

Het diffuus grootcellig B- cellymfoom in Nederland, 2014-2016

Landelijk rapport van het hemato-
oncologieregister van de Nederlandse
Kankerregistratie

juli 2019

Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014-2016

Landelijk rapport van het hematologisch register van de Nederlandse Kankerregistratie

Auteurs

Naam	Functie(s)	Affiliatie
Drs. M. Durmaz	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	7
1.1	Achtergrond	7
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	7
1.3	Diagnosejaren 2014-2016	8
1.4	Meer achtergrondinformatie	8
2	Methoden	9
2.1	Nederlandse Kankerregistratie (NKR)	9
2.1.1	Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie	9
2.2	Patiëntselectie	10
2.2.1	Definitie van DLBCL	10
2.3	Statistische methoden	10
2.3.1	Incidentie	10
2.3.2	Beschrijvende statistiek	10
2.3.3	Relatieve overleving	10
2.4	Disclaimer	11
3	Epidemiologie	12
3.1	Incidentie	12
3.2	Relatieve overleving	14
4	Diagnostiek	15
4.1	Stadiumverdeling	15
4.2	B-symptomen	15
4.3	Tumorgenetisch onderzoek	16
4.4	International Prognostic Index (IPI)	16
4.4.1	Indeling in risicoprofielen	16
4.4.2	Age-adjusted International Prognostic Index	18
4.5	Andere diagnostische bevindingen	19
4.5.1	Hepatosplenomegalie	19
5	Primaire behandeling van DLBCL	20
5.1	Primaire behandeling	20
5.1.1	Tijd van diagnose tot behandeling met R-CHOP	21
5.2	Aantal behandelingen met R-CHOP	21
5.2.1	Stadium I	21
5.2.2	Stadium II-IV	22
5.3	Best behaalde respons	23
5.3.1	Stadium I	23
5.3.2	Stadium II tot en met IV	24
5.4	Studiedeelname	24
6	Nabeschouwing	25
6.1	Vervolg	26
7	Lijst met afkortingen	27
8	Referenties	28

Bijlagen	29
B1 Toegepaste R-CHOP schema's	30
B2 Best behaalde respons	31

1 Inleiding

Dit landelijk rapport geeft inzicht in de geleverde zorg aan patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). Het draagt bij aan de verdere verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van DLBCL in Nederland. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in de incidentie, spreiding en overleving van DLBCL in Nederland (kankerepidemiologie); de diagnostische strategieën; de primaire behandeling en resultaten en de coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON-lymfomenwerkgroep zijn geformuleerd.

De beschreven uitkomsten zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologische zorg – medisch specialisten, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, kwaliteits- en beleidsmedewerkers, onderzoekers 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 non-hodgkinlymfoom is het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). Dit ziektebeeld, verantwoordelijk voor circa 40% van alle non-hodgkinlymfomen, wordt geschaard onder de agressieve lymfomen. DLBCL is qua presentatie, pathologie, ziektebeloop en behandeling zeer divers. Er zijn verschillende soorten DLBCL te onderscheiden, namelijk het primair DLBCL van het centraal zenuwstelsel, T-cel/histiocytenrijk DLBCL en het primair mediastinaal DLBCL. Het omvangrijkste type is het zogeheten 'DLBCL, not otherwise specified' (DLBCL NOS).

Het beloop van DLBCL is afhankelijk van diverse patiënt- en ziektegerelateerde karakteristieken, zoals leeftijd en uitgebreidheid (stadium) van de ziekte.² De standaardbehandeling van DLBCL beruiste voor het aanbreken van het derde millennium op het zogeheten CHOP-regime, bestaande uit cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison.³ In 2003 werd rituximab — een monoklonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen — in Nederland geïntroduceerd voor de behandeling van DLBCL in de dagelijkse praktijk.⁴ Dit middel heeft, in combinatie met CHOP, wereldwijd voor een paradigmaverschuiving gezorgd.^{5,6} Sinds rituximab een integraal onderdeel van het CHOP-regime (R-CHOP) is geworden, zijn de overlevingskansen voor patiënten met DLBCL aanzienlijk verbeterd.^{4,7-9}

1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan als instrument worden ingezet om te toetsen of richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van DLBCL in de dagelijkse praktijk worden nagevolgd. 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 behandeling af te stemmen op het individueel risicoprofiel.

Het doel van dit landelijk rapport is inzicht te geven in de geleverde zorg aan patiënten met DLBCL om op deze wijze bij te dragen aan verdere verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van DLBCL in Nederland. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in:

- incidentie, spreiding en overleving van DLBCL in Nederland (kankerepidemiologie)
- diagnostische strategieën
- primaire behandeling en resultaten
- coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON-lymfomenwerkgroep zijn geformuleerd

1.3 Diagnosejaren 2014-2016

In januari 2017 is voor de eerste keer een jaarrapportage gepubliceerd – op basis van data van het hematocologieregister van de NKR – met daarin cijfers over incidentie, diagnostiek en behandeling voor DLBCL.¹⁰ Dit rapport is een update van de in april 2018 verschenen jaarrapportage.¹¹ Informatie over diagnosejaar 2016 is toegevoegd aan de uitkomsten van diagnosejaren 2014 en 2015.

De meest recente richtlijn voor de behandeling van DLBCL is in april 2018 gepubliceerd (versie 2.0), namens de HOVON-lymfomenwerkgroep.¹² In dit rapport is echter de behandelrichtlijn van april 2014 van toepassing, aangezien de richtlijn van 2018 geen betrekking heeft op de diagnosejaren 2014-2016.

Naar aanleiding van de aandachtspunten die in eerdere rapportages aan de orde kwamen, wordt in deze rapportage specifiek gekeken naar ontwikkelingen in diagnosejaar 2016 ten opzichte van diagnosejaren 2014 en 2015:

- prognosticatie bij diagnose volgens de International Prognostic Index (IPI), in het bijzonder de registratie van de WHO-performance-score in het medisch dossier
- adequatere toepassing van R-CHOP-schema's volgens de behandelrichtlijn uit 2014, mits de sociale en klinische situatie van de patiënt dit toelaat

1.4 Meer achtergrondinformatie

Meer informatie over DLBCL 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). Het 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 DLBCL volgens de vigerende, nationale richtlijn en experimentele behandelingen (trials) is te vinden op 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 Nederlandse Kankerregistratie (NKR)

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 vaakst 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%.^{13,14}

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 maligniteiten tot het diagnosejaar 2014 geen uitgebreide, gedetailleerde informatie over de toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën, uitkomsten van diagnostiek (waaronder risicoprofiel) en uitkomsten van 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 maligniteiten.

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.¹³ 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 hemato-oncologie: <https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/hematologie>.

Het hemato-oncologieregister van de NKR is een instrument voor het meten en evalueren van incidentie, diagnostiek, inzet en uitvoering van behandeling(en), inclusief de uiteindelijke resultaten. Op deze manier kan het hemato-oncologieregister van de NKR blijvend bijdragen aan verdere optimalisatie van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een hematologische kankersoort.

2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle patiënten met DLBCL geselecteerd die tussen 2014 en 2016 werden gediagnosticeerd en die ten tijde van diagnose 18 jaar of ouder waren. Bij obductie ontdekte toevallsbevindingen werden uitgesloten, hoewel deze niet voorkwamen in de huidige populatie. Patiënten woonachtig in het buitenland ten tijde van de diagnose worden niet opgenomen in de NKR.

2.2.1 Definitie van DLBCL

Patiënten met DLBCL zijn gedefinieerd conform de 4^e editie van de 'WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues'. Hierbij wordt gebruik gemaakt van morfologiecode 9680 (= DLBCL NOS) van de 3^e editie van de 'International Classification of Diseases for Oncology' (ICD-O-3). Patiënten met een primair DLBCL van het centraal zenuwstelsel zijn niet opgenomen in dit rapport, omdat het een specifieke entiteit betreft met een andere behandelindicatie en prognose als die bij DLBCL NOS. Gegevens ten aanzien van de incidentie, primaire behandeling en overleving van het primair DLBCL van het centraal zenuwstelsel zijn eerder gepubliceerd.¹⁵

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 Nederland en overige Europese landen.

