R-CHOP. Belangrijk is wel dat de respons op R-CHOP in deze studies wat lager was dan in andere studies gevonden werd (*Rummel et al., Lancet* 2013; *Flinn et al, Blood* 2014). R-Bendamustine leidde ook tot een significant langere progressievrije overleving in één van deze studies (*Rummel et al., Lancet* 2013) en heeft mogelijk een gunstiger toxiciteitsprofiel (minder hematologische toxiciteit en infecties). Er was geen verschil in het aantal secundaire maligniteiten (*Rummel et al., Lancet* 2013). Wel is er zorg vanwege mogelijk toegenomen toxiciteit van R-bendamustine gevolgd door rituximab onderhoud (zie sectie 'onderhoudsbehandeling rituximab').

In een exploratieve analyse van deze laatste studie leek R-bendamustine een voordeel te hebben over R-CHOP vooral bij lage FLIPI en normaal LDH.

Referenties

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90

Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013 Apr 20;31(12):1506-13

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3725-32

Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, et al. Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 7;(7):CD008909

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4579-86

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003805

Bewijskracht van de literatuur Level 1, redelijk consistent

Overwegingen:

Op grond van de beschikbare literatuur is niet goed aan te geven welke groepen patiënten baat hebben bij toevoeging van anthracyclines aan de behandeling. R-CHOP geeft weliswaar een hogere kans op (complete) respons en langere progressievrije overleving, maar niet op overleving, en gaat gepaard met meer toxiciteit. De werkgroep is dan ook van mening dat R-CHOP gereserveerd moet worden voor lymfomen met een hoog risico, zoals bijvoorbeeld een FLIPI ≥ 3 of een klinisch agressief beloop, omdat de winst in effectiviteit in die gevallen klinisch relevant kan zijn, omdat de winst in PFS t.o.v. R-CVP in die gevallen opweegt tegen de de extra toxiciteit van de anthracycline. In de overige gevallen volstaat R-CVP. Dit heeft ook als voordeel dat anthracyclines bij deze patiënten eventueel alsnog kunnen worden ingezet als het lymfoom transformeert.

Hoewel ook R-bendamustine een effectieve behandeling lijkt met mogelijk gunstig bijwerkingenprofiel, vindt de werkgroep het te vroeg deze als standaardbehandeling in te

stellen. Waar er al jaren ervaring is met R-CVP en R-CHOP, wordt bendamustine pas sinds vrij recent gebruikt in het FL. Er zijn nog relatief weinig data gepubliceerd over de toxiciteit op lange termijn (secundaire maligniteiten) of de mogelijkheid stamcellen te mobiliseren bij een recidief, hoewel er aanwijzingen zijn dat de mogelijkheid hiertoe niet is aangetast. Ook over de veiligheid en waarde van rituximab onderhoudsbehandeling na inductie met R-bendamustine is nog onvoldoende bekend. Het voordeel van onderhoudsbehandeling met rituximab is vastgesteld na inductiebehandeling met rituximab monotherapie en chemotherapie (FC(M), CVP en CHOP), al dan niet in combinatie met rituximab. De data van de GALLIUM studie geven enige zorg vanwege mogelijke oversterfte in patiënten behandeld met bendamustine i.c.m. een anti-CD20 antistof (*Hiddemann et al., J Clin Oncol 2018*). Hoewel dit niet de primaire vraagstelling van deze studie was, is voorlopig voorzichtigheid geboden.

Voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met R-CHOP, maar een (relatieve) contra-indicatie hebben voor anthracyclines, is R-bendamustine een goed alternatief.

In dit overzicht is de combinatie Rituximab-Lenalidomide nog niet opgenomen. De resultaten van van behandeling met deze combinatie zijn vergelijkbaar met R-chemotherapie (en dus ook niet beter dan R-chemotherapie), maar het bijwerkingenprofiel is anders (*Morschhauser et al., N Eng J Med 2018*). Mogelijk wordt dit een alternatief voor een beperkte groep patiënten in de toekomst. Op dit moment is deze combinatie niet geregistreerd voor de eerste lijn.

Referenties

Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al., Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-404

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Sep 6;379(10):934-47

Niet-fitte patiënt

Tabel 6. Eerstelijns behandeling FL stadium III-IV bij niet fitte patiënt

<u>Asymptomatisch</u>	
Watch & wait	
<u>Symptomatisch</u>	
R-CVP (8x, à 3 weken)	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1*, vincristine 1.4 mg/m ² i.v. (max 2 mg) d1, prednison 40 mg/m ² p.o. d1-5
R-chloorambucil (6-12 x, à 4 weken)	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, chloorambucil 10 mg p.o. d1-14 óf 10 mg/m ² p.o. d1-7
Rituximab monotherapie	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1,8,15,22, evt gevolgd door onderhoudsbehandeling
Radiotherapie	4 Gy (2x2 Gy)

* alteratief: cyclofosfamide 300 mg/m² p.o. d1-5

Chemo-immunotherapie met R-CVP wordt vaak ook op hogere leeftijd goed verdragen en dit is, indien mogelijk, dan ook de voorkeursbehandeling. Bij twijfel over de kwetsbaarheid en belastbaarheid kan het zinvol zijn een geriater of internist ouderengeneeskunde de patiënt te laten beoordelen.

Een verkort chemotherapie schema met het volledige aantal giften rituximab is effectief en haalbaar gebleken bij ouderen (*Vitolo et al., J Clin Oncol 2013*), maar dit is niet onderzocht met het in Nederland meest toegepaste schema R-CVP.

Indien R-CVP niet haalbaar of onwenselijk is, is zeker bij geringe ziektelast, rituximab monotherapie een goed alternatief. Het meest gebruikte schema is 4 giften van 375 mg/m² á 1 week (inductie), al dan niet gevolgd door onderhoudsbehandeling (tweemaandelijke giften, gedurende 8 maanden tot 2 jaar) (*Ghielmini et al., Blood 2004; Martinelli et al., J Clin Oncol 2010; Ardeschna et al., Lancet Oncol 2014; Kahl et al., J Clin Oncol 2014*)

In een internationale fase 3 studie, waarin rituximab inductie gevolgd door onderhoudsbehandeling gedurende twee jaar werd vergeleken met W&W in 379 patiënten met niet eerder behandeld folliculair lymfoom, was het responspercentage 88% (complete respons 51%). Er was geen verschil in overleving (94% resp 97% na 3 jaar) (*Ardeschna et al., Lancet Oncol 2014*). Een vergelijkbaar responspercentage (73%) werd gevonden in een tweede multicenter studie in 408 onbehandelde patiënten. In deze studie werd vervolgens gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling of herhalen van inductiebehandeling bij ziekteprogressie. Ook in deze studie was de (geschatte) 5 jaars overleving goed en niet verschillend in beide armen (circa 94%) (*Kahl et al., J Clin Oncol 2014*). Behandeling met rituximab ging niet gepaard met een verhoogde kans op transformatie in beide studies.

De waarde van onderhoudsbehandeling na een korte inductiebehandeling met rituximab is overigens niet vastgesteld. Er zijn situaties denkbaar waarin onderhoudsbehandeling toch wenselijk is i.v.m. de langere remissieduur. Het herhalen van de korte inductiekuur bij ziekteprogressie is ook een goede mogelijkheid. Langduriger onderhoudsbehandeling (tot 5 jaar) is in vergelijking met een kortere onderhoudsbehandeling niet zinvol gebleken (m.b.t. EFS en OS) (*Taverna et al., J Clin Oncol 2016*).

Bij hogere tumorlast is toevoegen van clorambucil (bijv 6 mg/m² continu ged 6 weken of 1 dd 10 mg ged 14 dagen, elke 4 weken) aan rituximab een overweging (*Martinelli et al., Hematol Oncol 2015*).

FL is zeer gevoelig voor radiotherapie. Een zeer lage bestralingsdosis van 2 x 2 Gy (4 Gy) leidt nagenoeg nooit tot acute bijwerkingen of late effecten, en kan dus laagdrempelig worden aangeboden. De kans op respons is erg hoog. Verder kan een lokale behandeling met 2 x 2 Gy probleemloos worden herhaald, met opnieuw een hoge kans op respons (*Ganem et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; Haas et al., J Clin Oncol 2003*). Naast lokale klachten/problemen (zoals druk, pijn of obstructie) kunnen ook cosmetische redenen een indicatie zijn om te bestralen.

Referenties

Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):424-35

Ganem G, Cartron G, Girinsky T, et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 975-82

Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004 Jun 15;103(12):4416-23

Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2474-80

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):457-63

Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 1;32(28):3096-102

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4480-4

Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol.* 2015 Dec;33(4):129-35

Taverna C, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 10;34(5):495-500

Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3351-9

Tweede lijn (en verder)

Tabel 7. Behandelopties recidief/ refractair FL

Asymptomatisch			
Watch & wait			
Symptomatisch			
Schema	Referentie	Aantal kuren (dosering)	ORR
R-bendamustine (6x, à 4 weken)	<i>Rummel et al., J Clin Oncol 2005</i> <i>Robinson et al., J Clin Oncol 2008</i>	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1,2	90%
R-CHOP (6x, à 3 weken)	<i>Van Oers et al., Blood 2006</i>	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, doxorubicine 50 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1,4 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d 1-5 p.o.	85%
R-FC (6x, à 4 weken)	<i>Czuczman et al., J Clin Oncol 2005</i> <i>Tobinai et al., Cancer Sci 2009</i>	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, Fludarabine 40 mg/m ² p.o. d1-3, cyclofosfamide 250 mg/m ² p.o. d1-3	80-90%
R-CVP (8x, à 3 weken)		Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1*, vincristine 1,4 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d 1-5 p.o.	
90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin)**	<i>Witzig et al., Cancer 2007</i>	- Trombocyten $\geq 150 \cdot 10^9/L$: 15 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max van 1200 MBq - Trombocyten 100- 150*10 ⁹ /L: 11 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max van 1200 MBq	60-80%
Radiotherapie	<i>Haas et al., JCO 2003</i> <i>Hoskin et al., Lancet Oncol 2014</i> <i>Gastaud et al., Radiother 2016</i>	2 x 2 Gy	> 80%
R-chloorambucil	<i>Martinelli et al., Br J Haematol 2003</i>	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1 (en d8,15 en 22 gedurende cyclus 1), chloorambucil 10 mg p.o. d1-14 óf 10 mg/m ² d1-7	>80%

Rituximab monotherapie	<i>Tobinai et al., Cancer Sci 2011</i>	Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1, 8,15,22 ó Rituximab 375 mg/m ² i.v. (of 1400 mg s.c.) d1 (8 cycli à 4 weken)	60-70%
R-lenalidomide# (12x, a 4 weken)	<i>Leonard et al., J Clin Oncol 2019</i>	Lenalidomide 1 dd 20 mg p.o. d1-21 (10 mg bij kreatinineklaring 30-59 mL/min) Rituximab 375 mg/m ² kuur 1 d1,8,15,22 en kuur 2-5 d1	78%
Rituximab refractair			
Obinutuzumab-bendamustine (6x, à 4 weken)	<i>Sehn et al., Lancet Oncol 2016</i>	Obinutuzumab 1000 mg i.v. d1,8,15 van kuur 1; d1 van kuren 2-6, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1,2, alle kuren	65-70%
Bendamustine (6x, à 4 weken)	<i>Sehn et al., Lancet Oncol 2016</i>	Bendamustine 90 of 120 mg/m ² i.v. d1,2	60-70%
Idelalisib (tot aan progressie)	<i>Gopal et al., N Engl J Med 2014</i>	Idelalisib 2 d.d. 150 mg p.o.	50-55%

NB let bij beoordeling responspercentages: betreft verschillende studie populaties (PFS om die reden niet weergegeven)

* **alteratief: cyclofosfamide 300 mg/m² p.o. d1-5**

** Radioimmunotherapie (Zevalin), tenzij meer dan 25% beenmerginfiltratie met non-Hodgkin lymfoom

Let op: check vergoedingsstatus (vooralsnog vergoed via add-on)

Bij een recidief is hernieuwde biopsie (eventueel FDG-PET gestuurd) aangewezen om transformatie uit te sluiten.

Zoals ook bij diagnose geldt, is W&W geaccepteerd bij relatief asymptomatische ziekte. Bij symptomatische ziekte is nieuw stadiëringsonderzoek aanbevolen om de respons op behandeling goed te kunnen bepalen (zie Stadiëring).

Er is geen uniform behandeladvies te geven voor het recidief/ refractair FL, omdat er vele patiënt- en ziekte-specifieke factoren meespelen bij het bepalen van de optimale behandeling. Ook ontbreken goede vergelijkende studies. Indien een behandelindicatie ontstaat, is er een de sterke voorkeur te behandelen in studieverband.

