



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

**Primary diffuse large B-cell lymphoma of bone**  
Heyning, F.H.

**Citation**

Heyning, F. H. (2011, December 1). *Primary diffuse large B-cell lymphoma of bone*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18170>

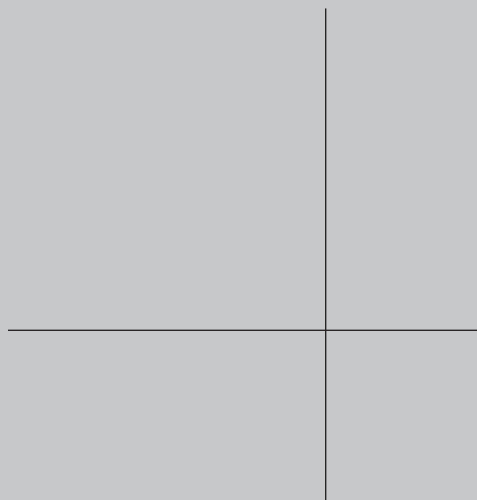
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18170>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# **Nederlandse samenvatting**





## **Algemene inleiding**

Primair bot lymfoom is een zeldzame aandoening. Het is een extranodaal subtype van het grootcellig B non Hodgkin lymfoom, dat zich meestal presenteert in de lymfeklieren (nodale subtype). De eerste keer dat deze ziekte als aparte entiteit werd erkend in de wetenschappelijke literatuur was in 1928, maar het duurde nog tot 1963 voordat de term bot lymfoom officieel erkend en gebruikt werd. Dat dit zo lang duurde heeft verschillende oorzaken. Ten eerste is een primair bot lymfoom zeldzaam. Zoals al eerder is gezegd komt een lymfoom meestal voor in de lymfeklieren, en als het zich al in de botten presenteert, dan is het meestal een secundaire localisatie van een lymfoom dat zich oorspronkelijk in de lymfeklieren manifesteerde. Ten tweede is de diagnostiek van een bot lymfoom niet eenvoudig. Er kan makkelijk verwarring ontstaan met bijvoorbeeld een sarcoom of juist een benigne aandoening zoals een bot infectie. Pas sinds de komst van moderne, gestandaardiseerde diagnostische technieken, zoals de immunohistochemie sinds 1987, kan in moeilijke gevallen de diagnose toch met zekerheid gesteld worden.

## **Nederlandse Commissie van Beentumoren**

In 1953 werd de Nederlandse Commissie van Beentumoren opgericht in Leiden. Dit is een groot nationaal archief waarin alle maligne bontumoren in Nederland worden geregistreerd. Inmiddels bevat het archief meer dan 25.000 casus, alle inclusief klinische gegevens bij presentatie, follow-up, radiologie en histologische coupes. Dit archief bood de unieke kans om een groot cohort van primair bot lymfoom patienten samen te stellen; op dit moment is ons cohort een van de grootste wereldwijd. De opbouw van dit cohort was het startpunt van dit onderzoek.

## **Klinisch-pathologische kenmerken**

Primair bot lymfoom komt het meeste voor in de lange pijpbeenderen, het meest frequent in het bovenbeen of de bovenarm. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is in de vijfde decade. De ziekte komt vaker bij mannen voor dan bij vrouwen, in een ratio van 1.8 : 1. Morfologisch hebben de tumoren grote centroblast-achtige cellen met multilobulaire kenmerken. De morfologische classificatie wordt vaak bemoeilijkt door mechanische schade aan het biopt, ontkalkingsprocedures en relatief weinig tumor cellen in het biopt.

De behandeling bestaat tegenwoordig uit R-CHOP chemokuren, vaak nog gevolgd door bestraling. Vroeger, tot eind jaren zeventig, werd in het algemeen het aangedane lichaamsdeel geamputeerd. De prognose voor botlymfoom patienten is in het algemeen gunstig, met een vijfjaars overleving van 75% voor de gehele groep, en meer dan 90% voor stadium I patienten.

## **Risicofratificatie in diffuus grootcellig B Non Hodgkin lymfoom**

Diffuus grootcellig B Non Hodgkin lymfoom is een zeer heterogene groep van tumoren met sterk uiteen lopende ziektebeelden en prognoses. Er zijn reeds vele onderzoeken gedaan om binnen deze groep risicofratificatie systemen te ontwerpen en prognostische indicatoren

te definiëren om patienten te identificeren die zwaardere behandeling nodig zullen hebben dan het standaard regime van R-CHOP. Een van de eerste risicoclassificatie systemen was de internationale prognostische index, IPI genoemd. Deze index werd ontworpen in 1993, en deelt de patienten in op grond van een score voor de klinische parameters leeftijd, conditie, LDH waarde in het bloed, aantal aangedane extranodale klieren en ziekte stadium. Deze index werkt goed voor nodale lymfomen, maar veel minder voor extranodale subtypes.

Een modernere manier om non Hodgkin lymfoom patienten in te delen in prognostische subgroepen maakt gebruik van de moleculair genetische kenmerken van de tumorcellen. Met behulp van gen-expressie profilering worden twee tumor types onderscheiden: het kiemcentrum fenotype en het zogenaamde “geactiveerde B cell” type. Het laatste tumortype heeft een slechtere prognose, onafhankelijk van klinische parameters. Tegenwoordig is het mogelijk om met een eenvoudiger techniek, dat wil zeggen immunohistochemie op paraffine coupes, toch deze indeling te maken. Dat maakt het mogelijk om deze risicoclassificatie ook te gebruiken in een algemeen ziekenhuis zonder speciale onderzoeksfaciliteiten.

