

Nieuwe Nederlandse richtlijn ‘Folliculair lymfoom’: een bekopte samenvatting voor de dagelijkse praktijk

New Dutch guideline ‘Follicular lymphoma’: a concise summary for daily practice

dr. S.H. Tonino^{1,2}, dr. M. Wondergem^{2,3}, drs. W. Stevens^{2,4}, dr. W. Deenik^{2,5}, drs. J.J. Wegman^{1,2} en prof. dr. M.J. Kersten^{1,2}, *namens de werkgroep ‘Richtlijn Folliculair Lymfoom 2017’*

SAMENVATTING

Recentelijk is de richtlijn ‘Folliculair lymfoom 2017’ geautoriseerd. Het folliculair lymfoom (FL) is een relatief zeldzame ziekte en de schaarste aan onderzoeksgegevens heeft ertoe geleid dat het beleid ten aanzien van diagnostiek en behandeling van het FL in Nederland per ziekenhuis kan verschillen. Deze richtlijn werd geïnitieerd vanuit de HOVON-lymfoomwerkgroep met als doel tot een meer uniform beleid in Nederland te komen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van het FL. Bij het tot stand komen van de richtlijn zijn afgevaardigden van verschillende specialismen betrokken geweest. De meeste aanbevelingen zullen niet direct tot een belangrijke wijziging in de dagelijkse praktijk leiden. Wel wordt de plaats van enkele nieuwe, recent beschikbaar gekomen middelen in de behandeling gedefinieerd. Ook wordt de rol van de FDG-PET-scan in de diagnostiek en responsevaluatie bediscussieerd.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:167-76)

SUMMARY

The Dutch guideline ‘Follicular Lymphoma’ was recently authorized. Follicular lymphoma (FL) is a relatively rare disease and due to a paucity of research data, differences in diagnostic guidelines and treatment algorithms are seen in Dutch hospitals. This guideline was initiated by the HOVON lymphoma working group with the aim to harmonize protocols for the diagnosis and treatment of FL. Representatives of various other specialties were involved in the formation of this guideline. Most recommendations will not immediately lead to a significant change in daily practice. The guideline does define the place of some novel treatment options. In addition, the role of FDG-PET in diagnosis and evaluation of response is defined.

INLEIDING

De incidentie van het folliculair lymfoom (FL) is over de afgelopen decaden toegenomen. Nauwkeurigere classificatie en toegenomen behandelingsmogelijkheden, vooral de introductie van de anti-CD20-antistof rituximab, hebben ertoe bijgedragen dat de overleving in de afgelopen jaren sterk is verbeterd. Nieuwe inzichten in de biologie van de ziekte, en vooral de rol van het micromilieu, hebben tot een heel

arsenaal aan nieuwe middelen geleid, die zich in verschillende stadia van ontwikkeling bevinden.

Het beschikbaar komen van nieuwe behandelingsmogelijkheden, de hiermee gepaard gaande stijgende kosten, en de behoefte aan uniform beleid in Nederland, zijn aanleiding geweest voor de HOVON/NVvH een ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het FL. Bij het opstellen van de richtlijn zijn ook vertegenwoordigers van de Neder-

¹afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ²HOVON lymfoomwerkgroep, ³afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ⁴afdeling Hematologie, Radboudumc, ⁵afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. dr. S.H. Tonino, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: s.h.tonino@amc.uva.nl Informatie over belangenverstrengeling is opgenomen in de verantwoording van de richtlijn (www.hematline.nl).

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, folliculair lymfoom, richtlijn

Keywords: diagnostics, follicular lymphoma, guideline, treatment

landse Verenigingen voor Radiotherapie en Nucleaire geneeskunde betrokken; de tekst werd tevens beoordeeld door een vertegenwoordiger van patiëntenorganisatie Hematon. De richtlijn is als eerste richtlijn beschikbaar op het nieuwe online platform voor richtlijnen, Hematline, van de Nederlandse Vereniging voor hematologie (NVvH). U vindt hier de belangrijkste aanbevelingen en een beknopte toelichting op de richtlijn; de volledige tekst is online te raadplegen (www.hematline.nl).

DIAGNOSTIEK

Het aanbevolen onderzoek bij diagnose is samengevat in Tabel 1.

