

# Voors en tegens van dikkenaaldbiopten in de diagnostiek van maligne lymfomen: expertopinie gebaseerd op gegevens uit de dagelijkse Nederlandse praktijk

Pros and cons of core needle biopsies for the diagnosis of malignant lymphoma: expert opinion based on daily practice in the Netherlands

drs. E.G.G.M. Rutten<sup>1</sup>, drs. A.V. de Jonge<sup>2</sup>, dr. K.H. Lam<sup>3</sup>, dr. A. Diepstra<sup>4</sup>, dr. K.M. Hebeda<sup>5</sup>, dr. R.E. Kibbelaar<sup>6</sup>, dr. L. Koens<sup>7</sup>, dr. M. van den Brand<sup>8</sup>, dr. P.M. Jansen<sup>9</sup>, ing. N.J. Hijmering<sup>10</sup>, ing. P. Stathi<sup>11</sup>, dr. S. van der Velde<sup>12</sup>, dr. M.S. Kartachova<sup>13</sup>, drs. W.H.F. Huijgen<sup>14</sup>, drs. L.H. Böhmer<sup>15</sup>, prof. dr. M.J. Kersten<sup>16</sup>, dr. P.J. Lugtenburg<sup>17</sup>, dr. M. Nijland<sup>18</sup>, dr. J.S.P. Vermaat<sup>19</sup>, dr. M.E.D. Chamuleau<sup>20</sup>, prof. dr. D. de Jong<sup>21</sup>

## SAMENVATTING

Weefselonderzoek is vrijwel altijd noodzakelijk voor de diagnostiek en classificatie van maligne lymfomen. Hiervoor zijn verschillende verkrijgingstechnieken beschikbaar: cytologisch punctieonderzoek, dikkenaaldbiopten (DNB), incisiebiopten en gehele lymfeklierexcisies. Hoewel nationale en internationale richtlijnen de laatste twee methoden adviseren, is er veel discussie of dikkenaaldbiopten geschikt zijn voor lymfoomdiagnostiek. In dit 'position paper' bespreken we in hoeverre diagnostiek op basis van een DNB voldoende is voor de huidige en toekomstige eisen, wat de consequenties zijn voor wetenschappelijk onderzoek (aan de hand van de HOVON 900-registratiedatabase als voorbeeld) en welke verbeteringen mogelijk zijn.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2021;18:110-17)

## SUMMARY

The diagnosis and classification of lymphomas is based on the histopathological analysis of lymphoid tissue, for which several biopsy methods are available: fine needle aspiration cytology, core needle biopsy (CNB), incision biopsies and lymph node excisions. Although national and international guidelines clearly recommend the last two options, there is an ongoing debate amongst the various involved medical disciplines on the role of core needle biopsies in daily lymphoma diagnosis and management. In this position paper we discuss the pros and cons of CNB in the diagnostic workup of lymphoid malignancies in the light of present and future requirements, including consequences for basic and translational research.

<sup>1</sup>arts-assistent pathologie, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>3</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, <sup>4</sup>patholoog, afdeling Pathologie, UMCG, <sup>5</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, <sup>6</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Pathologie Friesland, <sup>7</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, <sup>8</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc/Pathologie-DNA, <sup>9</sup>patholoog, afdeling Pathologie, LUMC, <sup>10</sup>coördinator HOVON Pathologiefaciliteit en Biobank, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>11</sup>research analyst, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>12</sup>oncologisch chirurg, afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>13</sup>nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde, HagaZiekenhuis, <sup>14</sup>radioloog, afdeling Radiologie, HagaZiekenhuis, <sup>15</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, <sup>16</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>17</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, <sup>18</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, <sup>19</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, LUMC, <sup>20</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>21</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. D. de Jong, patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ZH3E48, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 44 49 78, e-mailadres: d.dejong2@amsterdamumc.nl

## INLEIDING

De diagnostiek en classificatie van maligne lymfomen wordt vrijwel altijd gedaan op basis van weefselonderzoek. Hiervoor zijn verschillende technieken beschikbaar: cytologisch punctieonderzoek (dunnenaaldaspiratiecytologie of 'fine needle aspiration cytology'; FNAC) waarbij losse cellen worden verkregen, een dikkenaaldbiopsie (DNB), meestal verricht door een radioloog, of een groter incisiebiopsie of excisie van een hele lymfeklier, meestal door een chirurg of KNO-arts. Met name bij extranodale lokalisaties kan diagnostisch lymfoïd weefsel worden verkregen als onderdeel van een grote orgaanresectie (bijvoorbeeld een colon- of dunne darmresectie, of een longwigexcisie). Hoewel nationale en internationale richtlijnen voor het verkrijgen van materiaal ten behoeve van lymfoomdiagnostiek een gehele lymfeklierexcisie of een ruim nodaal of extranodaal incisiebiopsie adviseren, is er veel discussie in hoeverre ook DNB geschikt zijn binnen de huidige eisen die aan de diagnostiek van maligne lymfomen worden gesteld.<sup>1-4</sup> Redenen om te kiezen voor een DNB in plaats van een grotere excisie zijn beperkte invasiviteit en morbiditeit, vlottere logistiek en kosteneffectiviteit.<sup>5-8</sup> Het relatieve aantal DNB in het kader van lymfoomdiagnostiek is de afgelopen decennia dan ook toegenomen.<sup>6,9,10</sup> In dit artikel bespreken we in hoeverre een DNB voldoende is voor de huidige diagnostische eisen, wat de consequenties van de relatieve toename van DNB zijn voor wetenschappelijk onderzoek en welke verbeteringen mogelijk zijn om een optimale balans te vinden tussen kosten, logistieke en medische mogelijkheden en optimale pathologische informatie.

