

University of Groningen

Circulating biomarkers in classical Hodgkin lymphoma

Plattel, Wouter Johannes

DOI:
[10.33612/diss.97631424](https://doi.org/10.33612/diss.97631424)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Plattel, W. J. (2019). *Circulating biomarkers in classical Hodgkin lymphoma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.97631424>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

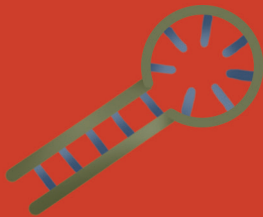
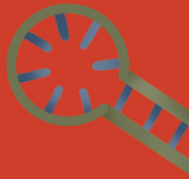
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES



Dankwoord

Een proefschrift schrijven in een periode van opleiding tot medisch specialist en het hebben van een jong gezin is een uitdaging gebleken. Een uitdaging die ik graag en zonder spijt ben aangegaan, maar die niet voltooid had kunnen worden zonder hulp van velen. Al die mensen die, in welke vorm dan ook, betrokken zijn geweest bij dit proces wil ik hier graag bedanken.

Allereerst ben ik zeer veel dank verschuldigd aan mijn promotores, prof.dr. Anke van den Berg en prof. dr. Hanneke Kluin-Nelemans. Beste Anke, ik kan me de dag nog goed herinneren dat ik bij jou op “sollicitatie” kwam. Strak in pak en enigszins zenuwachtig wachtte ik voor de deur. Op het moment dat jij tijdens het gesprek jouw voeten op tafel legde merkte ik dat ik enigszins “overdressed” was. De cultuur in het lab bleek anders dan in de kliniek. Je hebt een grote indruk op mij gemaakt met name door jouw scherpe en snelle analyses, directe feedback en brede pathofysiologische kennis. Voordat een experiment uitgevoerd is weet jij al hoe de figuren eruit moeten zien. Je bent een uitstekend netwerker en hebt mij mede onderdeel gemaakt van de internationale Hodgkin onderzoekswereld (als “the new TARC guy”), waarvan ik ook nu, als klinisch onderzoeker, de vruchten nog pluk. Inmiddels zijn we weer nieuwe projecten aangegaan en ik hoop nog langdurig met je samen te kunnen werken.

Beste Hanneke, jij hebt mij enthousiast gemaakt voor zowel het wetenschappelijk onderzoek als het vak hematologie en nog meer specifiek het Hodgkin lymfoom. In mijn eerste studiejaar geneeskunde was jij mijn supervisor in een onderzoeksproject naar late toxiciteit na behandeling voor het Hodgkin lymfoom. Mijn interesse was gewekt. Na een wetenschappelijke stage onder supervisie van jou en Gustaaf hebben we mede met jouw expertise subsidies verkregen waardoor dit promotietraject realiteit is geworden. Je weet jonge onderzoekers en artsen als geen ander positief te stimuleren en op weg te helpen in een carrière als klinisch onderzoeker. Jouw snelle (zelfs op zaterdagavond) en inhoudelijke sterke feedback op rondgestuurde manuscripten was voor mij een stimulans. Ook bij de afronding van het proefschrift de laatste maanden heb je een cruciale rol gespeeld waarvoor ik je zeer dankbaar ben.

Vervolgens wil ik mijn co-promotores, dr. Gustaaf van Imhoff en dr. Lydia Visser bedanken. Beste Gustaaf, ik heb de eer gehad om met jou als klinische expert op het gebied van het Hodgkin lymfoom samen te werken bij de totstandkoming van dit proefschrift. Tijdens onze vrijdagochtendbesprekingen was je mijn link naar de kliniek en tevens ook mijn voorbeeld van hoe ik “later als hematoloog” zou kunnen werken. Je bent de drijvende kracht geweest achter de TARC verzameling door alle artsen en verpleegkundigen achter de broek aan te zitten om telkens maar bloed voor TARC te prikken bij Hodgkin patiënten, al wist men toen nog niet wat hier eigenlijk het nut van zou zijn. Zelfs nu hoor ik dit nog vaak terug op het trialbureau. Je hebt mij reeds in de eerste week van mijn promotietraject geïntroduceerd bij de EORTC