PRIMAIRE DIAGNOSTIEK

Voor het stellen van de diagnose is een histologisch biopt noodzakelijk, bij voorkeur een volledige lymfeklier of extranodale afwijking óf een ruim incisiebipt.

Wanneer lymfeklieren of extranodale afwijkingen niet bereikbaar zijn voor excisie- of incisiebipt, worden meerdere echo- of CT-geleide dikkenaaldbipten, laparoscopische of endoscopische bipten geadviseerd.

Bij twijfel, of in geval van discrepantie tussen kliniek en histologie, verdient het de aanbeveling om een nieuw bipt te nemen, eventueel op geleide van een FDG-PET-scan.

Pathologen ontvangen in toenemende mate dikkenaaldbipten (14, 16G) van lymfeklieren en extranodale afwijkingen in plaats van hele excisies. Dit blijkt ook uit gegevens van opeenvolgende HOVON-studies (HO75, HO84, HO110, HO130) en betreft zeker niet alleen bipten bij diep gelegen lokalisaties of oudere patiënten, maar lijkt ook het gevolg van logistieke problemen (en toenemende terughoudendheid bij de betrokkenen) binnen ziekenhuizen.

Alleen als er differentiaaldiagnostisch hoge verdenking bestaat op een niet-hematologische maligniteit is een initiële cytologische punctie te verdedigen. Retrospectieve analyses laten zien dat cytologische puncties (maar ook naaldbipten) bij verreweg het grootste deel van de patiënten moeten worden gevolgd door een excisiebipt om het lymfoom te kunnen diagnosticeren en classificeren.¹ Vanwege onvoldoende representativiteit kan bovendien concordante transformatie vaak onvoldoende worden uitgesloten.

FL wordt geclassificeerd volgens de WHO-classificatie. Voor immunohistochemie verdient het de aanbeveling een gestandaardiseerd panel van markers te gebruiken, zodat hiermee ruime ervaring kan worden opgebouwd (zie richtlijn).

Translocatie-onderzoek met behulp van FISH en moleculaire diagnostiek naar BCL-2-translocaties wordt op indicatie verricht in differentiaaldiagnostisch moeilijke situaties.

TRANSFORMATIE

Met transformatie wordt het ontwikkelen van een agressief non-hodgkinlymfoom (NHL), meestal diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), bedoeld bij een patiënt met een (al eerder) vastgesteld FL. Symptomen die op transformatie kunnen wijzen zijn onder andere snelle groei, B-symptomen, hoog LDH en hypercalciëmie.

De diagnose wordt gesteld op basis van een histologisch bipt. Het biopteren van de klier met de hoogste FDG-opname op de FDG-PET-scan geeft de meeste kans op het aantonen van transformatie.²

STADIËRING

Het FL wordt gestadieerd volgens de Ann-Arbor -classificatie.³ Om de uitgebreidheid van de lymfadenopathie en eventuele orgaaninfiltratie vast te stellen is CT-onderzoek (met i.v. en oraal contrast) aanbevolen. Hoewel de recente richtlijn van de ESMO en de Lugano-classificatie 2014 gebruik van de FDG-PET-CT-scan voor start van de behandeling aanbevelen omdat deze de nauwkeurigheid van stadiëring verbetert, ontbreken gegevens over therapeutische consequenties van de additionele bevindingen op de FDG-PET nog.^{4,5} De werkgroep is daarom van mening dat er momenteel te weinig grond is voor het routinematig toepassen van een FDG-PET-scan bij diagnose, of voor start van een behandeling, met uitzondering van de onderstaande situaties.

INDICATIES PET-CT

Stadium I-II ziekte, voorafgaand aan in opzet curatieve radiotherapie.

Vermoeden op transformatie om de plaats van het bipt te bepalen.

Vóór behandeling dient ook beenmergonderzoek te worden verricht. Indien de CT-scan al minimaal een stadium III (of uitgebreid stadium II, niet in aanmerking komend voor radiotherapie) laat zien, de patiënt asymptomatisch is en (nog) geen behandeling behoeft, kan van beenmergdiagnostiek worden afgezien.

TABEL 1. Onderzoek bij diagnose.

