

# Samenvatting

## Inleiding

### **Indolente en agressieve lymfomen**

Dit proefschrift gaat over maligne lymfomen, ook wel lymfeklierkanker genoemd.

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 3000 mensen een maligne lymfoom. Van oudsher worden de maligne lymfomen ingedeeld in de ziekte van Hodgkin (Hodgkin lymfoom) en de overige lymfomen, de zogenaamde niet tot de ziekte van Hodgkin behorende, ofwel non-Hodgkin lymfomen (NHL). De NHL komen met ongeveer 2500 nieuwe gevallen per jaar het meest voor. Er zijn echter veel verschillende soorten NHL. Zij kenmerken zich door verschillen in presentatie, gedrag en mogelijkheden voor behandeling en genezing. Sommige lymfomen groeien zeer langzaam in de loop van maanden tot jaren. Bij een aantal van deze 'indolente' soorten hoeft soms niet eens onmiddellijk een behandeling te worden ingesteld. Andere, zogenaamde agressieve vormen, groeien zeer snel en leiden indien niet snel een behandeling wordt ingesteld binnen korte tijd (weken tot maanden) tot de dood. Deze agressieve vormen kunnen echter met intensieve celremmende medicijnen (cytostatica) worden genezen. Onderzoek naar verbetering van de behandeling en naar betere voorspellers van genezing van agressieve lymfomen staat in dit proefschrift centraal.

### **Maligne lymfomen, tumoren van het afweersysteem**

Maligne lymfomen zijn kwaadaardige tumoren (gezwollen) welke ontstaan uit lymfocyten, een celsoort in het lichaam die een belangrijke rol speelt bij de gespecialiseerde afweer tegen infecties. Lymfocyten ontstaan samen met de andere bloedvormende cellen uit een gemeenschappelijke stamcel in het beenmerg en rijpen daarbuiten verder uit in het lymfeklierweefsel en de lymfoïde organen. Hiertoe behoren de lymfeklieren, de milt, de thymus, maar ook het lymfoïde weefsel dat zich op andere strategische plaatsen in het lichaam bevindt, zoals langs de darm, en de luchtwegen. Lymfocyten zijn meestal niet gebonden aan een vaste plaats in het lichaam en bevinden zich ook in het bloed. Afhankelijk van hun eigenschappen en functie kunnen zij zo via het bloed naar de verschillende andere lymfoïde weefsels of plaatsen van infectie circuleren. Op die wijze zijn zij in staat hun speciale afweerfunctie uit te oefenen op plaatsen waar dat nodig is. Bij de uitrijping en verdere differentiatie van lymfocyten ontstaat door interac-

tie met andere cellen van het afweersysteem uiteindelijk een zeer gespecialiseerd afweersysteem, bestaande uit zogenaamde B- en T-lymfocyten, die in een nauwkeurig onderling samenspel een belangrijke rol spelen bij de bescherming van ons lichaam tegen infecties. B-lymfocyten zijn vooral belangrijk bij de vorming van antistoffen tegen infecties met bacteriën. T-lymfocyten spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen virusinfecties of kanker en bij afstotingsreacties na orgaantransplantaties.

### **Herschikking van genen**

Tijdens het nauwkeurig gereguleerde proces van uitrijping en differentiatie van lymfocyten worden dagelijks miljoenen, meer of minder gespecialiseerde, nieuwe lymfocyten gevormd en gaan er tegelijkertijd vele miljoenen overbodige lymfocyten dood. Bij een bacteriële infectie worden bijvoorbeeld de B-lymfocyten met de beste functionele eigenschappen gericht tegen deze bacterie uitgeselecteerd. Dit selectieproces waarbij lymfocyten zich vermenigvuldigen en verder differentiëren speelt zich vooral af in de milt en de lymfeklieren. De plaats waar dit selectieproces plaatsvindt in lymfeklieren en milt, is goed te herkennen onder de microscoop en wordt follikel centrum, ook wel kiemcentrum (Engels: germinal center) genoemd. De op deze wijze geselecteerde en zich vermenigvuldigende B-lymfocyten kunnen daarna – deels buiten het kiemcentrum – verder uitrijpen tot cellen die volop antistoffen gaan produceren (plasmacellen) welke heel specifiek zijn gericht tegen de betreffende bacterie onderdelen, ook wel antigenen (onderdelen waartegen antistoffen zijn gericht) genoemd. B-lymfocyten met minder goede functionele eigenschappen in relatie tot de bacteriële infectie ondergaan een proces van gereguleerde celdood.