De behandelingskeuze hangt af van de eerder gegeven behandelingen en de responsduur. Onderstaande overwegingen kunnen als leidraad genomen worden. Tabel 7 geeft een samenvatting van de mogelijkheden, waarbij onderscheid is gemaakt o.b.v. rituximab-refractoriteit.

Overwegingen behandeling recidief/ refractaire ziekte:

1. Bij lange responsduur (> 12-24 maanden) kan het tot dan toe meest succesvolle regime opnieuw gegeven worden (met uitzondering van anthracycline-bevattende schema's).
2. Bij een kortere responsduur (< 12-24 maanden), moet voor een 'niet kruis resistent' schema gekozen worden: bijvoorbeeld CHOP na bendamustine of vice versa. Ook FC-R kan in deze setting overwogen worden (Czuczman et al., *J Clin Oncol* 2005; Tobinai et al., *Cancer Sci* 2009). Indien een autologe stamceltransplantatie nog wordt overwogen, kan fludarabine beter worden vermeden vanwege het risico op mobilisatie falen. Hoewel er minder ervaring is met stamcel mobilisatie na bendamustine, lijkt dit niet een groot probleem te zijn (Poenisch et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; Santoro et al., *J Clin Oncol* 2016; Martin et al., *Br J Haematol*. 2017).
3. Indien patiënten geen PR of CR hebben bereikt op een rituximab bevattend schema van tenminste 4 kuren, of een recidief/progressie krijgen tijdens of binnen 6 maanden na rituximab-bevattende inductie- of onderhoudsbehandeling worden zij beschouwd als rituximab-refractair. Het is waarschijnlijk niet zinvol om een volgend chemotherapie regime te combineren met rituximab. Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met obinutuzumab + bendamustine (zie verder).
4. Voor ≥ 3 e lijns regimes kan ook gekozen worden voor schema's die gebruikt worden in DLBCL zoals (R)-PECC, (R)-DHAP-VIM-DHAP (zie DLBCL richtlijn).
5. FL is zeer gevoelig voor radiotherapie. Een zeer lage bestralingsdosis van 2 x 2 Gy (4 Gy) leidt nagenoeg nooit tot acute of late effecten, en kan dus laagdrempelig worden aangeboden. De kans op respons is erg hoog. Verder kan een lokale behandeling met 2 x 2 Gy probleemloos worden herhaald, met opnieuw een hoge kans op respons (Ganem et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; Haas et al., *J Clin Oncol* 2003). Naast lokale klachten/problemen (zoals druk, pijn of obstructie) kunnen ook cosmetische redenen een indicatie om te bestralen.

Referenties

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):694-704

Ganem G, Cartron G, Girinsky T, et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 975-82

Gastaud L, Rossignol B, Peyrade F, et al. Role of radiotherapy in the management of non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Radiother*. 2016 May;20(3):236-47

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18

Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 1;21(13):2474-80

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):457-63

Leonard JP, Tmeny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-99

Martinelli G, Laszlo D, Bertolini F, et al. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(2):271-7

Martin P, Chen Z, Cheson BD, et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2017 Apr 17. *Epub ahead of print*.

Poenisch W, Plötze M, Holzvogt B, et al. Stem cell mobilization and autologous stem cell transplantation after pretreatment with bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in newly diagnosed multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Nov;141(11):2013-22.

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-9

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-9

Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3293-9

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1081-93

Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, et al. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100(10):1951-6

Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108(10):3295-301

Witzig TE, Molina A, Gordon LI, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1804-10

Idelalisib (uitgangsvraag 5)

Uitgangsvraag:

Wat is de plaats van idelalisib in de behandeling van FL?

Aanbeveling(en):

Idelalisib is geregistreerd voor (en kan worden ingezet bij) FL refractair op (meer dan) 2 eerdere therapielijnen.

Ter voorkoming van toxiciteit dienen extra maatregelen genomen te worden.

Inleiding:

Patiënten met een rituximab-refractair FL hebben beperkte behandelmogelijkheden en een slechte prognose. Voor deze patiëntengroep zijn nieuwe behandelingen nodig. Idelalisib is geregistreerd voor FL refractair op (meer dan) 2 eerdere therapielijnen (sinds 2014). Vanwege het bijwerkingen profiel vooral van idelalisib in combinatietherapie (vooral in eerstelijns behandeling van het FL) is deze indicatie niet uitgebreid.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
B	Idelalisib is geregistreerd voor FL refractair op 2 eerdere therapielijnen (<i>Gopal et al., N Engl J Med 2014</i>).

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er is een fase 2 studie verricht bij 125 patiënten met een indolent non-Hodgkin lymfoom, waaronder 72 patiënten met een FL (*Gopal et al., N Engl J Med 2014*). De patiënten in deze studie waren uitgebreid voorbehandeld, met gemiddeld 4 behandelingslijnen (spreiding 2-12), en refractair voor rituximab en een alkylend middel. Idelalisib werd gecontinueerd tot progressie. Het responspercentage (CR/PR) was veelbelovend (56%) voor deze uitgebreid voorbehandelde groep. Dit vertaalde zich in een mediane PFS van 11 maanden en een mediane OS van 20 maanden. Een post-hoc analyse van deze studie toonde dat er geen verschil was in activiteit van idelalisib in patiënten die snelle progressie (< 12 maanden) na eerstelijns behandeling met CIT hadden gehad (passend bij biologisch meer agressieve ziekte), in vergelijking met patiënten die een langere respons na eerstelijnsbehandeling hadden laten zien (*Gopal et al., Blood 2017*). De toxiciteit van deze behandeling was aanvaardbaar en overeenkomstig met wat was gevonden in fase 1 onderzoek. De meest frequente bijwerkingen (\geq graad 3) waren diarree (13.9%), pneumonie (6.9%) en koorts (4.2%); de meest voorkomende laboratoriumafwijkingen (\geq graad 3) neutropenie (22.2%) en leverenzymstoornissen (13.9%) (*Salles et al., Haematologica 2017*).

Referenties

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18

Gopal AK, Kahl BS, Flowers CR, et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):3037-9

Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e156-9

Bewijskracht van de literatuur Level 2, consistent

Overwegingen:

Vervolg studies, en studies in CLL, hebben tot zorgen geleid m.b.t. de toxiciteit van idelalisib. Bij tussenevaluatie van een 3-tal fase 3 studies naar de toevoeging van idelalisib aan de standaardbehandeling (met bendamustine en/ of rituximab), waarvan 1 bij indolent NHL, werd een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen met sterfte waargenomen bij de patiënten die idelalisib kregen. De extra gevallen van overlijden werden voornamelijk veroorzaakt door infecties, voornamelijk met PJP- en CMV. Deze studies zijn hierom voortijdig gestaakt.

Anderzijds werd een toegenomen frequentie van ernstige immuungemedieerde toxiciteit gezien bij toepassing van idelalisib 'vroeg' in het ziektebeloop (bijv. in de eerste lijn bij CLL patiënten). Dit heeft geleid tot een zogenaamde 'black box' waarschuwing van de FDA m.b.t. ernstige (zelfs fatale) diarree en colitis, pneumonitis, hepatotoxiciteit en intestinale perforatie.

De werkgroep is van mening dat idelalisib van waarde is in de behandeling van patiënten met refractaire (op 2 eerdere behandellijnen) ziekte, vanwege het hoge responspercentage in deze groep. Behandeling met idelalisib kan in deze setting worden gebruikt ter overbrugging naar allogene stamceltransplantatie.

Gezien de waargenomen toxiciteit dienen extra maatregelen genomen te worden, waaronder:

- PJP profylaxe (bijv. cotrimoxazol 1 dd 480 mg)-
- VZV/ HSV profylaxe (valaciclovir 2 dd 500 mg)
- Klinische en laboratorium controle op verschijnselen van CMV-infectie (indien CMV serologie positief); de eerste 6 maanden tenminste elke 4 weken CMV-PCR op perifeer bloed.
- Controle neutrofielen; de eerste 6 maanden tenminste elke 2 weken
- Controle leverenzymen; de eerste 3 maanden tenminste elke 2 weken

Zie voor volledige advies de geneesmiddelentekst in het farmacotherapeutisch kompas en van de EMA (zie link). Ook heeft een expert panel adviezen geformuleerd t.a.v. immuungemedieerde toxiciteit (*Coutré et al., Leuk Lymphoma 2015*).

Referenties

Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2779-86

Onderhoud en consolidatie

Hoewel de vooruitzichten van patiënten met FL, zeker nadat het toevoegen van rituximab aan inductie-chemotherapie standaard is geworden, goed zijn, krijgt de grote meerderheid van de patiënten na verloop van tijd een recidief. In de loop der jaren zijn meerdere strategieën getest om de progressievrije overleving te verlengen, waaronder consolidatie behandeling met radio-immunotherapie en onderhoudsbehandeling met rituximab.

Ook is er in dit verband onderzoek gedaan naar de waarde van stamceltransplantatie.

In dit hoofdstuk worden de waarde en plaats van rituximab onderhoudsbehandeling en stamceltransplantatie (zowel autoloog als allogeen) besproken.

Radio-immunotherapie verlengt de progressievrije overleving na chemotherapie, maar lijkt geen voordeel te hebben boven rituximab onderhoud (Morschhauser et al., J Clin Oncol 2013; Lopez-Guillermo et al., ASH 2013), en zal hier niet separaat besproken worden.

Referenties

Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, et al. A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation With a Single Dose Of 90y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP. Preliminary Results At 36 Months From Randomization. Blood 2013 122:369

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1977-83

Onderhoudsbehandeling rituximab (uitgangsvraag 6)

Uitgangsvraag:

Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met immunochemotherapie?

Aanbeveling(en):

1. Bij een respons op inductiebehandeling met immunochemotherapie wordt onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende twee jaar aanbevolen omdat het de progressievrije overleving verlengt.
2. Rituximab onderhoudsbehandeling is sterk aanbevolen bij responsieve ziekte na tweedelijns behandeling indien na de eerstelijnsbehandeling geen onderhoudsbehandeling is gegeven.

3. Er zijn geen data over rituximab onderhoudsbehandeling in de tweede lijn nadat dit in de eerste lijn ook werd gegeven; en dit is dan ook in ieder geval niet aanbevolen als het recidief tijdens of relatief kort na rituximab onderhoudsbehandeling is opgetreden.

Inleiding:

Toevoegen van immunotherapie (rituximab) aan chemotherapie heeft de progressievrije overleving na behandeling van het FL en andere laaggradige lymfomen verbeterd. Na verloop van tijd zal zich echter bij nagenoeg alle patiënten een recidief voor doen. Optimalisatie van de behandeling moet dan ook gericht zijn op het verduurzamen van het resultaat van de behandeling. De plaats van onderhoudsbehandeling met rituximab is nog niet definitief vastgesteld.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Rituximab onderhoud verlengt de PFS na eerstelijnsbehandeling (<i>Vidal et al., Eur J Cancer 2017; Dreyling et al., Ann Oncol 2016; NCCN guidelines 2016</i>)
A	Rituximab verlengt de PFS en OS na tweedelijnsbehandeling (<i>Vidal et al., Eur J Cancer 2017; Dreyling et al., Ann Oncol 2016; NCCN guidelines 2016</i>)
C	Er zijn onvoldoende data over onderhoudsbehandeling met rituximab in tweede lijn na eerdere onderhoudsbehandeling met rituximab (<i>expert opinion</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De PRIMA studie heeft aangetoond dat onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende 2 jaar (na een respons op inductie behandeling met immunochemotherapie) resulteert in een aanzienlijk en significant voordeel in progressievrije overleving (na 6 jaar: 42.7% versus 59.2% (p < 0.0001; HR 0.58). Er kon geen verschil worden aangetoond in algehele overleving (OS_{est} 6 jaar: 88.7% versus 87.4%) (*Salles et al; Lancet 2011 en ASH 2013*). In deze studie werd rituximab 375 mg/m² gedurende 2 jaar elke 8 weken gegeven.

In patiënten met recidief/ refractaire ziekte verbeterde rituximab onderhoudsbehandeling, in vergelijking met observatie, de progressievrije overleving (mediaan 3.7 jaar versus 1.3 jaar; HR 0.55; p < .001), zowel na inductiebehandeling met CHOP (HR 0.37; p < .001) als met R-CHOP (HR 0.69; p = .003). De 5-jaars overleving was 74% in de rituximab onderhoudsarm versus 64% in de observatie arm (p = .07) (*van Oers et al; J Clin Oncol 2010*). In deze studie werd rituximab 375 mg/m² gedurende 2 jaar elke 12 weken gegeven.