Anamnese	B-symptomen*
Lichamelijk onderzoek	Algemeen lichamelijk onderzoek Performance status, lymfeklieren, lever, milt
Primaire diagnostiek	Histologisch (excisie)bipt lymfeklier voor morfologie en immunohistochemie - indien chirurgisch bipt niet mogelijk: naaldbiopen - indien verdenking transformatie: bipt uit meest FDG-avide lesie
Laboratorium	Bloedbeeld en differentiatie, evt. immuunfenotypering Kreatinine, leverenzymen, urinezuur, LDH; evt. IgA, IgG, IgM, M-proteïne, β_2 M Op indicatie: zwangerschapstest Serologie: hepatitis B, C; op indicatie HIV
Stadiëring	Beeldvorming - CT-hals/thorax/abdomen + bekken (diagnostisch; met i.v. en oraal contrast) - op indicatie (verdenking stadium I/II óf transformatie): FDG-PET-scan Beenmergonderzoek - aspiraats voor morfologie, evt. immuunfenotypering - bipt voor morfologie en immunohistochemie
Toxiciteit	ECG, echocardiografie/ejectiefractie (vooraf aan anthracyclines, stamceltransplantatie) Op indicatie: counseling fertiliteit bij jonge patiënten

*B-symptomen=onverklaarde koorts >38°C, gewichtsverlies >10% in zes maanden, nachtzweeten.

PROGNOSE

Om een inschatting te maken van de prognose wordt de FLIPI-score gebruikt ('Follicular Lymphoma International Prognostic Index', zie Tabel 2, pagina 171). De gereviseerde 'FLIPI2'-index en de recentere klinisch-genetische risicoscore 'M7-FLIPI' hebben de FLIPI-score in de praktijk nog niet vervangen.

BEHANDELING

Een minderheid van de patiënten (15-25%) presenteert zich met lokaal beperkte ziekte. De vraag is of er niet in nagenoeg alle gevallen sprake is van, al dan niet klinisch waarneembare, gedissemineerde ziekte. Dit onderstreept de noodzaak van zeer nauwkeurige stadiëring (inclusief FDG-PET-CT en beenmergonderzoek) bij vermoeden op stadium I-II ziekte. Indien bij stadium II sprake is van >2 aangrenzende lymfeklierregio's of twee niet-aangrenzende lymfeklierregio's (bijv. lokalisaties in beide oksels), is de kans op meer uitgebreide ziekte groot en dient er behandeld te worden volgens de aanbevelingen voor de hogere stadia. Vanwege de afwezigheid van solide gegevens met betrekking tot de optimale behandeling van het FL in de eerste lijn verdient het de voorkeur patiënten waar mogelijk in klinische studies te behandelen.

Voor de behandeling van FL graad 3b wordt verwezen naar de DLBCL-richtlijn; de hier gepresenteerde aanbevelingen betreffen FL graad 1-3a (zie Tabel 3, pagina 171).

**EERSTE LIJN
STADIUM I-II**

In afwezigheid van studies is de huidige standaardbehandeling radiotherapie in curatieve opzet. Een dosis van 24 Gy (12 x 2 Gy) is niet inferieur gebleken ten opzichte van hogere doses. Deze lage dosis en de moderne bestralingstechnieken maken de kans op blijvende nadelige effecten van de behandeling klein.

Als desalniettemin van in opzet curatieve radiotherapie wordt afgezien, zijn rituximab-monotherapie, 'watch and wait' (W&W) of palliatieve radiotherapie (IF-RT 2 x 2 Gy) mogelijke alternatieven.⁶

STADIUM III-IV

Voor patiënten met FL stadium III-IV (en uitgebreider stadium II) biedt conventionele therapie geen genezing. Daarnaast kent de ziekte vaak een fluctuerend beloop en wordt bij 10 tot 20% van de patiënten zelfs spontane regressie gezien. Dit maakt dat het moment van starten van de behandeling zorgvuldig moet worden overwogen. Ook zijn (progressievrije)

overleving en kwaliteit van leven minstens zo belangrijk als het bereiken van een complete respons.

'WATCH AND WAIT'

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

Drie gerandomiseerde studies, uitgevoerd vóór de introductie van rituximab, hebben aangetoond dat starten van de behandeling vroeg in de ziekte (in plaats van bij het ontstaan van symptomen) niet leidt tot verbetering van de (ziektespecifieke) overleving.⁷

Ook in een recentere studie waarin patiënten met asymptomatisch FL werden gerandomiseerd tussen W&W en behandeling met rituximab, was er geen verschil in overleving.⁸ De follow-up van deze en vergelijkbare studies is echter waarschijnlijk te kort om definitieve conclusies te kunnen trekken. Ook is nog onvoldoende bekend over de invloed van vroege behandeling met rituximab op de respons op latere behandeling met immuunchemotherapie.