lymfoomwerkgroep. Juist in die setting alsook later in de HOVON lymfoomwerkgroep heb je veel indruk op mij gemaakt als klinisch onderzoeker: altijd kritisch, scherp maar bovenal correct zowel op menselijk als wetenschappelijk vlak. Het is jammer dat wij elkaar in de kliniek juist zijn misgelopen, want ik ben ervan overtuigd dat ik ook daar veel van je had kunnen leren.

Beste Lydia, hoeder en moeder van het lab. De overgang van kliniek naar laboratorium was ook voor mij onbekend. Zoals je zovele promovendi en studenten op weg hebt geholpen heb je ook deze clinicus opgevangen en begeleid. Ik heb veel respect voor je eindeloze geduld bij het begeleiden van al die studenten die op 'nul' beginnen en die juist door jou op weg geholpen worden. Je biedt altijd jouw luisterend oor en bent alleen op menselijk vlak al onmisbaar op het lab. Je bent al die jaren de grote coördinator achter de verzamelde plasma en serum samples op het lab, maar ook veelal draagster van "de TARC pieper" met de daarbij gepaard gaande werkzaamheden op het lab. Ik weet niet hoeveel ELISA's wij wel niet gedaan hebben. Bovenal beklijft mij ook jouw immunologische kennis en expertise op het gebied van het micro-environment van het Hodgkin lymfoom. Onder jouw begeleiding ben ook ik in goede handen geweest.

Vervolgens wil ik dr. Arjan Diepstra bedanken. Alhoewel officieel geen co-promoter, in de praktijk heb je die functie eigenlijk wel bekleed. Wij delen onze passie voor lymfomen, in het bijzonder het Hodgkin lymfoom, maar ook zeker delen wij ons enthousiasme voor TARC. Immunohistochemie voor TARC maakt het mogelijk het Hodgkin lymfoom, beter dan ooit tevoren, recht in de ogen te kijken. Jouw histopathologische expertise is indrukwekkend en ik ben dan ook gezegend om met zoveel Hodgkin experts samen te hebben mogen werken, niet alleen nu, maar ook in de toekomst. Ik ben ervan overtuigd dat wij nog langdurig en succesvol samen zullen werken.

Tevens wil ik de leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. D. de Jong, prof. dr. M.J. Kersten en prof. dr. G. de Haan hartelijk danken voor hun beoordeling van dit proefschrift. Beste Daphne en Marie Jose, ook met jullie hoop ik in de toekomst nog veelvuldig samen te mogen werken.

Speciale dank gaat ook uit naar dr. Joost Kluiver. Beste Joost, met verschillende intervallen hebben wij samen mogen werken en ook een tijd kamergenoot mogen zijn. Alhoewel er soms lange tijd zat tussen de momenten dat wij elkaar spraken, konden we altijd meteen weer met elkaar lachen. Jij hebt mijn onderzoekstijd een stuk leuker gemaakt, maar ook op inhoudelijk vlak heb je verregaande kennis over moleculaire technieken en non-coding RNAs, of ze nou lang of kort zijn. Je bent van grote bijdrage geweest in de onderzoeken over miRNAs. Ik heb soms nog wel eens een binnenpretje als ik denk aan die grap met jouw personeelspas.

Qua begeleiding wil ik verder nog mijn dank uitspreken aan prof. dr. Sybrand Poppema. Ik heb zelden iemand getroffen met zoveel charisma. De vrijdagochtend besprekingen waarbij je nog aanwezig kon zijn heb ik als zeer inspirerend ervaren.