## HET STELLEN VAN EEN LYMFOOMDIAGNOSE OP BASIS VAN EEN DIKKENAALDBIOPSIE

Voor het verrichten van DNB is het belangrijk om onderscheid te maken tussen toepassingen bij een patiënt met lymfadenopathie bij wie nog een brede differentiaaldiagnose is, in het kader van nadere lymfoomdiagnostiek, bijvoorbeeld een gedetailleerde classificerende diagnose of van verdere subtypering, of bijvoorbeeld voor responseevaluatie of aantonen van een recidief of eventueel transformatie. Een DNB is, naast cytologisch punctieonderzoek, een snelle

en relatief patiëntvriendelijke ingreep om bij een patiënt met lymfadenopathie een eerste richting te geven over de oorzaak (maligne lymfoom, metastase carcinoom of melanoom, infectieus of een ander reactief proces).<sup>8,11</sup> Hierbij speelt onder andere ook het eerdergenoemde kosteneffectiviteitsvoordeel een rol. Dit betekent wel dat de eerste beslissing over welk type biopsie wordt aangevraagd meestal bij een andere medisch specialist dan de hematoloog of patholoog zal liggen. Bij verdenking op een (hematologische) maligniteit zal een richtinggevende cytologische punctie of DNB dan wel regelmatig moeten worden gevolgd door een chirurgisch incisiebiopsie of excisie. Dan is het natuurlijk de vraag in hoeverre het kosteneffectiviteitsvoordeel nog geldt. In de afgelopen decennia zijn verscheidene onderzoeken gepubliceerd over het gebruik van DNB voor het diagnosticeren en subclassificeren van lymfomen.<sup>9,12-14</sup> Deze laten wisselende uitkomsten zien. Het valt op dat de waarde en de mogelijkheden van DNB variëren afhankelijk van de deelnemende medische disciplines. Radiologen en snijdende specialisten zien een groter voordeel van DNB, ook wat betreft de logistiek en haalbaarheid, terwijl pathologen en hematologen meer een zo compleet mogelijke diagnose nastreven.<sup>9,12-14</sup> Een systematisch overzichtsartikel uit 2015, op basis van artikelen gepubliceerd tussen 1989 en 2012, laat zien dat bij gemiddeld 15% van de DNB geen classificerende lymfoomdiagnose kan worden gesteld en deze dus zou moeten worden gevolgd door een incisiebiopsie of excisie. Dit percentage lijkt niet te verbeteren met het toevoegen van aanvullende technieken zoals cytogenetisch onderzoek, flowcytometrie of moleculaire diagnostiek.<sup>10</sup> Vier recentere onderzoeken laten een vergelijkbaar, maar wisselend beeld zien: op 3% tot 21% van de DNB kan geen classificerende (lymfoom)diagnose worden gesteld. In de twee onderzoeken waarin na een inconclusief DNB de uitslag van een daaropvolgende excisie wordt vermeld, wordt in 5/28 (18%) en 8/19 (42%) excisies alsnog een maligne lymfoom gediagnosticeerd.<sup>9,12-14</sup> Over de frequentie van eventuele vals-positieve bevindingen in een DNB (bijvoorbeeld als gevolg van fulminante paracorticale hyperplasie foutief geïnterpreteerd als een T-cellymfoom) is weinig bekend. Wel komt naar voren dat bepaalde agressieve B-cellymfomen, zoals diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL),

*Dit 'position paper' is geschreven in opdracht van de Lymfoomwerkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.*

