

Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015

Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de
Nederlandse Kankerregistratie

Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015

Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

Auteurs

Naam	Functie(s)	Affiliatie
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
Dr. E.F.M. Posthuma	Internist-hematoloog	Reinier de Graaf
Prof. dr. J.J. Cornelissen	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON	Erasmus MC Kanker Instituut
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. Loman	Voorzitter Hematon	Hematon
Drs. J. de Jong	Belangenbehartiger	Hematon
E. Out	Belangenbehartiger	Hematon
Dr.ir. J.A. Mol	Belangenbehartiger	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
1.1.1	Additionele achtergrondinformatie	7
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	7
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	Relatieve overleving	10
2.3.3	Beschrijvende statistiek	10
2.4	Disclaimer	11
3	Epidemiologie	12
3.1	Incidentie	12
3.2	Overleving	13
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	Age-adjusted International Prognostic Index	18
4.5	Andere diagnostische bevindingen	18
4.5.1	Hepatosplenomegalie	18
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	23
5.4	Studiedeelname	24
6	Nabeschouwing	25
6.1	Vervolg	25
7	Lijst met afkortingen	27
8	Referenties	28
	Bijlagen	30

B1	Toegepaste R-CHOP schema's	31
B2	Best behaalde respons	32

1 Inleiding

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 behandeling¹.

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 heterogeen en afhankelijk van diverse patiënt- en ziektegerelateerde karakteristieken, zoals leeftijd en uitgebreidheid (stadium) van de ziekte². De standaardbehandeling van DLBCL beruiste voor het aanbreken van het derde millennium op het zogeheten CHOP-regime, bestaande uit cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison³. In 2003 werd rituximab - een monoklonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen - in Nederland geïntroduceerd voor de behandeling van DLBCL in de dagelijkse praktijk⁴. 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}.

1.1.1 Additionele achtergrondinformatie

Meer informatie over DLBCL is te vinden via de websites www.hematon.nl en 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 DLBCL volgens de vigerende, nationale richtlijn en experimentele behandelingen (trials) is te vinden via de website van stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland (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.

1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

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. De laatste richtlijn voor de behandeling van DLBCL is in april 2014 gepubliceerd (versie 2.0), namens de HOVON-lymfomenwerkgroep.

In januari 2017 is voor de eerste keer een jaarrapportage —op basis van data van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) —met daarin cijfers over incidentie, diagnostiek en behandeling voor DLBCL gepubliceerd¹⁰. Deze wordt als nulmeting beschouwd. De onderhavige jaarrapportage betreft een update waarin informatie over diagnosejaar 2015 is toegevoegd aan de uitkomsten van diagnosejaar 2014. De uitkomsten zijn gepresenteerd voor beide jaren tezamen, echter voor de volgende aspecten zijn de uitkomsten van diagnosejaar 2015 vergeleken met die van diagnosejaar 2014:

- Heeft een toename in vastlegging van de WHO-score in het patiëntendossier door de specialist geleid tot een lager percentage 'onbekend' van de IPI (International Prognostic Index)-score bij diagnose in 2015?
- Zijn R-CHOP-schema's adequater toegepast volgens de behandelrichtlijn uit 2014 (mits de sociale en klinische situatie van de patiënt dit toelaat)?

Het Hemato-oncologieregister van de 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. Het doel van dit landelijk rapport is inzicht te verschaffen 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

De beoogde doelgroepen van dit landelijk rapport zijn divers. De beschreven uitkomsten zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologische zorg (medisch specialisten, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, kwaliteits- en beleidsmedewerkers en bestuurders van ziekenhuizen) als voor vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

2 Methoden

2.1 Nederlandse Kankerregistratie (NKR)

Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende kankerregistratie (te weten: 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. Dit vanwege het feit dat beenmergaspiraats en bloedonderzoek niet opgenomen zijn in PALGA. Op basis van deze signaleringsbronnen wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.

Gegevens met betrekking tot geboortedatum, geslacht, datum van diagnose (datum waarop biopsie is genomen), stadium, morfologie, topografie 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 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 de belangrijkste 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 NKR¹¹. 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 volledige landelijke dekking) specifieke data op een uniforme wijze worden verzameld. Deze itemsets zijn te raadplegen op de website van IKNL.

Het Hemato-oncologieregister van de NKR is een instrument voor het continu 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 hemato-oncologische maligniteit.

2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle patiënten met DLBCL geselecteerd die in 2014 of in 2015 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', waarbij gebruik wordt 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 andere hematologische entiteit betreft met een andere behandelindicatie 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 gepubliceerd¹².

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 (CBS) als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking (ESR). De incidentiecijfers zijn gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw om een eerlijke vergelijking te maken tussen regio's met verschillen in leeftijdsopbouw binnen de populatie. Niet-gestandaardiseerde incidentiecijfers zouden hoger kunnen vallen als bijvoorbeeld in een regio relatief veel oudere personen wonen (kanker komt vaker voor 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 2017. Op 'Cijfers over Kanker' kunnen data worden bekeken en grafieken worden samengesteld over incidentie, prevalentie, sterfte en overleving naar lokalisatie, geslacht, leeftijd en stadium. Zorgprofessionals die aanvullende informatie nodig hebben, kunnen cijfers-op-maat aanvragen bij IKNL conform de procedure 'gegevensaanvragen'.

2.3.2 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 geslachtsverdeling¹³. De 1-, 3-, 5- en 10-jaars relatieve overleving zijn vanaf 1989, het startjaar van de NKR, weergegeven.

2.3.3 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.

2.4 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 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:

“Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Brink M. *et al.* Het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) in Nederland, 2014 en 2015”.