Mijn collega's en mede-auteurs van de afdeling nucleaire geneeskunde wil ik graag bedanken. Prof. dr. Jan Pruijm wil ik bedanken voor de hulp bij interpreteren van gereconstrueerde FDG-PET scan "uit de oude doos" beschreven in hoofdstuk 2. Je hebt mij wegwijs gemaakt in het interpreteren van FDG-PET/CT scans, fusiebeelden te maken en handmatig "region of interest" in te stellen. Vele avonden heb ik besteed achter jullie beeldschermen voor het meten van metabool tumor volume. Dr. Andor Gludemans wil ik danken voor zijn hulp bij de herinterpretatie van FDG-PET/CT scans volgens de Deauville criteria zoals beschreven in hoofdstuk 4.

Mijn dank gaat ook uit naar de vele analisten op het lab. Allereerst Hans Vos, veel dank voor jouw hulp bij de vele ELISA's. Ik hoop dat je geniet van je pensioen. Debora de Jong ben ik veel dank verschuldigd voor de begeleiding bij alle moleculaire experimenten. Je bent een kundig en geduldig analist en een fijn persoon om mee samen te werken. Verder wil ik de overige analisten van het "TARC team" naast Hans en Debora bedanken voor hun inzet bij de serum en plasmaverzameling: Bea, Nancy, Rianne, Monique, Marian en Miriam.

In het kader van de plasma- en serumverzameling is ook mijn dank groot aan de medewerkers van het trialbureau. In het bijzonder zijn datamanagers Tineke van der Wal, Alice Nanninga en Charryda Schepers de TARC briefjes niet vreemd.

I also want to thank Johanna Isaza-Correa who as a student helped a lot on exploring the technical challenges in circulating miRNA studies. We performed some nice experiments using the ultracentrifuge and tried to prove miRNA transfer between cells using co-cultures.

Special thanks also for Prof. dr. Randy Gascoigne and dr. Christian Steidl from British Columbia Cancer Agency, Vancouver, for sharing precious serum samples used in Chapter 7.

Mijn mede-promovendi op het PA-lab wil ik graag bedanken voor hun samenwerking. In het bijzonder wil ik voor de leuke tijd samen in het Nederlands bedanken Jan-Lukas Robertus (bedankt voor het van het werk houden), Iza Slecza (I presume you can read Dutch as good as you can understand it when Joost and I are talking) en Rianne Veenstra. Rianne wil ik in het bijzonder ook danken voor haar rol in de verzameling van plasma en serum monsters. Daarnaast wil ik mijn bewondering in haar richting uitspreken voor de stap die ze gemaakt heeft om te besluiten haar PhD te behalen. The other PhD colleagues I would like to thank for their collaboration during the last nine years are Chuanhui Xu, Xing Huang, Yuxuan Liu, Kasia Smigielska, Zheng Liang, Kushi Kushekhar, Nato Teteloshvili, Ali Saber, Rui Wu, Ahmad Sattarzadeh, Reeny-Fazlyn Abdul Razak, Mina Tayari, Melanie Winkle and Ye Yuan. I hope you are all doing well. I wish all current PhD students Myra Langendonk, Mathilde de Jong, Johanna Veldman, Peijia Jiang all the best in finalizing their PhD. This especially holds true for Geok Wee Tan, an excellent PhD student, with whom I am happy to collaborate with in our ctDNA project.

Vervolgens wil ik mijn collega hematologen en in het bijzonder mijn lymfoom collega's aanstaand dr. Marcel Nijland en dr. Tom van Meerten bedanken. Beste Marcel, bedankt dat je nog een paar maanden gewacht hebt met je verdediging zodat wij dit op dezelfde dag kunnen doen. Dit wordt vast een onvergetelijke lymfoom dag. Tot enkele jaren geleden hebben onze carrières zich min of meer gekruist afgespeeld alwaar ik eerst met wetenschap bezig was, was jij eerst met de kliniek bezig en later andersom. Pas enkele jaren geleden is dit samengekomen wat nu leidt tot deze dag van gezamenlijk promoveren. Jij bent een zeer gewaardeerd collega met indrukwekkende parate lymfoomkennis en ijzeren discipline. Alwaar onze wetenschappelijke samenwerking in het verleden beperkt was hebben we nu meerdere gezamenlijke projecten o.a. op het gebied van MRD. Beste Tom, het is een voorrecht om ook met jou samen te werken. Naast goede clinicus ben je een uitstekend basaal en translationeel wetenschapper, creatief en vindingrijk. Daarnaast trek je bij ons succesvol de CAR-T cel kar zowel in de kliniek als in het laboratorium, wat uitstraalt op onze hele lymfoomgroep en hematologie afdeling. Tezamen met Marcel ben ik ervan overtuigd dat wij met zijn drieën uitstekende lymfoomzorg en research af zullen leveren.

