

Het folliculair lymfoom in Nederland, 2014-2016

Landelijk rapport van het hemato-
oncologieregister van de Nederlandse
Kankerregistratie

juli 2019

Het folliculair lymfoom in Nederland, 2014-2016

Landelijk rapport van het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

Auteurs

Naam	Functie(s)	Affiliatie
Ir. M.A.W. Dinnessen	Junior onderzoeker	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. M. Brink	Postdoctoraal onderzoeker	Integraal Kankercentrum Nederland
C.H. Korf - van Vliet	Senior adviseur oncologische zorg en secretaris tumorteam hematologie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. M.C. Cardous - Ubbink	Adviseur registratie en onderzoek	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. P.J. Lugtenburg	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON-lymfomenwerkgroep	Erasmus MC Kanker Instituut
Prof. dr. M.J. Kersten	Internist-hematoloog en vicevoorzitter HOVON-lymfomenwerkgroep	Academisch Medisch Centrum
Dr. M.E.D. Chamuleau	Internist-hematoloog en secretaris HOVON-lymfomenwerkgroep	Vrije Universiteit Medisch Centrum
Prof. dr. N.M.A. Blijlevens	Internist-hematoloog en voorzitter NVvH	Radboudumc
Prof. dr. J.J. Cornelissen	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON	Erasmus MC Kanker Instituut
Dr. E.F.M. Posthuma	Internist-hematoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Prof. dr. C.A. Uyl - de Groot	Wetenschappelijk onderzoeker	instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
Dr. H.M. Blommestein	Wetenschappelijk onderzoeker	instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
H. Lomans	Voorzitter Hematon	Hematon
M. de Ruijter	Verpleegkundig specialist hematologie en voorzitter SIG hematologie	Spaarne Gasthuis Hoofddorp
Dr. O. Visser	Directeur Registratie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. A.G. Dinmohamed	Postdoctoraal onderzoeker en voorzitter tumorteam hematologie	Integraal Kankercentrum Nederland

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
1.1	Achtergrond	6
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	7
1.3	Meer achtergrondinformatie	7
2	Methoden	8
2.1	De Nederlandse Kankerregistratie	8
2.1.1	Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie	8
2.2	Patiëntselectie	9
2.2.1	Definitie van het folliculair lymfoom	9
2.3	Statistische methoden	9
2.3.1	Incidentie	9
2.3.2	Beschrijvende statistiek	9
2.3.3	Relatieve overleving	10
2.4	Disclaimer	10
3	Epidemiologie	11
3.1	Incidentie	11
3.2	Relatieve overleving	12
4	Diagnostiek	14
4.1	Stadiumverdeling	14
4.2	B-symptomen	14
4.3	Tumorgenetisch onderzoek	15
4.4	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	15
4.5	Andere diagnostische bevindingen	16
4.5.1	Hepatosplenomegalie	16
4.5.2	WHO-performance-score	17
5	Primaire behandeling	18
5.1	Stadium I-II	18
5.2	Stadium III-IV	19
5.2.1	Primaire behandeling stadium III-IV naar FLIPI	19
5.3	Onderhoudsbehandeling met rituximab	20
5.4	Best behaalde respons	20
5.4.1	Stadium I-II	20
5.4.2	Stadium III-IV	21
5.5	Studiedeelname	21
6	Nabeschouwing	22
6.1	Vervolg	23
7	Lijst met afkortingen	24
8	Referenties	25

1 Inleiding

Dit is de eerste landelijke rapportage over het folliculair lymfoom (FL) in Nederland. Het geeft inzicht in de incidentie, spreiding en overleving van FL in Nederland; diagnostische strategieën; de primaire behandeling en de resultaten ervan. Het draagt daarmee bij aan de verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van FL in Nederland.

De beschreven uitkomsten zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologische zorg (medisch specialisten, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, wetenschappelijke onderzoekers, kwaliteits- en beleidsmedewerkers en bestuurders van ziekenhuizen) als voor vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

1.1 Achtergrond

Non-hodgkinlymfomen zijn een heterogene groep van kwaadaardige nieuwvormingen die uitgaan van lymfoïdecellen, namelijk B- en T-lymfocyten, en 'natural killer' cellen. Het non-hodgkinlymfoom komt ongeveer 3.500 keer per jaar voor in Nederland. Het is een ziekte die met name mannen en oudere volwassenen treft. De 'WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues' telt circa veertig verschillende soorten non-hodgkinlymfomen die zeer divers zijn wat betreft ziektebeloop, presentatie in het lichaam en gevoeligheid voor behandeling.¹

Non-hodgkinlymfomen worden doorgaans onderverdeeld in twee hoofdgroepen, namelijk indolente en agressieve lymfomen. Het meest voorkomende type indolent non-hodgkinlymfoom in West-Europa is FL.² Dit ziektebeeld vindt zijn oorsprong in B-lymfocyten.³ In Nederland wordt de diagnose FL jaarlijks bij ongeveer 500 tot 600 patiënten gesteld.

FL heeft een inherente tendens om te transformeren naar een agressiever lymfoom, meestal een diffuus grootcellig B-cel lymfoom. Dit komt voor in ongeveer 30 tot 40% van de patiënten. Het beloop van FL is heterogeen en hangt samen met verschillende factoren, zoals leeftijd en uitgebreidheid (stadium) van de ziekte.³ Voor de risicoprofilering van FL wordt de 'Follicular Lymphoma International Prognostic Index' (FLIPI) gebruikt. Deze index is gebaseerd op: leeftijd, stadium, aantal betrokken klierstations, lactaatdehydrogenase (LDH) en hemoglobine.⁴

Nauwkeurigere classificatie, verbeterde diagnostiek en toegenomen behandelingsmogelijkheden hebben ertoe bijgedragen dat de overlevingskansen voor patiënten met FL aanzienlijk zijn verbeterd. Met name de introductie van rituximab — een monoklonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen — heeft een cruciale rol gespeeld in de paradigmaverschuiving rond de behandeling van FL.⁵⁻⁷

1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan als instrument worden gebruikt om te toetsen of richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van FL in de dagelijkse praktijk worden gevolgd en trends over tijd kunnen worden weergegeven. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van patiënten met kanker worden ontwikkeld op basis van resultaten die voortkomen uit gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies ('evidence-based'), opinies van experts ('consensus-based') en observationeel onderzoek. In deze richtlijnen wordt vastgelegd wat het belang is om behandeling af te stemmen op het individueel risicoprofiel. Vanwege nieuwe behandelingsmogelijkheden en de behoefte aan een uniform beleid, heeft HOVON medio september 2017 de eerste Nederlandse richtlijn voor het beleid rondom de diagnostiek en behandeling van FL gepubliceerd

Ten tijde van de diagnosejaren waar dit rapport betrekking op heeft (2014-2016) was er geen uniforme richtlijn in Nederland beschikbaar voor het beleid bij FL. Gegevens in dit rapport moeten dan ook niet worden geïnterpreteerd in de context van de richtlijn uit 2017.

Het doel van dit landelijk rapport is inzicht te verschaffen in de geleverde zorg aan patiënten met FL. Dit ter verdere verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van FL in Nederland. Het huidige rapport kan als een nulmeting worden beschouwd. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in:

- incidentie, spreiding en overleving van FL in Nederland (kankerepidemiologie)
- diagnostische strategieën
- primaire behandeling en de resultaten ervan

1.3 Meer achtergrondinformatie

Meer informatie over FL is te vinden via de websites van Hematon (www.hematon.nl) en Kanker.nl (www.kanker.nl). Hematon is de patiëntenorganisatie voor patiënten met bloed- of lymfklierkanker en mensen die een stamceltransplantatie (hebben) ondergaan. Daarnaast is Hematon een aanspreekpunt voor naasten van patiënten en stamceldonoren.

Kanker.nl is een initiatief van KWF Kankerbestrijding, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK), en vormt een gezamenlijk platform voor mensen die kanker hebben (gehad) en hun naasten waar zij betrouwbare medische en gezondheidsinformatie kunnen vinden, maar ook ervaringen met lotgenoten kunnen uitwisselen.

