

Peniskanker: van risicofactoren tot moleculaire pathogenese

Penile cancer: from risk factors to molecular pathogenesis

Auteurs	M.C.G. Bleeker#, D.A.M. Heideman#, S. Horenblas, P.J.F. Snijders en C.J.L.M. Meijer
Trefwoorden	bowenoïde papulose, erythroplasie van Quéyrat, genitale morbus Bowen, humaan papillomavirus, lichen sclerosus, moleculaire pathogenese, PeIN, peniskanker, preventie, vlakke penislaesie
Key words	bowenoid papulosis, erythroplasia of Quéyrat, flat penile lesion, genital morbus Bowen, human papillomavirus, lichen sclerosus, molecular pathogenesis, PeIN, penile cancer, prevention

Samenvatting

Peniskanker is een ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Hoewel de ziekte relatief zeldzaam is, kan inzicht in de risicofactoren, voorloperafwijkingen en de (moleculaire) pathogenese mogelijkheden bieden om deze mutilerende ziekte te voorkomen.

In dit overzichtsartikel worden de verschillende aspecten, inclusief de rol van het humaan papillomavirus (HPV), bediscussieerd. Het zorgvuldig monitoren van mannen met lichen sclerosus, genitale morbus Bowen, erythroplasie van Quéyrat en bowenoïde papulose lijkt zinvol te zijn in de preventie of vroege herkenning van peniskanker. Tevens dient aandacht te worden besteed aan hoog-risico HPV-gerelateerde vlakke penisafwijkingen, aangezien deze laesies relatief veel hoog-risico-HPV bevatten en daarom potentieel besmettelijk zijn voor seksuele partners.

De frequentie van transformatie van vlakke penisafwijkingen naar peniskanker is niet bekend. Toekomstig onderzoek zou zich niet alleen moeten richten op HPV-gerelateerde carcinogenese, maar ook op de niet-HPV-gerelateerde moleculaire en genetische factoren die een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van deze ziekte. Naast een goede hygiëne behoren neonatale circumcisie en preventie van HPV-infecties (door middel van HPV-vaccinatie en condoomgebruik) tot de mogelijkheden om peniskanker te reduceren.

(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:243-51)

Summary

Penile cancer is a disease with high morbidity and mortality. Although this disease is rather rare, insight into the risk factors, precursor lesions and the (molecular) pathogenesis offers opportunities to prevent this mutilating disease. In this review, the several aspects of penile cancer, including human papilloma virus (HPV), will be discussed. Monitoring patients with lichen sclerosus, genital morbus Bowen, erythroplasia of Quéyrat and bowenoid papulosis seems useful to prevent or early detect penile cancer. In addition, flat penile lesions need attention as these lesions contain relatively high copy numbers of HPV and therefore have a high potential risk for transmission to sex partners.

The risk of malignant transformation, however, is not clear. Future research should not only focus on HPV related carcinogenesis but also on non-HPV related molecular and genetic factors that could play a role in the development of penile cancer. Beside good hygienic circumstances, potential strategies to prevent penile cancer include neonatal circumcision and prevention of HPV infection (including HPV vaccination and condom use).

De auteurs hebben een gelijkwaardige bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit manuscript.

Inleiding

In Nederland is peniskanker een relatief zeldzame ziekte met circa 75-100 nieuwe gevallen per jaar (incidentie rond de 1 per 100.000; Nederlandse Kankerregistratie *www.ikcnet.nl*). Ook in andere West-Europese landen en in de Verenigde Staten is de incidentie laag (variërend van 0,3-1 per 100.000).¹ Over het algemeen is de incidentie het laagst in landen en bij bevolkingsgroepen waar het gebruikelijk is om jongens na de geboorte te besnijden. De incidentie is aanzienlijk hoger in bepaalde Afrikaanse en Zuid-Amerikaanse landen (namelijk rond de 4 per 100.000).²

In dit overzichtsartikel worden verschillende aspecten van peniskanker beschreven, waaronder de risicofactoren, de histologische classificatie en de te onderscheiden voorloperafwijkingen. Daarnaast worden de recente inzichten in de pathogenese van peniskanker behandeld. Tot slot worden de mogelijkheden besproken die bij kunnen dragen aan de preventie van deze mutilerende ziekte.

