

## **Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)**

Versie 2.0 April 2018

### **HOVON studies: open**

- HOVON 136: recidief DLBCL: brentuximab-DHAP bij recidief CD30+ DLBCL
- HOVON 900: DLBCL registratiestudie

### **HOVON studies: verwacht**

- HOVON 137: 1<sup>e</sup> lijn DLBCL > 75: R-CHOP de-escalatie vs R-mini-CHOP escalatie
- HOVON 144: recidief DLBCL : pixantrone, rituximab, etoposide en bendamustine
- HOVON 151: 1<sup>e</sup> lijn DLBCL met IPI  $\geq 2$  atezolizumab consolidatie na R-CHOP
- HOVON 152: 1<sup>e</sup> lijn dubbel hit DLBCL : DA\_EPOCH-R + nivolumab consolidatie
- HOVON 153: recidief DLBCL; nivolumab onderhoud na gemcitabine/oxaliplatin

## **Pathologie**

### *Inleiding*

De pathologie van het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is zeer divers. Dit geldt zowel voor de presentatie in de verschillende organen, de morfologie, het immunofenotype als de (moleculaire) genetica. De WHO 2016 classificatie onderscheidt diverse types zoals het primair mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom, T-cel/histiocytenrijk B-cel lymfoom, DLBCL van het CZS en hooggradig B cel lymfoom (HGBCL) met MYC, BCL2 en/of BCL6 breuken en HGBCL-NOS<sup>1</sup>. Sommige hiervan worden door de clinicus vanwege de specifieke presentatie, beloop of therapie ook als zodanig onderscheiden terwijl andere toch weer vaak worden samengevoegd. Verreweg de grootste groep is DLBCL-NOS (not-otherwise specified). In deze laatste groep kunnen op basis van gen expressie profielen twee subgroepen worden onderscheiden, het germinal center B-cell (GCB) type en activated B-cell type (ABC) type. Het primair mediastinale B-cel lymfoom heeft op basis van dezelfde analyse een ander profiel dat lijkt op dat van het klassieke Hodgkin lymfoom. Veel primair extranodale DLBCL zoals die van de testis, het CZS en primair cutaan DLBCL, leg-type, hebben een uitgesproken ABC type profiel. Gezien de klinische en biologische heterogeniteit van de DLBCL-NOS is het belangrijk om deze groep zo goed mogelijk op te splitsen in klinisch relevante subgroepen. Op dit moment staat mutatiescreening van DLBCL in de aandacht, waarbij er

verschillende frequente mutaties gevonden zijn in een aantal specifieke intracellulaire signalering routes die gepaard gaan met activatie van die routes, en die een target kunnen zijn voor specifieke geneesmiddelen (b.v. constitutieve NFκB activatie door mutatie van BCR- of TLR gerelateerde markers). Een kleine subgroep wordt gevormd door de DLBCL met een MYC/8q24 breuk, en met name door de zogenaamde dubbel-hit lymfomen (DH-HGBCL) met een MYC/8q24 en BCL2/18q21 en/of BCL6/3q27 breuk. Deze lymfomen komen vooral bij ouderen voor, zijn geassocieerd met uitgebreide ziekte, veel extranodale lokalisaties, refractaire ziekte of snelle relapse en een uitgesproken slechtere prognose<sup>2-4</sup>.