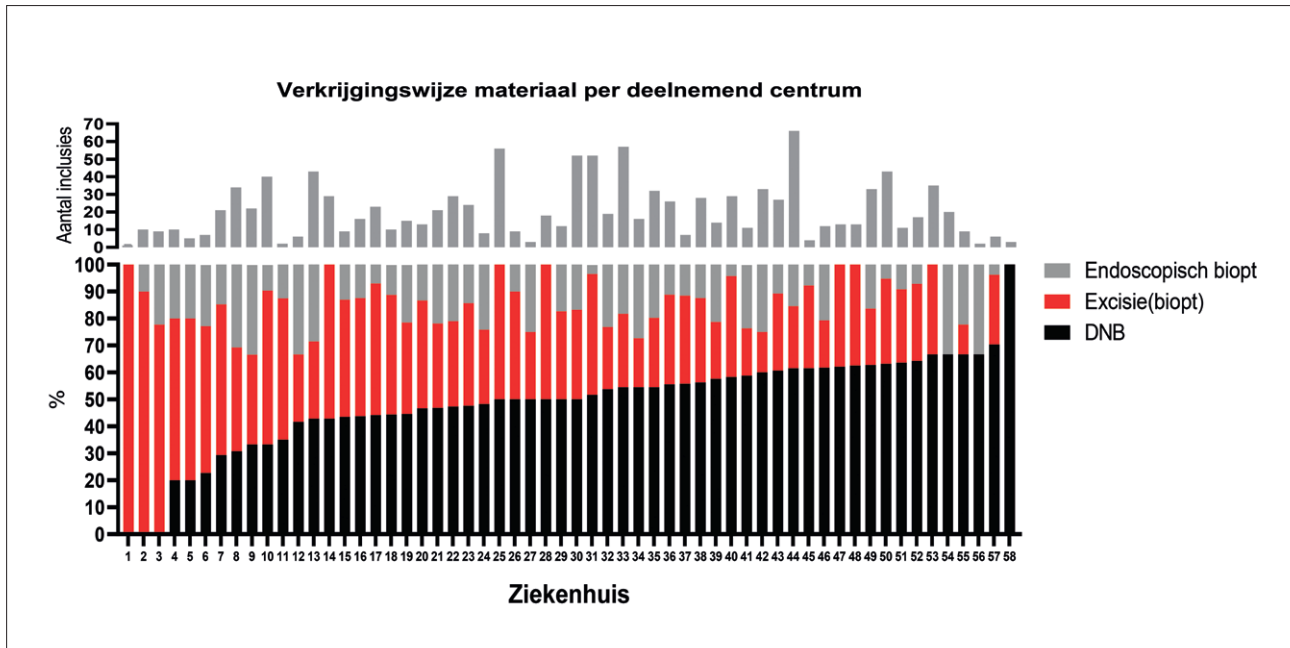
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** diffuus grootcellig B-cellymfoom, excisiebiopsie, 'fluorescence in situ hybridisation' (FISH), incisiebiopsie, naaldbiopsie, 'tissue micro-array' (TMA)

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, excision, fluorescence in situ hybridisation (FISH), needle biopsy, tissue micro-array (TMA)

**Dankwoord:** Graag bedanken wij het HOVON-datacenter en de patiënten die geïnccludeerd zijn.

ONTVANGEN 11 JANUARI 2021, GEACCEPTEERD 12 FEBRUARI 2021.



**FIGUUR 1.** Verdeling van de verschillende verkrijgswijzen van materiaal in de HOVON 900, gerangschikt per (geanonimiseerd) deelnemend centrum.

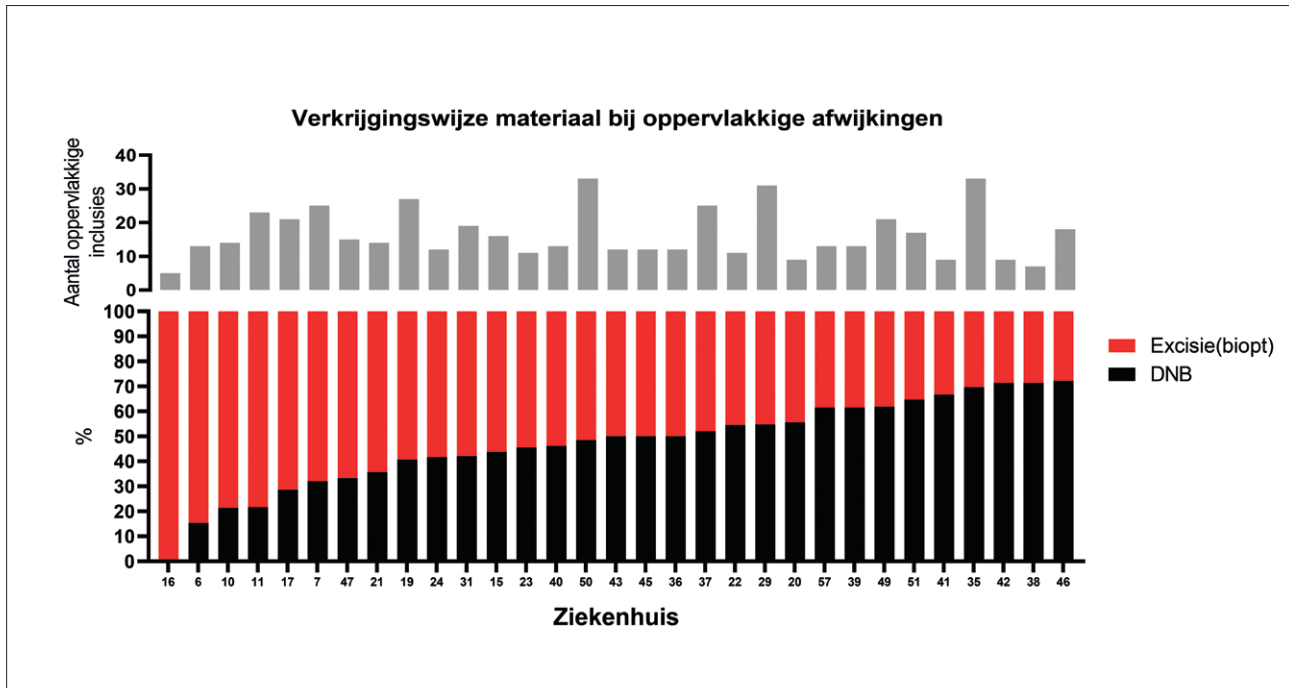
relatief betrouwbaar te diagnosticeren zijn en weinig worden gemist. Lastiger zijn lymfomen waar de tumorcellen een minderheid van het infiltraat vormen (klassiek hodgkinlymfoom, sommige grootcellige anaplastische T-cellymfoomen), waarbij de architectuur een belangrijke rol speelt bij het herkennen van de maligne populatie (bijvoorbeeld nodaal marginale-zonelymfoom, angio-immunoblastair T-cellymfoom), lymfomen met verschillende componenten (bijvoorbeeld een folliculair lymfoom met een transformatie naar DLBCL), lymfomen met veel necrose en heel zeldzame lymfomen (bijvoorbeeld burkittlymfoom).<sup>6,9,12,13</sup> De dikte van de naald maakt ook uit: in onze ervaring kan op basis van 18G- of 20G-biopen veel minder vaak een classificerende diagnose worden gesteld dan op een 14G-biopen. Het nemen van meer dan twee DNB heeft nauwelijks toegevoegde waarde, omdat hiermee de beperking van de beoordeelbaarheid van de weefselarchitectuur, een belangrijk criterium in de diagnostische beoordeling van maligne lymfoom, niet wordt opgelost en de 'sampling' uiteindelijk toch beperkt blijft.

