

# CHAPTER 9

**Samenvatting**





## SAMENVATTING

In dit proefschrift evalueren we de rol van het immuunsysteem in (het ontstaan van) baarmoederhalskanker, oftewel cervixcarcinoom. Ondanks de beschikbaarheid en verbeteringen in screening en preventieve vaccinatie in de Westerse wereld, blijft baarmoederhalskanker een belangrijke oorzaak van sterfte wereldwijd. Vooral in landen waar geen screeningsprogramma voor handen is, zoals Afrika, Azië, Oost-Europa en Zuid-Amerika, worden hoge incidentie cijfers gevonden. Baarmoederhalskanker in een vroeg stadium kan over het algemeen goed behandeld worden, met uitstekende overlevingscijfers. Helaas, zijn het vergevorderde stadium en de recidiefziekte moeilijk te behandelen, en vaak zelfs onbehandelbaar. Uit eerder onderzoek weten we dat het humaan papillomavirus (HPV) baarmoederhalskanker veroorzaakt. Geschat wordt dat 75-80% van alle seksueel actieve mensen ooit besmet raakt met HPV, circa 90% van deze personen kunnen het HPV ook weer klaren. Het immuunsysteem speelt dan ook een belangrijke rol in het ontstaan van baarmoederhalskanker. Carcinogenese lijdt vaak tot een immunosuppressief micromilieu dat ervoor zorgt dat de tumor kan groeien en het beschermt zelfs de tumor voor een immuun aanval. Als de tumorcellen het immuunsysteem kunnen omzeilen, kan de tumor zich verspreiden, infiltreren en uiteindelijk de gastheer doden. Er zijn vele verschillende vormen van immunosuppressie beschreven, zoals secretie van immunosuppressieve cytokines, verspreiding en ophoping van immunosuppressieve cellen en verandering in antigeen presenterende cellen. Alhoewel deze abnormale immuunrespons de oorzaak is van het ontstaan van verschillende vormen van kanker, kan het ook een mogelijkheid bieden voor nieuwe behandelingen zoals immunotherapie.

**Hoofdstuk 1** begint met een algemene introductie over baarmoederhalskanker, HPV en immuniteit en immuuntherapie. In dit proefschrift hebben we meer kennis verkregen over de lokale en systemische immuunrespons in patiënten met baarmoederhalskanker.

In **hoofdstuk 2** hebben we het micromilieu van tumor-drainerende lymfeklieren van patiënten met baarmoederhalskanker onderzocht, omdat een beter inzicht in het micromilieu essentieel is voor het ontwikkelen van effectieve immunotherapie. We hebben gekeken naar verschillen in het micromilieu van patiënten met tumor-positieve en juist tumor-negatieve lymfeklieren. In patiënten met tumor-positieve lymfeklieren vonden we een duidelijk immunosuppressief micromilieu. Dit immunosuppressieve micromilieu zorgt er waarschijnlijk voor dat het lichaam geen succesvolle antitumor respons kan

genereren waardoor de tumor kan metastaseren. De aanwezigheid van deze suppressieve factoren kan er ook voor zorgen dat immuuntherapie niet effectief is.

In **hoofdstuk 3 en 4** hebben we diverse immuun ontsnappingsmechanismen bestudeerd in patiënten met baarmoederhalskanker. We hebben deze onderzocht in de verschillende histologische subtypen, namelijk adenocarcinoom (AC), adeno-plaveiselcel carcinoom (ASCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC), omdat verschillende studies laten zien dat de verschillende subtypen zich anders gedragen in biologisch en immunologisch opzicht. Twee bekende immuun ontsnappingsmechanismen zijn downregulatie van MICA en opregulatie van HLA-G. In hoofdstuk 3 hebben we de oplosbare vorm van MICA (sMICA) en HLA-G (sHLA-G) gemeten in het serum van patiënten met baarmoederhalskanker. Patiënten met AC met hoge levels sMICA hadden een betere ziektevrije en ziektespecifieke overleving. Voor patiënten met SCC werd geen associatie gevonden met overleving voor zowel sMICA als sHLA-G. Deze bevindingen benadrukken opnieuw de verschillen tussen de verschillende histologische subtypen in baarmoederhalskanker.

