
SAMENVATTING

Een kort overzicht van de incidentie, etiologie en controverses in de huidige behandeling van peniscarcinoom wordt gegeven in **hoofdstuk 1**. In **hoofdstuk 2** wordt de prognostisch voorspellende en praktische waarde van de TNM classificatie voor peniscarcinoom geëvalueerd in een analyse van 513 patiënten behandeld in het Nederlands Kanker Instituut (NKI). De ziektespecifieke overleving werd berekend met behulp van de methode van Kaplan Meier en log-rank analyse voor alle T- en N-categorieën. Er was geen significant verschil in overleving tussen patiënten met een T2 en T3 tumor ($p=0,57$). Eveneens werd geen significant overlevingsverschil gevonden tussen N1 en N2-patiënten ($p=0,18$). Met enkele aanpassingen aan de huidige classificatie werd wel een significant overlevingsverschil tussen alle T en N-categorieën gevonden. Bovendien wordt klinisch stadiëring hiermee vereenvoudigd.

Peniscarcinoom heeft een lymfogeen metastaseringspatroon. **Hoofdstuk 3** geeft een overzicht van de huidige mogelijkheden bij de stadiëring en behandeling van de lymfklieren bij peniscarcinoom. De eerst drainerende lymfklieren zijn gelegen in de lies. Ongeveer 20% van de klinisch kliernegatieve (cN0) patiënten heeft occulte kliermetastasen. Er is een overlevingsvoordeel wanneer deze occulte metastasen in een vroeg stadium worden verwijderd, vergeleken met verwijdering op het moment dat de occulte metastasen zich klinisch manifesteren. In veel centra wordt daarom een profylactische liesklierdissectie verricht bij deze groep patiënten, ondanks het hoge aantal complicaties dat hiermee gepaard gaat. Alternatieve methoden voor het opsporen van occulte metastasen zijn risico-inschatting op basis van primaire tumorkenmerken, beeldvormende technieken zoals echo en magnetic resonance imaging (MRI) en dynamische sentinel node biopsie (DSNB). De conclusie is dat chirurgische stadiëring momenteel de enige betrouwbare methode is voor het opsporen van occulte metastasen. DSNB is een minimaal-invasieve optie met weinig complicaties.

In **hoofdstuk 4** wordt de waarde van microarray genexpressie onderzoek in het voorspellen van lymfkliermetastasen bij peniscarcinoom bekeken. Het genexpressie-profiel van 56 penistumoren werd bekeken met behulp van 35K-oligoarrays. In de trainingsgroep van 30 tumoren (waarvan 15 met lymfkliermetastasen en in 15 zonder) werd een combinatie van 44 genen gevonden met een goede voorspellende waarde voor de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen. In de validatiegroep van 26 tumoren bleek de gevonden combinatie van 44 genen slechts in 54% van de gevallen de lymfklierstatus goed te voorspellen. Microarray genexpressie bleek in deze studie niet betrouwbaar voor het voorspellen van lymfkliermetastasen.

In **hoofdstuk 5** wordt de waarde van hybride ^{18}F -FDG positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) wat betreft het identificeren van occulte lieskliermetastasen onderzocht. Er werden 24 patiënten met in totaal 42 cN0

liezen onderzocht. Voorafgaand aan DSNB werd een PET-CT scan verricht om de tumorstatus van de liesklieren te voorspellen. De tumorstatus van de sentinel node werd gebruikt als gouden standaard. Slechts één van de vijf tumorpositieve liezen werd geïdentificeerd op de PET-CT beelden (sensitiviteit 20%). Alle foutnegatieve PET-CT uitslagen betroffen kliermetastasen kleiner dan 10mm. Van de 37 kliernegatieve liezen, werden er 34 correct voorspeld op basis van de PET-CT-beelden (specificiteit 92%). Er wordt geconcludeerd dat PET-CT momenteel niet gevoelig genoeg is om occulte metastasen in de lies op te sporen.

In **hoofdstuk 6** wordt het lymfedrainagepatroon van 50 patiënten met peniscarcinoom geanalyseerd met behulp van een hybride single photon emission computed tomography-CT (SPECT-CT) scanner. De lies werd hiervoor verdeeld in de vijf zones volgens Daseler: vier zones door een denkbeeldig kruis te trekken boven de saphenofemorale confluens met de vijfde zone direct boven deze confluens. De op SPECT-CT afgebeelde sentinel nodes en hogere echelonklieren werden ingedeeld in deze zones. Alle sentinel nodes werden gevonden in de twee craniale zones en de centrale zone van de lies. Er was geen lymfdrainage naar de twee caudale zones in de lies. Op basis van deze bevindingen kan een liesklierdissectie bij cN0 patiënten worden beperkt tot verwijdering van slechts de twee craniale zones en de centrale zone. Hiermee kan het hoge aantal complicaties van een liesklierdissectie mogelijk worden verkleind.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van DSNB in het NKI geëvalueerd. Sinds de invoering in 1994 zijn diverse veranderingen in het DSNB-protocol doorgevoerd om het aantal foutnegatieve uitslagen te verminderen. Voorbeelden hiervan zijn de toevoeging van preoperatieve echo van de lies en uitgebreidere histopathologische analyse. De resultaten van DSNB volgens het huidige protocol, onveranderd sinds 2001, werden vergeleken met de eerdere resultaten. Sinds de laatste veranderingen in 2001 is het foutnegatief-percentage gedaald van 19,2% naar 4,8%. In dezelfde periode daalde het percentage complicaties van 10,2% naar 5,7%. DSNB lijkt geëvolueerd tot een betrouwbare en veilige procedure om occulte lieskliermetastasen te identificeren in cN0 patiënten.