Omdat DNB vaak worden verricht bij patiënten met een vergrote lymfeklier door een onbekende oorzaak, kan voor het uitwerken van een brede differentiaaldiagnose met behulp van immunohistochemisch onderzoek vrij veel van het beschikbare materiaal nodig zijn. Dan is er vaak geen of nauwelijks materiaal meer beschikbaar voor gedetailleerde lymfoomclassificatie volgens de huidige standaard. Dit vormt nu al een probleem, wat in de toekomst

alleen maar groter zal worden met het toevoegen van aanvullende technieken ter verdere prognostische of predictieve stratificatie in het kader van 'personalized treatment'. Om dit probleem verder te illustreren, zal DLBCL als voorbeeld worden gebruikt.

### WEEFSELVERKRIJGING IN DE PRAKTIJK: DLBCL ALS VOORBEELD EISEN AAN HISTOLOGISCH MATERIAAL IN HET LICHT VAN DIAGNOSTIEK VAN DLBCL NU EN IN DE NABIJE TOEKOMST

DLBCL is een heterogene ziekte die de afgelopen 20 jaar verder is gesubclassificeerd op basis van biologische eigenschappen, zoals bijvoorbeeld op basis van het 'cell-of-origin'-principe, waarbij de tumoren worden geclassificeerd als 'germinal center B-cell-like' (GCB) of 'activated B-cell-like' (ABC). GCB heeft daarbij gemiddeld een betere prognose dan ABC. Een andere subclassificatie berust op de aanwezigheid van translocatie van het *MYC*-gen, hetgeen therapeutische, prognostische en mogelijk ook predictieve implicaties heeft.<sup>15</sup> De protocollaire 'work-up' van een DLBCL bevat nu immunohistochemische analyse met de volgende markers: CD20, CD79a, CD3, CD5, BCL2, BCL6, CD10, MUM1, MIB1/Ki67, CD30 en EBER, en eventueel ook *MYC*-IHC en p53. Tevens wordt translocatieonderzoek met behulp van fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH) gedaan, in de eerste plaats om een *MYC*-breuk te onderzoeken en in tweede instantie (bij aanwezige *MYC*-



**FIGUUR 2.** Verkrijgingswijze van het materiaal voor oppervlakkig gelegen afwijkingen voor 31 (geanonimiseerde) deelnemende centra met ieder in totaal (oppervlakkig én diep) minimaal 15 geïncludeerde patiënten.

breuk) ook voor *BCL2* en *BCL6* om een ‘dubbel-hit’ of ‘triple-hit’ lymfoom aan te tonen, omdat dit therapeutische consequenties heeft.<sup>16</sup> Hier zullen in de toekomst waarschijnlijk verdere moleculaire stratificaties bijkomen, zoals de recent voorgestelde subtyperingen in 5 tot 7 klassen op basis van genomische verandering en/of de zogenoemde ‘hooggradig B-cellymfoom’ en ‘*MYC/BCL2/BCL6* dubbel/triple hit’ genexpressieprofielen.<sup>17-21</sup> Nu al zijn er klinische studies, zoals bijvoorbeeld de HOVON 152, waarin patiënt-inclusie wordt bepaald door dergelijke informatie.