In hoofdstuk 4 hebben we gekeken naar HLA-DRA, een HLA klasse II molecuul, dat in verschillende tumoren is beschreven. Voor baarmoederhalskanker is de rol van HLA-DRA expressie en het klinische belang nog niet duidelijk beschreven. Daarom hebben we het patroon van HLA-DRA expressie bestudeerd middels immuunhistochemie in patiënten met baarmoederhalskanker. Opregulatie van HLA-DRA is geassocieerd met een afname van het aantal recidieven en een toename in de ziekte-specifieke overleving in patiënten met AC. Er was geen associatie tussen overleving en HLA-DRA opregulatie in patiënten met SCC. Concluderend, laten we in zowel hoofdstuk 3 als 4 zien dat AC en SCC zich immunologisch verschillend gedragen. Deze bevindingen kunnen erg belangrijk zijn met het oog op de opkomst van immuuntherapie: moeten we AC en SCC verschillend behandelen?

**Hoofdstuk 5** geeft het studieprotocol weer van een Europese Unie (EU) gesponsorde studie, genaamd BIO-RAIDs. BIO-RAIDs is de eerste prospectieve moleculaire biobanking studie in baarmoederhalskanker, waarbij er patiënten worden geïncludeerd in 6 EU landen. Patiënten met baarmoederhalskanker stadium IB2-IV mogen geïncludeerd worden, zolang de patiënten nog geen behandeling hebben ontvangen. Op verschillende van tevoren vastgestelde momenten worden tumorbipten en bloedmonsters afgenomen. Patiënten worden vervolgens volgens de standaardtherapie voor het stadium van hun ziekte behandeld. Het doel van deze studie is om een set met duidelijke stratificatiecriteria te ontwikkelen gebaseerd op moleculaire profiling, zodat patiënten een

behandeling op maat kunnen krijgen. Hierdoor kun je de patiënt een behandeling geven die aansluit bij hun tumor, waardoor de overleving en de kwaliteit van leven zouden moeten verbeteren.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de uitdagingen die we hebben gekend bij het succesvol implementeren van de BIO-RAIDs studie in de verschillende EU landen. In het tijdperk van behandeling op maat, komen er steeds meer biobanking studies. Zoals hierboven beschreven, was de BIO-RAIDs studie de eerste prospectieve moleculaire biobanking studie in patiënten met baarmoederhalskanker. Wij hebben verschillende hindernissen geïdentificeerd tijdens de initiatie van de BIO-RAIDs studie. Een van de belangrijkste uitdagingen was het ontbreken van uniforme internationale legale en ethische standaarden in de verschillende EU landen. Verder was het klinische en moleculaire data management soms te complex, en waren er problemen met het vaststellen van de beste technische platforms voor het analyseren van de data. Al deze factoren zorgden voor veel oponthoud in het initiatieproces. Wij raden daarom een standaardisatie van de regelgeving en instanties aan binnen de EU. Verder zouden internationale werkgroepen die de verscheidene instanties gaan adviseren, kunnen leiden tot een meer efficiënte implementatie van biobanking studies in de verschillende EU landen.

In **hoofdstuk 7** laten we de resultaten van een HPV DNA vaccinatie studie zien. In deze studie hebben we een nieuwe vorm van toediening van het vaccin getest. Het vaccin werd door middel van een tatoeage gegeven aan patiënten met een HPV-positieve vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN). VIN is een voorloperstadium van schaamlipkanker. De studie was initieel bedoeld voor patiënten met baarmoederhalskanker, de ethische commissie ging echter niet akkoord met deze doelgroep omdat zij patiënten met baarmoederhalskanker een te kwetsbare groep vonden om een nieuwe therapie op uit te testen. In overleg met de ethische commissie is er daarom besloten de studie uit te voeren, in patiënten met een voorloperstadium van HPV-gerelateerde kanker. Het vaccin (TTFC-E7SH) werd in twee verschillende doseringen getest. Er werd gekeken naar de veiligheid, immunogeniciteit en klinische respons in patiënten met VIN. DNA tatoeage bleek veilig te zijn, aangezien er alleen maar lichte bijwerkingen werden gezien. Helaas, was er maar een zeer beperkte immunologische respons te zien en zelfs helemaal geen klinische respons.

Tenslotte worden in **hoofdstuk 8** de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd, geplaatst binnen de context van de huidige standaarden en focussen we op de toekomstperspectieven van (immuuntherapie voor) baarmoederhalskanker. **In het kort:** baarmoederhalskanker is nog steeds een groot wereldwijd gezondheidsprobleem. Om vergevorderde baarmoederhalskanker te kunnen genezen is het belangrijk dat we zoveel mogelijk te weten komen over het micromilieu van de primaire tumor en de lymfeklieren. Verder zal een beter inzicht op moleculair niveau ons nog meer mogelijkheden geven voor gepersonaliseerde zorg voor patiënten met baarmoederhalskanker, al moeten we ons realiseren dat er nog een lange weg te gaan is voor deze behandelingen beschikbaar zullen zijn.