Uit een 'individual patient data' (IPD) meta-analyse (2017), waarin naast van twee bovengenoemde studies data van 7 andere studies bij 2315 patiënten met FL werden meegenomen, bleek een progressievrij overlevingsvoordeel en algeheel overlevingsvoordeel

voor patiënten die behandeld waren met rituximab onderhoudsbehandeling (HR PFS 0.57, 95% CI 0.51-0.64, HR dood 0.79, 95% CI 0.66-0.96). Het overlevingsvoordeel werd gevonden voor alle groepen (met verschillende ziekte- en patiëntkarakteristieken), maar was twijfelachtig voor patiënten die een respons hadden bereikt op een eerstelijns inductiebehandeling waaraan rituximab was toegevoegd (*Vidal et al., Eur J Cancer 2017*). Onderhoudsbehandeling gaat overigens wel gepaard met meer graad 3 en 4 toxiciteit (HR 1.31, 95% CI 1.08-1.58) en een verhoogd risico op infecties (HR 1.41, 95% CI 1.20-1.66), met ook een duidelijke toename in graad 3 en 4 infectieuze complicaties (HR 1.548, 95% CI 1.04-2.11).

Naast de twee bovengenoemde schemas werden in de studies die meegenomen zijn in deze analyse ook drie andere rituximab onderhoudsschema's toegepast; nl. wekelijkse rituximab giften gedurende 4 weken, op 3 en 9 maanden na afronden van de inductiebehandeling, ofwel elke 6 maanden gedurende 2 jaar; en 4 tweemaandelijks giften. Er zijn geen vergelijkende studies tussen deze onderhoudsschema's verricht.

Referenties

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90

van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2853-8

Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):42-51

Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood* 2013 122:509

Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 May;76:216-225

Bewijskracht van de literatuur Level 1, consistent

Overwegingen:

Hoewel onderhoudsbehandeling met rituximab de progressievrije overleving na behandeling met immunochemotherapie zowel in de eerste lijn als in latere lijnen in belangrijke mate verbetert, is voor onderhoudsbehandeling in de eerste lijn nog geen onomstoten overlevingsvoordeel aangetoond. Mogelijk is progressie van ziekte na een eerdere remissie niet altijd van direct klinisch belang en is tweedelijns behandeling effectief genoeg, maar het kan ook zijn dat de follow-up in de gepubliceerde studies nog te kort is (meestal enkele jaren) in verhouding tot de goede overleving van deze patientengroep (in tegenstelling tot de overleving na behandeling in tweede of latere lijn).

M.b.t. kosteneffectiviteit heeft 'the National Institute for health and Clinical Excellence' (NICE) in Groot-Brittannië rituximab onderhoudsbehandeling na eerstelijns inductiebehandeling op grond van de data van de PRIMA studie aanbevolen, met als aantekening dat een degelijke beoordeling vooralsnog niet helemaal goed mogelijk is i.v.m. onrijpheid van de data (*Greenhalgh et al., Pharmacoeconomics 2013*).

Het voordeel van onderhoudsbehandeling met rituximab is vastgesteld na inductiebehandeling met rituximab monotherapie en chemotherapie (FC(M), CVP en CHOP), al dan niet in combinatie met rituximab. Er zijn nog geen data gepubliceerd over de voor- en nadelen van rituximab onderhoudsbehandeling na bendamustine i.c.m. rituximab. Preliminair data van de GALLIUM studie geven enige zorg vanwege mogelijke oversterfte in patiënten behandeld met bendamustine i.c.m. een anti-CD20 antistof (*Hiddeman et al., J Clin Oncol 2018*). Voorlopig is dan ook voorzichtigheid geboden.

De werkgroep is dan ook van mening dat onderhoudsbehandeling na eerstelijns inductiebehandeling op individuele basis overwogen moet worden. De patiënt voorkeuren m.b.t. tot de voor- en nadelen spelen hierin een belangrijke rol. Indien in de eerste lijn is afgezien van onderhoudsbehandeling, beveelt de werkgroep onderhoudsbehandeling in de tweede lijn, vanwege het aangetoonde overlevingsvoordeel, sterk aan.

Er zijn geen vergelijkende studies verricht tussen de verschillende onderhoudsschema's. Een recente studie heeft wel aangetoond dat een langdurig onderhoudsschema (tot maximaal 5 jaar), geen voordeel biedt in vergelijking met een kortere behandeling (8 maanden) m.b.t. 'event free survival' en overleving (*Taverna et al., J Clin Oncol 2016*). Ook de eerste uitkomsten van gerandomiseerde studie in patiënten met iNHL in PR/CR na eerstelijnsbehandeling met CIT tonen geen verschil in PFS tussen rituximab onderhoud (s.c.) gedurende 2 jaar versus onderhoud tot aan progressie (MABCUTE trial, *Rule et al., EHA 2019*). De werkgroep adviseert de tot op heden in studies meest toegepaste schema's te gebruiken; d.w.z twee- of driemaandelijke giften (375 mg/m²) gedurende 2 jaar (*Salles et al., Lancet 2011 en ASH 2013; van Oers et al., J Clin Oncol 2010*). Hoewel in de studies in de eerste lijn voornamelijk gebruik is gemaakt van het tweemaandelijke schema, is het voordeel dat behaald is met het driemaandelijks schema na tweedelijnsbehandeling vergelijkbaar. Het is daarom aannemelijk dat de effectiviteit van deze schema's elkaar niet veel ontloopt.

Andere openstaande vragen waarop in toekomstige studies een antwoord moet worden gevonden zijn: kan de keuze voor onderhoudsbehandeling gestuurd worden door bekende klinische risicofactoren en kan de onderhoudsbehandeling aangepast worden aan de hand van 'minimal residual disease' (MRD) gegevens tijdens/na de behandeling?

Referenties

Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):403-13

Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al., Immunotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-404

van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010 Jun 10;28(17):2853-8

Rule S, Gois Barreto W, Briones J et al. Efficacy and safety of prolonged maintenance with subcutaneous rituximab in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results of the phase III MABCUTE study. EHA 2019 abstract 101

Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51

Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. Blood 2013 122:509

Taverna C, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):495-500

Autologe stamceltransplantatie (uitgangsvraag 7)

Uitgangsvraag:

Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?

Aanbeveling(en):

Hoge dosis chemotherapie + autologe stamceltransplantatie dient overwogen te worden bij gerediveerd FL, vooral na reïnductiebehandeling van een recidief dat binnen 2 jaar na R-chemo (minimaal R-CVP) is opgetreden.

De optimale timing van autologe stamceltransplantatie is na/ ter consolidatie van het eerste of tweede recidief, omdat het voordeel, vooral m.b.t. PFS, afneemt na 3 of meer eerdere behandelingen.

Verdere argumenten voor autologe stamceltransplantatie:

1. Er kan geen geschikte donor gevonden worden.
2. Contra-indicaties voor een allogene stamceltransplantatie die een autologe stamceltransplantatie niet in de weg staan.
3. Transformatie van het FL (zie verder).

Inleiding:

Er zijn voor het FL verschillende behandelmogelijkheden voorhanden, ook voor een recidief. De verwachting is bovendien dat meerdere nieuwe middelen binnenkort een plaats in de behandeling zullen krijgen. Dat maakt dat de toepassing van stamceltransplantatie (autoloog of allogeen) nauwkeurig overwogen moet worden. Beschikbare biologische en genetische risicofactoren zijn onvoldoende om de keuze richting autoloog of allogeen te sturen; de keuze hangt af van patiëntkarakteristieken en klinisch beloop, en moet op individuele basis gemaakt worden.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
B	Autologe stamceltransplantatie is zinvol bij <u>meermalen</u> recidief FL (<u>2 of meer</u>) vooral binnen 2 jaar na R-chemo (<i>Jimenez et al., Hematol Oncol 2018</i> ; <i>Jurinovic et al., Biol Blood Marrow Transplant 2018</i> ; <i>Manna et al., Leuk Lymphoma 2019</i> ; <i>Montoto et al., Haematologica 2013</i> ; <i>Dreyling et al., Ann Oncol 2016</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De meeste literatuur over consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie stamt uit het pre-rituximab tijdperk. Indertijd werd een duidelijk voordeel met betrekking tot progressievrije en algehele overleving gezien bij consolidatie en autologe stamceltransplantatie van het eerste recidief (*Schouten et al., J Clin Oncol 2003*). Tegenwoordig zijn echter alle patiënten die in aanmerking komen voor autologe SCT voorbehandeld met rituximab.

Jurinovic et al rapporteren een duidelijk toegenomen 5 jaars tweede progressie vrije overleving van 51% mét, en 19% zonder autologe SCT, en een 5 jaars overall survival van respectievelijk 77 en 59% bij patiënten met een progressie van het folliculaire lymfoom binnen twee jaar na eerstelijns behandeling (*Jurinovic et al., Biol Blood Marrow Transplant 2018*). Manna vindt bij analyse van de Canadese registry data eenzelfde voordeel (*Manna et al., Leuk Lymphoma 2019*). Jimenez rapporteert zelfs een plateau op 50% in de zeven jaars progressievrije overlevingscurve na autologe SCT in deze groep wanneer in complete remissie na re-inductie, in een analyse van de Spaanse lymfoom registratie (*Jimenez-Ubieta A et al., Hematol Oncol 2018*)

Deze voordelen zijn alleen gezien bij autologe SCT na progressie binnen twee jaar na eerste lijns behandeling. Meerdere groepen rapporteren minder voordeel van autologe SCT indien er al (meer dan) 3 voorbehandelingen zijn gegeven (afname PFS met 20%; *Evens et al., Cancer 2013*; *Vose et al., Biol Blood marrow Transplant 2008*). Bij minder dan 3 voorbehandelingen kan een 5 jrs PFS tot 70% worden bereikt. Casulo ziet bij analyse van de LymphoCare Study en CIBMTR met name overlevings winst als de autologe SCT wordt

toegepast binnen een jaar na de snelle progressie (binnen twee jaar na chemo immunotherapie) (Casulo et al., *Biol Blood Marrow transplant* 2018).

De ESMO richtlijn geeft de aanbeveling om autologe SCT toe te passen bij recidief na kortdurende remissie of resistente ziekte na een rituximab-bevattend schema (Dreyling et al. *Ann Oncol* 2016).

In het EBMT consensus project, opgezet om de lacune t.g.v. het ontbreken van relevante literatuur te vullen, is de consensus dat autologe consolidatie in eerste lijn bij FL geen plaats heeft buiten studieverband. Zij adviseren hoge dosis chemotherapie en autologe SCT als consolidatie na re-inductie behandeling van een eerste of later recidief, vooral bij hoge FLIPI of korte eerdere remissieduur na een R-chemotherapie bevattend schema (Montoto et al., *Haematologica* 2013).

De beste studie m.b.t. de vergelijking tussen allogene en autologe SCT voor patiënten met een relaps binnen twee jaar na chemo-immunotherapie is van Smith et al, een CIBMTR analyse (Smith et al., *Cancer* 2018). Zij vonden een significant betere vijf jaars overleving voor de autoloog getransplanteerde patiënten en allogene getransplanteerde patiënten met een sibling donor, dan voor de allogene getransplanteerde patiënten met een matched unrelated donor (resp 70, 73 en 49%), hetgeen veroorzaakt door een hogere NRM in de laatste groep. De autoloog getransplanteerden tonen een lagere NRM maar hogere relapse dan de allogene getransplanteerden met sibling donor. Er zijn geen studies gepubliceerd waarin autologe en allogene SCT in FL direct zijn vergeleken. De enige poging daartoe werd voortijdig afgebroken i.v.m. onvoldoende accrual (Tomblinn et al., *Biol Blood Marrow Transplant* 2011). In het EBMT consensus project is de consensus dat er bij FL, in tegenstelling tot bv bij AML, geen biologische of genetische factoren zijn die de beslissing tot type SCT kunnen leiden, en dat deze nog steeds op individuele basis genomen moet worden (Montoto et al., *Haematologica* 2013).