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 jaarrapportage 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.¹⁶ De overlevingsduur is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van diagnose van DLBCL en de datum van overlijden, de emigratiedatum of het einde van de studie (31 december 2017), afhankelijk van wat eerst optrad. De relatieve overlevingscijfers zijn weergegeven vanaf 1989, het startjaar van de NKR. De relatieve overleving 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 DLBCL 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 geven in de diagnostiek en eerstelijnsbehandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met DLBCL in Nederland; en waar nodig overleg en discussie te stimuleren. Vanwege de beschikbaarheid van een beperkte hoeveelheid data, konden in een aantal subgroep analyses geen significante verschillen worden aangetoond.

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

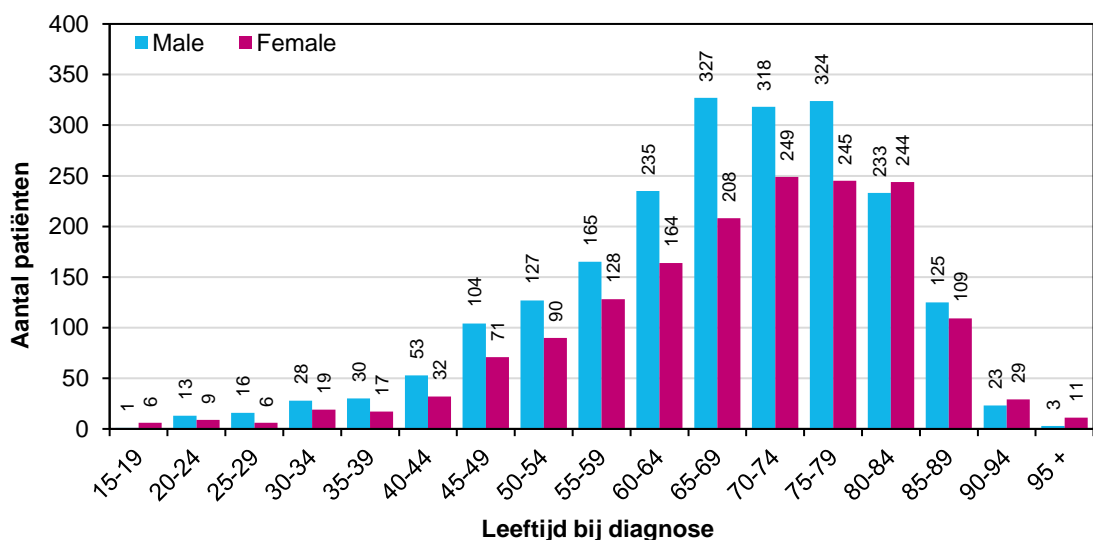
- Durmaz M et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014-2016. Landelijk rapport van het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2019.

3 Epidemiologie

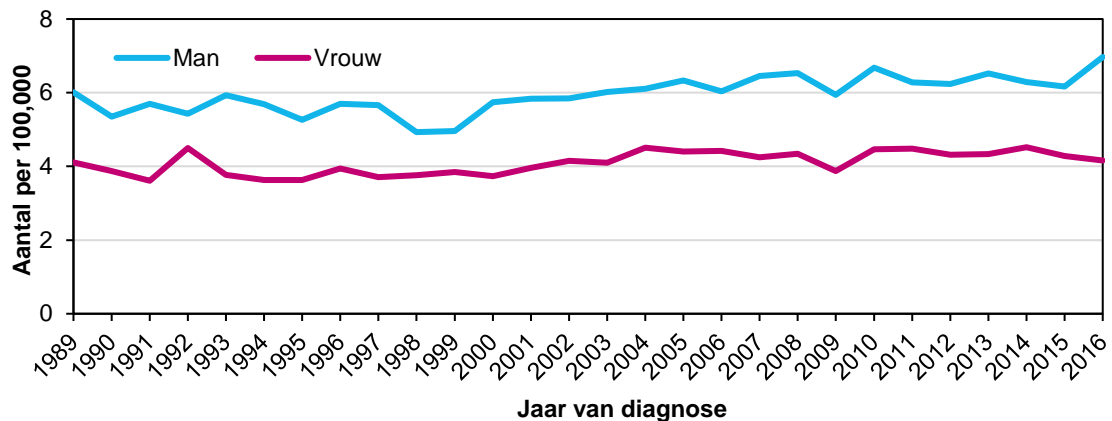
3.1 Incidentie

In de diagnoseperiode 2014-2016 kregen 3.762 mensen in Nederland de diagnose DLBCL. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar (spreiding 18-99 jaar); 69 jaar voor mannen en 71 jaar voor vrouwen. De diagnose DLBCL werd vaker bij mannen gesteld (2.125; 56%) dan bij vrouwen (1.637; 44%). Bijna tweederde (65%) van de patiënten was 65 jaar of ouder (zie *Figuur 3.1* voor de leeftijdsverdeling). Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van DLBCL was 5,6 per 100.000 personen in 2016. Sinds 1989 is de incidentie zeer gestaag gestegen, vooral bij mannen (zie *Figuur 3.2*). Een mogelijke verklaring is de toenemende vergrijzing en introductie van betere diagnostische technieken en ruimere toepassing hiervan. De incidentie bij mannen lag in 1989 op 6,0 per 100.000 en in 2016 op 7,0 per 100.000. Bij vrouwen steeg de incidentie van 4,1 in 1989 naar 4,2 per 100.000 personen in 2016. Deze stijging is vooral toe te schrijven aan de hogere incidentie bij mannen in de leeftijdscategorie 75 jaar of ouder ten opzichte van vrouwen in diezelfde leeftijdscategorie (zie *Figuur 3.3*). De leeftijdsspecifieke incidentie bij mannen is het hoogst in de leeftijdsgroep 85-89 jaar (53,6 per 100.000; zie *Figuur 3.3*), terwijl dit bij vrouwen in de leeftijdsgroep 80-84 jaar is (35,8 per 100.000 is; zie *Figuur 3.3*).

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

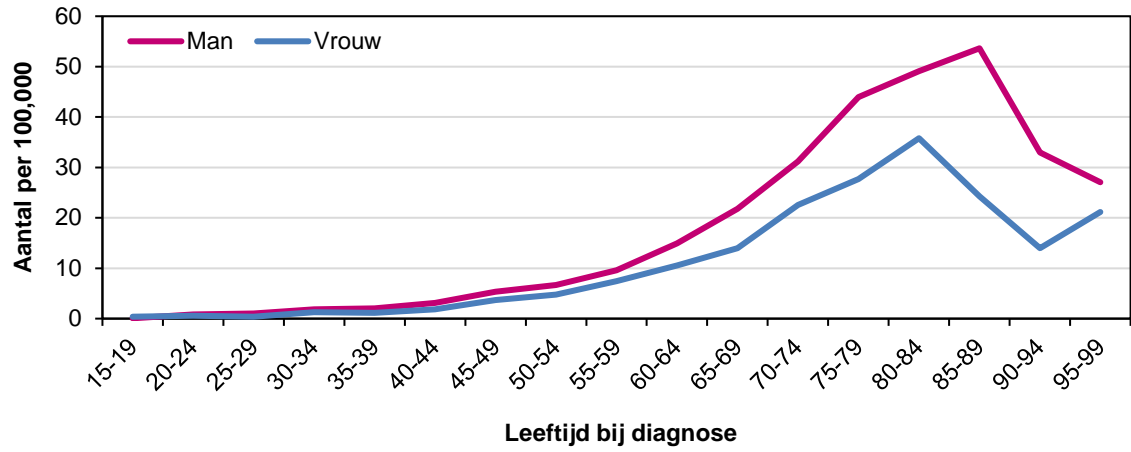


Figuur 3.2 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van DLBCL in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2016.