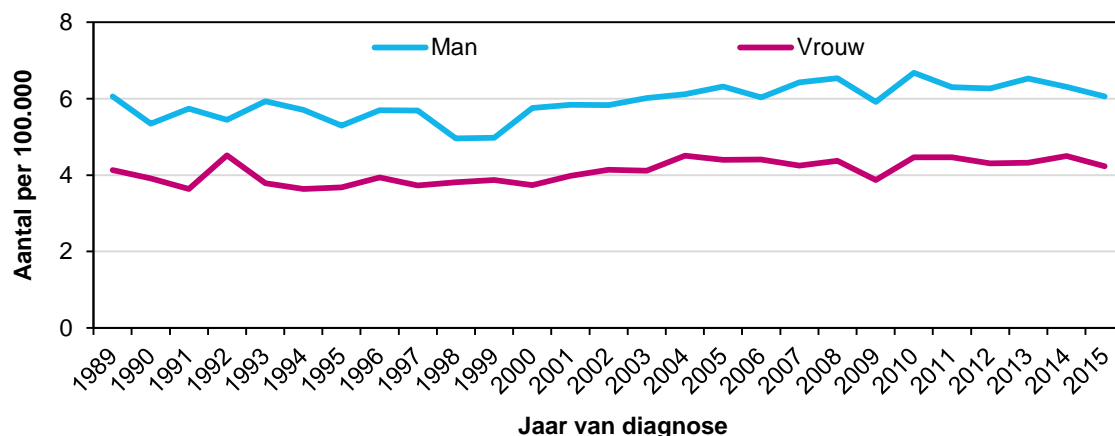
3 Epidemiologie

3.1 Incidentie

In 2014 en 2015 kregen 2.416 mensen in Nederland de diagnose DLBCL, van wie 1.225 patiënten in 2014 en 1.191 in 2015. De NKR is een dynamische registratie. Bij het ter perse gaan van een jaarrapportage kunnen signaleringen die via extra bronnen zijn verkregen nog niet volledig zijn verwerkt. Ook kan het zijn dat diagnoses door tussentijdse revisies op een later moment worden aangepast door een patholoog. Het gaat hierbij om kleine verschillen. Om deze redenen kunnen aantallen patiënten per diagnosejaar, en dus ook tussen de jaarrapportages, enigszins verschillen. Zo komt bijvoorbeeld in onderhavige jaarrapportage het aantal nieuwe patiënten met DLBCL in 2014 uit op 1.225 patiënten, terwijl in de jaarrapportage die begin 2017 is verschenen 1.226 patiënten staan vermeld.

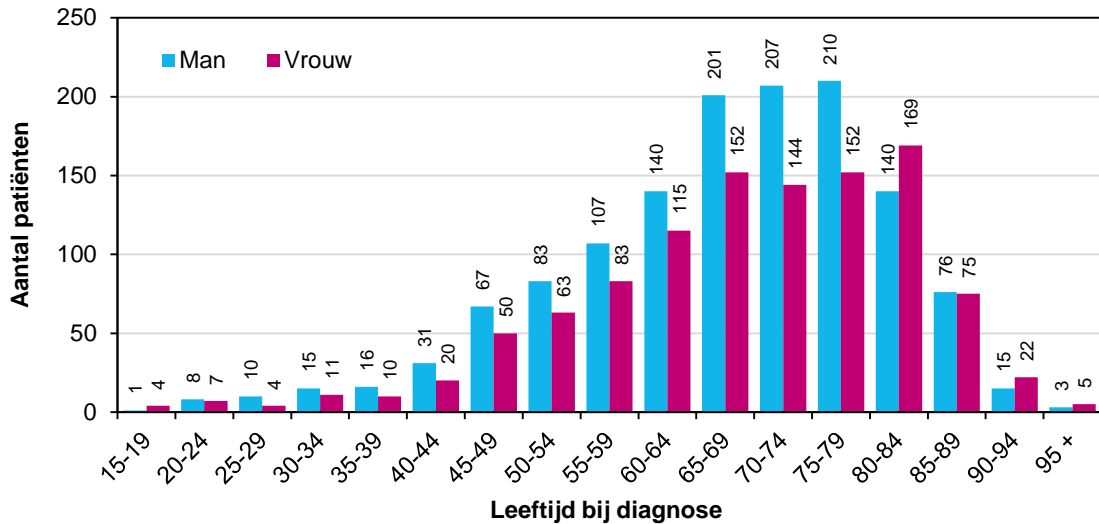
De jongste patiënt met DLBCL was 18 jaar; de oudste 99. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar; 69 jaar voor mannen en 70 jaar voor vrouwen. De diagnose DLBCL werd vaker bij mannen gesteld (1.330; 55%) dan bij vrouwen (1.086; 45%). Bijna tweederde (65%) van de patiënten was 65 jaar of ouder. Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van DLBCL was 5,1 per 100.000 personen in 2015. Sinds 1989 is de incidentie zeer gestaag gestegen voor zowel mannen als vrouwen (zie *Figuur 3.1*). Een mogelijke verklaring is de toenemende vergrijzing en introductie van betere diagnostische technieken en ruimere toepassing hiervan. De incidentie bij mannen lag zowel in 1989 als in 2015 op 6,1 per 100.000 en bleef dus nagenoeg gelijk. Bij vrouwen steeg de incidentie van 4,1 in 1989 naar 4,3 per 100.000 personen in 2015. 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 3.2*).

Figuur 3.1 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van DLBCL in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2015.



Figuur 3.2

Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met DLBCL in Nederland naar geslacht en 5-leeftijdsgroepen, 2014 en 2015.

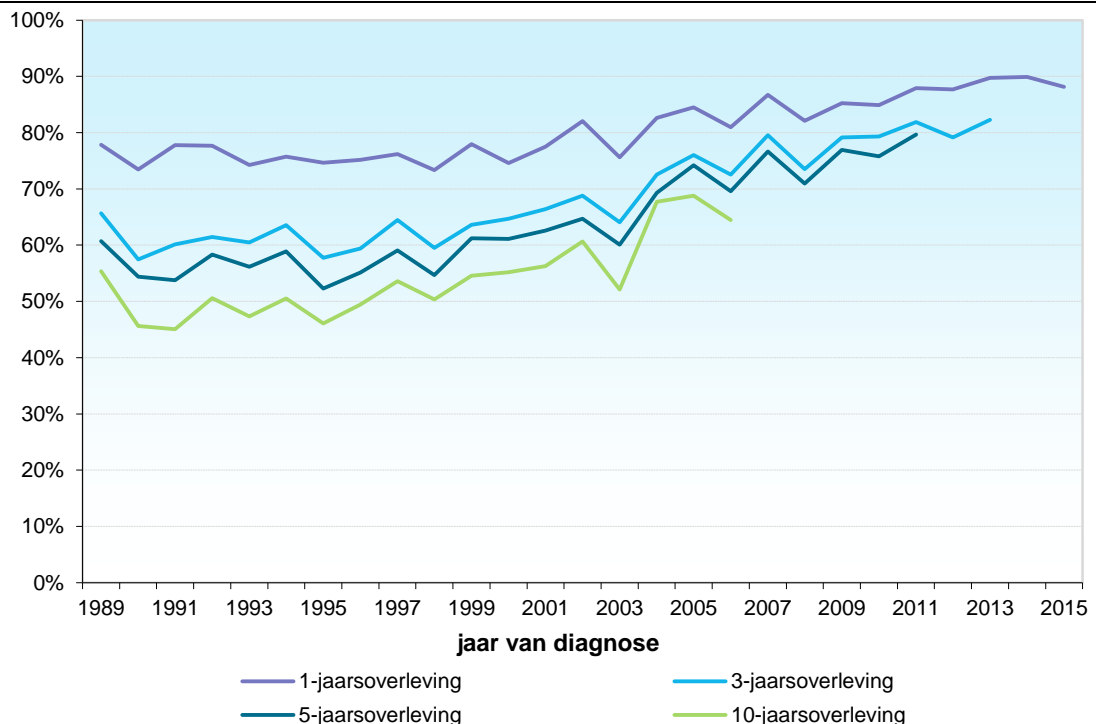


3.2 Overleving

Zowel de 1-, 3-, 5- als de 10-jaarsoverleving is voor patiënten met DLBCL tot een leeftijd van 65 jaar met ongeveer 10% gestegen tussen 1989 en 2015 (zie Figuur 3.3). Tot aan 2003 steeg de overleving nauwelijks. Introductie van rituximab lijkt een positief effect te hebben op de overleving, aangezien de overleving vanaf 2003 gestaag begon te stijgen. De verwachting is dat deze trend de komende jaren voortzet.

