

# Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

Versiedatum 5 okt 2019

INITIATIEFNEMER: HOVON Lymfoom werkgroep

IN SAMENWERKING MET: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Nederlandse Vereniging voor Hematopathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, patiëntenorganisatie Hematon

SAMENSTELLING SUBWERKGROEP:

R. Boersma

J. Bromberg

R.E. Brouwer

M.E.D. Chamuleau

J.K. Doorduijn

D. Issa

M.J. Kersten

P.J. Lugtenburg

M.C. Minnema

M. Nijland

T. Snijders

L. te Boome

J.M. Zijlstra

**Met medewerking van:**

A.I.J. Arens, namens NVNG,

B. Ta, namens NVRO

D. de Jong, namens NVVP/Nederlandse Vereniging voor Hematopathologie

R. vd Maazen, namens NVRO

A. Mol, namens Hematon

## Inleiding

Het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype non-Hodgkin Lymfoom, met een incidentie van circa 1400 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. De klinische presentatie wordt gekenmerkt door lymfadenopathie en met name bij de uitgebreidere stadia door malaise, gewichtsverlies en soms extranodale manifestaties. De mediane leeftijd van presentatie van DLBCL is 70 jaar. (Zie landelijke rapport IKNL over 2014-2016).

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

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

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

## Diagnostiek

### **Uitgangsvraag:** Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking DLBCL?

De initiële diagnostiek bij het DLBCL bestaat uit

- (1) anamnese en lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor orgaanfunctie met het oog op eventuele toxiciteit van de behandeling. (SORT C)
- (2) histologisch onderzoek van een lymfklier of betrokken extranodale lokalisatie voor het stellen van de diagnose. (SORT B)
- (3) aanvullend onderzoek ter stadiering en risicoclassificatie en beoordeling orgaanfunctie. (SORT C)

Onderbouwing:

De lymfoomdiagnose wordt gesteld op basis van de criteria van de meest recente WHO-classificatie (Swerdlow 2017), de stadiering volgens de Ann Arbor en Lugano classificatie (Cheson 2014).

Naast algemeen onderzoek gericht op de comorbiditeit en conditie (WHO performance status, score met bv Lastmeter), dient er in de anamnese speciale aandacht besteed te worden aan symptomen die wijzen op orgaandysfunctie (mn cardiopulmonaal) en psychosociale omstandigheden.

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

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

**Tabel 1** Samenvatting van de aanbevolen diagnostiek.

Anamnese	performance status, mentale fitheid, psychosociale omstandigheden
Lichamelijk onderzoek	Algemeen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor hart- en longfunctie, lymfeklieren, lever- en miltgrootte
Laboratorium	Hematologie en chemie: Volledig bloedbeeld, inclusief leukocyten differentiatie, nier-, leverfunctie, glucose, albumine, LDH Serologie: Hepatitis B, C, HIV Bij vrouwen in de fertile leeftijd zwangerschapstest Op indicatie: pro-BNP, troponine

Functieonderzoek	ECG Op indicatie: echocardiogram (anthracyclines)
Beeldvorming	Bij diagnose: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FDG-PET/CT-scan met een CT-scan met contrast van hals, thorax en abdomen</li> </ul> Einde behandeling: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FDG-PET/CT, indien metingen van laesies gewenst zijn met diagnostische CT-scans.</li> </ul>

#### Referenties

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–3068.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R WHO Classification of tumours of heamatopoietic and lymphoid tissues (revised 4<sup>th</sup> edition) IARC Lyon 2017
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.

**Uitgangsvraag:** Welk pathologisch onderzoek moet er verricht worden bij diagnose en bij recidief?

- Bij primaire diagnose:

**Aanbeveling:**

Volledige classificatie volgens de geldende WHO-classificatie op basis van histologisch onderzoek (excisie) van een betrokken nodale of extranodale lokalisatie is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose DLBCL. (SORT B)

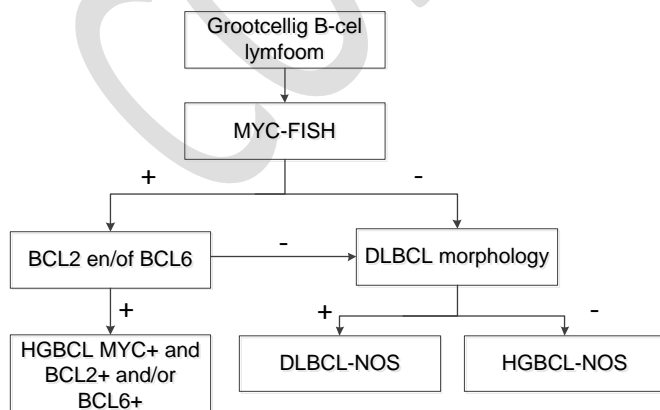
- Verondersteld recidief:

**Aanbeveling:**

Histologische onderbouwing van recidief ziekte op basis van een excisie of biopsie van een (meest) betrokken nodale of extranodale lokalisatie wordt aanbevolen. (SORT B)

**Onderbouwing**

De primaire diagnose van alle subtypes maligne lymfoom, waaronder ook DLBCL moet gesteld worden o.b.v. histologisch onderzoek, bij voorkeur een volledige lymfklier of een ruim excisie of incisiebiopsie van een lymfklier of extranodale tumorlokalisatie. Bij uitzondering, (b.v. acute medische situaties, zeer hoge leeftijd, zeer slecht bereikbare tumorlokalisaties) kan een dikke naald biopsie (14G) volstaan. Cytologisch onderzoek is onvoldoende voor het stellen van een primaire diagnose. De diagnose DLBCL wordt gesteld op basis van de criteria van de geldende WHO-classificatie. Daarvoor is adequate morfologische en immunohistochemische beoordeling noodzakelijk. Voor de differentiatie met "agressief B-cel lymfoom met MYC en BCL2 en/of BCL6 translocatie" (DH/TH), een variant van agressief B-cel lymfoom, is het verrichten van FISH-onderzoek geïndiceerd. Voor volledige classificatie is MYC-FISH een inherent onderdeel van de primaire opwerking van agressief B-cel lymfoom, BCL2 en BCL6 FISH alleen bij positieve MYC-FISH.



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

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

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

**Referenties:**

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4<sup>th</sup> edition) IARC Lyon 2017

CONCEPT

## **Uitgangsvraag:** Wat is de rol van FDG-PET (PET/CT) bij diagnose, response monitoring tijdens en na behandeling en in follow-up

- Bij staging DLBCL :

Aanbeveling: FDG-PET/ CT-scan aangevuld met hoge dosis CT-scan met contrast dient onderdeel te zijn van de stadiering bij patiënten met een nieuw ontdekt DLBCL. (SORT A)

### Onderbouwing:

In 2014 zijn nieuwe staging en response criteria (Lugano/Cheson criteria) vastgesteld voor maligne lymfoom. In de Lugano criteria wordt sterk aanbevolen voor aanvang van therapie een FDG-PET/CT scan te maken. Aanbeveling zijn gepubliceerd door de HOVON imaging werkgroep voor de aanvraag, uitvoering en verslaggeving van de CT-scan en PET scan bij het maligne lymfoom.

Het maken van een FDG-PET/CT voor start van systemische behandeling van een DLBCL patiënt wordt beschouwd als standaard zorg. (SORT B)

Met PET/CT worden extranodale lokalisaties van ziekte beter gevisualiseerd, en is er een adequaat vergelijk mogelijk met de beelden ter evaluatie ná behandeling.

### Referenties:

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

Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3048–3058

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Version 2.2019-March 6, 2019

- Bij response monitoring tijdens en na behandeling:

Aanbeveling: Gebaseerd op discrepanties in de literatuur en de onzekere interpretatie van PET-uitslagen wordt het gebruik van interim PET bij de behandeling van het DLBCL buiten studieverband niet aanbevolen (SORT C)

### Onderbouwing:

Het maken van een FDG-PET/CT na systemische behandeling van een DLBCL patiënt wordt beschouwd als standaard zorg. (SORT A). Bij de visuele beoordeling dient de mate van FDG-aviditeit in eerder aangedane lokalisaties te worden vermeld met gebruikmaking van de Deauville score. Bij deze score wordt de mate van FDG-opname vergeleken met de fysiologische FDG-opname in de mediastinale bloedpool en de lever.

Deauville score 1-3 betekent een complete metabole remissie, Deauville score 4 en 5 betekenen partiele metabole remissie dan wel progressieve ziekte.

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

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

Bij persisterende PET positiviteit dient niet direct overgegaan te worden tot tweedelijns behandeling. Afhankelijk van de lokalisatie kan gekozen worden voor het biotyperen van de positieve laesie of indien de lesie slecht benaderbaar is voor het herhalen van de FDG-PET-CT na 2 maanden.

Het nut van FDG-PET/CT ter evaluatie na behandeling met chemo-immunotherapie als voorspeller van overleving is aangetoond in meerdere studies. Dit geldt voor zowel overall als progressievrije-overleving.

#### Referenties:

Cox, M. C., Ambrogio, V., Lanni, V., et al. Use of interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2012, 53(2), 263-269

Lanic, H., Mareschal, S., Mechken, F., et al. Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53(1): 34-42

Mylam, K.J., El-Galaly, T.C., Hutchings, M., et al. Prognostic impact of clinician based interpretation of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography reports obtained in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2014;55(7): 1563-1569.

Carr, R., Fanti, S., Paez, D., et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55(12):1936-1944

Pregno, P., Chiappella, A., Bello, M., et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012;119(9):2066-2073

Gonzalez-Barca, E., Canales, M., Cortes, M., et al. Predictive value of interim 8F-FDG-PET/CT for event-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogeneously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. *Nuclear Medicine Communications* 2013;34(10):946-952

Mamot, C., Klingbiel, D., Hitz, F., et al. (). Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK38/07). *J Clin Oncol* 2015;33(23):2523-2529. doi:10.1200/JCO.2014.58.9846



- Bij Follow-up na behandeling:

Aanbeveling: Er is geen plek voor routinematig gebruik van CT of FDG-PET/CT in de follow up van patiënten met een behandeld DLBCL (SORT B). Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van maligniteiten toeneemt na herhaaldelijk gebruik van CT scans (ref). Controle in de follow up periode kan bestaan uit anamnese en lichamelijk onderzoek, evt aangevuld met beperkt laboratorium onderzoek.

#### Referenties:

Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3506–3512.

Chien SH, Liu CJ, Hu YW et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: a nationwide population-based study. *Int J Cancer* 2015; 137: 658–665.

Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125: 22-32

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Non-Hodgkin's Lymphomas Version 4.2014

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015

Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma 2015.