Figuur 3.3

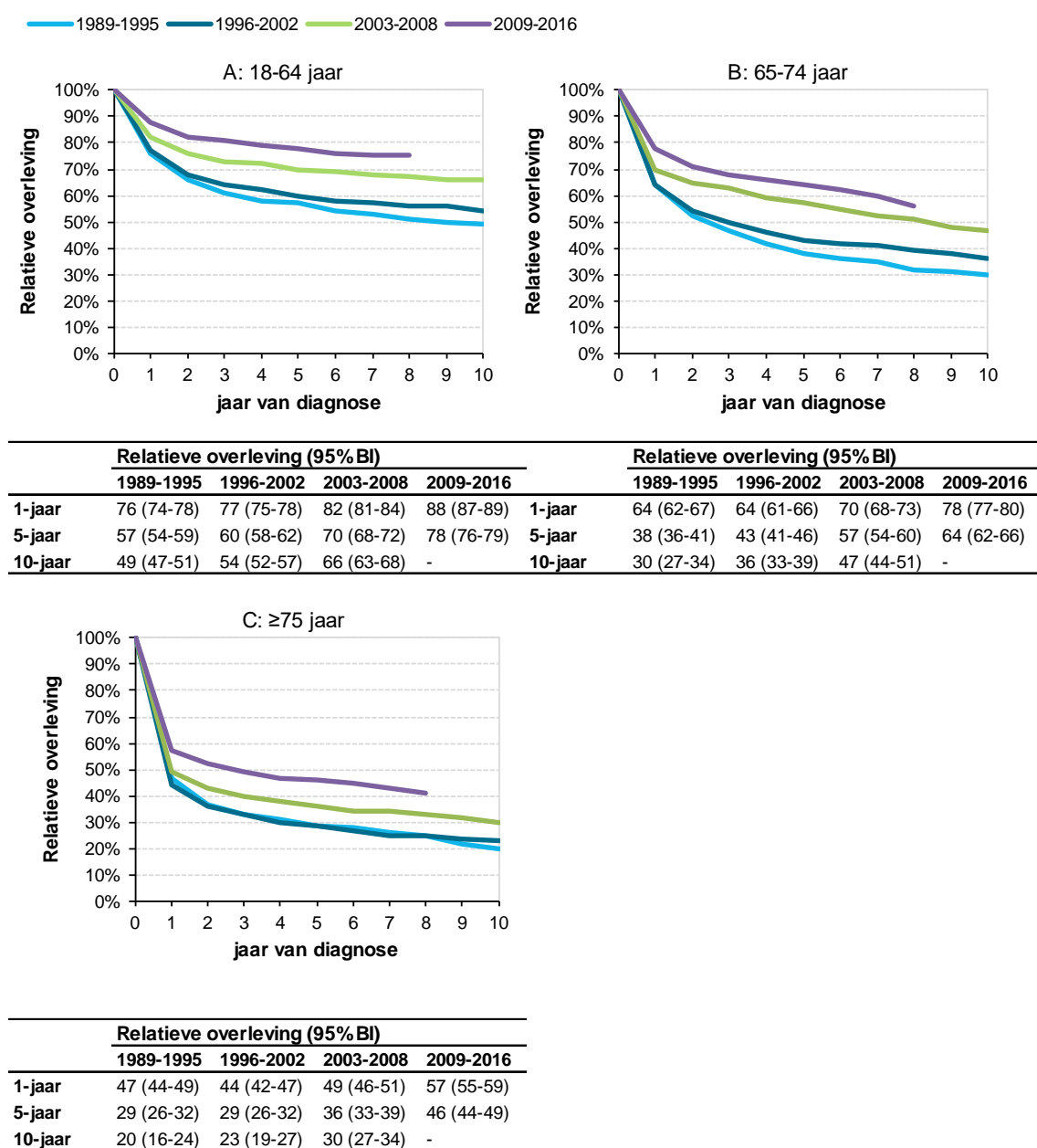
Leeftijdsspecifieke incidentie van DLBCL in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen, per 100.000 inwoners, 2014-2016.



3.2 Relatieve overleving

Zowel de 5- als de 10-jaars relatieve overleving is voor patiënten met DLBCL in de leeftijdscategorie 18-64 jaar gestegen (zie *Figuur 3.4A*). De introductie van rituximab medio 2003 lijkt een positief effect te hebben op de overleving, aangezien de overleving vanaf 2003 begon te stijgen. De verwachting is dat deze trend de komende jaren voortzet. Ook bij patiënten in de leeftijd tussen 65 en 74 jaar (*Figuur 3.4B*) als bij patiënten van 75 jaar en ouder (*Figuur 3.4C*) is de overleving toegenomen, met name vanaf 2003 (zie *Figuren 3.4B-C*).

Figuur 3.4 Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met DLBCL in Nederland naar leeftijd en periode van diagnose, 1989-2016.

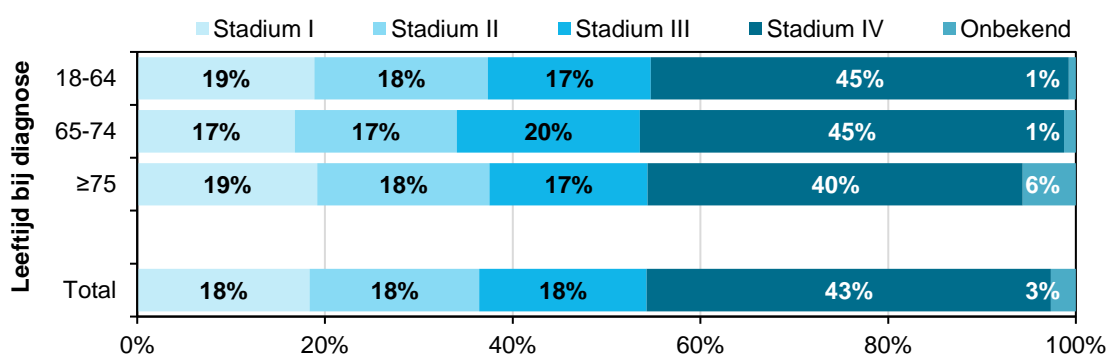


4 Diagnostiek

4.1 Stadiumverdeling

De stadiumverdeling van patiënten met DLBCL is weergegeven naar leeftijd bij diagnose in *Figuur 4.1*. Het stadium was onbekend bij 100 (3%) van de 3.762 patiënten. De diagnose DLBCL werd bij de meeste patiënten gesteld in het hoogste stadium, namelijk stadium IV (1.621 patiënten; 43%), gevolgd door stadium I, II en III bij respectievelijk 691 (18%), 680 (18%) en 670 (18%) patiënten. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de stadia in de leeftijdsverdeling ($P = 0,220$; zie *Figuur 4.1*) en mediane leeftijd ($P = 0,360$).

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



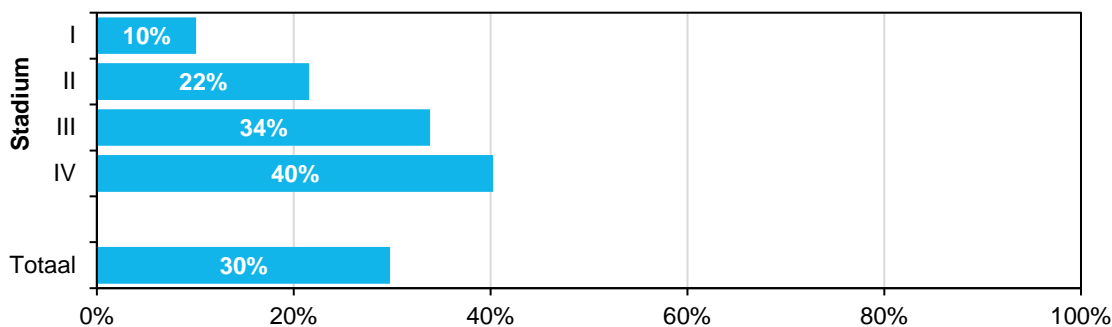
4.2 B-symptomen

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

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

Bij 1.020 (27%) van de 3.762 patiënten met DLBCL werd ten minste één B-symptoom bij diagnose gezien. De overige patiënten hadden geen B-symptomen ($n = 2.410$; 64%) of de aanwezigheid daarvan was onbekend ($n = 332$; 9%). 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 DLBCL in Nederland, 2014-2016. Voor deze figuur zijn patiënten met zowel een onbekend stadium als onbekende B-symptomen uitgesloten ($n = 390$).