### *Specifieke pathologie aspecten*

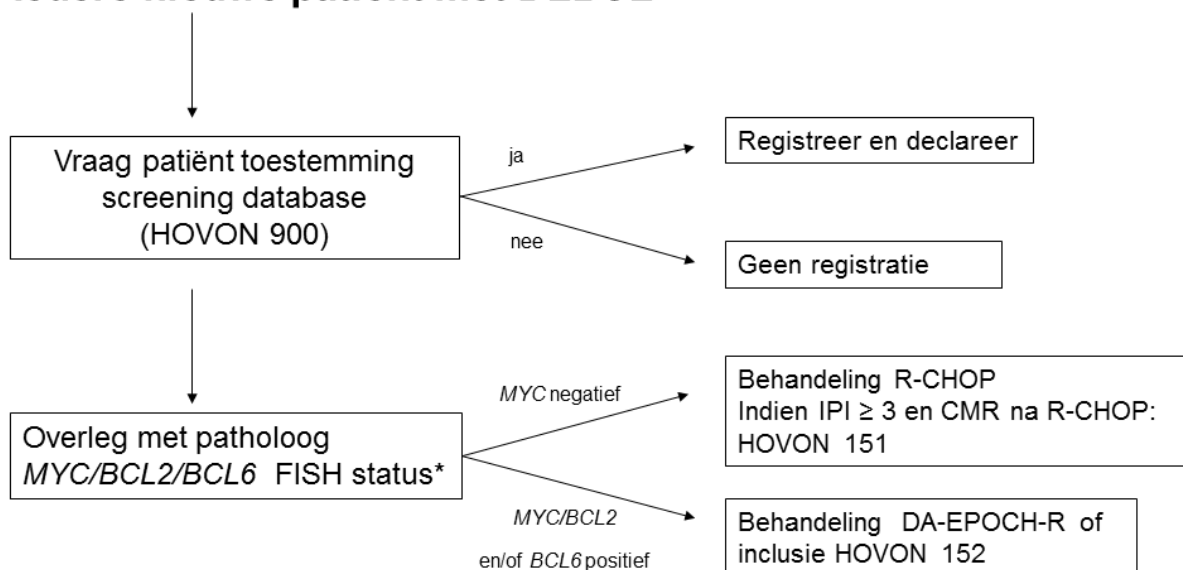
Voor het stellen van de diagnose DLBCL is een histologisch biopt noodzakelijk. Bij voorkeur is dit een volledige lymfklier of een ruim incisie biopt of een goed representatief biopt van een extranodale lokalisatie. Een dikke naaldbiopt van een lymfoom lokalisatie is in geval van DLBCL vaak wel voldoende om de diagnose te bevestigen, maar niet altijd voldoende om verdere subclassificatie te verrichten. Omdat deze subclassificatie met moleculaire analyse steeds belangrijker wordt, moet een dikke naaldbiopt dan ook zo veel mogelijk vermeden worden. Een cytologische punctie is meestal onvoldoende voor het stellen van een definitieve diagnose, omdat hierbij maar zeer beperkt immunohistochemisch onderzoek en geen verder aanvullend (moleculair) onderzoek mogelijk is. Een cytologische punctie heeft echter wel waarde als een heel laagdrempelige screening bij een differentiaal diagnose carcinoom, melanoom of lymfoom lokalisatie. In een beenmergbipt kan bij patiënten met DLBCL ook een kleincellige lymfoomcomponent gevonden worden (discordante beenmerglokalisatie). Dit kan een uiting zijn van een synchroon aanwezig kleincellig B-cel lymfoom of van een occult kleincellig B-cel lymfoom waaruit het DLBCL getransformeerd is. Bij stageringsbiopten moet dan ook altijd vermeld worden of het een DLBCL of een kleincellige lymfoomlokalisatie betreft.

Voor het stellen van een primaire diagnose DLBCL en uitsluiten van andere lymfoom soorten moet volledige immunofenotypering m.b.v. immunohistochemisch onderzoek verricht worden met een volledig, gestandaardiseerd panel van markers. Immunofenotypering m.b.v. FACS op perifere bloed of beenmerg is onvoldoende voor het stellen van de diagnose DLBCL, omdat het immunofenotype niet specifiek is en alleen in de context van de morfologie geïnterpreteerd kan worden.

In hoeverre DLBCL verder gesubclassificeerd moet worden is ter discussie. Voor een aantal specifieke morfologische en klinische varianten, zoals b.v. primair mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom, EBV+ DLBCL bij immuungecompromiteerde patiënten is dit duidelijk. Voor de “cell-of-origin” classificaties staat dit veel meer ter discussie. Er zijn verschillende algoritmes opgesteld, waarbij m.b.v. immunohistochemisch onderzoek een onderscheid gemaakt kan worden tussen GCB en non-GCB (een reflectie van ABC gen expressie type) DLBCL. Deze methoden hebben echter een matige correlatie met de gouden standaard van gen expressie en zijn vooral slecht reproduceerbaar door technische oorzaken en subjectieve interpretatie. Dit onderscheid kan dus op dit moment niet als een standaard beschouwd worden en heeft geen plaats in de diagnostiek, behalve in trial verband.

Translocatie onderzoek voor MYC, BCL2 en BCL6 is essentieel voor het identificeren van MYC+ DLBCL en “dubbel hit” lymfoom (DH lymfoom). Er zijn sterke klinische argumenten om bij DH lymfomen een andere (agressievere) therapie dan de standaard R-CHOP te overwegen. Voor patiënten met een DH lymfoom is op dit moment geen studie geopend; in Q2 2018 zal de HOVON 152 geopend worden: in deze studie krijgen patiënten met DH DLBCL DA-EPOCH-R en nivolumab onderhoudsbehandeling. Dit betekent dus dat MYC, BCL2 en BCL6 breukpunt analyse m.b.v. FISH voor alle DLBCL patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor de HOVON 152 uitgevoerd moet worden. Alle patiënten met DLBCL (MYC+ en MYC-) kunnen geregistreerd worden in de HOVON 900 (zie het schema hieronder en zie voor MYC screenings strategie de documenten onder HOVON 900 (achter TOP log in)).