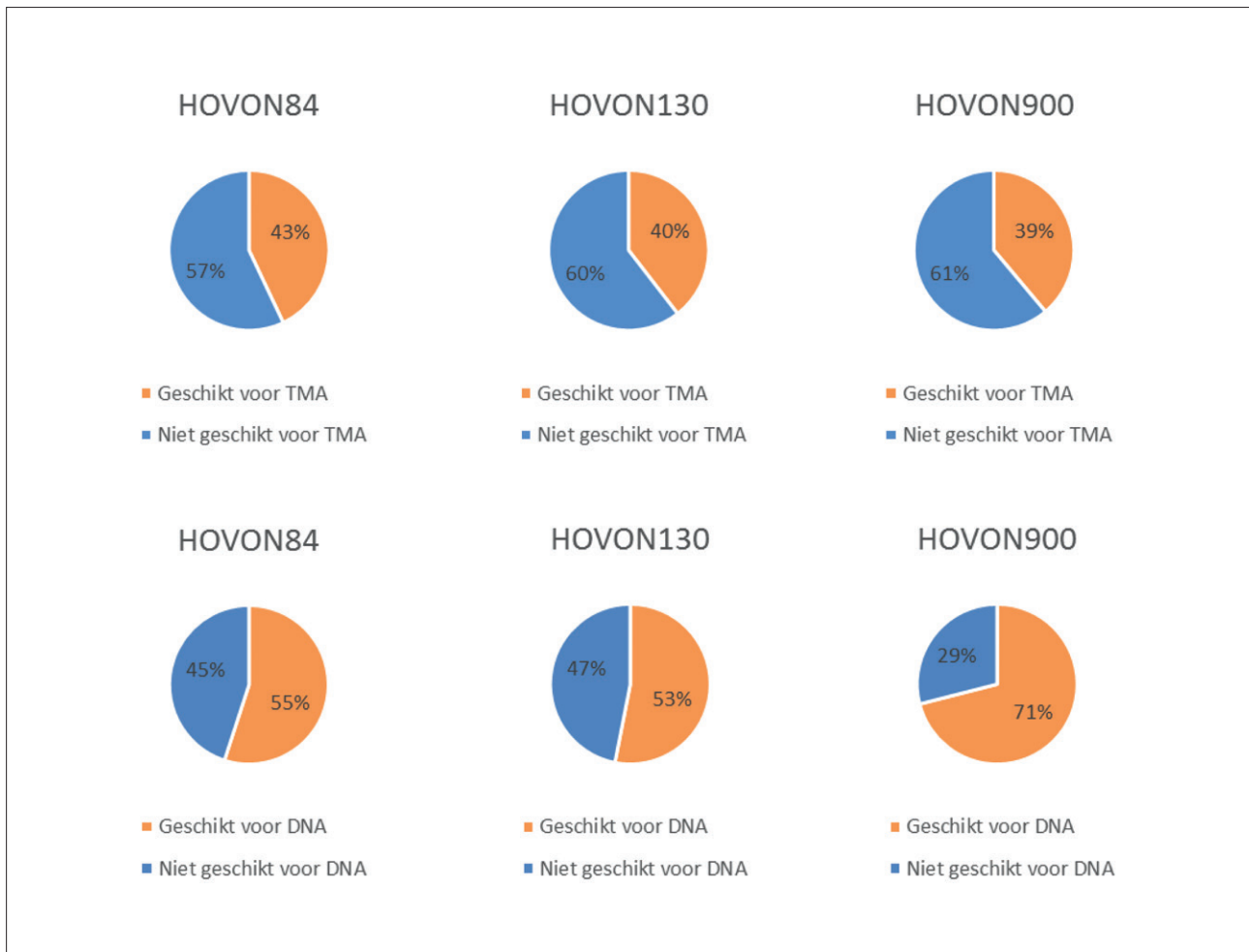
Zoals al eerder genoemd is voor alle bepalingen die nu nodig zijn voor het uitwerken van een differentiaaldiagnose, voor een classificerende lymfoomdiagnose en voor het verrichten van ‘state-of-the-art’ prognostische en predictieve bepalingen, voldoende weefselmateriaal nodig. Hoewel er geen pasklaar antwoord is op de vraag hoeveel voldoende is, is een DNB dat in veel gevallen waarschijnlijk niet.

**ERVARINGEN UIT HOVON-STUDIES ALS REPRESENTATIE VAN DE HUIDIGE SITUATIE IN NEDERLAND**

Dit is de theorie, maar wat is nu de praktijk in Nederland? De HOVON 900-registratiedatabase stelt ons in de unieke gelegenheid betrouwbare informatie te geven over de huidige praktijk in Nederland, onder andere ook over wat betreft het nemen van DNB en de gevolgen hiervan. In deze registratiedatabase zijn van 2015 tot 2019 1.195 patiënten uit

58 ziekenhuizen met een de novo DLBCL geïncludeerd. Deze registratiedatabase is opgezet om de implementatie van *MYC*-FISH-analyse als routine diagnostische bepaling in Nederland te stimuleren en om daarnaast epidemiologische studies en studies naar biomarkers bij DLBCL-patiënten op populatieniveau mogelijk te maken. Uit analyse van deze registratie blijkt dat bij 950 van de 1.195 patiënten (79%) FISH-onderzoek voor *MYC*- en eventueel *BCL2*- en *BCL6*-translocaties is verricht in het kader van het primaire diagnostische proces. Hierbij was er een significant verschil tussen het percentage grotere incisiebiopten en excisies enerzijds en anderzijds kleinere biopten (DNB en endoscopische biopten) waarop FISH was gedaan (85% tegenover 77%;  $p=0,002$ ). Dit suggereert dat de geringe hoeveelheid materiaal van een DNB een obstakel vormt voor optimale diagnostiek. Al kunnen er ook andere redenen zoals bijvoorbeeld ernstige comorbiditeit meespelen, wat zowel de keuze voor een DNB als het afzien van behandelen van een eventueel ‘dubbel-hit’ of ‘triple-hit’ lymfoom bepaalt.

De HOVON 900-registratiedatabase geeft ons ook inzicht in die redenen en in welke mate deze een rol spelen. De verdeling tussen DNB, endoscopische biopten en excisies wisselt sterk in de verschillende deelnemende ziekenhuizen (zie *Figuur 1*). Op basis van de HOVON 900-gegevens blijkt de keuze voor een DNB versus een excisie of ruim incisiebiopt ten minste deels te worden beïnvloed door de lokalisatie van de afwijking. Zoals te verwachten werden meer



**FIGUUR 3.** Overzicht van geschikt (oranje) en ongeschikt (blauw) materiaal voor TMA- en DNA-analyse in de HOVON 84-, HOVON 130- en HOVON 900-studies.