Risicofactoren

Tot de bekendste risicofactoren voor peniskanker behoren een slechte hygiëne van de penis, chronische ontsteking en fimose (een niet-retractiele voorhuid).³⁻⁵ De frequentie van fimose bij mannen met peniskanker is hoog, variërend van circa 45-85%, en de aanwezigheid ervan leidt tot een 65-voudig verhoogd risico op peniskanker.^{3,4} Fimose leidt tot ophoping van de gebruikelijk afschilferende cellen van het epitheel alsmede van urineproducten (smegma), wat resulteert in condities van chronische irritatie en ontsteking van de voorhuid en de glanspenis. Aangenomen wordt dat deze chronische ontsteking en het effect van smegma belangrijk zijn voor de ontwikkeling van peniscarcinoom. Er is echter nog geen wetenschappelijk bewijs geleverd dat smegma ook daadwerkelijk carcinogene stoffen zou bevatten.⁶ Door volledige circumcisie (besnijdenis) kunnen de meeste van de genoemde pathologische condities voorkomen worden en neonatale circumcisie resulteert dan ook in bescherming tegen deze ziekte.³⁻⁵ Het lijkt logisch om te veronderstellen dat niet alleen neonatale circumcisie maar ook circumcisie op wat latere leeftijd bescherming biedt tegen de ontwikkeling van peniskanker. Hierover zijn echter weinig literatuurgegevens beschikbaar.

Andere risicofactoren voor peniskanker zijn veel en wisselende seksuele contacten, een voorgeschiedenis met anogenitale wratten of andere SOA en roken.³⁻⁵

Ten minste een deel van deze risicofactoren is gerelateerd aan een infectie met mucosaal hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV). In Nederland wordt ongeveer een derde van de peniscarcinomen veroorzaakt door een infectie met hrHPV, in het bijzonder type 16.^{7,8} Een associatie van een klein deel van peniskankers met laag-risico mucosale HPV-typen (bijvoorbeeld type 6) en/of cutane HPV-typen (bijvoorbeeld type 8) is ook aangetoond, alhoewel het twijfelachtig is dat deze virussen een functionele rol spelen bij de ontwikkeling van deze tumor.⁷

Classificatie van peniskanker en de relatie met HPV

De meeste peniscarcinomen (bijna 95%) zijn plaveiselcelcarcinomen. Deze plaveiselcelcarcinomen ontstaan voornamelijk aan de voorhuid en de glans van de penis. Minder dan 5% van de carcinomen ontstaat primair ter hoogte van de schacht van de penis. Plaveiselcelcarcinomen worden onderverdeeld in het 'gewone' type plaveiselcelcarcinoom (oftewel 'niet anders gespecificeerd'), het basaloïde, wratachtige of gemengde basaloïde/wratachtige type, het verruceuze type, het papillaire type, het sarcomatoïde type of een anderszins gemengde type (zie *Tabel 1*).^{2,9-11} Andere, zeldzamere (<1%) epitheliale penistumoren zijn het kleincellig, het merkelcel-, het heldercellig, het talgklier- of het basaalcelcarcinoom. Niet-epitheliale tumoren van de penis, zoals een melanoom of een sarcoom zijn zeer zeldzaam.⁹

Zoals eerder in dit artikel genoemd, kan ongeveer een derde van de peniscarcinomen worden toegeschreven aan een infectie met hrHPV.^{2,7,12} Net als bij carcinomen van de vulva en het hoofd-halsgebied, zijn het met name de plaveiselcelcarcinomen van het basaloïde en/of het wratachtige type, die een zeer sterke relatie met hrHPV laten zien. Zo'n 80-100% van deze carcinomen bevat hrHPV.^{2,10,11} Van de overige plaveiselcelcarcinomen bevat circa 30% aantoonbaar hrHPV. De verdeling van het aantal hrHPV-positieve en negatieve carcinomen toont grote gelijkheid met vulvakanker. Hoewel bij vulvakanker een duidelijk bimodale leeftijdsverdeling wordt gevonden, waarbij vrouwen met hrHPV-positieve tumoren gemiddeld jonger zijn dan de hrHPV-negatieve vrouwen, is de literatuur minder eenduidig als het gaat om een eventueel leeftijdsverschil tussen hrHPV-positieve en -negatieve mannen met peniskanker.^{10,11,13-15}