### Iedere nieuwe patiënt met DLBCL



\* Voor MYC pre-screening strategie zie [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl) onder HOVON 900

histologisch biopt	geïndiceerd	
cytologische punctie	onvoldoende	(eventueel wel voor recidief)
immunohistochemisch onderzoek	geïndiceerd	gestandaardiseerd panel ter evaluatie van varianten en gerelateerde entiteiten, waaronder PMBCL, overlapgebieden naar Burkitt lymfoom
GCB/non-GCB stratificatie	uitsluitend in trial verband	
flowcytometrisch onderzoek	onvoldoende	
genetisch/moleculair onderzoek	geïndiceerd	MYC FISH (en bij positiviteit BCL2 en/of BCL6 FISH) is geïndiceerd bij alle patiënten die in aanmerking kunnen komen voor intensievere therapie met DA-EPOCH-R (evt inclusie in HOVON 152)

### **Stadierung en respons**

Zie hiervoor tabblad stadierung en responscriteria ([link](#))

Voor een adequate staging dient een patiënt met een DLBCL een CT-scan van hals, thorax en abdomen/bekken te ondergaan. Afhankelijk van de verdenking op extranodale lokalisaties zijn aanvullende beeldvorming of andere diagnostiek geïndiceerd. In de Cheson-criteria<sup>1</sup> wordt aanbevolen bij DLBCL voor aanvang van therapie ook een FDG-PET scan te maken. Indien gebruik gemaakt wordt van een gecombineerde PET-CT scanner dient de CT scan van

diagnostische kwaliteit te zijn met intraveneus en oraal contrast. Tevens dient een beenmerg biopt te worden verricht

Op indicatie serologisch onderzoek naar EBV, CMV, HTLV1, HIV en hepatitis B en C. Bij alle patiënten die immunochemotherapie ondergaan dient in ieder geval hepatitis B en C serologie te worden verricht, vanwege het risico op reactivatie.

Bij patiënten met DLBCL lokalisaties epiduraal, testis, mamma, nier en als er meer dan 1 extranodale lokalisatie is in combinatie met een verhoogd LDH, wordt één diagnostische lumbaalpunctie geadviseerd met cytomorfologie en flowcytometrie. Mogelijk kan dan, indien dit geïndiceerd is, gelijktijdig worden gestart met intrathecale profylaxe (zie CZS profylaxe link, zie bij behandeling).

### **Respons evaluatie**

Tijdens (eerstelijns) behandeling wordt een interim evaluatie met een CT-scan verricht. Er is buiten studieverband geen plaats voor interim evaluatie met een PET scan. Na afloop van (eerstelijns) behandeling wordt de respons beoordeeld met een PET-CT scan conform de Cheson criteria 2007<sup>1</sup>. De PET-CT scan dient bij voorkeur 6 tot 8 weken na de laatste chemotherapie en 8 tot 12 weken na de laatste radiotherapie te worden verricht. Het verdient aanbeveling het beenmerg biopt te herhalen indien voor aanvang positief, anders is een PR de maximale respons die bereikt kan worden.

### **Klinisch prognostische factoren:**

De International Prognostic Index (**IPI**) voor agressief lymfoom is ook in het rituximab-tijdperk nog onderscheidend voor kans op remissie en overleving<sup>5</sup>.

#### ***IPI parameters bij diagnose:***

- Leeftijd > 60 jaar
- Uitgebreid stadium (III/IV)
- Extranodale betrokkenheid > 1 lokalisatie
- Performance status >2
- Serum LDH >normal

***IPI risicogroepen voor patiënten behandeld met R-CHOP<sup>5</sup>***

<b>Risicogroep</b>	<b>Aantal kenmerken</b>	<b>3-jaar PFS</b>	<b>3-jaar OS</b>
Laag	0-1	87%	91%
Laag-intermediair	2	75%	81%
Hoog-intermediair	3	59%	65%
Hoog	4-5	56%	59%