4.3 Tumorgenetisch onderzoek

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

In de diagnoseperiode 2014-2016 is tumorgenetisch onderzoek uitgevoerd bij 2.758 (73,3%) van de 3.762 patiënten met DLBCL op het moment van diagnose. Het aandeel patiënten waarin tumorgenetisch onderzoek is gedaan, steeg in 2016 ten opzichte van 2015 van 75,8% naar 92,3% ($P < 0,001$). Bij deze patiënten werden BCL-2 (25,3%), BCL-6 (25,3%) en c-MYC (14,6%) het vaakst gevonden. Een double-hit DLBCL met zowel een c-MYC- als een BCL-2-afwijking (8,9%) komt bijna even vaak als een c-MYC-afwijking met een BCL-6 afwijking (8,4%). Een triple-hit DLBCL met BCL-2-, BCL-6- en c-MYC-afwijkingen komt in 6,8% van de gevallen voor. BCL-2- en BCL-6-afwijkingen werden meestal met behulp van immunohistochemie gevonden (58,9%) en vervolgens met FISH (26,3%). De c-MYC-afwijkingen werden meestal met de FISH-techniek (51,1%) aangetoond en in mindere mate met immunohistochemie (27,7%).

4.4 International Prognostic Index (IPI)

De 'International Prognostic Index' (IPI) is een prognostisch model dat gebruikt wordt om het risicoprofiel van individuele patiënten met DLBCL te bepalen². De IPI is samengesteld uit de volgende parameters: leeftijd, serumlactaatdehydrogenase (LDH), de WHO-performance score, stadium van de ziekte en het aantal extranodale lokalisaties. Risicofactoren volgens de IPI kunnen zijn:

- leeftijd boven 60 jaar
- serum LDH boven de referentiewaarde
- WHO-performance-score hoger dan 2
- stadium III of IV van de ziekte
- betrokkenheid van meer dan één extranodale klieren

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.

4.4.1 Indeling in risicoprofielen

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

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

Risicofactor onbekend

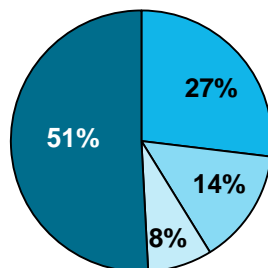
In Tabel 4.1 zijn de componenten weergegeven die nodig zijn om de IPI-score te bepalen. Het serum LDH-gehalte, stadium van de ziekte en betrokkenheid van ten minste één extranodale lokalisatie is bij minder dan 4% van de patiënten onbekend. De leeftijd van de patiënt is in alle gevallen bekend.

Tabel 4.1 Verdeling van de componenten van de IPI bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.

Risicofactoren	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Leeftijd >60 jaar	915	24,3%	2.847	75,7%	0	0,0%	3762
Serum LDH > ULN*	1.683	44,7%	1.951	51,9%	128	3,4%	3762
WHO-performance-score >2	1614	42,9%	317	8,4%	1.831	48,7%	3762
Stadium 3 of 4	1371	36,4%	2291	60,9%	100	2,7%	3762
>1 extranodale lokalisatie	2.651	70,5%	1101	29,3%	10	0,3%	3762

Bij een meerderheid van de in totaal 3.762 patiënten met DLBCL patiënten (1.831; 48,7%) ontbrak met name de WHO-score (zie Tabel 4.1 en figuur 4.3). Het percentage patiënten met een ontbrekende WHO-score is in diagnosejaar 2016 (n = 598; 45,5%) nauwelijks gedaald ten opzichte van diagnosejaar 2015 (n = 584; 48,1%) en 2014 (n = 649; 52,6%).

Figuur 4.3 Verdeling van de WHO-score bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.



■ WHO 0 ■ WHO 1 □ WHO 2-4 ■ WHO onbekend

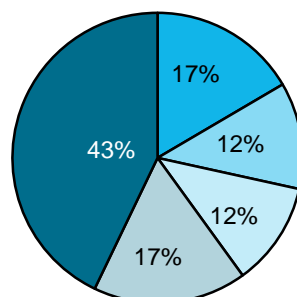
IPI-scores

Als 1 van de 5 risicofactoren bij een patiënt onbekend was en de andere 4 risicofactoren waren bij deze patiënt niet aanwezig (= laag risico), dan is deze alsnog beschouwd als een patiënt met een laag-risico (0 of 1 risicofactor). Hetzelfde principe geldt voor patiënten met een score van 4 op basis van vier 'positieve' risicofactoren (= hoog-risico).

De verdeling over de IPI-scores was als volgt: bij 1.611 (42,9%) van de in totaal 3.762 patiënten met DLBCL kon de IPI-score niet worden berekend, omdat er onvoldoende informatie was over de risicofactoren; 624 (17%) van de patiënten had een laag risicoprofiel, 448(12%) een laag intermediair profiel, 436 (12%) een hoog intermediair profiel en 643 (17%) een hoog risicoprofiel (zie Figuur 4.4).

Figuur 4.4

Verdeling van de IPI-scores bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.



■ Laag ■ Laag intermediair ■ Hoog intermediair ■ Hoog ■ Onbekend

4.4.2 Age-adjusted International Prognostic Index

De 'Age-adjusted International Prognostic Index' (aalPI) is in feite gelijk aan de IPI-score, echter zonder de componenten leeftijd en extranodale betrokkenheid². De aalPI is dus samengesteld uit serum LDH, WHO-performance-score en het stadium van de ziekte. Risicofactoren van de aalPI zijn:

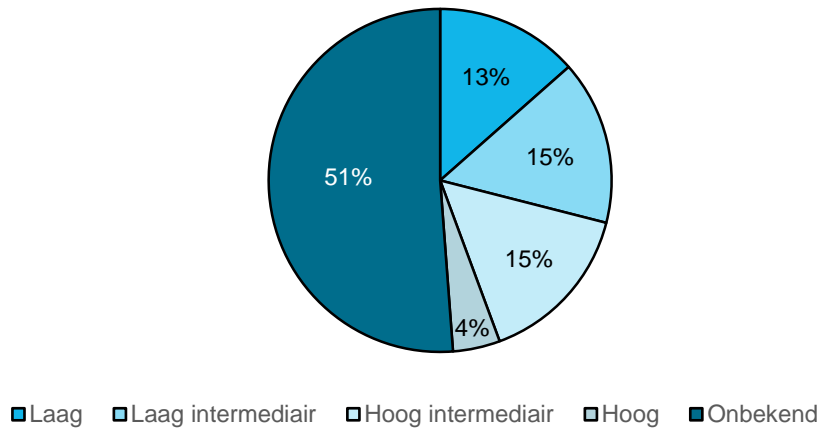
- serum LDH boven de referentiewaarde
- WHO-performance-score hoger dan 2
- stadium III-IV ziekte

Op basis van het aantal risicofactoren kunnen patiënten worden onderverdeeld in vier risicogroepen. Voor de aalPI geldt ook: hoe hoger het risico, des te ongunstiger de prognose.

- laag risico: geen risicofactor
- laag intermediair risico: 1 risicofactor
- hoog intermediair risico: 2 risicofactoren
- hoog risico: 3 risicofactoren

De verdeling van de aalPI-scores over de patiënten was als volgt: 508 van de patiënten had een laag risicoprofiel (14%), 584 (16%) een laag intermediair risicoprofiel, 579 (15%) een hoog intermediair risicoprofiel en 167 (4%) een hoog risicoprofiel (zie *Figuur 4.5*). De aalPI-score kon niet worden berekend voor 1.924 (51%) van de 3.762 patiënten met DLBCL, doordat bij 48,7% (n = 1.831) van het totaal aantal patiënten met DLBCL voornamelijk de WHO-score niet bekend was.

Figuur 4.5 Verdeling van de aalPI-scores bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.