Specifieke informatie over diagnostiek en behandeling van FL volgens de vigerende, nationale richtlijn en experimentele behandelingen (trials) is te vinden via de website van stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland (HOVON; www.hovon.nl). HOVON houdt zich sinds 1985 bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelingen voor volwassen patiënten met kwaadaardige aandoeningen van bloed en lymfeklierweefsel.

2 Methoden

2.1 De Nederlandse Kankerregistratie

Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende kankerregistratie, de NKR, met betrouwbare, objectieve gegevens over incidentie, prevalentie, primaire behandeling, overleving en sterfte van alle kwaadaardige nieuwvormingen. Deze registratie wordt uitgevoerd en beheerd door IKNL. De belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR zijn het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), de Landelijke Medische Registratie (LMR) en de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ). Met ingang van 1 januari 2014 is de LMR definitief vervangen door de LBZ. Deze basisregistratie is in het bijzonder relevant voor de signalering van ziektebeelden zoals chronische lymfatische leukemie, waarbij bloedonderzoek in de huidige praktijk de meest gebruikte vorm van diagnostiek is. Daardoor is pathologisch anatomisch onderzoek niet meer per se nodig. Ook draagt de LBZ bij aan de signalering van hematologische maligniteiten, waarbij diagnoses worden bevestigd door middel van een beenmergaspiraats. Gegevens van de LBZ vormen hiermee een belangrijke bron voor de NKR, mede omdat beenmergaspiraats en bloedonderzoek niet zijn opgenomen in PALGA. Op basis van deze signaleringsbronnen wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.^{8,9}

Gegevens met betrekking tot geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadium, morfologie, topografie, lateraliseringswijze en primaire behandeling worden op gestandaardiseerde wijze verzameld uit de medische dossiers door gekwalificeerde datamanagers van IKNL. Zij werken volgens landelijke, uniforme regels die voortkomen uit richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de 'International Association of Cancer Registries' (IACR). Gegevens over de vitale status (leven, dood of emigratie) worden verkregen door jaarlijkse koppelingen met de Gemeentelijke Basisadministratie/Basisregistratie Persoonsgegevens.

2.1.1 Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

IKNL registreerde voor hematologische kankersoorten tot het diagnosejaar 2014 geen uitgebreide, gedetailleerde informatie over de toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën, en uitkomsten van diagnostiek (waaronder het risicoprofiel) en behandeling (zoals respons). Vanaf 2009 is ervaring opgedaan met een uitbreiding van de NKR voor hematologische maligniteiten, de zogeheten PHAROS-registratie (acroniem voor 'Population-based HAematological Registry for Observational Studies'). Voor deze registratie zijn in vier regio's (Noord- en Zuid-Holland, Zeeland en Noord-Brabant) naast de standaarddataset van de NKR additionele gegevens verzameld over diagnostiek en behandeling van een aantal hematologische kankersoorten.

Het doel van de PHAROS-registratie was gericht op het beter in kaart brengen van de geleverde hemato-oncologische zorg ter bevordering van de kwaliteit en doelmatigheid van deze zorg. De PHAROS-registratie vormde hiermee de basis voor het landelijk dekkende hemato-oncologieregister binnen de NKR.¹⁰ Dit register is operationeel vanaf 1 oktober 2014 en omvat alle hematologische maligniteiten met een diagnosedatum vanaf 1 januari 2014. In samenwerking met diverse HOVON-werkgroepen is van verschillende hematologische maligniteiten een itemset vastgesteld aan de hand waarvan (met volledig landelijke dekking) specifieke data op een uniforme wijze worden verzameld. Deze itemsets zijn te raadplegen via de website van het IKNL-tumorteam hematologie: <https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/hematologie>.

2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle nieuw gediagnosticeerde patiënten met FL geselecteerd die tussen 2014-2016 werden gediagnosticeerd en ten tijde van diagnose 18 jaar of ouder waren. Bij obductie ontdekte toevallsbevindingen werden uitgesloten van analyses (n = 26). Patiënten woonachtig in het buitenland ten tijde van de diagnose worden niet opgenomen in de NKR.

2.2.1 Definitie van het folliculair lymfoom

Patiënten met FL zijn gedefinieerd conform de 4^e editie van de 'WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues'. Hierbij wordt gebruik gemaakt van morfologiecodes 9690 (FL NOS), 9695 (FL-graad I), 9691 (FL-graad II) en 9698 (FL-graad III) van de 3^e editie van de 'International Classification of Diseases for Oncology' (ICD-O-3).

2.3 Statistische methoden

2.3.1 Incidentie

De jaarlijkse incidentiecijfers zijn berekend met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijdsopbouw op basis van de Europese standaardbevolking. Dit om een zuivere vergelijking te maken in verband met verschillende leeftijdsopbouw tussen de regio's in Nederland. Niet-gestandaardiseerde incidentiecijfers kunnen hoger uitvallen als in een regio relatief veel oudere personen wonen, aangezien kanker vaker voorkomt bij ouderen. Om die reden is het gebruikelijk om het incidentiecijfer te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw.

Voor dit rapport is gebruik gemaakt van incidentiecijfers die publiek beschikbaar zijn op de website van de NKR (www.cijfersoverkanker.nl). De website werd geraadpleegd in september 2018. Op 'Cijfers over Kanker' kunnen data worden bekeken en grafieken worden samengesteld over incidentie, prevalentie, sterfte en overleving naar het type kanker, periode van diagnose, leeftijd bij diagnose, geslacht en stadium. Zorgprofessionals die aanvullende informatie nodig hebben, kunnen cijfers op maat aanvragen bij IKNL conform de procedure 'gegevensaanvragen' (zie: <http://www.cijfersoverkanker.nl/wat-wordt-geregistreerd--14.html>).

2.3.2 Beschrijvende statistiek

Beschrijvende statistiek en frequenties zijn gebruikt om de resultaten te analyseren. De volgende spreidingsmaten zijn gebruikt om resultaten te presenteren: minimale, mediane en maximale waarde, en de interkwartielafstand. De interkwartielafstand is het verschil tussen het hoogste kwartiel (hoogste 25%) en het laagste kwartiel (laagste 25%) van een getallenreeks. Het laagste kwartiel wordt aangeduid met 25% en het hoogste kwartiel met 75%. De mediaan is het midden van de getallenreeks; minimaal en maximaal respectievelijk het laagste en hoogste punt van een getallenreeks. Verschillen in categoriale variabelen werden getoetst met behulp van de Chi-kwadraattoets of de Fisher's exacttoets, en verschillen in de mediaan met behulp van de Kruskal-Wallis-test. Het gehanteerde significantieniveau is 0,05 dat wil zeggen dat statistisch significante verschillen worden bereikt wanneer het significantieniveau (*P*-waarde) kleiner is dan 0,05.

2.3.3 Relatieve overleving

In deze rapportage wordt gebruik gemaakt van relatieve overleving. Relatieve overleving fungeert als een schatting voor kankerspecifieke overleving en reflecteert de overleving van kankerpatiënten na correctie voor de overleving van de algemene populatie met dezelfde leeftijds- en geslachtsverdeling.¹¹ De overlevingsduur is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van diagnose van FL en de datum van overlijden, de emigratiedatum of het einde van de follow-up (1 januari 2018), afhankelijk van wat het eerst optrad. De relatieve overlevingscijfers zijn weergegeven vanaf 1989, het startjaar van de NKR. De relatieve overleving met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) is berekend voor de perioden 1989-1995, 1996-2002, 2003-2008 en 2009-2016. Voor deze indeling is gekozen omdat rituximab in 2003 is geïntroduceerd voor de behandeling van patiënten met FL in Nederland. De relatieve overleving voor deze vier perioden zijn berekend voor drie leeftijdscategorieën 18-64 jaar, 65-74 jaar en ≥ 75 jaar.