Ondanks de goede resultaten wat betreft DSNB in het NKI, wordt in de meeste klinieken nog steeds standaard een profylactische liesklierdissectie verricht bij cN0 patiënten. De voornaamste bezwaren tegen de introductie van DSNB zijn het feit dat de meeste resultaten van één kliniek afkomstig zijn en de veronderstelde lange leercurve van de procedure. Bovenstaande punten komen aan bod in **hoofdstuk 8**, waar de resultaten van DSNB in twee verschillende centra worden geëvalueerd: Het NKI en St. George's Hospital (SGH) in Londen. DSNB werd hier in 2004 geïntroduceerd op basis van het protocol uit het NKI. Naast het foutnegatief-percentage en het aantal complicaties, werd de leercurve van DSNB na introductie in SGH geëvalueerd. Het gecombineerde foutnegatief-percentage was 7% (6,7% in het NKI en 7,5% in

SGH). Complicaties traden op in 4,7% van de geopereerde liezen (5,7% in het NKI en 3,5% in SGH). Er kwamen geen foutnegatieve uitslagen voor in de eerste 30 procedures in SGH, waarmee er dus geen sprake lijkt van een lange leercurve. Er wordt geconcludeerd dat DSNB een geschikte procedure is voor het stadiëren van cN0 patiënten. De goede resultaten uit het NKI zijn ook haalbaar in een centrum waar de procedure nieuw wordt ingevoerd op basis van het NKI-protocol.

Een van de veronderstelde oorzaken van een foutnegatieve DSNB procedure is uitgebreide tumorinvasie van de sentinel node, waardoor de lymfdrainage wordt geblokkeerd en/of omgeleid naar een 'neo'-sentinel node waarin nog geen metastasen zitten. Tot op heden is er weinig wetenschappelijk bewijs voor deze hypothetische oorzaak van een foutnegatieve procedure.

In **hoofdstuk 9** werd SPECT-CT gebruikt om het concept van tumorblokkade en omleiding van lymfedrainage bij patiënten met peniscarcinoom en palpabele liesklieren te analyseren. In 17 liezen met een palpabele en cytologisch bewezen tumorpositieve klier werd het lymfedrainagepatroon onderzocht op tekenen van tumorblokkade en omleiding. Slechts vier van de 17 palpabele klieren (24%) lieten opname van radioactiviteit zien op de SPECT-CT beelden. In 10 liezen werd omleiding van lymfe naar een neo-sentinel node gezien. Lymfdrainage was volledig geblokkeerd in drie van de 17 liezen. Het veronderstelde concept van tumorblokkade en omleiding werd aangetoond in 76% van de liezen met een palpabele metastase. Het lijkt plausibel dat deze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar cN0 liezen. Nauwkeurig lichamelijk onderzoek en echografisch onderzoek van de lies met fine-needle aspiration cytology voorafgaand aan DSNB zijn belangrijke onderzoeken om occulte klieren met daarin uitgebreide tumorinvasie op te sporen en hiermee de kans op een foutnegatieve procedure door tumorblokkade en omleiding te verkleinen.

In **hoofdstuk 10** wordt de rol van neoadjuvante chemotherapie als behandeling voor gevorderd peniscarcinoom bekeken. In het NKI werden tussen 1972 en 2005 20 patiënten behandeld met neoadjuvante chemotherapie voor downstaging van primair inoperabel peniscarcinoom. De tumorrespons, toxiciteit, opvolgende chirurgie en lange-termijnoverleving werden geëvalueerd. Een tumorrespons op chemotherapie werd gezien in 12 van de 19 evalueerbare patiënten. De overall vijfjaarsoverleving was 32%. Er was een significant verschil ($p=0,012$) in overleving tussen patiënten met respons op chemotherapie (vijfjaarsoverleving 56%) en patiënten zonder respons (alle patiënten overleden binnen negen maanden). Van de 12 patiënten met respons op chemotherapie, werden er negen geopereerd met curatieve opzet. Acht van hen bleven langdurig ziektevrij. Drie patiënten overleden aan toxische effecten van de chemotherapie en de therapie moest gestaakt worden in één patiënt. Deze resultaten suggereren dat neoadjuvante chemotherapie een waardevolle behandeloptie is bij patiënten met primair irresectabel peniscarcinoom. Deze groep werd eerder niet geneesbaar geacht.

In **hoofdstuk 11** werd het recidiefpatroon van 700 patiënten uit twee instituten (NKI en Örebro University Hospital Sweden) onderzocht met als doel het maken van een rationeel follow-up schema. De recidieven werden ingedeeld in lokaal, regionaal of afstandsmetastasen. Het percentage recidieven werd vergeleken tussen patiënten die werden behandeld met een penissparende operatie en patiënten die een amputatie ondergingen. Regionale recidieven werden vergeleken tussen patiënten die chirurgisch gestadiëerd waren als kliernegatief, klierpositief en cN0 patiënten die met een wait-and-see schema werden gevolgd. Van de 700 patiënten, hadden er 205 (29,3%) een recidief. Van deze recidieven trad 92,2% op binnen vijf jaar na initiële behandeling. Het percentage lokale recidieven was 27,7% na penissparende therapie en 5,3% na amputatie. Het percentage regionale recidieven was 2,3% bij patiënten chirurgisch gestadiëerd als kliernegatief, 19,1% bij patiënten gestadiëerd als klierpositief en 9,1% bij patiënten in een wait-and-see schema. Concluderend hebben patiënten die penissparende therapie ondergaan, patiënten chirurgisch gestadiëerd als klierpositief en patiënten in een wait-and-see beleid een hogere kans op een recidief. Een follow-up schema werd gemaakt op basis van deze gegevens en de impact van een recidief op overleving.

Hoofdstuk 12 geeft een overzicht van toekomstige onderzoeks- en behandelopties van peniscarcinoom.