

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36504> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Esch, Edith van

**Title:** Clinical implications of immune cell infiltration in vulvar intraepithelial neoplasia

**Issue Date:** 2015-12-01



# ADDENDUM

LIST OF ABBREVIATIONS

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS



## List of Abbreviations

AIN	Anal intraepithelial neoplasia
APC	Antigen presenting cell
β2M	Beta-2 microglobulin
BSA	Bovine Serum Albumin
CBA	Cytometric bead array
CD	Cluster of differentiation (cellular surface receptors that identify cell types and stage of differentiation)
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
COX	Cyclooxygenase
CTL	CD8+ cytotoxic T lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CD152)
DAB	Diaminobenzidine
DC	Dendritic cell
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FBS	Fetal Bovine Serum
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixed paraffin embedded tissue
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSC	Forward scatter
Gal	Galectin
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HLA	Human leukocyte antigen
HPV	Human papillomavirus
hrHPV	High-risk human papillomavirus
lrHPV	Low-risk human papillomavirus
HRP	Horse radish peroxidase
IDO	Indoleamine 2, 3-dioxygenase
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
IMDM	Iscove's Modified Dulbecco's Media
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
KC	Keratinocytes
KIR	Killer-immunoglobulin-like receptors
LC	Langerhans cell
LEEP	Loop electrosurgical procedure

LOH	Loss of heterozygosity
LUMC	Leiden University Medical Center
M1	Type 1 macrophages
M2	Type 2 macrophages
MDSC	Myeloid-derived suppressor cell
MICA	MHC class I chain-related molecule A
MHC	Major-histocompatibility class
MLR	Mixed lymphocyte reaction
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
NK	Natural killer
NKG2	Natural killer receptor family
NLR	Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
PAIN	Peri-anal intraepithelial neoplasia
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PBS	Phosphate buffered saline
PCR	Polymerase chain reaction
PFS	Progression free survival
PHA	Phytohemagglutinine
PD1	Programmed cell death 1
PDL1	Programmed cell death ligand 1
PDT	Photodynamic therapy
PGE2	Prostaglandin E2
PRR	Pathogen recognition receptor
RFS	Recurrence free survival
RLR	RIG-1 like receptors
SCC	Squamous cell carcinoma
SSC	Sideward scatter
SI	Stimulation index
SF	Serum-free IMDM medium
SLP	Synthetic long peptide
STAT	Signal transduction activators of transcription
pSTAT	Phosphorylation of signal transduction activators of transcription
TCR	T-cell receptor
Th	CD4+ T helper
TIL	Tumor infiltrating lymphocyte
TIM3	T cell immunoglobulin mucin-3
TLR	Toll-like receptor

TNF	Tumor necrosis factor
Treg	Regulatory T cell
VAIN	Vaginal intraepithelial neoplasia
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia
dVIN	Differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia
uVIN	Usual type vulvar intraepithelial neoplasia





# ADDENDUM

LIST OF ABBREVIATIONS

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS





## Dankwoord

De samenwerking tussen de afdelingen Gynaecologie, Klinische Oncologie en Pathologie heeft geleid tot dit proefschrift. Mijn dank gaat uit naar een ieder die inhoudelijk heeft bijgedragen of voor de gouden kaders heeft gezorgd.

Allereerst wil ik graag alle patiënten bedanken die bereid waren om deel te nemen aan de Circle en vaccinatiestudies. De motivatie voor dit proefschrift heb ik gevonden in het contact tijdens deze polibezoeken.

Sjoerd van der Burg, vanaf de eerste penstreep tot de laatste punt heb je dit proefschrift vorm gegeven. Bedankt voor je kritische blik, snelle reactie, focus en eindeloos schrappen van woorden en data. Alle werkbesprekingen zijn richtinggevend en inspirerend geweest.

Mariette van Poelgeest, bij jou is het hele traject van onderzoek en opleiding begonnen. Bedankt voor het vertrouwen, je betrokkenheid en het nauwgezet verrichten van onderzoek. Je bevoegenheid is aanstekelijk en je compassie hartverwarmend.

Baptist Trimbos en Gertjan Fleuren, bedankt voor de begeleiding en het creëren van de mogelijkheid om dit promotietraject te doorlopen.

Klinische Oncologie (D5), dank aan alle analisten, postdocs en aio's voor de ontspannen en prettige werksfeer op het lab. In het bijzonder Linda Stynenbosch en Nikki Loof die me alles hebben geleerd van pipetteren tot phosflowen. Bart Tummers voor de biba's en keratinocyten en Marij Welters voor alle begeleiding in het lab en bij de lopende projecten.