FITTE SYMPTOMATISCHE PATIËNT

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

R-CHOP (6x) is een effectiever schema met betrekking tot respons en progressievrije overleving (maar niet algehele overleving) en is daarom te overwegen bij patiënten met een hoogrisicoprofiel (bijv. FLIPI 3-5) en bij wie een snelle respons gewenst is.

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

Toevoegen van rituximab aan chemotherapie heeft de uitkomst van de behandeling van het FL verbeterd, zowel wat betreft respons, als (progressievrije) overleving.⁹ Naast R-CVP wordt ook R-CHOP in Nederland in de eerste lijn toegepast. Er zijn geen onderzoeksgegevens die een keuze voor een van beide schema's op grond van klinische karakteristieken mogelijk maakt. Dit maakt ook dat het beleid in de praktijk per ziekenhuis kan verschillen. In de afgelopen jaren wordt bovendien R-bendamustine (vooral internationaal) steeds meer gebruikt in de eerste lijn.

De effectiviteit van R-CVP en R-CHOP ontloopt elkaar niet veel. Er is een duidelijk voordeel van R-CHOP boven R-CVP met betrekking tot kans op complete respons en progressievrije overleving, maar dit leidt niet tot een toename van de algehele overleving.^{10,11} R-CVP heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel, vooral wat betreft hematologische toxiciteit en cardiotoxiciteit. De werkgroep is dan ook van mening dat R-CHOP kan worden gereserveerd voor lymfomen met een hoog risico, zoals bijvoorbeeld een FLIPI >3 of een agressief beloop, omdat de winst in effectiviteit dan klinisch relevant kan zijn. Anthracyclines kunnen eventueel later worden ingezet, bijvoorbeeld als het lymfoom transformeert. R-bendamustine is in twee recente studies minstens zo effectief gebleken als R-CHOP; de respons op R-CHOP was in deze studies echter lager dan gewoonlijk is beschreven.^{12,13} Dit schema heeft mogelijk een gunstiger toxiciteitsprofiel, maar recentelijk is er naar aanleiding van de resultaten van de GALLIUM-studie zorg ontstaan over de veiligheid van R-bendamustine gevolgd door R-onderhoudshandeling (zie verder). Voorlopig is dan ook voorzichtigheid geboden. R-bendamustine kan als alternatief worden gebruikt bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met R-CHOP, maar een (relatieve) contra-indicatie hebben voor anthracyclines.

NIET-FITTE SYMPTOMATISCHE PATIËNT

Indien R-CVP niet haalbaar is, is zeker bij geringe ziektelast, rituximab-monotherapie een goed alternatief. Het meest gebruikte schema is 4 giften van 375 mg/m² à 1 week, al dan niet gevolgd door onderhoudsbehandeling (gedurende 8 tot 24 maanden). Het herhalen van de korte inductiekuur bij ziekteprogressie is een goed alternatief.^{8,14}

Bij hogere tumorlast kan chloorambucil aan rituximab worden toegevoegd.

Ook kan palliatieve radiotherapie met een lage bestralingsdosis van 2 x 2 Gy (4 Gy) worden overwogen.

TWEDE LIJN (EN VERDER)

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

TABEL 2. FLIPI-score.

Prognostische factor		Aantal punten		
Leeftijd >60 jaar		1		
Stadium III/IV		1		
Aantal klierstations >4*		1		
LDH >bovengrens normaalwaarde		1		
Hb <7,5 mmol/l		1		
Risicogroep	FLIPI-score	Patiënten (%)	OS 5 jaar (%)#	OS 10 jaar (%)#
Laag	0-1	36	90,6	70,7
Intermediair	2	37	77,6	50,9
Hoog	>3	27	52,5	35,5

*De volgende klierstations worden onderscheiden: cervicaal, axillair, mediastinaal/hilair/retrocruraal, para-aortaal/parailiacaal, coeliacus/mesenteriaal, inguinaal/femoraal, epitrochleair, popliteaal (zie ook stadiëring).
 # OS=overleving; NB deze percentages hebben betrekking op patiënten die werden behandeld vóór de introductie van rituximab, maar ook in recentere studies is de FLIPI-score onderscheidend gebleven.