2.4 Disclaimer

Dit rapport is met zorg samengesteld op basis van gegevens uit hemato-oncologieregister van de NKR. De gegevens zijn verzameld in Nederlandse ziekenhuizen via raadpleging van medische dossiers. Indien de verslaglegging in deze dossiers onvolledig was, dan zijn de beschikbare gegevens in de NKR eveneens onvolledig of ontoereikend. Het belangrijkste doel van dit landelijk rapport is inzicht te geven in de diagnostiek en eerstelijnsbehandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met FL in Nederland en waar nodig overleg en discussie te stimuleren. Vanwege de beschikbaarheid van een beperkte hoeveelheid data, konden in een aantal subgroepanalyses geen significante verschillen worden aangetoond.

De gegevens in dit rapport mogen worden gebruikt onder vermelding van:

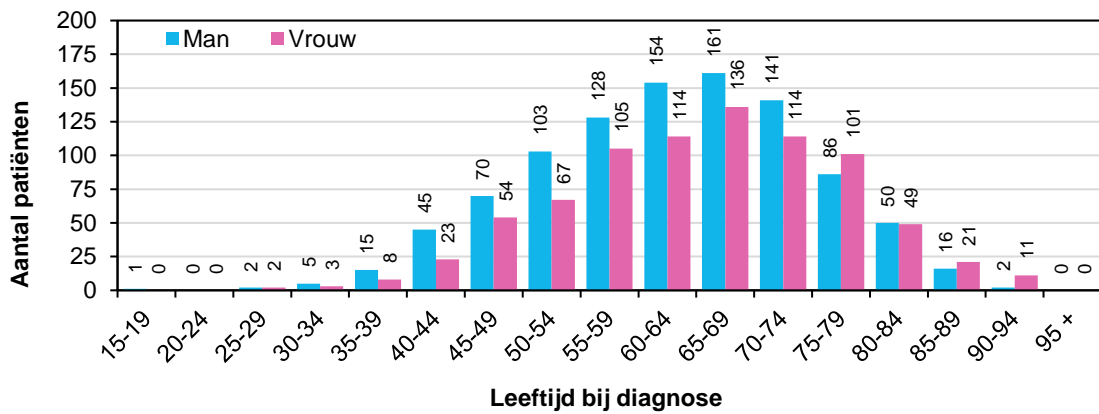
- Dinnessen MAW *et al.* Het folliculair lymfoom in Nederland, 2014-2016. Landelijk rapport van het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2019.

3 Epidemiologie

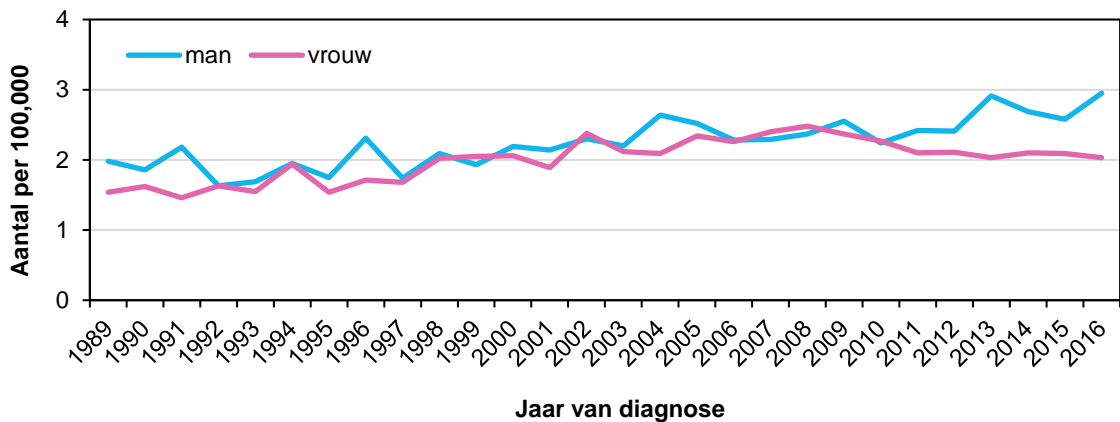
3.1 Incidentie

In totaal kregen 1.786 volwassenen in Nederland de diagnose FL, van wie 600 patiënten (33,6%) in 2014, 586 (32,8%) in 2015 en 600 (33,6%) in 2016. De mediane leeftijd bij diagnose was 64 jaar (spreiding, 55-72 jaar); 63 jaar voor mannen en 65 jaar voor vrouwen. De diagnose FL werd iets vaker gesteld bij mannen (n = 978; 54,8%) dan bij vrouwen (n = 808; 45,2%). Bijna de helft (46,2%) van de patiënten was 65 jaar of ouder (zie *Figuur 3.1* voor de leeftijdsverdeling). Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van FL was 2,5 per 100.000 personen in 2016. Sinds 1989 is de incidentie gestegen voor zowel mannen als vrouwen (zie *Figuur 3.2*). Een mogelijke verklaring is de toenemende vergrijzing en introductie van betere diagnostische technieken en ruimere toepassing hiervan. De incidentie steeg bij mannen van 2,0 in 1989 naar 3,0 per 100.000 in 2016. Bij vrouwen steeg de incidentie van 1,5 in 1989 naar 2,0 per 100.000 in 2016. Sinds 2009 lijkt de incidentie van vrouwen af te vlakken. De leeftijdsspecifieke incidentie bij mannen is het hoogst in de leeftijdsgroep 70-74 jaar (11,8 per 100.000; zie *Figuur 3.3*), terwijl dit bij vrouwen in de leeftijdsgroep 75-79 jaar is (10,4 per 100.000; zie *Figuur 3.3*).

Figuur 3.1 Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met FL in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen, 2014-2016.

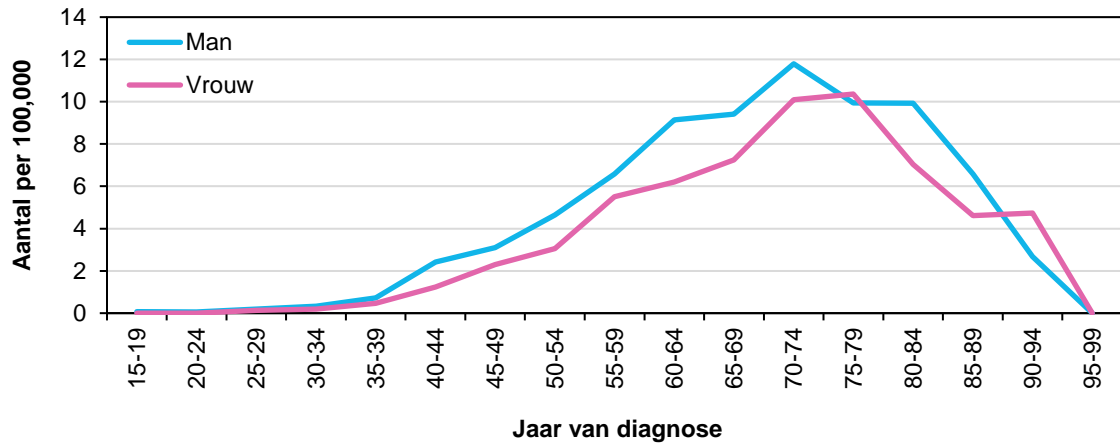


Figuur 3.2 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van FL in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2016. Bron: www.cijfersoverkanker.nl



Figuur 3.3

Leeftijdsspecifieke incidentie van FL in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen, per 100.000 inwoners, 2014-2016.

