



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards a tailored therapeutic approach for vulvar cancer patients

Kortekaas, K.E.

Citation

Kortekaas, K. E. (2021, May 27). *Towards a tailored therapeutic approach for vulvar cancer patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3180650>

Version: 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/1887/3180650>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3180650> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kortekaas, K.E.

Title: Towards a tailored therapeutic approach for vulvar cancer patients

Issue Date: 2021-05-27

10

APPENDICES



NEDERLANDSE SAMENVATTING

De vulva is het uitwendige deel van het vrouwelijk geslachtsorgaan. Deze bestaat uit de schaamlippen, opening van de vagina, de uitgang van de urinebuis en de clitoris. Schaamlipkanker, ofwel vulvacarcinoom, is een kwaadaardige aandoening van de huid van de vulva. Het is een zeldzame aandoening die in 2017 ongeveer 350 keer werd vastgesteld in Nederland. De laatste jaren neemt het aantal gevallen van vulvacarcinoom toe (hoofdstuk 1). De piekincidentie van vulvacarcinoom wordt gezien bij vrouwen rond het 70^e levensjaar. Vaak presenteert schaamlipkanker zich met een afwijkende plek op de vulva, jeuk, pijn, afscheiding, bloedverlies, en/of pijn bij het plassen.

Ontstaanswijze van vulvacarcinoom

Op dit moment zijn verschillende ontstaanswijzen (subtypes) van vulvacarcinoom beschreven in de literatuur. Eén subtype kenmerkt zich door de aanwezigheid van het humaan papillomavirus (HPV), het zogenaamd HPV-geassocieerde vulvacarcinoom. Dit subtype betreft ongeveer 20% van alle vulvacarcinomen in de Westerse wereld. Ongeveer 80% van de vrouwen raakt in haar leven besmet met één of meerdere HPV-infecties. In de meeste gevallen zal het afweersysteem deze infecties binnen één à twee jaar onder controle krijgen zonder dat er afwijkingen ontstaan. Indien het afweersysteem niet in staat is om dit virus op te ruimen, wat ongeveer in 10% van de vrouwen het geval is, zal er sprake zijn van een chronische HPV-infectie die afwijkingen aan de vulva en (voorstadia van) vulvacarcinoom kan veroorzaken. Het tweede subtype wordt gekenmerkt door genetische veranderingen (mutaties) in het DNA van de plaveiselepitheel cellen van de vulva in afwezigheid van een chronische HPV-infectie. Dit subtype wordt het HPV-onafhankelijke vulvacarcinoom genoemd. De meeste mutaties worden gezien in een gen genaamd *TP53* (mutant *TP53*). Recent is een derde subtype beschreven, welke ook HPV-onafhankelijk is zonder mutaties in het *TP53* gen (wildtype *TP53*).

Behandeling en prognose

De basis van de behandeling van het vulvacarcinoom is chirurgische verwijdering van de tumor en lymfeklieren in de liezen, soms gevolgd door bestraling. Omdat een vulvacarcinoom dicht bij de plasbuis, anus en/of clitoris kan groeien, moeten ook deze belangrijke structuren soms chirurgisch verwijderd worden. Daarnaast kunnen na de operatie complicaties zoals slechte wondgenezing, lymfoedeem en zenuw schade optreden. Hierdoor is de behandeling soms ernstig verminkend en wordt de kwaliteit van leven voor patiënten drastisch beïnvloed. Afhankelijk van het stadium van de ziekte is er soms ook uitwendige bestraling nodig. De afgelopen decennia heeft een verandering plaatsgevonden van een zeer radicale benadering naar een meer behouden vorm van chirurgie, in een poging om de ernstige gevolgen van operaties aan de vulva te beperken. Patiënten met een vroeg stadium vulvacarcinoom hebben een relatief goede vijfjaarsoverleving van 79%. Wanneer de tumor doorgroeit naar nabijgelegen lymfeklieren verminderd de vijfjaarsoverleving aanzienlijk (43-59%).