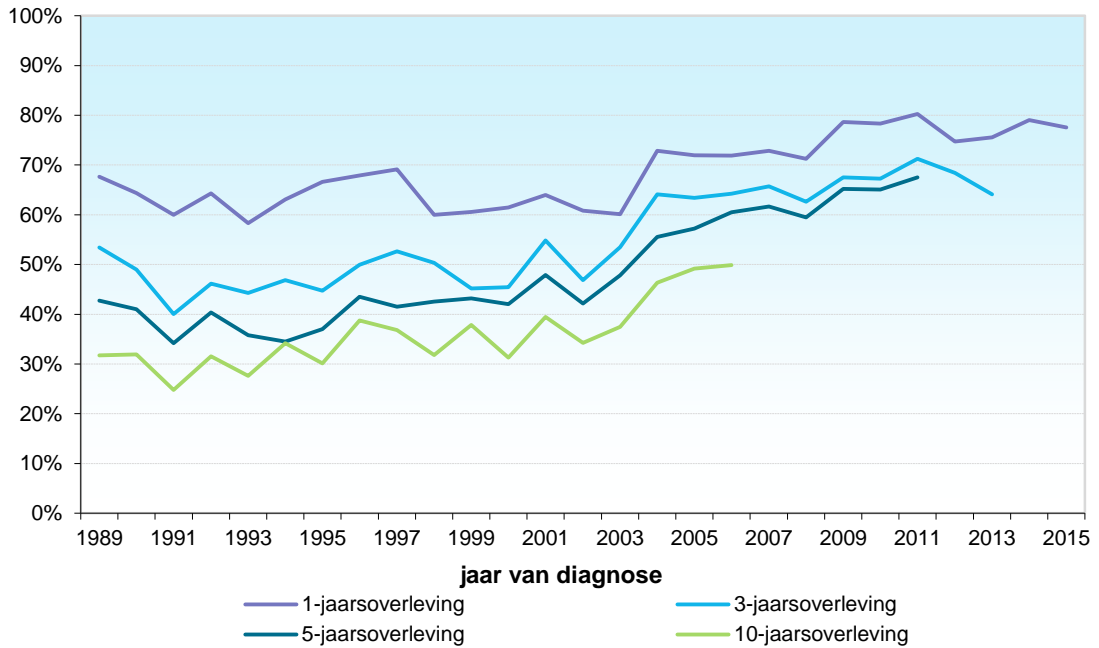
Figuur 3.3

Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met DLBCL jonger dan 65 jaar, 1989-2015.

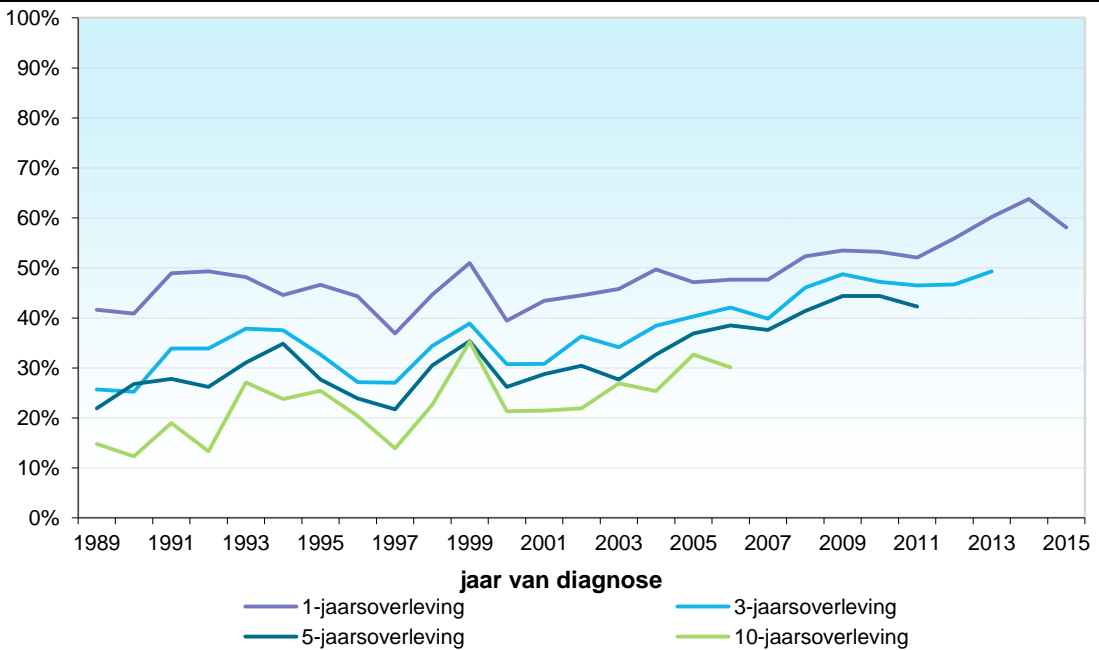


Ook bij patiënten in de leeftijd tussen 65 en 74 jaar als bij patiënten van 75 jaar en ouder is de overleving toegenomen, met name vanaf 2003 (zie Figuren 3.4 en 3.5).

Figuur 3.4 Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met DLBCL 65-74 jaar, 1989-2015.



Figuur 3.5 Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met DLBCL 75+ jaar, 1989-2015.