DNB gedaan bij dieper gelegen laesies dan uit oppervlakkig gelegen laesies, maar ook bij oppervlakkig gelegen lymfeklieren (bijvoorbeeld met een cervicale, axillaire of inguinale lokalisatie) werd in 44% van de gevallen toch een DNB genomen. In dit cohort was de leeftijdsverdeling voor patiënten met een DNB of een incisiebiopt/excisie gelijk. Ook lieten academische en algemene ziekenhuizen eenzelfde verdeling zien wat betreft de verhoudingen van DNB en excisies. Wel zijn er aanzienlijke verschillen tussen ziekenhuizen: het percentage excisies bij oppervlakkige laesies varieert tussen 28% en 100% (zie *Figuur 2*, pagina 113). Hoewel er dus logischerwijs vaker een DNB wordt genomen als de laesie niet zo gemakkelijk te bereiken is, lijkt de keuze voor het nemen van een DNB bij oppervlakkige laesies sterk afhankelijk van lokale (mogelijk logistieke) voorwaarden of gewoontes.

Om een duidelijker beeld te krijgen van de redenen waarom sommige centra vaker kiezen voor DNB, terwijl andere dat niet doen, hebben wij een kleine enquête gehouden onder

een aantal deelnemende centra aan de HOVON 900, waarvan zes centra met een hoog en vijf met een relatief laag percentage excisies. Hieruit bleek dat het nemen van een DNB, zoals verwacht, wordt beïnvloed door de te verwachten complicaties van de ingreep, met name bij diep gelegen afwijkingen. Enigszins tegen verwachting speelt de leeftijd van de patiënt nauwelijks een rol in de keuze tussen een DNB of een excisie. Dit geldt zowel voor oppervlakkige als diep gelegen afwijkingen. De wachttijd voor de ingreep en de lokale logistiek springen er als bepalende factor bij bijna alle centra uit. Dit geldt vooral bij oppervlakkige afwijkingen.

Een verzoek van de patholoog tijdens een MDO wordt in de regel niet meegenomen bij deze beslissing, behalve bij twee ziekenhuizen, die aangeven juist het MDO te gebruiken om gezamenlijk met hematologen, nucleair geneeskundigen, radiodiagnosten en pathologen te beslissen van welke tumorlokalisatie weefsel moet worden verkregen en hoe dat in het specifieke geval het beste kan worden gedaan

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Voor speciële lymfoomdiagnostiek verdient een excisie of ruim incisiebiopt de voorkeur en dit wordt dan ook sterk geadviseerd, zolang er geen medisch-inhoudelijke contra-indicaties zijn.
- 2** Een DNB of cytologische punctie is een weinig belastende ingreep die wel geschikt is als eerste diagnostische screening bij patiënten met onbegrepen lymfadenopathie. Indien mogelijk is het raadzaam om voor het DNB een 14G-naald te gebruiken en als patholoog zorg te dragen voor optimaal weefselgebruik. Daarbij moet worden geaccepteerd dat hierna in geval van maligne lymfoom regelmatig alsnog een excisie of incisiebiopt moet worden verricht.
- 3** Goed georganiseerde logistiek met goede afspraken tussen betrokken specialisten is een voorwaarde voor het verrichten van optimale, snelle lymfoomdiagnostiek op basis van optimaal weefselmateriaal. Een multidisciplinair overleg met alle betrokken partijen - hematologen, nucleair geneeskundigen, radiodiagnosten, pathologen en radiotherapeuten - kan hier een substantiële rol hebben, zeker als dit wordt geïntegreerd met geformaliseerde logistiek, bijvoorbeeld in de vorm van een zorgpad.

om tot een zo scherp mogelijk antwoord te komen. In deze ziekenhuizen wordt dan ook bij een veel hoger percentage excisies verricht. Soms vindt na een DNB, dat was aangevraagd door een andere medische discipline, na verwijzing toch nog een excisie plaats op verzoek van de hematoloog, vanwege een niet-volledig classificerende of te weinig gedetailleerde diagnose. Dit is echter zeker geen routine. Logistiek speelt dus een belangrijke rol. Om hierover meer duidelijkheid te krijgen, hebben we ook de aanwezigheid van zorgpaden geïnventariseerd in deze enquête. Drie van de ondervraagde ziekenhuizen gaven aan een zorgpad of aparte logistiek voor 'diagnostiek voor lymfadenopathie met onbekende oorzaak' te gebruiken. Dit lijkt echter niet tot snellere doorlooptijden voor radiologisch gestuurde DNB te leiden, maar wel tot een kortere doorlooptijd voor chirurgische excisies, die anders vaak kan oplopen tot 21-28 dagen.

Deze inventarisatie van de dagelijkse praktijk laat zien dat bij de afweging tussen het verrichten van een excisie of het nemen van een DNB medisch-inhoudelijke redenen slechts een beperkte rol spelen, maar dat logistieke problemen en wachttijden veel bepalender zijn.