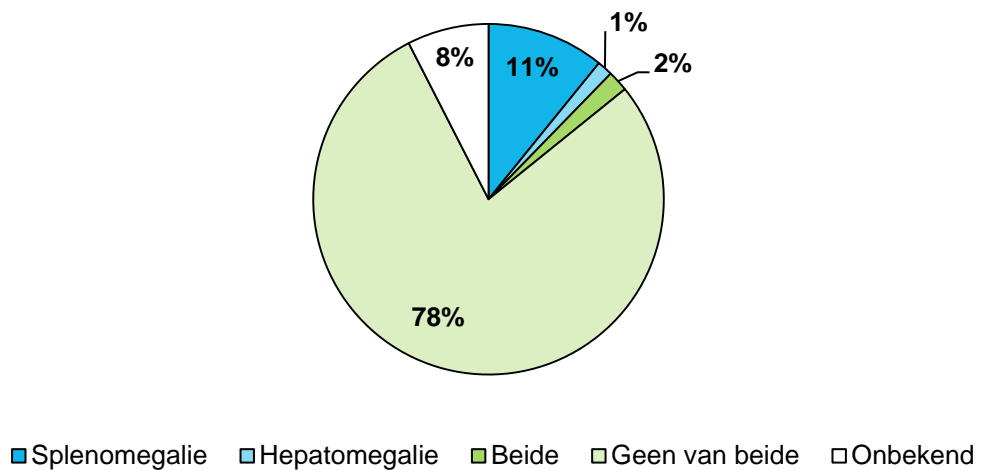


4.5 Andere diagnostische bevindingen

4.5.1 Hepatosplenomegalie

Figuur 4.6 laat de verdeling zien van hepatosplenomegalie bij patiënten met DLBCL. Bij 14% van de patiënten was er sprake van hepato- en/of splenomegalie. Splenomegalie kwam het vaakst voor, namelijk bij 13% van de patiënten met DLBCL (11% uitsluitend splenomegalie en 2% splenomegalie en hepatosplenomegalie tezamen). Hepatomegalie kwam voor bij slechts 1% van de patiënten met DLBCL.

Figuur 4.6 Verdeling hepatosplenomegalie bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.



5 Primaire behandeling van DLBCL

5.1 Primaire behandeling

In dit rapport heeft de primaire behandeling betrekking op 3.762 van de 3.758 patiënten met DLBCL van wie informatie beschikbaar was over de primaire behandeling. Twee patiënten werden uitgesloten, vanwege het ontbreken van informatie. Patiënten met DLBCL zijn ingedeeld in drie leeftijdscategorieën, namelijk 18-64 jaar, 65-74 jaar en ≥ 75 jaar. Gegevens in dit rapport ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling moeten worden geïnterpreteerd in de context van de behandelrichtlijn van 2014.

Het type eerstelijnsbehandeling dat patiënten kregen, verdeeld naar leeftijd ten tijde van de diagnose, is weergegeven in *Tabel 5.1*. Patiënten in de leeftijdscategorie 18-64 en 65-74 jaar kregen bijna allemaal een behandeling met R-CHOP (R-CHOP21 en R-CHOP14 tezamen), terwijl ruim 30% van patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar geen rituximab-bevattende therapie kreeg.

Tabel 5.1

Overzicht van individuele eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met DLBCL in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.

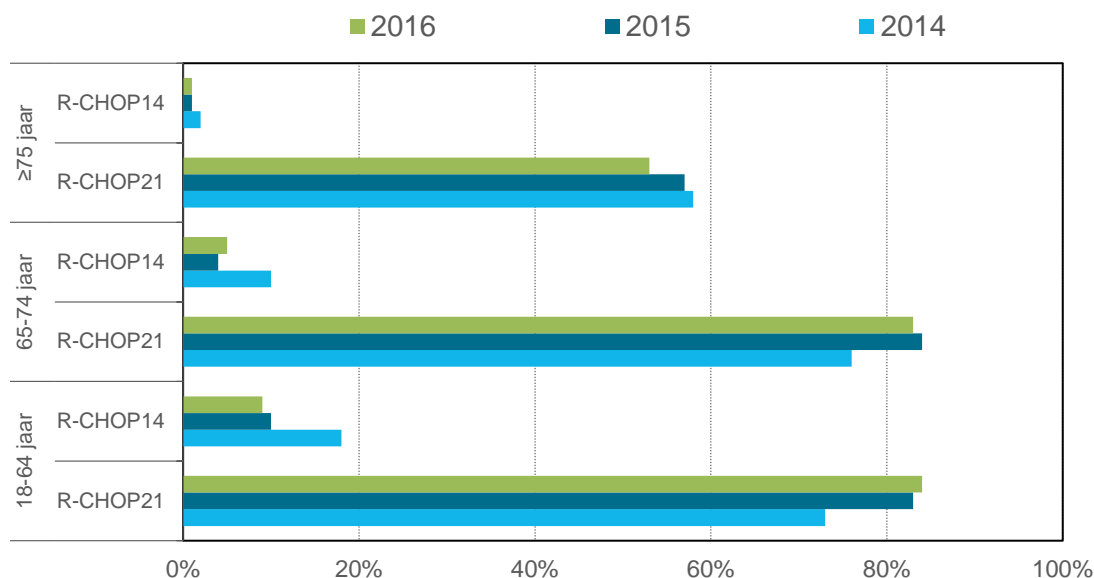
Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal N
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥ 75 jaar		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
R-CHOP21	1050	(80)	897	(81)	752	(56)	2699
R-CHOP14	159	(12)	69	(6)	15	(1)	243
R-CHOEP	1	(0)	3	(0)	1	(0)	5
R-CVP	6	(0)	7	(1)	35	(3)	48
R-CEOP	9	(1)	7	(1)	26	(2)	42
R-PECC	0		6	(1)	10	(1)	16
R-LOPP	0		0		4	(0)	4
R +/- anders	33	(3)	15	(1)	71	(5)	119
Anders	12	(1)	13	(1)	24	(2)	49
Geen behandeling	42	(3)	85	(8)	408	(30)	535
Onbekend	2	(0)					2
Totaal	1312	(100)	1102	(100)	1346	(100)	3762

Afkortingen: zie Bijlage B1

Patiënten in de hoogste leeftijdscategorie die wel R-CHOP kregen, werden voornamelijk behandeld met R-CHOP21 (56%) (zie *Figuur 5.1*). Het aandeel behandelingen met R-CHOP verschilt niet over de jaren voor de periode 2014-2016. Echter, in 2016 werd behandeling met R-CHOP14 minder toegepast bij patiënten jonger dan 75 jaar (zie *Figuur 5.1*).

Figuur 5.1

R-CHOP14 en R-CHOP21 in de eerstelijns naar leeftijd en diagnosejaar bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014-2016.



5.1.1 Tijd van diagnose tot behandeling met R-CHOP

De tijd van diagnose tot behandeling is berekend vanaf de datum van diagnose tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling. De doorlooptijd is berekend voor 2.942 patiënten met DLBCL die een behandeling kregen met R-CHOP (R-CHOP21 en R-CHOP14 tezamen).

Het mediaan aantal dagen vanaf de diagnosedatum tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling bedroeg 22, 22 en 23 dagen voor respectievelijk de leeftijdscategorieën 18-64, 65-74 en ≥75 jaar. Daaruit blijkt dat het mediaan aantal dagen significant varieert tussen de leeftijdscategorieën ($P = 0,025$). In de leeftijdscategorie 18-64 jaar is het mediaan aantal dagen met een halve dag meer in 2016 dan het mediaan aantal dagen in 2015 (22 versus 21,5 dagen; $P = 0,466$). Voor de leeftijdscategorie 65-74 jaar is de mediaan vijf dagen meer in 2016 ten opzichte van 2015 (25 versus 20 dagen; $P = 0,006$). Voor de oudste groep is de toename in 2016 anderhalve dag ten opzichte van 2015 (24,5 versus 23 dagen; $P = 0,768$).

