

Concept Richtlijn Folliculair Lymfoom HOVON 2017

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

Initiatiefnemer: Lymfoomwerkgroep HOVON

Autorisatie: [Nederlandse Vereniging voor Hematologie]

Autorisatiedatum: [volgt]

Samenstelling richtlijnwerkgroep:

- Dr. S.H. Tonino, internist-hematoloog AMC (HOVON) – voorzitter
- Prof.dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog AMC (HOVON tevens namens de NVvH)
- Dr. W. Deenik, internist-hematoloog Tergooi ziekenhuis (HOVON)
- Drs. W.B.C. Stevens, internist-hematoloog Radboudumc (HOVON)
- Drs. J.J. Wegman, internist-hematoloog AMC (HOVON)
- Dr. M.J. Wondergem, internist-hematoloog VUMC (HOVON)
- Prof. dr. D. de Jong, patholoog VUMC (HOVON)
- Drs. J.A. Adam, nucleair geneeskundige AMC (Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG))
- Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut AvL NKI (Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie)
- Dr. R.W.M. van der Maazen, radiotherapeut Radboudumc (Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie)
- Dhr. J. de Jong (patientenorganisatie Hematon)
- Dr. R.B. Takkenberg, hepatoloog AMC

Met ondersteuning van: Mr. A.W. Rippen, beleidsmedewerker NVvH

Colofon

RICHTLIJN FOLLICULAIR LYMFROOM

©2017

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

www.hovon.nl

s.h.tonino@amc.uva.nl

Inhoud

Algemeen	3
Overzicht uitgangsvragen FL 2017	5
Samenvatting aanbevelingen	6
Diagnostiek	9
<i>Anamnese en lichamelijk onderzoek</i>	10
<i>Primaire diagnostiek</i>	10
Histologie (module)	10
Morfologie en immunohistochemie	12
Moleculaire diagnostiek	13
<i>Transformatie</i>	13
<i>Stadiëring</i>	14
Indicaties FDG-PET (module)	15
Prognose	18
Behandeling	20
<i>Eerste lijn</i>	20
Stadium I-II	20
Stadium III-IV	21
W&W versus behandelen (module)	22
Fitte patiënt (module)	24
Niet-fitte patiënt	27
<i>Tweede lijn (en verder)</i>	29
Idelalisib (module)	31
Obinutuzumab (module)	33
<i>Onderhoud en consolidatie</i>	35
Onderhoudsbehandeling rituximab (module)	35
Autologe stamceltransplantatie (module)	39
Allogene stamceltransplantatie (module)	41
Rituximab subcutaan (module)	43
<i>Transformatie</i>	46
Autologe stamceltransplantatie tFL (module)	47
Allogene stamceltransplantatie tFL (module)	49
<i>Aanvullende maatregelen</i>	51
Respons evaluatie	54
Rol FDG-PET in respons evaluatie (module)	54
Follow-up	57
Verantwoording richtlijn FL 2017	58
<i>Authorisatiedatum en geldigheid</i>	58
<i>Samenstelling werkgroep</i>	58
<i>Methode ontwikkeling</i>	59
<i>Werkwijze</i>	59
<i>Implementatie</i>	59
Kwaliteitsindicatoren FL 2017	60
Lijst gebruikte afkortingen	61
SORT gradering	62
Tabellen	63

1 Algemeen

2 Inleiding

3 Het folliculair lymfoom (FL) is, na het diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL), het meest voorkomende
4 type nodaal non-Hodgkin lymfoom (NHL) in West-Europa. De incidentie is over de afgelopen decaden
5 toegenomen en het FL wordt in Nederland nu jaarlijks bij 800-1000 personen vastgesteld (*IKNL*).
6 Nauwkeuriger classificatie en toegenomen behandelingsmogelijkheden hebben er toe bijgedragen dat
7 de overleving in de afgelopen jaren sterk is verbeterd. Vooral de introductie van de anti-CD20 antistof
8 rituximab heeft hierin een belangrijke rol gespeeld. De mediane overleving bedraagt momenteel meer
9 dan 10 jaar (*Tan et al., Blood 2013*)

10 Het FL vindt zijn oorsprong in B lymfocyten in het kiemcentrum, en wordt biologisch gekenmerkt door
11 de t(14;18)(q32;q21) translokatie. Deze translokatie leidt tot constitutieve overexpressie van het anti-
12 apoptotische eiwit BCL-2, waardoor de cel relatief ongevoelig wordt voor celdood (en daarmee
13 behandeling met chemotherapie). Bij nagenoeg alle patiënten worden additionele cytogenetische/
14 moleculaire afwijkingen gevonden (bijv. in MLL2, EPHA7, TNFRSF14, BCL6 en EZH2), maar de rol van
15 deze afwijkingen in de pathogenese van FL is nog grotendeels onbekend (*Kridel et al., J Clin Invest*
16 *2012*). Daarnaast is het in de afgelopen jaren steeds duidelijker geworden dat de tumorcellen samen
17 met een heterogene populatie van omliggende cellen (macrofagen, folliculair dendritische cellen,
18 endotheliale cellen en T lymfocyten) een specifiek micromilieu vormen waarin bidirectionele interacties
19 plaatsvinden (*Stevenson et al., Blood 2012*).

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

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

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

37 Nieuwe inzichten in de pathobiologie van de ziekte, en vooral in de rol van het micromilieu hierin,
38 hebben tot een heel arsenaal aan nieuwe middelen geleid welke zich in verschillende stadia van
39 ontwikkeling bevinden. Voorbeelden hiervan zijn nieuwe antistoffen, immuunconjugaten en
40 immuunmodulerende middelen (zoals proteasoomremmers, remmers van de B celreceptor-signalering
41 en immuuncheckpoint remmers). Totdat er voldoende gegevens zijn over de effectiviteit, en veiligheid,
42 zijn deze middelen nog maar beperkt inzetbaar. Daarnaast zijn de kosten van de nieuwe middelen, voor
43 zover geregistreerd en beschikbaar, hoog. Dit maakt dat de plaats van dergelijke middelen in de
44 behandeling van FL na zorgvuldige afweging moet worden bepaald.

45 Een veelbelovende ontwikkeling in de behandeling van B celmaligniteiten is de toepassing van 'chimeric
46 antigen receptor' (CAR) T cellen. Ook de plaats van deze therapie zal in de komende jaren vastgesteld
47 moeten worden.

48 *Referenties*

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

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

53 Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-
54 2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood. 2013 Aug 8;122(6):981-7.

55 **Aanleiding**

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

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

62 **Doel en doelgroep**

63 ***Doel***

64 Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse
65 praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van het FL bij volwassenen. Voorafgaande aan de
66 ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een
67 knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals. Dit betreft een beperkt aantal problemen
68 in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met een
69 FL. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

70 De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen
71 te geven, en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere kwaliteit
72 van zorg en uiteindelijk betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze
73 richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van
74 bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

75 Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft
76 aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn
77 kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

78 ***Doelgroep***

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

83 Op de website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van
84 deze richtlijn.

85

Overzicht uitgangsvragen FL 2017

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

1	Histologie	Is voor het stellen van de diagnose FL een histologisch biopt noodzakelijk?
2	Indicaties FDG-PET	Is voor de stadiëring van FL een FDG-PET scan noodzakelijk?
3	W&W versus behandelen	Op welk moment moet behandeling gestart worden en tot welk moment is 'watch and wait' (W&W) gerechtvaardigd?
4	Fitte patiënt	Wat is de eerstelijns behandeling van het FL stadium III-IV (en stadium II met grote tumorlast)?
5	Idelalisib	Wat is de plaats van idelalisib in de behandeling van FL?
6	Obinutuzumab	Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?
7	Onderhoudsbehandeling rituximab	Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met immunochemotherapie?
8	Autologe stamceltransplantatie	Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?
9	Allogene stamceltransplantatie	Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?
10	Rituximab subcutaan	Kan rituximab subcutaan i.p.v. intraveneus toegediend worden?
11	Autologe stamceltransplantatie tFL	Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd folliculair lymfoom (tFL)?
12	Allogene stamceltransplantatie tFL	Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd folliculair lymfoom (tFL)?
13	Rol FDG-PET in respons evaluatie	Is er een rol voor de FDG-PET scan in de respons evaluatie tijdens en na behandeling?

94

Samenvatting aanbevelingen

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

98

99 Diagnostiek

100

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

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

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

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

110

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

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

- 114 1. Een FDG-PET-CT scan is noodzakelijk bij stadium I-II ziekte, voorafgaand aan in opzet curatieve
115 bestraling.
- 116 2. Een FDG-PET-CT scan is aanbevolen bij vermoeden op transformatie, om de plaats van een
117 histologisch biopt te bepalen. Het biopt dient bij voorkeur te worden verricht uit de lymfklier/
118 lymfoomlokalisatie met de hoogste FDG-opname.
- 119 3. Een FDG-PET-CT scan kan worden gebruikt als baseline meting voor respons monitoring. Op dit
120 moment zijn er onvoldoende argumenten om dit routinematig toe te passen.

121

122 Behandeling

123

124 Eerste lijn

125 3. Op welk moment moet behandeling gestart worden en tot welk moment is 'watch and wait' 126 (W&W) gerechtvaardigd?

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

131 In afwezigheid van bovenstaande bevindingen is een afwachtend beleid aanbevolen.

132

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

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

136 R-CHOP (6x) is een effectiever schema m.b.t. respons en progressievrije overleving en heeft de
137 voorkeur bij patienten met een hoog risicoprofiel (bijv. FLIPI 3-5).

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

141

142 **Tweede lijn**

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

144 Idelalisib kan gegeven worden voor FL refractair op (meer dan) 2 eerdere therapielijnen.

145

146 **6. Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?**

147 Obinutuzumab met bendamustine gevolgd door obinutuzumab onderhoudsbehandeling is geïndiceerd
148 voor behandeling van rituximab refractaire patiënten vooral wanneer rituximab gegeven werd in
149 combinatie met chemotherapie.

150

151 **Onderhoud en consolidatie**

152 **7. Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met** 153 **immunochemotherapie?**

154 1. Bij een respons op inductiebehandeling met immunochemotherapie wordt
155 onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende twee jaar aanbevolen omdat het de
156 progressievrije overleving verlengt.

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

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

162

163 **8. Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?**

164 Autologe stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast bij gerecidiveerd FL,
165 vooral na een recidief binnen 6 maanden na immunochemotherapie (minimaal R-CVP), of na meerdere
166 recidieven binnen 2 jaar.

167 Argumenten voor autologe stamceltransplantatie:

- 168 1. als er geen geschikte donor gevonden kan worden.
- 169 2. contra-indicaties voor een allogene stamceltransplantatie die een autologe
170 stamceltransplantatie niet in de weg staan.
- 171 3. transformatie van het FL (zie verder).

172 De optimale timing van de autologe stamceltransplantatie is na de tweedelijns behandeling, omdat het
173 voordeel, vooral m.b.t. progressievrije overleving, afneemt na 3 of meer eerdere behandelingen

174

175 **9. Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?**

176

177 Allogene stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast bij meerdere (2x of
178 meer) recidieven, vooral als dit plaatsvindt binnen 2 jaar na immunochemotherapie.

179

180 Argumenten voor allogene stamceltransplantatie:

- 181 1. recidief na autologe stamceltransplantatie.
- 182 2. meerdere voorbehandelingen (≥ 3) omdat autologe SCT dan minder effectief is.
- 183 3. er kunnen geen autologe stamcellen kunnen worden gemobiliseerd.

184

185 **Rituximab s.c.**

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

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

189

190 **Transformatie**

191 **11. Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd**
192 **folliculair lymfoom (tFL)?**

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

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

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

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

201

202 **12. Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd**
203 **folliculair lymfoom (tFL)?**

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

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

207

208 **Respons evaluatie**

209

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

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

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

214

Diagnostiek

215 De diagnostiek bij FL bestaat uit het pathologisch onderzoek dat benodigd is om de diagnose te stellen
 216 en uit onderzoek om de uitgebreidheid van de ziekte in kaart te brengen (stadiëring). De ziekte wordt
 217 geclassificeerd volgens de WHO classificatie en gestadiëerd volgens het Ann Arbor systeem. Zeer
 218 binnenkort zal een revisie van de WHO classificatie (2016) gepubliceerd worden. M.b.t. de classificatie
 219 van het FL zijn er geen grote wijzingen aangebracht; wel zullen enkele zeer specifieke klinisch-
 220 pathologische entiteiten nu apart benoemd worden (*Swerdlow et al., IARC 2008; Swerdlow et al., Blood*
 221 *2016*).

222 Tabel 1 geeft een samenvatting van de aanbevolen diagnostiek nadat de diagnose is gesteld.

223

224 Tabel 1

Anamnese	B-symptomen
Lichamelijk onderzoek	Algemeen lichamelijk onderzoek Performance status, lymfeklieren, lever, milt
Laboratorium	Bloedbeeld en differentiatie, evt. immunofenotypering Kreatinine, leverenzymen, urinezuur, LDH; evt. IgA, IgG, IgM, M-proteïne, β_2 M Op indicatie: zwangerschapstest
Serologie	Hepatitis B, C Op indicatie: HIV
Beeldvorming	CT-hals/thorax/abdomen+bekken (diagnostisch; met iv en oraal contrast) Op indicatie: FDG-PET scan
Beenmergonderzoek	Aspiraats voor morfologie, evt. immunofenotypering Biopt voor morfologie en immunohistochemie
Toxiciteit	ECG, echocardiografie/ejectiefractie (vooraf aan anthracyclines, SCT) Op indicatie: counseling fertiliteit bij jonge patiënten

225

226 *Referenties*

227 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid
 228 Tissues, 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2008.

229 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification
 230 of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.

231

232 Anamnese en lichamelijk onderzoek

233 Naast algemeen onderzoek gericht op de comorbiditeit en conditie (WHO performance status), dient er
234 in de anamnese speciale aandacht besteed te worden aan eventuele B symptomen (onverklaarde
235 koorts (>38,5°C), gewichtsverlies (>10% binnen 6 maanden) en nachtzweeten), omdat deze kunnen
236 wijzen op transformatie.

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

239 Primaire diagnostiek

240 De primaire diagnostiek omvat het onderzoek dat nodig is de diagnose FL te stellen en andere
241 lymfoomtypen uit te sluiten. Dit onderzoek omvat, volgens de systematiek van de WHO classificatie,
242 histologisch onderzoek, immuunfenotypering/ immuunhistochemie en, waar relevant, moleculair/
243 cytogenetisch onderzoek.

244 Histologie (module)

245 Uitgangsvraag:

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

247 Aanbeveling(en):

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

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

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

256 Onderbouwing

257 Inleiding:

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

263 Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
C	Voor het stellen van de diagnose FL is een histologisch biopt noodzakelijk (<i>expert opinion/consensus</i>)

C	Dikke naald biopten zijn een redelijk alternatief als lymfklierextirpatie of incisiebiopten niet mogelijk zijn (<i>expert opinion/ consensus</i>)
---	---

264 **SORT Grading:**

265 A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence *

266 B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *

267 C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies of
268 diagnosis, treatment, prevention, or screening

269 * Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom
270 improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures immediate,
271 physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes
272 (e.g. blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).

273 **Samenvatting literatuur:**

274 *Resultaten*

275 Recente richtlijnen van de 'European Society of Medical Oncology' (ESMO) en de 'National
276 Comprehensive Cancer Network' (NCCN) (*Dreyling et al., Ann Oncol 2016; Zelenetz et al., J Natl Compr
277 Canc Netw. 2014*) als ook de WHO (*Swerdlow et al., IARC 2008*) onderschrijven het belang van een
278 histologisch biopt voor de diagnose FL.

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

283 Indien er getwijfeld wordt of er sprake zou kunnen zijn van een lymfoom, kan een cytologische punctie
284 in sommige gevallen gebruikt worden om richting te geven aan verdere diagnostiek (*Saika et al., Diagn
285 Cytopathol 2002; Florentine et al., Cancer 2006*).

286 *Referenties*

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

289 Florentine BD, Staymates B, Rabadi M et al. The reality of fine-needle aspiration biopsy as the initial
290 diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community
291 hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer 2006; 107: 406-416*.

292 Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C et al. Systematic review of the effectiveness of fine-needle
293 aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med 2015; 139:
294 245-251*.

295 Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma.
296 *J Clin Oncol 2004; 22: 3046-3052*.

297 McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular
298 lymphoma. *Br J Haematol 2011;156: 446-467*.

299 Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid
300 Tissues, 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2008.

301 Saika UN, Dey P, Saika B et al. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma:
302 cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol 2002; 26: 251-256*.

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

305 *Bewijskracht van de literatuur*

306 Level 3; consistent

307 **Zoeken en selecteren:**

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

311 **Evidence:**

312 Geen evidence tabellen omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

313 **Overwegingen:**

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

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

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

336 **Morfologie en immuunhistochemie**

337 De diagnose FL wordt gesteld volgens de criteria van de geldende WHO classificatie op basis van
338 karakteristieken van architectuur, celtype en immunofenotype (*Swerdlow et al., IARC 2008, Swerdlow
339 et al., Blood 2016*).