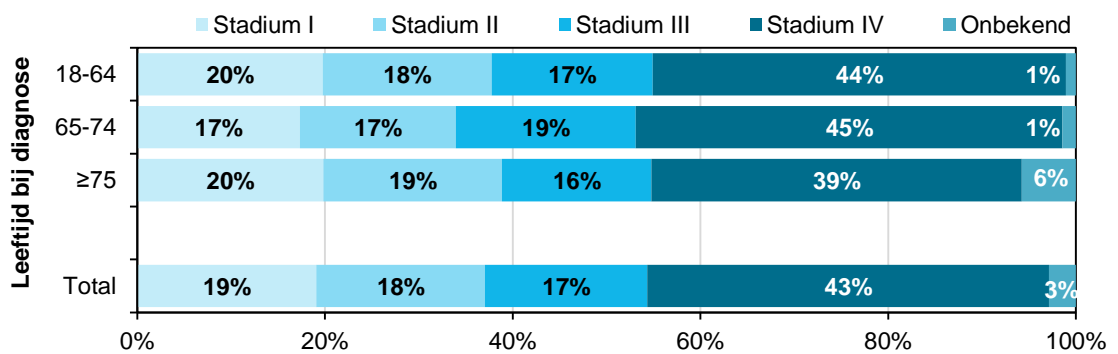
4 Diagnostiek

4.1 Stadiumverdeling

De stadiumverdeling van patiënten met DLBCL is weergegeven naar leeftijd bij diagnose in *Figuur 4.1*. Het stadium was onbekend bij 69 (3%) van de 2.416 geïnccludeerde patiënten. De diagnose DLBCL werd bij de meeste patiënten gesteld in het hoogste stadium, namelijk stadium IV (1.034 patiënten; 43%), gevolgd door stadium I, II en III bij respectievelijk 461 (19%), 434 (18%) en 418 (17%) patiënten. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de stadia in de leeftijdsverdeling ($P = 0,25$; zie *Figuur 4.1*) en mediane leeftijd ($P = 0,44$).

Figuur 4.1

Stadiumverdeling zonder het aandeel 'onbekend' bij patiënten met DLBCL in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014 en 2015.



4.2 B-symptomen

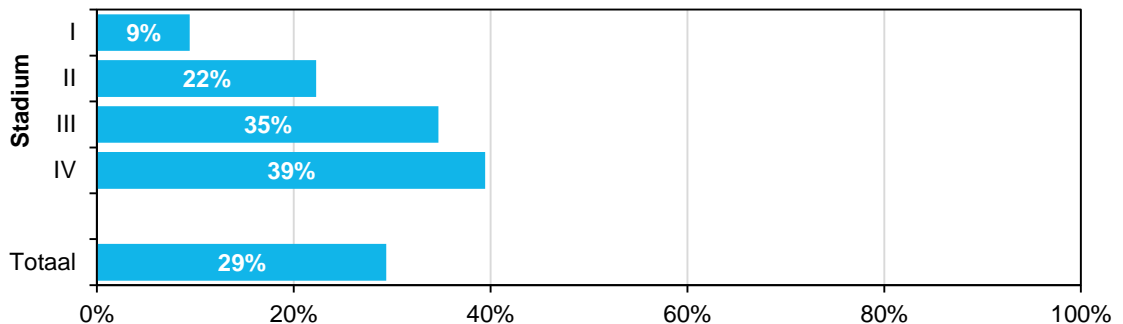
Patiënten met DLBCL kunnen zich presenteren met zogenaamde ziektegerelateerde B-symptomen:

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

Bij 650 (27%) van de 2.416 patiënten met DLBCL werd ten minste één B-symptoom bij diagnose gezien. De overige patiënten hadden geen B-symptomen ($n = 1.558$; 64%) of de aanwezigheid daarvan was onbekend ($n = 208$; 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 en 2015. Voor deze figuur zijn patiënten met zowel een onbekend stadium als onbekende B-symptomen uitgesloten ($n = 247$).



4.3 Tumorgenetisch onderzoek

Bij DLBCL kunnen genetische afwijkingen aanwezig zijn in de lymfoïdecellen. Onderzoek naar onder meer de afwijkingen c-MYC, BCL6 en BCL2 zijn van prognostisch belang voor patiënten met DLBCL. Hierbij wordt tumorgenetisch onderzoek verricht met standaard chromosomenonderzoek (karyotypering), fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) waarbij specifieke chromosoom(delen) worden aangekleurd of immuunhistochemie, een techniek waarbij eiwitten worden aangekleurd op celniveau.

In 2014 en 2015 is tumorgenetisch onderzoek uitgevoerd bij 1.552 (64,3%) van de 2.416 patiënten met DLBCL op het moment van diagnose. Het aandeel patiënten waarin tumorgenetisch onderzoek is gedaan, steeg in 2015 ten opzichte van 2014 van 52,8% naar 76,0% ($P < 0,001$). Bij deze patiënten werden BCL2 (30,4%), BCL6 (29,5%) en c-MYC (15,8%) het vaakst gevonden. BCL2- en BCL6-afwijkingen werden meestal met behulp van immuunhistochemie gevonden (64,0%) en vervolgens met FISH (24,6%). De c-MYC afwijkingen werden meestal met de FISH-techniek (56,3%) aangetoond en in mindere mate met immuunhistochemie (26,9%).

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, serum lactaatdehydrogenase (LDH), de 'performance score' (WHO-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-score hoger dan 2
- stadium III of IV van de ziekte
- betrokkenheid van meer dan één extranodale klier

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

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

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 en 2015.

Parameters	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Leeftijd >60 jaar	590	24,4	1.826	75,6	-	-	2.416
Serum LDH > N*	1.078	44,6	1.255	51,9	83	3,4	2.416
WHO-score >2	988	40,9	191	7,9	1.237	51,2	2.416
Stadium III of IV	895	37,0	1.452	60,1	69	2,9	2.416
>1 extranodale lokalisatie	1.686	69,8	719	29,8	11	0,5	2.416

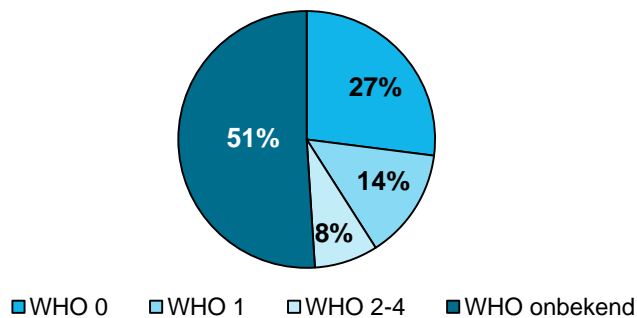
*N=bovengrens van de normaalwaarde

De 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-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.