TABEL 3. Initiële behandeling folliculair lymfoom.

Stadium I-II (met maximaal twee aangrenzende aangedane lymfeklierregio's)	
Curatieve intentie	Radiotherapie 24 Gy (12 x 2 Gy)
Indien geen curatieve intentie en asymptomatisch	'Watch and wait'
Indien geen curatieve intentie en symptomatisch	R-monotherapie Radiotherapie 4 Gy (2 x 2 Gy)
Stadium III-IV (en stadium II met grote tumorlast)	
Asymptomatisch	'Watch and wait'
Symptomatisch, fit en FLIPI 0-2	8 x R-CVP
Symptomatisch, fit en FLIPI 3-5 en/of snelle respons gewenst	6 x R-CHOP (alternatief 6 x bendamustine-R)
Symptomatisch, niet-fit	R-monotherapie R-chloorambucil Radiotherapie 4 Gy (2 x 2 Gy)

Indien een behandelindicatie ontstaat, is de sterke voorkeur te behandelen in studieverband (nu open: HOVON 110-studie). Vele patiënt- en ziektespecifieke factoren bepalen de optimale behandeling van recidief/refractaire FL, met als belangrijkste

eerdere behandeling en responsduur (zie Tabel 4, pagina 172). Het meest succesvolle regime (responsduur >12-24 maanden) kan worden herhaald (m.u.v. anthracyclines). Bij een korte responsduur op een eerdere behandeling kiest

TABEL 4. Behandeling recidief/refractair folliculair lymfoom.

Asymptomatisch	'Watch and wait'
Recidief met alleen lokale klachten of cosmetische bezwaren	Radiotherapie 4 Gy (2 x 2 Gy)
Recidief na >12-24 maanden	Herhaal meest succesvolle regime (CAVE antracycline-bevattende schema's)
Recidief <12-24 maanden	Kies 'niet-kruisresistent' schema Overweeg autologe stamceltransplantatie
Rituximab-refractair (geen PR of CR op 4 kuren R-chemo of recidief <6 maanden na R-chemo of R-onderhoud)	6 x obinutuzumab-bendamustine 6 x bendamustine-monotherapie Idelalisib (tot progressie)

TABEL 5. Aanbevolen follow-up folliculair lymfoom.

Onderzoek	Details	Jaar 1-2	>jaar 3
Anamnese	B-symptomen*	à 3 maanden	min. à 6 maanden
Lichamelijk onderzoek	Perifere klieren, milt en lever	à 3 maanden	min. à 6 maanden
Laboratorium-onderzoek	Hb, leukocyten (evt. differentiatie), trombocyten, LDH, kreatinine	à 3 maanden	min. à 6 maanden
	TSH (bij patiënt bestraald op de hals)	jaarlijks	jaarlijks
Beeldvorming	Echo abdomen bij abdominale lokalisatie	à 6 maanden optioneel	jaarlijks optioneel
	CT-hals-thorax-abdomen	alleen bij vermoeden op progressie	alleen bij vermoeden op progressie
	FDG-PET-scan	bij verdenking op transformatie	bij verdenking op transformatie
Aanvullend onderzoek	MRD-meting	alleen in studie	alleen in studie

*onverklaarde koorts, gewichtsverlies >10% in zes maanden, nachtzweeten.

men voor een 'niet-kruisresistent' schema, zoals CHOP na bendamustine. Ook F(C)-R kan worden overwogen als stamcelafereze in de toekomst geen mogelijkheid meer is. De vooruitzichten voor patiënten met een rituximab-refractair FL (>4 kuren van een rituximab-bevattend schema of een recidief/progressie binnen 6 maanden) zijn beperkt. Voor deze patiënten is naar aanleiding van de GADOLIN-studie

obinutuzumab in combinatie met bendamustine gevolgd door obinutuzumab-onderhoudsbehandeling geregistreerd. In vergelijking met bendamustine-monotherapie, gaf de combinatiebehandeling een vergelijkbare respons na inductiebehandeling (69% versus 63%), maar een significant betere progressievrije overleving (25 versus 14 maanden) en algehele overleving, waarbij in gedachten moet worden gehouden

dat alleen in de experimentele groep onderhoudsbehandeling (met obinutuzumab) werd toegepast.¹⁵

Een andere mogelijkheid voor patiënten met refractaire ziekte (op >2 lijnen) is idelalisib. Het responspercentage op dit middel is hoog.¹⁶ Recentelijk is echter gebleken dat het middel infectieuze en immuungemedieerde toxiciteit kent, vooral wanneer het vroeg in het ziektebeloop wordt gegeven. Extra voorzorg is dan ook nodig, zoals profylaxe tegen PJP en HSV/VZV en monitoring op CMV, neutrofielen en leverenzymen.