340 Voor het stellen van een primaire diagnose FL, en het uitsluiten van andere lymfoomtypen, moet
341 volledig immunohistochemisch onderzoek verricht worden met ten minste de volgende markers: CD20,
342 CD10, BCL6, BCL2, CD3, CD5, CD23 en CyclinD1. Het verdient de aanbeveling een gestandaardiseerd
343 panel van markers te gebruiken, zodat hiermee ruime ervaring opgebouwd kan worden. Afhankelijk van
344 de specifieke differentiaal diagnose moet een uitgebreider panel van markers gebruikt worden, gericht
345 op een breder scala van lymfoomtypen.

346 **Referenties**

347 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid
348 Tissues, 4th edn. Geneva. World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2008.

349 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification
350 of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.

351 **Moleculaire diagnostiek**

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

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

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

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

369 *Referenties*

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

372 Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, et al. Follicular lymphoma grade 3B includes 3
373 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and
374 3q27 are mutually exclusive. *Blood.* 2003;101(3):1149- 54.

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

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

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

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

384 **Transformatie**

385 Met transformatie van FL wordt het ontwikkelen van een agressief non Hodgkin lymfoom (meestal
386 DLBCL) bij een patiënt met een (al eerder) vastgesteld FL aangegeven. Bij het ontwikkelen van de
387 volgende symptomen moet aan transformatie van het FL worden gedacht:

388 - een snel groeiende lymfeklier

389 - B symptomen

390 - een plotse achteruitgang van de performance status

391 - hoog LDH

392 - hypercalciëmie

393 - onvoldoende reactie op de behandeling voor het FL

394 De diagnose moet gesteld worden op basis van een histologisch biopt. Aangezien niet alle
395 lymfoomlokalisaties getransformeerd hoeven te zijn kan er sprake zijn van sampling error. De FDG-PET-
396 CT scan kan hierbij behulpzaam zijn. De mening dat biopteren van de klier met de hoogste opname de
397 meeste kans geeft op het aantonen van transformatie, wordt algemeen gedeeld (*expert opini*;
398 *Bodet-Millin et al., Haematologica 2008; Noy et al., Ann Oncol 2009; Wondergem et al., EJMMLI Research*
399 *2014*).

400 Net als bij de primaire diagnose, heeft het verwijderen van een hele klier/ extranodale lokalisatie of een
401 ruim incisiebiopt de voorkeur. Indien de lokalisatie die de meeste opname heeft op de FDG-PET scan
402 slecht bereikbaar is, kan eventueel geprobeerd worden met (liefst meerdere) dikke naald biopten tot
403 een diagnose te komen. In uitzonderingssituaties kan de diagnose eventueel op basis van een
404 cytologische punctie gesteld worden.

405 *Referenties*

406 Bodet-Millin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide
407 biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008;93:
408 471-472.

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

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

414 **Stadiëring**

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

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

423 Vóór behandeling dient ook beenmergonderzoek verricht te worden. Indien de CT scan al minimaal een
424 stadium III laat zien, de patient asymptomatisch is en (nog) geen behandeling behoeft (en het perifere
425 bloedbeeld geen beenmerg-verdringing suggereert), kan van beenmerg diagnostiek worden afgezien,
426 aangezien de uitkomst ervan in die situatie geen consequenties heeft. In alle andere gevallen dient de
427 CT scan aangevuld te worden met een beenmergbiopt, inclusief aspiraats, histologisch biopt en
428 immunofenotypering d.m.v. immuno-histochemie (en/ of flowcytometrie). Indien dan sprake lijkt te zijn
429 van stadium I of II ziekte, dan is een aanvullende FDG-PET scan noodzakelijk om het stadium definitief
430 te bepalen en de uitgebreidheid van de radiotherapie velden te bepalen.

431

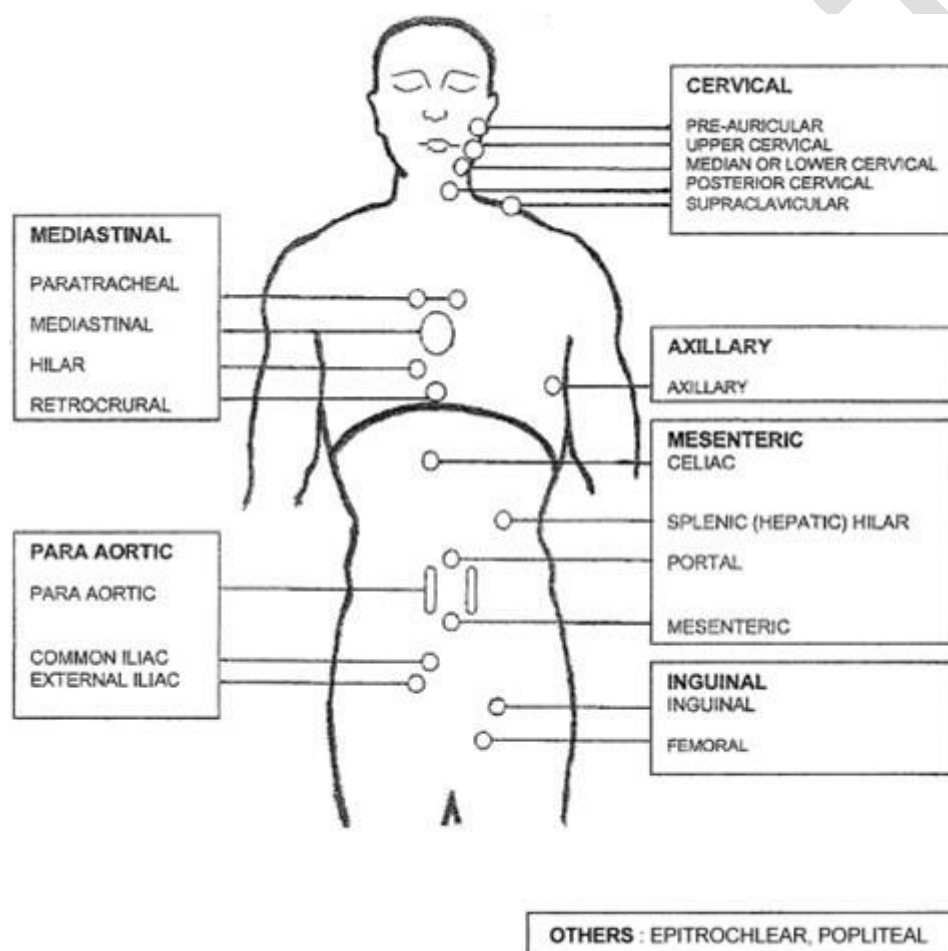
432 Tabel 2. Ann Arbor stadiëring

Stadium	Definitie
I (IE)	Eén lymfeklier of één extranodale lokalisatie
II (IIE)	Twee of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma met eventueel een gelokaliseerde extralymfatische lokalisatie of ingroei in omliggende weefsel vanuit deze lymfklierstations

III (IIIE, IIIS)	Twee of meer lymfklieren aan beide zijden van het diafragma met eventueel een gelokaliseerde extralymfatische lokalisatie of ingroei in omliggende weefsel vanuit deze lymfeklierstations, miltaantasting of beide
IV	Diffuse aantasting van een orgaan of meerdere extralymfatische lokalisaties met of zonder lymfeklierlokalisaties
<p>Voor alle stadia</p> <p>A geen symptomen</p> <p>B onbegrepen koorts > 38 C, nachtzweeten, onbegrepen verlies van > 10% van het normale lichaamsgewicht in de laatste 6 maanden</p>	

433
434
435

Figuur 1. Lymfklierstations t.b.v. Ann Arbor stadiëring



436

437 **Referentie**

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

440 **Indicaties FDG-PET (module)**

441 **Uitgangsvraag:**

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

443 **Aanbeveling(en):**

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

- 446 1. Een FDG-PET-CT scan is noodzakelijk bij stadium I-II ziekte, voorafgaand aan in opzet curatieve
447 bestraling.
- 448 2. Een FDG-PET-CT scan is aanbevolen bij vermoeden op transformatie, om de plaats van een
449 histologisch biopt te bepalen. Het biopt dient bij voorkeur te worden verricht uit de lymfklier/
450 lymfoomlokalisatie met de hoogste FDG-opname.
- 451 3. Een FDG-PET-CT scan kan worden gebruikt als baseline meting voor respons monitoring. Op dit
452 moment zijn er onvoldoende argumenten om dit routinematig toe te passen.

453 **Onderbouwing**

454 **Inleiding:**

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

458 **Conclusie(s):**

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

459 **Samenvatting literatuur:**

460 *Resultaten*

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

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

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

471 Data over therapeutische consequenties van de additionele bevindingen op de FDG-PET scan ontbreken
472 nog grotendeels. Wel werd in een recente prospectieve studie in 197 patiënten met een indolent

473 lymfoom bij 47 patiënten, die op grond van een CT scan stadium I-II ziekte hadden, op grond van de
474 FDG-PET-CT toch meer uitgebreide stadium III-IV ziekte vastgesteld. Daarentegen bleek bij 4 patiënten
475 bij wie aanvankelijk stadium III-IV ziekte was vastgesteld, uiteindelijk sprake van stadium I-II ziekte
476 (*Metser et al., Cancer 2017*).

477 *Referenties*

478 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and
479 Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*
480 2014; 32: 3059-3068.

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

483 McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular
484 lymphoma. *Br J Haematol* 2011;156: 446-467

485 Metser U, Dubebout J, Baetz T et al. FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma:
486 A prospective multicenter PET registry study. *Cancer*. 2017 Mar 13.

487 Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on
488 staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
489 2008 May 1;71(1):213-9.

490 *Bewijskracht van de literatuur*

491 level 2, consistentie n.v.t.

492 ***Zoeken en selecteren:***

493 Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt
494 van de recente richtlijnen van de ESMO en de British Society for Haematology, en de Lugano
495 classificatie .

496 ***Evidence:***

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

498 **Overwegingen:**

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

506

507

Prognose

508 Om een inschatting te maken van de prognose van FL wordt de FLIPI score gebruikt (Follicular
509 Lymphoma International Prognostic Index, tabel 3; *Solal-Celigny et al, Blood 2004*). Deze is gebaseerd
510 op 5 prognostisch ongunstige factoren. Hoewel deze index werd ontwikkeld op een cohort patiënten
511 dat niet met rituximab werd behandeld, is inmiddels duidelijk geworden dat deze ook in het 'rituximab
512 tijdperk' nog onderscheidend is (*Buske et al., Blood 2006; Marcus et al., J Clin Oncol 2008*).

513 Een gereviseerde index (FLIPI2) is gebaseerd op $\beta 2$ microglobuline, de diameter van de grootste
514 lymfeklier, aanwezigheid van beenmerg invasie en het hemoglobinegehalte. Deze zou betere informatie
515 geven over de progressie-vrije overleving (PFS) (*Federico et al., J Clin Oncol 2009*), maar heeft in de
516 dagelijkse praktijk de 'oude' FLIPI score nog niet vervangen. Recenter is een klinisch-genetische risico
517 score gepubliceerd die gebruik maakt van de mutatiestatus van zeven genen (M7-FLIPI). Omdat
518 mutatieonderzoek nog niet routinematig plaats vindt, is het nog te vroeg om deze index in de praktijk
519 te gebruiken (*Pastore et al., Lancet oncol 2015*).

520

521 Tabel 3. FLIPI

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

522

523 * De volgende klierstations worden onderscheiden: cervicaal, axillair, mediastinaal/hilair/retrocruaal;
524 paraaortaal/parailiaaal; coeliacus/mesenteriaal; inguinaal/femoraal; epitrochleair; popliteaal (zie ook
525 stadiëring).

526

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

527

Referenties

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

533 Frederico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new
534 prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic
535 factor project. J Clin Oncol 2009; 27: 4555-4562.

536 Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood.
537 2004 Sep 1;104(5):1258-65.

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

541 Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al. Integration of gene mutations in risk prognostification for patients
542 receiving First-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a
543 prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol 2015; 16: 1111-
544 1122.

545

CONCEPT

546 **Behandeling**

547 De volgende aanbevelingen betreffen FL graad 1-3a. Voor de behandeling van FL graad 3b wordt
548 verwezen naar de DLBCL richtlijn, aangezien deze patiënten op dezelfde manier behandeld worden.
549 Aan de behandeling van het getransformeerde FL is een aparte paragraaf gewijd.

550 **Eerste lijn**

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

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

561 **Stadium I-II**

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

566 Deze aanbeveling geldt voor patiënten met stadium I, en patiënten met stadium II ziekte met maximaal
567 2 aangrenzende aangedane lymfklierregio's. Nauwkeurige stadiëring inclusief FDG-PET-CT en
568 beenmergonderzoek is dan ook noodzakelijk. Indien deze definitie van stadium II gehanteerd wordt is
569 er een 5-jaars ziekte vrije overleving bij stadium I van 75 % en bij stadium II van 50% (*Brady et al.,*
570 *Hematol Oncol 2017*). Voor patiënten met meer uitgebreide ziekte, of een ongunstig risicoprofiel, is
571 systemische behandeling (als aanbevolen voor stadium III-IV) aangewezen. In deze situatie kan
572 aanvullende radiotherapie overwogen worden bij residuale ziekte (*Friedberg et al., J Clin Oncol 2012*).

573 Veel van de beschikbare data over de behandeling van het FL in vroege stadia zijn verkregen uit
574 retrospectieve en niet vergelijkende studies, en de optimale dosis en veldgrootte zijn dan ook nog niet
575 geheel zeker. Tot op heden werd in de meeste gevallen een dosis van 36 Gy gehanteerd. Een recente
576 gerandomiseerde studie heeft echter aangetoond dat een dosis van 24 Gy even effectief is (m.b.t.
577 respons, progressievrije overleving en algehele overleving) als hogere doses (40-45 Gy) (*Lowry et al.,*
578 *Radiother Oncol 2011*). In een tweede gerandomiseerde studie was 24 Gy wel duidelijk effectiever
579 (m.b.t. progressievrije overleving) dan een lagere dosis van 4 Gy (*Hoskin et al., Lancet Oncol 2014*).
580 Een curatieve dosis bij FL van 24 Gy (12 x 2 Gy) is dan ook alom geaccepteerd. Deze lage dosis, en de
581 moderne bestralingstechnieken (IMRT/VMAT), maken de kans op blijvende nadelige effecten (sicca
582 syndroom, hypothyreoidie of myelosuppressie) van de behandeling erg klein. Er zijn doorgaans dan ook
583 geen redenen om deze behandeling niet aan te bieden (afgezien van co-morbiditeit die de
584 levensverwachting sterk nadelig beïnvloedt

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

589 Lopende studies zullen gaan uitwijzen of toevoegen van immuno- of immunoradiotherapie aan
590 radiotherapie de uitkomsten verder kunnen verbeteren.

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

593 *Referenties*

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

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

600 Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I
601 follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3368-
602 75.

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

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

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

609 Stadium III-IV

610 Voor patiënten met FL stadium III-IV (en stadium II niet in aanmerking komend voor radiotherapie),
611 biedt conventionele therapie geen uitzicht op curatie. Bovendien kent de ziekte vaak een fluctuerend
612 beloop en wordt bij 10 tot 20% van de patiënten zelfs spontane regressie gezien. Dit maakt dat het
613 moment van starten van de behandeling zorgvuldig overwogen moet worden. Ook zijn de
614 (progressievrije) overleving en kwaliteit van leven minstens zo belangrijk bij de keuze voor een
615 behandeling als het bereiken van een complete respons. Tabel 4 geeft een overzicht van de meest
616 gebruikte immunochemotherapie schema's (in de eerste lijns behandeling).

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

621 Tabel 4. Eerstelijns behandeling FL

Schema (aantal cycli)	Dosering
R-CVP (8x, a 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1 i.v., cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1.4 mg/m ² i.v. (max 2 mg) d1, prednison 40 mg/m ² p.o. d1-5
R-CHOP (6x, a 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1 i.v., cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, doxorubicine 50 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1.4 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d1-5
R- bendamustine (6 x, a 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1 i.v., bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1, 2
R-chloorambucil (6-12 x, a	rituximab 375 mg/m ² d1 i.v., chloorambucil 10 mg p.o. d1-14 óf 10 mg/m ²

4 weken)	p.o. d1-7
Rituximab monotherapie	rituximab 375 mg/m ² d1,8,15,22 i.v, evt gevolgd door onderhoudsbehandeling

622 W&W versus behandelen (module)

623 Uitgangsvraag:

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

626 Aanbeveling(en):

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

631 In afwezigheid van bovenstaande bevindingen is een afwachtend beleid aanbevolen.

632 Onderbouwing

633 Inleiding:

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

640 Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Behandeling hoeft pas gestart te worden indien symptomatische ziekte aanwezig is (Young et al., Semin Hematol 1988; Brice et al., J Clin Oncol 1997; Ardeshta et al., Lancet 2003; Ardeshta et al., Lancet Oncol 2014; Kahl et al., J Clin Oncol 2014)

641 Samenvatting literatuur:

642 Resultaten

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

647 In een recentere studie werden 379 patiënten met asymptomatisch FL met lage tumorlast
648 gerandomiseerd tussen W&W, rituximab inductie (4 giften) en rituximab inductie gevolgd door
649 rituximab onderhoud (gedurende 2 jaar) (Ardeshta et al., Lancet Oncol 2014). Hoewel patiënten die
650 direct behandeld werden met rituximab een significant langere tijd tot nieuwe behandeling (TTNT) en
651 progressievrije overleving (PFS) hadden (HR 0.35 (0.22-0.56; p<0.0001) resp. HR 0.55 (0.37-0.83;

652 p=0.0034)), was er geen verschil in algehele overleving. Rituximab inductie gevolgd door rituximab
653 onderhoudsbehandeling gaf in deze behandeling overigens geen voordeel boven alleen rituximab
654 inductie m.b.t. TTNT; wel leidde dit tot een langere PFS (HR 0.54 (0.32-0.87; p=0.011).