Linch D, McNamara C. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence NICE Guideline Full guideline January 2016

## Uitgangsvraag: Hoe worden patiënten met DLBCL gestadieerd?

**Aanbevelingen: Voor stadiering van het DLBCL moet de stadiumindeling volgens de Lugano classificatie (tabel 1) worden gebruikt.**

**Tabel 1. Lugano criteria**

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

**Uitgangsvraag:** Welke prognostische factoren moeten worden bepaald bij patiënten met DLBCL?

Aanbeveling:

Om een inschatting te maken van de prognose van DLBCL worden de IPI score en de aa-IPI score gebruikt (tabel 2). (SORT A)

<b>Prognostisch ongunstige factoren:</b>	Leeftijd > 60 jaar LD > 1 x normaal Performance status $\geq$ 2 Stadium III of IV > 1 extranodale lokalisatie
<b>IPI</b>	
Laag risico	0 of 1 risicofactor
Laag intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog intermediair risico	3 risicofactoren
Hoog risico	4 of 5 risicofactoren
<b>“Age adjusted” IPI (aa-IPI) geen</b> punten voor extranodale lokalisaties; leeftijd vervalt	
Laag risico	Geen risicofactor
Laag intermediair risico	1 risicofactor
Hoog intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog risico	3 risicofactoren

Onderbouwing:

In grote retrospectieve analyses zijn bovenstaande factoren als risicofactoren gedefinieerd. De IPI score is ook in het rituximab tijdperk nog onderscheidend voor kans op remissie en overleving

## Referenties:

Ziepert M, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373-2380

The international Non-hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 329: 987-994

Swahn, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5): 1857-1861

Nivelstein RAJ, Schaeffer-Prokop C, Heggelman BGF et al. Aanbevelingen voor standaardisatie van aanvraag, uitvoering en verslaglegging van CT-beeldvorming in het kader van FDG-Pet/CT onderzoeken bij patienten met een maligne lymfoom. *Nederlands tijdschrift voor Hematologie* 2013; 10: 15-24

Sehn L. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109; 1857.

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

Aanbevelingen:

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

Onderbouwing:

Bij het DLBCL is het van therapeutisch en prognostisch belang om te weten of er sprake is van beenmerg betrokkenheid. De gouden standaard is tot op heden nog het beenmergbiopsie. Recente studies, publicaties en internationale richtlijnen suggereren echter dat in de meeste gevallen het beenmergbiopsie achterwege gelaten kan worden, indien er een FDG-PET/CT gemaakt is.

Conclusies

- 1 De sensitiviteit van de FDG-PET/CT voor het detecteren van beenmergbetrokkenheid bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd DLBCL is 89%. (SORT B)
- 2 De specificiteit van de FDG-PET/CT voor het detecteren van beenmergbetrokkenheid bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd DLBCL is 99%. (SORT B)
- 3 Het aantal patiënten waarbij het beenmergbiopsie positief is, terwijl de FDG-PET/CT negatief is, is ongeveer 3%. (SORT B)
- 4 Het aantal patiënten waarbij het beenmergbiopsie negatief is, terwijl de FDG-PET/CT positief is, is ongeveer 13%. (SORT B)
- 5 Diffuse beenmergopname op een FDG-PET/CT kan als beenmergbetrokkenheid van het DLBCL worden beschouwd. (SORT C)
- 6 Een positieve FDG-PET/CT leidt in ongeveer 7% van de patiënten tot "upstaging" naar Ann Arbor stadium IV en tot een verandering van behandeling daardoor bij 3% van de patiënten. (SORT C)
- 7 Een negatieve FDG-PET/CT waarbij er wel een positief beenmergbiopsie is, leidt zeer zelden of niet tot verandering van stadium of behandeling. (SORT C)

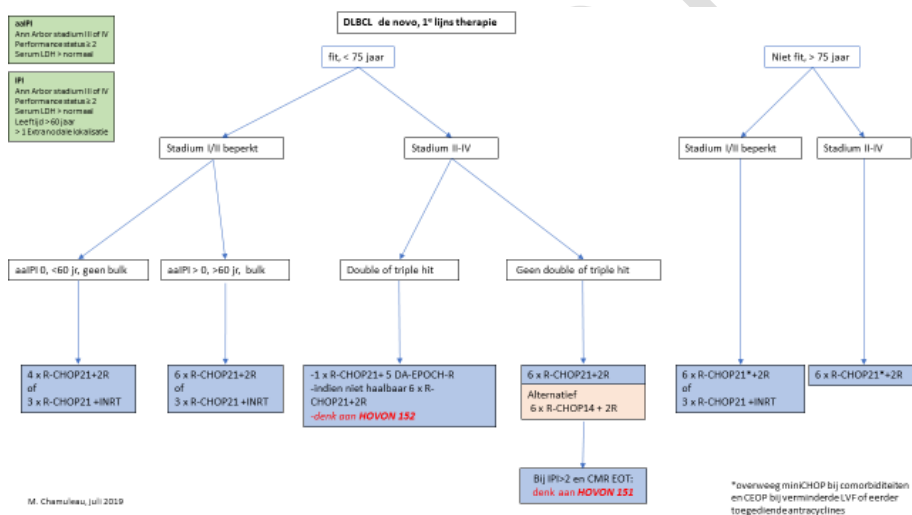
## Referenties

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
- Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, McMillan A, Davies A, Stern S, Peggs K; Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):43-56. doi: 10.1111/bjh.14136. Epub 2016 May 16.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
- Berthet L1, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, Dygai-Cochet I, Legouge C, Casasnovas O, Brunotte F. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013 Aug;54(8):1244-50.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):565-74.
- Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, Hansen JW, Loft A, Johnsen HE, Iyer V, Wilson D, Sehn LH, Savage KJ, Connors JM, Gascoyne RD, Johansen P, Clasen-Linde E, Brown P, Villa D. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1095-9.
- El Karak F, Bou-Orm IR, Ghosn M, Kattan J, Farhat F, Ibrahim T, Jreige M, El Cheikh J, Haidar M. PET/CT Scanner and Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *PLoS One*. 2017 Jan 18;12(1):e0170299.

## Behandeling (1<sup>e</sup> lijn):

**Uitgangsvraag** :Wat is standaard eerste lijns behandeling voor DLBCL?

### Aanbeveling:



### Onderbouwing:

#### Fitte patiënten, < 75 jaar

- Stadium I/II beperkt , aalPI 0 en zonder bulk

Advies: 4 x R-CHOP21+ 2R

Poeschel V et al. heeft op ASH 2018 resultaten van de FLYER studie gepresenteerd[1] waarbij patiënten met aalPI 0 gerandomiseerd werden tussen 4xR-CHOP21+2R en 6x R-CHOP21. 4xR-CHOP21 + 2R bleek in deze studie even effectief (3 jaars EFS en OS) en minder toxisch dan 6x R-CHOP21 (SORT C)

- *Stadium I/II beperkt, alle anderen*

Advies: 6 x R-CHOP21  
 of  
 3 x R-CHOP21 + involved node radiotherapie

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

Gerandomiseerde studies zijn alleen uitgevoerd in het pre-rituximab tijdperk:

De combinatie van 3 x CHOP met IF-RT was effectief[2]. Een SWOG studie met lange mediane FU (17,7 jaar) laat zien dat 3xCHOP met IF-RT even effectief is als 8 x CHOP[3].

Twee retrospectieve studies laten zien dat de combinatie van R-CHOP met IN-RT geen verminderde effectiviteit toont en minder toxiciteit laat zien in vergelijking met IF-RT [4, 5], waardoor de voorkeur nu uitgaat naar involved node radiotherapie. SORT C (zie hoofdstuk Radiotherapie pag..)

- *Stadium II-IV en geen double of triple hit lymfoom*

Advies: 6 x R-CHOP21 + 2R

*Overwegingen om voor 3 wekelijks schema te kiezen*

In 2004, in het pre-rituximab tijdperk, publiceerde Pfreundschuh M, et al een studie met een significant betere overall survival voor patiënten > 60 jaar met CHOP 1x per 14 dagen versus CHOP 1x per 21 dagen (5-year OS 53,3% en 40,6%, respectievelijk) [6]. In het huidige rituximab tijdperk is er geen toegevoegde waarde meer voor dose dense toediening.

Delarue R, et al bevestigden dit bij patiënten van 60-80 jaar; 8 cycli R-CHOP14 en 8 cycli R-CHOP21 toonden geen verschil in 3 jaars EFS en OS. R-CHOP21 was duidelijk minder toxisch (minder GCSF ondersteuning, minder dosis reducties, minder transfusies)[7].

De werkgroep geeft de voorkeur aan 3 wekelijkse schema's en ziet bij uitzondering plek voor een 2 wekelijks schema indien er een sterke wens is voor een kortere behandelduur (bv bij jonge fitte patiënt die snel weer aan het werk wil). Cunningham D, et al toonde voor patiënten ≥ 18 jaar aan dat 6 kuren R-CHOP21 + 2R dezelfde 2 jaars PFS en OS gaf als 8 kuren R-CHOP14 [9]. SORT B

*Overwegingen om voor 6 cycli te kiezen*

Voor patiënten > 60 jaar toonde de RICOVER-60 studie na 6 cycli R-CHOP14 (+2R) een betere OS dan 8 cycli door lagere toxiciteit [8]. Bij patiënten > 60 jaar waren er al langer aanwijzingen dat 3 wekelijkse schema's en het geven van 6 kuren minder toxisch is. Cunningham demonstreerde in 2013 dat 6 x R-CHOP14 met 2R of 8 x R-CHOP21 geen verschil liet zien in effectiviteit bij patiënten > 18 jaar[9].

Sindsdien werd voor jongere patiënten 8 x R-CHOP21 of 6 x R-CHOP14 (+2R) geadviseerd. 6 x R-CHOP21 versus 8 x R-CHOP21 is nooit gerandomiseerd uitgezocht. De MInT trial liet een veelbelovende 3-jaar OS zien van 93% met 6 x R-CHOP21, maar in deze studie werden alleen goed risico patiënten geïncludeerd met een aalPI van 0 of 1 [10].

Echter, in veel landen en in studies wordt 6 x R-CHOP21 als standaardarm gegeven voor alle IPI groepen (standaard in ROBUST en REMoDL-B studie en keuze arm in Phoenix en GOYA studie[11-14]).

Recent zijn meer data beschikbaar gekomen die het geven van 6 x R-CHOP21 kuren ondersteunen:



-een population based studie van de Nordic Lymphoma Study Group[15]  
-Tijdens ASH 2018 presenteerde Sehn L, et al data uit de GOYA studie (waarin R-CHOP vergeleken werd met G-CHOP). In deze studie moesten centra op voorhand kiezen of ze 6 cycli R-CHOP21 + 2R of 8 cycli R-CHOP21 wilden geven. Er bleek geen progressie vrije overlevingsvoordeel voor het geven van 8 kuren en wel meer toxiciteit[14].  
-Analyse van onze eigen PHAROS en IKNL data met een follow-up van 3 jaar laat geen voordeel zien van 8 kuren boven 6 kuren (EHA en ICML abstract[16]) SORT C

#### *Overwegingen voor 2 extra kuren rituximab*

Er is geen toegevoegde waarde van 2 extra kuren rituximab na 6x R-CHOP bij een negatieve interim PET na 2 kuren [17], maar aangezien interim PET niet geadviseerd wordt buiten studieverband wordt voorlopig na 6 kuren nog wel geadviseerd 2 keer rituximab te geven. SORT B

Patiënten met IPI 3-5 in complete metabole remissie (CMR) na inductie kunnen op dit moment in de HOVON 151 studie geïnccludeerd worden.