Referenties

Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow transplant* 2018; 24(6):1163-71

Dreyling M, Ghilmini M, Rule Set al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2016;27(5):83-90

Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-71

Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al, Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete remission after rescue treatment. *Hematol Oncol* 2018; 36(5): 765-72

Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma; a follow up study of 2 randomized trials from the German low grade lymphoma study group. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(6):1172-79

Manna M, Lee-Ying R, Davies G et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemo immunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. Leuk Lymphoma 2019;60(1):133-41

Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma working party. Haematologica 2013; 1014-22

Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High dose therapy improves progression-free survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21:3918-27

Smith SM, Godfrey J, Ahn Kw et al, Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patient with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. Cancer 2018 ;124(12):2541-2551

Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(7) 1051-57

Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR et al. Longterm outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular Lymphoma Prognostic index. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14(1):36-42

Bewijskracht literatuur Level 2, redelijk consistent

Overwegingen:

Consolidatie met hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe SCT blijft een optie voor de patiënt met korte remissie na behandeling met R-chemotherapie. Hierbij moet het risico op secundaire maligniteiten (2 tot 5% bij niet TBI bevattende schema's) worden meegewogen. Welke plaats autologe SCT de komende jaren krijgt t.o.v. alle nieuwe therapeutische mogelijkheden is nog onduidelijk. Wat betreft kosten zal autologe SCT in vele gevallen niet duurder zijn dan een alternatieve therapie met een nieuw middel.

Indien men een keuze wil maken tussen autologe en allogene consolidatie is met name het aantal voorbehandelingen van belang: vanaf 3 eerdere behandelingen lijkt autologe consolidatie minder effectief. Heeft iemand snel weer een tweede ~~of derde~~ behandeling nodig dan kan met autologe consolidatie een 5 jrs PFS tot respectievelijk 87% en 70% worden bereikt, waarbij de overlevingscurves van meerdere series na verloop van tijd een plateau laten zien, hetgeen betekent dat een deel van de patiënten mogelijk gecureerd kan worden.

Allogene stamceltransplantatie (uitgangsvraag 8)

Uitgangsvraag:

Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?

Aanbeveling(en):

Allogene stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast na meerdere (2x of meer) recidieven, vooral deze zich voor doen binnen 2 jaar na immunochemotherapie.

Argumenten voor allogene stamceltransplantatie:

1. Recidief na autologe stamceltransplantatie.
2. Meerdere voorbehandelingen (≥ 3) omdat autologe SCT dan minder effectief is.
3. Er kunnen geen autologe stamcellen worden gemobiliseerd.

Inleiding:

Er zijn voor het FL verschillende behandelmogelijkheden voorhanden, ook voor een recidief. De verwachting is bovendien dat meerdere nieuwe middelen binnenkort een plaats in de behandeling zullen krijgen. Dat maakt dat de toepassing van stamceltransplantatie (autoloog of allogeen) nauwkeurig overwogen moet worden. Beschikbare biologische en genetische risicofactoren zijn onvoldoende om de keuze richting autoloog of allogeen te sturen; de keuze hangt af van patiëntkarakteristieken en klinisch beloop, en moet op individuele basis gemaakt worden.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
B	Allogene stamceltransplantatie moet worden overwogen voor FL bij meerdere (2x of meer) recidieven, vooral binnen 2 jaar na immunochemotherapie (<i>Montoto et al, Haematologica 2013; Bhatt et al., Exp Opinion Biol Ther 2016; Dreyling et al., Ann Oncol 2016</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Meerdere publicaties rapporteren het effect van allogene consolidatie in sterk voorbehandelde FL patiënten of patiënten met een zeer korte remissieduur na

immunochemotherapie bevattende schema's. Dit effect wordt zelfs gezien bij resistente ziekte vóór allogene SCT. Er is geen voordeel van myelo-ablatieve conditioning boven reduced intensity conditioning; vanwege de kleinere kans op toxiciteit heeft de laatste de voorkeur, óók omdat deze toepasbaar is bij de oudere patient (*EBMT consensus; Montoto et al., Haematologica 2013, Bhatt et al., Exp Opin Biol Ther 2016*).

Desalniettemin worden in verschillende series sterk uiteenlopende resultaten gemeld. Na reduced intensity conditioning kan een 3-jaars overleving van 32 tot 66% gezien worden (*Vigorous et al., Haematologica 2007*), maar een 5-jaars overleving tot 85% is ook beschreven (*Khoury et al., Blood 2008*). De uitkomsten zijn sterk afhankelijk van het aantal voorbehandelingen, chemotherapie-resistentie en de conditie van de patiënt.

De plaats van allogene SCT blijft een punt van discussie. In het EBMT consensus project werd overeenstemming bereikt over de plaats van allogene consolidatie bij recidief FL na autologe SCT maar niet over de rol van allogene SCT als geen eerdere autologe SCT had plaatsgevonden. De ESMO guideline beveelt allogene SCT aan voor FL patiënten met een zeer hoog risico, of recidief na autologe SCT, met name bij korte remissieduur en zeer resistente ziekte (beiden niet duidelijk gedefinieerd) (*Dreyling et al., Ann Oncol 2016*).

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin autologe en allogene SCT in FL direct zijn vergeleken. De enige poging daartoe werd voortijdig afgebroken i.v.m. onvoldoende accrual (Tomblynn et al., *Biol blood Marrow Transplant 2011*). De beste studie m.b.t. de vergelijking tussen allogene en autologe SCT voor patiënten met een relaps binnen twee jaar na chemo-immunotherapie is van Smith et al, een CIBMTR analyse (Smith et al., *Cancer 2018*). Zij vonden een significant betere vijf jaars overleving voor de autoloog getransplanteerde patiënten en allogene getransplanteerde patiënten met een sibling donor, dan voor de allogene getransplanteerde patiënten met een matched unrelated donor (resp 70, 73 en 49%), hetgeen veroorzaakt door een hogere NRM in de laatste groep. De autoloog getransplanteerden tonen een lagere NRM maar hogere relapse dan de allogene getransplanteerden met sibling donor. In het EBMT consensus project is de consensus dat er bij FL, in tegenstelling tot bv bij AML, geen biologische of genetische factoren zijn die de beslissing tot type SCT kunnen leiden, en dat deze nog steeds op individuele basis genomen moet worden (Montoto et al., *Haematologica 2013*).

Referenties

Bhatt VR, Armitage JO Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Exp opinion Biol Ther 2016;16(1): 57- 66*

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed Follicular Lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol. 2016;27(5)83-90*

Khoury IF, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood 2008, 111: 5530-6*

Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma working party. *Haematologica* 2013; 1014-22

Smith SM, Godfrey J, Ahn Kw et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patient with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer* 2018 ;124(12):2541-51

Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1051-57

Vigorous S, Michallet M, Porcher R et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007;92: 627-34

Bewijskracht literatuur Level 2, consistent

Overwegingen:

Allogene consolidatie kan, ondanks aanzienlijke 'non-relapse mortality' (NRM) en morbiditeit, toch leiden tot langdurige ziektevrije overleving bij FL met zeer slechte ziekte-eigenschappen zoals resistente ziekte, korte remissieduur of meerdere voorbehandelingen. De beste resultaten worden wel behaald bij jongere patiënten met weinig bijkomende risicofactoren en chemosensitieve ziekte, maar dankzij een duidelijk 'graft versus lymfoom' effect kan allogene SCT ook bij resistente ziekte nog uitkomst bieden. Indien in de toekomst strategieën ontwikkeld kunnen worden die tot minder 'graft versus host' ziekte leiden met behoud van het 'graft versus lymfoom' effect kan het voordeel van allogene SCT hoger uit gaan vallen. Bovendien kan allogene SCT tot curatie leiden, terwijl dit na autologe SCT nog niet overtuigend is aangetoond.

'Reduced intensity conditioning' (RIST) heeft de voorkeur; voor myeloablatieve conditioning is geen plaats meer. Dit laatste leidt wel tot minder recidieven, maar geeft geen voordeel wat betreft de overleving, waarschijnlijk door de lagere 'treatment related mortality' (TRM) van RIST (10-15%). Dit terwijl de RIST in het algemeen ook nog bij fysiek minder fitte patienten wordt toegepast.

De optimale timing van allogene consolidatie blijft moeilijk te bepalen: wanneer durft men de patient bloot te stellen aan de mortaliteit en morbiditeit van een allogene SCT? De komst van de nieuwe middelen zal deze beslissing niet makkelijker maken.

Indien men een keuze wil maken tussen autologe en allogene consolidatie is met name het aantal voorbehandelingen van belang: vanaf 3 eerdere behandelingen lijkt autologe consolidatie minder effectief. Ook bij resistente ziekte voor SCT lijkt de keuze voor allogene SCT gezien het te verwachten 'graft versus lymfoom' effect meer voor de hand liggend. Bij recidief na eerdere autologe SCT is allogene SCT nog een optie die langere ziektevrije overleving kan geven.

Momenteel worden studies gedaan met CD19 CAR T-cellen bij patienten met recidief/refractair FL. Deze behandeling wordt gekenmerkt door soms ernstige acute toxiciteit, maar heeft veel minder toxiciteit op de langere termijn en heeft als voordeel dat de patient niet in remissie hoeft te zijn voor succesvolle behandeling. Op dit moment zijn er nog onvoldoende data om de plaats te bepalen van CAR T-cellen in de behandeling van niet-getransformeerd folliculair lymfoom.

Alternatieven voor rituximab i.v.

Obinutuzumab (uitgangsvraag 9)

Uitgangsvraag:

Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?

Aanbeveling(en):

In eerstelijns behandelingschema's is het vervangen van rituximab door obinutuzumab niet standaard aanbevolen.

Voor rituximab refractaire patiënten is obinutuzumab i.c.m. bendamustine gevolgd door obinutuzumab onderhoudsbehandeling geïndiceerd, vooral wanneer rituximab gegeven werd in combinatie met chemotherapie.

Inleiding:

Er is onderzocht of nieuwe anti-CD20 antistoffen zoals obinutuzumab de uitkomsten voor FL patiënten kunnen verbeteren, zowel in de eerste lijn als bij refractaire ziekte.

De vooruitzichten voor patiënten met een rituximab refractair FL zijn beperkt. Voor de behandeling in deze setting zijn bendamustine en idelalisib geregistreerd. Beiden middelen hebben een redelijk responspercentage (50-70%), met een beperkte PFS van 9-12 maanden. Vooral voor deze patiëntengroep is er dus duidelijk ruimte voor verbetering van de behandeling.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Obinutuzumab is in eerstelijns immunochemotherapie schema's effectiever m.b.t. PFS, maar leidt tot meer toxiciteit (<i>Marcus et al. N Engl J Med 2017</i>)
A	Obinutuzumab + bendamustine is effectief voor rituximab refractaire patiënten (<i>Sehn et al., Lancet Oncol 2016, update Cheson et al., Abstract 615 ASH 2016</i>).

Samenvatting literatuur:

Resultaten

In de GALLIUM studie is onderzocht of het toevoegen van obinutuzumab aan standaard chemotherapie in vergelijking met rituximab tot een langere progressievrije overleving leidt zonder toename van toxiciteit (*Marcus et al., N Eng J med 2017*). In deze studie werden 1202 patiënten met een eerste behandelindicatie voor FL gerandomiseerd tussen obinutuzumab-chemotherapie en rituximab-chemotherapie gevolgd door 2 jaar onderhoudstherapie met

obinutuzumab of rituximab. Chemotherapie bestond uit CVP, CHOP of bendamustine, vastgesteld per site, waarbij meer dan de helft van de patiënten bendamustine kreeg.

Obinutuzumab-chemotherapie resulteerde in vergelijking met rituximab-chemotherapie weliswaar in een gelijke ORR (88,5 % versus 86,9%), maar wel in een betere PFS_{3jr} (80 versus 73%). Bij de relatief nog korte follow-up duur (ca 4,5 jaar) was er geen verschil in OS.

In de obinutuzumab-chemotherapie werd wel meer toxiciteit zien (AE gr 3-5: 74.6% versus 67.8%; SAE: 46.1 versus 39.9% en dood t.g.v. toxiciteit 4 versus 3.4%). Graad 3-5 AEs die meer werden gezien in de obinutuzumab arm waren: neutropenie (45.9 versus 39.5%), infecties (20 versus 15.6%), IRR (12.4 versus 6.7%) en secundaire maligniteiten 4.7 versus 2.7%).

De GADOLIN studie heeft de waarde van obinutuzumab toegevoegd aan bendamustine (GB) gevolgd door obinutuzumab onderhoudsbehandeling, versus bendamustine (B) monotherapie, onderzocht bij rituximab refractaire patiënten met een indolent NHL. De responspercentages (CR en PR) na inductiebehandeling waren vergelijkbaar; GB 69% versus B 63%. De progressievrije overleving was echter significant langer na combinatie behandeling (GB; 25 maanden) dan na monotherapie (B; 14 maanden) (*Sehn et al., Lancet Oncol 2016*). Een update van de resultaten van de GADOLIN studie bleek naast het voordeel in PFS ook een significant overlevingsvoordeel voor GB t.o.v. B zien (*Cheson et al., J Clin Oncol*). Er was licht toegenomen toxiciteit in de experimentele arm in vergelijking met bendamustine monotherapie (68% versus 62%); deze additionele toxiciteit bestond vooral uit cytopenieën en infusie gerelateerde reacties.

