

DIFFUUS GROOTCELLIG B-CELLYMFOOM

1. DIAGNOSE EN STADIERING

Biopsie (geen FNA of core needle biopsy)

KOZ, performantiescore

PET-CT, beenmerg-botboor, bloedname (incl. HIV, hep B, hep C, eiwitelektroforese, immunofixatie: labopanel "Nieuwe hematopatiënt")

Geselecteerde gevallen: NMR hersenen, LP

Ann-Arbor, R-IPI, CNS-IPI

2. BEHANDELING

Studiebehandeling indien mogelijk

2.1. Standaard 1^{ste} lijn

6x R-CHOP (geen 7^{de} en 8^{ste} R meer)

Lonquex 6mg SC op d4 door huisarts

Bloedname d10 door huisarts

TTE vooraf, halverwege de therapie (na 3x R-CHOP) en na de therapie

PET-CT (en bm-bb indien aangetast) na 3 cycli (Lugano responscriteria)

Indien deze interim stadiëring nog geen CR toonde: afwijkend onderzoek herhalen 4w na einde chemo

Indien bulky (> 7,5cm) bij diagnose: RT alvast aankondigen, maar alleen toepassen indien nog PET pos na chemo

Alternatief in geselecteerde high risk gevallen:

R-DA-EPOCH conform HOVON 127 BL studie, 6 cycli, IT chemo, Nivestim (stalen indien geen terugbetalingsindicatie), cofo controles op dagziekenhuis

Idem TTE en staging als bij R-CHOP

2.2. Refractair/relaps

Aandachtspunten:

- Steeds biopsie om zeker te zijn van diagnose.
- Ook bij relaps rekening houden met risico op CZS-aantasting, dus gepaste onderzoeken en profylaxe te voorzien

2.2.1. Kandidaat voor SCT

Inductie (responseevaluatie ten laatste na 2 cycli)

Steeds support met Lonquex (terugbetaling nakijken: zo nodig stalen)

Standaardbehandeling: (R-)DHAP 3x

Alternatieven:

(R-)GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatinum) 3x

(R-)VIM 3x

(R-)ICE 3x

Dexa-BEAM 2x

Mini-BEAM 2x

Gemcitabine-oxaliplatin

Indien beschikbaar: CAR-T

SCT:

- In principe autologe SCT indien chemosensitief, liefst in CR

- Indien relaps na autologe SCT of indien mobilisatiefalen of persistente beenmergaantasting: allogene SCT

2.2.2. Geen kandidaat voor SCT

Standaardbehandeling: (R-)gemcitabine 6 cycli

Alternatieven:

Indien beschikbaar: (R-)pixantrone 6 cycli

(R-)GDP 3x

(R-)mini-DHAP tot max 6 cycli

(R-)benda

Gemcitabine-oxaliplatin

R-DA-EPOCH

RT

Indien CD30+ en indien beschikbaar: brentuximab vedotin

Indien non-GCB en indien beschikbaar: lenalidomide met of zonder rituximab

2.2.3. Relaps met CZS aantasting

Standaardbehandeling: conform HOVON 105 (bedoeld voor primair CZS lymfoom) met 2 cycli R-MBVP, IT chemo, daarna ara-C, daarna eventuele RT. Cave kostprijs Vumon: informed consent, aanvraag tegemoetkoming Bijzonder Solidariteitsfonds.

Indien nodig omwille van extra CZS lokalisatie die persisteert na deze therapie: zie behandeling refractair/relaps, of hoge dosis etoposide + rituximab cf. Ferreri

Alternatieven:

- Schema van Ferreri et al, J Clin Oncol 2015: inductiecycli met HD MTX en HD ara-C, stamcelmobilisatie met cyclofosfamide, eventueel behandeling van extra-CZS aantasting met etoposide, dit alles gecombineerd met rituximab en IT chemo

- Schema van Korfel et al, Haematologica 2013: inductie met MTX/ifosfamide/IT chemo

Consolidatie met autologe SCT na conditionering met BCNU/thiotepa cf. Ferreri of BCNU/thiotepa/etoposide cf. Korfel. Nadien mogelijkheid tot pancraniële RT indien nog niet gebeurd pretransplant.

Indien reeds autologe SCT gehad: allogene SCT.

Opvolging moet ook NMR hersenen bevatten zoals na behandeling primair CZS-lymfoom.

2.3. Bijzondere situaties

2.3.1. Profylaxe tegen CZS invasie

Aangewezen bij 1 van volgende:

- CNS-IPI high risk
- Lokalisatie in testis, borst, uterus, epiduraal, nier of bijnier
- HIV
- Double expressor of double hit
- Intravasculair lymfoom
- CD5+
- IgM-secreterend

Toepassing van CZS-profylaxe:

- IT chemo (MTX) bij elk van de 6 cycli R-CHOP (bij R-DA-EPOCH is IT chemo standaard voorzien). Bij eerste LP: CSV laten onderzoeken, zie SOP. Ook NMR hersenen.
- én MTX 3000mg/m² IV over 4u, 2 cycli met 2w tussentijd, te starten 3 à 4 weken na einde chemo (zowel bij R-CHOP als bij R-DA-EPOCH). Vanaf 70j: MTX reduceren tot telkens 1000mg/m² IV. Ook dosisreductie bij nierinsufficiëntie. SOP i.v.m. hoge dosis MTX is van toepassing.