Ook mijn niet lymfoom collega hematologen wil ik graag bedanken. Met name dr. Wilfried Roeloffzen en prof. dr. Gerwin Huls. Beste Wilfried, het afgelopen jaar hebben wij intensief samengewerkt op het gebied van het multipel myeloom. Je bent een aanwinst voor de groep en een zeer prettige en kundige collega. Ik heb respect voor hoe snel je je hebt opgewerkt tot myeloom expert. Beste Gerwin, dank voor je steun en vertrouwen in zowel mijn wetenschappelijk als klinische werkzaamheden. Je bent een voorbeeld in hoe toegewijd je bent om de patiëntenzorg zowel op individueel niveau als breder maatschappelijk te verbeteren. Naast uitstekend en creatief wetenschapper ben je een begenadigd clinicus en (voor de academie helaas zeldzaam) pragmaticus. Al in mijn 2^e maand als promovendus in 2010 vroeg jij terloops (urinoir-aan-urinoir) of mijn boekje "al af was". Deze vraag ben je tot op de dag van vandaag blijven stellen en ik ben blij dat ik je eindelijk kan antwoorden dat deze ook daadwerkelijk af is.

Ook mijn overige collega hematologen Edo Vellenga, Marco de Groot, Emanuel Ammatuna, Mar Bellido, Bart Span, Goda Choi, Karina Meijer, Anja Makelburg, Carin Hazenberg, Jaap van Doesum, Martijn Bakker (je bent halve hematoloog inmiddels), Tamara Wustman en fellows Chanielle Salsbach, Freek Meeuwes en Laura Gronck wil ik hartelijk danken voor jullie samenwerking en inzet op de soms te drukke werkvloer. Manager Linda Faber en collega stafleden JJ Schuringa en Edwin Bremer, ik hoop in de toekomst ook met jullie nog verschillende projecten te doen. Ook ons verpleegkundig specialistisch team (Floriske, Anouschka, Miriam, Fleurine, Jan Pieter en Marja), transplantatieteam (Petra Fieten, Martine, Petra Rijzinga, Henriette, Tite en Ilse), trialbureau (Margriet, Efi, Karin, Janita, Nathalie), MMA's (Ursula, Nathalie, Patricia, Francisca, Jannie en Karin) mogen niet ontbreken in het dankwoord gericht aan de afdeling. Ons stafsecretariaat wil ik daarnaast ook nog bedanken bij de hulp voor de voorbereiding voor deze dag (Laura, Else en Marieke).

Vervolgens wil ik mijn klinisch opleiders bedanken voor de mogelijkheid die ze mij hebben geboden om naast de klinische opleiding ook ruimte te bieden voor wetenschap. In het bijzonder wil ik prof. dr. Rijk Gans als centraal opleider bedanken. Mede dankzij hem was het mogelijk dit AGIKO traject met ZONMW en KWF subsidie te volgen. Ook uit het MCL wil ik dr. Loek de Heide en dr. Mels Hoogendoorn bedanken voor hun begeleiding. Mels in het bijzonder bedankt voor jouw enthousiasme richting het vak hematologie. Ik hoop nog vele jaren met je samen te mogen werken.

