

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie: nieuwe inzichten en behandelstrategie

Auteur M. van Seters

Trefwoorden humaan papillomavirus, imiquimod, immunologie, VIN, vulvaire intra-epitheliale neoplasie

Samenvatting

Op 3 september 2008 promoveerde mw. drs. M. van Seters aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het promotieonderzoek 'Vulvar intraepithelial neoplasia: new concepts and strategy'. Zij deed dit onderzoek onder begeleiding van de promotoren dhr. prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst en dhr. prof. dr. M.P.M. Burger, en copromotoren dhr. dr. M. van Beurden en mw. dr. I. Beckmann-Dimigen.

Het doel van de studies was het vaststellen van de effectiviteit van een nieuwe behandeling voor usual-type VIN in de vorm van imiquimod, een lokale immunomodulator. Daarbij zijn zowel klinische en histologische, als virale en immunologische aspecten in ogenschouw genomen. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:44-6)

Inleiding

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) is een premaligne aandoening van de vulva, die in toenemende mate en op steeds jongere leeftijd voorkomt. De aandoening kan gepaard gaan met ernstige en langdurige klachten in de vorm van jeuk en pijn. Een infectie met het humaan papillomavirus (HPV) speelt een belangrijke rol in het ontstaan van VIN. HPV wordt overgedragen via seksueel contact, waarbij de kans op besmetting gedurende het leven wordt geschat op 80 tot 85%. De infectie verloopt asymptomatisch, en de meeste van deze infecties genezen spontaan omdat het afweersysteem in staat is het virus op te ruimen. Wanneer het afweersysteem echter faalt, en er sprake is van een persisterende infectie, kan VIN of een andere HPV-gerelateerde afwijking ontstaan.

Over het natuurlijke beloop van VIN is weinig bekend. Er zijn studies waarin vrouwen met onbehandelde VIN worden beschreven die vrijwel nooit kanker ontwikkelen, terwijl andere studies kwaadaardige ontwikkeling laten zien bij vrijwel alle onbehandelde patiënten. Een systematische analyse van de beschikbare literatuur (3.322 vrouwen met VIN, 97 studies) laat zien dat de kans op maligne ontanding groter is bij onbehandelde VIN dan bij behandelde VIN (9% versus 3,3%).¹ Daarnaast blijkt uit deze analyse dat de kans op een recidief niet afhangt van het type chirurgie dat is toegepast.

Spontane regressie wordt slechts bij 1,2% van de patiënten gezien.

De huidige behandeling van VIN bestaat uit het chirurgisch verwijderen van alle zichtbare laesies, met als doel de klachten te verminderen en mogelijke kwaadaardige ontwikkeling te voorkomen. Helaas kent deze chirurgische benadering negatieve aspecten. Ongeacht de uitgebreidheid van de behandeling zijn de chirurgische snijvlakken vaak positief. Daarnaast is de recidiefkans groot, omdat chirurgie weinig tot geen invloed heeft op de onderliggende HPV-infectie. Progressie na behandeling komt even vaak voor na vulvectomy als na lokale excisie. Bovendien is het van belang zich te realiseren dat chirurgie een mutilerend effect kan hebben, met seksueel dysfunctioneren en psychosomatische stress als mogelijk gevolg.

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van een nieuwe effectievere behandeling voor VIN in de vorm van een immunotherapie, waarbij de nadruk niet langer ligt op het verwijderen van de afwijking, maar op het uitschakelen van de oorzaak, namelijk de HPV-infectie.

Imiquimod bij VIN

Imiquimod is een lokale immunomodulator met antivirale en antitumoractiviteit, die veilig en effectief is gebleken in de behandeling van condy-