De hrHPV-geassocieerde peniscarcinomen ontstaan via progressie van voorloperafwijkingen die worden veroorzaakt door een persisterende hrHPV-infectie,

Tabel 1. De subtypering van plaveiselcelcarcinomen van de penis en de relatie met het humaan papillomavirus (HPV).^{2,9-11}

Type	Prevalentie (%)	HPV+ (%)
gewone type, niet anders gespecificeerd	49	35
basaloïd	4	80
wratachtig	6	100
gemengd basaloïd/wratachtig	17	80-100
verruceus	8	33
papillair	7	?
gemengd, overig	7	30
sarcomatoïd	1	0

een proces waarvan wordt gedacht dat het eender is aan het proces dat leidt tot cervixcarcinoom.¹⁶ Ondanks een gemeenschappelijk causaal agens bestaan er wel belangrijke verschillen tussen hrHPV-geassocieerde cervix- en peniscarcinomen. Peniscarcinoom veroorzaakt door hrHPV kent een relatief lage incidentie ten opzichte van cervixcarcinoom, terwijl hrHPV-infecties aan de penis net zo veel voorkomend zijn als aan de cervix.^{17,18} Dit suggereert dat het betrokken doelepitheel van de hrHPV-infectie bij de man een minder ideaal milieu vormt voor hrHPV-geïnduceerde transformatie dan het epitheel van de cervicale transformatiezone, alwaar het cervixcarcinoom ontstaat. Daarnaast lijken er verschillen te bestaan tussen de ontwikkelingsduur. De piekincidentie van cervixcarcinoom ligt rond de leeftijd van 35-45 jaar, terwijl deze voor hrHPV-geassocieerd peniskanker rond de leeftijd van 64 jaar ligt.⁸ Dit suggereert dat er weefsel-specifieke en/of hormoon-gerelateerde variabelen bestaan die het beloop van het hrHPV-gemedieerde carcinogenesep proces kunnen beïnvloeden. Nader wetenschappelijk onderzoek naar deze verschillen is van belang om meer te leren over de hrHPV-gemedieerde carcinogenese en daar aan gerelateerde preventiemogelijkheden, zoals vroegdetectie en profylactische HPV-vaccinatie.

De voorloperafwijkingen

Er wordt verondersteld dat peniskanker ontstaat uit een zogenoemde voorloperafwijking (zie *Figuur 1*, pagina 246). Een afwijking die histologisch herkend wordt als hooggradige penis-intraepitheliale neoplasie