Referenties

Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2259-66

Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-404

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-44

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-93

Bewijskracht van de literatuur Level 2, consistent

Overwegingen:

Obinutuzumab-chemotherapie in de eerste lijn lijkt t.o.v. rituximab chemotherapie voordeel te geven m.b.t. PFS, maar wel tegen een prijs van meer toxiciteit (waaronder meer secundaire maligniteiten en overlijden t.g.v. toxiciteit). Post-hoc analyses van deze studies hebben aangetoond, dat dit voordeel van obinutuzumab boven rituximab geldt voor alle chemotherapieschema's, maar vooral voor de grootste groep patiënten in deze studie die met bendamustine werden behandeld. De groepen die met de in Nederland gebruikte schema's CHOP en R-CVP waren (aanzienlijk) kleiner (*Hiddenman et al., J Clin Oncol 2018*). Andere secundaire analyses hebben aangetoond dat het percentage MRD-negatieve patiënten aan het einde van de inductie behandeling hoger is in de obinutuzumab arm (92.6 versus 85.2%; *Pott et al., Blood 2018*) en er minder patiënten vroege ziekteprogressie (POD24) tonen (10.1 versus 17.4%; *Seymour et al., Haematologica 2019*). M.b.t. de veiligheid, is een opvallende bevinding in deze studie dat graad 3-5 infecties en fatale toxiciteit meer gezien werden bij patiënten die met bendamustine behandeld waren, en dan vooral tijdens de onderhoudsfase (en meer i.c.m. obinutuzumab dan met rituximab). Een andere kwestie is of het verschil in effectiviteit niet toegeschreven kan worden aan de cumulatieve dosering van de antistof die patiënten kregen toegediend; zowel de dosering als het aantal giften van obinutuzumab was hoger dan die van rituximab.

Omdat het vooralsnog onvoldoende duidelijk is welk voordeel obinutuzumab biedt i.c.m. de in Nederland gebruikte schema's CVP en CHOP, omdat er vooralsnog geen voordeel m.b.t. OS is, de grotere toxiciteit (waaronder ook ernstige toxiciteit) en hogere kosten, is de werkgroep van mening dat er onvoldoende grond is toevoeging van obinutuzumab aan chemotherapie als standaardbehandeling aan te bevelen.

In de studie in refractaire FL patiënten is geen directe vergelijking gemaakt tussen obinutuzumab en rituximab; ook ontbrak in de controle arm onderhoudsbehandeling. Het is niet uitgesloten dat in deze, weliswaar formeel rituximab-refractaire, groep rituximab toch enigszins effectief is. Vanwege de slechte vooruitzichten voor patiënten met rituximab refractaire ziekte is de werkgroep van mening dat obinutuzumab i.c.m. bendamustine geïndiceerd is voor deze specifieke groep. Geadviseerd wordt wel de voorbehandeling mee te wegen in de besluitvorming, omdat het voordeel van obinutuzumab mogelijk minder duidelijk is indien de patiënt alleen refractair is gebleken op op rituximab monotherapie.

Referenties

Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-404.

Pott C, Hoster E, Kehden B, et al. Minimal Residual Disease Response at End of Induction and during Maintenance Correlates with Updated Outcome in the Phase III GALLIUM Study of Obinutuzumab- or Rituximab-Based Immunochemotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. *Blood* 2018 132:396

Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1202-8

Biosimilars rituximab

Conform het standpunt van de FMS

(<https://www.demedischspecialist.nl/onderwerp/biosimilars>), en voor wat betreft studies onder de voorwaarden van de HOVON lymfoomwerkgroep, kunnen biosimilars van rituximab gebruikt worden in de behandeling van FL. Waar in deze richtlijn dus in behandelingschema's rituximab wordt genoemd, kan er ook gebruik gemaakt worden van geregistreerde biosimilars.

Rituximab subcutaan (uitgangsvraag 10)

Uitgangsvraag:

Kan rituximab subcutaan i.p.v. intraveneus toegediend worden?

Aanbeveling(en):

Indien gewenst kan rituximab ná de eerste toediening subcutaan in plaats van intraveneus toegediend worden. De eerste gift wordt altijd intraveneus gegeven.

Inleiding:

Recent is een nieuwe formulering voor subcutane toediening van rituximab ontwikkeld. De eenvoudiger toediening van dit preparaat heeft als potentiële voordelen dat de behandeling in een veel korter tijdsbestek plaats kan vinden; eventueel zelfs in de thuissituatie als het middel als monotherapie of in combinatie met orale cytostatica is voorgeschreven. Voor het ziekenhuis is het gebruik van de behandelkamer en middelen duidelijk te verkorten en daarmee ook vanuit kosten oogpunt wellicht aantrekkelijker.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Subcutane toediening van rituximab leidt niet tot afname van effectiviteit of toename van toxiciteit (<i>Salar et al., J Clin Oncol 2014; Davies et al., Lancet 2014 en ASH 2016</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De vaste dosering (1400 mg) van rituximab voor subcutane toediening is gekozen o.b.v. de uitkomsten van farmacokinetische analyses in een veiligheidsstudie, met als doel een C_{through} en AUC gelijk aan die van intraveneuze toediening te bereiken (*SparkThera; Salar et al., J Clin Oncol 2014*). 'Flat dosing' bleek geen nadeel boven dosering o.b.v. de BSA te

hebben m.b.t. de farmacodynamiek. In het expansiecohort van deze studie (n=154; rituximab 1400 mg s.c. versus 375 mg/m² i.v.) was er geen verschil in AEs (79%) en graad 3 toxiciteit (12% versus 14%). Er was wel een duidelijk verschil in toedieningsgerelateerde bijwerkingen (vooral graad 1 tot 2; 31% versus 4%), met lokaal erytheem als belangrijkste bijwerking na subcutane toediening.

Er is één gerandomiseerde studie verricht naar de effectiviteit en veiligheid van rituximab s.c. in patiënten met FL. In deze open-label fase 3 studie werden 410 niet eerder behandelende patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met het i.v. (standaardarm) en het s.c. preparaat; er werd gestratificeerd naar FLIPI, chemotherapie (CHOP of CVP) en regio. Alle patiënten kregen de eerste dosis i.v. (375 mg/m²) toegediend, en vervolgens i.v. (375 mg/m²) of s.c. (1400 mg flat dose) gedurende cyclus 2-8, en (bij responsieve ziekte) de onderhoudsbehandeling (tweemaandelijks giften gedurende 2 jaar). Het responspercentage na inductie- en onderhoudsbehandeling was gelijk (84.9% versus 84.4% en 78.1% versus 77.9% voor R_{i.v.} resp. R_{s.c.}). Ook de progressievrije overleving, 'event'-vrije overleving en algehele overleving waren niet significant verschillend. Het aantal 'adverse events' (AEs) was gelijk in beide populaties (R_{i.v.} resp. R_{s.c.}); alle gradaties 95% versus 96%; ≥ graad 3 AEs 55% versus 56%. Lokale reacties t.p.v. de injectieplaats kwamen zoals verwacht meer voor in de R_{s.c.} arm (2% versus 23%); dit betrof vooral lokaal erytheem, pijn t.p.v. de injectieplaats, en rash. Deze reactie waren grotendeels mild tot matig en namen in ernst af tijdens verdere behandeling (SABRINA) (Davies et al., *Lancet Haematol* 2017).

Een eerste analyse van een fase 3b studie waarin de veiligheid van s.c. rituximab onderzocht wordt in FL en DLBCL, toonde een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel (MabRella; Panizo et al., *ASH* 2016).

In the PrefMab studie is de tevredenheid en voorkeur van patiënten voor subcutane versus intraveneuze toediening van rituximab onderzocht bij 743 patiënten met DLBCL en FL. De patiënt-tevredenheid was groter over de subcutane toediening en een ruime meerderheid (81%) gaf de voorkeur aan deze toedieningsweg. Ook in deze studie kwam het bijwerkingenprofiel overeen met wat eerder beschreven is (Rummel et al., *Ann Oncol* 2017).

Referenties

Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Jun;4(6):e272-e82.

Panizo C, Bekadja MA, Meddeb B, et al. Safety of Subcutaneous Administration of Rituximab during the First-Line Treatment of Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: The MabRella Study. *Blood* 2016 128:2971

Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol*. 2017 Apr 1;28(4):836-42.

Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1782-91

Bewijskracht van de literatuur Level I, consistent.

Overwegingen:

Subcutane in plaats van intraveneuze toediening van rituximab heeft een groot gemaksvoordeel voor patiënten. Deze toedieningsvorm heeft dan ook de voorkeur van het grootste deel van de patiënten. Hoewel reacties t.p.v. de toedieningsplaats vrij veel voorkomen, zijn deze doorgaans mild.

Voor het ziekenhuis zijn er de voordelen van kortere behandelijd en geringer gebruik van personeel (*de Cock et al., PLoS One 2016*); hetgeen ook tot lagere kosten zal leiden (*Ponzetti et al., Clinicoecon Outcomes Res 2016*). Met het verlopen van het patent op rituximab zijn biosimilars van rituximab ter beschikking gekomen. Vanwege de lagere prijs van deze biosimilars is het niet uitgesloten dat het kostenvoordeel van het subcutane preparaat van rituximab geen stand zal houden. Er zijn geen biosimilars die subcutaan kunnen worden toegediend.

Referenties

De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157957.

Ponzetti C, Canciani M, Farina M, et al. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. Clinicoecon Outcomes Res. 2016 May 23;8:227-33

Transformatie

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de beste behandeling voor het getransformeerde FL (tFL). De beschikbare gegevens zijn verkregen uit retrospectieve studies en prospectieve cohortstudies.

De overwegingen en aanbevelingen m.b.t. de behandeling van het tFL zijn hieronder nader uitgewerkt.

Behandeling tFL

Situatie 1: de patiënt is niet eerder behandeld voor het FL

Inductie met rituximab-CHOP-21, 6x gevolgd door 2 x rituximab, hierbij de richtlijn voor de eerstelijns behandeling van DLBCL volgend.

Hier geldt dat autologe stamceltransplantatie als consolidatie geen overlevingsvoordeel geeft, alleen een langere progressie-vrije overleving. Indien een goede remissie wordt bereikt na R-CHOP hoeft deze dus niet gevolgd te worden door een consolidatie met autologe stamceltransplantatie (*Da Villa et al., J Clin Oncol 2013*).

Argumenten om eventueel wel te consolideren met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie zijn: ~~hoog LDH bij diagnose (subanalyses), als de rituximab niet gegeven kan worden in verband met toxiciteit of allergie (gezien het voordeel van autologe SCT in het pre-rituximab tijdperk) of als de progressievrije overleving erg belangrijk is (expert opinion).~~

Er is geen onderzoek gedaan naar de rol van rituximab onderhoudsbehandeling in deze setting. Dit wordt, conform de richtlijnen voor de behandeling van het DLBCL, niet aanbevolen in de eerste lijn.

Situatie 2: de patiënt is eerder behandeld voor het FL

Inductie met R-CHOP-21 6x (of R-DHAP/R-VIM/R-DHAP indien patiënt al R-CHOP heeft gekregen), gevolgd door consolidatie met een autologe stamceltransplantatie.

Indien er geen stamcellen gemobiliseerd kunnen worden, of er contraïndicaties zijn voor autologe stamceltransplantatie (leeftijd, orgaandysfunctie), kan een expectatief beleid worden gevoerd na bereiken van een complete remissie.. In deze situatie is consolidatie met radio-immunotherapie te overwegen gezien de goede resultaten die heermee behaald zijn als monotherapie in tFL, bij voorkeur in studieverband (*expert opinion; Bernstein and Burack, Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2009; Casulo et al., Blood 2015; Wondergem et al., Br J Haematol 2012*). Er is nog geen bewijs dat toevoeging van radio-immunotherapie aan de conditionering voor autologe stamceltransplantatie de overleving verhoogt.

Situatie 3: de patiënt is refractair op inductie met R-CHOP of R-DHAP.

Autologe stamceltransplantatie is voor deze patiënten de enige kans op langduriger overleving. Wel dient dan eerst salvage therapie te worden gegeven om een remissie te bereiken. Hier moet inclusie in lopende studies overwogen worden, bijvoorbeeld met CAR-T cellen. Met CD19 CAR T cellen zijn CR rates van 54% bereikt, met een overall survival op 18 maanden van 52% (Neelapu et al., NEJM 2017). Behandeling buiten studieverband is op dit moment nog niet mogelijk aangezien het enige geregistreerde preparaat (Yescarta) nog in de sluis zit.