#### Double en triple hit HG-BCL: (DH/TH HG-BCL)

Advies: 1 x R-CHOP 21 en 5 x DA-EPOCH-R

Patiënten met een *MYC* en *BCL2* en/of een *BCL6* translocatie (DH en TH HG-BCL) hebben een slechtere prognose na behandeling met R-CHOP dan patiënten zonder translocaties[18-20]. Intensievere chemotherapie schema's geven een hoger complete remissie percentage en langere PFS [20-22]. Patiënten met een DH en TH lymfoom hebben een hogere kans op CNS recidief ; reden om bij alle patiënten CNS profylaxe te adviseren [20]. Buiten studieverband wordt DA-EPOCH-R met CNS profylaxe geadviseerd. retrospectieve studies laten zien dat dit schema het hoogste CR percentage en langere PFS geeft (geen OS voordeel)[20-22]. Indien DA-EPOCH-R te toxisch wordt geacht kan 6 x R-CHOP21 met CNS profylaxe gegeven worden. Geef ook in dit schema 8 giften rituximab.

**Er is geen indicatie om patiënten in complete remissie te consolideren met een autologe stamceltransplantatie[23]**

Op dit moment kunnen DH en TH patiënten geïnccludeerd worden in de HOVON 152.

NB Dubbel expressor (hoge *MYC* en *BCL2* eiwitexpressie bij immunohistochemie), DH/TH stadium I en Single hit (SH) *MYC* positieve patiënten lijken geen significant slechtere prognose te hebben na behandeling met R-CHOP; voor deze patiënten wordt 6 x R-CHOP21 + 2R zonder CNS profylaxe geadviseerd[20, 24-26].

### **Niet fitte patiënten en patiënten > 75 jaar**

Advies: 6 x R-CHOP + 2R of 6 x R-mini-CHOP + 2R

Maak bij patiënten > 75 jaar en bij niet fitte patiënten een inschatting of patiënt R-CHOP of R-mini-CHOP aan kan. Tijdens het behandeltraject kan ge-escaleerd of gede-escaleerd worden. Indien een R-CHOP of R-mini-CHOP schema afgerond kan worden is de prognose van patiënten > 75 jaar goed[27].

### **Conclusies**

6 x R-CHOP14 + 2R en 8 x R-CHOP21 zijn even effectief (PFS en OS) in alle leeftijdsgroepen (SORT A)

8 x R-CHOP14 en 8 x R-CHOP21 zijn even effectief (EFS en OS) in patiënten 60-80 jaar (SORT gA)

R-CHOP21 minder toxisch dan R-CHOP14 in patiënten 60-80 jaar (SORT A)

6 x R-CHOP14 + 2R betere OS dan 8 x R-CHOP14 in groep 60-80 jaar (SORT A)

6 x RCHOP21 +2R lijkt even effectief als 8 x CHOP21 (SORT C)

DA-EPOCH-R geeft bij dubbel en triple hit HG-BCL een hoger CR percentage en langere PFS (SORT B)

Bij stadium I/II en aalPI 0 is 4 x R-CHOP+2R even effectief (EFS en OS) en minder toxisch als 6 x R-CHOP21: SORT C (nog niet peer reviewed gepubliceerd)

## REFERENTIES

1. Poeschel V, P.M., et al, *Excellent Outcome of Young Patients (18-60 years) with Favourable-Prognosis Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with 4 Cycles CHOP Plus 6 Applications of Rituximab: Results of the 592 Patients of the Flyer Trial of the Dshnhl/GLA*. Blood, 2018. **132**: p. 781.
2. Miller, T.P., et al., *Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1998. **339**(1): p. 21-6.
3. Stephens, D.M., et al., *Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 2997-3004.
4. Verhappen, M.H., et al., *Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Radiother Oncol, 2013. **109**(1): p. 133-9.
5. Campbell, B.A., et al., *Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy*. Cancer, 2012. **118**(17): p. 4156-65.
6. Pfreundschuh, M., et al., *Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL*. Blood, 2004. **104**(3): p. 634-641.
7. Delarue, R., et al., *Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(6): p. 525-533.
8. Pfreundschuh, M., et al., *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(2): p. 105-116.
9. Cunningham, D., et al., *Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles*. Lancet, 2013. **381**(9880): p. 1817-1826.
10. Pfreundschuh, M., et al., *CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group*. Lancet Oncol, 2011. **12**(11): p. 1013-1022.
11. Davies, A., et al., *Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2019. **20**(5): p. 649-662.
12. Younes, A. A *Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)* in ASH 2018 abstract 784. 2018.
13. Nowakowski, G.S., et al., *ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma*. Future Oncol, 2016. **12**(13): p. 1553-63.

14. Sehn L, A.G.C., Dominic J. Culligan, Mercedes Gironella, Dok Hyun Yoon, Michinori Ogura, Andras Rosta, Jun Zhu, Aino Launonen, Tina Nielsen, Gila Sellam, Marek Trněný, Umberto Vitolo, and Maurizio Martelli, *No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study*. *Blood* 2018. **ASH 2018**(132): p. 783.
15. Wasterlid, T., et al., *Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma - A Nordic Lymphoma Group population-based study*. *Ann Oncol*, 2018.
16. Issa DE, D.A., Wondergem M, Blommestein J, Lugtenburg PJ, Visser O, Zweegman S, Chamuleau MED, *Population-based study on different regimens of R-CHOP in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands supports the use of 6 cycles of R-CHOP21*. *EHA 2019*. **Jun 14, 2019; 266095**.
17. Duhresen, U., et al., *Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial*. *J Clin Oncol*, 2018: p. Jco2017768093.
18. Aukema, S.M., et al., *Double-hit B-cell lymphomas*. *Blood*, 2011. **117**(8): p. 2319-2331.
19. Barrans, S., et al., *Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab*. *J. Clin. Oncol*, 2010. **28**(20): p. 3360-3365.
20. Oki, Y., et al., *Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience*. *Br. J. Haematol*, 2014. **166**(6): p. 891-901.
21. Petrich, A.M., et al., *Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis*. *Blood*, 2014. **124**(15): p. 2354-2361.
22. Howlett, C., et al., *Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Haematol*, 2015. **170**(4): p. 504-14.
23. Landsburg, D.J., et al., *Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(20): p. 2260-2267.
24. Andreas Rosenwald, L.H.S., and Delphine Maucort-Boulch, *Prognostic Significance of MYC Single, Double, Triple Hit and MYC-Translocation Partner Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma - a Study By the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium (LLBC)*. *Blood* 2018 132:344; 2018.
25. Johnson, N.A., et al., *Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone*. *J. Clin. Oncol*, 2012. **30**(28): p. 3452-3459.
26. Sesques, P. and N.A. Johnson, *Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*. *Blood*, 2017. **129**(3): p. 280-288.
27. Dinmohamed, A.G., et al., *Treatment and relative survival in very elderly patients with DLBCL in The Netherlands: a population-based study, 1989 to 2015*. *Blood Adv*, 2017. **1**(21): p. 1839-1841.

## Behandeling 2<sup>e</sup> lijn, geschikt voor autologe stamceltransplantatie

**Uitgangsvraag:** Wat is de behandeling van voorkeur voor patiënten met recidief of refractair DLBCL, die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie?

Aanbeveling:

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

Onderbouwing: Patiënten met een recidief of refractaire ziekte van het DLBCL hebben een prognose van enkele maanden zonder behandeling. Patiënten met primair refractaire ziekte hebben een mediane overleving van 6.3 maanden indien tweede lijntherapie wordt gestart. Patiënten met recidief DLBCL die tijdens 2<sup>e</sup> lijns behandeling chemo-sensitieve ziekte hebben en autoloog getransplanteerd worden hebben een 2 jaar progressie vrije overleving van 25% (1,2,7).

Overwegingen:

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

Indeling performance/conditie op klinische gronden (sort C)

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

\* indien niet veroorzaakt door ziekte activiteit (cytopenie, lymfadenopathie, B symptomen)

### Re inductie therapie

Er zijn drie gerandomiseerde studies verricht, waarin verschillende chemotherapie schema's met elkaar zijn vergeleken: R-DHAP versus R-ICE, R-DHAP versus R-GDP en R-DHAP versus O-DHAP (4)

De verschillende reinductie schema's lijken even effectief. (SORT C)

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

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

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

Reïnductie therapie met R-ICE en R DHAP geven dezelfde uitkomst in overall response rate (63%), complete remissie rate (38%) [sort A] (5) Er wordt geen significant verschil gezien in 3 -jaars event free survival (26% vs 35%) en overall survival (47% vs 51%). Deze studie suggereert dat R-DHAP mogelijk beter is voor het GCB subtype lymfomen.

Reïnductie therapie met R-GDP en R-DHAP, geven dezelfde uitkomst in overall response rate (45%), event free survival (HR, 0.99, p=.95) en overall survival (HR, 1.03, p=.78) [sort A](6). R-GDP is minder toxisch en het kan poliklinisch worden gegeven.

Reïnductie met ofatumumab -DHAP is niet beter dan Rituximab -DHAP [sort A] (7) De 2 -jaars event free survival (16% vs 18%) en de overall survival (38% vs 41%) zijn niet significant verschillend.

#### R-DHAP

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1
Dexamethason	dexamethason 40 mg i.v. of oraal dag 2-4
Cisplatine	100mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 2
Cytarabine	2dd 2000mg /m <sup>2</sup> i.v. dag 3

#### R-GDP

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1
Gemitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> , i.v. dag 1 en 8
Dexamethason	dexamethason 40 mg i.v. of oraal dag 1-4
Cisplatine	cisplatine 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-3

Overige reïnductie schema's:

R-ICE	Rituximab ifosfamide carboplatin etoposide
R- DHAC	Rituximab dexamethason cytarabine carboplatin Bij nierinsufficiëntie of gehoorschade
R-VIM	Rituximab etoposide ifosfamide methotrexaat
R-ESHAP	rituximab etoposide, methylprednisolon, cytarabine, cisplatine
R-Gem OX	Rituximab gemcitabine oxaliplatine

### Conditioneringsschema pre autologe stamceltransplantatie

Het meest gebruikte conditionering schema voor autologe stamceltransplantatie is BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan). Een vergelijkende retrospectieve studie van de EBMT laat zien dat TEAM ( thiotepa ipv carmustine) geen significante verbetering laat zien in effectiviteit. [SORT B] (8)

### Onderhoudstherapie rituximab post transplantatie

Er is geen indicatie voor onderhoudsbehandeling rituximab na autologe stamceltransplantatie. Dit is uitgezocht in een gerandomiseerde studie. [ SORT B] (9)

### Referenties:

- 1 Michael Crump, Sattva S. Neelapu, Umar Farooq. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study . Blood 2017 130:1800-1808
- 2 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333: 1540–1545.
3. Sun L, Li S, El-Jawahri A, Armand P, Dey BR, Fisher DC, Jacobsen ED, Jacobson CA, LaCasce AS, McAfee SL, Spitzer TR, Chen YB, DeFilipp Z. Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis. Oncologist. 2018 May;23(5):624-630
4. Gisselbrecht C, Van Den Neste E., How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2018 Sep;182(5):633-643.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28:4184-90, 2010
6. Crump M, Kuruville J, Couban S, et al: Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 32:3490-6, 2014
7. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ Imhoff Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):544-551.
8. Sellner, L., Boumendil, A., Finel, H., Choquet, S., de Rosa, G., Falzetti, F., Scime, R., Kobbe, G., Ferrara, F., Delmer, A., Sayer, H., Amorim, S., Bouabdallah, R., Finke, J., Salles, G., Yakoub-Agha, I., Faber, E., Nicolas-Virelizier, E., Facchini, L., Vallisa, D., Zuffa, E., Sureda, A., Dreger, P. & Party, E.L.W. (2016) Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. Bone Marrow Transplantation, 51, 212–218

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

CONCEPT



## Behandeling 2<sup>e</sup> lijn, niet geschikt voor autologe stamceltransplantatie, of recidief na autologe stamceltransplantatie.