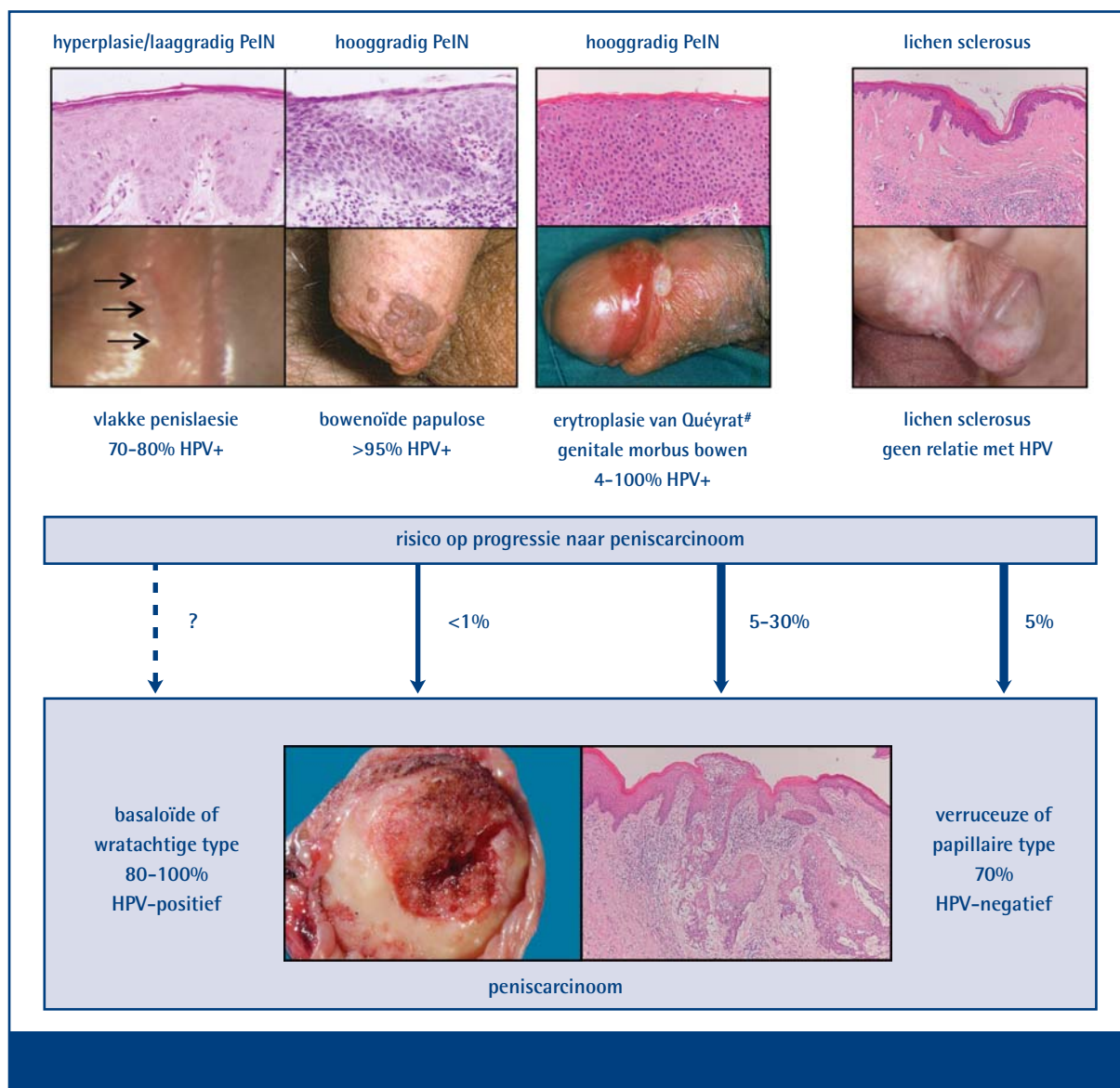
(een zogenoemde hooggradige PeIN) wordt beschouwd als de belangrijkste voorloperafwijking van peniscarcinomen veroorzaakt door hrHPV. Verreweg de meeste (namelijk 70-100%) hooggradige PeIN-afwijkingen bevatten hrHPV. Er is weinig inzicht in de histologie van voorloperafwijkingen van hrHPV-negatieve peniscarcinomen.

Cubilla en anderen onderzochten in een serie van bijna 300 gevallen van peniskanker het epitheel gelegen naast het plaveiselcelcarcinoom.¹³ Hoog- en laaggradige PeIN, en squameuze hyperplasie werden aangetroffen bij respectievelijk 44, 59 en 83% van de gevallen.⁹ In deze studie werd aangetoond dat het type voorloperafwijking histopathologische overeenkomsten toont met het type plaveiselcelcarcinoom. Met andere woorden, het lijkt aannemelijk te zijn dat een deel van de peniscarcinomen (met name de HPV-positieve carcinomen) ontstaan vanuit een hooggradige PeIN, terwijl een ander deel (met name de niet aan HPV gerelateerde peniscarcinomen) niet vanuit een hooggradige PeIN ontstaan.

HPV-gerelateerde voorloperafwijkingen

In de studie van Cubilla en anderen bleek hooggradige PeIN het frequentst te worden aangetroffen in het epitheel gelegen naast een carcinoom van een wratachtig en/of basaloïde type, kortom carcinoomtypen die het sterkst gerelateerd zijn aan hrHPV.⁹ Of deze naastliggende laesies ook klinisch/macroscopisch goed zijn te identificeren, werd in het artikel niet aangegeven.