lomata acuminata. Nadat een pilotstudie veelbelovende resultaten van imiquimod in de behandeling van VIN had laten zien, werd een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie opgezet.^{2,3} In deze studie zijn 52 vrouwen met multifocale VIN, usual-type, gerandomiseerd tussen een behandeling met imiquimod of placebo 2 keer per week gedurende 16 weken. De totale follow-up periode was 12 maanden. Primaire uitkomstmaat was een reductie in laesiegrootte van >25% na 20 weken. Secundaire uitkomstmaten waren histologische regressie, klaring van HPV in de laesie, veranderingen in de verdeling van immuuncompetente cellen in de epidermis en dermis van de vulva, vermindering van de klachten, verbetering van de kwaliteit van leven, en duurzaamheid van de klinische respons. Een reductie in laesiegrootte van >25% na 20 weken werd gezien bij 21 (81%) van de 26 met imiquimod behandelde vrouwen, maar bij geen van de met placebo behandelde vrouwen ($p < 0,001$). Histologische regressie trad significant vaker op in de imiquimodgroep dan in de placebogroep ($p < 0,001$), en was net als klinische respons sterk gecorreleerd met de klaring van HPV. Het aantal immunocompetente cellen in de epidermis nam significant toe na behandeling met imiquimod, terwijl het aantal immunocompetente cellen in de dermis significant daalde. In vergelijking met de placebo waren klachten van jeuk en pijn significant verminderd na behandeling met imiquimod. Na 12 maanden follow-up waren alle 9 patiënten met een complete respons na 20 weken nog steeds vrij van ziekte. Progressie van de laesie naar invasie (<1 mm) werd gezien bij 3 van de 49 patiënten (6%) waarvan een follow-up bekend was; 2 daarvan zaten in de placebogroep, 1 in de imiquimodgroep.

Het afweersysteem

Om de verandering in verdeling van immunocompetente cellen in VIN-laesies voor en na de behandeling met imiquimod goed te kunnen interpreteren, zijn de epidermale en dermale verdeling van deze cellen (dendritische cellen, natural killer cellen en T-cellen) vergeleken met data van gezonde controles.⁴ De resultaten lieten zien dat hoogrisico HPV-gerelateerde usual-type VIN gekenmerkt wordt door een immuunsuppressieve status in de epidermis, hetgeen wordt geïllustreerd door een afname in het aantal myeloïde dendritische cellen en het aantal CD8⁺ T-cellen. In de dermis wordt VIN juist gekenmerkt door een influx van gematureerde myeloïde en

plasmacytoïde dendritische cellen, natural killer cellen en T-cellen. Dit wijst erop dat een cellulaire immuunrespons bij een virale infectie met HPV plaatsvindt in de dermis van patiënten met VIN. In een andere studie is gekeken naar de impact van type 1 T-celimmunitet op de klinische respons na behandeling met imiquimod bij patiënten met usual-type VIN.⁵ Een uitgebreide analyse van de HPV16 E2-, E6- en E7-specifieke CD4⁺ T-celrespons werd verricht middels een proliferatieassay met cytokineprofiel bij patiënten met VIN. Daarnaast is gekeken naar HPV16-specifieke type 1 T-celimmunitet voor, tijdens en na lokale behandeling met imiquimod. Bij de helft van de patiënten met VIN werd een HPV16-specifieke proliferatieve respons gezien, die voornamelijk gepaard ging met de productie van IFN- γ . Alhoewel behandeling met imiquimod geen invloed heeft op de omvang van de T-celrespons, lijkt aanwezigheid van deze type 1 T-celrespons te resulteren in een beter klinisch resultaat na behandeling met imiquimod ($p = 0,03$).

Conclusies

Imiquimod is effectief gebleken bij de behandeling van VIN. Behandeling met imiquimod is minder ingrijpend dan chirurgie en heeft als groot voordeel dat de patiënt de behandeling zelf toe kan passen in een behandelingschema dat over het algemeen goed wordt verdragen.

Immunologisch gezien wordt VIN gekenmerkt door veranderingen in het afweersysteem, die een verklaring kunnen geven voor het niet goed kunnen uitschakelen van HPV. Deze veranderingen in de verdeling van cellen van het afweersysteem worden gedeeltelijk gecorrigeerd door imiquimod.

Referenties

1. Van Seters M, Van Beurden M, De Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia 3 based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
2. Van Seters M, Fons G, Van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2002;47:701-5.
3. Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358:1465-73.
4. Van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, Van Beurden M, Ewing PC, Zijlstra FJ, et al. Disturbed patterns of

immunocompetent cells in usual type VIN. Cancer Res 2008;68:6617-22.

5. Van Poelgeest MI, Van Seters M, Van Beurden M, Kwammenberg KM, Heijmans-Antonissen C, Drijfhout JW, et al. *Detection of human papillomavirus (HPV) 16-specific CD4+ T-cell immunity in patients with persistent HPV16-induced vulvar intraepithelial neoplasia in relation to clinical impact of imiquimod treatment. Clin Cancer Res 2005;11:5273-80.*

Ontvangen 4 november 2008, geaccepteerd 26 november 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. M. van Seters, gynaecoloog i.o.

Erasmus MC
Afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 33 81
E-mailadres: m.vanseters@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.