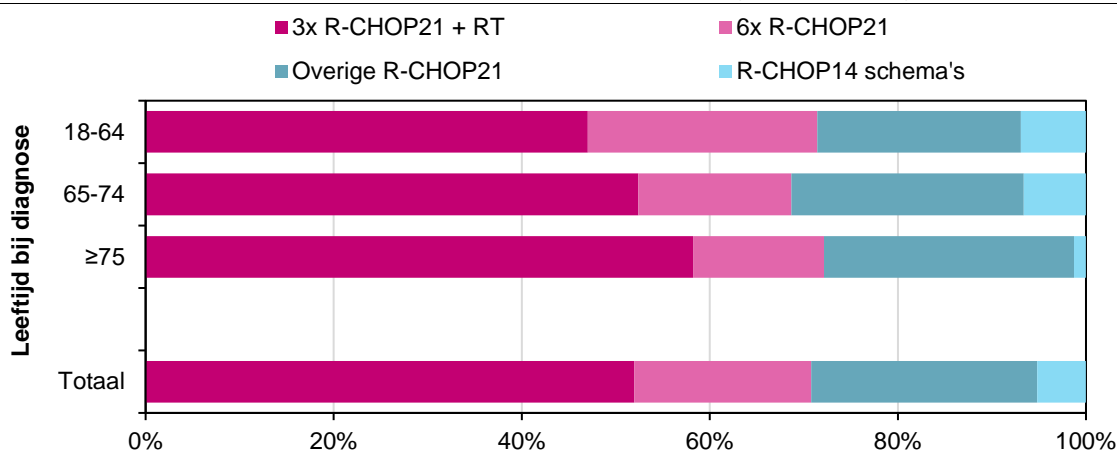
5.2 Aantal behandelingen met R-CHOP

5.2.1 Stadium I

De behandelrichtlijn van 2014 adviseert bij patiënten met stadium I DLBCL 3x R-CHOP21 gevolgd door radiotherapie, of 6x R-CHOP21. De diagnose DLBCL stadium I werd bij 691 patiënten gesteld, van wie 541 patiënten (78,3%) een R-CHOP-behandeling kregen, 106 patiënten (15,3%) geen therapie ontvingen en 44 (6,4%) patiënten een combinatie van rituximab met bijvoorbeeld CVP, PECC of CEOP. Redenen voor het niet geven van een behandeling kunnen zijn de aanwezigheid van comorbiditeit(en), al dan niet in combinatie met matige fitheid of weigering van een behandeling door de patiënt zelf. De verdeling naar leeftijdscategorie binnen de patiëntgroep die behandeld werd met een R-CHOP-regime was als volgt: 217 patiënten (40%) zaten in de leeftijdscategorie 18-64 jaar, 166 patiënten (31%) in de categorie 65-74 jaar en 158 patiënten (29%) waren 75 jaar of ouder.

Figuur 5.2 illustreert de verdeling van R-CHOP21 en R-CHOP14 bij patiënten met stadium I DLBCL per leeftijdscategorie. De meeste patiënten kregen een behandeling conform de richtlijn, namelijk 3x R-CHOP21 gevolgd door radiotherapie (52%) of 6x R-CHOP21 (19%). Ongeveer 25% van de patiënten met een R-CHOP-behandeling kreeg echter een afwijkend aantal kuren dan de drie of zes kuren die in de richtlijn worden geadviseerd. Redenen voor een afwijkend aantal kuren kunnen zijn eerder overlijden of bijwerkingen.

Figuur 5.2 Aandeel patiënten met stadium I DLBCL in Nederland dat R-CHOP21 of R-CHOP14 kreeg naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.



In de leeftijdscategorie 18-64 jaar en 65-74 jaar werd bijna even vaak 6x R-CHOP21 gegeven (24% versus 16%). Dit percentage was bij ≥75 jaar veel lager, namelijk 14%. In de oudste leeftijdscategorie werd vaker 3x R-CHOP21 met opvolgend radiotherapie gegeven (58% versus 47% en 52% in respectievelijk de leeftijdscategorie 18-64 en 65-74 jaar; $P < 0,001$). De overige patiënten (29%) kregen een ander schema (zie Tabel 8.1 in Bijlage B2). Het aantal cycli R-CHOP21 of R-CHOP14 dat werd verstrekt bij andere behandelingschema's is weergegeven in Tabel 8.1 (zie Bijlage B2).

5.2.2 Stadium II-IV

De behandelrichtlijn uit 2014 adviseert 8x R-CHOP21 of 6x R-CHOP14 gevolgd door twee extra giften rituximab (2R) voor patiënten met stadium II-IV DLBCL en een aalPI-score van 1-3. Bij patiënten met stadium II DLBCL en een laag-risico aalPI wordt 6x R-CHOP21 geadviseerd.

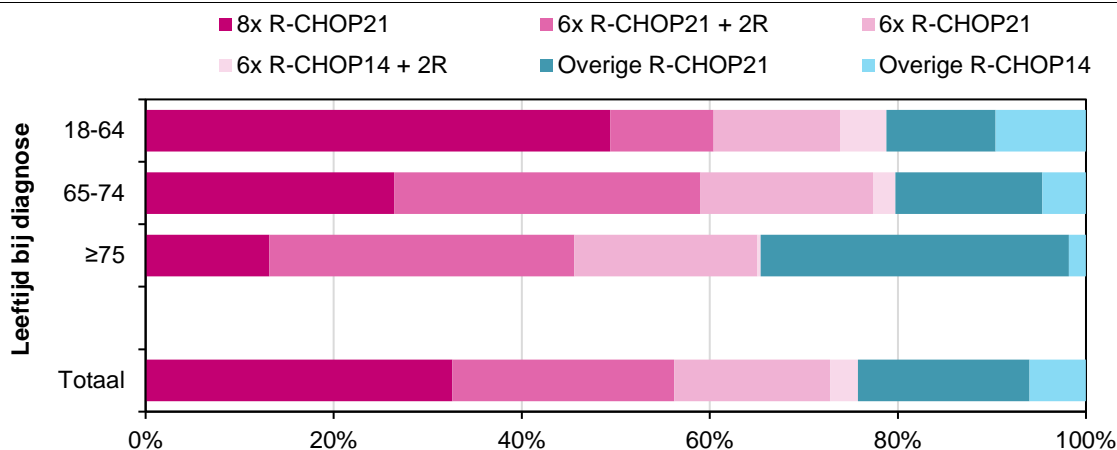
De diagnose DLBCL stadium II-IV werd bij 2.971 patiënten gesteld, van wie 2.386 patiënten (80%) een behandeling kregen met een R-CHOP-regime. Na het R-CHOP regime kregen 180 patiënten radiotherapie (7,5%). De verdeling naar leeftijdscategorie binnen deze groep was als volgt: 990 patiënten (41%) waren 18-64 jaar, 795 (33%) in de leeftijd 65-74 jaar en 601 (25%) hadden een leeftijd van 75 jaar of ouder. Van de 680 patiënten met stadium II DLBCL hadden 211 patiënten (31%) een laag-risico aalPI. Van deze patiënten (stadium II met laag risico aalPI) kregen 195 patiënten (92,4%) een behandeling met R-CHOP21 (172/195) of R-CHOP14 (23/195).

Figuur 5.3 illustreert de verdeling van R-CHOP21 en R-CHOP14 bij patiënten met stadium II-IV DLBCL in de drie eerder genoemde leeftijdscategorieën. Het schema 8x R-CHOP21 werd vaker gegeven aan patiënten in de leeftijdscategorie 18-64 jaar (49%) in vergelijking met patiënten tussen 65 en 74 jaar (26%) en 75 jaar of ouder (13%). In de laatste twee leeftijdscategorieën werd vaker 6x R-CHOP21 + 2R gegeven (11% versus respectievelijk 33% en 32%).

In Tabel 8.2 (zie Bijlage B1) is de verdeling weergegeven van het aantal cycli R-CHOP21 en R-CHOP14 bij afwijkende schema's. Patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar kregen vaker (33%) een behandeling met een afwijkend R-CHOP21-schema vergeleken met jongere patiënten (12% en 16% in respectievelijk de leeftijdscategorie 18-64 en 65-74 jaar).

In totaal werden 396 patiënten met stadium II-IV DLBCL behandeld met 6x R-CHOP21. Slechts 51 (24%) van de 211 patiënten met stadium II DLBCL en een laag-risico aalPI kregen dit schema. De overige patiënten kregen 8x R-CHOP21 (n = 43; 20%), 6x R-CHOP21 + 2R (n = 50; 24%), andere R-CHOP schema's (n = 51; 24%), andere behandelingen (n = 11; 5%) of geen behandeling (n = 5; 2%).