Er kunnen ook elders uitzaaiingen worden gevonden, zoals bijvoorbeeld in het bekken of de longen. Hierbij is een in opzet genezende behandeling niet meer mogelijk, maar soms wordt chemotherapie en/of bestraling gegeven om de klachten te verminderen. Naast de grote kans op complicaties van de behandeling, is één van de grootste uitdagingen bij het behandelen van vulvacarcinoom de hoge kans op het terugkeren van de ziekte, ook wel een recidief genoemd. De kans dat de ziekte terugkomt is het grootst de eerste twee jaar na behandeling en kan oplopen tot 40% tien jaar na de primaire behandeling. Recidieven worden op dezelfde manier als de oorspronkelijke tumor behandeld, waarbij de kans op de eerdergenoemde complicaties toeneemt.

Onderzoek heeft aangetoond dat HPV-geassocieerde vulvacarcinomen minder vaak recidiveren en een betere overlevingskans hebben. Toch worden alle vulvacarcinomen nu nog op dezelfde manier behandeld. Om een meer op maat gemaakte behandeling te bewerkstelligen, is het nodig om de invloed van verschillende risicofactoren op het beloop van de ziekte te onderzoeken. Dit is belangrijk om patiënten in risicogroepen in te kunnen delen met als doel om te kijken of patiënten met een laag risico op recidief of overlijden een minder intensieve behandeling kunnen krijgen, en patiënten die een hoog risico hebben, juist een intensievere behandeling. Daarnaast vraagt de hoge complicatiekans van de huidige behandeling naar onderzoek voor nieuwe behandelopties die minder mutilerend zouden kunnen zijn, zoals immunotherapie. Deze vorm van therapie zorgt voor een versterkte werking van het afweersysteem om kankercellen te herkennen en te vernietigen. Immunotherapie is een redelijk nieuwe behandelmethode bij kanker en wordt nog maar bij een aantal tumoren als standaardtherapie gegeven zoals longkanker, kwaadaardige moedervlekken (melanoom) en nierkanker. In het tweede deel van het proefschrift werden studies beschreven naar het afweersysteem in vulvacarcinoom als een eerste stap richting immunotherapie als behandeling bij het vulvacarcinoom.

Op weg naar een op maat gemaakte behandeling voor vulvacarcinoom

Om in de toekomst de behandeling van patiënten te kunnen individualiseren, werden in dit proefschrift een aantal belangrijke voorspellers voor de uitkomst van de ziekte onderzocht. Eén van die belangrijkste voorspellers die beschreven wordt in de literatuur voor het ontwikkelen van een recidief, is de afstand van de tumor tot de snijrand na chirurgische verwijdering van de tumor. Echter, in de literatuur ontbreekt een duidelijke omschrijving hoe deze tumorvrije marges gemeten moeten worden door de patholoog. In hoofdstuk 2 wordt een klinische richtlijn beschreven voor het meten van deze marges in vulvacarcinoom. Deze richtlijn is tot stand gekomen na consultatie van een grote internationale groep van pathologen met expertise in de gynaecologische pathologie. Wanneer deze richtlijn eenduidig zal worden toegepast, kunnen studies naar een meer weefsel besparende operatie met behoud van goede uitkomsten bij vulvacarcinoom beter met elkaar worden vergeleken.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat HPV-geassocieerde vulvacarcinomen een betere overleving hebben dan HPV-onafhankelijke tumoren. Het is echter onbekend wat de invloed van mutaties in het *TP53* gen is op het beloop van de ziekte. Een mutatie in dit gen leidt tot een abnormale productie van het eiwit p53 in een bepaald patroon. Dit patroon kan worden aangetoond middels een simpele en goedkope eiwitkleuring, en is een betrouwbare voorspeller voor de af- en aanwezigheid van een *TP53* mutatie (hoofdstuk 3).

Vervolgens werd deze p53 eiwitkleuring toegepast op een groep van 413 vulvacarcinomen, samen met een eiwitkleuring voor p16 waarmee de aanwezigheid van HPV kan worden aangetoond (hoofdstuk 4). Op basis van deze twee kleuringen kon de groep in drie verschillende subtypes worden onderverdeeld. Hieruit bleek dat HPV-geassocieerde tumoren de hoogste vijfjaars overlevingskans hadden en de laagste kans op het ontwikkelen van een recidief. Het risico op een recidief was even groot voor HPV-onafhankelijke tumoren met een wildtype p53 patroon, alhoewel de vijfjaars overlevingskans lager was voor deze groep patiënten. De slechtste vijfjaarsoverleving, met de hoogste kans op het ontwikkelen van een recidief, werd gezien in de groep patiënten met een HPV-onafhankelijke tumor met een p53 mutant patroon.