Referenties

Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol. 2013;163(4):487-49

Bernstein SH, Burack WR. The incidence, natural history, biology and treatment of transformed follicular lymphoma's. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2009;(vol ??):532-41

Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125(1);40-4

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucef CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-44

Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin Oncol. 2013;31(9):1164-71

Wondergem MJ, Zijlstra JM, de Rooij M, et al. Improving survival in patients with transformed B-cell non Hodgkin lymphoma: consolidation with 90Yttrium ibritumomab tiuxetan-BEAM and autologous stem cell transplantation. Br J Haematol 2012; 157(3): 395-97

Autologe stamceltransplantatie tFL (uitgangsvraag 11)

Uitgangsvraag:

Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Aanbeveling(en):

Autologe stamceltransplantatie dient te worden toegepast na succesvolle inductie bij alle patiënten met tFL die in het verleden al voorbehandeling hebben gehad voor het FL.

Autologe stamceltransplantatie kan bij patiënten zonder eerdere voorbehandeling voor het FL ook overwogen worden; vooral als geen rituximab kan worden gegeven.

Autologe stamceltransplantatie is de enige kans op lange termijn overleving voor patiënten die refractair zijn op inductie therapie voor tFL.

Autologe stamceltransplantatie kan in de tweede lijn van de behandeling van tFL worden toegepast als de patiënt recidiveert en eerder geen autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan.

Inleiding:

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de beste behandeling voor tFL, slechts retrospectieve studies en prospectieve cohortstudies. In het verleden zochten velen hun toevlucht tot consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie om de zeer matige overleving na chemotherapie alleen te verbeteren. Sinds het toevoegen van rituximab aan de inductiebehandeling van tFL is de prognose verbeterd. De plaats van autologe SCT in de behandeling van tFL moet daarom zorgvuldig bepaald worden.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
B	Autologe stamceltransplantatie verbetert de uitkomst na succesvolle inductie bij alle patiënten met tFL met een eerdere behandeling voor FL (<i>Ban Hoeffen et al., Br J Haematol 2013; Sarkozy et al.; J Clin Oncol 2016</i>)
B	Autologe stamceltransplantatie verbetert de uitkomst van patiënten met tFL zonder eerdere behandeling voor FL, vooral in geval rituximab niet kan worden gegeven (<i>expert opinion (Casulo); daVilla et al., J Clin Oncol 2013; Ban Hoeffen et al., Br J haematol 2013; Eide et al., Br J Haematol 2011</i>)
C	Autologe stamceltransplantatie verbetert de uitkomst van patiënten die refractair zijn op inductie therapie maar in remissie na salvage (R-) chemotherapie (<i>expert opinion</i>)
C	Autologe stamceltransplantatie verbetert de uitkomst bij recidief tFL na re-inductie als eerder geen autologe stamceltransplantatie is gegeven (<i>expert opinion</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

tFL patiënten die eerder voor het FL zijn hebben een slechtere uitkomst dan therapie-naïeve patienten (*Lerch et al., Ann Hematol 2015*). Up-front autologe stamceltransplantatie na inductiebehandeling van het tFL, kan de negatieve prognostische invloed van de eerdere behandeling doen verdwijnen; een 2 jaars OS van 83%, onafhankelijk van voorbehandeling, is in deze patiëntengroep beschreven (*Ban Hoeffen et al., Br J Haematol 2013; Sarkozy et al.; J Clin Oncol 2016*).

Hoewel er geen studies zijn die immunochemotherapie wél of niet gevolgd door 'upfront' autologe SCT met elkaar vergelijken bij patiënten die niet eerder behandeld werden voor het FL, kan autologe SCT in deze situatie wel overwogen worden (*expert opinion, Casulo et al., Blood 2015; daVilla et al., J Clin Oncol 2013*). Da Villa et al. hebben een beperkt voordeel m.b.t. progressievrije overleving (5 jaars PFS 55% na autoloog en 40% na immunochemotherapie alleen) gerapporteerd, maar het voordeel voor algehele overleving is, hoewel significant, niet indrukwekkend (5 jaars OS 65% na autoloog en 61% na immunochemotherapie alleen).

Voorals rituximab niet gegeven kan worden in de inductie behandeling moet up-front transplantatie overwogen worden, aangezien autologe SCT wel een duidelijk overlevings voordeel gaf in het pre-rituximab tijdperk (*Eide et al., Br J Haematol 2011*).

Er is nog geen bewijs dat toevoeging van radio-immunotherapie aan de conditionering voor autologe stamceltransplantatie de overleving verhoogt.

Referenties

Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol.* 2013;163(4):487-495

Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 124(1):40-47

Eide MB, Lauritzen GF, Kvalheim G et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B cell non Hodgkin lymphoma. A Norwegian multicenter fase 2 study. *BJH* 2011;152:600-10

Lerch K, Meyer AH, Strous A et al. Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma ; a retrospective multicentre analysis. *Ann Hematol* 2015;94:981-8

Sarkozy C, Trneny M, Xerri L et al: Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016 ;34:2575-82

Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin Oncol. 2013;31(9):1164-71

Bewijskracht literatuur 2, consistent

Overwegingen:

Vanwege het beperkte voordeel bij patiënten die nooit eerder behandeld zijn voor het FL, is de werkgroep van mening dat er in principe geen plaats is voor autologe SCT in deze populatie. Het kan wel overwogen worden als rituximab niet kan worden gegeven in de inductie behandeling wegens toxiciteit. **of als progressievrije overleving erg belangrijk is.** Omdat up-front autologe SCT het negatieve effect van eerdere behandeling van het FL op de overleving lijkt op te heffen, is autologe SCT voor deze patiëntengroep wel aangewezen. Hierbij dient het risico van transplantatie (co-morbiditeit etc) wel in overweging te worden meegenomen.

De adviezen voor patiënten die niet in remissie komen door de inductie therapie voor het tFL, of die recidiveren na eerdere immunochemotherapie, zijn geëxtrapoleerd uit behandelrichtlijnen voor het DLBCL.

Allogene stamceltransplantatie tFL (uitgangsvraag 12)

Uitgangsvraag:

Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Aanbeveling(en):

Er is geen rol voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn.

Allogene stamceltransplantatie kan worden toegepast bij tFL dat recidiveert na eerdere autologe stamceltransplantatie.

Inleiding:

De toxiciteit van allogene stamceltransplantatie is hoog. Er moet dan ook een zorgvuldige afweging gemaakt worden, tussen transplantatie gerelateerde morbiditeit (en mortaliteit) enerzijds en verwacht voordeel anderzijds.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
B	Er is geen rol voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn (<i>Casulo et al., Blood 2015; Da Villa et al., J Clin Oncol 2013</i>)
B	Allogene stamceltransplantatie kan worden toegepast bij getransformeerd FL dat recidiveert na eerdere autologe stamceltransplantatie (<i>Doocey et al., Br J Haematol 2005; Wirk et al., Biol Blood marrow Transplant 2014; Wondergem et al., Bone Marrow Transplant 2014</i>)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Allogene SCT heeft in meerdere studies in tFL geen voordeel boven consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe SCT of chemo-immunotherapie alleen laten zien. Ban hoeffen et al. vonden een TRM van 44% en (mede daardoor) een 2 jaars overleving van 65%; lager dan de 74% na autologe SCT (TRM 7%) (*Ban-Hoeffen et al., Br J Haematol 2013*). Wirk et al. rapporteren ook een TRM van 41% met 5 jaars OS van 22% na allogene SCT en een TRM van 8% met een 5 jaars OS van 50% na autologe SCT (*Wirk et al., Biol Blood Marrow Transplant 2014*). Da Villa et al. rapporteerden een 5 jaars OS van 46% (tegenover 65% na autologe SCT) en meldt een TRM van 23% (*Da Villa et al., Blood 2015*). Dit zijn geen gerandomiseerde studies, maar de uitkomsten laten wel een consistent beeld zien .

Allogene SCT kan, indien toegepast bij tFL dat recidiveert (indolent en agressief) na eerdere autologe SCT en als er een goede remissie kan worden bereikt met re-inductie therapie, leiden tot een 5 jaars overleving van 50-70% (*Da Villa et al., J Clin Oncol 2013; Doocey et al., Br J Haematol 2005; Wondergem et al., Bone Marrow Transplant 2014*).

Referenties

Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(1): 40-7

Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol.* 2013;163(4):487-95

Doocey RT, Toze CL, Connors JM et al. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005;131(2):223-30

Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1164-71

Wirk B, Fenske TS, Hamadani M et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:951-9

Wongergem MJ, Dijkstra FS, Visser OJ, et al. Allogeneic transplantation after reduced-intensity conditioning with fludarabine-CY for both indolent and aggressive lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant. 2014 Apr;49(4):513-8

Bewijskracht van de literatuur Level 2, consistent

Overwegingen:

De werkgroep volgt de 'expert opinion' welke is gebaseerd is op retrospectieve analyses en prospectieve cohortstudies; nl dat er geen rol is voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn. Door de hoge morbiditeit en mortaliteit wordt elk voordeel betreffende minder recidieven wordt tenietgedaan. Wel ziet de werkgroep een plaats voor allogene SCT bij recidief tFL, vooral na eerdere autologe SCT, omdat het in die situatie de enige kans is op lange termijn overleving. In deze setting zijn echter ook de resultaten van behandeling met CD19 CAR T-cellen veelbelovend.

Aanvullende maatregelen

In onderstaande paragrafen vindt u adviezen t.a.v.:

- Hepatitis B en C
- vitamine D suppletie

Hepatitis B en C

Opvlamming of reactivatie van hepatitis B virus (HBV) infectie is een potentieel ernstige complicatie bij hematologische patiënten. De kans op reactivatie bij een bestaande HBV infectie, of doorgemaakte HBV, is bij gebruik van Rituximab groot zonder gebruik van preventieve maatregelen. Voor start van de behandeling met rituximab dient HBV en HCV serologie verricht te worden. Adviezen t.a.v. hepatitis B vindt u hieronder.

Bij aanwijzingen voor een Hepatitis C infectie is het advies om patiënt te verwijzen naar een MDL arts/ hepatoloog voor verdere begeleiding tijdens de behandeling met chemo-immunotherapie.

Hepatitis B virus

Onderstaand vindt u mogelijke uitslagen van het serologisch onderzoek en de adviezen die daaruit voortvloeien. Het is sterk aanbevolen bij aanwijzingen voor actieve of doorgemaakte HBV infectie een MDL arts/ hepatoloog te consulteren.

Tabel 8. Overzicht van de interpretatie van veel voorkomende HBV test profielen:

HBsAg	anti-HBs	anti HB-core	HBV-DNA	
-	-	-	-	HBV naïeve patiënt
-	+ of -	+	-	doorgemaakte HBV infectie
-	+	-	-	status na vaccinatie
+	- (soms +)	+	+	HBV infectie

1. Actieve HBV infectie (HBsAg positief)

- Starten met antivirale therapie in samenspraak met MDL arts/ hepatoloog ongeacht het HBV-DNA (volgens de laatste richtlijnen van de EASL) **tot minimaal 18 maanden** na staken chemotherapie (of immuunsuppressieve therapie).

- Vervolg ALAT en HBV-DNA bij start van iedere cyclus.

2. Doorgemaakte HBV infectie

A. HBsAg negatief en anti-HBs-antistoffen en anti-HBc-antistoffen positief

Anti-HBs-antistoffen vervolgen. Tevens uitgang HBV DNA bepalen.

Men kan overwegen, wanneer het anti-HBs negatief geworden is, profylactisch te starten met lamivudine, mits het HBV DNA niet aantoonbaar is of het beleid te volgen als onder b.

Wanneer HBV-DNA aantoonbaar is (bv HBV DNA < 20 IU/mL), dan altijd starten met antivirale therapie in samenspraak met MDL arts/ hepatoloog.

B. HBsAg en anti-HBs-antistoffen negatief en anti-HBc-antistoffen positief (de z.g. "core positives")

Waarschijnlijk verlies van anti-HBs na doorgemaakte HBV infectie.

Regelmatige controle op reactivatie van HBV is daarom aangewezen: HBV-DNA, HBsAg en transaminasen moeten bepaald worden met een frequentie van ten minste 1 maal per 3 weken.

Men moet laagdrempelig overwegen om profylactisch te starten met **tenofovir of entecavir**, mits het HBV DNA negatief is (dus ook niet POS < 12 IU/mL).

Onderzoek heeft laten zien dat HBV-DNA gemiddeld 2-3 weken vóór stijging van transaminasen detecteerbaar wordt.

