

# Indolent lymphoma: diagnostic, prognostic and therapeutic paradoxes

Citation for published version (APA):

van Besien, K. (2006). *Indolent lymphoma: diagnostic, prognostic and therapeutic paradoxes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20060413kb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060413kb](https://doi.org/10.26481/dis.20060413kb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

De eerste beschrijving van folliculair lymfoom dateert van 1925. Het klinisch beeld was nagenoeg compleet tegen het begin der jaren veertig. De aandoening wordt gekenmerkt door wijdverbreide lymfknooppaantasting en een uiterst variabel verloop. De gemiddelde overlevingsduur bedraagt ongeveer tien jaar na het tijdstip van diagnose, maar de overleving kan enorm variëren van patiënt tot patiënt. Ongeveer 20% van de patiënten sterven in de eerste vier jaar.

Hoofdstuk 1 is een korte geschiedenis van folliculair lymfoom. De diagnose beruiste gedurende lange tijd uitsluitend op de typische morfologie, maar er was weinig gekend over de natuur van deze aandoening. In de jaren 70 werd de B-cel origine van folliculair lymfoom herkend, en kort daarna de essentiële rol van de bcl-2 gen mutatie in de pathogenese. Dit heeft dan over de voorbije jaren geleid tot de ontwikkeling van uiterst specifieke therapieën, die hier kort worden samengevat. In de rest van het proefschrift bespreek ik de rol van allogene transplantatie als één van een aantal mogelijke behandelingsmethodes. Maar veel vragen over biologie blijven onbeantwoord. Men weet nog maar weinig over de rol van eventuele bijkomende mutaties in de pathogenese en in de modificatie van het ziektebeeld. Er is ook weinig bekend over de etiologie van deze aandoening die nochtans lijkt toe te nemen in frequentie.

De volgende hoofdstukken zijn retrospectieve studies over de rol van allogene transplantatie in folliculair lymfoom. Hoofdstuk 2 was een analyse van allogene transplantaties voor lymfoom in MD Anderson tussen 1981 en 1994. Patiënten met agressief en hooggradig lymfoom hadden een hoog risico zowel voor recidief als voor complicaties. Patiënten met laaggradig lymfoom daarentegen hadden een veel betere prognose. Hoofdstuk 3 is een meer gedetailleerd analyse van tien patiënten die allogene transplantatie ondergingen in MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Deze studie en een latere follow-up van dezelfde patiënten (hoofdstuk 3) werd gepubliceerd in het Journal of Clinical Oncology.

Allogene transplantatie voor folliculair lymfoom blijft gewoonlijk beperkt tot jongere patiënten met HLA-identieke familiale donoren. Als een gevolg hiervan is het aantal patiënten zeer beperkt en zijn prospectieve studies bijna onmogelijk. De analyse van databestanden was daarom de meest realistische methode ter confirmatie van mijn originele data. De volgende drie hoofdstukken zijn studies die uitgevoerd werden in samenwerking met het International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), in Milwaukee, Wisconsin. Zij slagen

hebben data van ongeveer 75% van alle beenmerg of stam cel transplantaties in de wereld. In de IBMTR studies bevestigden we dat de kans op recidief na allogene transplantatie uiterst beperkt is. Onze eerste studie, (hoofdstuk 5) gepubliceerd in 1998, besloeg vooral patiënten behandeld in de jaren tachtig. In deze groep vonden we een onaanvaardbaar hoog risico voor fatale complicaties (Treatment-related mortality –TRM). In een latere studie (hoofdstuk 6) van patiënten die in de jaren '90 getransplanteerd werden, was de frequentie van complicaties duidelijk veel lager. We vonden ook dat het risico voor complicaties afhankelijk was van de gezondheidstoestand van de patiënt, zijn of haar leeftijd, en de chemotherapie sensitiviteit van het lymfoom. Allogene transplantatie wordt dikwijls gebruikt voor patiënten die een recidief hebben na een vroegere autologe transplantatie. We hebben ook dit scenario bestudeerd in de IBMTR (hoofdstuk 7) en vonden dat ook in deze situatie de chemotherapie sensitiviteit van het lymfoom van groot belang was.

Door deze studies en een aantal studies van andere groepen werd het duidelijk dat allogene transplantatie veruit de meest efficiënte methode is ter genezing van folliculair lymfoom. Maar het risico voor ernstige en vaak fatale complicaties is een grote beperking van deze behandelingsmethode. Complicaties tengevolge van acute of chronische afstotingsverschijnselen (graft vs host disease) zowel als de conditioneringtherapie zijn hiervoor verantwoordelijk. Om vooruitgang te boeken moet de transplantatietechnologie verbeteren. Dit kan in zekere mate gebeuren door een beter begrip van hoe allogene transplantatie werkt. Is het de intensieve radiochemotherapie van de conditionering die nodig is voor genezing, of zijn de immunologische graft-versus-lymphoma effects het belangrijkste? Hoofdstukken 8 en 9 bestaat uit twee artikelen die deze vraag op een klinische manier proberen te beantwoorden. In een eerste studie, een analyse van patienten met recidief na allogene transplantatie, tonen we duidelijk het bestaan aan van GVL-effecten. Maar in een belangrijke IBMTR studie van syngene transplantatie, toonde Dr. Bierman aan dat GVL effecten niet essentieel zijn voor permanente genezing na allogene transplantatie.

Hoofdstuk 10 is een overzichtsartikel van studies in allogene en autologe transplantaties voor folliculair lymfoom. In hoofdstuk 11 speculeer ik tenslotte over de huidige en toekomstige rol van transplantatie in de behandeling van folliculair lymfoom.