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

658 *Referenties*

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

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

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

669 Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor
670 burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014 Oct
671 1;32(28):3096-102

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

674 *Bewijskracht van de literatuur*

675 Level 1, consistent

676 ***Zoeken en selecteren:***

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

680 ***Evidence:***

681 Geen evidence tabellen omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

682 **Overwegingen:**

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

688 Er zijn gevallen denkbaar waarin W&W onaantrekkelijk is; bijvoorbeeld wanneer het afwachten
689 psychisch te zwaar is. In dergelijke gevallen kan rituximab monotherapie (4 wekelijkse toedieningen van
690 375 mg/m²) overwogen worden. Een verbetering van kwaliteit van leven door vroege start van
691 behandeling met rituximab werd overigens alleen gezien bij patiënten die na inductie ook
692 onderhoudsbehandeling met rituximab kregen (*Ardesna et al., Lancet Oncol 2014*).

693 *Referenties*

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

697 **Fitte patiënt (module)**

698 **Uitgangsvraag:**

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

700 **Aanbeveling(en):**

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

703 R-CHOP (6x) is een effectiever schema m.b.t. respons en progressievrije overleving en heeft de
704 voorkeur bij patiënten met een hoog risicoprofiel (bijv. FLIPI 3-5).

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

708 **Onderbouwing**

709 **Inleiding:**

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

716 **Conclusie(s):**

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

717 **Samenvatting literatuur:**

718 **Resultaten**

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

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

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

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

731 Er zijn onvoldoende gegevens welke een keuze voor een van beide schema's op grond van klinische
732 karakteristieken mogelijk maakt. Een post-hoc analyse van de studie van Federico et al., toonde een
733 (licht voordeel) van R-CHOP boven R-CVP m.b.t. tijd tot volgende behandeling voor grote maximale
734 tumordiameter en beenmerglokalisatie, en m.b.t. progressievrije vrije overleving voor verhoogd β 2M
735 en beenmerglokalisatie, maar niet voor grote kliermassa's. In deze studie was een hoge FLIPI géén
736 voorspeller voor een meerwaarde van een van beide schema's. Er is in deze studie geen verschil in
737 incidentie van secundaire maligniteiten gevonden (*Federico et al., J Clin Oncol 2013*).

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

742 R-bendamustine is in twee vergelijkende studies minstens net zo effectief gebleken als R-CHOP.
743 Belangrijk is wel dat de respons op R-CHOP in deze studies wat lager was dan in andere studies
744 gevonden werd (*Rummel et al., Lancet 2013; Flinn et al, Blood 2014*). R-Bendamustine leidde ook tot
745 een significant langere progressievrije overleving in één van deze studies (*Rummel et al., Lancet 2013*)
746 en heeft mogelijk een gunstiger toxiciteitsprofiel (minder hematologische toxiciteit en infecties). Er was
747 geen verschil in het aantal secundaire maligniteiten (*Rummel et al., Lancet 2013*).

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

750 *Referenties*

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

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

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

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

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

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

769 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine
770 plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-
771 cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr
772 6;381(9873):1203-10.

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

775 *Bewijskracht van de literatuur*

776 Level 1, redelijk consistent

777 **Zoeken en selecteren:**

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

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

786 *Relevante uitkomstmaten*

787 Respons, TTF ('time to treatment failure'), progressievrije overleving, algehele overleving en toxiciteit

788

789 *Zoeken en selecteren (methode)*

790 In de databases Medline (OVID) en Cochrane is op 1-1-2017 met relevante zoektermen gezocht
791 naar (artikelen over) studies naar de effectiviteit en veiligheid van bovengenoemde
792 immunochemotherapie schema's in patiënten met onbehandeld folliculair lymfoom.

793 De resultaten staan in tabel S1

794 6 onderzoeken, 2 internationale richtlijnen en twee systematische reviews zijn meegenomen zijn
795 opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabel hiervan en beoordeling van individuele
796 studiekwaliteit staat hieronder.

797 **Evidence:**

798 Evidencetabel als bijlage toegevoegd.

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

800 **Zoekverantwoording:**

Database	zoektermen / zoekstrategie	Datum	Aantal hits
Cochrane	Follicular lymphoma	1-1-2017	6(2)
Medline (guidelines)	Follicular lymphoma (additioneel: english, < 5 years)	1-1-2017	3(0)*
GIN	Follicular lymphoma	1-1-2017	2(0)
Medline (pubmed)	"Lymphoma, Follicular"[Mesh] OR "indolent lymphoma" OR "indolent NHL" AND (R-CHOP OR R-CVP OR bendamustine) (additioneel: english, publication date > 2000, randomized controlled trial)	1-1-2017	20 (6)**

Referenties/ abstracts			2
---------------------------	--	--	---

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

803 ** Twee artikelen betroffen één klinische studie

804 Overwegingen

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

813 Hoewel ook R-bendamustine een effectieve behandeling lijkt, met mogelijk gunstig bijwerkingenprofiel,
814 vindt de werkgroep het te vroeg deze als standaardbehandeling in te stellen. Waar er al jaren ervaring
815 is met R-CVP en R-CHOP, wordt bendamustine pas sinds vrij recent gebruikt in het FL. Er zijn nog relatief
816 weinig data gepubliceerd over de toxiciteit op lange termijn (secundaire maligniteiten) of de
817 mogelijkheid stamcellen te mobiliseren bij een recidief. Ook over de veiligheid en waarde van rituximab
818 onderhoudsbehandeling na inductie met R-bendamustine is nog onvoldoende bekend. Het voordeel
819 van onderhoudsbehandeling met rituximab is vastgesteld na inductiebehandeling met rituximab
820 monotherapie en chemotherapie (FC(M), CVP en CHOP), al dan niet in combinatie met rituximab.
821 Preliminare data van de GALLIUM studie geven enige zorg vanwege mogelijke oversterfte in patiënten
822 behandeld met bendamustine i.c.m. een anti-CD20 antistof (*Hiddeman et al. ICML 2017*). Voorlopig is
823 dan ook voorzichtigheid geboden.

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

826 Referentie

827 Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunotherapy with obinutuzumab or rituximab in
828 previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by
829 chemotherapy regimen. *Hematol Oncol*. 2017 June;35(S2): 117–9.

830

831 Niet-fitte patiënt

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

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

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

843 In een internationale fase 3 studie, waarin rituximab inductie gevolgd door onderhoudsbehandeling
844 gedurende twee jaar werd vergeleken met W&W in 379 patiënten met niet eerder behandeld folliculair
845 lymfoom, was het responspercentage 88% (complete respons 51%). Er was geen verschil in overleving
846 (94% resp 97% na 3 jaar) (*Ardeschna et al., Lancet Oncol 2014*). Een vergelijkbaar responspercentage
847 (73%) werd gevonden in een tweede multicenter studie in 408 onbehandelde patiënten. In deze studie
848 werd vervolgens gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling of herhalen van inductiebehandeling
849 bij ziekteprogressie. Ook in deze studie was de (geschatte) 5 jaars overleving goed en niet verschillend
850 in beide armen (circa 94%) (*Kahl et al., J Clin Oncol 2014*). Behandeling met rituximab ging niet gepaard
851 met een verhoogde kans op transformatie in beide studies.

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

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

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

865 *Referenties*

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

869 Ganem G, Cartron G, Girinsky T, et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history,
870 clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 975-
871 82.

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

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

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

879 Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor
880 burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol.* 2014 Oct
881 1;32(28):3096-102.

882 Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma
883 receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010 Oct
884 10;28(29):4480-4.

885 Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients
886 affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol.*
887 2015 Dec;33(4):129-35.

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

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

895 Tweede lijn (en verder)

896 Bij verdenking op een recidief is hernieuwde biopsie (zeker bij mogelijke transformatie; eventueel FDG-
897 PET-gestuurd) aangewezen om transformatie uit te sluiten. Zoals ook bij diagnose geldt, is W&W
898 geaccepteerd bij relatief asymptomatische ziekte.

899 Ook is nieuw stadiëringsonderzoek aanbevolen om de respons op behandeling goed te kunnen bepalen
900 (zie Stadiëring).

901 Er is geen uniform behandeladvies te geven voor het recidief/ refractaire FL, omdat er vele patiënt- en
902 ziekte-specifieke factoren meespelen bij het bepalen van de optimale behandeling. Ook ontbreken
903 goede vergelijkende studies. Indien een behandelindicatie ontstaat is de sterke voorkeur te behandelen
904 in studieverband (nu open: HOVON 110 studie).

905 De behandelingskeuze hangt af van de eerder gegeven behandelingen en de responsduur, waarbij
906 onderstaande overwegingen als leidraad genomen kunnen worden.

907 1. Bij lange responsduur (> 12-24 maanden) kan het tot dan toe meest succesvolle regime opnieuw
908 gegeven worden (met uitzondering van anthracycline-bevattende schema's).

909 2. Bij een kortere responsduur (< 12-24 maanden), moet voor een 'niet kruis resistent' schema gekozen
910 worden: bijvoorbeeld CHOP na bendamustine of vice versa. Ook FC-R kan in deze setting overwogen
911 worden (*Czuczman et al., J Clin Oncol 2005; Tobinai et al., Cancer Sci 2009*). Indien een autologe
912 stamceltransplantatie nog wordt overwogen, kan fludarabine beter worden vermeden vanwege het
913 risico op mobilisatie falen. Hoewel er nog minder ervaring is met stamcel mobilisatie na bendamustine,
914 lijkt dit niet een groot probleem te zijn (*Poenisch et al., J Cancer Res Clin Oncol 2015; Santoro et al., J*
915 *Clin Oncol 2016; Martin et al., Br J Haematol. 2017*).

916 3. Indien patiënten geen PR of CR hebben bereikt op een rituximab bevattend schema van tenminste 4
917 kuren, of een recidief/progressie krijgen tijdens of binnen 6 maanden na rituximab-bevattend
918 inductie- of onderhoudsbehandeling worden zij beschouwd als rituximab-refractair. Het is waarschijnlijk
919 niet zinvol om een volgend chemotherapie regime te combineren met rituximab.

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

926 Tabel 5 geeft een samenvatting van de mogelijkheden, waarbij onderscheid is gemaakt o.b.v. rituximab-
927 refractoriteit.

928 Tabel 5. Behandelopties recidief/ refractair FL

Schema	Referentie	Aantal kuren (dosering)	ORR
R-bendamustine	Rummel et al., J Clin Oncol 2005 Robinson et al., J Clin Oncol 2008	6 (rituximab 375 mg/m ² i.v. d1, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1,2)	90%

R-CHOP	Van Oers et al., Blood 2006	6 (rituximab 375 mg/m ² i.v. d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, doxorubicine 50 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1,4 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d 1-5 p.o.)	85%
R-FC	Czuczman et al., J Clin Oncol 2005 Tobinai et al., Cancer Sci 2009	6 (rituximab 375 mg/m ² d1 i.v., fludarabine 40 mg/m ² p.o. d1-3, cyclofosfamide 250 mg/m ² p.o. d1-3)	80-90%
90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin)*	Witzig et al., Cancer 2007	- trombocyten $\geq 150 \cdot 10^9/L$: 15 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max van 1200 MBq - trombocyten 100- 150*10 ⁹ /L: 11 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max van 1200 MBq	60-80%
Radiotherapie	Haas et al., JCO 2003 Hoskin et al., Lancet Oncol 2014 Gastaud et al., Radiother. 2016	2 x 2 Gy	> 80%
Rituximab refractair			
Obinutuzumab-bendamustine	Sehn et al., Lancet Oncol 2016	6 (obinutuzumab 1000 mg i.v. d1,8,15 van kuur 1; d1 van kuren 2-6, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1,2, alle kuren)	65-70%
Bendamustine	Sehn et al., Lancet Oncol 2016	6 (bendamustine 90 of 120 mg/m ² i.v. d1,2)	60-70%
Idelalisib	Gopal et al., N Engl J Med 2014	tot aan progressie (idelalisib 2 d.d. 150 mg p.o.)	50-55%

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

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

932
933 Andere opties zijn:
934 - Rituximab, vooral -bij lage tumorlast, bij oudere patienten, eventueel in combinatie met
935 chloorambucil (Martinelli et al., Br J Haematol 2003)

936 - Andere 3e lijns en verdere regimes zoals (R)-PECC, (R)-DHAP-VIM-DHAP

937
938 *Referenties*

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

- 941 Ganem G, Cartron G, Girinsky T, et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history,
942 clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 975-
943 82.
- 944 Gastaud L, Rossignol B, Peyrade F, et al. Role of radiotherapy in the management of non-Hodgkin
945 lymphomas. *Cancer Radiother.* 2016 May;20(3):236-47
- 946 Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent
947 lymphoma. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):1008-18.
- 948 Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose
949 involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2474-80
- 950 Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent
951 lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):457-63.
- 952 Martinelli G, Laszlo D, Bertolini F, et al. Chlorambucil in combination with induction and maintenance
953 rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2003
954 Oct;123(2):271-7.
- 955 Martin P, Chen Z, Cheson BD, et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell
956 collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J*
957 *Haematol.* 2017 Apr 17. *Epub ahead of print.*
- 958 Poenisch W, Plötze M, Holzvogt B, et al. Stem cell mobilization and autologous stem cell transplantation
959 after pretreatment with bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in newly diagnosed multiple
960 myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Nov;141(11):2013-22.
- 961 Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus
962 rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin*
963 *Oncol.* 2008;26(27):4473- 9.
- 964 Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable
965 toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*
966 2005;23(15):3383- 9.
- 967 Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine
968 Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for
969 Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.*
970 2016 Sep 20;34(27):3293-9
- 971 Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy
972 in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised,
973 controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1081-93.
- 974 Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, et al. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab
975 for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100(10):1951-6
- 976 Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of
977 relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during
978 induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006;108(10):3295-
979 301.
- 980 Witzig TE, Molina A, Gordon LI, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell
981 non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer.* 2007 May
982 1;109(9):1804-10.

983 **Idelalisib (module)**

984 **Uitgangsvraag:**

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

986 **Aanbeveling(en):**

987 Idelalisib kan gegeven worden voor FL refractair op (meer dan) 2 eerdere therapielijnen.

988 **Onderbouwing**

989 **Inleiding:**

990 Patiënten met een rituximab-refractair FL hebben beperkte behandelmogelijkheden en een slechte
991 prognose. Voor deze patiëntengroep zijn nieuwe behandelingen nodig. Recent is idelalisib op de markt
992 gekomen. Het middel is effectief in patiënten met (refractair) FL, en de plaats in de behandeling moet
993 dan ook worden bepaald.

994 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	Idelalisib kan worden ingezet bij FL refractair op 2 eerdere therapielijnen (<i>Gopal et al., N Engl J Med 2014</i>).

995 **Samenvatting literatuur:**

996 **Resultaten**

997 Er is een fase 2 studie verricht bij 125 patiënten met een indolent non-Hodgkin lymfoom,
998 waaronder 72 patiënten met een FL (*Gopal et al., N Engl J Med 2014*). De patiënten in deze studie
999 waren uitgebreid voorbehandeld met gemiddeld 4 behandellijnen (spreiding 2-12), en refractair voor
1000 rituximab en een alkylenderend middel. Idelalisib werd gecontinueerd tot progressie. Het respons
1001 percentage (CR/PR) was veelbelovend (56%) voor deze uitgebreid voorbehandelde groep. Dit vertaalde
1002 zich in een mediane PFS van 11 maanden en een mediane OS van 20 maanden. De toxiciteit van deze
1003 behandeling was aanvaardbaar en overeenkomstig met wat was gevonden in fase 1 onderzoek. De
1004 meest frequente bijwerkingen (\geq graad 3) waren diarree (13.9%), pneumonie (6.9%) en koorts (4.2%);
1005 de meest voorkomende laboratoriumafwijkingen (\geq graad 3) neutropenie (22.2%) en
1006 leverenzymstoornissen (13.9%) (*Salles et al., Haematologica 2017*).

1007 **Referenties**

1008 Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent
1009 lymphoma. N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):1008-18.

1010 Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab-
1011 and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study.
1012 Haematologica. 2017 Apr;102(4):e156-e159.