Figuur 5.3 Aandeel patiënten met stadium II-IV DLBCL in Nederland dat R-CHOP21 of R-CHOP14 kreeg naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.



5.3 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 DLBCL:

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

In Figuur 5.4 (en Tabel 8.3; zie bijlage B2) is het percentage best behaalde respons weergegeven naar stadium en het type R-CHOP-schema. Hierin is het type R-CHOP-schema verdeeld in verschillende groepen op basis van in de richtlijn aanbevolen schema's. Hoewel 6x R-CHOP21 + 2R niet wordt aanbevolen in de richtlijn voor de behandeling van stadium II-IV DLBCL, is deze behandeling wel opgenomen in Figuur 5.3.

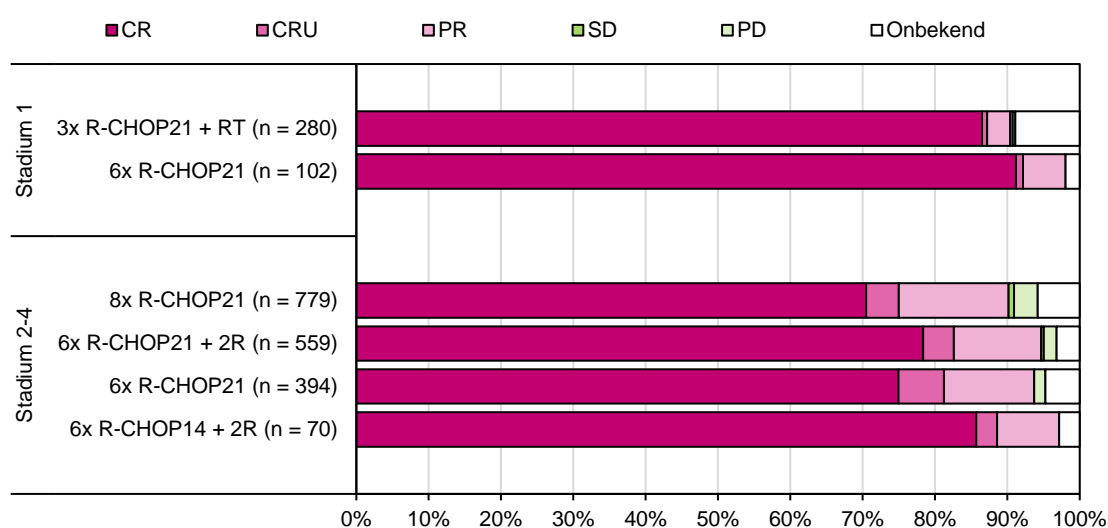
5.3.1 Stadium I

Ruim 90% van de patiënten met een stadium I DLBCL die een behandeling met 3x R-CHOP21 + RT kregen, hadden een PR of hoger. Van de patiënten die 6x R-CHOP21 kregen, had 98% een PR of hoger. Bij patiënten die een afwijkend aantal kuren R-CHOP-schema kregen, was het responspercentage 83% voor een PR of hoger.

5.3.2 Stadium II tot en met IV

De best behaalde respons bij behandeling met 8x R-CHOP21 of 6x R-CHOP21 + 2R was bij patiënten met stadium II-IV vergelijkbaar: circa 95% had een PR of hoger als best behaalde respons. Hoewel de absolute aantallen enigszins aan de lage kant zijn, had 98% een PR of hoger na behandeling met 6x R-CHOP14 + 2R. Van de patiënten die met 6x R-CHOP21 werden behandeld, had 93% een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten die een afwijkend schema (exclusief 6x R-CHOP21 + 2R) kregen, hadden 56% een PR of hoger.

Figuur 5.4 Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met DLBCL in Nederland naar stadium en het type R-CHOP schema, 2014-2016.



5.4 Studiedeelname

In het diagnosejaar 2014 waren er geen gerandomiseerde, gecontroleerde HOVON-studies beschikbaar voor patiënten met DLBCL. In 2015 was de HOVON-130-studie beschikbaar voor patiënten met nieuw gediagnosticeerd DLBCL. Het is een studie met betrekking tot eerstelijnsbehandeling bij DLBCL. De HOVON-130-studie was beschikbaar voor deelname vanaf medio april 2015. De gehanteerde leeftijdsgrens was 18 jaar en ouder.

In 2015 en 2016 deden 43 patiënten mee aan de HOVON 130. Dit is 2% (43/2.205) van alle patiënten gediagnosticeerd tussen 1 april 2015 en 31 december 2016 en van wie informatie over de eerstelijnsbehandeling beschikbaar was.

6 Nabeschoewing

Deze derde landelijke rapportage over DLBCL is een update van de nulmeting die begin 2017 is gepresenteerd, en de vervolgrapportage die begin 2018 is gepresenteerd. In dit derde rapport is informatie over diagnostiek en eerstelijnsbehandeling uit diagnosejaar 2016 toegevoegd aan de informatie over diagnosejaar 2014 en 2015.

Epidemiologie

De gestandaardiseerde incidentie van DLBCL is sinds 1989 in Nederland redelijk stabiel. Het is een ziekte die vooral bij ouderen en iets meer bij mannen dan bij vrouwen voorkomt. Onder patiënten tot 50 jaar komt DLBCL nauwelijks voor.

Prognosticatie volgens de IPI

Bij de meeste patiënten wordt DLBCL in stadium IV gediagnosticeerd. Hoewel stadiëring volgens Ann Arbor bij nagenoeg alle patiënten plaatsvond, was de IPI-score voor bijna de helft van de patiënten niet te berekenen. Dit was vooral toe te schrijven aan het ontbreken van een WHO-score, die onbekend was bij ruim de helft van de patiënten. Het vastleggen van de WHO score is in de afgelopen 3 jaren niet verbeterd.

De IPI-score gaat uit van vijf parameters (te weten: leeftijd, serum LDH, stadium van de ziekte, aantal extranodale lokalisaties en de WHO-performance-score) die bij de diagnosestelling van DLBCL beschikbaar dienen te zijn. Het betrekkelijk hoge percentage onbekende WHO-performance-scores heeft mogelijk een relatie met de (manier van) statusvoering in ziekenhuizen. Er zijn hematologen die alleen de IPI-score noteren in het medische dossier en het daarnaast apart vastleggen van de WHO-performance-score niet nodig achten. Hoewel prognostiek op basis van de IPI-score geen richting geeft aan de therapiekeuze, is de IPI-score wel belangrijk voor het schatten van de levensverwachting. Een aanbeveling is de WHO-performance-score – evenals leeftijd, serum LDH, stadium van de ziekte en het aantal extranodale lokalisaties – als standaard item op te nemen in het MDO-formulier.

Eerstelijnsbehandeling van patiënten met stadium I DLBCL

Bijna 80% van de patiënten met stadium I DLBCL kreeg een behandeling gebaseerd op de behandelrichtlijn van 2014 zoals aanbevolen wordt door de HOVON-lymfomenwerkgroep, namelijk (i) 3x R-CHOP21 gevolgd door radiotherapie of (ii) 6x R-CHOP21. Bij ruim 7% van de patiënten met stadium I DLBCL werd gestart met een R-CHOP-behandeling, maar werd het aantal van drie of zes kuren niet gehaald door vroegtijdig overlijden of bijwerkingen.

Eerstelijnsbehandeling van patiënten met stadium II-IV DLBCL

Patiënten met stadium II-IV DLBCL werden veel minder strikt volgens de richtlijn behandeld, vooral patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 65 jaar en patiënten met stadium II DLBCL met een laag-risico IPI. Opvallend was dat patiënten met stadium II-IV DLBCL in de leeftijdscategorie ≥ 65 jaar vaak een behandelingschema kregen met 6x R-CHOP21 + 2R in plaats van 6x R-CHOP14 + 2R. De voorkeur voor R-CHOP21 kan wellicht een relatie hebben met betere 'patient reported outcomes' (PROMS) bij dit schema in vergelijking met R-CHOP14.¹⁷ Bij patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar werd nauwelijks nog R-CHOP14 toegepast. Deze patiënten kregen vaker een afwijkend R-CHOP-schema ten opzichte van jongere patiënten. De reden waarom deze patiënten (en patiënten met stadium I DLBCL) een afwijkend schema kregen, is onbekend. Dit kan een relatie hebben met verschillende factoren zoals toxiciteit, progressieve ziekte of keuze van de patiënt of arts.