Ook een lage bestralingsdosis van 2 x 2 Gy (4 Gy) kan laagdrempelig worden aangeboden en zo nodig worden herhaald.

ONDERHOUD EN CONSOLIDATIE ONDERHOUDSBEHANDELING RITUXIMAB

Bij een respons op inductiebehandeling met immuunchemotherapie wordt onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende twee jaar aanbevolen, omdat het de progressievrije overleving verlengt.

Rituximab-onderhoudsbehandeling is sterk aanbevolen bij responsieve ziekte na tweedelijnsbehandeling, indien na de eerstelijnsbehandeling geen onderhoudsbehandeling is gegeven.

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

De PRIMA-studie heeft aangetoond dat rituximab-onderhoudsbehandeling (na een respons op immuunchemotherapie) resulteert in een aanzienlijk en significant voordeel in progressievrije overleving (na 6 jaar 42,7% versus 59,2%).¹⁷ Ook na behandeling van recidief/refractaire ziekte verbetert rituximab-onderhoudsbehandeling de progressievrije overleving (mediaan 3,7 jaar versus 1,3 jaar).¹⁸

Ook uit een recente meta-analyse (van negen studies bij 2.315 FL-patiënten) bleek een (progressievrij) overlevingsvoordeel voor rituximab-onderhoudsbehandeling (HR PFS 0,57; HR dood 0,79). Het overlevingsvoordeel was echter minder duidelijk na eerstelijnsbehandeling.¹⁹ Mogelijk is een recidief van ziekte niet altijd van klinisch belang en is tweedelijnsbehandeling effectief genoeg. De follow-up in de

gepubliceerde studies zou ook nog te kort kunnen zijn in verhouding tot de goede overleving van deze patiëntengroep. R-bendamustine wordt (zeker internationaal) steeds meer toegepast. De uitkomsten van de GALLIUM-studie geven enige zorg vanwege mogelijke oversterfte bij patiënten behandeld met bendamustine in combinatie met een anti-CD20-antistof.²⁰ Voorlopig is dan ook voorzichtigheid geboden in die situatie.

STAMCELTRANSPLANTATIE

Autologe stamceltransplantatie (SCT) kan worden toegepast bij recidief FL, vooral bij een recidief binnen 6 maanden na immuunchemotherapie, of meerdere recidieven binnen 2 jaar.

Allogene SCT kan worden toegepast bij meerdere (>2) recidieven, vooral als deze zich voordoen binnen 2 jaar na immuunchemotherapie.

Beschikbare biologische en genetische risicofactoren zijn onvoldoende om de keuze richting autoloog of allogene te sturen; de keuze hangt af van patiëntkarakteristieken en klinisch beloop, en moet op individuele basis worden gemaakt.²¹ Er zijn ook geen studies gepubliceerd waarin autologe en allogene SCT bij FL direct zijn vergeleken.

De optimale timing van autologe SCT is na/ter consolidatie van het eerste of tweede recidief, omdat het voordeel, vooral met betrekking tot PFS (met 20%) afneemt na >3 eerdere behandelingen.²² Bij minder dan drie voorbehandelingen kan een vijfjaars-PFS tot 70% worden bereikt.

Na drie of meer voorbehandelingen heeft allogene SCT de voorkeur. De beste resultaten worden behaald bij jongere patiënten met weinig bijkomende risicofactoren en chemosensitieve ziekte. Zelfs bij resistente ziekte kan een langdurige ziektevrrije overleving worden bereikt (beschreven zijn 32-66% na 3 jaar tot 85% na 5 jaar; zie richtlijn).

TRANSFORMATIE

Bij gebrek aan gerandomiseerde studies zijn aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van het getransformeerd FL (tFL) gebaseerd op gegevens uit retrospectieve studies en prospectieve cohortstudies.