***Age adjusted IPI (aaIPI) parameters bij diagnose:***

- Uitgebreid stadium (III/IV)
- Performance status >2
- Serum LDH >normaal

***Risicogroepen aaIPI***

Laag	0
Laag-intermediair	1
Hoog-intermediair	2
Hoog	3

## Behandeling

### Initiële behandeling

			Buiten studie	In studie, verwacht in 2018
Stadium I		> 18 jaar	3 x R-CHOP21 + IF-RT (30 Gy bij negatieve PET scan (CR) na chemotherapie en tot 40 Gy bij positieve PET scan (PR)) of 6 x R-CHOP21* (bijv. als RT niet gewenst is wegens lokalisatie lymfoom). Bij positieve PET scan na chemotherapie gevolgd door IF-RT.	
Stadium II-IV	aaIPI 0 (IPI ≤ 2)	Alle leeftijden	6 x R-CHOP 21**	
	aaIPI 1 (IPI ≤ 2)	Alle leeftijden	8 x R-CHOP21 of 6 x R CHOP14 + 2R ***	
	aaIPI 2 of 3 (IPI ≥ 3)	< 75 jaar	8 x R-CHOP21 of 6 x R CHOP14 + 2R ***	<b>HOVON 151:</b> 6 x R-CHOP21 + atezolizumab consolidatie
		> 75 jaar	6 x R-CHOP21 Of 6 x R-mini-CHOP afh. van comorbiditeiten	<b>HOVON 137:</b> 6 x R-CHOP21 dosis de- en escalatiestudie
	Double-Hit (alle IPI)	Alle leeftijden	DA-EPOCH-R (5 x na 1 R-CHOP) Indien niet haalbaar geacht; 6 x R-CHOP21	<b>HOVON 152:</b> 5 x DA-EPOCH-R+ nivolumab consolidatie

\* Bij stadium I-II, aaIPI=0 zonder bulk, kan ook worden gekozen voor 6 kuren R-CHOP21 (Mint studie).<sup>6</sup>

\*\* Er zijn geen data over de behandeling van ouderen met DLBCL zonder risicofactoren (aaIPI = 0). De aanbeveling is om ze te behandelen zoals de jongeren.

\*\*\* Cunningham et al. vergeleken 6 x R-CHOP14 plus 2 R met 8 x R-CHOP21 bij DLBCL > 18 jaar.<sup>7</sup> Met een mediane follow-up van 46 maanden, waren de 2-jr PFS en 2-jr OS niet verschillend. Er werden meer graad 3 of 4 neutropenie, febriele neutropenie en infecties

gezien met R-CHOP21 (G-CSF toediening was niet verplicht) en meer graad 3 of 4 trombocytopenie met R-CHOP14 (G-CSF toediening was verplicht). Delarue et al. vergeleken 8 x R-CHOP14 met 8 x R-CHOP21 bij DLBCL tussen 60 en 80 jaar.<sup>8</sup> Met een mediane follow-up van 56 maanden waren de 3-jr EFS, PFS en OS niet verschillend. Er werd meer graad 3 of 4 neutropenie gezien met R-CHOP14 (echter G-CSF toediening was niet verplicht voor zowel R-CHOP14 als R-CHOP21). Pfreundschuh liet zien dat bij ouderen met DLBCL behandeling met 6 x R-CHOP14 plus 2 giften rituximab minder toxiciteit geeft en daardoor een betere overleving in vergelijking met 8 x R-CHOP14.<sup>9</sup> Bij R-CHOP14 kuren moet altijd G-CSF worden gegeven om de juiste dosis intensiteit te bereiken. Tevens cotrimoxazol prophylaxe overwegen ter voorkoming van PJP pneumonie. Er bestaan geen gepubliceerde data over de effectiviteit van 6 kuren R-CHOP21..

Voor de adviezen met betrekking tot het verrichten van een diagnostische LP en intrathecale profylaxe wordt verwezen naar de link: CZS profylaxe.

Indien bij responseevaluatie na afloop van de behandeling van het DLBCL de PET-CT scan positief is, dient bij voorkeur histologische bevestiging van actieve ziekte plaats te vinden. Als dit actieve lymfoomlokalisatie laat zien in een klierstation dat bij initiële staging aangedaan was door de ziekte en er sprake is van een beperkte lokalisatie kan IF-RT worden overwogen. Wanneer verkrijgen van een histologisch biopt niet praktisch haalbaar is, kan ook IF-RT worden overwogen, zeker als tevoren sprake was van een bulky tumor. Als de bipten geen actieve ziekte aantonen moet de PET-CT scan na 2 maanden worden herhaald.

Als meerdere oorspronkelijk aangedane lokalisaties PET positief blijken na beëindigen van de behandeling en aanwezigheid van actieve ziekte histologisch (eventueel met een invasieve ingreep) onderbouwd wordt, komt patiënt in aanmerking voor tweedelijns systemische behandeling.