### CONSEQUENTIES VOOR DIAGNOSTIEK EN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Aangezien het armamentarium voor pathologische diagnostiek steeds uitgebreider wordt en de vraag naar meer gedetailleerde, met name moleculaire informatie, steeds groter en relevanter wordt, zullen de eisen die aan het weefsel (en de patholoog) worden gesteld ook toenemen.

Opnieuw kijkend naar de gegevens van de patiënten in de HOVON 900-registratie valt op dat er voor 29% (283 van 975 tot nu toe geëvalueerde patiënten) geen materiaal meer beschikbaar was, omdat het materiaal helemaal was opgebruikt in het primaire diagnostische proces. Dat wil dus zeggen dat er geen verdere aanvullende diagnostische bepalingen meer mogelijk zouden zijn geweest en dat er geen materiaal meer beschikbaar is voor wetenschappelijk onderzoek. In 93% betref dat DNB (264/283), in slechts 7% (19/283) van de grotere incisiebiopten/excisies was er onvoldoende weefsel over.

Zeker bij klinische studies is het belangrijk dat er na de primaire diagnostiek materiaal beschikbaar is, omdat nieuwe bevindingen uit onderzoek uiteindelijk hun weg vinden naar de dagelijkse praktijk en zo de dagelijkse diagnostiek en behandeling ten goede komen. Hiervoor is een zekere minimale hoeveelheid materiaal nodig, bijvoorbeeld voor onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van 'tissue microarrays' (TMA's). Hierbij worden er in geval van maligne lymfoom meestal twee of drie kleine pijpjes tumorweefsel (diameter 0,6-1,0 mm) uit het paraffineblokje geponst en met zo'n 40 tot 60 casussen (of meer) samen opnieuw in een paraffineblokje ingebed. Het materiaal van verschillende patiënten kan dan tegelijkertijd worden geanalyseerd. TMA's zijn geschikt voor immuunhistochemisch onderzoek naar tumor- en immuunmicroomgevingeigenschappen en voor FISH-onderzoek. De resultaten van de HOVON 900 laten voor de tot nu toe geëvalueerde casussen (975) zien dat er bij 39% (379/975 casussen) materiaal beschikbaar is voor TMA-analyse.

Van de incisiebipten/excisies is bij 88% (277/323 casussen) materiaal beschikbaar, van de (endoscopische) DNB bij 16% (102/652). De situatie in de HOVON 900-registratie, en dus in de Nederlandse praktijk, komt in grote lijn overeen met ervaringen in het buitenland. Uit de ervaring van het internationale 'Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium' blijkt dat van casussen in populatie-gebaseerde DLBCL-series (n=5) gemiddeld 48% (range 16-85%) geschikt was voor TMA. In trial-gebaseerde series (n=14) lag dit percentage gemiddeld hoger (73%; range 51-99%).<sup>22,23</sup> De ervaringen bij recentere HOVON-studies zijn ook vergelijkbaar (zie *Figuur 3*, pagina 114). Omdat DNA- en RNA-gebaseerde onderzoeken niet afhankelijk zijn van morfologische weefselkwaliteit, maar vooral van de absolute hoeveelheid representatief tumormateriaal, is dit soort onderzoek vaker mogelijk. Van de HOVON 900-patiënten bleek bij ongeveer 70% voldoende materiaal hiervoor over

te zijn. Exclusie van patiënten vanwege onvoldoende materiaal kan belangrijke gevolgen hebben voor de representativiteit van studiepopulaties ('bias'), waardoor onderzoeksresultaten niet meer betrouwbaar kunnen worden vertaald naar de algehele populatie.<sup>23,24</sup>

## CONCLUSIES

Hoewel de keuze voor het nemen van een DNB bij patiënten met lymfadenopathie soms onvermijdelijk is, zijn er ook belangrijke negatieve consequenties specifiek voor de kwaliteit van lymfoomdiagnostiek binnen de moderne behandelingsmogelijkheden en behandelingskeuzes en voor de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Er blijkt in Nederland tussen centra een grote variatie te zijn in het beleid rond de keuze voor DNB of excisies, waarbij lokale gewoontes en logistieke problemen een belangrijke rol blijken te spelen.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Deze expertopinie is deels gebaseerd op ervaring uit de HOVON 900-registratie, waaraan ook enkele auteurs hebben bijgedragen (KL, AD, KH, RK, MvdB, LB, PL, MN, MC, DdJ). Wij bedanken de hematologen en pathologen van alle deelnemende centra voor hun inspanning, in het bijzonder degenen die hebben meegewerkt aan de enquête:

ZGT (B.W. Schot), LabPON (K. van der Oord), Meander MC (R. Fijnheer, B.P.M. Ramakers), NKI/AVL, OLVG (W.E. Terpstra, C.G. Scheepstra), Amsterdam UMC, locatie VUmc, Gelre Ziekenhuizen (C.G. Schaar, E.A. Koop), Wilhelmina Ziekenhuis (J. Swart-Heikens), RKZ (L.M. Faber), Amphia Ziekenhuis (R.S. Boersma, C.Y. Yick), IJsselland Ziekenhuis (R.F.J. Schop), Reinier de Graaf Gasthuis (R.E. Brouwer, I. Focke-Snieders), Jeroen Bosch Ziekenhuis (J.F.M. Pruijt, P.T.G.A. Nooijen), Haaglanden Medisch Centrum, HagaZiekenhuis (F.J. Bot), Noordwest Ziekenhuisgroep (H.P.J. Visser), Symbiant Pathology Expert Centre (I. Ambrose), Deventer Ziekenhuis (C. Siemes, M.M. Smits), Van Weel-Bethesda Ziekenhuis (H.S. Noordzij-Nooteboom), Slingeland Ziekenhuis (N. Aboosy), Albert Schweitzer Ziekenhuis (E. de Jongh, L.A. Noorduyt), Gelderse Vallei Ziekenhuis (G.A. Velders), Catharina Ziekenhuis (M.R. Nijziel), Maxima Medisch Centrum (L.W. Tick), Stichting PAMM (T. Demeyere), Scheperziekenhuis (Z. Erjavec), Medisch Spectrum Twente (T.J.F. Snijders), ADRZ (M.Y. Bilgin), Beatrixziekenhuis (M. Davidis), Groene Hart Ziekenhuis (N.L. Tiren, A.R. Nicolae), UMCG, Saxenburgh Groep (Y.H. Tromp), St. Jansdal Ziekenhuis (A. Dijk), Ziekenhuis Tjongerschans (B.P. van Rees), Pathologie Friesland, Elkerliek Ziekenhuis (E.M.G. Jacobs), Tergooiziekenhuis (M.H. Silbermann, J.J. Oudejans), Spaarne Gasthuis (A. Beeker, M. Kocken), Ziekenhuis Bethesda (P.M. Smit, C. Atayar), Dijklander Ziekenhuis (C. Klerk), MC Leeuwarden (R.S. van Rijn), Alrijne Ziekenhuis (L. Hardi, W.C.E. den Hartogh), Antoniusziekenhuis (H.R. Koene, P.C. de Bruin), CWZ (C. Mandigers, W. Vreuls), Radboud-umc (W.B.C. Stevens), Bravis Ziekenhuis (N. de Graauw, C. Bertrand), Erasmus MC (P.J. Lugtenburg, K.H. Lam), Franciscus Gasthuis en Vlietland (H. van Zaanen), Pathan BV (R.F. Hoedemaeker), Ikazia Ziekenhuis (F. de Boer), Maastricht Ziekenhuis (M.B.L. Leys, L.M. Budel), Zorgsaam Ziekenhuis (C. Idink), Ziekenhuis Rivierenland (C. Henkens), Elisabeth Twee-Steden Ziekenhuis (M.F. Durian, D.E. Ploeg), Bernhoven (C.J.P.A. Lensen), Diaconessenhuis (N. Thielen, J.M.H.H. van Gorp), UMC Utrecht (R. Mous, R.J. Leguit), VieCuri Medisch Centrum (A. Koster, A.M.W. van Marion), Zaans Medisch Centrum (K.G. van der Hem), Isala (E. Kneppers, J.E. Boers). Daarnaast bedanken wij het HOVON-datacenter en de patiënten die zijn geïncludeerd.

## REFERENTIES

- Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv62-71.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v83-90.
- Eichenauer DA, Aleman BM, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv19-29.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v116-25.
- Lachar WA, Shabab I, Saad AJ. Accuracy and cost-effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma: a study of 101 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1033-9.
- Burke C, Thomas R, Inglis C, et al. Ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of lymphoma of the head and neck. A 9 year experience. *Br J Radiol* 2011;84:727-32.
- Vandervelde C, Kamani T, Varghese A, et al. A study to evaluate the efficacy of image-guided core biopsy in the diagnosis and management of lymphoma - results in 103 biopsies. *Eur J Radiol* 2008;66:107-11.
- Wilczynski A, Görg C, Timmesfeld N, et al. Value and diagnostic accuracy of ultrasound-guided full core needle biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy: a retrospective evaluation of 793 cases. *J Ultrasound Med* 2020; 39:559-67.
- Johl A, Lengfelder E, Hiddemann W, et al. Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel. *Ann Hematol* 2016;95:1281-6.
- Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, et al. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:245-51.
- Allin D, David S, Jacob A, et al. Use of core biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy: a viable alternative to surgical excisional biopsy of lymph nodes? *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:242-4.
- Ingersoll KF, Zhao Y, Harrison GP, et al. Limited tissue biopsies and hemato-lymphoid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2019;152:782-98.
- Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:852-8.
- Assaf N, Nassif S, Tamim H, et al. Diagnosing lymphoproliferative disorders using core needle biopsy versus surgical excisional biopsy: three-year experience of a reference center in Lebanon. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:e455-60.
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al., editors. Lyon: IARC; 2017.
- Boersma R, Bromberg J, Brouwer RE, et al. Concept richtlijn diffuus groot-cellig B-cel non-hodgkin lymfoom (DLBCL) 2019.
- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018;24:679-90.
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1396-407.
- Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma: defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:202-12.
- Ennishi D, Jiang A, Boyle M, et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:190-201.
- Roemer MG, Ylstra B, De Jong D, et al. Het genetische landschap van diffuus grootcellig B-cellymfoom. *Ned Tijdschr Hematol* 2019;16:164-70.
- Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37:3359-68.
- Salles G, De Jong D, Xie WL, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011;117:7070-8.
- Abdulla M, Laszlo S, Triumf J, et al. Core needle biopsies for the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma - a great concern for research. *Acta Oncol* 2017;56:106-9.