Zodra HBV-DNA en/of HBsAg aantoonbaar is moet antivirale altijd therapie gestart worden (in samenspraak met MDL-arts/ hepatoloog).

Behandeling kan bestaan uit:

- tenofovir 245mg 1dd1
- entecavir 0.5mg 1dd1

Monitoring dient (volgens de meest recente richtlijn van de EASL) voortgezet te worden **tot 18 maanden** na de laatste gift chemo- en of immunotherapie.

Referenties

Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(14):3147–53

Ramsoekh D, Metselaar HJ, de Man RA. Reactivatie van hepatitis B door glucocorticoïde., *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3710

Schipper EM, Brouwer JT, Brouwer RE. Acute hepatitis-B-virusreactivatie na R-CHOP-behandeling: een potentieel levensgevaarlijke aandoening. *Ned Tijdschr Hematol*. 2012;9(8):332–8

Takkenberg R, Zaaier H, Cate D ten. Reactivatie van het hepatitis-B-virus bij patiënten met een hematologische maligniteit. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:1–6

Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209–20

EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98

Vitamine D

Bij (behandelindicatie voor) FL, en gemeten laag vitamine D, is vitamine D suppletie te overwegen.

Recent is in meerdere cohorten vastgesteld dat een laag vitamine D geassocieerd is met een ongunstiger uitkomst in FL patiënten.

Analyse van twee studiecohorten van onbehandelde FL patiënten (uit SWOG en LYSA/PRIMA studies), liet een associatie zien tussen een laag vitamine D (resp < 20 ng/mL en < 10 ng/mL) en ongunstiger (progressievrije) overleving. Dit verschil was significant in de cohorten van de SWOG studies, maar net niet in het LYSA/PRIMA cohort (*Kelly et al., J Clin Oncol 2015*).

In een ander cohort van 642 FL patiënten die werden behandeld met immunochemotherapie was een laag vitamine D (25(OH)D < 20 ng/mL) geassocieerd met een lagere 'event' vrije overleving (EFS), algehele overleving en lymfoom specifieke overleving. In patiënten die andere behandelingen ondergingen (dan immunochemotherapie) of bij wie een afwachtend beleid werd gevoerd, was een vitamine D deficiëntie geassocieerd met een slechtere overleving (*Tracy et al., Blood Cancer J 2017*).

Er zijn nog geen data uit interventiestudies die aangeven dat dit negatieve effect overkomen kan worden d.m.v. suppletie. Totdat dergelijke gegevens beschikbaar zijn, is suppletie (bij een behandelindicatie) te overwegen als er een verlaagde waarde wordt gemeten. Patiënten

uit de door de Gezondheidsraad geformuleerde risicogroepen, te weten 70-plussers, vrouwen 50-70 jaar, personen met een donkere huid en personen die weinig buitenkomen, dient sowieso vitamine D suppletie aangeboden te worden.

Referenties

Kelly JL, Salles G, Goldman B, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1482-90.

Tracy SJ, Maurer MJ, Witzig TE, et al. Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2017 Aug 25;7(8):e595.

Respons evaluatie

Halverwege en aan het einde van de inductiebehandeling moet beeldvormend onderzoek worden verricht.

Interim evaluatie:

CT-hals-thorax-abdomen

Eind evaluatie:

- CT-hals-thorax-abdomen

- FDG-PET scan (mits er consequenties aan verbonden zijn voor het beleid)

- Optioneel: beenmergonderzoek te herhalen als bij start positief (als niet herhaald, dan is de maximale respons formeel een PR)

~~- _Additionele FDG-PET scan (indien bij diagnose ook verricht; of bij een mixed response of verdenking op transformatie om biopsieplaats te bepalen)~~

Na afloop van (eerstelijns) behandeling wordt de respons bij voorkeur beoordeeld met een CT-scan conform de Lugano criteria 2014 en/ of Cheson criteria 2007 (*Cheson et al., J Clin Oncol 2014; Cheson et al., J Clin oncol 2007*) . Buiten studieverband is er geen plaats voor een FDG-PET scan in de de **interim evaluatie en een FDG-PET scan als eindevaluatie alleen als er consequenties aan verbonden zijn voor het beleid.** (zie volgende paragraaf).

Patiënten met een partiële respons op de CT scan na inductiebehandeling kunnen in de onderhoudsfase alsnog een CR bereiken.

Bij patiënten met onvoldoende respons (minder dan PR op CT scan), moet salvage behandeling overwogen worden.

Referenties

Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO 2014;32(27):3059-68

Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. JCO 2007;25(5):579-58

FDG-PET in respons evaluatie (uitgangsvraag 13)

Uitgangsvraag:

Is er een rol voor de FDG-PET scan in de respons evaluatie tijdens en na behandeling?

Aanbeveling(en):

Een FDG-PET scan is optioneel voor respons-evaluatie aan het einde van de behandeling (er dient bij voorkeur een uitgangs FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

Een FDG-PET scan is optioneel voor respons-evaluatie aan het einde van de behandeling (er dient in dat geval bij voorkeur een uitgangs FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

Er is geen plaats voor de FDG-PET scan in de interim respons-evaluatie.

Een FDG-PET-CT is aanbevolen voor respons evaluatie mits er consequenties aan worden verbonden voor het beleid (er dient in dat geval bij voorkeur een uitgangs FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

Inleiding:

De FDG-PET-CT scan is gevoeliger dan CT scan of conventioneel onderzoek in het vastleggen van de uitgebreidheid van de ziekte. Deze is dus ook sensitiever t.a.v. het vaststellen van residuale ziekte na afronden van de behandeling. Omdat de additionele bevindingen meestal geen implicaties hebben voor het beleid, is het de vraag of een FDG-PET-CT in alle gevallen zinvoller is dan conventioneel onderzoek.

Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	FDG-PET-scan bij responsevaluatie aan einde behandeling is een voorspeller voor progressie vrije overleving (Trotman et al., Lancet Oncol 2018; Wong-Sefidan et al., Leuk Lymphoma 2017)
B-	FDG-PET scan responsevaluatie einde behandeling optioneel, niet verplicht (Dupuis et al., J Clin Oncol 2012; Le Dortz et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; Lu et al., Ann Nucl med 2014; Luminari et al., Ann Oncol 2014; Luminari et al., Haematologica 2016; Trotman et al., J Clin Oncol 2011; Zinzani et al., Am J Hematol 2013)
B	Geen FDG-PET-scan bij interim respons evaluatie (Dreyling et al., Ann Oncol 2016; Freedman et al. Am J Hematol 2014; Adams et al., Ann Hematol 2016).

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er zijn twee studies waarin de waarde van de 'end-of treatment' FDG-PET scan prospectief onderzocht is m.b.t. klinisch relevante eindpunten als progressievrije overleving of algehele

overleving (*Trotman et al., Lancet Oncol 2018; Wong-Sefidan et al., Leuk Lymphoma 2017*). Alle overige studies die tot nu toe gepubliceerd zijn, zijn retrospectieve analyses en opgenomen in een systematische review (*Adams et al., Ann Hematol 2016*).

Uit de recente studies blijkt dat de 'end of treatment' FDG-PET scan voorspellend is voor progressievrije en algehele overleving. Dit bevestigt de uitkomsten van de eerder verschenen retrospectieve studies waaruit deze conclusie vanwege de matige kwaliteit van de beschikbare data nog niet definitief getrokken kon worden. Deze eerdere studies waren methodologisch niet ontworpen om de rol van de 'end-of treatment' FDG-PET scan te analyseren; er werden verschillende beoordelingscriteria voor de FDG-PET scans gebruikt, er is in veel gevallen niet gecorrigeerd voor FLIPI score, en er zijn geen duidelijke en reproduceerbare 'progressievrije overleving' criteria beschreven. Interventiestudies waarin de 'end of treatment' FDG-PET scan wordt gebruikt om het beleid op te bepalen zijn er echter tot op heden nog niet.

In deze analyse werd ook gekeken naar de voorspellende waarde van interim FDG-PET scans voor progressievrije en algehele overleving, maar daarvoor werden onvoldoende aanwijzingen gevonden. De studies uit deze analyse (en een later gepubliceerde studie) zijn samengevat tabel S2.

Referenties

Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma; a systemic review. *Ann Hematol* 2016;95:11-18

Dreyllig M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(5):v83-v90

Dupius J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al, Impact of FDG-PET response evaluation in patients with High-tumor Burden FL treated with immunochemotherapy: a prospective study from the groups études des lymphomes de l'adulte and GOELAMS, *JCO* 2012; 30(35):4317

Freedman AS. CME information: follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2014;89(4):429-36

Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/ CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 37(12): 2307-14

Lu Z, Lin M, Downe P, et al. The prognostic value of mid- and post-treatment [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2014 28(8):805-11

Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL), *Ann of Oncol* 2014;25:442-7

Luminari S, Galimberti S, Versari A, et al. Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2016 101(2):e66-8. Doi

Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. PET-CT after induction therapy in highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA Trial Participants. *JCO* 2011;29(23):3194

Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after First-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1530-1542

Wong-Sefidan J, Bytsek M, Zhou X, et al. [18F] Positron emission tomography response after rituximab-containing induction therapy in follicular lymphoma is an independent predictor of survival after adjustment for FLIPI in academic and community-based practice. Leuk Lymphoma 2017;58(4):809-815

Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Fludarabine-mitoxantrone-rituximab regimen in untreated intermediate/high-risk follicular non-Hodgkin's lymphoma: experience on 142 patients. Am J Hematol 2013 88(11):E273-276

Bewijskracht van de literatuur Level 2, redelijk consistent

Overwegingen:

De werkgroep is van mening dat, hoewel de beschikbare literatuur aantoont dat een FDG-PET scan aan het eind van de behandeling een betere voorspellende waarde heeft voor (progressievrije) overleving dan conventioneel CT onderzoek, de FDG-PET scan alleen aanbevolen wordt als er ~~vanwege het ontbreken van therapeutische~~ therapeutische consequenties aan verbonden worden. Een uitgang FDG-PET scan is dan noodzakelijk ~~geén verplicht onderzoek is in de respons-evaluatie aan het einde van de behandeling.~~ Bij een getransformeerd folliculair lymfoom heeft een FDG-PET-scan aan het eind van de behandeling wel meerwaarde boven de CT-scan, omdat er in die situatie, zoals bij DLBCL, wel therapeutische consequenties aan de uitkomst verbonden zijn.

Follow-up

De follow-up bij een FL is er op gericht om progressie van het FL en/ of een behandelindicatie vast te stellen. Beeldvormend onderzoek wordt niet routinematig verricht en moet alleen verricht worden als er klinisch verdenking op progressie is en er mogelijke behandelconsequenties zijn. Afhankelijk van de dynamiek van het FL dienen de controles elke 3-6 maanden plaats te vinden.

Tabel 9 geeft een overzicht van de aanbevolen controles (en frequentie) voor de follow-up van het FL

Tabel 9. Follow-up FL

onderzoek	details	jaar 1-2	jaar \geq 3
Anamnese	B-symptomen*	a 3 maanden	minimaal a 6 maanden
Lichamelijk onderzoek	Perifere klieren, milt en lever	a 3 maanden	minimaal a 6 maanden
Laboratorium onderzoek	Hb, leuko (evt differentiatie), trombo, LDH, kreat	a 3 maanden	minimaal a 6 maanden
	TSH (bij patiënt bestraald op de hals)	jaarlijks	jaarlijks
Beeldvorming	Echo abdomen bij abdominale lokalisatie	a 6 maanden optioneel	jaarlijks optioneel
	CT hals-thorax-abdomen	alleen bij vermoeden op progressie	alleen bij vermoeden op progressie
	FDG-PET-scan	bij verdenking op transformatie	bij verdenking op transformatie
Aanvullend onderzoek	MRD meting	alleen in studie	alleen in studie

*onverklaarde koorts, gewichtsverlies >10% in 6 maanden, nachtzweeten

Lijst gebruikte afkortingen

AE	'adverse event'
bijv.	bijvoorbeeld
B symptomen	onverklaarde koorts (>38°C), gewichtsverlies (>10% binnen 6 maanden) en nachtzweeten
CAR T cellen	'chimeric antigen receptor' T cellen
CR	complete respons
DLBCL	diffuus grootcellig B cellymfoom
ECG	electrocardiogram
ESMO	European Society for medical Oncology
evt.	eventueel
FDG-PET	<i>fluorine-18 (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography</i>
FISH	'fluorescent in situ hybridization'
FL	folliculair lymfoom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
IR-RT	'involved field radiotherapy'
IMRT	intensiteitsgemoduleerde radiotherapie
i.c.m.	in combinatie met
i.v.	intraveneus
ORR	'overall response rate'
OS	'overall survival'
PFS	'progression free survival'
PR	partiële respons
(R-)CVP	(rituximab), cyclofosfamide, vincristine, prednison
(R-)CHOP	(rituximab), cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison
MRD	'minimal residual disease'
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRM	'non-relapse mortality'
RIST	'reduced intensity conditioning stem cell transplantation'

s.c.	subcutaan
SCT	stamcel transplantatie
TRM	'treatment related mortality'
TTF	'time to treatment failure'
TTNT	'time to next treatment'
VMAT	volumetrische intensiteisgemoduleerde radiotherapie
WHO	World health organisation
W&W	watch & wait/ watchful waiting

Verantwoording FL 2019

Initiatief en autorisatie:

Initiatief: HOVON Lymfoom werkgroep

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum en geldigheid:

Uiterlijk in 2021 bepaalt het bestuur van de HOVON 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 HOVON 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.