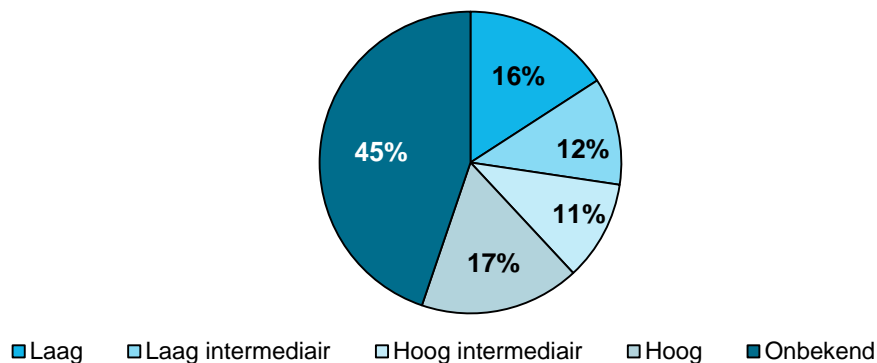
De IPI-score kon niet worden berekend bij 1.082 (44,7%) van de in totaal 2.416 patiënten met DLBCL, doordat bij een meerderheid van deze patiënten (1.237; 51,2%) met name de WHO-score ontbrak (zie *Figuren 4.3 en 4.4*). Het percentage patiënten met een 'onbekend' risicoprofiel volgens de WHO-score is in diagnosejaar 2015 (n = 520; 43,7%) nauwelijks gedaald ten opzichte van diagnosejaar 2014 (n = 562; 45,9%).

Figuur 4.3 Verdeling van de WHO-score bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014 en 2015.



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 4 op basis van vier 'positieve' risicofactoren (= hoog-risico). De verdeling over de IPI-scores was als volgt: 383 (16%) van de patiënten had een laag risicoprofiel, 278 (12%) een laag intermediair profiel, 259 (11%) een hoog intermediair profiel en 414 (17%) een hoog risicoprofiel (zie *Figuur 4.4*).

Figuur 4.4 Verdeling van de IPI-scores bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014 en 2015.



4.4.1 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-score en het stadium van de ziekte. Risicofactoren van de aalPI zijn:

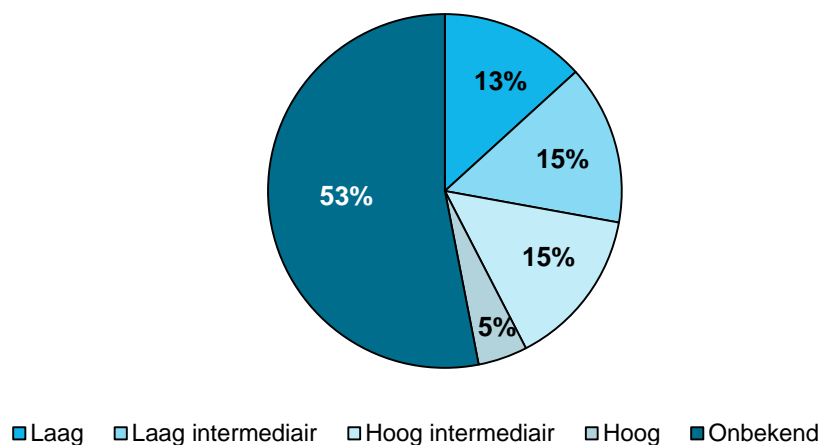
- serum LDH boven de referentiewaarde
- WHO-score boven de 2
- stadium III-IV ziekte

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: 320 (13%) laag, 353 (15%) laag intermediair, 352 (15%) hoog intermediair en 109 (5%) hoog risico (zie *Figuur 4.5*). De aalPI-score kon niet worden berekend voor 1.282 (53%) van de 2.416 patiënten met DLBCL, doordat bij 51% (n = 1.225) van het totaal aantal geïnccludeerde 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 en 2015.

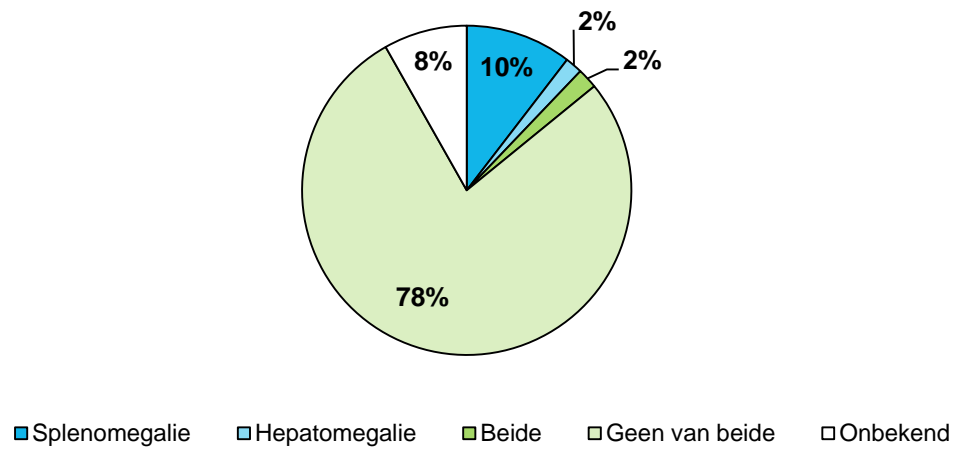


4.5 Andere diagnostische bevindingen

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 12% van de patiënten met DLBCL (10% uitsluitend splenomegalie en 2% splenomegalie en hepatosplenomegalie tezamen). Hepatomegalie kwam voor bij slechts 2% van de patiënten met DLBCL.

Figuur 4.6 Verdeling heptosplenomegalie bij patiënten met DLBCL in Nederland, 2014 en 2015.



5 Primaire behandeling van DLBCL

5.1 Primaire behandeling

In dit rapport heeft de primaire behandeling betrekking op 2.413 van de 2.416 patiënten met DLBCL van wie informatie beschikbaar was over de primaire behandeling. Drie patiënten werden uitgesloten, vanwege het ontbreken van informatie over de behandeling. 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 meeste recente behandelrichtlijn (april 2014). Meer informatie is te vinden op de [website van HOVON](#).

Het type chemotherapie dat patiënten kregen verdeeld naar leeftijd ten tijde van de diagnose is weergegeven in *Tabel 5.1*. Van de 844 patiënten met DLBCL in de leeftijdscategorie 18-64 jaar, kregen 774 patiënten (91%) een behandeling met R-CHOP (optelsom van R-CHOP21 en R-CHOP14). En van de 702 patiënten met DLBCL in de leeftijd van 65-74 jaar kregen 610 patiënten (87%) R-CHOP.