In deze verzameling van delende en zich specialiserende lymfocyten aan de ene kant en gecontroleerd stervende lymfocyten aan de andere kant, wordt een grote aanspraak gedaan op de nauwkeurige werking en onderlinge afstemming van de verschillende regelmechanismen in de lymfocyt die bij dit proces zijn betrokken. Zo is bijvoorbeeld voor het produceren van de juiste antistoffen herschikking nodig van DNA, het genetische materiaal wat de code bevat voor – in dit geval – de te vormen antistof. Om die herschikking mogelijk te maken moeten op speciale plaatsen tijdelijk breuken gemaakt worden in de chromosomen (draggers van het DNA). Deze breuken worden vervolgens, nadat de noodzakelijke herschikking heeft plaatsgevonden weer aan elkaar gelast. Bij dit proces van ‘knippen en plakken’ kunnen gemakkelijk fouten optreden waarbij breuken niet of onjuist worden gelast. Meestal gaat de lymfocyt bij het optreden van dergelijke fouten te gronde door het actief worden van het proces van gecontroleerde celdood. Echter, wanneer meerdere mechanismen tegelijk, of na elkaar ontregeld raken, kan een lymfocyt soms ontsnappen aan deze geprogrammeerde celdood en uitgroeien tot een gezwel (tumor), een maligne lymfoom.

## Oorzaken van maligne lymfomen

Hoewel er steeds meer bekend wordt over de processen in de lymfocyt die ontregeld raken bij het ontstaan van maligne lymfomen, is de exacte oorzaak van de maligne ontaarding bij de meeste lymfomen nog onbekend. In sommige gevallen is er een relatie aantoonbaar tussen het ontstaan van een maligne lymfoom en een infectie en of verminderde functie van regulerende T-lymfocyten. Een goed voorbeeld van een lymfoom dat kan ontstaan door een verminderde controle door T-lymfocyten is het post-transplantatie lymfoom (PTLD) bij patiënten na een orgaan transplantatie. De afweer onderdrukkende medicijnen die worden gegeven om de afstoting van het getransplanteerde orgaan tegen te gaan zorgen voor een onderdrukking van T-lymfocyten, die op hun beurt daardoor niet, of minder goed in staat zijn hun regulerende functie op andere lymfocyten uit te oefenen. Dit lymfoom wordt in dit proefschrift uitvoerig beschreven in *hoofdstuk 4*.

## Presentatie en classificatie

Een maligne lymfoom kan het beste worden beschouwd als een kwaadaardige ontaarding van een lymfocyt in een bepaald ontwikkelingsstadium en zijn directe nakomelingen. Bij volwassenen treden de meeste fouten op tijdens deling en differentiatie in het kiemcentrum. De meeste lymfomen ontstaan dan ook uit B-lymfocyten, maar ook T-lymfocyten of B-lymfocyten buiten het kiemcentrum kunnen kwaadaardig ontaarden. Afhankelijk van de differentiatie en circulatie eigenschappen van de kwaadaardig ontaarde lymfocyten kan een maligne lymfoom zich overal in het lichaam manifesteren.

Zoals dat met veel vormen van kanker het geval is, neemt de kans op een maligne lymfoom toe met de leeftijd, maar sommige lymfomen, zoals het zeldzame Burkitt lymfoom (*hoofdstuk 3*) worden vaker gezien op kinderleeftijd. Omdat meer dan 80% van de NHL uitgaan van B-lymfocyten en de meeste B-lymfocyten aanwezig zijn in lymfeklieren, zal de meerderheid van de NHL zich als eerste manifesteren in een lymfeklier (nodaal), doch een eerste presentatie buiten de lymfeklieren (extranodaal) komt in eenderde van de gevallen voor.