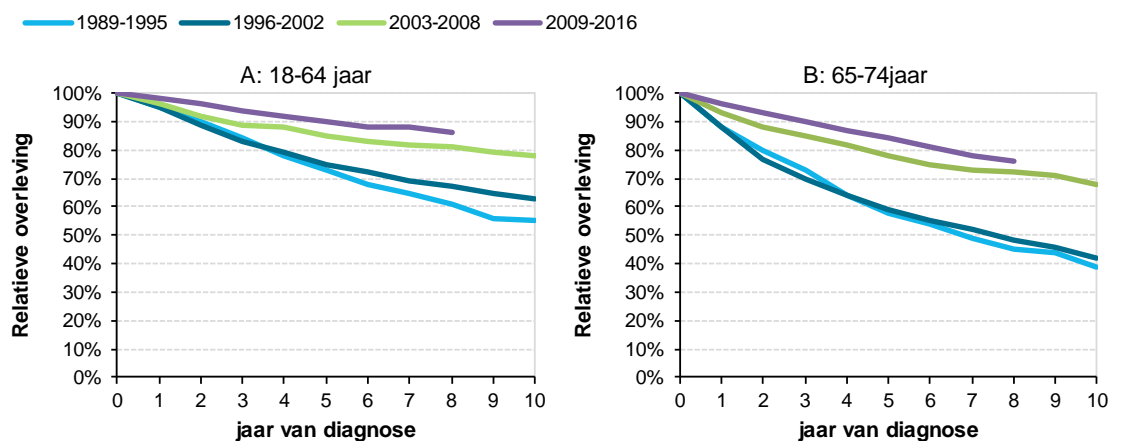


3.2 Relatieve overleving

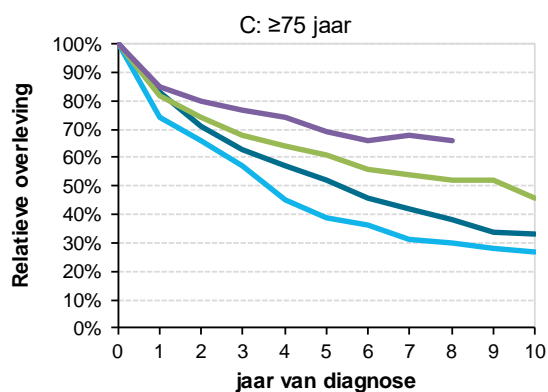
Zowel de 5-als de 10-jaars relatieve overleving is voor patiënten met FL tussen de 18 en 64 jaar gestegen sinds 1989 (zie *Figuur 3.4A*). De introductie van rituximab medio 2003 lijkt een positief effect te hebben op de overleving, met name op de lange termijn overleving, aangezien de overleving vooral vanaf 2003 gestaag begon te stijgen. Ook bij patiënten in de leeftijdscategorie 65-74 jaar (zie *Figuur 3.4B*) als bij ≥ 75 jaar (zie *Figuur 3.4C*) is de overleving toegenomen, met name vanaf 2003. De verwachting is dat deze trends zich de komende jaren voortzetten.

Figuur 3.4

Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met FL in Nederland naar leeftijd en periode van diagnose, 1989-2016.



Relatieve overleving (95% BI)					Relatieve overleving (95% BI)				
	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016		1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016
1-jaar	95 (93-96)	95 (94-96)	96 (95-97)	98 (97-99)	1-jaar	88 (85-91)	88 (85-91)	93 (91-95)	96 (95-97)
5-jaar	73 (70-76)	75 (73-77)	85 (83-87)	90 (89-92)	5-jaar	58 (53-63)	59 (55-64)	78 (74-81)	84 (81-87)
10-jaar	55 (52-58)	63 (61-66)	78 (75-80)	-	10-jaar	39 (34-45)	42 (37-47)	68 (63-73)	-



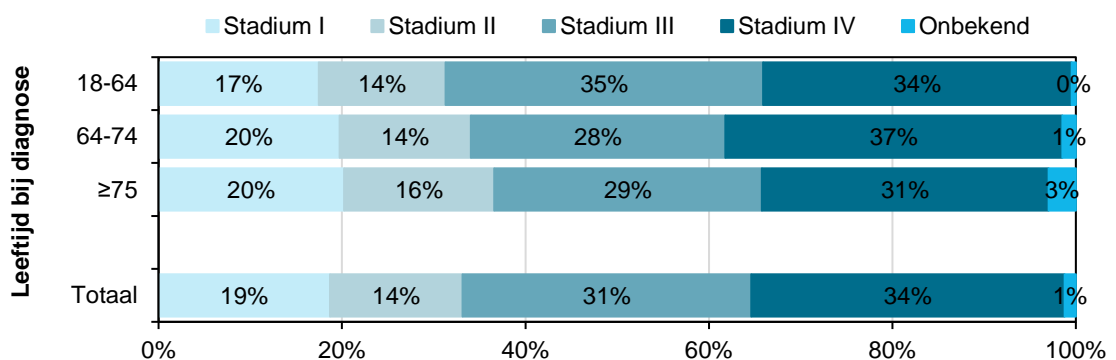
Relatieve overleving (95% BI)				
	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016
1-jaar	74 (68-79)	83 (78-87)	82 (77-86)	85 (82-88)
5-jaar	39 (31-46)	52 (46-59)	61 (54-68)	69 (63-75)
10-jaar	27 (18-37)	33 (25-42)	46 (37-56)	-

4 Diagnostiek

4.1 Stadiumverdeling

De stadiumverdeling van patiënten met FL is weergegeven naar leeftijd bij diagnose in *Figuur 4.1*. Het stadium was onbekend bij 22 (1,2%) van de 1.786 patiënten. De diagnose FL werd bij de meeste patiënten gesteld in het hoogste stadium, namelijk stadium IV (610 patiënten; 34,2%), gevolgd door stadium III, I en II bij respectievelijk 562 (31,5%), 334 (18,7%) en 258 (14,5%) patiënten. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de stadia in de leeftijdsverdeling ($P = 0,111$ zie *Figuur 4.1*) en de mediane leeftijd ($P = 0,070$).

Figuur 4.1 Stadiumverdeling zonder het aandeel 'onbekend' bij patiënten met FL in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.



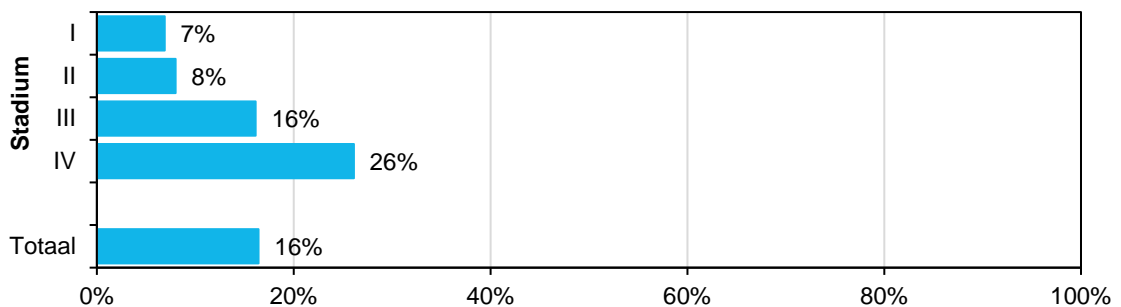
4.2 B-symptomen

Patiënten met FL kunnen zich presenteren met zogenaamde ziektegerelateerde B-symptomen:

- >10% gewichtsverlies binnen 6 maanden
- koorts boven de 38°C
- nachtelijk zweten

Bij 281 (15,7%) van de 1.786 patiënten met FL werd ten minste één B-symptoom bij diagnose geconstateerd. De overige patiënten hadden geen B-symptomen ($n = 1.428$; 80,0%) of de aanwezigheid daarvan was niet beschreven in het medisch dossier ($n = 77$; 4,3%). Hoe hoger het stadium, des te meer patiënten zich presenteren met B-symptomen ($P < 0,001$; zie *Figuur 4.2*).

Figuur 4.2 Relatie van stadium met B-symptomen bij patiënten met FL in Nederland, 2014-2016. Voor deze figuur zijn patiënten met zowel een onbekend stadium als onbekende B-symptomen uitgesloten ($n = 94$).