Tabel 5.1

Overzicht van individuele eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met DLBCL in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014 en 2015.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal N
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥ 75 jaar		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
R-CHOP21	654	(77)	560	(80)	495	(60)	1.709
R-CHOP14	120	(14)	50	(7)	12	(2)	182
R-CHOEP	1	(0)	2	(0)	1	(0)	4
R-CVP	2	(0)	4	(1)	18	(2)	24
R-CEOP	8	(1)	5	(1)	17	(2)	30
R-PECC	0	-	4	(1)	7	(1)	11
R-LOPP	0	-	0	-	4	(1)	4
R +/- anders	19	(2)	8	(1)	36	(1)	63
Anders	9	(1)	14	(2)	16	(1)	39
Geen behandeling	31	(4)	55	(8)	261	(30)	347
Totaal	844	(100)	702	(100)	867	(100)	2.413

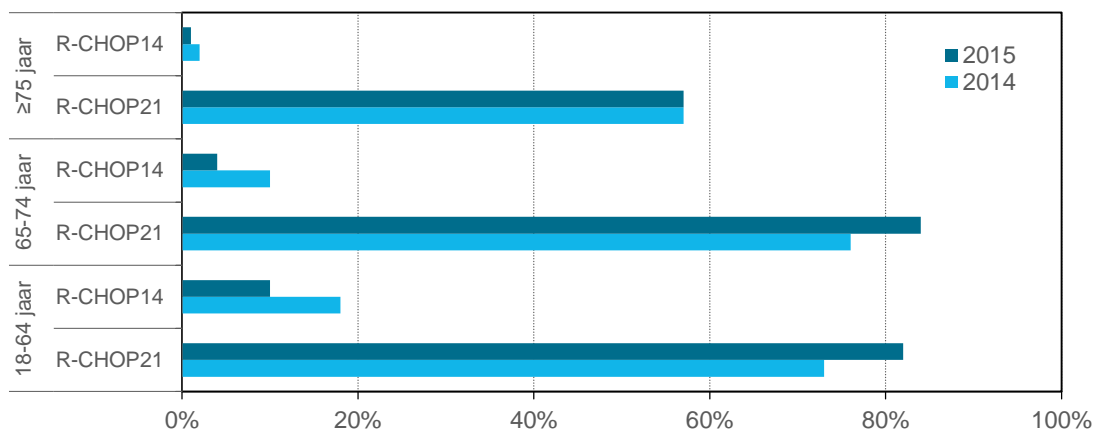
Afkortingen: zie Bijlage B1

Ter vergelijking: in de leeftijdscategorie 18-64 en 65-74 jaar kregen bijna alle patiënten een R-CHOP-behandeling, terwijl in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar meer dan 30% van de patiënten geen R-CHOP-behandeling kreeg. Patiënten in de hoogste leeftijdscategorie werden voornamelijk behandeld met R-CHOP21 (60%).

Het aantal gegeven R-CHOP-behandelingen (optelsom van R-CHOP21 en R-CHOP14) verschilt niet tussen 2014 en 2015. Echter, in 2015 werden minder R-CHOP14-behandelingen gegeven en meer R-CHOP21-behandelingen 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 en 2015.



5.1.1 Tijd van diagnose tot behandeling met R-CHOP

De tijd vanaf de diagnose tot aan het starten van de eerstelijnsbehandeling is berekend vanaf de datum van diagnose tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling. De doorlooptijd is berekend voor 1.890 patiënten met DLBCL die een behandeling kregen met R-CHOP (R-CHOP21 of R-CHOP14; zie Tabel 5.1).

Het mediaan aantal dagen vanaf de diagnosedatum tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling bedroeg 21, 21 en 22 dagen voor respectievelijk de leeftijdscategorieën 18-64, 65-74 en ≥75 jaar. Daaruit blijkt dat het mediane aantal dagen niet significant varieert tussen de leeftijdscategorieën ($P = 0,116$). Het mediaan aantal dagen voor de leeftijdscategorie 18-64 jaar verschilt in 2014 niet van het mediaan aantal dagen in 2015. Voor de leeftijdscategorie 65-74 jaar was de mediaan één dag minder ten opzichte van 2014 (20 versus 21 dagen; $P = 0,40$), terwijl deze voor de oudste groep in 2015 toenam met één dag (23 versus 22; $P = 0,83$).

5.2 Aantal behandelingen met R-CHOP

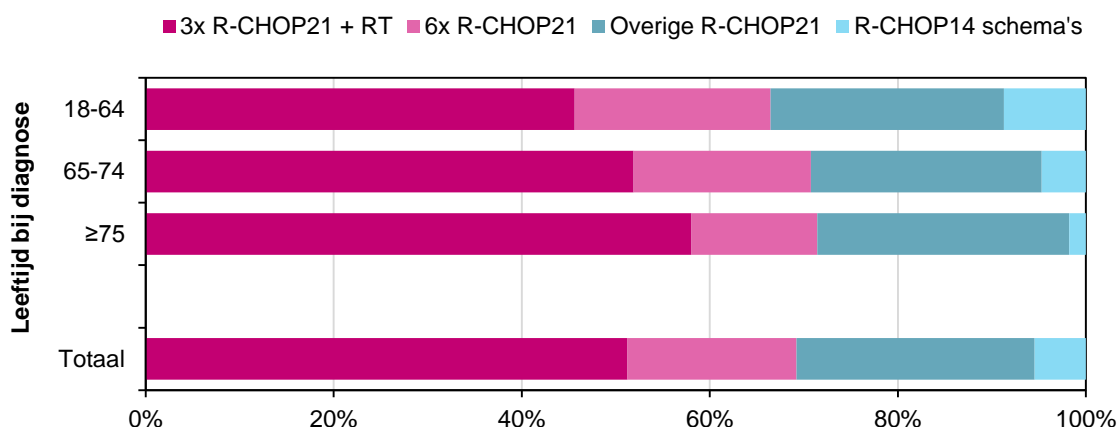
5.2.1 Stadium I

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 461 patiënten gesteld, van wie 367 patiënten (80%) een R-CHOP-behandeling kregen, 67 patiënten (14,5%) geen therapie ontvingen en 27 patiënten een combinatie van rituximab met 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-regimen was als volgt: 149 patiënten (41%) zaten in de leeftijdscategorie 18-64 jaar, 106 patiënten (28%) tussen 65-74 jaar en 112 patiënten (31%) 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 (51%) of 6x R-CHOP21 (18%). 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 en 2015.