Indien sprake is van PET positiviteit op een of meerdere nieuwe lokaties, terwijl de oorspronkelijk aangedane lokalisaties PET negatief zijn, moet er ook een histologisch biopt verricht worden. Als er sprake is van DLBCL komt patiënt in aanmerking voor tweedelijns systemische behandeling. Indien een histologisch biopt niet te verkrijgen is of als er geen sprake is van DLBCL dient de PET-CT scan na 2 maanden te worden herhaald.

Vals-positieve uptake kan o.a. worden veroorzaakt door rebound thymus hyperplasie, ontstekingsprocessen, opruimingsreacties na behandeling, infecties en G-CSF gebruik.



## **DLBCL, testislokalisatie<sup>10</sup>**

- Stadium I: na orchidectomie 6 kuren R-CHOP21 gevolgd door RT van de contralaterale testis. Tevens CZS profylaxe (6 x intrathecale MTX)
- Stadium II-IV: als DLBCL, echter met CZS profylaxe (6 x intrathecale MTX) en RT contralaterale testis

## **Primair mediastinaal B-cel lymfoom**

Er zijn aanwijzingen dat het primair mediastinaal B-cel lymfoom profiteert van dosis intensieve chemotherapie.

Stadium I: 3 kuren R-CHOP14 gevolgd door IF-RT. Indien bulky (> 10 cm) overweeg behandeling als stadium II

Stadium II-IV: als DLBCL<sup>11</sup>.

## **Primair refractaire ziekte en recidief DLBCL**

### **Jonge fitte patiënten**

De prognose van patiënten met recidief na of progressie onder R-CHOP is sterk afhankelijk van de duur van de eerste remissie, secundaire aaAPI en mogelijkheid om intensieve salvage therapie en autologe stamceltransplantatie te kunnen ondergaan.

Indien inclusie in een studie niet mogelijk is, salvage behandeling met R-DHAP en R-VIM (andere optie is 2 x R-DHAP). Indien hierop responsief dan derde kuur met R-DHAP (of R-VIM, indien geen respons op DHAP en wel op VIM), gevolgd door perifere stamcelcollectie en autologe perifere stamceltransplantatie na conditionering met BEAM.<sup>12,13</sup>. In 2018 is de HOVON 136 geopend. In deze studie wordt brentuximab vedotin toegevoegd aan R-DHAP bij CD30 positief DLBCL.

### **Oudere patiënten**

Er zijn gegevens dat een intensief traject zoals boven beschreven ook bij oudere patiënten mogelijk is. Patiënten ouder dan 65 jaar met een goede performance status, afwezigheid van co-morbiditeit en een geschatte biologische leeftijd jonger dan 65 jaar kunnen daarom voor intensieve behandeling in aanmerking komen.

Voor patiënten die hiervoor niet in aanmerking komen is in Nederland het R-PECC regiem, een volledig oraal schema, al of niet gecombineerd met rituximab een veelgebruikt chemotherapieschema. Recent is pixantrone in Nederland geregistreerd als add on

geneesmiddel voor patiënten die een derde of vierde lijns behandeling ondergaan voor DLBCL.<sup>14</sup>

In 2018 zullen 2 HOVON studies geopend worden; de HOVON 144 (PREBEN; deze studie onderzoekt de combinatie van pixantrone, etoposide, bendamustine en rituximab) en de HOVON 153 (NIVEAU; deze studie onderzoekt de waarde van nivolumab na gemcitabine en oxaliplatin behandeling).

Er zijn nieuwe middelen in ontwikkeling. Het is daarom zinvol met een van de academische centra te overleggen of er mogelijkheden zijn voor een studie. Kijk tevens op [www.HOVON.nl/](http://www.HOVON.nl/) werkgroep LLPC

### **Radiotherapie**

Behalve bij de hierboven genoemde curatieve behandelingen kan radiotherapie ook een belangrijke rol spelen bij lokale palliatie. Radiotherapie kan tevens gegeven worden als consolidatie bij PET positieve partiële remissies bij patiënten die niet (meer) in aanmerking komen voor intensieve therapie en autologe stamceltransplantatie.

In dit stuk zijn een aantal weinig frequente DLBCL entiteiten niet besproken, waaronder DLBCL bij HIV en primair CZS lymfoom. Informatie over deze ziektebeelden treft U aan op de websites van een aantal academische centra.

## Referenties

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
2. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901.
3. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-61.
4. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319-31.
5. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373-80.
6. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology* 2006;7:379-91.
7. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-26.
8. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:525-33.
9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *The Lancet Oncology* 2008;9:105-16.
10. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766-72.
11. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408-16.
12. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-43.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
14. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:696-706.