Het R-CHOP- schema

In 2015 en 2016 werden aan patiënten jonger dan 75 jaar minder R-CHOP14 kuren gegeven ten opzichte van patiënten die in 2014 zijn gediagnosticeerd in dezelfde leeftijdscategorie. Verder kregen behandelde patiënten jonger dan 75 jaar in die periode steeds vaker 6x R-CHOP21 in plaats van 8x R-CHOP21. Het 6-kurenschema lijkt steeds vaker de voorkeur te hebben bij patiënten jonger dan 75 jaar.

6.1 Vervolg

Gegevens over DLBCL 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.¹⁸ De inhoud van een regiorapportage wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband, opdat de inhoud goed aansluit op specifieke vragen binnen de regio. Het doel van een regiorapportage is om 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. Dit lijkt - in ieder geval op dit moment - de meest effectieve manier van omgaan met NKR-data op regionaal niveau. Op deze wijze kunnen verbeteracties binnen een regio worden ingezet. Het op deze manier delen van data draagt bij aan de kwaliteitsverbetering van de zorg en heeft 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 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.

De impact van onderhavig rapport op de zorg voor patiënten met DLBCL kan in principe worden bepaald voor patiënten gediagnosticeerd vanaf 27 januari 2017 (de publicatiedatum van het eerste rapport). Desalniettemin kunnen verbeteringen (ten opzichte van diagnosejaar 2014 en 2015) reeds in het diagnosejaar 2016 op gang zijn gekomen. Om die reden kan dit geactualiseerde rapport als een cumulatieve nulmeting worden beschouwd. Uit deze update blijkt echter dat er nog geen aanzienlijke daling waarneembaar is in het percentage niet te berekenen IPI-scores, welke in het bijzonder zou kunnen dalen door het verbeteren van de verslaglegging van de WHO-performance score bij diagnose in de medische dossiers.

Een update van dit rapport voor de diagnosejaren 2014-2017 wordt verwacht in het voorjaar van 2020.

7 Lijst met afkortingen

CEOP	Cyclofosfamide, vincristine, etoposide en prednison
CHOEP	Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, etoposide en prednison
CHOP	Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison
CVP	Cyclofosfamide, vincristine en prednison
CR	Complete remissie
CRu	Onbevestigde complete remissie
DLBCL	Diffuus grootcellig B-celmyeloom
IACR	International Association of Cancer Registries
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
LDH	Lactaat dehydrogenase
LOPP	Chlorambucil, vincristine, procarbazine en prednison
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
PD	Progressieve ziekte
PECC	Lomustine, etoposide, chlorambucil en prednison
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):5019-32.
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
3. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38(4):1484-93.
4. Rodenburg EM, Maartense E, Posthuma EF. Improved survival for patients with large B-cell lymphoma after introduction of rituximab. *Neth J Med*. 2009;67(8):355-8.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
6. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91.
7. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027-33.
8. Dinmohamed AG, Issa DE, van der Poel MWM, Schouten HC, Lugtenburg PJ, Chamuleau MED, et al. Treatment and relative survival in very elderly patients with DLBCL in The Netherlands: a population-based study, 1989 to 2015. *Blood Adv*. 2017;1(21):1839-41.
9. Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC, et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica*. 2015;100(4):525-33.
10. Dinmohamed AG, Brink M, Korf - van Vliet CH, Cardous - Ubbink MC, Lugtenburg PJ, Kersten MJ, et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) in Nederland, 2014. 2017:32.
11. Brink M, Korf - van Vliet CH, Cardous - Ubbink MC, Lugtenburg PJ, Kersten MJ, Chamuleau ME, et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018:32.
12. Lymfomenwerkgroep H. Richtlijn Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). 2018;2.0:11.
13. 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.
14. Schouten L, Jager J, Van den Brandt P. Quality of cancer registry data: a comparison of data provided by clinicians with those of registration personnel. *British journal of cancer*. 1993;68(5):974.
15. van der Meulen M, Dinmohamed AG, Visser O, Doorduijn JK, Bromberg JEC. Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989-2015. *Leukemia*. 2017;31(8):1822-5.
16. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *J Intern Med*. 2006;260(2):103-17.
17. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JW, Huijgens PC, et al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1705-15.
18. Korf-van Vliet C, Brink M, Cornelissen J, Blijlevens N, Dinmohamed A. Regiorapportages: wat, hoe en waarom? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*. 2018;15:229-32.

Bijlagen

B1 Toegepaste R-CHOP schema's

Tabel 8.1 Aandeel patiënten met stadium I DLBCL in Nederland dat R-CHOP21 of R-CHOP14 kreeg naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥75 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
3x R-CHOP21 + RT	102	(47)	87	(52)	92	(58)	281	(52)
6x R-CHOP21	53	(24)	27	(16)	22	(14)	102	(19)
8x R-CHOP21	21	(10)	6	(4)	2	(1)	29	(5)
3x R-CHOP21	8	(4)	12	(7)	6	(4)	26	(5)
1-2x R-CHOP21	2	(1)	3	(2)	12	(8)	17	(3)
4-5x R-CHOP21	3	(1)	6	(4)	12	(8)	21	(4)
7x R-CHOP21	0	(0)	1	(1)	1	(1)	2	(0)
6x R-CHOP + 2R	13	(6)	13	(8)	9	(6)	35	(6)
6x R-CHOP14	5	(2)	4	(2)	1	(1)	10	(2)
8x R-CHOP14	1	(0)	1	(1)	0	(0)	2	(0)
1-5x / 7x R-CHOP14	8	(4)	6	(4)	1	(1)	15	(3)
Totaal	216	(40)	166	(31)	158	(29)	540	(100)

Tabel 8.2 Aandeel patiënten met stadium II-IV DLBCL in Nederland dat R-CHOP21 of R-CHOP14 kreeg naar leeftijd bij diagnose, 2014-2016.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥75 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
8x R-CHOP21	489	(49)	210	(26)	79	(13)	778	(33)
6x R-CHOP21 + 2R	109	(11)	259	(33)	195	(32)	563	(24)
6x R-CHOP21	133	(13)	146	(18)	117	(19)	396	(17)
1-2x R-CHOP21	45	(5)	50	(6)	103	(17)	198	(8)
3x R-CHOP21	15	(2)	14	(2)	22	(4)	51	(2)
3x R-CHOP21 + RT	2	(0)	3	(0)	9	(1)	14	(1)
4-5x R-CHOP21	34	(3)	37	(5)	49	(8)	120	(5)
7x R-CHOP21	19	(2)	20	(3)	14	(2)	53	(2)
6x R-CHOP14 + 2R	49	(5)	19	(2)	2	(0)	70	(3)
6x R-CHOP14	16	(2)	21	(3)	4	(1)	41	(2)
8x R-CHOP14	65	(7)	4	(1)	1	(0)	70	(3)
1-5x / 7x R-CHOP14	14	(1)	12	(2)	6	(1)	32	(1)
Totaal	990	(42)	795	(33)	601	(25)	2386	(100)

B2 Best behaalde respons

Tabel 8.3 Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met DLBCL in Nederland naar stadium het type R-CHOP schema, 2014-2016.

Stadium	Behandeling (n)	Respons					Onbekend
		CR	CRU	PR	SD	PD	
I	3x R-CHOP21 + RT (n = 280)	86%	1%	3%	-	-	9%
	6x R-CHOP21 (n = 102)	91%	1%	6%	-	-	2%
II-IV	8x R-CHOP21 (n = 779)	70%	5%	15%	-	3%	6%
	6x R-CHOP21 + 2R (n = 559)	78%	4%	12%	-	2%	3%
	6x R-CHOP21 (n = 394)	75%	6%	12%	0%	2%	5%
	6x R-CHOP14 + 2R (n = 70)	86%	3%	9%	-	-	3%

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