In de jongste leeftijdscategorie werd vaker 6x R-CHOP21 gegeven (21% versus 65-74 jaar 20% en 75+ jaar 13%), terwijl in de oudste leeftijdscategorie vaker 3x R-CHOP21 met opvolgend radiotherapie werd gegeven (58% versus 18-64 jaar 46% en 65-74 jaar 55%) ($P < 0,001$). De overige patiënten (31%) 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 met 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 1.886 patiënten gesteld van wie 1.512 patiënten (80%) een behandeling kregen met een R-CHOP-regime. Na het R-CHOP regime kregen 123 patiënten radiotherapie (8,1%). De verdeling naar leeftijdscategorie binnen deze groep was als volgt: 622 patiënten (41%) waren 18-64 jaar, 501 (33%) in de leeftijd 65-74 jaar en 389 (26%) hadden een leeftijd van 75 jaar of ouder. Van de 434 patiënten met stadium II DLBCL hadden 130 patiënten (30%) een laag-risico aalPI, van wie 118 patiënten (91%) een behandeling kregen met R-CHOP21 (102/118) of R-CHOP14 (16/118).

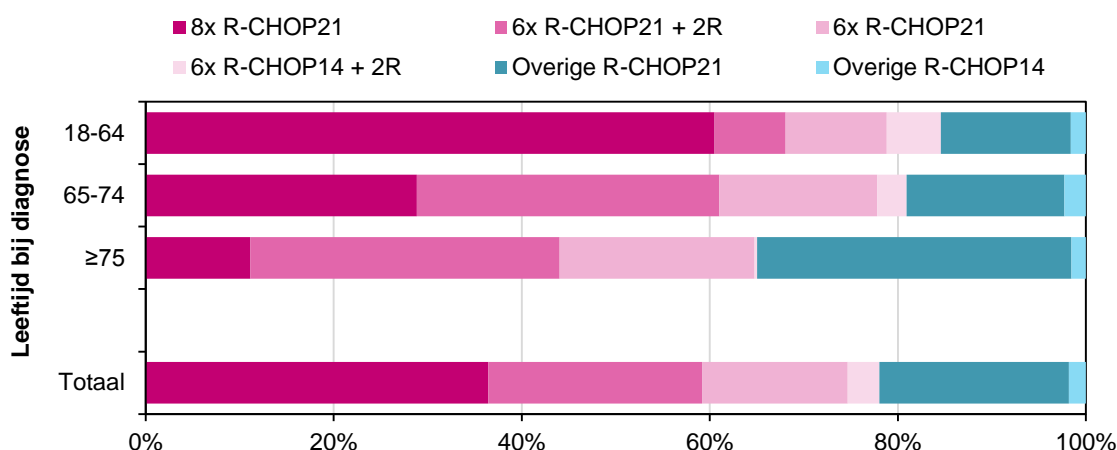
Figuur 5.3 illustreert de verdeling van R-CHOP21 en R-CHOP14 bij patiënten met stadium II-IV DLBCL in de drie eerder genoemde leeftijdscategorieën. Het schema 8x R-CHOP21 werd vaker gegeven aan patiënten in de leeftijdscategorie 18-64 jaar (54%) in vergelijking met patiënten tussen 65 en 74 jaar (28%) en patiënten van 75 jaar of ouder (11%). In de laatste twee leeftijdscategorieën werd vaker 6x R-CHOP21 + 2R gegeven (7% versus respectievelijk 31% en 33%).

In *Tabel 8.2* (zie Bijlage B2) 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% in de leeftijdscategorie 18-64 jaar, respectievelijk 16% in de leeftijdscategorie 65-74 jaar).

In totaal werden 221 patiënten met stadium II-IV DLBCL behandeld met 6x R-CHOP21. Slechts 26 (22%) van de 118 patiënten met stadium II DLBCL en een laag-risico aalPI kreeg dit schema. De overige

patiënten kregen 8x R-CHOP21 (n = 26; 22%), 6x R-CHOP21 + 2R (n = 32; 27%), andere R-CHOP schema's (n = 34; 29%), andere behandelingen (n = 9; 8%) of geen behandeling (n = 3; 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 en 2015.



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 B3) 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*.

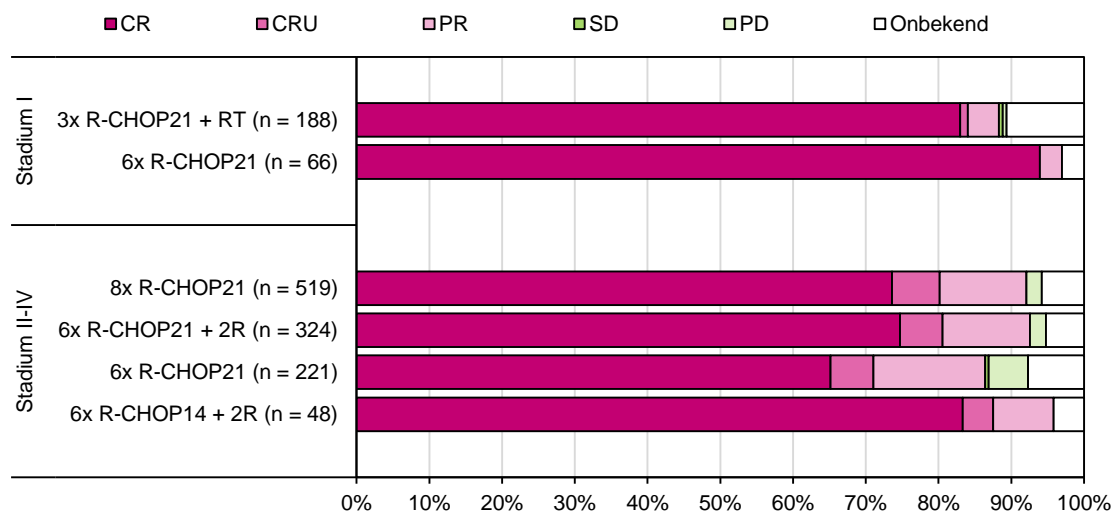
5.3.1 Stadium I

Ongeveer 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 97% een PR of hoger. En bij patiënten die een afwijkend aantal kuren R-CHOP-schema kregen, was responspercentage 82% voor een PR of hoger.

5.3.2 Stadium II tot en met IV

Respons na behandeling met 8x R-CHOP21 of 6x R-CHOP21 + 2R was bij patiënten met stadium II tot en met IV vergelijkbaar, aangezien circa 90% een PR of hoger had als best behaalde respons. Hoewel de absolute aantallen enigszins aan de lage kant zijn, had 96% een PR of hoger na behandeling met 6x R-CHOP14 + 2R. Van de patiënten die met 6x R-CHOP21 werden behandeld, had 86% een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten die een afwijkend schema (exclusief 6x R-CHOP21 + 2R) kregen, hadden 55% 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 en 2015.



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. HOVON 130 was beschikbaar voor deelname vanaf medio april 2015 in VUmc. De gehanteerde leeftijdsgrens was 18 jaar en ouder.