BEHANDELING tFL

Als niet eerder is behandeld voor FL, is R-CHOP-21 (8x) de eerste keuze. Conform de DLBCL-richtlijn is onderhouds-

TABEL S1. Behandelingschema's.

Schema (aantal cycli)	Dosering
Mogelijkheden eerste lijn	
R-CVP (8 x, à 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1, cyclofosfamide 750 mg/m ² i.v. d1, vincristine 1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg) d1, prednison mg/m ² p.o. d1-5
R-CHOP (6 x, à 3 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1, cyclofosfamide [§] 750 mg/m ² i.v. d1, doxorubicine mg/m ² i.v. d1, vincristine 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v. d1, prednison 100 mg d1-5
R-bendamustine (6 x, à 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1, bendamustine 90 mg/m ² i.v. d1, 2
R-chloorambucil (6-12 x, à 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1, chloorambucil 10 mg p.o. d1-14 óf 10 mg/m ² p.o. d1-7
Rituximab-monotherapie (R-mono)	rituximab 375 mg/m ² d1,8,15,22, evt. gevolgd door onderhoudsbehandeling
Additionele mogelijkheden tweede lijn	
R-F(C) (6 x, à 4 weken)	rituximab 375 mg/m ² d1, fludarabine 40 mg/m ² p.o. d1-3, cyclofosfamide 250 mg/m ² p.o. d1-3
90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin)*	- trombocyten >150 x 10 ⁹ /l: 15 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max. van 1.200 MBq - trombocyten 100-150 x 10 ⁹ /l: 11 MBq [90Y] per kg lichaamsgewicht tot een max. van 1.200 MBq
Mogelijkheden bij refractaire ziekte	
Obinutuzumab-bendamustine (6 x, à 4 weken)	obinutuzumab 1.000 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
Idelalisib tot aan progressie	idelalisib 2 dd 150 mg p.o.
R-PECC	rituximab 375 mg/m ² d1, lomustine 80 mg/m ² p.o. d1, etoposide 100 mg/m ² p.o. d1-5, chloorambucil 8 mg/m ² p.o. d1-5, prednison 40 mg/m ² p.o. d1-5
(R)-DHAP-VIM-DHAP	Zie eigen schema
<p>[§] Cyclofosfamide kan ook oraal worden gegeven: 300 mg/m² d1-5.</p> <p>* Radio-immuuntherapie (Zevalin), tenzij meer dan 25% beenmerginfiltratie met folliculair lymfoom.</p> <p># Maatregelen bij idelalisib: PJP-profylaxe (bijv. cotrimoxazol 1 dd 480 mg, VZV/HSV-profylaxe (valaciclovir 2 dd 500 mg), klinische en laboratoriumcontrole op verschijnselen van CMV-infectie (indien CMV-serologie positief); de eerste 6 maanden ten minste elke 4 weken, controle neutrofielen; de eerste 6 maanden ten minste elke 2 weken, controle leverenzymen; de eerste 3 maanden ten minste elke 2 weken.</p>	

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Enkele belangrijke punten uit de nieuwe richtlijn 'Folliculair lymfoom' zijn:

- 1 Voor de diagnostiek van het folliculair lymfoom is een excisiebiopt nodig.
- 2 Een FDG-PET-scan hoeft niet routinematig te worden toegepast bij de diagnostiek van het folliculair lymfoom.
- 3 Er is geen 'standaard' eerstelijnsbehandeling; de keuze voor een behandelingschema hangt af van ziekte-en patiëntspecifieke factoren (en voorkeuren).
- 4 Onderhoudsbehandeling met rituximab is aanbevolen na succesvolle behandeling; in de eerste lijn, en indien in de eerste lijn achterwege gelaten, dan zeker in de tweede lijn.
- 5 Er zijn enkele nieuwe behandelingsmogelijkheden beschikbaar gekomen voor patiënten met refractaire ziekte.

behandeling met rituximab niet aanbevolen in de eerste lijn. Als eerder is behandeld voor FL, is inductie met R-CHOP (6x), of R-DHAP/R-VIM/R-DHAP indien al R-CHOP werd gegeven, aangewezen, gevolgd door consolidatie met autologe SCT.

Bij refractaire ziekte op re-inductiebehandeling met R-CHOP/R-DHAP is hoge dosis chemotherapie met autologe SCT na salvage inductietherapie (zoals voor DLBCL) de enige kans op langdurigere overleving.