4.3 Tumorgenetisch onderzoek

Bij FL kunnen genetische afwijkingen aanwezig zijn in de lymfoïdecellen. Onderzoek naar onder meer de afwijkingen BCL-2 en BCL-6 zijn van prognostisch belang voor patiënten met FL. Tumorgenetisch onderzoek bij FL wordt vaak verricht met immunohistochemie, een techniek waarbij eiwitten worden aangekleurd op celniveau, fluorescentie in situ hybridisatie (FISH), een techniek waarbij specifieke chromosoom(delen) worden aangekleurd, of overige moleculaire diagnostiek.

Tumorgenetisch onderzoek werd uitgevoerd bij 1.364 (76,4%) van de 1.786 patiënten met FL op het moment van diagnose. Het aandeel patiënten waarin tumorgenetisch onderzoek is gedaan, steeg van 55,8% in 2014 naar 92,5% in 2016 ($P < 0,001$). Bij 559 van de 1.364 patiënten (41,0%) waarbij tumorgenetisch onderzoek werd uitgevoerd, was er sprake van zowel BCL-2 als BCL-6 overexpressie. Bij 352 patiënten (25,8%) was er sprake van BCL-2 overexpressie in afwezigheid van BCL-6 overexpressie. Bij 99 patiënten (7,2%) was er sprake van BCL-6 overexpressie in afwezigheid van BCL-2 overexpressie. Bij de overige 354 patiënten (26,0%) werd er geen of een andere afwijking gevonden.

Onderzoekstechniek

- Overexpressie van zowel BCL-2 als BCL-6 werd in 89,3% van de gevallen met immunohistochemie gevonden en in 3,0% met FISH-techniek gevonden.
- Aanwezigheid van BCL-2 overexpressie bij afwezigheid van BCL-6 overexpressie werd in 64,9% van de gevallen met immunohistochemie gevonden en in 25,0% van de gevallen met FISH-techniek.
- Aanwezigheid van BCL-6 overexpressie bij afwezigheid van BCL-2 overexpressie werd in 86,2% van de gevallen met immunohistochemie gevonden en in 6,5% met FISH-techniek.

4.4 Follicular Lymphoma International Prognostic Index

De FLIPI is een prognostisch model dat wordt gebruikt om het risicoprofiel van individuele patiënten met FL te bepalen.⁴ Risicofactoren volgens de FLIPI kunnen zijn:

- leeftijd boven 60 jaar
- stadium III-IV van de ziekte
- aantal betrokken klierstations >4
- lactaat dehydrogenase boven referentiewaarde
- hemoglobine < 7.5 mmol/l

Op basis van het aantal risicofactoren worden patiënten ingedeeld in de volgende risicoprofielen (hoe hoger het risico, des te ongunstiger de prognose):

- laag risico: 0 of 1 risicofactor
- intermediair risico: 2 risicofactoren
- hoog risico: 3, 4 of 5 risicofactoren

In *Tabel 4.1* zijn de componenten weergegeven die nodig zijn om de FLIPI-score te bepalen. Het stadium van de ziekte, betrokkenheid van meer dan vier klierstations, LDH-gehalte en hemoglobinegehalte is bij minder dan 6% van de patiënten onbekend. De leeftijd van de patiënt is in alle gevallen bekend.

Tabel 4.1

Verdeling van de componenten van de FLIPI bij patiënten met FL in Nederland, 2014-2016.

Risicofactor	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Leeftijd >60 jaar	679	38,0	1.107	62,0	-	-	1.786
Stadium III of IV	592	33,2	1.172	65,6	22	1,2	1.786
Aantal klierstations > 4 *	1.094	61,3	666	37,3	26	1,5	1.786
LDH > N **	1.360	76,2	324	18,1	102	5,7	1.786
Hemoglobine < 7,5 mmol/l	1.531	86,7	235	13,3	20	1,1	1.786

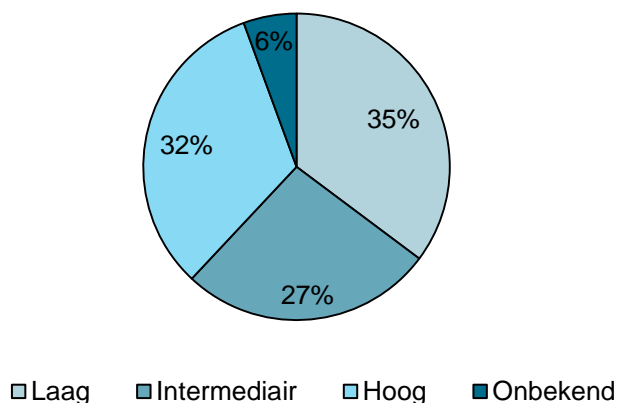
* de volgende klierstations worden onderscheiden: cervicaal, axillair, mediastinaal/hilair/retrocruraal; paraaortaal/parailiacaal; coeliacus/mesenteriaal; inguinaal/femoraal; epitrochleair; poplitea

** N=bovengrens van de normaalwaarde

Indien slechts één van de vijf risicofactoren onbekend was bij patiënten met een score van 0 op basis van vier 'negatieve' risicofactoren (= laag risico), dan werden deze alsnog beschouwd als patiënten met een laag-risico (0 of 1 risicofactor). Hetzelfde principe geldt voor patiënten met een score van ≥ 3 op basis van drie of vier 'positieve' risicofactoren (= hoog-risico). De FLIPI-score kon niet worden berekend bij 100 (5,6%) van de in totaal 1.786 patiënten. Het percentage patiënten met een 'onbekend' risicoprofiel is in diagnosejaar 2016 (n = 32; 5,3%) niet gedaald ten opzichte van diagnosejaar 2014 (n = 32; 5,3%). De verdeling over de FLIPI-scores was als volgt: 629 patiënten (35,2%) had een laag risicoprofiel, 478 (26,8%) een intermediair risicoprofiel en 579 (32,4%) een hoog risicoprofiel (zie *Figuur 4.3*).

Figuur 4.3

Verdeling van de FLIPI-scores bij patiënten met FL in Nederland, 2014-2016.

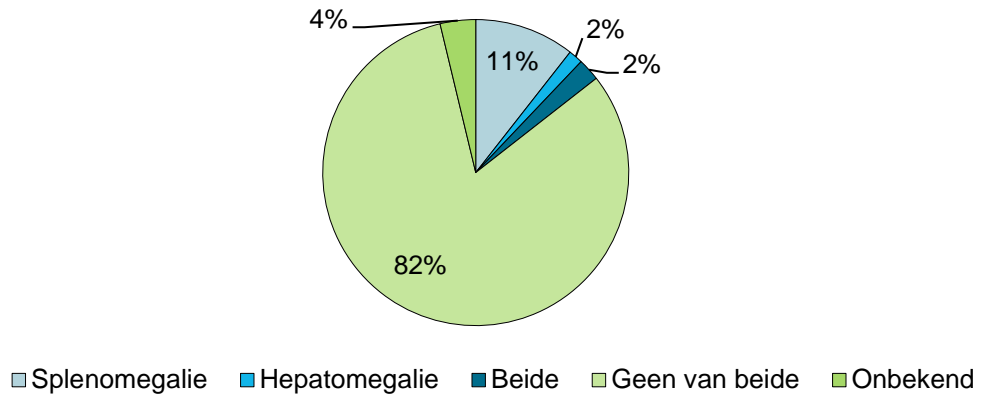


4.5 Andere diagnostische bevindingen

4.5.1 Hepatosplenomegalie

Figuur 4.4 laat de verdeling zien van hepatosplenomegalie bij patiënten met FL. Bij 14,5% van de patiënten was er sprake van hepato- en/of splenomegalie. Splenomegalie kwam het vaakst voor, namelijk bij 13,0% van de patiënten met FL (10,6% uitsluitend splenomegalie en 2,4% hepatosplenomegalie). Hepatomegalie kwam voor bij slechts 1,5% van de patiënten met FL.