Daarnaast wil ik het Koningin Wilhelmina Fonds en ZonMW bedanken voor het verstrekken van respectievelijk een onderzoeksbeurs voor arts-assistenten en een AGIKO subsidie. Deze subsidies maakten het niet alleen mogelijk om deze onderzoeken te verrichten, maar waren ook een enorme stimulans om het tot een goed einde te brengen en zijn een kick-start voor mijn carrière geweest.

Graag wil ik ook van de gelegenheid gebruik maken om alle patiënten te bedanken die geheel vrijwillig talloze bloedmonsters hebben afgestaan voor deze studies. Het doet mij veel plezier om te zien hoe belangrijk de TARC resultaten door jullie gevonden worden.

Naast mijn opleiding tot hematoloog, i.c.m. het promotietraject en het hebben van een jong gezin schieten vrienden er vaker dan lief bij in. Beste heren van de maandagavond, beste Hardy, Gerben, Erik, Sjoerd en Luuk. We zijn bevriend sinds de middelbare school en sinds de studententijd samenkomend op de maandagavond. Helaas werd de maandagavond voor mij als één van de eerst drie van de vier keer overgeslagen. Inmiddels hebben we bijna allemaal onze gezinnen en proberen we maandelijks nog samen te komen. Dit moeten we zeker zien door te zetten!

Beste vrienden van geneeskunde, beste Bart, Wouter-Bas, Bas, Rienk, Mark, Frank, Frank en Bart oftewel Wemmenhove, Dick, Hans, Beer, Kreeft, Wessels, Janse en Grady. Onvergetelijke momenten hebben we meegemaakt. Bedankt voor de unieke studietijd en hopelijk gaan we elkaar nog veel zien in de toekomst.

In het bijzonder wil ik uit deze vriendengroepen Gerben Olthof en Bart Wemmenhove bedanken, die deze dag als paranimfen willen fungeren en mij hebben geholpen bij de voorbereiding van deze dag.

De basis voor alles ligt bij je familie. Ik ben opgegroeid in een warm nest op het platteland in een nuchtere en rustige omgeving. Dit heeft mij voor een groot deel gevormd. Ik wil mijn zus Maartje (met later Ewoud) en broers Tim (met later Marloes en Naud) en Bram hartelijk danken voor de plezierige jeugd die wij samen gehad hebben. Qua karakter zijn er veel verschillen tussen ons, maar er zijn ook veel overeenkomsten zoals gevoel voor humor en voorliefde voor sport en het hierbij behorende niet willen verliezen die voor ons allemaal herkenbaar zijn.

Ook mijn schoonfamilie wil ik hartelijk danken voor het gevoel vanaf het eerste moment welkom te zijn in de familie. Jan (met later Milan en Levi), Lau (met later Herman), veel dank! Een speciale dank gaat ook uit naar mijn schoonouders Aalf en Geeske. Zij zijn altijd zeer belangstellend geweest naar mijzelf, mijn werk en dit proefschrift en waren altijd bereid extra op te passen of bij te springen op momenten dat er weer een deadline was.

Zeer speciale dank gaat uit naar mijn lieve ouders, Ton en Wilmy, die aan de basis stonden van mijn jeugd en opvoeding. Als ouder maar ook als onderwijzers in hart en nieren hebben ze leren en studeren niet alleen mogelijk gemaakt maar ook gestimuleerd. Dit proefschrift is zeker mede resultaat daarvan.

Mijn lieve Suus, jij geniet nog wel de meeste dank. Ik had mij geen beter leven voor kunnen stellen dan een leven met jou. Je bent een geweldige vrouw en een fantastische moeder. Jij hekelde mijn time-management (die was er niet) en bewaakte mijn werk-privé balans waar je kon. Dit proefschrift komt voor een groot deel ook op jouw conto. Ik hou van je, duizend!

Mijn allerliefste kinderen Tijn, Nouki en Janthe. Jullie hebben mijn leven op een onvoorstelbare manier verrijkt. Thuiskomen is een feestje. Ik ben zo ontzettend trots op jullie. We gaan nog heel veel leuke dingen met zijn allen beleven!