**Uitgangsvraag:** Welke behandelingsmogelijkheden zijn er voor patiënten met recidief DLBCL na R-CHOP indien deze niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (of recidiveren na autologe stamceltransplantatie).

**Aanbeveling:** een 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> lijns behandeling moet geïndividualiseerd worden, waarbij behandeling in studieverband de voorkeur geniet (SORT C)

### Onderbouwing

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

Voor patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor reïnductie chemo-immunotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie zijn er in het algemeen geen curatieve mogelijkheden voor behandeling. De mediane overleving voor deze patiënten is 6-12 maanden.

**Recent zijn hoopvolle resultaten gemeld van CAR-T-cel behandeling als 3<sup>de</sup> lijns therapie voor DLBCL. CAR-T-cel therapie zal vermoedelijk in 2020 beschikbaar komen in Nederland (zie bij CAR-T-celtherapie).** De behandeling bij de overige patiënten zal gericht zijn op goede palliatie en zo mogelijk behoud van kwaliteit van leven. Soms zal ook in overleg met de patiënt gekozen worden om niet te behandelen. Er is geen standaard therapie. De lymfoom werkgroep is van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet. Er zijn nieuwe middelen in ontwikkeling. Het is daarom zinvol om de HOVON website te raadplegen of met een van de academische centra te overleggen of er mogelijkheden zijn voor een studie. ([www.HOVON.nl/studies/NHL](http://www.HOVON.nl/studies/NHL) of [www.HOVON.nl/werkgroepen/LLPC](http://www.HOVON.nl/werkgroepen/LLPC)).

Er zijn diverse mogelijkheden voor palliatieve behandeling met chemo-immunotherapie. In Nederland is veel ervaring met het R-PECC regime (rituximab, chlorambucil, lomustin, etoposide, prednisonen)<sup>7</sup>. In Duitsland en Frankrijk wordt vaak een combinatie van gemcitabine en oxaliplatin met rituximab toegepast. Andere mogelijkheden zijn rituximab-bendamustine en rituximab-lenalidomide. Zie tabel 1 voor diverse behandel regimes, respons rates en mediane progressie vrije en totale overleving. De keuze van behandeling zal afhankelijk zijn van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen en potentiële toxiciteit. (SORT C). Pixantrone is als monotherapie geregistreerd voor 3<sup>de</sup> of 4<sup>de</sup> lijnsbehandeling. In de pivotal studie werd een ORR van 41% bereikt, de responsduur bedroeg echter slechts 5.7 maanden<sup>10</sup>.

Binnenkort wordt de FDA en EMA registratie verwacht van de combinatie polatuzumab vedotin met rituximab-bendamustine. In een gerandomiseerde fase 2 studie gaf dit in vergelijking met rituximab-

bendamustine een significante winst in de totale overleving te zien <sup>11</sup>(Tabel 1). Op dit moment is de combinatie nog niet geregistreerd en kan dus nog niet worden voorgeschreven.

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

Table 1. Behandelingschema's voor patiënten met recidief DLBCL die niet meer in aanmerking komen voor autologe stamcel transplantatie: selectie van prospectieve studies

Reference	Patients subsets	Treatment	No pts	Response rates	Survival
Chao et al. (1)	relapsed	CEPP (B) 6 cycles	61	CR 30%, PR 30%	median PFS 7 months median OS 12 months
Lopéz et al. (2)	relapsed, refractory	GEMOX-R 6-8 cycles	32	CR 34%, PR 9%	median OS 9.1 months 1-yr PFS 29% 1 yr OS 41%
Corazzelli et al. (3)	Relapsed, refractory	GEMOX-R 6 cycles	17	CR 47% ,PR 12%	NS
Mounier et al (4)	Relapsed, refractory	GEMOX-R 8 cycles	49	after 4 cycles CR 44%, PR 17% end of treatment CR 38%, PR 8%	median PFS 5 months 5 yr PFS 13% 5 yr OS 14%
Ohmachi et al. (5)	Relapsed, refractory	R-bendamustine 6 cycles	59	CR 37%, PR 25%	median PFS 6.7 months
Vacirca et al. (6)	Relapsed, refractory	R-bendamustine 6 cycles	59	CR 15%, PR 30%	median PFS 3.6 months
Lugtenburg et al (7)	Relapsed, refractory	R-PECC	61	after 4 cycles CR 23%, PR 28%	Median PFS 9 months
Czuczman et al (8)	Relapsed, Refractory ≥ 3th line	Lenalidomide 1 dd 25 mg D1- D21 g 28 daysq	51	CR 10%, PR 17%	Median PFS 3.5 months
Zinzani, PL, et al (9)	Relapsed, refractory	R-lena 4 x , Lena maint 8 x R D1 + D21, lena 1 dd 20 mg q 28 days	23	ORR 35% CR 35% after maintenance	Median duration CR 5 yrs
Pettengell et al (10)	Relapsed, Refractory 3th, 4th, 5th line	pixantrone	64	CR 23%, PR 18%	median PFS 5.7 months
Sehn et al (11)	Relapsed, refractory ≥ 2 <sup>nd</sup> line	Polatuzumab vedotin + R-bendamustine vs R-bendamustine	113	CR 40% vs 18%	Median PFS 11.1 months vs 7.7 months Median OS 12.4 months vs 4.7 months

CEPP (B) cyclophosphamide, etoposide, procarbazine, prednisone with or without bleomycin

Voor patiënten die recidiveren na een autologe SCT of refractair zijn op reïnductie therapie kan een allogene SCT nog een kans op curatie bieden. Indien RIC-allo-SCT wordt toegepast kan dit langdurige ziektecontrole geven bij een deel van de patiënten. In de literatuur (12) worden PFS van 35-45% en OS van 45% genoemd.

#### Referenties:

1. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990; 76: 1293-1298
2. Lopéz A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perelló A, Alarcón J, Martínez J, Rodríguez J. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory / relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008; 80: 127-132
3. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ferruccio Ballerini P, Iannitto E, Russo F, Friger F, Becchimanzi C, Marcacci G, De Chiara A, Pinto A. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 907-916
4. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98: 1726-1731
5. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim JS, Ando K, Takahashi N, Uike N, Eom HS, Chae YS, Terauchi T, Tateishi U, Tatsumi M, Kim WS, Tobinai K, Suh C, Ogura M. Multicenter Phase II Study of bendamustine plus Rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 13: 2103-2109
6. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014; 93: 403-409
7. Lugtenburg PJ, et al. Rituximab-PECC induction followed by <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan consolidation in relapsed or refractory DLBCL patients who are ineligible for or have failed ASCT: results from a phase II HOVON study. *Br J Haematol* 2019, in press
8. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, et al. A Phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4127-4137
9. Zinzani PL, Pellegrini C, Argnani L, et al. Prolonged disease-free survival in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients treated with lenalidomide plus rituximab. *Haematologica* 2016; 101: e385-e386
10. Pettengell R, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 696-706

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar M, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. 2018 ASH Annual Meeting; December 1-4, 2018; San Diego, CA. P1683.
12. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma; controversies and advances. *Hematol Oncol Stem cell Ther* 2017; 10: 277-284

CONCEPT

## Indicaties voor CAR-T cel therapie

**Uitgangsvraag:** Wat is de plaats van CD19 CAR T-celtherapie in de behandeling van agressief grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PBML)?

### Aanbeveling(en)

1. Behandeling van recidief/refractair DLBCL vindt bij voorkeur in studieverband plaats.
2. Buiten studieverband is voor patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en PMBL) die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad, behandeling met CD19 CAR T-cellen aangewezen, mits patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling.
3. Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol, waarbij de resultaten worden bijgehouden in een behandelregister.

### Onderbouwing

#### Inleiding

Patiënten met een recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom na twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben met de huidige behandelmogelijkheden een slechte prognose. Behandeling met CD19 CAR T-cellen leidt bij 30-40% van deze patiënten tot een langdurige ziektevrije overleving.

#### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	De prognose van patiënten met recidief/refractair DLBCL na 2 of meer eerdere lijnen systemische behandeling is slecht, met een mediane overleving van 6 maanden
B	CD19 CAR T-celbehandeling leidt bij patiënten met DLBCL inclusief PMBL die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad, bij 30-40% van de patiënten die de infusie hebben ondergaan tot langdurige ziektevrije overleving

### Samenvatting literatuur

#### **Wat zijn CD19 CAR T-cellen?**

CAR T-cellen zijn genetisch gemodificeerde T-cellen die een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengen. De CD19 CAR bestaat uit een van een antistof afkomstig CD19-specifiek single

chain Fv domein, gekoppeld aan een intracellulaire T-celreceptor zeta keten en een costimulator domein (CD28 i.g.v. axicabtagene ciloleucel en 41-BB i.g.v. tisagenlecleucel). Het B-celspecifieke antigeen CD19 komt voor op normale B-cellen, B-ALL en op bijna alle B-NHL. Om CAR T-cellen te kunnen produceren worden autologe mononucleaire cellen middels een aferese afgenomen. Deze mononucleaire cellen worden vervolgens in een gespecialiseerd laboratorium gestimuleerd waardoor expansie optreedt van T-cellen die m.b.v. een retro- of lentivirale vector worden voorzien van een chimere antigeenreceptor. Na teruggave aan de patiënt zullen deze CAR T-cellen in de patiënt expanderen en kunnen ze CD19-positieve (tumor)cellen herkennen en doden. CAR T-cellen zijn 'een levend medicijn' en een vorm van cellulaire therapie, net als stamceltransplantatie dat is. Qua wet- en regelgeving valt het onder de ATMP's (advanced therapeutic medicinal products). Ook gaat het om gentherapie. CAR T-cellen worden in principe eenmalig toegediend aan de patiënt. Voorafgaand aan de CAR T-cel infusie krijgt de patiënt lymfodepletende chemotherapie met als doel persistentie van de CAR T-cellen te bevorderen.