De diagnose wordt gesteld door de patholoog op basis van een weefselbiopt. Volgens de moderne classificatie van de WHO (World Health Organisation) zijn er meer dan 30 verschillende soorten NHL. Het onderscheid bij weefselonderzoek tussen de verschillende vormen is niet altijd even gemakkelijk, maar is uiterst belangrijk voor behandeling en prognose. Behalve de bevindingen bij weefselonderzoek, zijn ook lokalisatie en uitbreiding van het lymfoom in het lichaam (stadium), bepaalde bloedwaarden (LDH), de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt van grote invloed op de kans op genezing.

## Behandeling en prognose

Het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende agressieve lymfoom. Zonder behandeling zullen deze patiënten over het algemeen binnen korte tijd (weken tot maanden) overlijden. De behandeling bestaat vaak uit een combinatie van celremmende middelen (cytostatica of chemotherapie), tegenwoordig vaak gecombineerd met commercieel geproduceerde antistoffen gericht tegen B-lymfocyten (Rituximab). De combinatie van cytostatica (CHOP) wordt standaard toegediend in acht kuren welke meestal twee of driewekelijks worden gegeven. Met deze behandeling wordt, afhankelijk van het type lymfoom, een groot aantal van de patiënten genezen. Zoals gezegd, hebben lokalisatie en uitbreiding van het lymfoom in het lichaam (stadium), bepaalde bloedwaarden (serum LDH), leeftijd en de algemene conditie van de patiënt (performance score) grote invloed op de kans op genezing. Zo kunnen patiënten bij diagnose worden ingedeeld in groepen met een sterk uiteenlopende kans op genezing (20%-80%) volgens een internationale prognostische index score (IPI) welke is gebaseerd op een combinatie van eerdergenoemde prognostische kenmerken. De voorspellende waarde van deze IPI is zeer krachtig en gaat zelfs op voor patiënten met een recidief zoals wordt besproken in *hoofdstuk 5*.

Bij sommige patiënten slaat de chemotherapie in het geheel niet aan, dat wil zeggen: er is tumorgroei (progressieve ziekte) tijdens de behandeling. Bij anderen slaat de kuur aanvankelijk wel aan en wordt met de primaire behandeling een complete remissie bereikt, dat wil zeggen: de ziekte is niet langer aantoonbaar. Ook bij patiënten die een remissie bereiken bestaat echter een behoorlijke kans dat de ziekte terugkomt en tot een nieuwe behandeling noopt.

Bij jonge patiënten (< 65 jaar) bij wie de tumor nog reageert op een nieuwe behandeling wordt dan vaak gebruik gemaakt van een autologe stamceltransplantatie om tot genezing te komen. Hierbij worden zeer hoge doses cytostatica toegediend om de nog resterende maligne lymfoomcellen definitief uit te roeien. Als de cytostatica niet meer actief zijn in het lichaam, wordt de behandeling gevolgd door toediening van tevoren afgenomen en ingevroren stamcellen afkomstig uit het eigen (autologe) beenmerg. Door teruggave van deze stamcellen (beenmerg of stamceltransplantatie) is het mogelijk de beenmergfunctie, en daarmee de aanmaak van bloedcellen, die door de hoge dosis therapie is vernietigd weer te herstellen. Of deze behandeling ook zinvol is direct bij diagnose bij de groep patiënten met een hoog risico op recidief wordt nog uitgezocht en is onderwerp van de studies beschreven in *hoofdstuk 3.1*

## Dit proefschrift

Bij het zoeken naar een betere genezing van patiënten met een agressief lymfoom wordt niet alleen gezocht naar een effectievere behandeling, maar ook naar klinische karakteristieken, biologische kenmerken van de tumor, of metin-

gen tijdens de behandeling die een meer of minder gunstig resultaat van de behandeling kunnen voorspellen. Met die kennis kunnen in de toekomst patiënten worden geselecteerd die potentieel maximaal kunnen profiteren van een bepaalde behandeling, terwijl voor anderen een andere behandeling wellicht beter is.