1013 **Bewijskracht van de literatuur**

1014 Level 2, consistent

1015 **Link(s):**

1016 [http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf)
1017 [_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf)

1018 **Zoeken en selecteren:**

1019 Er werd geen systematische search verricht vanwege het geringe aantal studies.

1020 **Evidence:**

1021 Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

1022 **Overwegingen:**

1023 Vervolgstudies, en studies in CLL, hebben tot zorg geleid m.b.t. de toxiciteit van idelalisib. Bij
1024 tussenevaluatie van een 3-tal fase 3 studies naar de toevoeging van idelalisib aan de
1025 standaardbehandeling (met bendamustine en/ of rituximab), waarvan 1 bij indolent NHL, werd een
1026 hogere incidentie van ernstige bijwerkingen met sterfte waargenomen bij de patiënten die idelalisib
1027 kregen. De extra gevallen van overlijden werden voornamelijk veroorzaakt door infecties, voornamelijk
1028 met PJP en CMV. Deze studies zijn hierom voortijdig gestaakt.

1029 Anderzijds werd een toegenomen frequentie van ernstige immuungemedieerde toxiciteit gezien bij
1030 toepassing van idelalisib 'vroeg' in het ziektebeloop (bijv. in de eerste lijn bij CLL patiënten). Dit heeft
1031 geleid tot een zogenaamde 'black box' waarschuwing van de FDA m.b.t. ernstige (zelfs fatale) diarree en
1032 colitis, pneumonitis, hepatotoxiciteit en intestinale perforatie.

1033 De werkgroep is van mening dat idelalisib van waarde is in de behandeling van patiënten met
1034 refractaire (op 2 eerdere behandellijnen) ziekte, vanwege het hoge responspercentage in deze groep.

1035 Gezien de waargenomen toxiciteit dienen extra maatregelen genomen te worden, waaronder:

1036 - PJP profylaxe (bijv. cotrimoxazol 1 dd 480 mg)-

1037 - VZV/ HSV profylaxe (valaciclovir 2 dd 500 mg)

1038 - Klinische en laboratorium controle op verschijnselen van CMV-infectie (indien CMV serologie positief);
1039 de eerste 6 maanden tenminste elke 4 weken

1040 - Controle neutrofielen; de eerste 6 maanden tenminste elke 2 weken

1041 - Controle leverenzymen; de eerste 3 maanden tenminste elke 2 weken

1042 Zie voor volledige advies de geneesmiddelentekst in het farmacotherapeutisch kompas en van de EMA
1043 (zie link). Ook heeft een expert panel adviezen geformuleerd t.a.v. immuungemedieerde toxiciteit
1044 (*Coutré et al., Leuk Lymphoma 2015*).

1045 *Referenties*

1046 Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib
1047 treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2779-86.

1048 **Obinutuzumab (module)**

1049 **Uitgangsvraag:**

1050 Wat is de plaats van obinutuzumab in de behandeling van FL?

1051 **Aanbeveling(en):**

1052 Obinutuzumab i.c.m. bendamustine gevolgd door obinutuzumab onderhoudsbehandeling is
1053 geïndiceerd voor behandeling van rituximab refractaire patiënten vooral wanneer rituximab gegeven
1054 werd in combinatie met chemotherapie.

1055 **Onderbouwing**

1056 **Inleiding:**

1057 De vooruitzichten voor patiënten met een rituximab refractair FL zijn beperkt. Voor de behandeling in
1058 deze setting zijn bendamustine en idelalisib geregistreerd. Beiden middelen hebben een redelijk
1059 responspercentage (50-70%), met een beperkte PFS van 9-12 maanden. Er is dus duidelijk ruimte voor
1060 verbetering van de behandeling voor deze patiëntengroep.

1061 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
A	Obinituzumab + bendamustine voor rituximab refractaire patiënten (Sehn et al., Lancet Oncol 2016, update Cheson et al., Abstract 615 ASH 2016).

1062 **Samenvatting literatuur:**

1063 *Resultaten*

1064 De GADOLIN studie heeft de waarde van obinutuzumab toegevoegd aan bendamustine (GB) gevolgd
1065 door obinutuzumab onderhoudsbehandeling, versus bendamustine (B) monotherapie, onderzocht bij
1066 rituximab refractaire patiënten met een indolent NHL. De responspercentages (CR en PR) na
1067 inductiebehandeling waren vergelijkbaar; GB 69% versus B 63%. De progressievrije overleving was
1068 echter significant langer na combinatie behandeling (GB; 25 maanden) dan na monotherapie (B; 14
1069 maanden) (Sehn et al., Lancet Oncol 2016). Een recente update van de resultaten van de GADOLIN
1070 studie op de ASH 2016 laat inmiddels ook een significant overlevingsvoordeel zien voor
1071 combinatietherapie (Cheson et al., abstract 615 ASH 2016).

1072 Er was licht toegenomen toxiciteit in de experimentele arm in vergelijking met bendamustine
1073 monotherapie (68% versus 62%); deze additionele toxiciteit bestond vooral uit cytopenieën en infusie
1074 gerelateerde reacties.

1075 *Referenties*

1076 Cheson BD, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by
1077 Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients
1078 with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study.
1079 Blood 2016 128:615

1080 Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy
1081 in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised,
1082 controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-93

1083 *Bewijskracht van de literatuur*

1084 Level 2, consistent

1085 **Zoeken en selecteren:**

1086 Vanwege het geringe aantal studies werd geen systematische search verricht.

1087 **Evidence:**

1088 Geen evidencetabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

1089 **Overwegingen:**

1090 Er is in deze studie geen directe vergelijking gemaakt tussen obinutuzumab en rituximab; ook ontbrak
1091 in de controle arm onderhoudsbehandeling. Het is niet uitgesloten dat in deze, weliswaar formeel
1092 rituximab-refractaire, groep rituximab toch enigszins effectief is.

1093 Vanwege de slechte vooruitzichten voor patiënten met rituximab refractaire ziekte is de werkgroep van
1094 mening dat obinutuzumab i.c.m. bendamustine geïndiceerd is voor deze specifieke groep. Geadviseerd
1095 wordt wel de voorbehandeling mee te wegen in de besluitvorming, omdat het voordeel van
1096 obinutuzumab mogelijk minder duidelijk is indien de patiënt alleen refractair is gebleken op op
1097 rituximab monotherapie.

1098 Onderhoud en consolidatie

1099 Hoewel de vooruitzichten van patiënten met FL, zeker nadat het toevoegen van rituximab aan inductie-
1100 chemotherapie standaard is geworden, goed zijn, krijgt de grote meerderheid van de patiënten na
1101 verloop van tijd een recidief. In de loop der jaren zijn meerdere strategieën getest om de progressievrije
1102 overleving te verlengen, waaronder consolidatie behandeling met radio-immunotherapie en
1103 onderhoudsbehandeling met rituximab.

1104 Ook is er in dit verband onderzoek gedaan naar de waarde van stamceltransplantatie.

1105 In dit hoofdstuk zullen de waarde en plaats van rituximab onderhoudsbehandeling en
1106 stamceltransplantatie (zowel autoloog als allogeen) besproken worden.

1107 Radio-immunotherapie verlengt de progressievrije overleving na chemotherapie, maar lijkt geen
1108 voordeel te hebben boven rituximab onderhoud (*Morschhauser et al., J Clin Oncol 2013; Lopez-
1109 Guillermo et al., ASH 2013*), en zal hier niet separaat besproken worden.

1110 Referenties

1111 Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, et al. A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation
1112 With a Single Dose Of 90y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For
1113 Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP.
1114 Preliminary Results At 36 Months From Randomization. Blood 2013 122:369

1115 Morschhauser E, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first
1116 remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-
1117 up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. J Clin Oncol. 2013
1118 Jun 1;31(16):1977-83.

1119 Onderhoudsbehandeling rituximab (module)

1120 Uitgangsvraag:

1121 Is onderhoudsbehandeling met rituximab geïndiceerd na inductie behandeling met
1122 immunochemotherapie?

1123 Aanbeveling(en):

- 1124 1. Bij een respons op inductiebehandeling met immunochemotherapie wordt onderhoudsbehandeling
1125 met rituximab gedurende twee jaar aanbevolen omdat het de progressievrije overleving verlengt.
- 1126 2. Rituximab onderhoudsbehandeling is sterk aanbevolen bij responsieve ziekte na tweedelijns
1127 behandeling indien na de eerstelijnsbehandeling geen onderhoudsbehandeling is gegeven.
- 1128 3. Er zijn geen data over rituximab onderhoudsbehandeling in de tweede lijn nadat dit in de eerste lijn
1129 ook werd gegeven, en is niet aanbevolen, zeker niet als het recidief tijdens of kort na rituximab
1130 onderhoudsbehandeling is opgetreden.

1131 Onderbouwing

1132 Inleiding:

1133 Toevoegen van immunotherapie (rituximab) aan chemotherapie heeft de progressievrije overleving na
1134 behandeling van het FL en andere laaggradige lymfomen verbeterd. Na verloop van tijd zal zich echter
1135 bij nagenoeg alle patiënten een recidief voordoen. Optimalisatie van de behandeling moet dan ook
1136 gericht zijn op het verduurzamen van het resultaat van de behandeling. De plaats van
1137 onderhoudsbehandeling met rituximab is nog niet definitief vastgesteld.

1138 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
A	Rituximab onderhoud na eerstelijnsbehandeling aanbevolen (Vidal et al., Eur J Cancer 2017; Dreyling et al., Ann Oncol 2016; NCCN guidelines 2016)
A	Rituximab onderhoud na tweedelijnsbehandeling sterk aanbevolen (Vidal et al., Eur J Cancer 2017; Dreyling et al., Ann Oncol 2016; NCCN guidelines 2016)
C	Rituximab in tweede lijn na eerdere onderhoudsbehandeling met rituximab niet aanbevolen (<i>expert opinion</i>)

1139 **Samenvatting literatuur:**1140 **Resultaten**

1141 De PRIMA studie heeft aangetoond dat onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende 2 jaar (na
1142 een respons op inductie behandeling met immunochemotherapie) resulteert in een aanzienlijk en
1143 significant voordeel in progressievrije overleving (na 6 jaar: 42.7% versus 59.2% ($p < 0.0001$; HR 0.58).
1144 Er kon geen verschil worden aangetoond in algehele overleving (OS_{est} 6 jaar: 88.7% versus 87.4%)
1145 (*Salles et al; Lancet 2011 en ASH 2013*). In deze studie werd rituximab 375 mg/m² gedurende 2 jaar elke
1146 8 weken gegeven.

1147 In patiënten met recidief/ refractaire ziekte verbeterde rituximab onderhoudsbehandeling, in
1148 vergelijking met observatie, de progressievrije overleving (mediaan 3.7 jaar versus 1.3 jaar; HR 0.55; $p <$
1149 $.001$), zowel na inductiebehandeling met CHOP (HR 0.37; $p < .001$) als met R-CHOP (HR 0.69; $p = .003$).
1150 De 5-jaars overleving was 74% in de rituximab onderhoudsarm versus 64% in de observatie arm ($p =$
1151 $.07$) (*van Oers et al; J Clin Oncol 2010*). In deze studie werd rituximab 375 mg/m² gedurende 2 jaar elke
1152 12 weken gegeven.

1153 Uit een 'individual patient data' (IPD) meta-analyse (2017), waarin naast van twee bovengenoemde
1154 studies data van 7 andere studies bij 2315 patiënten met FL werden meegenomen, bleek een
1155 progressievrij overlevingsvoordeel en algeheel overlevingsvoordeel voor patiënten die behandeld
1156 waren met rituximab onderhoudsbehandeling (HR PFS 0.57, 95% CI 0.51-0.64, HR dood 0.79, 95% CI
1157 0.66-0.96). Het overlevingsvoordeel werd gevonden voor alle groepen (met verschillende ziekte- en
1158 patiëntkarakteristieken), maar was twijfelachtig voor patiënten die een respons hadden bereikt op een
1159 eerstelijns inductiebehandeling waaraan rituximab was toegevoegd (*Vidal et al., Eur J Cancer 2017*).
1160 Onderhoudsbehandeling gaat overigens wel gepaard met meer graad 3 en 4 toxiciteit (HR 1.31, 95% CI
1161 1.08-1.58) en een verhoogd risico op infecties (HR 1.41, 95% CI 1.20-1.66), met ook een duidelijke
1162 toename in graad 3 en 4 infectieuze complicaties (HR 1.548, 95% CI 1.04-2.11).

1163 Naast de twee bovengenoemde schemas werden in de studies die meegenomen zijn in deze analyse
1164 ook drie andere rituximab onderhoudsschema's toegépast; nl. wekelijkse rituximab giften gedurende 4
1165 weken, op 3 en 9 maanden na afronden van de inductiebehandeling, ofwel elke 6 maanden gedurende
1166 2 jaar; en 4 tweemaandelijks giften. Er zijn geen vergelijkende studies tussen al deze
1167 onderhoudsschema's verricht.

1168 **Referenties**

1169 Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed
1170 follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann
1171 Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.

1172 van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant
1173 follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized
1174 intergroup study. J Clin Oncol. 2010 Jun 10;28(17):2853-8.

1175 Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour
1176 burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3,
1177 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

1178 Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The
1179 Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline
1180 Immunochemotherapy. *Blood* 2013; 122:509

1181 Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with
1182 follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:216-225.

1183 *Bewijskracht van de literatuur*

1184 Level 1, consistent

1185 **Zoeken en selecteren:**

1186 Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt
1187 van de recente richtlijnen (2016) van de ESMO en NCCN en een meta-analyse van de relevante studies.
1188 Studies die in bovenstaande richtlijnen gebruikt zijn en studies die na publicatie van de meta-analyse
1189 zijn verschenen werden beoordeeld en besproken.

1190 **Overwegingen:**

1191 Hoewel onderhoudsbehandeling met rituximab de progressievrije overleving na behandeling met
1192 immunochemotherapie zowel in de eerste lijn als in latere lijnen in belangrijke mate verbetert, is voor
1193 onderhoudsbehandeling in de eerste lijn nog geen onomstoten overlevingsvoordeel aangetoond.
1194 Mogelijk is progressie van ziekte na een eerdere remissie niet altijd van direct klinisch belang en is
1195 tweedelijns behandeling effectief genoeg, maar het kan ook zijn dat de follow-up in de gepubliceerde
1196 studies nog te kort is (meestal enkele jaren) in verhouding tot de goede overleving van deze
1197 patientengroep (in tegenstelling tot de overleving na behandeling in tweede of latere lijn).

1198 M.b.t. kosteneffectiviteit heeft 'the National Institute for health and Clinical Excellence' (NICE) in
1199 Groot-Brittannië rituximab onderhoudsbehandeling na eerstelijns behandeling, op grond van de data van
1200 de PRIMA studie aanbevolen, met als aantekening dat een degelijke beoordeling vooralsnog niet
1201 helemaal goed mogelijk is i.v.m. onrijpheid van de data (*Greenhalgh et al., Pharmacoeconomics 2013*).

1202 Het voordeel van onderhoudsbehandeling met rituximab is vastgesteld na inductiebehandeling met
1203 rituximab monotherapie en chemotherapie (FC(M), CVP en CHOP), al dan niet in combinatie met
1204 rituximab. Er zijn nog geen data gepubliceerd over de voor- en nadelen van rituximab
1205 onderhoudsbehandeling na bendamustine i.c.m. rituximab. Preliminaire data van de GALLIUM studie
1206 geven enige zorg vanwege mogelijke oversterfte in patiënten behandeld met bendamustine i.c.m. een
1207 anti-CD20 antistof (*Hiddeman et al., ICML 2017*). Voorlopig is dan ook voorzichtigheid geboden.

1208 De werkgroep is dan ook van mening dat onderhoudsbehandeling na eerstelijns inductie behandeling
1209 op individuele basis overwogen moet worden. De patiënt voorkeuren m.b.t. tot de voor- en nadelen
1210 spelen hierin een belangrijke rol. Indien in de eerste lijn is afgezien van onderhoudsbehandeling,
1211 beveelt de werkgroep onderhoudsbehandeling in de tweede lijn, vanwege het aangetoonde
1212 overlevingsvoordeel, sterk aan.

1213 Er zijn geen vergelijkende studies verricht tussen de verschillende onderhoudsschema's. Een recente
1214 studie heeft wel aangetoond dat een langdurig onderhoudsschema (tot maximaal 5 jaar), geen
1215 voordeel biedt in vergelijking met een kortere behandeling (8 maanden) m.b.t. 'event free survival' en
1216 overleving (*Taverna et al., J Clin Oncol 2016*). De werkgroep adviseert de tot op heden in studies meest
1217 toegepaste schema's te gebruiken; d.w.z twee- of driemaandelijke giften (375 mg/m²) gedurende 2
1218 jaar (*Salles et al., Lancet 2011 en ASH 2013; van Oers et al., J Clin Oncol 2010*). Hoewel in de studies in
1219 de eerste lijn voornamelijk gebruik is gemaakt van het tweemaandelijke schema, is het voordeel dat
1220 behaald is met het driemaandelijks schema na tweedelijnsbehandeling vergelijkbaar. Het is daarom
1221 aannemelijk dat de effectiviteit van deze schema's elkaar niet veel ontloopt.