Figuur 4.4 Verdeling hepatosplenomegalie bij patiënten met FL in Nederland, 2014-2016



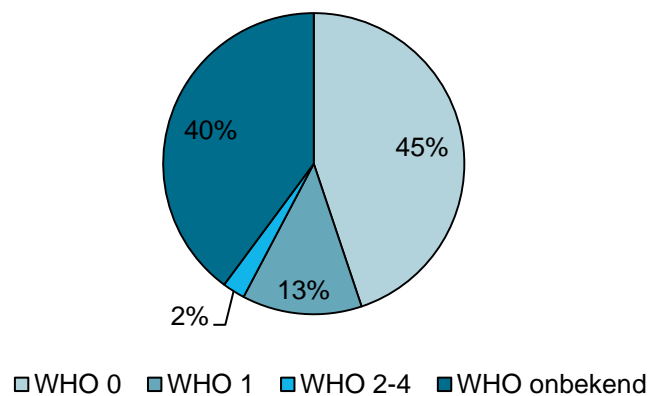
4.5.2 WHO-performance-score

De 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-performance-score genoemd, wordt gebruikt om op een schaal van 0 tot 4 aan te geven hoe het dagelijks functioneren is van een patiënt met kanker:

- WHO 0: normale activiteit, volop actief, min of meer zoals voor de ziekte.
- WHO 1: symptomatisch, maar ambulante; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.
- WHO 2: meer dan 50% van de tijd overdag ambulante, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken.
- WHO 3: meer dan 50% van de tijd overdag in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen.
- WHO 4: volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel.

De WHO-performance-score was onbekend voor 709 patiënten (39,7%). De verdeling over de WHO-performance-score was als volgt: 798 (44,7%) patiënten had een score van 0; 229 patiënten (12,8%) een score van 1; en 50 patiënten (2,4%) een score van 2, 3 of 4 (zie *Figuur 4.5*).

Figuur 4.5 Verdeling van de WHO-performance-score bij patiënten met FL in Nederland, 2014-2016.



5 Primaire behandeling

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de toegepaste eerstelijnsbehandeling naar stadium van de ziekte, namelijk stadium I-II en III-IV (zie *Tabel 5.1*). Voorts zijn patiënten met stadium III-IV ingedeeld naar het FLIPI-risicoprofiel, namelijk laag risico, intermediair risico en hoog risico (zie *Tabel 5.2*). De FLIPI-score kon niet berekend worden voor 38 (3,2%) van de 1.172 patiënten met stadium III-IV ziekte. Daarnaast zijn patiënten ingedeeld in drie leeftijdsgroepen, namelijk 18-64 jaar, 65-74 jaar en ≥ 75 jaar. Informatie over de aangeboden eerstelijnsbehandeling was beschikbaar voor alle patiënten met een bekend stadium. Patiënten met een onbekend stadium ($n = 22$) zijn uitgesloten van de analyses.

Gegevens over de eerstelijnsbehandeling in dit hoofdstuk hebben betrekking op de behandeling die binnen negen tot twaalf maanden na diagnose is gegeven. De categorie 'geen behandeling' omvat patiënten die geen behandeling hebben ontvangen door bijvoorbeeld weigering van de patiënt, de aanwezigheid van comorbiditeiten en patiënten die met een expectatief beleid opgevolgd zijn. Patiënten waarbij een expectatief beleid gehanteerd is, kunnen negen tot twaalf maanden na de diagnose mogelijk toch actief behandeld zijn.

Gegevens in dit rapport ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling dienen niet te worden geïnterpreteerd in de context van de meeste recente behandelrichtlijn (september 2017), omdat deze richtlijn nog niet beschikbaar was voor patiënten met FL gediagnosticeerd in 2014-2016.

Tabel 5.1 Overzicht van individuele eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met stadium I-II versus stadium III-IV in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014- 2016.

Stadium	Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
		18-64 jaar		65-74 jaar		≥ 75 jaar		N	%
		N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Stadium I-II	R-CVP	31	(11,0)	23	(12,2)	13	(10,6)	67	(11,3)
	R-CHOP	25	(8,9)	13	(6,9)	6	(4,9)	44	(7,4)
	Radiotherapie alleen	115	(40,9)	73	(38,3)	43	(35,0)	231	(39,0)
	Anders	9	(3,2)	5	(2,7)	8	(6,5)	22	(3,7)
	Geen behandeling	101	(35,9)	74	(39,4)	53	(43,1)	228	(38,5)
	Totaal	281	(100)	188	(100)	123	(100)	592	(100)
Stadium III-IV	R-CVP	229	(37,4)	158	(44,4)	69	(34,0)	456	(38,9)
	R-CHOP	73	(11,9)	44	(12,4)	11	(5,4)	128	(10,9)
	Radiotherapie alleen	3	(0,5)	4	(1,1)	6	(3,0)	13	(1,1)
	Anders	13	(2,1)	9	(2,5)	18	(8,9)	40	(3,4)
	Geen behandeling	295	(48,1)	141	(39,6)	99	(48,8)	535	(45,7)
	Totaal	613	(100)	356	(100)	203	(100)	1.172	(100)

5.1 Stadium I-II

De meeste patiënten met stadium I-II ziekte werden uitsluitend met radiotherapie behandeld ($n = 231$; 39,0%, zie *Tabel 5.1*). Het aandeel patiënten dat uitsluitend met radiotherapie werd behandeld nam af naar mate de leeftijd toenam. Ruim een derde van de patiënten ($n = 228$; 38,5%) werd niet behandeld. Het aandeel patiënten dat niet werd behandeld nam toe naar mate de leeftijd toenam. Ongeveer een vijfde van de patiënten kreeg een behandeling met R-CVP ($n = 67$; 11,3%) of R-CHOP ($n = 44$; 7,4%).

5.2 Stadium III-IV

Bijna de helft van de patiënten met stadium III-IV werd niet behandeld (n = 535; 45,7%). R-CVP was de meest gegeven behandeling aan patiënten met stadium III-IV (n = 456, 38,9%), gevolgd door R-CHOP (n = 128; 10,9%, zie Tabel 5.2).

5.2.1 Primaire behandeling stadium III-IV naar FLIPI

De meeste patiënten met stadium III-IV ziekte en een intermediair risicoprofiel volgens de FLIPI werden in eerste instantie niet behandeld (n = 225; 54,1%) of behandeld met R-CVP (n = 145; 34,9%). Van de patiënten met een hoog risicoprofiel volgens de FLIPI werden 260 patiënten (45,5%) met R-CVP behandeld, 201 patiënten (35,2%) niet behandeld; en 81 patiënten (14,2%) met R-CHOP. Naar mate de leeftijd toenam, leek het aandeel patiënten met een hoog risicoprofiel dat met R-CVP of R-CHOP behandeld werd af te nemen en het aandeel patiënten dat niet behandeld werd toe te nemen. Het aandeel patiënten van 75 jaar of ouder dat met R-CVP werd behandeld leek af te nemen metertijd (zie Figuur 5.1).

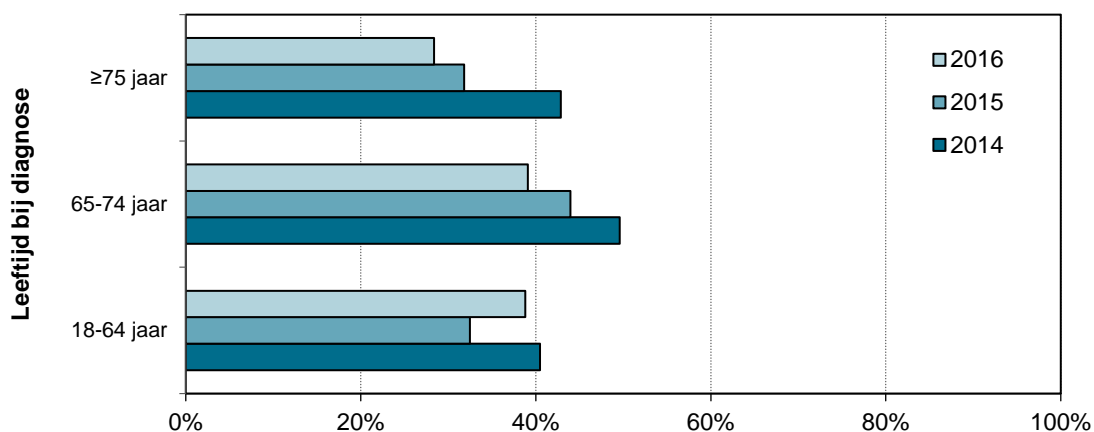
Tabel 5.2

Overzicht van individuele eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met stadia III-IV FL in Nederland naar FLIPI-score en leeftijd bij diagnose, 2014-2016.