Op basis van dit onderzoek is het duidelijk dat verfijning van het individuele risico van de patiënten mogelijk is met behulp van twee relatief simpele eiwitkleuringen, die al worden gebruikt in de hedendaagse praktijk. Wanneer meerdere risicofactoren goed in kaart worden gebracht, kan er per patiënte een risicoprofiel bepaald worden. Samengevat kan een risicobepaling eraan bijdragen dat in de toekomst vrouwen met vulvacarcinoom een behandeling krijgen die is toegespitst op het individu.

Eerste stap richting immunotherapie als nieuwe behandelingsoptie bij vulvacarcinoom

Het tweede deel van het proefschrift richt zich op het onderzoeken van een mogelijke nieuwe behandelingsmethode voor vulvacarcinoom, genaamd immunotherapie. De laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat het menselijke afweersysteem, waarvan we al wisten dat deze ons beschermt tegen virussen en bacteriën, ook een belangrijke rol speelt in het controleren en opruimen van kankercellen. In verschillende soorten kanker is aangetoond dat de prognose en het succes van een behandeling samenhangt met de aanwezigheid van bepaalde afweercellen zoals T cellen.

Een overzicht van de literatuur over afweercellen in vulvacarcinoom en de voorloper stadia van deze tumor wordt gegeven in hoofdstuk 5. Het werd duidelijk dat in de literatuur geen onderscheid werd gemaakt tussen verschillende subtypes vulvacarcinoom, en de invloed van T cellen op het verloop van de ziekte bleef onduidelijk. In hoofdstuk 6 werd in een groep van 65 vroeg-stadium vulvacarcinomen aangetoond dat er meer T cellen in HPV-geassocieerde tumoren aanwezig zijn dan in HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen met p53 wildtype patroon. De minste T cellen werden gevonden in HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen met

een p53 mutant patroon. Een hoger aantal T cellen in de tumor had een gunstige invloed op de vijfjaars overlevings- en recidief kans.

In hoofdstuk 7 werd beschreven dat tumoren met veel T cellen, ook veel andere type afweercellen bevatten die belangrijk zijn voor een goede afweerrespons tegen tumorcellen. De functie van deze afweercellen werd onderzocht door een aantal tumoren met een laag aantal T cellen te vergelijken met tumoren die veel T cellen hebben. Hieruit bleek dat tumoren met veel T cellen beter in staat zijn om een goede afweerrespons tegen kanker aan te maken. Daarnaast hadden tumoren met veel afweercellen ook meer aangrijpingspunten voor immunotherapie. Deze bevindingen kunnen in de toekomst gebruikt worden voor ontwikkelen van immunotherapeutische strategieën voor het vulvacarcinoom.

Naast de hoeveelheid en functionaliteit van de aanwezige T cellen, is het ook belangrijk dat deze T cellen de tumor kunnen herkennen en aanvallen. In hoofdstuk 8 werd beschreven dat deze tumor-actieve T cellen kunnen worden herkend door een molecuul op hun celoppervlak, genaamd CD39. Deze bevinding zou in de toekomst kunnen worden gebruikt om bijvoorbeeld tumor-specifieke T cellen uit het bloed van een patiënte te verkrijgen, buiten het lichaam te laten groeien, en nadien weer in grote aantallen terug te geven aan diegene.

De toekomstige behandeling van vulvacarcinoom

De belangrijkste bevindingen uit de vorige hoofdstukken werden in hoofdstuk 9 in perspectief van de bestaande literatuur geplaatst. Daarnaast werd in dit hoofdstuk openstaande vragen met betrekking tot de risicofactoren en -profielen voor vulvacarcinoom patiënten besproken, wat dit betekent voor de behandeling van vulvacarcinoom en de mogelijkheden tot het gebruiken van risicoprofielen in de kliniek. Ook werden in dit hoofdstuk voorstellen gedaan voor toekomstige studies, met het oog op immunotherapie en de selectie van vulvacarcinoom patiënten die baat zouden kunnen hebben bij deze vorm van behandeling.