1222 Andere openstaande vragen waarop in toekomstige studies een antwoord moet worden gevonden zijn:
1223 kan de keuze voor onderhoudsbehandeling gestuurd worden door bekende klinische risicofactoren en
1224 kan de onderhoudsbehandeling aangepast worden aan de hand van 'minimal residual disease' (MRD)
1225 gegevens tijdens/ na de behandeling?

1226 Er zijn geen data over rituximab onderhoudsbehandeling na immunochemotherapie in andere
1227 indolente lymfoomtypen dan FL. Op grond van de deels overlappende biologie en het bewezen
1228 overlevingsvoordeel bij FL, is de werkgroep van mening dat onderhoudsbehandeling bij andere
1229 indolente lymfoomtypen overwogen kan worden na tweedelijns behandeling en bij hoge tumorlast.

1230 *Referenties*

1231 [Greenhalgh J](#), Bagust A, Boland A, Blundell M, Oyee J, Beale S, Dundar Y, Hockenhull J, Proudlove C, Chu
1232 P. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE
1233 single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):403-13.

1234 [Hiddemann W](#), Barbui AM, Canales MA, et al. Immunotherapy with obinutuzumab or rituximab in
1235 previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by
1236 chemotherapy regimen. *Hematol Oncol*. 2017 June;35(S2): 117–9.

1237 [van Oers MH](#), Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, van t Veer M,
1238 Vranovsky A, Holte H, Hagenbeek A. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular
1239 non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup
1240 study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8.

1241 [Salles G](#), Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano
1242 JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P,
1243 Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA,
1244 Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with
1245 high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase
1246 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

1247 [Salles G](#), Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Bouabdallah R, Catalano
1248 JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P,
1249 Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA,
1250 Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. You have accessUpdated 6 Year Follow-Up Of The
1251 PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients
1252 Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood* 2013 122:509

1253 [Taverna C](#), Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, Del Giglio A, Vanazzi A, Laszlo D, Raats
1254 J, Rauch D, Vorobiof DA, Lohri A, Biaggi Rudolf C, Rondeau S, Rusterholz C, Heijnen IA, Zucca E,
1255 Ghielmini M. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction
1256 in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol*.
1257 2016 Feb 10;34(5):495-500.

1258 Verantwoording (uitgangsvraag):

1259 [Verantwoording FL 2017](#)

1260 *Evidence:*

1261 geen evidence tabellen (geen nieuwe systematische search verricht).

1262

1263

Autologe stamceltransplantatie (module)

1264 **Uitgangsvraag:**

1265 Wat zijn de indicaties voor autologe stamceltransplantatie in FL?

1266 **Aanbeveling(en):**

1267 Autologe stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast bij gerecidiveerd FL,
1268 vooral na een recidief binnen 6 maanden na immunochemotherapie (minimaal R-CVP), of na meerdere
1269 recidieven binnen 2 jaar.

1270 Argumenten voor autologe stamceltransplantatie:

1271 1. als er geen geschikte donor gevonden kan worden.

1272 2. contra-indicaties voor een allogene stamceltransplantatie die een autologe
1273 stamceltransplantatie niet in de weg staan.

1274 3. transformatie van het FL (zie verder).

1275 De optimale timing van de autologe stamceltransplantatie is na de tweedelijns behandeling, omdat het
1276 voordeel, vooral m.b.t. progressievrije overleving, afneemt na 3 of meer eerdere behandelingen.

1277 **Onderbouwing**

1278 **Inleiding:**

1279 Voor FL zijn vele verschillende behandelmogelijkheden voorhanden, ook voor een recidief. De
1280 verwachting is dat bovendien meerdere nieuwe middelen binnenkort een plaats in de behandeling
1281 zullen krijgen. Dat maakt dat de rol van stamceltransplantatie (autoloog of allogeen) nauwkeurig
1282 overwogen moet worden. Beschikbare biologische en genetische risicofactoren zijn onvoldoende om de
1283 keuze richting autoloog of allogeen te sturen; de keuze hangt af van patiëntkarakteristieken en klinisch
1284 beloop en moet op individuele basis gemaakt worden.

1285 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	Autologe stamceltransplantatie voor vroeg recidief of meermalen gerecidiveerd FL, vooral binnen 2 jaar na R-chemo (<i>Montoto et al., Haematologica 2013; Dreyling et al., Ann Oncol 2016</i>)

1286 **Samenvatting literatuur:**

1287 **Resultaten**

1288 De meeste literatuur over consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe
1289 stamceltransplantatie stamt uit het pre-rituximab tijdperk. Indertijd werd een duidelijk voordeel met
1290 betrekking tot progressievrije en algehele overleving gezien bij consolidatie en autologe
1291 stamceltransplantatie van het eerste recidief (*Schouten et al., J Clin Oncol 2003*). Tegenwoordig zijn
1292 echter alle patiënten die in aanmerking komen voor autologe SCT voorbehandeld met rituximab.

1293 Meerdere groepen rapporteren minder voordeel van autologe SCT indien er al (meer dan) 3
1294 voorbehandelingen zijn geweest (afname PFS met 20%; *Evens et al., Cancer 2013; Vose et al., Biol Blood
1295 marrow Transplant 2008*); bij minder dan 3 voorbehandelingen kan een 5 jrs PFS tot 70% worden
1296 bereikt.

1297 De ESMO richtlijn geeft de aanbeveling om autologe SCT toe te passen bij recidief na kortdurende
1298 remissie of resistente ziekte na een rituximab-bevattend schema (*Dreyling et al, Ann Oncol 2016*).

1299 In het EBMT consensus project, opgezet om de lacune t.g.v. het ontbreken van relevante literatuur te
1300 vullen, is de consensus dat autologe consolidatie in eerste lijn bij FL geen plaats heeft buiten
1301 studieverband. Zij adviseren hoge dosis chemotherapie en autologe SCT als consolidatie na re-inductie
1302 behandeling van een eerste of later recidief, vooral bij hoge FLIPI of korte eerdere remissieduur na een
1303 R-chemotherapie bevattend schema (*Montoto et al., Haematologica 2013*).

1304 Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen autologe en allogene SCT in FL. De enige poging
1305 daartoe werd voortijdig afgebroken i.v.m. onvoldoende accrual (*Tomblynn et al., Biol blood Marrow
1306 Transplant 2011*). In het EBMT consensus project is de consensus dat er bij FL, in tegenstelling tot bv bij
1307 AML, geen biologische of genetische factoren zijn die de beslissing tot type SCT kunnen leiden, en dat
1308 deze nog steeds op individuele basis genomen moet worden (*Montoto et al., Haematologica 2013*).

1309 *Referenties*

1310 Dreyling M, Ghilmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical
1311 practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2016;27(5):83-90

1312 Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma
1313 relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma
1314 outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671

1315 Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in
1316 patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma working party.
1317 *Haematologica* 2013: 1014-1022

1318 Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High dose therapy improves progression-free survival in relapsed
1319 follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*
1320 2003;21:3918-27

1321 Tomblynn MR, Ewell M, Bredeson C et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic
1322 cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first
1323 complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(7) 1051-1057

1324 Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR et al. Long -term outcomes of autologous stem cell transplantation for
1325 follicular non Hodgkin lymphoma:effect of histological grade and Follicular Lymphoma Prognostic index.
1326 *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):36-42

1327 *bewijskracht literatuur :*

1328 2, redelijk consistent

1329 **Zoeken en selecteren:**

1330 Er zijn te weinig relevante studies over de effectiviteit van autologe stamcel stransplantatie als
1331 consolidatiebehandeling van een recidief na R-chemotherapie. Daarom is er gebruik gemaakt van een
1332 EBMT consensus artikel, wat mede om die reden is geschreven, de recente ESMO guideline, en 'expert
1333 opinion' welke is gebaseerd op meerdere meest retrospectieve analyses.

1334 **Evidence:**

1335 Geen evidence tabellen want er werd geen systematische search verricht

1336 **Overwegingen:**

1337 Consolidatie met hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe SCT blijft een optie voor de patiënt
1338 met korte remissie na behandeling met R-chemotherapie. Hierbij moet het risico op secundaire
1339 maligniteiten (2 tot 5% bij niet TBI bevattende schema's) worden meegewogen. Welke plaats autologe
1340 SCT de komende jaren krijgt t.o.v. alle nieuwe therapeutische mogelijkheden is nog onduidelijk. Wat
1341 betreft kosten zal autologe SCT in vele gevallen niet duurder zijn dan een alternatieve therapie met een
1342 nieuw middel.

1343 Indien men een keuze wil maken tussen autologe en allogene consolidatie is met name het aantal
1344 voorbehandelingen van belang: vanaf 3 eerdere behandelingen lijkt autologe consolidatie minder
1345 effectief. Heeft iemand snel weer een tweede of derde behandeling nodig dan kan met autologe
1346 consolidatie een 5 jrs PFS tot respectievelijk 87% en 70% worden bereikt, waarbij de overlevingscurves
1347 van meerdere series na verloop van tijd een plateau laten zien, hetgeen betekent dat een deel van de
1348 patiënten mogelijk gecureerd kan worden.

1349 Allogene stamceltransplantatie (module)

1350 Uitgangsvraag:

1351 Wat zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie in FL?

1352 Aanbeveling(en):

1353 Allogene stamceltransplantatie kan in de behandeling van FL worden toegepast bij meerdere (2x of
1354 meer) recidieven, vooral als dit plaatsvindt binnen 2 jaar na immunochemotherapie.

1355 Argumenten voor allogene stamceltransplantatie:

- 1356 1. recidief na autologe stamceltransplantatie.
- 1357 2. meerdere voorbehandelingen (≥ 3) omdat autologe SCT dan minder effectief is.
- 1358 3. er kunnen geen autologe stamcellen kunnen worden gemobiliseerd.

1359 Onderbouwing

1360 Inleiding:

1361 Voor FL zijn vele verschillende behandelmogelijkheden voorhanden, ook voor een recidief. De
1362 verwachting is dat bovendien meerdere nieuwe middelen binnenkort een plaats in de behandeling
1363 zullen krijgen. Dat maakt dat de rol van stamceltransplantatie (autoloog of allogeen) nauwkeurig
1364 overwogen moet worden. Beschikbare biologische en genetische risicofactoren zijn onvoldoende om de
1365 keuze richting autoloog of allogeen te sturen; de keuze hangt af van patiëntkarakteristieken en klinisch
1366 beloop en moet op individuele basis gemaakt worden.

1367 Conclusie(s):

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

1368 Samenvatting literatuur:

1369 Resultaten

1370 Meerdere publicaties rapporteren het effect van allogene consolidatie in sterk voorbehandelde FL
1371 patiënten of patiënten met een zeer korte remissieduur na immunochemotherapie. Dit effect wordt
1372 zelfs gezien bij resistente ziekte vóór allogene SCT. Er is geen voordeel van myeloablatieve
1373 conditionering boven reduced intensiteits conditionering; vanwege de kleinere kans op toxiciteit heeft de
1374 laatste de voorkeur, óók omdat deze toepasbaar is bij de oudere patient (*EBMT consensus; Montoto et
1375 al., Haematologica 2013, Bhatt et al., Exp Opinion Biol Ther 2016*).

1376 Desalniettemin worden in verschillende series sterk uiteenlopende resultaten gemeld. Na reduced
1377 intensity conditionering kan een 3-jaars overleving van 32 tot 66% gezien worden (*Vigorous et al.,*
1378 *Haematologica* 2007), maar een 5-jaars overleving tot 85% is ook beschreven (*Khoury et al., Blood*
1379 *2008*). De uitkomsten zijn sterk afhankelijk van het aantal voorbehandelingen, chemotherapie-
1380 resistentie en de conditie van de patiënt.

1381 De plaats van allogene SCT blijft een punt van discussie. Het EBMT consensus project bereikte
1382 overeenstemming over de plaats van allogene consolidatie bij recidief FL na autologe SCT maar niet
1383 over de rol van allogene SCT als geen eerdere autologe SCT had plaatsgevonden.

1384 De ESMO guideline beveelt allogene SCT aan voor FL patiënten met een zeer hoog risico, of recidief na
1385 autologe SCT, met name bij korte remissieduur en zeer resistente ziekte (allen niet duidelijk
1386 gedefinieerd) (*Dreyling et al., Ann Oncol* 2016).

1387 Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen autologe en allogene SCT in FL. De enige poging
1388 daartoe werd voortijdig afgebroken i.v.m. onvoldoende accrual (Tomblynn et al., *Biol blood Marrow*
1389 *Transplant* 2011). In het EBMT consensus project is de consensus dat er bij FL, in tegenstelling tot bv bij
1390 AML, geen biologische of genetische factoren zijn die de beslissing tot type SCT kunnen leiden, en dat
1391 deze nog steeds op individuele basis genomen moet worden (Montoto et al., *Haematologica* 2013).

1392 *referenties*

1393 Bhatt VR , Armitage JO. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in follicular
1394 lymphoma. *Exp opinion Biol Ther* 2016;16(1): 57- 66.

1395 Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed Follicular lymphoma: ESMO clinical
1396 practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2016;27(5)83-90

1397 Khoury IF, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation
1398 for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine,
1399 cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008, 111: 5530-5536

1400 Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in
1401 patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma working party.
1402 *Haematologica* 2013: 1014-1022

1403 Tomblynn MR, Ewell M, Bredeson C, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic
1404 cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first
1405 complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):1051-1057

1406 Vigorous S, Michallet M, Porcher R et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning
1407 allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone
1408 Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007;92: 627-634

1409 *Bewijskracht literatuur*

1410 Level B, consistent

1411 ***Zoeken en selecteren:***

1412 Er zijn te weinig relevante studies over allogene consolidatie voor recidief FL na
1413 immunochemotherapie; daarom is er gebruik gemaakt van een EBMT consensus artikele, wat mede om
1414 die reden is geschreven, de recente ASCO guideline, en expert opinion welke is gebaseerd op meerdere
1415 meest retrospectieve analyses.

1416 ***Evidence:***

1417 Geen evidence tabellen omdat geen systematische search werd verricht.

1418 ***Overwegingen:***

1419 Allogene consolidatie kan, ondanks aanzienlijke 'non-relapse mortality' (NRM) en morbiditeit, toch
1420 leiden tot langdurige ziektevrije overleving bij FL met zeer slechte ziekte-eigenschappen zoals resistente

1421 ziekte, korte remissieduur of meerdere voorbehandelingen. De beste resultaten worden wel behaald bij
1422 jongere patiënten met weinig bijkomende risicofactoren en chemosensitieve ziekte, maar dankzij een
1423 duidelijk 'graft versus lymfoom' effect kan allogene SCT ook bij resistente ziekte nog uitkomst bieden.
1424 Indien in de toekomst strategieën ontwikkeld kunnen worden die tot minder 'graft versus host' ziekte
1425 leiden met behoud van het 'graft versus lymfoom' effect kan het voordeel van allogene SCT hoger uit
1426 gaan vallen. Bovendien kan allogene SCT tot curatie leiden, terwijl dit na autologe SCT nog niet
1427 overtuigend is aangetoond.

1428 'Reduced intensity' conditionering (RIST) heeft de voorkeur; voor myeloablatieve conditionering is geen
1429 plaats meer. Dit laatste leidt wel tot minder recidieven, maar geeft geen voordeel wat betreft de
1430 overleving, waarschijnlijk door de lagere 'treatment related mortality' (TRM) van RIST (10-15%). Dit
1431 terwijl de RIST in het algemeen ook nog bij fysiek minder fitte patienten wordt toegepast.

1432 De optimale timing van allogene consolidatie blijft moeilijk te bepalen: wanneer durft men de patient
1433 bloot te stellen aan de mortaliteit en morbiditeit van een allogene SCT? De komst van de nieuwe
1434 middelen zal deze beslissing niet makkelijker maken.

1435 Indien men een keuze wil maken tussen autologe en allogene consolidatie is met name het aantal
1436 voorbehandelingen van belang: vanaf 3 eerdere behandelingen lijkt autologe consolidatie minder
1437 effectief. Ook bij resistente ziekte voor SCT lijkt de keuze voor allogene SCT gezien het te verwachten
1438 'graft versus lymfoom' effect meer voor de hand liggend. Bij recidief na eerdere autologe SCT is
1439 allogene SCT nog een optie die langere ziektevrije overleving kan geven.

1440 Rituximab subcutaan (module)

1441 Uitgangsvraag:

1442 Kan rituximab subcutaan i.p.v. intraveneus toegediend worden?

1443 Aanbeveling(en):

1444 Indien gewenst kan rituximab ná de eerste toediening subcutaan in plaats van intraveneus toegediend
1445 worden. De eerste gift wordt altijd intraveneus gegeven.