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

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

#### ***Resultaten CAR T-celbehandeling bij DLBCL/tFL/PMBL***

Een multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie waarin patiënten werden behandeld met een eenmalige infusie met CD19 CAR T cellen (axicabtagene ciloleucel, ZUMA-1 studie) laat in een qua patiënten-karakteristieken met de SCHOLAR-1 vergelijkbare groep van 108 patiënten met refractair DLBCL, getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) of PMBL een overall responspercentage zien van 83% waarvan 57% complete respons; de mediane overleving werd niet bereikt. Bij een mediane follow up van 27 maanden was na 12 maanden nog 60% van de patiënten in leven en na 24 maanden 51%. Bij patiënten die op 6 maanden na de infusie van de CAR T cellen een metabole complete remissie hadden bereikt, zijn binnen de nu beschikbare follow-up periode nog nauwelijks recidieven opgetreden (progressievrije overleving ZUMA-1 studie op 24 maanden 39%).

In een andere multicentrische, industrie gesponsorde fase II studie met tisagenlecleucel (JULIET studie) werden vergelijkbare resultaten bereikt: bij 93 patiënten met refractair DLBCL die een infusie met tisagenlecleucel kregen was er sprake van een overall responspercentage van 52% en een

complete responspercentage van 40%. Ook hier traden nauwelijks recidieven op na 6 maanden; de relapse-free survival na 12 maanden was 65%. De mediane follow-up duur was 14 maanden ten tijde van de publicatie. Nog niet gepubliceerde maar wel op de EHA in 2018 gepresenteerde data laten zien dat met een mediane follow-up van 19 maanden de mediane duur van de respons niet is bereikt. Single center resultaten met CD19 CAR T-cellen geproduceerd met dezelfde vector als gebruikt voor tisagenlecleucel laten, met langere follow-up, bij een kleine groep DLBCL patiënten vergelijkbare resultaten zien (CR rate 43% (n=14 DLBCL); bij een mediane follow-up van 28.6 maanden was 86% van de responders nog in remissie).

Beide studies tonen aan dat het gaat om een mogelijk curatieve behandelingsoptie bij patiënten voor wie geen reguliere behandelopties meer beschikbaar zijn. Kanttekeningen die geplaatst kunnen worden bij de behandeling zijn dat er geen gerandomiseerde gegevens zijn in deze lijn van behandeling, vanwege gebrek aan een standaardbehandeling en dat in de JULIET studie ongeveer een derde van de in de studie geïnccludeerde patiënten niet aan infusie toekwam, vooral vanwege lange wachttijd tussen aferese en aflevering van de cellen. Naar de mening van de werkgroep is het echter, gezien het eenmalige karakter van deze cellulaire therapie redelijk om uit te gaan van een 'modified' intention to treat principe, hetgeen betekent dat effectiviteit alleen wordt beoordeeld voor de patiënten die de infusie hebben ontvangen: immers, als geen behandeling plaatsvindt kunnen effectiviteit en toxiciteit niet worden beoordeeld. Dit is vergelijkbaar met het beoordelen van de effectiviteit en toxiciteit van allogene stamceltransplantatie. Wel is het van belang om in de 'real world' de haalbaarheid van deze behandeling nauwkeurig te volgen.

Er is, vanwege ontbreken van een 'head-to-head' studie, verschillen in patiëntenpopulatie, wel of geen overbruggende chemotherapie toegestaan, verschil in lymfo-depleterende chemotherapie en verschil in gradering van cytokine release syndroom geen rechtstreekse vergelijking mogelijk tussen de twee producten. Beide producten leiden bij een deel van de patiënten tot langdurige respons waarbij er een plateau in de overlevingscurve lijkt te ontstaan, hetgeen bij deze agressieve vorm van lymfoom mogelijk betekent dat deze patiënten gecureerd zijn. Hiervoor is echter nog langere follow-up nodig en zorgvuldige monitoring van alle behandelde patiënten.

Er zijn nog geen resultaten gepubliceerd in 'peer-reviewed' tijdschriften van 'real world' ervaring met axicabtagene ciloleucel en tisagenlecleucel. Wel zijn resultaten van 3 cohorten van patiënten behandeld in de VS met axicabtagene ciloleucel gepresenteerd tijdens de ASH in 2018, en zijn resultaten van een cohort van 60 patiënten behandeld in Frankrijk in het kader van het ATU programma voor tijdelijke toegang gepresenteerd tijdens de EHA in 2019. Aangezien deze data nog niet 'peer-reviewed' zijn moeten ze met voorzichtigheid worden gebruikt. Wel lijken de responspercentages vergelijkbaar met studiedata, ook al voldeed ongeveer de helft van de patiënten niet aan de in/exclusiecriteria van de studies en werden er dus zekere patiënten behandeld.

Momenteel vinden gerandomiseerde studies plaats met CAR T-cellen versus hoge dosis chemotherapie bij patiënten met een 1<sup>e</sup> recidief DLBCL (ZUMA-7 en BELINDA studie). Ook wordt registratie verwacht van een derde CD19 CAR T-celproduct (lisocabtagene maraleucel).

#### ***Bijwerkingen CAR T-cel-behandeling bij DLBCL/PMBL***

De belangrijkste bijwerkingen na CAR T-celinfusie zijn cytokine release syndroom (CRS), immuueffector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS), infecties, cytopenie en B-celdepletie

waardoor hypogammaglobulinemie. Voor een recente review van de toxiciteit en management daarvan wordt verwezen naar het artikel van Neelapu et al. Behandeling met CAR T-cellen kan i.v.m. wet- en regelgeving en de noodzaak voor gespecialiseerde zorg alleen plaatsvinden in daarvoor gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra. Voor CD19 CAR T-celbehandeling bij DLBCL/PMBL is een landelijk behandelprotocol opgesteld.

#### **Registratie haalbaarheid, effectiviteit en toxiciteit**

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

#### **Referenties**

1. IKNL Belangrijke cijfers over hematologische kankersoorten 2018. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544
4. Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Lancet Oncology* 2019;20:31-42
5. Schuster, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56
6. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2545-2554
7. Neelapu SS, NRCO, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62 et al.
8. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells. *BBMT* 2019;25:625-638
9. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018;131:121-130

#### **Zoeken en selecteren**

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische literatuursearch verricht, aangezien er nog maar twee gepubliceerde prospectieve multicenter studies en 1 single center studie zijn, die alle drie zijn meegenomen in deze analyse. Er zijn geen meta-analyses gedaan. Wel werd in Pubmed gezocht naar relevante richtlijnen met de zoektermen relapsed/refractory DLBCL, axicabtagene ciloleucl, tisagenlecleucl, guideline.

#### **Zoekverantwoording**

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



## **Overwegingen**

### Ad aanbeveling 1

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

### Ad aanbeveling 2

Ondanks het feit dat er geen data beschikbaar zijn van gerandomiseerde fase III studies, is op basis van 2 grote fase II studies naar de mening van de werkgroep voldoende therapeutische meerwaarde aangetoond ten opzichte van historische controles. Hierbij moet wel worden aangemerkt dat zorgvuldige selectie van patiënten belangrijk is. Hiertoe zullen eventuele kandidaten voor deze behandeling worden besproken in een landelijke 'tumor board'.

### Ad aanbeveling 3

Gezien de wet- en regelgeving en eisen die worden gesteld aan CAR T-celbehandeling, zal de behandeling voornamelijk in een beperkt aantal centra plaatsvinden. Om haalbaarheid van deze behandeling en effectiviteit en toxiciteit van de behandeling goed te kunnen vervolgen zullen gegevens van alle patiënten die worden doorverwezen prospectief geregistreerd worden.

## Indicaties voor CZS profylaxe:

**Uitgangsvraag:** Wanneer is er indicatie voor CZS profylaxe bij patiënten met een DLBCL ?

1. In het algemeen is het risico op CZS lokalisatie van een DLBCL (secundair CZS lymfoom) laag (2-4%) zeker na behandeling met Rituximab (1-3) SORT B
2. Indien verschijnselen van een CZS recidief lokalisatie optreden, dan is dit meestal een vroeg verschijnsel, mediaan na 5-8 maanden (1-4) dus waarschijnlijk al eerder subklinisch aanwezig. Dit geldt mogelijk nog meer na behandeling met rituximab.(4) Dit ondersteunt vroeg diagnostiek eerder dan profylaxe. SORT B
3. CZS recidief heeft een slechte prognose, met 1 jaars overleving van 22-58% na transplantatie.(5, 6) SORT B
4. Risicofactoren voor het optreden van een CZS recidief: de meeste publicaties betreffen de periode voor rituximab en zijn kleinschalig geweest. Daarbij zijn klassieke risico-lokalisaties zoals testis (7, 8), één of meer extranodale lokalisaties, hogere leeftijd, beenmergbetrokkenheid en hoog LDH vaak genoemd (9-11). Enkele meer recente publicaties laten een veranderd risicoprofiel zien waarbij sommige vroegere bekende risicofactoren zoals sinus en orbita niet meer afzonderlijk van belang lijken te zijn. (12-14) Het prognostische CNS-IPI model van Schmitz lijkt effectief en bruikbaar, alleen zijn patiënten met HIV noch moleculaire factoren hierin meegenomen.(13) SORT B
5. Moleculaire factoren lijken eveneens een belangrijke prognostische factor te zijn, mn MYC+ double hit lymfomen hebben een verhoogd risico op CZS lokalisatie.(15)

Om risico op CZS recidief te bepalen (CNS-IPI) wordt gebruik gemaakt van de tabel van Schmitz et al (13) naast een aantal losse risicofactoren

**Table 2.** Factors Defining the CNS International Prognostic Index: Results of Multivariable Analysis

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

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

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

Advies vanuit de werkgroep (Sort B):

- In geval van CNS-IPI  $\leq 3$  is kans op CZS recidief <5%. Dan wordt geen LP geadviseerd, en geen profylaxe.
- Bij CNS-IPI 3 met epidurale lokalisatie, of CNS-IPI 4 is kans op CZS recidief 5-10% en wordt LP diagnostiek aanbevolen. (dwz liquor onderzoek op celgetal, cytologie en immunodiagnostiek (flow-cytometrie)). Indien negatief dan wordt profylaxe niet geadviseerd; indien positief dan uiteraard een behandelingschema.