2.3.2. Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom

1^{ste} lijn: R-DA-EPOCH, alvast rekening houden met RT indien PET pos na einde chemo

Recidief: zie behandeling algemeen bij DLBCL, maar indien beschikbaar is pembrolizumab een optie na falen andere therapie

2.3.3. Grijs zone lymfoom

1^{ste} lijn: R-DA-EPOCH, alvast rekening houden met RT indien PET pos na einde chemo

2.3.4. Double hit lymfoom

1^{ste} lijn: R-DA-EPOCH

2.3.5. Primair cutaan DLBCL, leg type

Indien solitair: 1^{ste} lijn met R-CHOP + RT. Bij recidief: indien het letsel nog niet bestraald werd: RT; indien er nog geen R-CHOP gegeven werd: R-CHOP.

Indien gegeneraliseerd thv huid of extracutane lokalisatie: 1^{ste} lijn met R-CHOP

Naast de klassieke opties bij recidief kan ook behandeld worden met bortezomib of lenalidomide.

2.3.6. Slechte linkerventrikelfunctie

Aandachtspunten:

- Indien LVEF ≤ 40%: geen anthracycline. Indien tussen 40 en 50%: risk/benefit analyse. Indien toch anthracycline: ACE-inhibitor + bètablokker starten voordat anthracycline gestart wordt.

- Optimalisatie van de cardiovasculaire risicofactoren
- Cardioloog betrekken bij behandeling
- Frequente TTE's tijdens en na behandeling
- Maximale dosis doxorubicine levenslang is 450 mg/m²

1^{ste} keuze: R-GCVP (Lonquex op d9, terugbetaling nakijken: zo nodig stalen)

Alternatief: R-CEOP (Lonquex op d4, terugbetaling nakijken: zo nodig stalen)

2.3.7. >80j én significante comorbiditeit

R-mini-CHOP (Lonquex op d4, terugbetaling nakijken: zo nodig stalen)

R-GCVP (Lonquex op d9, terugbetaling nakijken: zo nodig stalen)

(R-benda)

(RT)

2.3.8. CZS-lokalisatie bij presentatie van systemisch DLBCL

- Indien CZS lokalisatie niet onmiddellijk bedreigend: 1^{ste} lijn: 6x R-CHOP21 met telkens op d15: MTX 3000mg/m² IV en IT chemo op dagen van R-CHOP (MTX + ara-C + hydrocortisone)

- Indien CZS lokalisatie op korte termijn bedreigend is en/of op de voorgrond staat: zie behandeling relaps met CZS aantasting. Chemo die de BBB niet passeert kan het opstarten van adequate CZS-gerichte therapie uitstellen waardoor deze te laat komt.

- Indien conditie van patiënt dit toelaat: autologe SCT, zie behandeling relaps met CZS aantasting

2.3.9. Testislokalisatie

CZS profylaxe

NMR hersenen

Na einde chemo: scrotale RT, nadien consult endocrino

2.3.10. Primair CZS

Staging, prognose en respons

Naast standaard onderzoeken ook NMR hersenen, oftalmologisch onderzoek en LP. Speciale aandacht voor eventuele testisaantasting. NMR full spine alleen bij spinale symptomen.

Corticoïden vermijden voorafgaand aan biopsie! (indien toch gebruikt: biopsie pas laten uitvoeren na corticoïdvrij interval van 7-10d)

Prognostische scores:

- IELSG
- Nottingham/Barcelona
- MSKCC

Responscriteria: zie HOVON 105.

Opvolging met NMR hersenen om de 3 maanden gedurende 2 jaar, daarna om de 6 maanden gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks.

1^{ste} lijn

Standaardbehandeling: conform HOVON 105 met 2 cycli R-MBVP, IT chemo, daarna ara-C, daarna eventuele RT. Cave kostprijs Vumon: informed consent, aanvraag tegemoetkoming Bijzonder Solidariteitsfonds.

Indien mogelijk: consolidatie met autologe SCT (zie SCT bij relaps met CZS aantasting)

Alternatief bij hoge leeftijd én significante comorbiditeit: hoge dosis MTX (Jahnke et al, Annals of Oncology 2005)

Opties voor refractair/relaps

- Rechallenge met hoge dosis MTX indien eerdere respons
- Hoge dosis ara-C en etoposide
- RT

Indien beschikbaar:

- Nivolumab
- Ibrutinib: monotherapie of in DA-TEDDI-R schema
- Revlimid
- Temsirolimus
- Temozolomide
- Pemetrexed

Ooglokalisatie

Standaard therapie voor primair CZS lymfoom + ooggerichte therapie

Ooggerichte therapie:

- Standaard: 4x wekelijkse lokale injectie van rituximab 1mg/0.1ml, cf. Itty et al, Retina 2009
- Alternatief: lokaal MTX 400 microg/0.1ml intravitreaal 2x/w gedurende 4 weken, daarna 1x/w gedurende 8 weken, daarna 1x/m gedurende 9 maanden = 25 injecties in totaal, cf. Frenkel et al, Br J Ophthalmol 2008. Nadeel: mogelijke visusvermindering, droogtekeratopathie en andere nevenwerkingen
- Alternatief: RT. Nadeel: visusvermindering

Indien patiënt niet in staat tot systemische therapie en alleen ooglokalisatie: alleen ooggerichte therapie

Relaps, opties:

- Rechallenge met reeds gebruikte ooggerichte therapie
- Een van de alternatieve ooggerichte therapieën
- Systemische behandeling met ooggerichte therapie

Opgvolging na behandeling niet alleen via consultatie hematologie, maar ook via consultatie oogziekten.

3. OPVOLGING NA THERAPIE

Klinisch + bloedname om de 3 à 6 maanden gedurende 5j en daarna jaarlijks op consultatie hemato of bij huisarts

Beeldvorming alleen op indicatie

PAC laten verwijderen in overleg met patiënt. Gezien relapsrisico sterk daalt 2j na einde therapie, kan dit een goed moment zijn voor verwijdering PAC.