1446 Onderbouwing

1447 Inleiding:

1448 Recent is een nieuwe formulering voor subcutane toediening van rituximab ontwikkeld. De eenvoudiger
1449 toediening van dit preparaat heeft als potentiële voordelen dat de behandeling in een veel korter
1450 tijdsbestek plaats kan vinden; eventueel zelfs in de thuissituatie als het middel als monotherapie of in
1451 combinatie met orale cytostatica is voorgeschreven. Voor het ziekenhuis is het gebruik van de
1452 behandelkamer en middelen duidelijk te verkorten en daarmee ook vanuit kosten oogpunt wellicht
1453 aantrekkelijker.

1454 Conclusie(s):

SORT Grade	Conclusie
A	Subcutane toediening van rituximab kan intraveneuze toediening vervangen (<i>Salar et al., J Clin Oncol 2014; Davies et al., Lancet 2014 en ASH 2016</i>)

1455 **Samenvatting literatuur:**

1456 *Resultaten*

1457 De vaste dosering (1400 mg) van rituximab voor subcutane toediening is gekozen o.b.v. de uitkomsten
1458 van farmacokinetische analyses in een veiligheidsstudie, met als doel een C_{through} en AUC gelijk aan die
1459 van intraveneuze toediening te bereiken (*SparkThera; Salar et al., J Clin Oncol 2014*). 'Flat dosing' bleek
1460 geen nadeel boven dosering o.b.v. de BSA te hebben m.b.t. de farmacodynamiek. In het expansiecohort
1461 van deze studie (n=154; rituximab 1400 mg s.c. versus 375 mg/m² i.v.) was er geen verschil in AEs (79%)
1462 en graad 3 toxiciteit (12% versus 14%). Er was wel een duidelijk verschil in toedieningsgerelateerde
1463 bijwerkingen (vooral graad 1- 2; 31% versus 4%), met lokaal erytheem als belangrijkste bijwerking na
1464 subcutane toediening.

1465 Er is één gerandomiseerde studie verricht naar de effectiviteit en veiligheid van rituximab s.c. in
1466 patiënten met FL. In deze open-label fase 3 studie werden 410 niet eerder behandelende patiënten
1467 gerandomiseerd tussen behandeling met het i.v. (standaardarm) en s.c. preparaat; er werd
1468 gestratificeerd naar FLIPI, chemotherapie (CHOP of CVP) en regio. Alle patiënten kregen de eerste dosis
1469 i.v. (375 mg/m²) toegediend, en vervolgens i.v. (375 mg /m²) of s.c (1400 mg flat dose) gedurende
1470 cyclus 2-8, en (bij responsieve ziekte) de onderhoudsbehandeling (tweemaandelijks giften gedurende
1471 2 jaar). Het responspercentage na inductie- en onderhoudsbehandeling was gelijk (84.9% versus 84.4%
1472 en 78.1% versus 77.9% voor R_{i.v.} resp. R_{s.c.}). Ook de progressievrije overleving, 'event'- vrije overleving en
1473 algehele overleving waren niet significant verschillend. Het aantal 'adverse events' (AEs) was gelijk in
1474 beide populaties (R_{i.v.} resp. R_{s.c.}); alle gradaties 95% versus 96%, \geq graad 3 AEs 55% versus 56%. Lokale
1475 reacties t.p.v. de injectieplaats kwamen zoals verwacht meer voor in de R_{s.c.} arm (2% versus 23%); dit
1476 betrof vooral lokaal erytheem, pijn t.p.v. de injectieplaats, en rash. Deze reactie waren grotendeels mild
1477 tot matig en namen in ernst af tijdens verdere behandeling (*SABRINA; Davies et al., Lancet 2014 en ASH*
1478 *2016*).

1479 Een eerste analyse van een fase 3b studie waarin de veiligheid van s.c. rituximab onderzocht wordt in FL
1480 en DLBCL, toonde een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel (*MabRella; Paniza et al., ASH 2016*).

1481 In the PrefMab studie is de tevredenheid en voorkeur van patiënten voor subcutane versus
1482 intraveneuze toediening van rituximab onderzocht bij 743 patiënten met DLBCL en FL. De patiënt-
1483 tevredenheid was groter over de subcutane toediening en een ruime meerderheid (81%) gaf de
1484 voorkeur aan deze toedieningsweg. Ook in deze studie kwam het bijwerkingenprofiel overeen met wat
1485 eerder beschreven is (*Rummel et al., Ann Oncol 2016*).

1486 *Referenties*

1487 Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in
1488 follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014
1489 Mar;15(3):343-52.

1490 Davies AJ, Mihaljevic B, Mercadal S, et al. Longer Term Efficacy and Safety of Subcutaneous Compared
1491 with Intravenous Rituximab: Updated Results of the Phase 3 SABRINA Study. *Blood* 2016 128:1103

1492 Panizo C, Bekadja MA, Meddeb B, et al. Safety of Subcutaneous Administration of Rituximab during the
1493 First-Line Treatment of Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: The MabRella Study. *Blood* 2016
1494 128:2971

1495 Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of
1496 rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma:
1497 results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol.* 2016 Dec 28
1498 (epub ahead of print).

1499 Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of
1500 rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J*
1501 *Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1782-91.

1502 *Bewijskracht van de literatuur*

1503 Level I, consistent.

1504 **Zoeken en selecteren:**

1505 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar
1506 de volgende wetenschappelijke vraagstelling: Is in patiënten met folliculair lymfoom (P) subcutane
1507 toediening van rituximab (I) in vergelijking met intraveneuze toediening (C) gelijkwaardig m.b.t. de
1508 effectiviteit (respons, progressievrije overleving en algehele overleving) en toxiciteit.

1509 **Relevante uitkomstmaten**

1510 De werkgroep achtte responspercentage, progressie-vrije overleving, algehele overleving en toxiciteit
1511 voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en kosten-aspecten en kwaliteit-van-leven uitkomsten
1512 voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de
1513 genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

1514 **Zoeken en selecteren**

1515 In de databases Medline (OVID) en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar gepubliceerde
1516 data over bovenstaande vraagstelling. De zoekverantwoording is te vinden in onderstaande tabel. De
1517 literatuurzoekactie leverde 5 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende
1518 selectiecriteria: rituximab s.c. (of subcutaneous), clinical trial, follicular lymphoma.

1519 Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De resultaten zijn hierboven beschreven.
1520 Vanwege het lage aantal studies is geen evidence tabel gemaakt.

1521 **Evidence:**

1522 Geren evidence tabellen i.v.m. lage aantal studies.

1523 **Zoekverantwoording:**

Database	zoektermen / zoekstrategie	Datum	Aantal hits
Cochrane	Follicular lymphoma AND rituximab (additionele criteria: 'subcutaneous' in tekst)	1-1-2017	0
Medline (guidelines)/ G-I-N	Follicular lymphoma (additionele criteria: engels; < 5 jaar; 'subcutaneous of 's.c. rituximab' in tekst)	1-1-2017	0
Medline (pubmed)	Follicular lymphoma AND rituximab AND subcutaneous (additioneel: engels; < 5 jaar; human; clinical trial)	1-1-2017	3
referenties	artikelen of congresdata waaraan gerefereerd wordt in bovenstaande artikelen	1-1-2017	2

1524 **Overwegingen:**

1525 Subcutane in plaats van intraveneuze toediening van rituximab heeft een groot gemaksvoordeel voor
1526 patiënten. Hoewel reacties t.p.v. de toedieningsplaats vrij veel voorkomen, zijn deze doorgaans mild.

1527 Voor het ziekenhuis zijn er de voordelen van kortere behandel tijd en geringer gebruik van personeel (*de*
1528 *Cock et al., PLoS One 2016*); hetgeen ook tot lagere kosten zal leiden (*Ponzetti et al., Clinicoecon*
1529 *Outcomes Res 2016*).

1530 Met het verlopen van het patent op rituximab, zijn biosimilars van rituximab ter beschikking gekomen.
1531 Vanwege de lagere prijs van deze biosimilars, is het niet uitgesloten dat het kostenvoordeel van het
1532 subcutane preparaat van rituximab geen stand zal houden. Er zijn geen biosimilars die subcutaan
1533 kunnen worden toegediend.

1534 *Referenties*

1535 De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus
1536 Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016 Jun
1537 30;11(6):e0157957.

1538 Ponzetti C, Canciani M, Farina M, et al. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous
1539 versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in
1540 breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. Clinicoecon Outcomes Res. 2016 May
1541 23;8:227-33.

1542 **Transformatie**

1543 Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de beste behandeling voor het getransformeerde FL
1544 (tFL). De beschikbare gegevens zijn verkregen uit retrospectieve studies en prospectieve cohortstudies.

1545 De overwegingen en aanbevelingen m.b.t. de rol van autologe en allogene stamcel transplantatie in de
1546 behandeling van het tFL zijn hieronder nader uitgewerkt.

1547

1548 **Situatie 1: de patiënt is niet eerder behandeld voor het FL**

1549 Inductie met R-CHOP-21, 8x. Hier geldt dat autologe stamceltransplantatie als consolidatie geen
1550 overlevingsvoordeel geeft, alleen een langere progressie-vrije overleving. Indien een goede remissie
1551 wordt bereikt na R-CHOP hoeft deze dus niet gevolgd te worden door een consolidatie met autologe
1552 stamceltransplantatie (*Da Villa et al., J Clin Oncol 2013*).

1553 Argumenten om eventueel wel consolideren met hoge dosis chemotherapie en autologe
1554 stamceltransplantatie zijn: hoog LDH bij diagnose (subanalyses), als de rituximab niet gegeven kan
1555 worden in verband met toxiciteit of allergie, of als de progressievrije overleving erg belangrijk is (*expert
1556 opinion*).

1557

1558 **Situatie 2: de patiënt is eerder behandeld voor het FL**

1559 Inductie met R-CHOP-21 6x (of R-DHAP/R-VIM/R-DHAP indien patiënt al R-CHOP heeft gekregen),
1560 gevolgd door consolidatie met een autologe stamceltransplantatie.

1561 Indien er geen stamcellen gemobiliseerd kunnen worden, of er contraïndicaties zijn voor autologe
1562 stamceltransplantatie (leeftijd, orgaandysfunctie), kan een expectatief beleid worden gevoerd indien
1563 een complete remissie is bereikt na de inductietherapie.

1564 In deze situatie is consolidatie met radio-immunotherapie te overwegen gezien de goede resultaten die
1565 hiermee behaald zijn als monotherapie in tFL, bij voorkeur in studieverband (*expert opinion; Bernstein
1566 and Burack, Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2009; Casulo et al., Blood 2015; Wondergem et al.,
1567 Br J Haematol 2012*). Er is nog geen bewijs dat toevoeging van radio-immunotherapie aan de
1568 conditionering voor autologe stamceltransplantatie de overleving verhoogt.

1569

1570 **Situatie 3: de patiënt is refractair op inductie met R-CHOP of R-DHAP.**

1571 Autologe stamceltransplantatie is voor deze patiënten de enige kans op langduriger overleving. wel
1572 dient dan eerst salvage therapie te worden gegeven om een remissie te bereiken

1573

1574 *Referenties*

1575 Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the
1576 rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol. 2013;163(4):487-49

- 1577 Bernstein SH, Burack WR. The incidence, natural history, biology and treatment of transformed
1578 follicular lymphoma's. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2009;(vol ??):532-541.
- 1579 Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood
1580 2015;125(1);40-4
- 1581 Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for
1582 transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin
1583 Oncol. 2013;31(9):1164-1171
- 1584 Wongergem MJ, Zijlstra JM, de Rooij M, et al. Improving survival in patients with transformed B-cell non
1585 Hodgkin lymphoma: consolidation with 90Yttrium ibritumomab tiuxetan-BEAM and autologous stem
1586 cell transplantation. Br J Haematol 2012; 157(3): 395-397

1587 **Autologe stamceltransplantatie tFL (module)**

1588 **Uitgangsvraag:**

1589 Wat is de rol van autologe stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd folliculair
1590 lymfoom (tFL)?

1591 **Aanbeveling(en):**

1592 Autologe stamceltransplantatie dient te worden toegepast na succesvolle inductie bij alle patiënten
1593 met tFL die in het verleden al voorbehandeling hebben gehad voor het FL.

1594 Autologe stamceltransplantatie kan bij patiënten zonder eerdere voorbehandeling voor het FL ook
1595 overwogen te worden; vooral als geen rituximab kon worden gegeven.

1596 Autologe stamceltransplantatie is de enige kans op lange termijn overleving voor patiënten die
1597 refractair zijn op inductie therapie voor tFL.

1598 Autologe stamceltransplantatie kan in de tweede lijn van de behandeling van tFL worden toegepast als
1599 de patiënt recidiveert en eerder geen autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan.

1600 **Onderbouwing**

1601 **Inleiding:**

1602 Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de beste behandeling voor tFL, slechts
1603 retrospectieve studies en prospectieve cohortstudies. In het verleden zochten velen hun toevlucht tot
1604 consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie om de zeer matige
1605 overleving na chemotherapie alleen te verbeteren. Sinds het toevoegen van rituximab aan de
1606 inductiebehandeling van tFL is de prognose verbeterd. De plaats van autologe SCT in de behandeling
1607 van tFL moet daarom zorgvuldig bepaald worden.

1608 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	Autologe stamceltransplantatie na succesvolle inductie bij alle patiënten met tFL met een eerdere behandeling voor FL (<i>Ban Hoeffen et al., Br J Haematol 2013; Sarkozy et al.; J Clin Oncol 2016</i>)
B	Autologe stamceltransplantatie bij patiënten met tFL zonder eerdere behandeling voor FL,

	vooral in geval rituximab niet kan worden geven (<i>expert opinion (Casulo); daVilla et al., J Clin Oncol 2013; Ban Hoeffen et al., Br J haematol 2013; Eide et al., Br J Haematol 2011)</i>)
C	Autologe stamceltransplantatie bij patiënten die refractair zijn op inductie therapie, maar in remissie na salvage (R-)chemotherapie (<i>expert opinion</i>)
C	Autologe stamceltransplantatie bij recidief tFL na re-inductie als eerder geen autologe stamceltransplantatie is gegeven (<i>expert opinion</i>)

1609 **Samenvatting literatuur:**

1610 *Resultaten*

1611 Het is bekend dat tFL patiënten die eerder voor het FL zijn behandeld het slechter doen dan therapie-
1612 naïeve patienten (*Lerch et al., Ann Hematol 2015*). Up-front autologe stamceltransplantatie na
1613 inductiebehandeling van het tFL, kan de negatieve prognostische invloed van de eerdere behandeling
1614 doen verdwijnen; een 2 jaars OS van 83%, onafhankelijk van voorbehandeling, is in deze
1615 patieëntengroep beschreven (*Ban Hoeffen et al., Br J Haematol 2013; Sarkozy et al.; J Clin Oncol 2016*).

1616 Hoewel er geen studies zijn die immunochemotherapie wél of niet gevolgd door 'upfront' autologe SCT
1617 met elkaar vergelijken bij patiënten die niet eerder behandeld werden voor het FL, kan autologe SCT in
1618 deze situatie wel overwogen worden (*expert opinion, Casulo et al., Blood 2015; daVilla et al., J Clin
1619 Oncol 2013*). Da Villa et al. rapporteerden een beperkt voordeel m.b.t. progressievrije overleving (5
1620 jaars PFS 55% na autoloog en 40% na immunochemotherapie alleen), maar het voordeel voor algehele
1621 overleving is, hoewel significant, niet indrukwekkend (5 jaars OS 65% na autoloog en 61% na
1622 immunochemotherapie alleen). Vooral als rituximab niet gegeven kan worden in de inductie
1623 behandeling moet up-front transplantatie overwogen worden, aangezien autologe SCT wel een
1624 duidelijk overlevings voordeel gaf in het pre-rituximab tijdperk (*Eide et al., Br J Haematol 2011*).

1625 Er is nog geen bewijs dat toevoeging van radio-immunotherapie aan de conditionering voor autologe
1626 stamceltransplantatie de overleving verhoogt.

1627 *Referenties*

1628 Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the
1629 rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol. 2013;163(4):487-495

1630 Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood 2015;
1631 124(1):40-47

1632 Eide MB,Lauritzen GF, Kvalheim G et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for
1633 patients with histologically transformed B cell non Hodgkin lymphoma. A Norwegian multicenter fase 2
1634 study. BJH 2011;152:600-610

1635 Lerch K,Meyer AH, Strous A et al. Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular
1636 lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma ; a retrospective multicentre analysis.
1637 Ann Hematol 2015;94:981-988

1638 Sarkozy C, Trneny M, Xerri L et al: Risk factors and outcomes for patients with folliucular lymphoma
1639 who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial.
1640 J Clin Oncol 2016 ;34:2575-2582

1641 Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for
1642 transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin
1643 Oncol. 2013;31(9):1164-1171

1644 *bewijskracht literatuur*

1645 B, consistent

1646 **Zoeken en selecteren:**

1647 Er is geen systematische search verricht omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gedaan naar de
1648 plaats van autologe transplantatie bij het tFL. De werkgroep heeft de adviezen gebaseerd op gegevens
1649 uit retrospectieve analyses en prospectieve cohortstudies, en heeft daarbij gebruik gemaakt van 'expert
1650 opinion'.