Wouter

List of publications

Kahle XU, Montes de Jesus FM, Kwee TC, van Meerten T, Diepstra A, Rosati S, Glaudemans AWJM, Noordzij W, **Plattel WJ**, Nijland M. Relationship between semiquantitative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography metrics and necrosis in classical Hodgkin lymphoma. *Sci Rep.* 2019 Jul 30;9(1):11073.

Plattel WJ and Lugtenburg E. Treatment of early favorable Hodgkin lymphoma. Chapter in: *Hodgkin lymphoma, Third Edition.* Edited by A. Engert and A. Younes. 2019 Springer International publishing.

Klaassen SHC, Lemmink HH, Bijzet J, Glaudemans AWJM, Bos R, **Plattel W**, van den Berg MP, Slart RHJA, Nienhuis HLA, van Veldhuisen DJ, Hazenberg BPC. Late onset cardiomyopathy as presenting sign of ATTR A45G amyloidosis caused by a novel TTR mutation (p.A65G). *Cardiovasc Pathol.* 2017;29:19-22.

Plattel WJ, Alsada ZNB, van Imhoff GW et al. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol.* 2016;175(5):868-875.

Liang Z, Diepstra A, Xu C, van Imhoff GW, **Plattel WJ**, van den Berg A, Visser L. Insulinlike growth factor 1 receptor is a prognostic factor in classical Hodgkin Lymphoma. *PLoS One.* 2014 Jan 28;9(1).

Plattel WJ, Kluiver J, Diepstra A *et al.* The role of MicroRNAs in Hodgkin's lymphoma. Chapter in: *MicroRNAs in Medicine, First Edition.* Edited by Lawrie CH. 2013 John Wiley & Sons

Xu C, **Plattel WJ**, Berg van den A *et al.* Expression of the c-Met oncogene by classical Hodgkin lymphoma tumor cells correlates with favorable prognosis. *Haematologica.* 2012;97(4):572-8

Plattel WJ, Berg van den A, Diepstra A *et al.* Plasma thymus and activation-regulated chemokine as an early response marker in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2012;97(3):410-5

Plattel WJ, Kluin-Nelemans JC, Bock de GH, Imhoff van GW. Comorbidity and secondary age-adjusted IPI predict for eligibility for autologous stem cell transplantation and outcome in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(6):827-34

Curriculum Vitae

Wouter Johannes Plattel werd geboren op 26 januari 1985 te Lucaswolde (gemeente Marum). In 2002 behaalde hij zijn gymnasium diploma aan RSG de Borgen te Leek. In datzelfde jaar begon hij met zijn studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 2008 verrichtte hij zijn wetenschappelijke stage bij de afdeling hematologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen en in datzelfde jaar behaalde hij zijn artsenbul "cum laude". Geheel 2009 werkte hij als arts-assistent op de afdeling Intensive Care in de Isala Klinieken in Zwolle. In 2010 kreeg hij een aanstelling als arts-onderzoeker bij de afdelingen hematologie en pathologie in het UMCG. Hierbij werd een AGIKO subsidie en een onderzoeksbeurs voor arts-assistenten van het KWF verworven, hetgeen de start is geweest van zijn promotietraject onder begeleiding van prof. dr. A. van den Berg en prof. dr. H.C. Kluin-Nelemans. In 2012 is hij de opleiding tot internist aangevangen in het Medisch Centrum Leeuwarden. In 2015 is de opleiding voortgezet in het Universitair Medisch Centrum Groningen. In 2016 begon hij als fellow in de differentiatie hematologie en in juni 2018 is deze opleiding voltooid. Sindsdien is hij werkzaam als internist-hematoloog bij de afdeling hematologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Wouter is sinds 2004 gelukkig met Susanne Aalfs en samen hebben zij drie kinderen: Tijn (2015), Nouki (2016) en Janthe (2019).