Genitale morbus Bowen (GMB), erytroplasie van Quéryrat (EQ) en bowenoïde papulosis (BP) zijn



Figuur 1. Een schematisch overzicht van de klinische en histologische voorloperafwijkingen van peniskanker, en de relatie met het humaan papillomavirus (HPV). #=*de bovenstaande foto geeft erythroplasie van Quéyrat weer.*

klinische verschijningsvormen van hooggradige PeIN. GMB en EQ presenteren zich meestal als een solitaire afwijking op de verhoorde huid dan wel mucosa van de penis. Deze afwijkingen worden met name gezien bij oudere mannen. Hoewel in meerdere studies is aangetoond dat de prevalentie van hrHPV in PeIN hoog is, is het aantal studies waarin de relatie tussen GMB/EQ en HPV is onderzocht, beperkt. In de beschikbare literatuur wordt in GMB/EQ een hrHPV-prevalentie van 43-100% beschreven, waarbij het met name HPV16 betreft.¹⁹⁻²³ Het risico op progressie naar peniskanker is het hoogst voor EQ, namelijk circa 30%.²³

BP op de penis wordt beschouwd als een zelflimiterende afwijking die voornamelijk voorkomt bij jongere mannen tussen de 30 en 40 jaar oud. BP openbaart zich veelal als multiple papuleuze afwijkingen.^{20,24,25} De afwijking is geassocieerd met hrHPV, met name HPV16, en de laesies zijn zeer besmettelijk. Het risico op progressie naar peniskanker is echter laag en wordt geschat op minder dan 1%. Andere hrHPV-geassocieerde afwijkingen zijn de zogenoemde vlakke penislaesies (VPL) ook wel azijnzuurwitte laesies genoemd.^{19,26-28} Deze afwijkingen zijn moeilijk met het blote oog waarneembaar en worden pas na het gebruik van 3-5% azijnzuur goed

zichtbaar. Eenzelfde techniek wordt gebruikt om de baarmoedermond te inspecteren op de eventuele aanwezigheid van cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN). VPL worden met name gevonden in het mucosale gedeelte van de penis (de binnenzijde van de voorhuid en de glans). Histologische evaluatie laat voornamelijk squameuze hyperplasie of laaggradige PeIN zien. Circa 5% van de VPL toont bij histologische evaluatie hooggradige PeIN. Door meerdere studies is aangetoond dat de prevalentie van VPL hoog is (namelijk zo'n 50-70%) bij mannelijke partners van vrouwen met hrHPV-gerelateerde CIN. De prevalentie van VPL onder mannen zonder partner met CIN is circa 10-20%. Deze gegevens laten zien dat VPL waarschijnlijk veel vaker voorkomen dan GMB, EQ en BP. Behalve dat VPL vaak geassocieerd zijn met hrHPV, gaan deze afwijkingen in geval van hrHPV-positiviteit, ook samen met de aanwezigheid van een grotere hoeveelheid virus in penisstrijken in vergelijking tot hrHPV-positieve mannen zonder VPL. Dit laatste is klinisch van belang aangezien de aanwezigheid van VPL een hoog risico op HPV-transmissie met zich meebrengt. Hoewel VPL over het algemeen binnen 1 à 2 jaar genezen, blijft in een klein aantal gevallen (geschat 1-3%) bij een persistente hrHPV-infectie de afwijking bestaan. Ondanks dat langetermijngegevens ontbreken, is het niet ondenkbaar te veronderstellen dat persistente hrHPV-positieve VPL resulteren in hooggradige PeIN, dat vervolgens verder kan ontwikkelen naar peniskanker. De ontwikkelingsduur tot peniskanker wordt geschat op 25-40 jaar.

Niet-HPV-gerelateerde voorloperafwijkingen

In de genoemde studie van Cubilla en anderen werd tevens gezien dat squameuze hyperplasie vaak voorkomt in epitheel gelegen naast plaveiselcelcarcinomen van het niet-HPV-gerelateerde papillaire of verruceuze type, terwijl hooggradige PeIN niet werd gevonden in betrokken epithelia.⁹ Deze data suggereren dat een plaveiselcelcarcinoom ook zonder aanwezigheid van een hooggradige PeIN kan ontstaan.