Profylaxe wordt geadviseerd indien CZS risico > 10%

- DLBCL lokalisatie in testis/ovarium/nier/bijnier
- DLBCL lokalisatie in mamma **en** hoog LDH
- DLBCL bij HIV positiviteit **en** extranodale lokalisatie(s)
- CNS-IPI score 5-6
- DLBCL met MYC en BCL2 en/of BCL6 translocatie (“double/triple hit lymfoom”)

## **Uitgangsvraag:** Hoe wordt CZS profylaxe bij patiënten met een DLBCL toegediend?

Het effect van intrathecale profylaxe is onzeker en nooit gerandomiseerd onderzocht. Er zijn retrospectieve analyses gedaan in studies met een andere onderzoeksvraag. Daarbij waren er vaak protocol violations t.a.v. profylaxe. Een fase II studie bij testis lymfoom toonde met profylaxe 6% CZS recidief vs 20 of 35% in eerdere studies.(7, 8) Systemische CZS profylaxe met hoge dosis MTX lijkt ook effectief (16)

Het is onduidelijk wat de beste vorm van profylaxe is. (Sort C)  
Opties zijn:

- 6 x MTX 15 mg intrathecally samen met dexamethason of hydrocortison. Dit kan op de dag van de systemische chemotherapie (meestal R-CHOP) met 15 mg orale Leucovorin rescue op de volgende dag.(10)
- Hoge dosis MTX 3 gr/m<sup>2</sup> 3-4 kuren na afloop van de R-CHOP (15,16) (hierbij is een risico is dat al tijdens de R-CHOP symptomen ontstaan, dus bij start R-CHOP wordt een diagnostische LP geadviseerd)(10, 11)
- Afwisselend met de R-CHOP hoge dosis MTX 3 g/m<sup>2</sup> (16)

Indien gekozen wordt voor systemische profylaxe met HD-MTX iv, is het advies tenminste voor start behandeling eenmalig een diagnostische LP te doen om subklinische lokalisatie uit te sluiten.

### **Referenties**

1. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):114-9.
2. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood.* 2009;113(17):3896-902.
3. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients

treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2007;18(1):149-57.

4. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, Kaiser U, Cavallin-Stahl E, Wolf M, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1267-73.
5. Doorduyn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, Schouten HC, Schaafsma MR, MacKenzie MA, et al. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol.* 2016.
6. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hanel M, Mohle R, Schroers R, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica.* 2013;98(3):364-70.
7. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2766-72.
8. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, Pilotis E, Berinstein N, Imrie KR, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2012;159(1):39-49.
9. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102(13):4284-9.
10. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1072-9.
11. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654-62.
12. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(10):2228-40.
13. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-6.
14. Murawski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hanel M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood.* 2014;124(5):720-8.
15. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014;166(6):891-901.
16. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010;116(18):4283-90.

CONCEPT

## Follow up na behandeling DLBCL:

**Uitgangsvraag:** Hoe moet de follow-up zijn van een DLBCL patiënt.

Aanbeveling: 3 maandelijks in het eerste jaar en 6 maandelijks in het tweede jaar (SORT B)

### Onderbouwing

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

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

### Referenties:

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

## **Uitgangsvraag: Wat is de rol van radiotherapie bij de behandeling van stadium I en beperkt stadium II DLBCL?**

### Aanbevelingen:

- Non-bulky DLBCL, stadium I en beperkt stadium II (<10 cm en maximaal twee aaneensluitende lymfeklierregio's) DLBCL kunnen behandeld worden met alleen chemotherapie of met beperkte chemotherapie in combinatie met bestraling. (Sort A)
- Indien chemotherapie niet gegeven kan worden is curatieve bestraling van stadium I en beperkt stadium II DLBCL een mogelijkheid. (Sort A)
- Als bestraling onderdeel is van een gecombineerde behandeling met chemotherapie dan wordt gebruik gemaakt van het zogenaamde 'involved node' principe. Als bestraling de enige behandelingsmodaliteit is gaat de voorkeur uit naar 'involved field' radiotherapie. (Sort C)

### Onderbouwing:

Voor beperkte stadia zijn de lange termijn resultaten van 3 cycli chemotherapie in combinatie met radiotherapie equivalent aan 6-8 cycli chemotherapie.

R-CHOP chemotherapie kan gepaard gaan met hartschade, myelosuppressie, ernstige infecties, en inductie van MDS/AML. Daarom wordt kan voor de oudere patiëntengroep overwogen worden om een beperkt aantal kuren chemotherapie te combineren met beperkte radiotherapie, om de toxiciteit van beide modaliteiten te beperken.

Indien het niet mogelijk is om bij een patiënt met een beperkt stadium DLBCL chemotherapie te geven (leeftijd, co-morbiditeit, wens van patiënt) kan besloten worden tot in opzet curatieve radiotherapie. Ofschoon de resultaten daarvan beduidend slechter zijn dan bij combinatie radiochemotherapie kan bij 40 – 50% van de patiënten met een stadium I DLBCL genezing bereikt worden. Chen et al. Cancer (1979) ; Spicer et al. Br J Cancer (2004)

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

### Referenties:

- Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localised intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Miller et al (1998) 339 (1) : 21



- Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage DLBCL: final and long-term analysis of SWOG study S8736. Stephens et al. *J Clin Oncol* (2016) 34 : 2997 – 3004.
- CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the GELA. Bonnet et al. *J Clin Oncol* (2007) 25: 787 – 792.
- Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: ECOG study 1484. Horning et al. *J Clin Oncol* (2004) 22: 3032 – 3038.
- Modern Radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma – Target definition and dose Guidelines from the ILROG. Illidge et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2014) 89: 49 – 58.
- The role of radiation therapy in the treatment of stage I-II DLBCL. Campbell. *Curr Hematol Malig Rep* (2013) 8: 236 – 242.
- Additional survival benefit of involved-lesion radiation therapy after R-CHOP chemotherapy in limited stage DLBCL. Kwon et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2015) 92: 91 – 98.
- Limited-stage DLBCL treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy. Involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* (2012) 118: 4156 – 4165.
- Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Verhappen et al. *Radiotherapy and Oncology* (2013) 109: 133 – 139.
- Involved-lesion radiation therapy after chemotherapy in limited-stage head-and-neck DLBCL. Yu et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2010) 78: 507 – 512.
- Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. Chen et al. *Cancer* (1979) 43 (4): 1245
- Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Spicer et al. *Br J Cancer* (2004) 90 (6): 1151

**Uitgangsvraag: Wat is de rol van radiotherapie bij uitgebreide stadia DLBCL?  
Zijn 'bulky' lokalisaties van DLBCL en botlokalisaties van DLBCL waarbij de  
cortex is aangetast risicofactoren die bestraling rechtvaardigen?**

Aanbevelingen:

- Bestraling van uitgebreide stadia DLBCL wordt niet standaard geadviseerd. (SORT C)

- Het is te overwegen om bij primair bot lymfoom (DLBCL), waarbij de cortex is aangetast, na volledige chemotherapie te bestralen. (SORT C)

Onderbouwing:

Het nut van aanvullende bestraling is niet in gerandomiseerde studies aangetoond. Wel dat de 'in-field' recidiefkans in bestraalde gebieden significant wordt beperkt. Of dit zich ook vertaalt in een verbeterde 'overall survival' is niet duidelijk.

Retrospectieve analyses laten zien dat 'bulky disease' een slechte prognostische factor is. (bv. Pfreundschuh 2008)

Een gecombineerde analyse van patiënten behandeld in de gerandomiseerde RICOVER-60 trial (met bestraling) en vergelijkbare patiënten (na amendering van de RICOVER-60 trial; RICOVER-noRTh; zonder bestraling,) laat zien dat bestraling (met 36 Gy) van 'bulky' lokalisaties van DLBCL leidt tot verbeterde 3-jaars overleving (in een 'per protocol' analyse). Bulk wordt in deze studie gedefinieerd als een tumormassa met een afmeting van  $\geq 7,5$  cm. (Held et al. JCO 2014)

De analyse naar de rol van bestraling van botlokalisaties bij patiënten met DLBCL zien dat bestraalde patiënten een significant betere 3-jaars EFS hadden en een trend naar een betere OS. De chemo-immunotherapie moest dan wel minimaal geleid hebben tot een PR. (Held et al. J Clin Oncol 2013)

Referenties:

- Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the Mab Thera International Trial Group (MINT) study. Pfreundschuh et al. Lancet Oncol (2008) 9(5): 435
- Consolidative Radiation in DLBCL: evidence-based recommendations. Hodgson et Mikhaeel. Curr Oncol Rep (2015) 17: 49
- Benefit of consolidative Radiation therapy in patients with DLBCL treated with R-CHOP chemotherapy. Phan et al. J Clin Oncol (2010) 28: 417- - 4176.

- Patterns of failure in advanced stage DLBCL patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative Radiation therapy. Shi et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2013) 86: 569 – 577.
- Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage DLBCL. Shi et al. *Leukemia & Lymphoma* (2013) 54: 2122 – 2130.
- Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV DLBCL with negative post-chemotherapy imaging. Dorth et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2012) 84: 762 – 767.
- Radiation therapy improves treatment outcome in patients with DLBCL. *Leukemia & Lymphoma* (2011) 52: 1867 – 1872.
- Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. Held et al. *J Clin Oncol* (2014) 32: 1112 – 1118.
- Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. Held et al. *J Clin Oncol* (2013) 31: 4115 – 4122.

## **Uitgangsvraag: Wat is de rol van radiotherapie indien na R-CHOP er bij de PET/CT responseevaluatie nog positieve lesies aanwezig zijn?**

### Aanbevelingen

1. Consolidatieve radiotherapie van metabool actieve restlocatie(s) (Deauville 4-5) na R-CHOP als eerstelijnsbehandeling valt voor alle stadia te overwegen, omdat dit de kans op een complete respons significant verbetert. **Geadviseerd wordt om restziekte met een biopsie te bevestigen of een PET/CT te herhalen na 6-8 weken.**(SORT B)
2. Involved-site danwel involved-node radiotherapie van de metabool actieve restlocatie(s) is voldoende in de consolidatieve setting, met een aanbevolen radiotherapiedosis van 36-40 Gy in fracties van 1,8-2,0 Gy. (SORT B)

### Onderbouwing

Consolidatieve radiotherapie verbetert significant de kans op een complete respons en de lokale controle bij een metabool actieve restlocatie (Deauville score 4-5) in alle stadia, indien er na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP geen complete metabole remissie is bereikt. Er zijn geen fase III trials in het Rituximab-tijdperk verricht. De waarde van consolidatieve radiotherapie ten opzichte van andere behandelingen in de tweede lijn is onbekend.

Involved-site of involved-node radiotherapie tot een dosis van 36-40 Gy op de metabool actieve restlesie(s) is voldoende, met als doel een complete remissie te verkrijgen en/of andere (toxische) salvagebehandelingen uit te stellen.

### Referenties:

- Fluge, O, Mannsaker, B, Torp, A, et al. Consolidative Radiotherapy to Residual Masses After Chemotherapy Is Associated With Improved Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A Retrospective, Population-Based Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk (2018) 2: 125-135.
- Dorth, JA., Chino, JP, Prosnitz, LR, et al. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG-PET or gallium-67 scans. Ann Oncol (2011) 22; 405 – 410.
- Halasz, LM, Jacene, HA, Catalano, PJ, et al. Combined Modality Treatment for PET-positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Postchemotherapy FDG-PET. Int J Radiation Oncol Biol Phys (2012) 83; 647-654.