Pathologie, de cervixgroep en P1-33 bedankt voor het uitwisselen van kennis en kunde. In het bijzonder Katja Jordanova bedankt voor de begeleiding in de wondere wereld van immunohistochemie en immunofluorescentie. Je enthousiasme, deskundigheid en geloof in het lukken van kleuringen hebben het verschil gemaakt. Michelle Osse en Natalja ter Haar bedankt voor het snijden van eindeloze hoeveelheid coupes, HPV typeringen, LOH bepalingen en viral load analyses. Frans Prins voor het begeleiden van de confocaal microscopie en Wim Corver voor de introductie van FACS analyse van tumorcellen.

Gynaecologie, staf, AIOS en secretaresses in het LUMC. In het bijzonder Margriet Lowik, Dorien Berends en Anneke Martin. Bedankt voor al jullie betrokkenheid, openstaande deur en begeleiding bij het opzetten van klinisch onderzoek.

Veel dank gaat ook uit naar de zes studenten die ik heb mogen begeleiden bij hun wetenschapsstage. Bedankt voor jullie harde werk en ideeën. Maija Dam, Kevin de Regt, Vincent Baartmans, Simone Kouwenhoven, Danielle de Ridder en in het bijzonder Melanie Rijsbergen.

De samenwerking met Tik Tan (plastisch chirurgie Bronovo en Parkkliniek Rotterdam), Cas Holleboom en Helene Nagel (gynaecologie Bronovo Ziekenhuis) en Bart Hellebrekers en Wendela Kolkman (gynaecologie HAGA Ziekenhuis) heeft geleid tot een prachtige controle groep van gezond labiaweefsel waar nog veel onderzoek mee gedaan kan gaan worden. Bedankt.

De gouden kaders:

Peggy de Vos van Steenwijk, goed voorbeeld doet goed volgen. In voor en tegenspoed is gedeeld enthousiasme voor translationeel onderzoek en immunotherapie altijd een drijfveer geweest om de draad weer op te pakken. Je woorden 'zorg dat je bij Sjoerd komt', zijn essentieel geweest. Fijn dat je er als paranimf bij bent om het af te ronden en wie weet inspiratie te vinden voor toekomstig onderzoek.

Tess Meuleman, vriend en bondgenoot. Samen hard werken, stoom afblazen, tijd voor een lach en een traan en samen bevlogen geraakt door de gynaecologie en immunologie. Fijn om zo'n goede vriendin ook collega te mogen noemen.

Alle onderzoekers van de gynaecologie (krokettenlunch) bedankt voor de hoge impactfactor van gezamenlijke kennis en (on)kunde op zowel wetenschappelijk als niet wetenschappelijk terrein. J7 onderzoekers in het bijzonder bedankt voor de overheerlijke koffie uren en 'thuishaven' tussen alle werkplekken.

Gynaecologen, arts-assistenten, verloskundigen en verpleegkundigen van het Groene Hart Ziekenhuis. Bedankt voor het geven van tijd en ruimte om het proefschrift ook daadwerkelijk af te ronden. Het is een voorrecht om in zo'n hecht en warm team te mogen werken.

Vrienden en (schoon)familie, bedankt voor jullie interesse, steun en afleiding van 'het cellen tellen'. Uitgeteld en afgerond!

Pien Bour, niggie. Samen zij aan zij door het leven, bedankt voor de onvoorwaardelijkheid en voor je heerlijke nuchterheid. Fijn dat je hier ook zo dichtbij bent als paranimf.

Minouk, wat een luxe dat jij er nu bent om voor onze lieve meisjes te zorgen en de rust die dat met zich meebrengt.

Mijn ouders, papa en mama, bedankt voor een veilig liefdevol thuis van waaruit ontdekkingen en ontwikkeling mogelijk zijn. 'Onbezwaard gemoed' is een van de vele onmisbare levenslessen geweest. Ik kijk uit naar alle komende avonturen en 1000 miglia's met opa en oma.

Fenne en Annelot, jullie liefde, onbevangingheid en vreugde maken elke dag bijzonder en geven kracht. Het volgende boek wordt een fotoboek.

Joris, je bent mijn steun en toeverlaat. Alle woorden doen tekort aan wat wij samen hebben en wat ons samen houdt. Samen zijn we sterk en komt er in mijn onrust soms ook wat rust. Bedankt dat we samen zijn en daar zo van kunnen genieten.