Lichen sclerosus (LS) wordt bij circa 30% van de mannen met peniskanker gevonden, grotendeels in de HPV-negatieve gevallen.^{29,30} LS is een chronische ontsteking van onbekende etiologie, die veelal wordt gezien in het genitale gebied. Deze laesies worden op de penis met name ter plaatse van de voorhuid en de glans gezien als atrofische of sclerotische plaques. Histopathologische evaluatie toont atrofie of hyperplasie zonder dysplasie met de typische homogenisatie van het onderliggende stroma en een wisselende hoe-

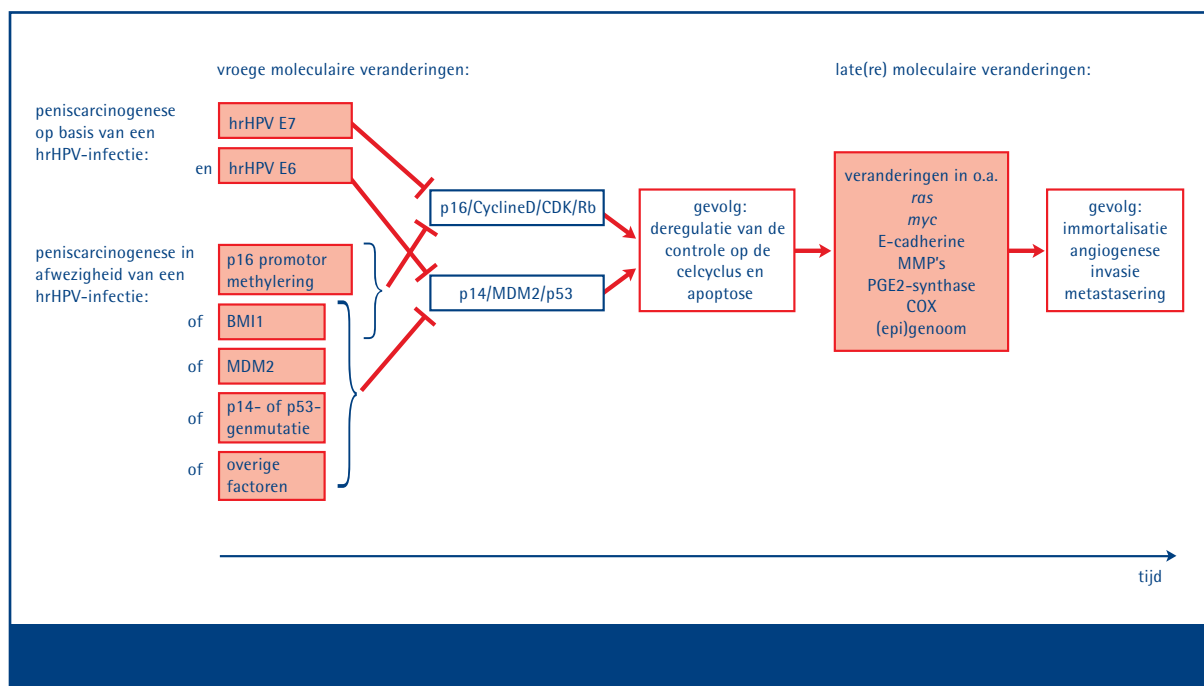
veelheid ontsteking. Een studie van 86 mannen met LS liet zien dat 6% van hen plaveiselcelcarcinoom van de penis ontwikkelde.³¹ Dit percentage ligt in dezelfde orde van grootte als bij de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom van de vulva bij vrouwen met LS. Het is onbekend of LS direct transformeert tot peniskanker of via andere voorloperafwijkingen.