- Avilés, A, Neri N, Delgado, S, et al. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy (2005) 22: 383-387
- Filippi, AR, Piva, C, Giunta, F, et al. Radiation Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma With Positron Emission Tomography Positivity After Rituximab Chemotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys (2013) 87; 311-316.

CONCEPT

## **Uitgangsvraag: Wat is de rol van radiotherapie in de autologe transplantatie setting van DLBCL?**

### Aanbevelingen:

- Beperkte PET positieve rest lesies van DLBCL (aantal  $\leq 3$ ) voor aanvang van autologe SCT kunnen voor of na autologe SCT bestraald worden. (SORT C)
- Beperkte PET positieve lokalisaties van DLBCL (aantal  $\leq 3$ ) na autologe SCT kunnen worden bestraald. (SORT C)
- Ongeveer de helft van de met patiënten met een recidief/refractair DLBCL komt in aanmerking ASCT. In geselecteerde gevallen, als het recidief/refractaire ziekte beperkt is, komt patiënt in aanmerking voor radiotherapie met curatieve intentie. (SORT C)
- Bestraling voor of na autologe SCT voor DLBCL wordt gegeven conform het 'involved node'/ 'involved site' principe. (SORT C)

### Onderbouwing:

Patiënten die recidiveren na ASCT doen dat met name op lokalisaties waar de ziekte aanwezig was ten tijde van het recidief. (Mundt et al 1997; Gisselbrecht et al.2010; Dhakal et al 2016) Lokale controle is dus een significant probleem en ondersteunt het mogelijke nut van radiotherapie.

Een PET-scan gestuurde strategie lijkt zinvol. Indien er voor of na autologe SCT nog veel PET-positieve afwijkingen aanwezig zijn is er sprake van refractaire ziekte en is bestraling met curatieve intentie niet zinvol.

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

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

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van radiotherapie onderzocht hebben bij patiënten die voor of na autologe SCT nog PET-positieve restafwijkingen laten zien.

Er zijn ook geen studies die een voordeel aantonen van bestraling voorafgaande aan de autologe SCT in vergelijking met bestraling na autologe SCT. Er zijn zowel redenen om dit voorafgaand (minder

tumor load ttv conditioning; patiënt in goede conditie) of na afloop te doen (geen uitstel van transplantatie; kleinere bestralingsvelden, waardoor minder toxiciteit).

Referenties:

- Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Ng et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* (2018) 100 (3) 652-669
- High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy. Mundt et al. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* (1997) 39 (3) 617 – 625.
- Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. Gisselbrecht et al. *J Clin Oncol* (2010) 28: 4184 – 4190.
- Patterns and timing of failure for diffuse large B-cell lymphoma after initial therapy in a cohort who underwent autologous bone marrow transplantation for relaps. Dhakal et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2016) 96: 372 – 378.
- Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in DLBCL: long-term disease control and toxicity. Hoppe et al. *J Clin Oncol* (2008) 26: 1858 – 1864.
- The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hoppe et al. *Bone Marrow Transplant* (2009) 43: 941-948.
- Involved field radiation after autologous stem cell transplant for DLBCL in the rituximab era. Biswas et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 77: 79 – 85.

### **Uitgangsvraag: Wat is de rol van palliatieve radiotherapie bij DLBCL.**

In de palliatieve setting is bestraling van **symptomatische lokalisaties** van DLBCL (of lokalisaties waarvan verwacht wordt dat ze op korte termijn klachten gaan veroorzaken) **te overwegen**.

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

#### Referenties:

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



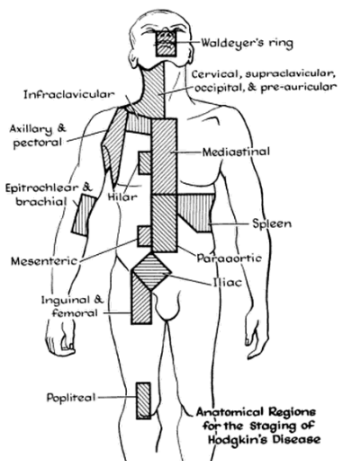
## Appendix

### Bestraling bij non-Hodgkin lymfomen en met name bij het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (diffuse large B-cel lymphoma = DLBCL)

De rol die radiotherapie heeft bij de behandeling van het DLBCL is minder goed onderzocht dan de rol die radiotherapie heeft bij de behandeling van het Hodgkinlymfoom. Toch worden dezelfde principes gehanteerd.

#### Bestralingsprincipes

In 1965 werden tijdens het 'International Symposium on Hodgkin's disease' te Rye, New York, de separate lymfklierregio's gedefinieerd die tot heden ten dage bij de stadiering van maligne lymfomen gebruikt worden.



Deze lymfklierregio's vormden de basis voor de bepaling van de bestralingsvelden die ook bij non-Hodgkinlymfomen werden gehanteerd. De klassieke zeer uitgebreide bestralingsvelden ("extended field" = EF-RT) zoals 'mantelveld' en 'omgekeerde Y-veld' die lange tijd bij het Hodgkinlymfoom zijn gebruikt zijn in mindere mate toegepast bij het DLBCL. Het DLBCL verspreidt zich, in tegenstelling tot het Hodgkin lymfoom, minder naar de direct aangrenzende lymfkliergebieden hetgeen het nut van de bestraling daarvan beperkte, zeker indien er een combinatie is van chemotherapie en bestraling. Daarom werd in het verleden bestraling bij het DLBCL vaak gegeven volgens het principe van bestraling van de aangedane lymfklierregio: "involved-field radiotherapy" (= IF-RT). Dit waren vast omliggende bestralingsvelden die gedefinieerd werden door de anatomische grenzen van de regio waarin de pathologische klieren zich bevonden. Zo werd de gehele rechter hals bestraald (van het mastoïd tot infraclaviculair) bij een aangedane klier in de rechter hals en zo werd ook het gehele

mediastinum bestraald (van 'in jugulo' tot aan het diafragma) bij lokalisatie van DLBCL in het mediastinum, ongeacht de uitbreiding ervan.

Net zoals bij Hodgkinlymfoom wordt het 'profylactisch' bestralen van lymfklier(gebied)en in twijfel getrokken als de behandeling bestaat uit radiotherapie in combinatie met effectieve chemotherapie. Daarom wordt tegenwoordig net zoals bij het Hodgkinlymfoom, de bestraling beperkt tot de initieel aangedane lymfklieren (involved node radiotherapy = IN-RT), dan wel initieel aangedane 'site' (involved site radiotherapy = IS-RT). IN-RT is alleen toepasbaar als voorafgaande aan de chemotherapie een volledige stadiering is verricht (inclusief PET-CT scan) en er zorgvuldige voorbereidingen zijn getroffen ten behoeve van de radiotherapie, die na afloop van de chemotherapie gepland is. Het betreft hier dan het vervaardigen van een CT-scan in bestralingspositie mogelijk gecombineerd met een PET-scan; al dan niet gebruikmakend van bestralingshulpmiddelen zoals een masker welke een gelijke positie van de patiënt in bestralingshouding waarborgt. Als deze nauwkeurigheid (bijvoorbeeld door logistieke problemen) niet haalbaar is, zal men moeten afzien van IN-RT en ruimere marges moeten nemen die ervoor zorgen dat met voldoende zekerheid alle initieel aangedane afwijkingen in het bestralingsveld worden opgenomen. Deze velden zijn dan nog steeds minder groot dan de traditionele 'involved field' velden; men spreekt dan van 'involved site radiotherapy' (IS-RT).

IN-RT en IS-RT lenen zich bij uitstek om te bestralen middels moderne bestralingstechnieken zijnde IMRT ('intensity modulated radiotherapy') en VMAT ('volumetric modulated arc therapy'). Door statische intensiteit gemoduleerde bestralingsbundels (IMRT) of door 1 of meerdere dynamische gemoduleerde bestralingsbogen (VMAT) is het mogelijk om het doelgebied conformeel te bestralen; waarbij de omliggende normale structuren zoveel mogelijk gespaard blijven. Bij een deel van de patiënten met mediastinale ziekte is een andere manier om belasting van gezond weefsel (m.n. hart en long) te beperken, bestraling in diepe inspiratie (zogenaamde "deep inspirational breath hold", vmdIBH).

Soms is het onmogelijk om een bepaald kritiek orgaan voldoende te sparen en wordt het risico op blijvende bijwerkingen als te hoog ingeschat. Men kan dan in overleg met de patiënt besluiten om de bestraling te vervangen voor een aantal extra kuren chemotherapie. Zo kan bij uitgebreide ziekte in het hoofd/hals gebied de sparing van de speekselklieren onvoldoende mogelijk zijn met blijvende xerostomie tot gevolg. Dit kan een reden zijn om van bestraling af te zien.

Naar verwachting zal er in de toekomst ook gebruik gemaakt worden van bestraling met protonen om de belasting van gezond weefsel nog meer te beperken. Met name jonge patiënten zullen dan hiervoor in aanmerking komen.

### **Bestralingsdosis**

#### **Dosis na chemotherapie:**

DLBCL is een bestralingsgevoelige ziekte. Van oudsher werden er curatieve doses gegeven die varieerden van 40 – 50 Gy (in fracties van 2 Gy). Een gerandomiseerd onderzoek uit 2011 (Lowry) laat zien dat in de meeste gevallen een dosis van 30 Gy afdoende is. Echter er zijn meerdere beperkingen aan deze trial waarvan een belangrijke is dat er geen gebruik gemaakt werd van een

postchemotherapie PET-scan ter bepaling van de remissiestatus. Het is aannemelijk dat een PET-negatieve lesie minder bestraling nodig heeft voor complete irradicatie van ziekte dan een PET-positieve restafwijking. Vandaar dat voor een PET-negatieve lesie (na chemotherapie) 30 Gy in 15 fracties van 2 Gy wordt geadviseerd en voor PET-positieve lesies na chemotherapie 40 Gy in 20 fracties van 2 Gy (5 fracties per week). Met de huidige technieken maakt men in meerdere centra in Nederland al gebruik van een simultaneous integrated boost, waarbij er met minder fracties (hypofractionering) per dag een hogere dosis wordt gegeven zonder dat daar meer bijwerkingen van worden verwacht. De totaaldosis is radiobiologisch equivalent aan de schema's met fracties van 2 Gy per dag.

Dosis indien radiotherapie de enige behandeling is:

Als er om enige reden geen chemotherapie gegeven kan worden en patiënt komt toch in aanmerking voor een curatieve bestralingsbehandeling dan is het advies om met 40 Gy te bestralen in 20 fracties van 2 Gy.

Dosis in palliatieve setting:

De bestralingsdosis in de palliatieve setting wordt bepaald door meerdere factoren (conditie van patiënt, verwachte overleving, grootte van de afwijkingen, uitgebreidheid van de ziekte, agressiviteit van de ziekte) en kan variëren van 1 x 8 Gy tot 13 x 3 Gy.