Met meer verfijnde technieken, die wel alleen in onderzoeks context worden gebruikt op dit moment, zoals array-based comparative genomic hybridization analysis wordt op dit moment gezocht naar aanvullende prognostische parameters. Alhoewel er verschillende kandidaat parameters zijn, is deze risicoclassificatie nog onvoldoende uitgekristalliseerd om op brede schaal al toe te kunnen passen.

In **hoofdstuk twee** hebben we de tumormorfologie en het klinische beloop van 60 patienten bestudeerd, waarbij we hebben gezocht naar prognostisch significantefactoren voor dit lymfoom type. We hebben onder andere tumorsubtype, wijze van behandeling en de parameters van de internationale prognostische index getest op hun waarde bij het primaire bot lymfoom. Tumor subtype en leeftijd bij presentatie bleken het meest significant van invloed op de prognose bij deze groep patienten.

In **hoofdstuk drie** hebben we de MRI karakteristieken van 29 bot lymfoom patienten onderzocht. De wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp is schaars en niet eenduidig. In tegenstelling tot wat eerdere studies concluderen hebben wij geen uniform MRI beeld kunnen vaststellen. Ook bij MRI diagnostiek is het moeilijk om een botlymfoom te onderscheiden van een andere maligne bottumor of van een botontsteking. Het blijft dus uitermate belangrijk om in een dergelijke situatie een biopsie van het afwijkende bot gedeelte te nemen. Om geen storing van het radiologische beeld door de biopsie te veroorzaken dient de biopsie na de radiologische documentatie, inclusief de MRI plaats te vinden.

In **hoofdstuk vier** hebben we diverse immunohistochemische markers onderzocht en hun associatie van expressie op de prognose van primair bot lymfoom patienten vastgesteld. Door technische moeilijkheden met het kalkhoudende materiaal van botlymfomen was dit type onderzoek eerder nog maar weinig gedaan. In ons onderzoek hebben we geen individuele markers gevonden die een significante invloed hebben op de prognose van primair bot lymfoom. Met behulp van het zogenaamde Hans’ algoritme, een methode om het tumor fenotype door middel van drie immunohistochemische markers vast te stellen, hebben we

gevonden dat ongeveer vijftig procent van de patienten een kiemcentrum fenotype heeft, een type met een meestal gunstige prognose.

In **hoofdstuk vijf** hebben we de eerste array-CGH studie op bot lymfomen in de wetenschappelijke literatuur beschreven. We hebben met behulp van deze techniek 9 tumoren onderzocht op het aantal genoom veranderingen dat daarin voorkomt. Ons resultaat was dat er bij deze bot tumoren meerdere genoom veranderingen te vinden zijn die ook al in andere lymfoom types zijn beschreven. Deze veranderingen worden meestal geassocieerd met een gunstige prognose, maar ook hierin is de literatuur niet eenduidig. Ook met deze techniek is weer een indeling naar tumor fenotype mogelijk. Wij konden in dit kleine cohort onze eerdere bevinding dat meer dan vijftig procent van het kiemcentrum fenotype is, bevestigen. Wij hebben echter geen statistisch significant effect op prognose kunnen vinden.

In **hoofdstuk zes** hebben we NF- $\kappa$ B activatie in primair bot lymfoom beschreven. NF- $\kappa$ B speelt een belangrijke rol in cel proliferatie en regulatie van apoptose. Bovendien wordt steeds meer bekend over de rol van NF- $\kappa$ B in het ontstaan van maligne lymfomen. NF- $\kappa$ B activatie verloopt via twee verschillende mechanismes, de klassieke weg en de alternatieve weg. De klassieke activatie weg wordt vaker gevonden in tumoren van het kiemcentrum fenotype. De alternatieve activatie weg wordt meer beschreven in tumoren van het geactiveerde B cell fenotype en is geassocieerd met een ongunstige prognose. Wij hebben in onze studie uitsluitend activatie van de klassieke weg gevonden. Interessant genoeg was de activatie niet beperkt tot tumoren van het kiemcentrum fenotype in ons cohort. Wij hebben geen negatieve invloed op de prognose gevonden.

## Conclusies

Primair bot lymfoom is een zeldzaam subtype van diffuus grootcellig B non Hodgkin lymfoom. De klinische presentatie en de histologische morfologie is zeer homogeen, echter de radiologische presentatie is divers. Over het algemeen is het ziektebeloop gunstig, met een vijf jaars overleving van stadium I patienten van meer dan 90%. Van de tot nu toe bekende prognostische parameters bij grootcellig B non Hodgkin lymfoom hebben leeftijd bij presentatie en stadium van de ziekte een statistisch significante invloed bij primair botlymfoom. Van het tumor fenotype, in meerderheid kiemcentrum fenotype, en genomische aberraties hebben we geen statistisch significante invloed aan kunnen tonen.

Deze studie van een zeldzaam type extranodaal lymfoom heeft een bijdrage proberen te leveren aan het ontrafelen van de heterogene groep van ziekten die onder de noemer diffuus grootcellig B non Hodgkin lymfoom wordt geschaard. Door onderzoek naar de verschillende subtypes van deze grote groep lymfomen zal uiteindelijk duidelijk worden welke gemeenschappelijke pathofysiologische mechanismen deze groep binden en welke mechanismen subtype specifiek zijn. Een beter begrip van het ontstaan van grootcellig B lymfomen zal uiteindelijk leiden tot een betere behandeling van de patient met deze ziekte.