# ADDENDUM

LIST OF ABBREVIATIONS

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS



## Curriculum Vitae

Edith van Esch was born on the 5<sup>th</sup> of July 1984 in Tilburg. In 2002 she graduated from secondary school at the Theresia Lyceum (Atheneum) in Tilburg and started medical school at the Leiden University. During her study she went to Indonesia for an (research) internship via the Female Cancer Foundation where her enthusiasm for Obstetrics and Gynaecology was born. In 2007, she followed an Italian language course in Rome for a period five months, after which she continued her medical study with her internships. In 2009 she attained her medical degree and started working as a physician (ANIOS) in Obstetrics and Gynaecology at the Bronovo Hospital, The Hague. In February 2011 she was given the opportunity to start her research which resulted in this thesis at the Departments of Gynaecology, Clinical Oncology and Pathology at the Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, which she initially combined with her work as a physician at the Bronovo Hospital. In October 2011 she was selected for an 'AGIKO' (MD clinical research trainee) grant and the PhD project was continued full-time. The studies in this thesis on clinical implications of immune cell infiltration in vulvar intraepithelial neoplasia were performed at the three departments in the LUMC under supervision of Prof. S.H. van der Burg (Dept. of Clinical Oncology), Dr. M.I.E. van Poelgeest and Prof. J.B.M.Z. Trimbos (Dept. of Gynaecology) and Prof. G.J. Fleuren (Dept. of Pathology). In April 2014 she started her residency in Obstetrics and Gynaecology at the Groene Hart Hospital, Gouda (Dr. J.C.M. van Huisseling and Dr. C.A.H. Janssen) and in September 2015 she continued her residency training at the Department of Obstetrics and Gynaecology at the LUMC, Leiden (Prof. Dr. J.M.M. van Lith). In 2002 she met Joris Hendriks in Leiden with whom she lives together in The Hague with their two daughters Fenne (2013) and Annelot (2015).







# ADDENDUM

LIST OF ABBREVIATIONS  
DANKWOORD  
CURRICULUM VITAE  
LIST OF PUBLICATIONS



## List of Publications

The interferon-related developmental regulator 1 (IFRD1) is used by Human papillomavirus to suppress NF-kappaB activation.

Tummers B, Goedemans R, Pelascini LP, Jordanova ES, **van Esch EM**, Meyers C, Melief CJM, Boer JM, van der Burg SH.

*Nature Communications* 2015 Mar; 13:6-6537

Expression of coinhibitory receptors on T cells in the microenvironment of usual vulvar intraepithelial neoplasia is related to proinflammatory effector T cells and an increased recurrence-free survival.

**van Esch EM**, van Poelgeest MI, Kouwenberg S, Osse EM, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES, van der Burg SH.

*Int J Cancer* 2015 Feb; 136:95-106.

Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia.

**van Esch EM**, van Poelgeest MI, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES, van der Burg SH.

*Int J Cancer* 2015 Feb; 136: 85-94.

Alterations in classical and nonclassical HLA expression in recurrent and progressive HPV-induced usual vulvar intraepithelial neoplasia and implications for immunotherapy.

**van Esch EM**, Tummers B, Baartmans V, Osse EM, Ter Haar N, Trietsch MD, Hellebrekers BW, Holleboom CA, Nagel HT, Tan LT, Fleuren GJ, van Poelgeest MI, van der Burg SH, Jordanova ES.

*Int J Cancer* 2014 Aug;135(4):830-42.

Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia.

**van Esch EM**, Dam MC, Osse ME, Putter H, Trimbos BJ, Fleuren G, van der Burg SH, van Poelgeest MI.

*Int J Gynecol Cancer* 2013 Oct;23(8):1476-83.

HPV 16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccination therapy of patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma, a phase II trial

van Poelgeest MI, Welters MJ, **van Esch EM**, Stynenbosch LF, Kerpershoek G, van Persijn van Meerten EL, van den Hende M, Löwik MJ, Berends-van der Meer DM, Fathers LM, Valentijn AR, Oostendorp J, Fleuren GJ, Melief CJ, Kenter GG, van der Burg SH.

*J Transl Med.* 2013 Apr 4;11:88.

Treatment failure in patients with HPV 16-induced vulvar intraepithelial neoplasia: understanding different clinical responses to immunotherapy

**van Esch EM**, Welters MJ, Jordanova ES, Trimbos JB, van der Burg SH, van Poelgeest MI.  
*Expert Rev. Vaccines* 2012 Jul;11(7):821-40

Treatment with methotrexate of a corneal pregnancy following endometrial resection

**van Esch EM**, Smeets MJ, Rhemrev JP.

*Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Apr;17:170-4.

The diagnostic and therapeutic approach of a primary bilateral leiomyoma of the ovaries: a case report and literature review

**van Esch EM**, van Wijngaarden SE, Schaafsma HE, Smeets MJ, Rhemrev JP.

*Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jun;283:1369-71.

The value of hysteroscopy in the diagnostic approach to a rudimentary horn pregnancy.

**van Esch EM**, Lashley EE, Berning B, de Kroon CD.

*BMJ Case Rep*. 2010 Dec 20;2010.

In het kort: Pelviene denervatie is niet effectief bij vrouwen met chronische buikpijn

**van Esch EM**, Weijenborg P.T.M

*Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A1343