FLIPI	Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
		18-64 jaar		65-74 jaar		≥75 jaar		N	(%)
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Laag	R-CVP	42	(28,6)	0	-	0	-	42	(28,6)
	R-CHOP	12	(8,2)	0	-	0	-	12	(8,2)
	Radiotherapie alleen	0	-	0	-	0	-	0	-
	Anders	3	(2,0)	0	-	0	-	3	(2,0)
	Geen behandeling	90	(61,2)	0	-	0	-	90	(61,2)
	Totaal		147	(100)	0	-	0	-	147
Intermediair	R-CVP	86	(33,1)	44	(45,4)	15	(25,4)	145	(34,9)
	R-CHOP	27	(10,4)	4	(4,1)	0	-	31	(7,5)
	Radiotherapie alleen	2	(0,8)	2	(2,1)	2	(3,4)	6	(1,4)
	Anders	3	(1,2)	2	(2,1)	4	(6,8)	9	(2,2)
	Geen behandeling	142	(54,6)	45	(46,4)	38	(64,4)	225	(54,1)
	Totaal		260	(100)	97	(100)	59	(100)	416
Hoog	R-CVP	96	(52,8)	110	(44,4)	54	(38,3)	260	(45,5)
	R-CHOP	31	(17,0)	39	(15,7)	11	(7,8)	81	(14,2)
	Radiotherapie alleen	0	-	1	(0,4)	3	(2,1)	4	(0,7)
	Anders	4	(2,2)	7	(2,8)	14	(9,9)	25	(4,4)
	Geen behandeling	51	(28,0)	91	(36,7)	59	(41,8)	201	(35,2)
	Totaal		182	(100)	248	(100)	141	(100)	571
Totaal	R-CVP	224	(38,0)	154	(44,6)	69	(34,5)	447	(39,4)
	R-CHOP	70	(11,9)	43	(12,5)	11	(5,5)	124	(10,9)
	Radiotherapie alleen	2	(0,3)	3	(0,9)	5	(2,5)	10	(0,9)
	Anders	10	(1,7)	9	(2,6)	18	(9,0)	37	(3,3)
	Geen behandeling	283	(48,1)	126	(39,4)	97	(48,5)	516	(45,5)
	Totaal		589	(100)	345	(100)	200	(100)	1.134

Figuur 5.1

De toepassing van R-CVP als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met stadium III-IV FL in Nederland naar leeftijd bij diagnose en periode van diagnose, 2014-2016.



5.3 Onderhoudsbehandeling met rituximab

Van de 523 patiënten die met R-CVP werden behandeld, kregen 287 (54,9%) een onderhoudsbehandeling met rituximab. Van de 172 patiënten die met R-CHOP werden behandeld, waren dit er 55 (32,0%). Het aandeel patiënten dat een onderhoudsbehandeling met rituximab kreeg, was vergelijkbaar in alle drie de diagnosejaren en voor stadium I-II vergeleken met stadium III-IV FL patiënten.

5.4 Best behaalde respons

In het hemato-oncologieregister van de NKR wordt de best behaalde respons van de eerstelijnsbehandeling vastgelegd zoals vermeld in het medisch dossier door de arts. Dit zijn de responsuitkomsten voor FL:

- CR complete remissie
- CRu onbevestigde complete remissie
- PR partiële remissie
- SD stabiele ziekte
- PD progressieve ziekte

In *Figuur 5.2* is het percentage best behaalde respons na R-CVP, R-CHOP en radiotherapie weergegeven naar stadium.

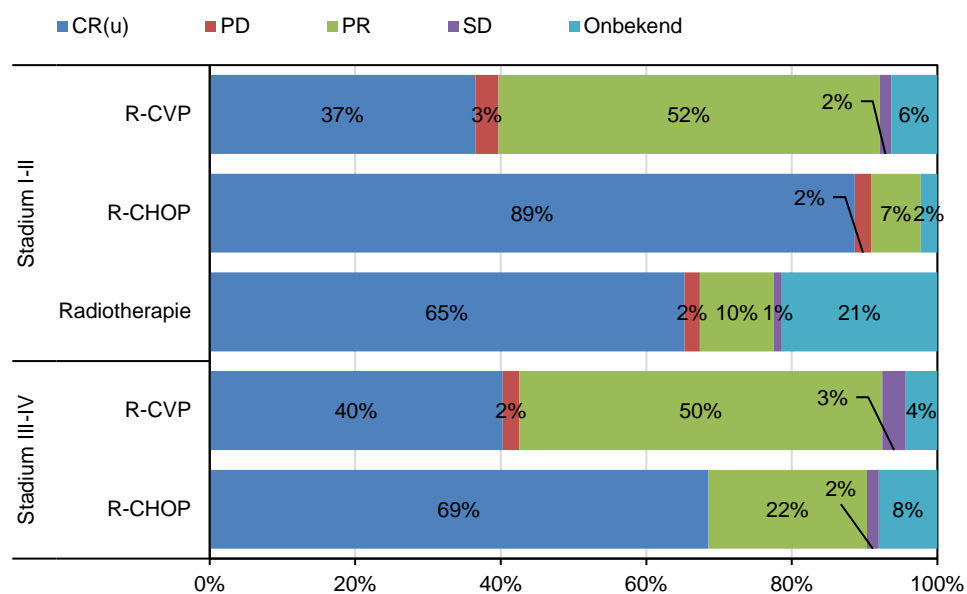
5.4.1 Stadium I-II

De meeste patiënten met stadium I-II ziekte die met R-CHOP of uitsluitend met radiotherapie werden behandeld hadden na de behandeling een CR(u). Het aandeel patiënten met dit respons was hoger na behandeling met R-CHOP (39 patiënten, 88,6%) dan na behandeling met radiotherapie (122 patiënten, 65,2%). Van de patiënten die met R-CVP werden behandeld, had 36,5% een CR(u) en 52,4% een PR als best behaalde respons na eerstelijnsbehandeling.

5.4.2 Stadium III-IV

De meeste patiënten met stadium III-IV ziekte die met R-CHOP werden behandeld, hadden een CR(u) als best behaalde respons na behandeling (85 patiënten, 68,6%). Van de patiënten die met R-CVP werden behandeld, hadden 176 patiënten (40,3%) een CR(u) en 218 patiënten (49,9%) een PR als best behaalde respons na eerstelijnsbehandeling.

Figuur 5.2 Percentage best behaalde respons na R-CVP, R-CHOP en radiotherapie bij patiënten met FL in Nederland naar stadium, 2014-2016.



5.5 Studiedeelname

In de diagnosejaren 2014-2016 waren geen HOVON-studies beschikbaar voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met FL.

6 Nabeschouwing

Dit is de eerste landelijke rapportage over het folliculair lymfoom (FL) in Nederland.

Epidemiologie

De gestandaardiseerde incidentie van FL is sinds 1989 gestaag gestegen in Nederland, met name bij mannen. Het is een ziekte die iets vaker bij mannen voorkomt en vooral ouderen treft. Onder de 40 jaar komt FL nauwelijks voor. Bij de meeste patiënten werd FL in stadium III-IV gediagnosticeerd. Stadiëring volgens Ann Arbor was mogelijk bij het grote merendeel van de patiënten. De overleving van patiënten met FL is aanzienlijk verbeterd sinds 1989, met name de langetermijnoverleving. Deze verbetering is hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan de introductie van rituximab medio 2003, aangezien de overleving vooral vanaf 2003 gestaag begon te stijgen.