Doel en doelgroep:

Doel

Ontwikkelen van een monodisciplinaire kwaliteits- en behandel richtlijn voor FL.

Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle artsen betrokken bij de behandeling van patiënten met FL. Op de website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

Samenstelling werkgroep:

Voor de herziening van de richtlijn is in 2019 een werkgroep ingesteld. De werkgroep leden zijn door HOVON of de betrokken wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende zes maanden aan de herziening van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

- Dr. S.H. Tonino, internist-hematoloog Amsterdam UMC, locatie AMC (HOVON) - voorzitter
- Prof. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog Amsterdam UMC, locatie AMC (HOVON tevens namens de NVvH)
- Dr. W. Deenik, internist-hematoloog Tergooi (HOVON)
- Drs. W.B.C. Stevens, internist-hematoloog Radboudumc (HOVON)

- Dr. M.J. Wondergem VUmc, internist-hematoloog Amsterdam UMC, locatie VUmc (HOVON)
- Drs. M.F. Durian, internist-hematoloog Elisabeth-Tweesteden ziekenhuis (HOVON)
- Drs. J.J. Wegman AMC, internist-hematoloog Amsterdam UMC, locatie AMC (HOVON)
- Dr. C. Mitea, nucleair geneeskundige MUMC (HOVON, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde)
- Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut NKI AvL (Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie)
- Dr. R.W.M. van der Maazen, radiotherapeut Radboudumc (Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie)
- Dr. R.B. Takkenberg, MDL-arts Amsterdam UMC, locatie AMC
- Dr. J. Mol (patiëntenorganisatie Hematon)

Inbreng patiënten perspectief:

Patiënten hebben de mogelijkheid gehad commentaar te geven op de concept richtlijn. In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon (.....).

Belangenverklaringen:

De werkgroepleden (en overige betrokkenen) hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen kunt u bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen.

Methode ontwikkeling:

Voor de uitgangsvragen is waar mogelijk een systematische literatuursearch verricht door de werkgroepleden. In een aantal gevallen is afgezien van een systematische search met als mogelijke redenen: het ontbreken van voldoende gepubliceerde studies, de beschikbaarheid van recente internationale evidence-based richtlijnen of systematische reviews.

Werkwijze:

Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline en Cochrane. Aanvullend werd 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.

Implementatie:

De conceptrichtlijn is op voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en eventueel verwerkt door de werkgroep.

Addendum: uitwerking uitgangsvragen

Histologie (uitgangsvraag 1)

Uitgangsvraag: Is voor het stellen van de diagnose FL een histologisch biopt noodzakelijk?

Zoeken en selecteren: Er werd voor deze uitgangsvraag, vanwege het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematische review verricht. Er werd gebruik gemaakt van de recente evidence based richtlijnen van de ESMO en de NCCN, en de richtlijnen zoals die zijn opgenomen in de WHO classificatie.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2017](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

Indicaties FDG-PET (uitgangsvraag 2)

Uitgangsvraag: Is voor de stadiëring van FL een FDG-PET scan noodzakelijk?

Zoeken en selecteren: Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht maar werd gebruik gemaakt van de recente richtlijnen van de ESMO en de British Society for Haematology, en de Lugano classificatie.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Geen evidence tabellen, want er werd geen systematische search verricht.

W&W versus direct behandelen (uitgangsvraag 3)

Uitgangsvraag: Op welk moment moet behandeling worden gestart en tot welk moment is 'watch and wait' (W&W) gerechtvaardigd?

Zoeken en selecteren: Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt van de recente richtlijnen (2016) van de ESMO en NCCN. De referenties uit deze richtlijnen werden opnieuw beoordeeld.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2017](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

Fitte patiënt (uitgangsvraag 4)

Uitgangsvraag: Wat is de eerstelijns behandeling van het FL stadium III-IV (en stadium II met grote tumorlast)?

Evidencetabel:  [Tabel S1 Immunochemotherapie schema's eerstelijns behandeling.docx](#)

Zoeken en selecteren: Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling: Wat is voor niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom (P) het optimale immunochemotherapie schema, R-CVP of R-CHOP of R-bendamustine (I/C) m.b.t. effectiviteit (respons, progressievrije overleving en algehele overleving) en toxiciteit (O).

De werkgroep is van mening dat vanwege de relatieve schaarste aan vergelijkende onderzoeken, separate vergelijkingen tussen afzonderlijke behandelingschema's of patientencategoriën niet haalbaar zijn.

Relevante uitkomstmaten: Respons, TTF ('time to treatment failure'), progressievrije overleving, algehele overleving en toxiciteit

Zoeken en selecteren (methode): In de databases Medline (OVID), Cochrane is op 1-6-2019 met relevante zoektermen gezocht naar (artikelen over) studies naar de effectiviteit en veiligheid van bovengenoemde immunochemotherapie schema's in patiënten met onbehandeld folliculair lymfoom.

De resultaten staan in tabel S1

7 onderzoeken, 2 internationale richtlijnen en twee systematische reviews zijn meegenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabel hiervan en beoordeling van de kwaliteit van de individuele studies staat hieronder.

Zoekverantwoording:

Database	zoektermen / zoekstrategie	Datum	Aantal hits
Cochrane	Follicular lymphoma	1-1-2017	6(2)
Medline (guidelines)	Follicular lymphoma (additoneel: english, < 5 years)	1-1-2017	3(0)*
GIN	Follicular lymphoma	1-1-2017	2(0)

Medline (pubmed)	"Lymphoma, Follicular"[Mesh] OR "indolent lymphoma" OR "indolent NHL" AND (R-CHOP OR R-CVP OR bendamustine) (additioneel: english, publication date > 2000, randomized controlled trial)	1-6-2019	21 (7)**
Referenties/abstracts			1

* De drie gevonden richtlijnen zijn gepubliceerd in 2013 resp 2014. Van de richtlijnen van de ESMO en NCCN werden recentere versies (2016) gevonden op de websites van deze organisaties.

** Twee artikelen betroffen één klinische studie

[Kwaliteitsindicatoren FL 2017](#)

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Evidencetabel als bijlage toegevoegd.

Idelalisib (uitgangsvraag 5)

Uitgangsvraag: Wat is de plaats van idelalisib in de behandeling van FL?

Zoeken en selecteren: Er werd geen systematische search verricht vanwege het geringe aantal studies.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2017](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

Link(s): http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf

Onderhoudsbehandeling rituximab (uitgangsvraag 6)

Uitgangsvraag: Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met immunochemotherapie?

Zoeken en selecteren: Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt van de recente richtlijnen (2016) van de ESMO en NCCN en een meta-analyse van de relevante studies. Studies die in bovenstaande richtlijnen gebruikt zijn en studies die na publicatie van de meta-analyse zijn verschenen werden beoordeeld en besproken.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: geen evidence tabellen (geen nieuwe systematische search verricht).

Autologe stamceltransplantatie (uitgangsvraag 7)

Uitgangsvraag: Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?

Zoeken en selecteren: Er zijn te weinig relevante studies over de effectiviteit van autologe stamceltransplantatie als consolidatiebehandeling van een recidief na R-chemotherapie. Daarom is er gebruik gemaakt van een EBMT consensus artikel, wat mede om die reden is geschreven; de recente ESMO guideline, en 'expert opinion' welke is gebaseerd op meerdere meest retrospectieve analyses.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Geen evidence tabellen want er werd geen systematische search verricht

Allogene stamceltransplantatie (uitgangsvraag 8)

Uitgangsvraag: Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?

Zoeken en selecteren: Er zijn te weinig relevante studies over allogene consolidatie voorrecidief FL na immunochemotherapie; daarom is er gebruik gemaakt van een EBMT consensus artikelen, wat mede om die reden is geschreven, de recente ASCO guideline, en expert opinion welke is gebaseerd op meerdere meest retrospectieve analyses.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat geen systematische search werd verricht.

Obinutuzumab (uitgangsvraag 9)

Uitgangsvraag: Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?

Zoeken en selecteren: Vanwege het geringe aantal studies werd geen systematische search verricht; de aanbevelingen zijn gebaseerd op de twee gerandomiseerde studies die zijn verricht.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence:

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

Rituximab subcutaan (uitgangsvraag 10)

Uitgangsvraag: Kan rituximab subcutaan i.p.v. intraveneus toegediend worden?

Zoeken en selecteren: Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling: Is in patiënten met folliculair lymfoom (P) subcutane toediening van rituximab (I) in vergelijking met intraveneuze toediening (C) gelijkwaardig m.b.t. de effectiviteit (respons, progressievrije overleving en algehele overleving) en toxiciteit.

Relevante uitkomstmaten: De werkgroep achtte responspercentage, progressie-vrije overleving, algehele overleving en toxiciteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en kosten-aspecten en kwaliteit-van-leven uitkomsten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren: In de databases Medline (OVID) en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar gepubliceerde data over bovenstaande vraagstelling. De zoekverantwoording is te vinden in onderstaande tabel. De literatuurzoekactie leverde 5 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: rituximab s.c. (of subcutaneous), clinical trial, follicular lymphoma.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De resultaten zijn hierboven beschreven. Vanwege het lage aantal studies is geen evidence tabel gemaakt.

Zoekverantwoording:

Database	zoektermen / zoekstrategie	Datum	Aantal hits
Cochrane	Follicular lymphoma AND rituximab (additionele criteria: 'subcutaneous' in tekst)	1--- 2019	0
Medline (guidelines)/ G-I-N	Follicular lymphoma (additionele criteria: engels; < 5 jaar; 'subcutaneous of 's.c. rituximab' in tekst)	1-6- 2019	0

Medline (pubmed)	Follicular lymphoma AND rituximab AND subcutaneous (additioneel: engels; < 5 jaar; human; clinical trial)	1-6-2019	3
referenties	artikelen of congresdata waaraan gerefereerd wordt in bovenstaande artikelen	1-6-2019	1

[Kwaliteitsindicatoren FL 2017](#)

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Geren evidence tabellen i.v.m. lage aantal studies.

Autologe stamceltransplantatie tFL (uitgangsvraag 11)

Uitgangsvraag: Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Zoeken en selecteren: Er is geen systematische search verricht omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gedaan naar de plaats van autologe transplantatie bij het tFL. De werkgroep heeft de adviezen gebaseerd op gegevens uit retrospectieve analyses en prospectieve cohortstudies, en heeft daarbij gebruik gemaakt van 'expert opinion'.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2017](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

Allogene stamceltransplantatie tFL (uitgangsvraag 12)

Uitgangsvraag: Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd FL (tFL)?

Zoeken en selecteren: Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de rol van allogene stamceltransplantatie in de behandeling van tFL. Er werd daarom geen systematische search verricht. De werkgroep heeft de adviezen gebaseerd op gegevens van retrospectieve- en cohort studies. Ook werd gebruik gemaakt van 'expert opinion'

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2017](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

FDG-PET in respons evaluatie (uitgangsvraag 13)

Uitgangsvraag: Is er een rol voor de FDG-PET scan in de respons evaluatie tijdens en na behandeling?

Evidencetabel:  [Tabel S2 'end of treatment' PET-CT.doc](#)

Zoeken en selecteren: Vanwege het ontbreken van vergelijkende studies werd geen systematische search verricht. Er is gebruikt gemaakt van internationale richtlijnen van de ESMO en NCCN (2016), aangevuld met een recent verschenen systematische review.

Zoekverantwoording: N.v.t.

Verantwoording (uitgangsvraag): [Verantwoording FL 2019](#)

Evidence: Geen evidence tabellen omdat geen systematische search werd verricht. In tabel S2 wordt wel een overzicht gegeven van de studies die gebruikt zijn in de meta-analyse.