In 2015 deden negen patiënten mee aan de HOVON 130. Dit is 1% (9/871) van alle patiënten gediagnosticeerd tussen 1 april 2015 en 31 december 2015 en van wie informatie over de eerstelijnsbehandeling beschikbaar was.

6 Nabeschuwing

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. 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.

De IPI-score gaat uit van vijf parameters (leeftijd, serum LDH, stadium van de ziekte, aantal extranodale lokalisaties en de WHO-score) die in principe bij de diagnosestelling van DLBCL beschikbaar dienen te zijn. Het betrekkelijk hoge percentage onbekende WHO-scores, dat in 2015 onveranderd bleef ten opzichte van 2014, heeft mogelijk een relatie met de (manier van) statusvoering in ziekenhuizen. Er zijn hemato-oncologen die de IPI-score noteren in het medische dossier en waarvoor het nogmaals apart vastleggen van de WHO-score niet nodig wordt geacht. Echter, meestal ontbreekt zowel de WHO-score als de IPI-score in het medische dossier. 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-score –evenals leeftijd, serum LDH, stadium van de ziekte en het aantal extranodale lokalisaties– als standaard item op te nemen in het MDO-formulier.

Bijna 70% 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 10% 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. Een kleine 5% kreeg een afwijkend behandelingschema voor R-CHOP, ongeacht de leeftijdscategorie waarin deze patiënten zich bevonden.

Patiënten met stadium II-IV DLBCL werden iets 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-CHOP14¹⁴. Patiënten met stadium II-IV DLBCL in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar kregen vaker een afwijkend R-CHOP-schema ten opzichte van vergelijkbare, 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.

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. De inhoud van een regiorapportage wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband, zodat 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, omdat op deze wijze verbeteracties binnen een regio ingezet kunnen worden. 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 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.

Met onderhavige jaarrapportage DLBCL kunnen mogelijk al ingezette verbetertrajecten zichtbaar zijn gemaakt, ten opzichte van de eerste versie van jaarrapportage DLBCL welke op 27 januari 2017 is gepubliceerd. Zo werden in 2015 aan patiënten jonger dan 75 jaar minder R-CHOP14 kuren gegeven ten opzichte van patiënten die in 2014 zijn gediagnosticeerd in dezelfde leeftijdscategorie. Verder werden in 2015 ongeveer evenveel behandelingen met 6x R-CHOP21 (34%) en 8x R-CHOP21 (15%) gegeven als in 2014, waarbij het 6-kurenschema de voorkeur lijkt te hebben. Uit deze update blijkt 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-score bij diagnose in de medische dossiers.

Gegevens uit deze geactualiseerde jaarrapportage kunnen worden gebruikt onder vermelding van:
"Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Brink M et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) in Nederland, 2014 en 2015".

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-cellymfoom
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): 5019-5032. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New England journal of medicine* 1993; **329**(14): 987-994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402
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): 1484-1493.
4. Rodenburg EM, Maartense E, Posthuma EF. Improved survival for patients with large B-cell lymphoma after introduction of rituximab. *The Netherlands journal of medicine* 2009; **67**(8): 355-358.
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. *The New England journal of medicine* 2002; **346**(4): 235-242. doi: 10.1056/NEJMoa011795
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. *The Lancet. Oncology* 2006; **7**(5): 379-391. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7
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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**(22): 5027-5033. doi: 10.1200/JCO.2005.09.137
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 advances* 2017; **1**(21): 1839-1841. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011031
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): 525-533. doi: 10.3324/haematol.2014.107300
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; **20**(9): 1467-1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284
11. 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
12. 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): 1822-1825. doi: 10.1038/leu.2017.128
13. 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

-
14. 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. *Annals of hematology* 2014; **93**(10): 1705-1715. doi: 10.1007/s00277-014-2099-8

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 en 2015.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥75 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
3x R-CHOP21 + RT	68	(46)	55	(52)	65	(58)	188	(51)
6x R-CHOP21	31	(21)	20	(19)	15	(13)	66	(18)
8x R-CHOP21	20	(13)	4	(4)	2	(2)	26	(7)
3x R-CHOP21	5	(3)	9	(8)	3	(3)	17	(5)
1-2x R-CHOP21	2	(1)	3	(3)	5	(4)	10	(3)
4-5x R-CHOP21	2	(1)	3	(3)	11	(10)	16	(4)
7x R-CHOP21	0	-	1	(1)	1	(1)	2	(1)
R-CHOP onbekend	9	(6)	6	(6)	8	(7)	23	(6)
6x R-CHOP14	3	(2)	3	(3)	1	(1)	7	(2)
8x R-CHOP14	2	(1)	1	(1)	0	-	3	(1)
1-5x of 7x R-CHOP14	7	(5)	1	(1)	1	(1)	9	(2)
Totaal	149	(100)	106	(100)	112	(100)	367	(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 en 2015.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-64 jaar		65-74 jaar		≥75 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
8x R-CHOP21	337	(54)	139	(28)	43	(11)	519	(34)
6x R-CHOP21 + 2R	42	(7)	155	(31)	127	(33)	324	(21)
6x R-CHOP21	60	(10)	81	(16)	80	(21)	221	(15)
1-2x R-CHOP21	30	(5)	34	(7)	66	(17)	130	(9)
3x R-CHOP21	10	(2)	8	(2)	17	(4)	35	(2)
3x R-CHOP21 + RT	1	(0)	1	-	5	(1)	7	(0)
4-5x R-CHOP21	23	(4)	24	(5)	29	(7)	76	(5)
7x R-CHOP21	13	(2)	14	(3)	12	(3)	39	(3)
6x R-CHOP14 + 2R	32	(5)	15	(3)	1	(0)	48	(3)
6x R-CHOP14	12	(2)	15	(3)	3	(1)	30	(2)
8x R-CHOP14	53	(9)	4	(1)	0	-	57	(4)
1-5x / 7x R-CHOP14	9	(1)	10	(2)	6	(2)	25	(2)
Totaal	622	(100)	501	(100)	389	(100)	1512	(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 en 2015.

Stadium	Behandeling (n)	Respons					
		CR	CRu	PR	SD	PD	Onbekend
I	3x R-CHOP21 + RT (n = 188)	83%	1%	4%	1%	1%	11%
	6x R-CHOP21 (n = 66)	94%	-	3%	-	-	3%
	8x R-CHOP21 (n = 519)	74%	7%	12%	-	2%	6%
II-IV	6x R-CHOP21 + 2R (n = 324)	75%	6%	12%	-	2%	5%
	6x R-CHOP21 (n = 221)	65%	6%	15%	-	5%	8%
	6x R-CHOP14 + 2R (n = 48)	83%	4%	8%	-	-	4%