In de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift worden, gegroepeerd naar lymfoomsoort en fase van de ziekte (diagnose of recidief), een aantal verschillende studies besproken. Daarbij zijn zowel nieuwe (experimentele) behandelingen, als de factoren welke voorspellend zijn voor de response op de behandeling en genezing onderwerp van onderzoek.

## **Hoofdstuk 2 Diffuus grootcellig B-cel lymfoom**

In dit hoofdstuk worden de resultaten besproken van drie verschillende eerste lijn behandelingsstrategieën om de genezing van patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) te verbeteren. Ook wordt een analyse naar de voorspellende (prognostische) waarde van verschillende biologische kenmerken van deze tumor voor de genezing (overleving) van deze patiënten gepresenteerd.

### **Hoofdstuk 2.1 Autologe stamceltransplantatie als eerstelijns behandeling bij hoog-risico DLBCL**

Dit hoofdstuk is een verslag van twee achtereenvolgende landelijke studies (HOVON-27 en HOVON-40) naar de waarde van hoge dosis cytostatische therapie en autologe stamceltransplantatie (ASCT) als eerste lijn behandeling bij in totaal 147 jonge patiënten met een hoog-risico DLBCL. De studies zijn uitgevoerd in multicenter verband binnen het landelijke samenwerkingsverband HOVON (stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland).

Bij de eerste studie (HOVON-27) werd een korte intensieve voorbehandeling (inductie) gegeven gevolgd door ASCT. De resultaten waren echter niet veel beter dan die welke zijn gevonden bij vergelijkbare hoog-risico patiënten behandeld met standaard CHOP in een voorafgaande HOVON studie. Bij de tweede studie (HOVON-40) werd een langere voorbehandeling gegeven, voorafgaand aan ASCT. De resultaten waren aanzienlijk beter. Dit was voornamelijk het gevolg van een betere remissie kwaliteit, met als gevolg een lager percentage recidieven. Het percentage patiënten wat initieel niet reageerde op de behandeling was echter niet verschillend en betrof in beide studies een kwart van de patiënten. Onze belangrijkste conclusie uit deze twee studies is dat ASCT bij patiënten met een hoog-risico DLBCL alleen zinvol is na het bereiken van een adequate response na een stevige voorbehandeling. Primaire ongevoeligheid voor chemotherapie was in beide studies een groot probleem en verbeterde blijkbaar niet door een meer intensieve chemotherapie. Mogelijk dat de toevoeging van

Rituximab hier in de toekomst verbetering in kan aanbrengen. Een nieuwe studie die de combinatie van Rituximab met ASCT volgens het HOVON-40 schema onderzoekt is gaande in HOVON verband

## **Hoofdstuk 2.2 CHOP-21 vergeleken met intensief-CHOP-14**

De waarde van een kortere, meer intensieve toediening van standaard CHOP chemotherapie zonder ASCT werd onderzocht bij 477 patiënten met een intermediair-risico. De standaard behandeling bestaande uit acht, 3 wekelijkse CHOP kuren (CHOP-21) totale behandelingsduur 24 weken werd vergeleken met een behandeling waarbij dezelfde totale dosis chemotherapie werd gegeven in zes kuren gedurende 12 weken (Intensief-CHOP-14).

De eerste conclusie van deze studie is dat er geen verschil is in resultaat tussen beide behandelings strategieën. De behandeling met intensief-CHOP-14 is weliswaar korter, maar heeft ook meer bijwerkingen.

Het bleek mogelijk het intermediaire risico weer onder te verdelen in patiënten met een laag-, respectievelijk hoog-intermediair risico. Bij subgroepanalyse van de patiënten met een laag-intermediair risico is er mogelijk een verbetering van het resultaat met intensief-CHOP-14 in vergelijking met CHOP-21. Bij patiënten met een hoog-intermediair risico is dit verschil in onze studie niet waarneembaar. Blijkbaar is deze vorm van intensificatie in ieder geval voor deze groep patiënten niet bijdragend.