STAMCELTRANSPLANTATIE

Vanwege het beperkte voordeel bij patiënten met tFL die nooit eerder zijn behandeld voor FL, is er geen plaats voor 'up-front' autologe SCT in deze populatie. Patiënten met tFL die eerder voor FL zijn behandeld, hebben echter een slechtere uitkomst na R-chemotherapie alleen, en consolidatie met autologe SCT na inductiebehandeling kan in deze groep de overleving verbeteren (tot een tweejaarsoverleving van 83%).²³

Vanwege hoge morbiditeit en mortaliteit is er geen rol voor allogene SCT in eerste lijn. Na eerdere autologe SCT biedt allogene SCT de enige kans op langetermijnoverleving, met, mits een goede remissie kan worden bereikt met re-inductie therapie, een vijfjaarsoverleving van 50-70%.²⁴

Zie de richtlijn voor het beleid bij patiënten bij wie transplantatie niet mogelijk is en de rol van radio-immunotherapie.

RESPONSEEVALUATIE

Het effect van de behandeling wordt tijdens en na afloop van de behandeling bij voorkeur beoordeeld met een CT-scan, conform de Lugano-criteria 2014 en/of Cheson-criteria 2007.^{3,5} Patiënten met minder dan een PR moeten worden beoordeeld voor 'rescue' behandeling. Patiënten met PR

kunnen converteren naar complete remissie ten tijde van de onderhoudsbehandeling.

Een 'end of treatment' FDG-PET-scan lijkt een betere voorspeller te zijn voor PFS, maar therapeutische consequenties zijn nog niet gedefinieerd.²⁵ Geadviseerd wordt alleen bij 'mixed' respons of verdenking op transformatie een FDG-PET-scan te verrichten.

Bij beenmergbetrokkenheid bij start zal een beenmergonderzoek moeten worden verricht om formeel een CR te kunnen vastleggen.

FOLLOW-UP

De follow-up bij FL is erop gericht om progressie en/of een behandelindicatie vast te stellen. Afhankelijk van de dynamiek van het FL dienen de controles elke 3-6 maanden plaats te vinden (zie *Tabel 5*, pagina 172). Er is geen plaats voor standaardbeeldvorming in de follow-up.

CONCLUSIE

De komst van nieuwe middelen zal de vooruitzichten voor patiënten met FL de komende jaren verder doen verbeteren. Deze meer gerichte middelen hebben als voordeel dat ze minder toxiciteit met zich meebrengen, hetgeen van groot belang is vanwege de (nu al) lange levensverwachting van patiënten met FL. Bovendien kunnen hierdoor kwetsbare patiënten beter worden behandeld. Ondanks deze ontwikkelingen kan het grootste deel van de patiënten echter nog niet worden genezen. Ook is de huidige kennis van de prognostische betekenis van patiënt- en ziektespecifieke factoren nog ontoereikend om 'personalized precision medicine' te kunnen toepassen. Er zijn dus nog voldoende uitdagingen om de zorg voor deze patiënten verder te verbeteren.

REFERENTIES

- Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, et al. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:245-51.
- Bodet-Mililin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008;93:471-2.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;25(Suppl 5):v83-90.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
- Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3368-75.
- Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9383):516-22.
- Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):424-35.
- Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003805.
- Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1506-13.
- Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, et al. Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD008909.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203-10.
- Flinn IW, Van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944-52.
- Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3096-102.
- Cheson BD, Trnený M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab maintenance prolongs overall survival compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: updated results of the GADOLIN study. *Blood* 2016;128:615.
- Gopal AK, Kahl BS, De Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008-18.
- Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2013;122:509.
- Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-8.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma - individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-25.
- Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunotherapy with obinutuzumab or rituximab in previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by chemotherapy regimen. *Hematol Oncol* 2017;35(S2):117-9.
- Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma working party. *Haematologica* 2013;98(7):1014-21.
- Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-71.
- Lerch K, Meyer AH, Strous A, et al. Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma; a retrospective multicentre analysis. *Ann Hematol* 2015;94:981-8.
- Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1164-71.
- Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma; a systemic review. *Ann Hematol* 2016;95:11-8.

ONTVANGEN 29 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 20 FEBRUARI 2018.

ALLE GEPUBLICEEERDE ARTIKELLEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.