1651 **Evidence:**

1652 Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

1653 **Overwegingen:**

1654 Gezien het beperkte voordeel bij patiënten die nooit eerder behandeld zijn voor het FL, is de werkgroep
1655 van mening dat er in principe geen plaats is voor autologe SCT in deze populatie. Het kan wel
1656 overwogen worden als rituximab niet kan worden gegeven in de inductie behandeling wegens toxiciteit
1657 of als progressievrije overleving erg belangrijk is. Omdat up-front autologe SCT het negatieve effect van
1658 eerdere behandeling van het FL op de overleving lijkt op te heffen, is autologe SCT voor deze
1659 patiëntengroep wel aangewezen. Hierbij dient het risico van transplantatie (co-morbiditeit etc) wel in
1660 overweging te worden meegenomen.

1661 De adviezen voor patiënten die niet in remissie komen door de inductie therapie voor het tFL, of die
1662 recidiveren na eerdere immunochemotherapie, zijn geëxtrapoleerd uit behandelrichtlijnen voor het
1663 DLBCL.

1664 **Allogene stamceltransplantatie tFL (module)**

1665 **Uitgangsvraag:**

1666 Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van getransformeerd folliculair
1667 lymfoom (tFL)?

1668 **Aanbeveling(en):**

1669 Er is geen rol voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn.

1670 Allogene stamceltransplantatie kan worden toegepast bij tFL dat recidiveert na eerdere autologe
1671 stamceltransplantatie.

1672 **Onderbouwing**

1673 **Inleiding:**

1674 De toxiciteit van allogene stamceltransplantatie is hoog. Er moet dan ook een zorgvuldige afweging
1675 gemaakt worden, tussen transplantatie gerelateerde morbiditeit (en mortaliteit) enerzijds en verwacht
1676 voordeel anderzijds.

1677 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	Geen rol voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na inductie in eerste lijn (<i>Casulo et al., Blood 2015; Da Villa et al., J Clin Oncol 2013</i>)
B	Allogene stamceltransplantatie kan worden toegepast bij getransformeerd FL dat

recidiveert na eerdere autologe stamceltransplantatie (<i>Doocey et al., Br J Haematol 2005; Wirk et al., Biol Blood marrow Transplant 2014; Wondergem et al., Bone Marrow Transplant 2014</i>)

1678 **Samenvatting literatuur:**

1679 *Resultaten*

1680 Allogene SCT heeft in meerdere studies in tFL geen voordeel boven consolidatie met hoge dosis
1681 chemotherapie en autologe SCT of chemo-immunotherapie alleen laten zien. Ban hoeffen et al. vonden
1682 een TRM van 44% en (mede daardoor) een 2 jaars overleving van 65%; lager dan de 74% na autologe
1683 SCT (TRM 7%) (*Ban-Hoeffen et al., Br J Haematol 2013*). Wirk et al. rapporteren ook een TRM van 41%
1684 met 5 jaars OS van 22% na allogene SCT en een TRM van 8% met een 5 jaars OS van 50% na autologe
1685 SCT (*Wirk et al., Biol Blood Marrow Transplant 2014*). Da Villa et al. rapporteerden een 5 jaars OS van
1686 46% (tegenover 65% na autologe SCT) en meldt een TRM van 23% (*Da Villa et al., Blood 2015*). Dit zijn
1687 geen gerandomiseerde studies; maar de uitkomsten laten wel een consistent beeld zien .

1688 Allogene SCT kan, indien toegepast bij tFL dat recidiveert (indolent en agressief) na eerdere autologe
1689 SCT en als er een goede remissie kan worden bereikt met re-inductie therapie, leiden tot een 5 jaars
1690 overleving van 50-70% (*Da Villa et al., J Clin Oncol 2013; Doocey et al., Br J Haematol 2005; Wondergem
1691 et al., Bone Marrow Transplant 2014*).

1692 *Referenties*

1693 Casulo C, Burack WR and Friedberg W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood 2015;
1694 125(1): 40-47

1695 Ban-Hoeffen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the
1696 rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol. 2013;163(4):487-495

1697 Doocey RT, Toze CL, Connors JM et al. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory
1698 aggressive histology non Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2005;131(2):223-230

1699 Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for
1700 transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin
1701 Oncol. 2013;31(9):1164-1171

1702 Wirk B, Fenske TS, Hamadani M et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B
1703 cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:951-959

1704 Wondergem MJ, Dijkstra FS, Visser OJ, et al. Allogeneic transplantation after reduced-intensity
1705 conditioning with fludarabine-CY for both indolent and aggressive lymphoid malignancies. Bone
1706 Marrow Transplant. 2014 Apr;49(4):513-8.

1707 *Bewijskracht van de literatuur*

1708 B, consistent

1709 **Zoeken en selecteren:**

1710 Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de rol van allogene stamceltransplantatie in de
1711 behandeling van tFL. Er werd daarom geen systematische search verricht. De werkgroep heeft de
1712 adviezen gebaseerd op gegevens van retrospectieve- en cohort studies. Ook werd gebruik gemaakt van
1713 'expert opinion'

1714 **Evidence:**

1715 Geen evidence tabellen omdat er geen systematische search werd verricht.

1716 **Overwegingen:**

1717 De werkgroep volgt de 'expert opinion' welke is gebaseerd is op retrospectieve analyses en
 1718 prospectieve cohortstudies; nl dat er geen rol is voor allogene stamceltransplantatie als consolidatie na
 1719 inductie in eerste lijn. Door de hoge morbiditeit en mortaliteit wordt elk voordeel betreffende minder
 1720 recidieven tenietgedaan. Wel ziet de werkgroep een plaats voor allogene SCT bij recidief tFL, vooral na
 1721 eerdere autologe SCT, omdat het in die situatie de enige kans is op lange termijn overleving.

1722 **Aanvullende maatregelen**

1723 In onderstaande paragrafen vindt u adviezen t.a.v.:

1724 - Hepatitis B en C

1725 - vitamine D suppletie

1726 **Hepatitis B en C**

1727 Opvlamming of reactivatie van hepatitis B virus (HBV) infectie is een potentieel ernstige complicatie bij
 1728 hematologische patiënten. De kans op reactivatie bij een bestaande HBV infectie, of doorgemaakte
 1729 HBV, is bij gebruik van Rituximab groot zonder gebruik van preventieve maatregelen.

1730 Voor start van de behandeling met rituximab dient HBV en HCV serologie verricht te worden. Adviezen
 1731 t.a.v. hepatitis B vindt u hieronder.

1732 Bij aanwijzingen voor een Hepatitis C infectie is het advies om patiënt te verwijzen naar een MDL
 1733 arts/ hepatoloog voor verdere begeleiding tijdens de behandeling met chemo-immunotherapie.

1734 **Hepatitis B virus (HBV)**

1735 Onderstaand vindt u mogelijke uitslagen van het serologisch onderzoek en de adviezen die daaruit
 1736 voortvloeien.

1737 Het is sterk aanbevolen bij aanwijzingen voor actieve of doorgemaakte HBV infectie een MDL arts/
 1738 hepatoloog te consulteren.

1739 Tabel 6. Overzicht van de interpretatie van veel voorkomende HBV test profielen:

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

1740

1741 **1. Actieve HBV infectie (HBsAg positief)**

- 1742 - Starten met antivirale therapie in samenspraak met MDL arts/ hepatoloog ongeacht het HBV-
 1743 DNA **tot minimaal 6 maanden** na staken chemotherapie (of immuunsuppressieve therapie).
- 1744 - Vervolg ALAT en HBV-DNA bij start van iedere cyclus.

1745 **2. Doorgemaakte HBV infectie**

1746 **a. HBsAg negatief en anti-HBs-antistoffen en anti-HBc-antistoffen positief**

1747 Anti-HBs-antistoffen vervolgen. Tevens uitgang HBV DNA bepalen.

1748 Men kan overwegen, wanneer het anti-HBs negatief geworden is, profylactisch te starten met
 1749 lamivudine, mits het HBV DNA niet aantoonbaar is of het beleid te volgen als onder b. Wanneer HBV-

1750 DNA aantoonbaar is (bv HBV DNA < 20 IU/mL), dan altijd starten met antivirale therapie in samenspraak
1751 met MDL arts/ hepatoloog.

1752 *b. HBsAg en anti-HBs-antistoffen negatief en anti-HBc-antistoffen positief (de z.g. "core positives")*

1753 Waarschijnlijk verlies van anti-HBs na doorgemaakte HBV infectie.

1754 Regelmatige controle op reactivatie van HBV is daarom aangewezen: HBV-DNA, HBsAg en
1755 transaminasen moeten bepaald worden met een frequentie van ten minste 1 maal per 3 weken.

1756 Men kan overwegen om profylactisch te starten met lamivudine, mits het HBV DNA negatief is (dus ook
1757 niet < 20 IU/mL). Onderzoek heeft laten zien dat HBV-DNA gemiddeld 2-3 weken vóór stijging van
1758 transaminasen detecteerbaar wordt. Zodra HBV-DNA en/of HBsAg aantoonbaar is moet antivirale
1759 therapie gestart worden (in samenspraak met MDL-arts/ hepatoloog).
1760 Behandeling kan bestaan uit:

1761 - tenofovir 245mg 1dd1

1762 - entecavir 0.5mg 1dd1

1763 Monitoring dient voortgezet te worden **tot 6 maanden** na de laatste gift chemo- en of immunotherapie.

1764

1765 *Referenties*

1766 Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive
1767 immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*.
1768 2009;113(14):3147–53.

1769 Ramssoekh D, Metselaar HJ, de Man RA. Reactivatie van hepatitis B door glucocorticoïde., *Ned Tijdschr*
1770 *Geneeskd* 2011;155:A3710

1771 Schipper EM, Brouwer JT, Brouwer RE. Acute hepatitis-B-virusreactivatie na R-CHOP-behandeling: een
1772 potentieel levensgevaarlijke aandoening. *Ned Tijdschr Hematol*. 2012;9(8):332–338.

1773 Takkenberg R, Zaaijer H, Cate D ten. Reactivatie van het hepatitis-B-virus bij patiënten met een
1774 hematologische maligniteit. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2009;153:1–6.

1775 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during
1776 anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209–20.

1777 EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-247.

1778 **Vitamine D**

1779 Recent is in meerdere cohorten vastgesteld dat een laag vitamine D geassocieerd is met een
1780 ongunstiger uitkomst in FL patiënten.

1781 Analyse van twee studiecohorten van onbehandelde FL patiënten (uit SWOG en LYSA/ PRIMA studies),
1782 liet een associatie zien tussen een laag vitamine D (resp < 20 ng/mL en < 10 ng/mL) en ongunstiger
1783 progressievrije en algehele overleving. Dit verschil was significant in de cohorten van de SWOG studies,
1784 maar net niet in het LYSA/ PRIMA cohort (*Kelly et al., J Clin Oncol 2015*).

1785 In een ander cohort van 642 FL patiënten die werden behandeld met immuunchemotherapie was een
1786 laag vitamine D (25(OH)D < 20 ng/mL) geassocieerd met een lagere 'event' vrije overleving, algehele
1787 overleving en lymfoomspecifieke overleving. In patiënten die andere behandelingen (dan
1788 immunochemotherapie) ondergingen of bij wie een afwachtend beleid werd gevoerd, was een vitamine
1789 D deficiëntie geassocieerd met een slechtere overleving (*Tracy et al., ASH 2016*).

1790 Er zijn nog geen data uit interventiestudies die aangeven dat dit negatieve effect overkomen kan
1791 worden d.m.v. suppletie. Totdat dergelijke gegevens beschikbaar zijn, is suppletie bij een
1792 behandelindicatie te overwegen als er een verlaagde waarde wordt gemeten. Patiënten uit de door de
1793 Gezondheidsraad geformuleerde risicogroepen, te weten 70-plussers, vrouwen 50-70 jaar, personen

1794 met een donkere huid en personen die weinig buitenkomen, dient sowieso vitamine D suppletie
1795 aangeboden te worden.

1796 *Referenties*

1797 Kelly JL, Salles G, Goldman B, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in
1798 Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. J Clin Oncol. 2015 May
1799 1;33(13):1482-90.

1800 Tracy SJ, Maurer MJ, Witzig TE, et al. Vitamin D Insufficiency Is Associated with an Increased Risk of
1801 Early Clinical Failure in Follicular Lymphoma. Blood 2016 128:1104

1802

CONCEPT

1803 Respons evaluatie

1804 Halverwege en aan het einde van de inductiebehandeling moet beeldvormend onderzoek worden
1805 verricht.

1806 Na afloop van (eerstelijns) behandeling wordt de respons bij voorkeur beoordeeld met een CT-scan
1807 conform de Lugano criteria 2014 en/of Cheson criteria 2007 (*Cheson et al., J Clin Oncol 2014; Cheson et*
1808 *al., J Clin oncol 2007*). Buiten studieverband is er geen plaats voor een FDG-PET-scan bij de eind
1809 evaluatie (zie volgende paragraaf).

1810 Bij patiënten met onvoldoende respons (minder dan PR op CT-scan), moet salvage behandeling
1811 overwogen worden.

1812 Patiënten met een partiële respons op de CT-scan na de inductiebehandeling kunnen in de
1813 onderhoudsfase alsnog een CR bereiken.

1814

1815 Interim evaluatie:

1816 - CT-hals-thorax-abdomen

1817 Eind evaluatie:

1818 - CT-hals-thorax-abdomen

1819 Optioneel:

1820 - Beenmergonderzoek, te herhalen als bij start positief (als niet herhaald, dan is de maximale
1821 respons formeel een PR)

1822 - Additionele FDG-PET scan (indien bij diagnose ook verricht; of bij een mixed response of
1823 verdenking op transformatie om biopsieplaats te bepalen)

1824 *Referenties*

1825 Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin
1826 and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *JCO 2014;32(27):3059-306.*

1827 Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *JCO 2007;25(5):579-58.*

1828 Rol FDG-PET in respons evaluatie (module)

1829 **Uitgangsvraag:**

1830 Is er een rol voor de FDG-PET scan in de respons evaluatie tijdens en na behandeling?

1831 **Aanbeveling(en):**

1832 Een FDG-PET scan is optioneel voor respons-evaluatie aan het einde van de behandeling (er dient bij
1833 voorkeur een uitgang FDG-PET scan beschikbaar te zijn).

1834 Er is geen plaats voor de FDG-PET scan in de interim respons-evaluatie.

1835 **Onderbouwing**

1836 *Inleiding:*

1837 De FDG-PET-CT scan is gevoeliger dan CT scan of conventioneel onderzoek in het vastleggen van de
1838 uitbreidbaarheid van de ziekte. Deze is dus ook sensitiever t.a.v. het vaststellen van residuale ziekte na

1839 afloop van de behandeling. Omdat de additionele bevindingen meestal geen implicaties hebben voor
1840 het beleid, is het de vraag of een FDG-PET-CT in alle gevallen zinvoller is dan conventioneel onderzoek.

1841 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	FDG-PET-scan responsevaluatie einde behandeling optioneel, niet verplicht (<i>Dupuis et al., J Clin Oncol 2012; Le Dortz et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; Lu et al., Ann Nucl med 2014; Luminari et al., Ann Oncol 2014; Luminari et al., Haematologica 2016; Trotman et al., J Clin Oncol 2011; Zinzani et al., Am J Hematol 2013</i>)
B	Geen FDG-PET-scan bij interim respons evaluatie (<i>Dreyling et al., Ann Oncol 2016; Freedman et al. Am J Hematol 2014; Adams et al., Ann Hematol 2016</i>).

1842 **Samenvatting literatuur:**

1843 *Resultaten*

1844 Tot nu toe zijn er geen studies waarin de waarde van 'end-of treatment' FDG-PET scan prospectief
1845 onderzocht is m.b.t. klinisch relevante eindpunten als progressievrije overleving of algehele overleving.
1846 Alle studies die tot nu toe gepubliceerd zijn, zijn retrospectieve analyses. Recent is er een systematische
1847 review verschenen waarin deze studies beschreven worden (*Adams et al., Ann Hematol 2016*). Uit deze
1848 analyse blijkt dat er weliswaar aanwijzingen zijn dat de 'end of treatment' FDG-PET scan voorspellend is
1849 voor progressievrije en algehele overleving, maar dat deze conclusie vanwege de matige kwaliteit van
1850 de beschikbare data nog niet definitief getrokken kan worden. Deze studies waren methodologisch niet
1851 ontworpen om de rol van de 'end-of treatment' FDG-PET scan te analyseren. Daarnaast gebruiken de
1852 studies verschillende beoordelingscriteria voor de FDG-PET scans, is er geen veel gevallen niet
1853 gecorrigeerd voor FLIPI score en worden in geen van de studies duidelijke en reproduceerbare
1854 'progressievrije overleving' criteria beschreven. Interventiestudies waarin de 'end of treatment' FDG-
1855 PET scan wordt gebruikt om het beleid op te bepalen zijn er nog niet.

1856 In deze analyse werd ook gekeken naar de voorspellende waarde van interim FDG-PET scans voor
1857 progressievrije en algehele overleving, maar daarvoor werden onvoldoende aanwijzingen gevonden.