## **Hoofdstuk 2.3 Prognostische betekenis van kiemcentrum-geassocieerde eiwitten en chromosoom breuken in hoog-risico DLBCL**

De prognose van patiënten met een DLBCL is behalve van klinische factoren (stadium, leeftijd, serum LDH, performance score, aantal extranodale lokalisaties; IPI) ook afhankelijk van biologische factoren van de tumor zelf. DLBCL kan worden verdeeld in tumoren met differentiatie kenmerken meer passend bij B-lymfocyten in het kiemcentrum (Germinal Center B-lymfocyten; GCB) enerzijds en anderzijds in tumoren met kenmerken die meer passen bij B-lymfocyten die al wat verder zijn in hun differentiatie op weg naar antistof producerende cellen (non-GCB). In dit hoofdstuk hebben wij de voorspellende waarde van deze indeling en een aantal bij DLBCL veel voorkomende chromosoombreuken onderzocht bij patiënten die werden behandeld met hoge dosis chemotherapie en ASCT volgens de HOVON-27 en -40 protocollen beschreven in *hoofdstuk 2.1*.

De belangrijkste conclusies van dit onderzoek zijn, dat ook bij deze hoog-risico patiënten GCB type DLBCL een betere prognose heeft dan non-GCB type DLBCL. De prognostische betekenis van dit verschil is onafhankelijk van de behandeling (HOVON-27 of -40) en klinische risico factoren (IPI). De onderzochte chromosoombreuken hadden geen aantoonbare prognostische betekenis. Dit bevestigt de belangrijke onafhankelijke prognostische waarde van de

biologische onderverdeling van DLBCL in GCB en non-GCB tumoren en benadrukt de noodzaak hiermee rekening te houden bij toekomstig klinisch onderzoek.

## **Hoofdstuk 3 Burkitt lymfoom**

Burkitt lymfoom komt vooral voor bij jongens en is een zeer agressieve tumor die vaak ontstaat in plaatsen buiten de lymfeklieren, bijvoorbeeld de darm of speekselklier. Bij volwassenen komt deze tumor relatief veel minder voor en de tumor lijkt zich ook anders te presenteren. CHOP chemotherapie is geen effectieve therapie gebleken bij het Burkitt lymfoom. De tumor heeft de neiging tussen de chemotherapie kuren door alweer te groeien en kan gemakkelijk uitzaaien naar de hersenvliezen. Bij kinderen is behandeling met zeer intensieve chemotherapie en gelijktijdige behandeling gericht op de hersenvliezen effectief gebleken. Bij volwassen patiënten met Burkitt lymfoom lijken deze 'kinderschema's' weliswaar ook effectief, maar zij hebben vaak meer last van de bijwerkingen van deze intensieve behandeling dan kinderen.

### **Hoofdstuk 3.1 Korte intensieve chemotherapie en ASCT bij volwassenen met Burkitt lymfoom**

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van het intensieve HOVON-27 schema met ASCT bij 27 volwassen patiënten met Burkitt lymfoom. In tegenstelling tot de teleurstellende resultaten van dit behandelingschema bij DLBCL, bleek dit schema bij volwassen patiënten met Burkitt lymfoom buitengewoon effectief, met een 5-jaars overleving van 80%. Of bij volwassenen met Burkitt lymfoom het HOVON-27 schema beter of slechter is dan de eerder beschreven 'kinderschema's', is zonder vergelijkend onderzoek niet te zeggen.

### **Hoofdstuk 3.2 Geslacht en leeftijd gerelateerde verschillen bij Burkitt lymfoom**

Bij dit onderzoek werd de vraag gesteld of Burkitt lymfoom bij kinderen wel dezelfde tumor is als Burkitt lymfoom bij volwassenen. Om deze vraag deels te beantwoorden werden de epidemiologische gegevens van Burkitt lymfoom bij volwassenen en kinderen in Nederland geanalyseerd aan de hand van gegevens van de Nederlandse kankerregistratie. Verschillen in presentatie en karakteristieken van goed gecontroleerde Burkitt lymfoom patiënten uit de HOVON-27 studie (volwassenen) werden vervolgens vergeleken met gegevens van kinderen uit de SNWLK registratie die voldeden aan de dezelfde criteria als volwassen patiënten die deelnamen aan de HOVON-27 studie. Bij het epidemiologisch onderzoek werden bij mannen twee leeftijdspieken gevonden waarbij Burkitt lymfoom relatief vaker optreedt, met een piek op kinderleeftijd en op volwassen