#### Vorbereiding bij patiënten waarbij op voorhand vaststaat dat zij met immunochemo-radiatie behandeld gaan worden

- Hoofd/hals masker bij lokalisaties in hoofd-hals gebied / hoog thoracaal.
- Bestralen met ingehouden adem ('breath hold'). In geselecteerde gevallen.  
Doel:  
Supra-diafragmaal: meer sparen van longen en hart; kleinere marges.  
Infra-diafragmaal: kleinere marges bij lokalisaties in de bovenbuik.
- CT-simulatie pre-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast bij stadium I-II.
- PET pre-chemotherapie (in bestralingshouding optioneel) bij stadium I-II.
- CT-simulatie post-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- Match post-chemotherapie CT-sim met CT-sim + FDG-PET pre-chemotherapie

#### Intekening en marges

##### **Definitie van behandelvolumina INRT/ISRT stadium I en II:**

- 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft de pathologische nodale en extra-nodale uitbreiding van de ziekte zoals vastgelegd bij presentatie voorafgaande aan de chemotherapie.

- 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft het 'GTV – prechemotherapie' aangepast aan de "post-chemotherapie situatie". In dit CTV worden opgenomen de bij presentatie aangedane lokalisaties, inclusief de restant-lesies na chemotherapie; maar op hun plaats teruggekeerde normale structuren worden uitgesloten (voorbeeld: longweefsel wordt niet in het CTV opgenomen als dit door regressie van mediastinale lymfklieren in het 'GTV pre-chemotherapie' is komen te liggen).

- 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het doelgebied en bestralingsverificatie (cone beam CT = CBCT). Bij bewegende CTV's (met name door ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen met een 4D-CT en daarop het CTV aan te passen. Dit aangepaste CTV heet dan ITV (Internal Target Volume).

#### **Definitie van behandelvolumina restafwijkingen stadium (of II zie boven) III en IV:**

- 'GTV (Gross Tumor Volume) post-chemotherapie': dit betreft metabool actieve restafwijkingen van de ziekte zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische therapie.

- 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft de restafwijking zoals zichtbaar op de CT-scans zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische therapie (met daarin de metabool actieve restafwijking(en)).

- 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT). Bij bewegende CTV's (met name door ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen.

#### **Organs at risk**

Alle zogenaamde "organs at risk" moeten worden ingetekend worden (voor zover mogelijk m.b.v. bestaande intekenatlassen bv hart).

#### *Bestralingstechniek/planning*

Bestralen volgens het ALARA principe ("As Low As Reasonably Achievable").

De mediane leeftijd van patiënten die zich presenteren met een DLBCL is 60 – 65 jaar. In tegenstelling tot de veel jongere groep patiënten met een Hodgkin lymfoom is het toegenomen risico op inductie van secundaire tumoren die bestraling toevoegt aan de gehele behandeling in de oudere DLBCL patiëntengroep niet duidelijk verhoogd. Dit is dan ook geen reden om erg terughoudend te zijn met radiotherapie. Te meer omdat de curatiekans voor het DLBCL lager is dan voor het HL en men dus zal trachten naar een zo goed mogelijke remissiestatus.

Het blijft echter van belang om de acute en late toxiciteit van de bestraling zoveel mogelijk te beperken en daarom zal getracht worden de gezonde weefsels te sparen.

Zie voor overzichten m.b.t. tolerantie van normale organen respectievelijk late effecten, artikelen door Emami, 19, 20 en Hodgson 21 en eventueel de onderbouwing van BETER richtlijnen ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)).

#### **Longen**

Het risico op radiatiepneumonitis hangt samen met de bestralingsdosis en het bestraalde longvolume. Algemeen geaccepteerde parameters zijn met name de gemiddelde longdosis (mean lung dose=MLD) en het longvolume dat tenminste 5 Gy respectievelijk 20 Gy krijgt. Zo rapporteren Koh et al een significant verhoogd risico op een RTOG graad 2 of hoger pneumonitis bij een V20  $\geq$  33.5% en een MLD  $\geq$  13.5 Gy (10-25% vs. 3% overall).

In de literatuur worden verschillende adviezen met betrekking tot dosis gegeven:

Ref. Koh 2006: V20 < 36-40%, MLD < 14-16 Gy

Ref. Fox 2012: V20 < 33.5 %, MLD < 13.5 Gy

Ref. Pinnix 2015: V20 < 30%, V15 < 35%, V10 < 40% en V5 < 55%, MLD < 13.5 Gy  
In deze richtlijn is gekozen voor de volgende maximale streefwaarden: V5 < 55%, V20 < 30%, MLD < 13.5 Gy.  
Indien dosis >30 Gy dan ontstaat er op die plaats in de long permanente fibrose.

### **Myelum**

De tolerantiedosis van het myelum voor bestraling is hoger dan de doses die voor DLBCL gebruikt worden. Toch is voorzichtigheid geboden bij de toepassing van IMRT/VMAT. Gelet moet worden dat er geen dosismaximum in het myelum terecht komt. Verder is het van belang om het myelum zo veel mogelijk te sparen. Dit om het teken van Lhermitte te voorkomen. Bij bestraling dmv een klassiek mantelveld trad dit verschijnsel heel regelmatig op. Met moderne bestralingstechnieken, waarbij het myelum zoveel mogelijk gespaard blijft, wordt het nog maar zelden gezien.

### **Hart**

Radiatie-gerelateerde aandoeningen van het hart zijn onder andere coronair lijden, cardiomyopathie en hartfalen, klepgebreken en pericarditis. Anthracycline-houdende chemotherapie veroorzaakt met name cardiomyopathie en hartfalen. De meeste gegevens zijn bekend uit de studies naar late effecten na de behandeling voor Hodgkin lymfoom. De leeftijd van en de prognose bij patiënten met een DLBCL zijn duidelijk anders. Daarom zijn de gevonden resultaten bij HL niet 1 op 1 vertaalbaar naar de DLBCL-situatie.

Het advies wat voor HL patiënten geldt wordt echter ook gegeven voor patiënten die bestraald gaan worden voor DLBCL:

- MHD <15-20Gy
- Dosis op hartkleppen <20Gy

Dit omdat met de moderne bestralingstechnieken bij de meeste patiënten eenvoudig gerealiseerd kan worden.

Zie HOVON-richtlijn HL.

### **Mammae**

Inductie mammacarcinoom door bestraling. Het risico op mammacarcinoom is bij blootstelling van borstweefsel aan bestraling bij vrouwen onder de 40 jaar aanzienlijk verhoogd. Zo worden in een onderzoek bij patiënten behandeld voor HL voor 1995 een standardized incidence ratio van 1,3-17,9 en een absoluut excess risico van 1,1-57,0 per 10.000 patiënten per jaar gerapporteerd. De cumulatieve incidentie varieerde hierbij van 4,5% na 20 jaar follow-up tot meer dan 30% na 40 jaar follow-up.

Factoren die het risico op mammacarcinoom beïnvloeden, zijn:

- Leeftijd ten tijde van behandeling. Hoger risico bij jongere vrouwen. Boven de 40 jaar ten 2321 tijde van bestraling, is er geen toegenomen risico meer. 2322
- Bestralingsdosis. Er is een lineaire relatie tussen het risico op borstkanker en de dosis op deel 2323 van de borst, waar borstkanker ontstaan is.<sup>34</sup> Er zijn echter geen studies die een relatie 2324 aantonen tussen het risico op borstkanker en gemiddelde borstdosis. 2325
- Bestralingsvolume. In studies waarbij patiënten behandeld werden met klassieke 2326 bestralingsvelden en bestralingstechnieken worden aanzienlijk lagere risico's gezien bij 2327 beperktere bestralingen.<sup>33</sup> Voor moderne bestralingstechnieken zijn nu nog slechts 2328 gemodelleerde gegevens beschikbaar. 2329

- Chemotherapie. Gonadotoxische alkylerende cytostatica verlagen mogelijk het door radiotherapie verhoogde risico op mammacarcinoom bij behandeling voor de leeftijd van 30 jaar, als gevolg van een premature menopauze.

Er zijn geen internationaal erkende streefwaarden voor borstweefsel voor vrouwen die worden bestraald voor hun 40<sup>ste</sup> jaar. Er zijn instituten die een streefwaarde voor gemiddelde borstdosis van 4 Gy hanteren.

Indien er sprake is van een sterk verhoogd risico op inductie van borstkanker kan dit ertoe leiden dat het advies is om jonge vrouwen, indien mogelijk, niet te bestralen.

#### Milt

Functioneel a-spleen indien 'mean spleen dose' > 18 – 20 Gy. Vaccinatie-protocol (zie [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/miltschade\\_na\\_hodgkinlymfoom/miltschade\\_na\\_hodgkinlym2345\\_oom\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/miltschade_na_hodgkinlymfoom/miltschade_na_hodgkinlym2345_oom_-_startpagina.html)).

#### Lever

RILD (Radiation induced liver disease): < 5% indien 'mean liver dose' ≤ 30 Gy bij patiënten zonder pre-existente leverziekte.

#### Nieren

RIRD (Radiation induced renal dysfunction): < 5% indien 'mean kidney dose' van 1 nier < 18 – 20 Gy blijft.

#### Ovaria/testikels

Indien bestraling op bekken of liezen leidt tot blootstelling van de ovaria of testikels aan bestraling tot een dosis van >2Gy bestaat er een risico op vermindering van fertiliteit en wellicht zelfs infertiliteit.

#### Parotiden

Indien de gemiddelde dosis beide parotiden >25 Gy, is de kans op blijvende ernstige droogheid van de mond.

**Tabel: Maximale streefwaarden met betrekking tot bestralingsdosis voor gezonde weefsels ('organs at risk' = OAR) voor primaire behandeling maligne lymfoom patiënten**

Orgaan	Risico op	Max. streefwaarden
Hart	Coronaire hartziekten	MHD <10-15 Gy
	Hartklepafwijkingen	Dosis op klep <20 Gy
	Hartfalen	MHD <10-15 Gy
Longen	Pneumonitis	V5 < 55%, V20<30%, MLD < 13.5 Gy
	Locale fibrose	< 30 Gy
Mammae bij vrouwen <40 jaar	Mammacarcinoom	Bij vrouwen <40 jaar dienen mamma zoveel mogelijk gespaard te worden. Zie tekst.

Milt	Functionele a-splenie	Mean spleen dose > 18-20 Gy → vaccinatieprotocol
Myelum	Myelopathie Lhermitte	Geen hotspots Volume beperken
Nieren	Radiatie geïnduceerd nierfunctieverlies	Gemiddelde nier dosis <18 Gy
	Hypertensie	
Ovaria/testikels	Infertiliteit	Gemiddelde dosis <2Gy
Parotiden	Droge mond	Gemiddelde dosis beide parotiden <25Gy

**Met opmerkingen [BT1]:** Evt 1 waarde vastleggen ter verheldering (bv 20 Gy); bij voorkeur gelijk stellen aan advies in Hodgkinlymfoom-richtlijn van de HOVON

CONCEPT

CONCEPT