Stadiëring volgens FLIPI

De FLIPI-score kon voor de meeste patiënten worden berekend (94,4%). Iets meer dan een derde van de FL-patiënten had een laag risicoprofiel op het moment van diagnose (35,2%), iets minder dan een derde had een intermediair risicoprofiel (26,8%) en de overige 32,4% had een hoog risicoprofiel volgens de FLIPI. In 2009 is de FLIP gereviseerd. De gereviseerde FLIPI (geheten FLIPI2) is gebaseerd op β 2-microglobuline, de diameter van de grootste lymfeklier, aanwezigheid van beenmerg betrokkenheid en het hemoglobinegehalte.¹² Ondanks dat de FLIPI2 mogelijk een beter vermogen heeft om patiënten in te delen in risicoprofielen, heeft het de oude FLIPI nog niet vervangen in de praktijk.¹³ Het serum- β 2-microglobulinegehalte wordt op dit moment niet vastgelegd in het hemato-oncologieregister van de NKR. Indien het testen hiervan in de behandelrichtlijnen voor FL wordt opgenomen, dan kan deze informatie tevens worden vastgelegd in het hemato-oncologieregister van de NKR om richtlijnadherentie te kunnen evalueren. Voorts kan de voorspellende waarde van de FLIPI2 worden geëvalueerd in een dagelijkse praktijk populatie.

WHO-performance-score

De WHO-performance-score was bij 39,7% van de patiënten met FL onbekend. In de meeste gevallen was er sprake van een goede performance status (WHO 0) op het moment van diagnose. Het betrekkelijk hoge percentage WHO-performance score dat ontbreekt, heeft mogelijk een relatie met de (manier van) statusvoering in ziekenhuizen. Een aanbeveling is de WHO-performance-score als standaard item op te nemen in het MDO-formulier.

Behandeling

Patiënten met stadium I-II ziekte werden voornamelijk met radiotherapie behandeld (39,0%). Iets minder dan een vijfde van deze patiëntengroep werd met R-CVP of R-CHOP behandeld en circa een derde werd niet behandeld. Naar mate de leeftijd toenam, werden minder patiënten met radiotherapie, R-CVP of R-CHOP behandeld en meer patiënten niet behandeld.

De meeste patiënten met stadium III-IV-ziekte werden met R-CVP of R-CHOP behandeld (38,9% en 10,9%), met name wanneer er sprake was van een ongunstig risicoprofiel volgens de FLIPI. Iets minder dan de helft van deze patiëntengroep werd niet behandeld binnen negen tot twaalf maanden na diagnose.

Onderhoudsbehandeling met rituximab

Meer dan de helft van de patiënten die met R-CVP werd behandeld, kreeg tevens een onderhoudsbehandeling met rituximab. Bij patiënten die met R-CHOP werden behandeld, was dit ongeveer een derde.

6.1 Vervolg

Gegevens over FL uit het hemato-oncologieregister van de NKR worden momenteel op regionaal niveau — na toestemming van de betrokken ziekenhuizen in de betreffende regio — gerapporteerd binnen regionale hematologische samenwerkingsverbanden in de vorm van een regiorapportage.¹⁴ De inhoud van een regiorapportage wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden (internist-hematologen) uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband. Op deze manier sluit de inhoud goed aan op specifieke vragen binnen de regio. Het doel van een regiorapportage is verschillen tussen ziekenhuizen zichtbaar en bespreekbaar te maken met betrekking tot inzet van diagnostiek en (uitkomsten van) behandeling, en verschillen tussen regio's ten opzichte van het landelijk niveau. Vervolgens kunnen regionaal afspraken worden gemaakt om verbeteringstrajecten in te zetten. Een regiorapportage lijkt — in ieder geval op dit moment — de meest effectieve manier van omgaan met NKR-data op regionaal niveau. Verbeteracties kunnen dan binnen een regio worden ingezet. Het op deze manier delen van data heeft een direct effect op de kwaliteitsverbetering van de zorg en een versterkend effect op de regionale binding.

Vanwege het betrekkelijk prille bestaan van het hemato-oncologieregister van de NKR, is het momenteel niet mogelijk eventuele praktijkvariatie tussen de diverse regio's op een relevante manier aan te tonen. Om die reden is er in dit rapport gekozen resultaten met betrekking tot uitkomsten over diagnostiek en behandeling alleen op landelijk niveau te presenteren.

Dit is de eerste landelijke rapportage over FL in Nederland. De impact van het huidige rapport op de zorg voor patiënten met FL kan effect sorteren bij patiënten gediagnosticeerd vanaf medio juli 2019, de publicatiedatum van dit rapport. Desalniettemin kunnen verbetering (ten opzichte van diagnosejaren 2014-2016) reeds in de diagnosejaren 2017-2018 op gang zijn gekomen. Derhalve kan dit rapport als een nulmeting worden beschouwd.

In 2017 heeft de HOVON de eerste Nederlandse richtlijn voor het beleid rondom de diagnostiek en behandeling van FL gepubliceerd.¹³ Vanaf diagnosejaar 2017 kan het hemato-oncologieregister van de NKR worden gebruikt om richtlijnadherentie te toetsen. Een update van dit rapport voor de diagnosejaren 2014-2017 wordt verwacht in het voorjaar van 2020.

7 Lijst met afkortingen

CHOP	Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison
CVP	Cyclofosfamide, vincristine en prednison
CR	Complete remissie
CRu	Onbevestigde complete remissie
FL	Follicular lymfoom
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
IACR	International Association of Cancer Registries
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
LDH	Lactaat dehydrogenase
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Hematologie
PD	Progressieve ziekte
PR	Partiële remissie
SD	Stabiele ziekte
WHO	World Health Organization

8 Referenties

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; **117**(19): 5019-5032. e-pub ahead of print 2011/02/09; doi: 10.1182/blood-2011-01-293050
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; **116**(19): 3724-3734. e-pub ahead of print 2010/07/29; doi: 10.1182/blood-2010-05-282632
3. Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best practice & research. Clinical haematology* 2018; **31**(1): 2-14. e-pub ahead of print 2018/02/18; doi: 10.1016/j.beha.2017.10.006
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; **104**(5): 1258-1265. e-pub ahead of print 2004/05/06; doi: 10.1182/blood-2003-12-4434
5. Junlen HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Linden O, Nilsson-Ehle H *et al.* Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia* 2015; **29**(3): 668-676. e-pub ahead of print 2014/08/26; doi: 10.1038/leu.2014.251
6. Becnel MR, Nastoupil LJ. Follicular Lymphoma: Past, Present, and Future. *Current treatment options in oncology* 2018; **19**(7): 32. e-pub ahead of print 2018/05/26; doi: 10.1007/s11864-018-0550-0
7. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *American journal of hematology* 2018; **93**(2): 296-305. e-pub ahead of print 2018/01/10; doi: 10.1002/ajh.24937
8. Schouten LJ, Hoppener P, van den Brandt PA, Knottnerus JA, Jager JJ. Completeness of cancer registration in Limburg, The Netherlands. *International journal of epidemiology* 1993; **22**(3): 369-376. e-pub ahead of print 1993/06/01;
9. Dinmohamed A, Huijgens P, Brink M, Posthuma E, Uyl-de Groot C, Blijlevens N *et al.* Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie: verleden, heden en toekomst. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2017; **14**(2): 55-63.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J *et al.* International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**(15): 3412-3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242
11. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *Journal of internal medicine* 2006; **260**(2): 103-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01677.x
12. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(27): 4555-4562. e-pub ahead of print 2009/08/05; doi: 10.1200/jco.2008.21.3991

13. Tonino SH, Wondergem M, Stevens W, Dennik W, Wegman JJ, Kersten MJ. Nieuwe Nederlandse richtlijn 'Folliculair lymfoom': een bekopte samenvatting voor de dagelijkse praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2018; **15**: 167-176.

14. Korf-Van Vliet CH, Brink M, Cornelissen JJ, Blijlevens NM, Dinmohamed AG. Regiorapportages: wat, hoe en waarom? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2018; **15**: 229-232.

Integraal Kankercentrum
Nederland
info@iknl.nl
www.iknl.nl