leeftijd, maar deze dubbele piek was bij vrouwen niet aantoonbaar. Hoewel er geringe verschillen in presentatie van Burkitt lymfoom werden gevonden tussen kinderen en volwassenen, geeft het onderzoek vooralsnog geen uitsluitsel op de vraag of Burkitt lymfoom bij kinderen en volwassenen biologisch verschillende tumoren zijn.

## **Hoofdstuk 4 Post-transplantatie lymfoom**

Dit lymfoom ontstaat in de context van een verminderde functie van regulerende T cellen tengevolge van afweeronderdrukkende medicijnen die worden gegeven aan patiënten met een orgaantransplantatie ter voorkoming van afstoting van het transplantaat. Veel van deze post transplantatie lymfomen (PTLD) ontstaan uit B-lymfocyten die zijn geïnfecteerd met het Epstein Barr virus. De meeste, verder gezonde mensen (80%) worden al op kinderleeftijd geïnfecteerd met dit virus. Meestal verloopt de infectie symptomeloos, maar bij oudere kinderen en volwassenen kan de infectie ook symptomen geven (ziekte van Pfeiffer). Het virus blijft na de primaire infectie vervolgens levenslang in een slapende (latente) vorm aanwezig in een klein aantal B lymfocyten. Onderdelen van het virus kunnen de vermenigvuldiging van deze B-lymfocyt stimuleren, maar dit proces wordt bij een gezonde afweer onder controle gehouden door remmende T-lymfocyten. Als deze rem ontbreekt, door afstoting onderdrukkende medicijnen na de transplantatie, kan een PTLD ontstaan. De behandeling bestaat uit het verminderen of stoppen van de afweeronderdrukkende medicatie en in tweede instantie tegenwoordig uit het toedienen van antistoffen tegen B-lymfocyten (Rituximab).

### **Hoofdstuk 4.1 Vroeg ontstane PTLD is geassocieerd met lokalisatie in het getransplanteerde orgaan.**

In dit hoofdstuk onderzochten wij de incidentie, presentatie, patiënten karakteristieken en factoren voorspellend voor genezing en overleving bij ontvangers van een long- of niertransplantatie in het UMCG tussen 1985 en 2002.

PTLD trad op bij 40 patiënten (2,6% van alle transplantaties) en kwam relatief vaker voor bij longtransplantatie patiënten dan bij niertransplantatie patiënten. Waarschijnlijk hangt dit samen met de zwaardere afstoting onderdrukkende medicatie bij de eerste groep.

Algemene conditie en uitgebreidheid van de ziekte waren geassocieerd met het al dan niet bereiken van een remissie op behandeling. Alleen de algemene conditie van de patiënt was van wezenlijke invloed op de genezing en overleving.

De presentatie van PTLD was zeer heterogeen, maar vaak buiten de lymfeklieren. Een opvallende bevinding was de presentatie van dit lymfoom in het getransplanteerde orgaan zelf. Dit werd vooral waargenomen vroeg na transplantatie en roept verdere vragen op over de relatie tussen de micro-omgeving in het getransplanteerde orgaan, de afstotingreacties en het ontstaan van PTLD.

## **Hoofdstuk 4.2 PTLD visualisatie met FDG-PET**

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van het zichtbaar maken van vitaal PTLD weefsel met behulp van fluoro-deoxy-glucose positron emissie tomografie (FDG-PET). Hierbij worden weefsels die veel glucose gebruiken, onder andere sneldelende tumoren, zichtbaar op een computerfoto na inspuiting van radioactief gemerkt glucose. Deze vorm van afbeelding bleek zeer effectief bij PTLD, vooral voor de afbeelding van tumor lokalisaties buiten de lymfeklieren. Deze lokalisaties worden niet altijd gevonden bij het routine röntgenonderzoek, zgn computertomografie (CT scan) dat bij de stadiering van lymfomen wordt verricht. Evenals dat het geval is bij de andere agressieve lymfomen was ook in deze studie het negatief worden van de FDG-PET scan een goede maat voor het voorspellen van genezing.