1858 De studies uit deze analyse (en een later gepubliceerde studie) zijn samengevat tabel S2.

1859 *Referenties*

1860 Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in
1861 follicular lymphoma; a systemic review. *Ann Hematol* 2016;95:11-18

1862 Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical
1863 practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(5):v83-v90

1864 Dupius J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of FDG-PET response evaluation in patients with
1865 High-tumor Burden FL treated with immunochemotherapy: a prospective study from the groups études
1866 des lymphomes de l'adulte and GOELAMS, *JCO* 2012; 30(35):4317

1867 Freedman AS. CME information: follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and treatment. *Am J*
1868 *Hematol* 2014;89(4):429-436

1869 Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/ CT in follicular
1870 lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 37(12): 2307–2314

1871 Lu Z, Lin M, Downe P, et al. The prognostic value of mid- and post-treatment [(18)F]fluorodeoxyglucose
1872 (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2014
1873 28(8):805-11

1874 Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with
1875 follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL),
1876 Ann of Oncol 2014;25:442-447

1877 Luminari S, Galimberti S, Versari A, et al. Positron emission tomography response and minimal residual
1878 disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from
1879 the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. Haematologica. 2016 101(2):e66-8. Doi

1880 Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. PET-CT after induction therapy in highly predictive of patient
1881 outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA Trial Participants. JCO
1882 2011;29(23):3194

1883 Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Fludarabine-mitoxantrone-rituximab regimen in untreated
1884 intermediate/high-risk follicular non-Hodgkin's lymphoma: experience on 142 patients. Am J Hematol
1885 2013 88(11):E273-276

1886 Evidencetabel:

1887  [Tabel S2 'end of treatment' PET-CT.doc](#)

1888 ***Zoeken en selecteren:***

1889 Vanwege het ontbreken van vergelijkende studies werd geen systematische search verricht. Er is
1890 gebruikt gemaakt van internationale richtlijnen van de ESMO en NCCN (2016), aangevuld met een
1891 recent verschenen systematische review.

1892 ***Evidence:***

1893 Geen evidence tabellen omdat geen systematische search werd verricht. In tabel S2 wordt wel een
1894 overzicht gegeven van de studies die gebruikt zijn in de meta-analyse.

1895 ***Overwegingen:***

1896 De werkgroep is van mening dat, hoewel de beschikbare literatuur aantoont dat een FDG-PET scan aan
1897 het eind van de behandeling mogelijk een betere voorspellende waarde heeft voor (progressievrije)
1898 overleving dan conventioneel CT onderzoek, de FDG-PET scan vanwege het ontbreken van
1899 therapeutische consequenties géén verplicht onderzoek is in de respons-evaluatie aan het einde van de
1900 behandeling. Bij een getransformeerd folliculair lymfoom heeft een FDG-PET-scan aan het eind van de
1901 behandeling wel meerwaarde boven de CT-scan, omdat er in die situatie, zoals bij DLBCL, wel
1902 therapeutische consequenties aan de uitkomst verbonden zijn.

1903

1904

Follow-up

1905 De follow-up bij een FL is er op gericht om progressie van het FL en/ of een behandelindicatie vast te stellen. Beeldvormend onderzoek wordt niet routinematig verricht en moet alleen verricht worden als er klinisch verdenking op progressie is en er mogelijke behandelconsequenties zijn.

1906

1907

1908 Afhankelijk van de dynamiek van het FL dienen de controles elke 3-6 maanden plaats te vinden.

1909

1910 Tabel 7 geeft een overzicht van de aanbevolen controles (en frequentie) voor de follow-up van het FL

1911 Tabel 7. Follow-up FL

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

1912 *onverklaarde koorts, gewichtsverlies >10% in 6 maanden, nachtzweeten

1913 LDH=lactaat dehydrogenase, TSH= thyroïdstimulerend hormoon, CT=computed tomography,

1914 MRD=minimal residual disease

1915

1916

Verantwoording richtlijn FL 2017

1917

Authorisatiedatum en geldigheid:

1918 Uiterlijk in 2019 bepaalt het bestuur van de HOVON of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig
1919 wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn
1920 komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
1921 De HOVON is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van
1922 deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers
1923 van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerst-verantwoordelijke over relevante
1924 ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

1925

Samenstelling werkgroep:

1926 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een werkgroep ingesteld zie hiervoor de samenstelling
1927 van de werkgroep). De werkgroep leden zijn door HOVON of de betrokken wetenschappelijke
1928 verenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende één jaar aan de
1929 totstandkoming van de richtlijn.

1930 De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

1931 Inbreng patientenperspectief:

1932 In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon (Dhr. J.
1933 de Jong).

1934 Belangenverklaringen:

1935 De werkgroepleden en overige betrokkenen hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een
1936 (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of
1937 instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen kunt u bij
1938 het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen.

1939

Werkgroeplid	Belangen
Dr. S.H. Tonino (voorzitter)	Geen
Prof.dr. M.J. Kersten	Persoonlijke financiële belangen: honoraria voor het houden van presentaties voor Roche, Celgene, Millennium / Takeda, Novartis, Kkite pharma, BMS, Gilead Sciences, Mundipharma. Extern gefinancierd onderzoek: onderzoek gesponsord door Roche, Celgene, Millennium/Takeda, KWF
Dr. W. Deenik	Extern gefinancierd onderzoek: HOVON studies
Drs. W.B.C. Stevens	Geen
Drs. J.J. Wegman	Geen
Dr. M.J.	Extern gefinancierd onderzoek: Spectrum farmaceuticals financierde studie met

Werkgroeplid	Belangen
Wondergem	Zevalin
Prof. dr. D. de Jong	Nevenwerkzaamheden: Bestuurslid European Association for Hematopathology (onbetaald; bestuurslid van Vlissingen Lymfoomfonds (onbetaald; lid-beroepsgenoot regionaal medisch tuchtcollege Zwolle (betaald); associate editor Histopathology (betaald). Persoonlijke financiële belangen: adviescommissies Celgene, Takeda, BMS Reputatiemanagement: Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Hepatologie; president-elect European Association for Hematopathology.
Drs. J.A. Adam	Nevenwerkzaamheden (onbetaald): lid HOVON Imaging werkgroep
Dr. R.L.M. Haas	Geen
Dr. R.W.M. van der Maazen	Geen
Dhr. J. de Jong	Geen
Dr. R.B. Takkenberg	Reputatiemanagement: Dutch hepato and Cholangiocarcinoma Group (DHCG); werkgroep Parelsnoer HCC en cholangiocarcinoom Biobank

1940 **Methode ontwikkeling:**

1941 Voor de uitgangsvragen is waar mogelijk een systematische literatuursearch verricht door de
1942 werkgroepleden. In een aantal gevallen is afgezien van een systematische search met als mogelijke
1943 redenen: het ontbreken van voldoende gepubliceerde studies, de beschikbaarheid van recente
1944 internationale evidence-based richtlijnen of systematische reviews.

1945 **Werkwijze:**

1946 Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar
1947 gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline en Cochrane.
1948 Aanvullend werd gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde
1949 artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs.

1950 **Implementatie:**

1951 De conceptribrichtlijn is op 1 augustus 2017 voor commentaar aangeboden aan de leden van de
1952 Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de
1953 kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn
1954 te genereren. Circa [] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren
1955 werden vervolgens beoordeeld en eventueel verwerkt door de werkgroep.

1956 De werkgroep heeft de richtlijn op [...] inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie
1957 gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

1958 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van
1959 de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op
1960 factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Om het
1961 gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van
1962 de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- 1963 • Per mail naar de leden van de NVvH
1964 • Publicatie (link naar) richtlijn op website NVvH en HOVON
1965 • Integrale publicatie/toelichting in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
1966

1967 **Kwaliteitsindicatoren FL 2017**

1968 1. Kwaliteitsindicator diagnostisch proces

1969 Bij stadiëring van het FL wordt beeldvormend onderzoek middels een (diagnostische) CT-scan,
1970 eventueel in combinatie met een PET-scan, verricht.

1971 2. Kwaliteitsindicator behandeling

1972 De systemische behandeling van FL in de eerste lijn bevat tenminste een anti-CD20 antistof.

1973

CONCEPT

1974 Lijst gebruikte afkortingen

1975	AE	'adverse event'
1976	bijv.	bijvoorbeeld
1977	CAR T cellen	'chimeric antigen receptor'T cellen
1978	CR	complete respons
1979	DLBCL	diffuus grootcellig B cellymfoom
1980	ECG	electrocardiogram
1981	ESMO	European Society for Medical Oncology
1982	evt.	eventueel
1983	FDG-PET	fluorine-18 (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography
1984	FISH	Fluorescent in situ hybridization
1985	FL	folliculair lymfoom
1986	FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
1987	IF-RT	'involved field radiotherapy'
1988	IMRT	intensiteits gemoduleerde radiotherapie
1989	i.c.m.	in combinatie met
1990	i.v.	intraveneus
1991	ORR	'overall response rate'
1992	OS	'overall survival'
1993	PFS	'progression free survival'
1994	PR	partiële respons
1995	(R-)CVP	(rituximab), cyclofosfamide, vincristine, prednison
1996	(R-)CHOP	(rituximab), cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison
1997	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
1998	NRM	'non-relapse mortality'
1999	RIST	'reduced intensity conditioning stem cell transplantation'
2000	s.c.	subcutaan
2001	SCT	stamcel transplantatie
2002	TRM	'treatment related mortality'
2003	TTF	'time to treatment failure'
2004	TTNT	'time to next treatment'
2005	VMAT	volumetrische intensiteits gemoduleerde radiotherapie
2006	WHO	World Health Organisation
2007	W&W	watch & wait/ watchful waiting
2008		
2009		

2010

SORT grading

2011

Sort Grade A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence *

2012

Sort Grade B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *

2013

Sort Grade C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for

2014

studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening

2015

* Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom

2016

improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures immediate,

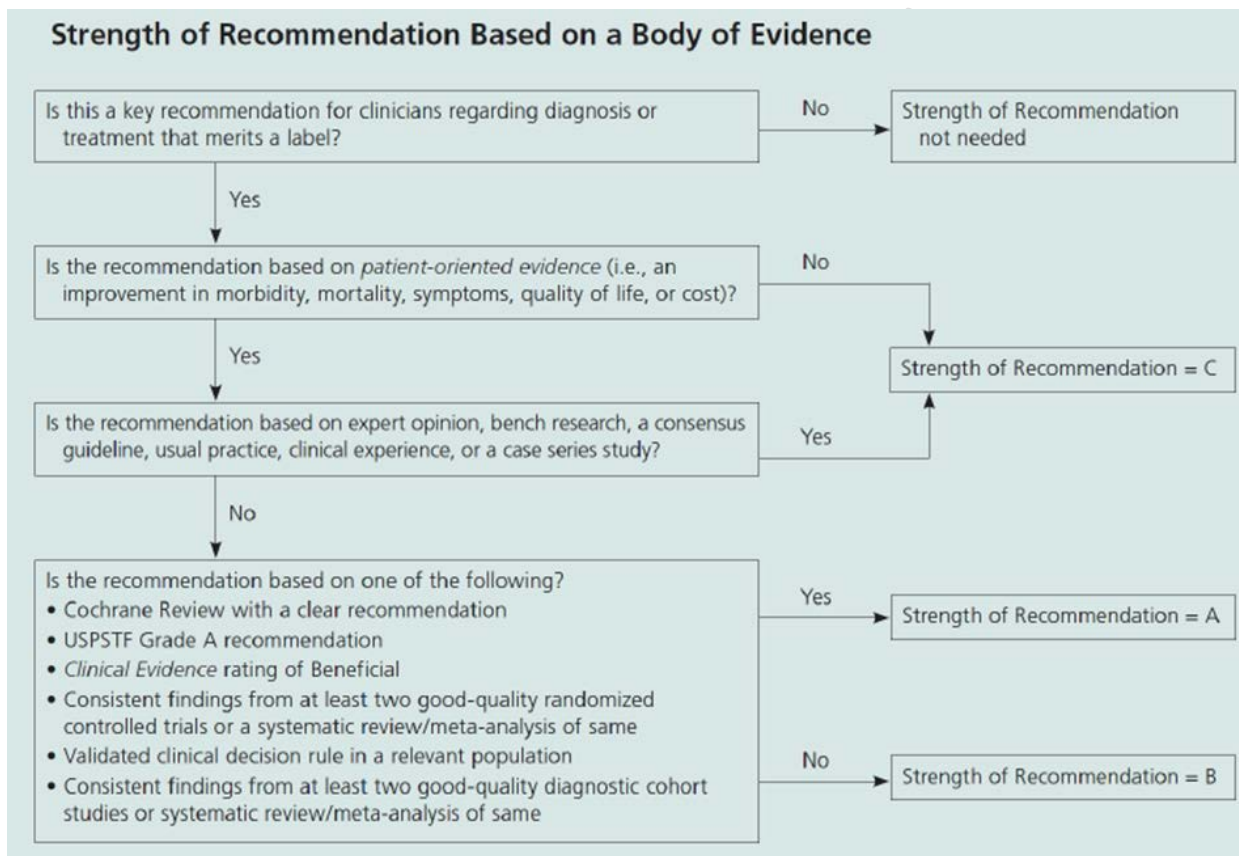
2017

physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes

2018

(e.g. blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).

2019



2020

Tabellen

Tabel S1

Studie	Med F-up	Graad/ FLIPI ≥ 3	Schema	Aantal FL	ORR/CR	TTF	OS	> ___graad neutropenie	>graad 3 infecties
Rummel Lancet 2013, ASH 2015	87 mnd	gr 1-2/ 47%	B-R (6)	139	93%/40%*	PFS: NR (22.1mnd -NR)	71.9% (10 jr)**	29%*	..*
			R-CHOP (6)	140	91%/30%*	PFS: 40.9 mnd (15.2 mnd -NR)	61.5 %(10 jr)**	69%*	...*
Federico J Clin Oncol 2013	34 mnd	gr 1-3a/ 37%	R-CHOP(6)+2R	165	93%/ 73%	62% (3 jr)	95% (3 jr)	50%	3%
			R-CVP (8)	168	88%/ 68%	46% (3jr)		28%	2.4%
Flinn Blood 2014	N/A	gr 1-2/ 46%	B-R (6)	148	>99%/30%	-	-	44%	8.6% [#]
			R-CHOP (6-8)	149	94%/25%	-	-	87%	5% [#]
			R-CVP (6-8)			-	-	56%	7% [#]
Marcus J Clin Oncol 2008	53 mnd	gr 1-3a/ 38%	R-CVP (8)	162	81%/ 41%	27 mnd	83% (4 jr)	24%	-
Hiddeman [§] Blood 2005, ASH 2008	58 mnd	gr 1-2/ 19%	R-CHOP (6-8)	222	97%/20%	65% (5 jr)	90% (5 jr)	63%	5%

* percentages hebben betrekking op totale studie populatie (n= 514; MZL, WM, MCL, FL (54%))

** percentage heeft betrekking op studiepopulatie (FL, MZL en WM, zónder MCL)

[#] percentages hebben betrekking op totale studie populatie (n= 435; indolent lymfoom en FL (70%))

[§] all responding patients received INF maintenance or consolidation with high dose therapy and autologous transplant

Tabel S2

Studie (jr)	Aantal pt	Behandeling (aantal pt)	OS	PFS	Aanpassing van de behandeling op geleide van de PET	Opmerkingen
Le Dortz (2010)	45	6 R-CHOP	NR	PET neg 48 mnd, PET pos 17,2 mnd (p<0,0001)	nee	
Trotman (2011)	122	6 R-CHOP + 2 R (103) 8 R-CVP (19)	42 mnd OS neg 97%, pos 79% (p=0,0011)	42 mnd PFS. neg 71% pos 33% (p<0,001)	nee	Subgroep van de PRIMA (LYSA)
Dupuis (2012)	119	6 R-CHOP (113) + 2 R (106)	2 jr OS neg 100% pos 88% (p=0,0128)	2 jr PFS neg 87% pos 51% (p<0,001)	nee	
Zinzani (2013)	142	R-FM (142)	NR	5 jr PFS neg 76% pos 42% (p=0,0024)	nee	56 patiënt hadden pre en post-behandeling PET-scan
Luminari (2014)	202	R-CVP (66), R-CHOP (62), R-FM (74)	NR	3 jr PFS neg 66% pos 35% (p<0,001)	nee	Subgroep van de FOLL05 trial waarvan 155 pre en post behandeling PET-scan (FIL)
Lu (2014)	57	6 R-CHOP (57) + R onderhoud (45)	PET neg 95 mnd PET pos 45 mnd (p<0,001)	PET neg 74 mnd PET pos 38 mnd (p=0,083)	nee	47 patiënt hadden pre en post PET-scan
Luminari (2016)	41	R-CVP (12), R-CHOP (13), R-FM (16)	-CVP5 jr PFS (HR 3,61, 95% CI 1,15-11,4, p=0.028)	nee	Subgroep van de FOLL05 trial pre en post behandeling PET-scan (FIL)	

Neg= negatief pos=positief NR= niet gerapporteerd