## **Hoofdstuk 5 Recidief lymfoom**

Een deel van de jonge patiënten met een recidief agressief NHL kunnen alsnog genezen door behandeling met intensieve therapie en ASCT, mits de tumor nog gevoelig is voor chemotherapie. Dit wordt meestal gedefinieerd als een vermindering van minstens de helft van de tumorgrootte op de CT scan na de therapie voorafgaande aan ASCT. Op deze wijze gemeten is ongeveer de helft van de patiënten met een recidief nog gevoelig voor chemotherapie en daarvan weer de helft zal worden genezen met ASCT. Om een betere uitspraak te kunnen doen welke patiëntengroepen baat kunnen hebben van deze zware behandeling en voor welke groepen wellicht andere behandelingen geïndiceerd zijn, zochten wij naar betere voorspellende factoren.

### **Hoofdstuk 5.1 De voorspellende waarde van de secundaire IPI bij patiënten met een chemosensitief recidief lymfoom**

Bij patiënten met een eerste diagnose agressief lymfoom is de internationale prognostische index score sterk voorspellend voor genezing en overleving. Wij onderzochten of de voorspellende waarde van deze prognostische index ook zou gelden bij 87 patiënten met een recidief lymfoom behandeld met ASCT in het UMCG. De IPI bij recidief – de secundaire IPI – bleek inderdaad zeer voorspellend te zijn voor het resultaat van de behandeling met ASCT.

### **Hoofdstuk 5.2 De voorspellende waarde van FDG-PET tijdens tweedelijns behandeling voor recidief lymfoom op de uitkomst van ASCT**

Response op chemotherapie wordt traditioneel gemeten aan de hand van tumorafmetingen vastgesteld met behulp van computertomografie (CT-scan). Na behandeling blijven vaak aanzienlijke restafwijkingen aanwezig op de CT-scan waarvan niet onmiddellijk duidelijk is of het gaat om resterend vitaal tumor-

weefsel of littekenweefsel. Dit onderscheid kan bij agressieve lymfomen uitstekend worden gemaakt met de eerder beschreven FDG-PET scan. Vitaal tumorweefsel zal FDG opnemen en op de PET scan zichtbaar worden, avitaal littekenweefsel niet.

Wij onderzochten de voorspellende waarde van de FDG-PET scan, gemaakt tijdens de voorbehandeling met chemotherapie, voor de genezing na ASCT van recidief NHL en Hodgkin lymfoom. De FDG-PET scan tijdens de behandeling bleek een veel betere voorspeller te zijn van het resultaat van ASCT dan de CT scan. Patiënten met een negatieve FDG-PET scan hadden een zeer goede kans op genezing na ASCT, terwijl de meerderheid van de patiënten met een positieve PET scan recidiveerde.

De conclusie van beide onderzoeken (hoofdstuk 5.1 en 5.2) is dat zowel chemotherapie gevoeligheid als de IPI score onafhankelijke voorspellers zijn van de kans op genezing door ASCT bij recidief agressief lymfoom. Daarbij is FDG-PET scan een zeer goede functionele methode om response (lees chemotherapie gevoeligheid) te meten en patiënten te selecteren die een goede kans maken met ASCT te worden genezen. Anderzijds kan een positieve FDG-PET scan helpen die patiënten te selecteren voor wie andere behandeling geïndiceerd is.

## **Tot slot**

De kansen op genezing van patiënten met agressief NHL zijn de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd. Deze verbetering is niet alleen het gevolg van nieuwe behandelingsmethoden, maar ook van betere diagnostiek, en het ontdekken van risico factoren welke voor de uitkomst van de behandeling relevant zijn. Veel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek kwam tot stand door een goede landelijke samenwerking (HOVON). Het gezamenlijk uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek in landelijk en internationaal organisatorisch verband blijft voor de beantwoording van belangrijke vragen en verdere vooruitgang van de behandeling van deze ziekte onmisbaar.