Bij het vulvacarcinoom zijn de voorloperafwijkingen beter in kaart gebracht en histopathologisch kan de zogenoemde gedifferentieerde vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN) worden beschouwd als een directe voorloperafwijking van HPV-negatieve plaveiselcelcarcinomen.^{15,32-34} Aanleiding tot verwarring en onderdiagnostiek van gedifferentieerde VIN is dat de atypie in deze laesie beperkt blijft tot de onderste lagen van het epitheel, terwijl de laesie in zijn biologische gedrag moet worden beschouwd als een hooggradige afwijking en als zodanig ook staat ingedeeld volgens de richtlijnen van de WHO. De onderdiagnostiek van deze afwijking verklaart mogelijk de paradox tussen de relatief lage prevalentie van gedifferentieerde VIN ten opzichte van een klassieke (de zogenoemde ongedifferentieerde of basaloïde en wrachtige) ernstige, hrHPV-bevattende vulvaire dysplasie (VIN III), terwijl hrHPV-negatieve vulvacarcinomen vaker voorkomen dan hrHPV-positieve. Gedifferentieerde VIN wordt veelal gezien bij vrouwen met LS.³² Atypische LS (een LS met atypie in de basale lagen van het epitheel) is een begrip dat voor de vulva is beschreven en mogelijk voorafgaat aan een gedifferentieerde VIN.³² Op basis van de literatuurgegevens over de vulva is het aannemelijk om te veronderstellen dat HPV-negatieve carcinomen kunnen ontstaan via (atypische) LS en gedifferentieerde VIN.

Met betrekking tot peniscarcinomen zijn minder gegevens bekend. Gedifferentieerde PeIN is voor de penis niet beschreven, wel worden begrippen als atypische of hypertrofische LS gehanteerd en is het niet ondenkbaar dat dit histopathologisch beeld overeenkomsten toont met dat van een gedifferentieerde VIN.³⁰

Moleculaire pathogenese

Zoals uit bovenstaande blijkt, moet peniskanker worden gezien als een heterogene ziekte waarbij een deel wordt veroorzaakt door een infectie met hrHPV en het overige deel door processen die onafhankelijk zijn van een hrHPV-infectie.² Ondanks het feit dat de (moleculaire) etiologie van peniskanker nog niet volledig opgehelderd is, is een aantal moleculaire veranderingen die betrokken zijn bij het ontstaan



Figuur 2. Een schematisch overzicht van de moleculaire mechanismen in de tijd, die betrokken zijn bij het ontstaan en de progressie van HPV-geassocieerde peniscarcinomen en/of peniscarcinomen die onafhankelijk van een hrHPV-infectie ontstaan. Zie de paragraaf 'Moleculaire pathogenese' voor een nadere beschrijving.

van peniskanker reeds in kaart gebracht (zie *Figuur 2*). Voor het hrHPV-gemedieerde proces is de continue expressie van de virale (oncogene) E6- en E7-eiwitten noodzakelijk. Deze eiwitten oefenen een remmende werking uit op respectievelijk de p14^{ARF}/MDM2/p53 en p16^{INK4a}/cycline D/Rb signaaltransductieroutes in de cel.^{35,36} Activering van deze routes leidt normaal gesproken tot geprogrammeerde celdood dan wel blokkade van de celcyclus. Interventie door E6 en E7 resulteert in een ongecontroleerde proliferatie, wat gepaard gaat met chromosomale instabiliteit. Dit laatste kan leiden tot specifieke (epi)genetische veranderingen, bijvoorbeeld veranderingen in het *ras*-gen of de expressie van E-cadherine of matrix metalloproteïnasen (MMP-2, MMP-9)³⁷, die uiteindelijk kunnen leiden tot tumorinvasie, angiogenese en metastasering (uitzaaiing; zie *Figuur 2*).

Bij peniscarcinomen die onafhankelijk van een hrHPV-infectie worden veroorzaakt, vindt ontworping van de p14^{ARF}/MDM2/p53- en p16^{INK4a}/cycline D/Rb-routes plaats door middel van moleculaire veranderingen van genen die een rol spelen in deze routes. Dit betreft onder andere hypermethylering van de promotor van het p16^{INK4a}-gen, overexpressie van het *BMI-1*- of *MDM2*-gen, en/of somatische mutaties in het p53- of p14^{ARF}-gen.^{37,38} Daaropvolgende (epi)-

genetische veranderingen omvatten wijzigingen in de *ras*- en *myc*-genen, expressie van E-cadherine of matrix metalloproteïnasen (MMP-2, MMP-9), cyclooxygenase-2 (COX)-route en prostaglandine E2-synthase (zie *Figuur 2*).³⁷

Ondanks verschillen tussen hrHPV-afhankelijke en -onafhankelijke peniscarcinogenese met betrekking tot de wijze waarop onderbreking van de p14^{ARF}/MDM2/p53- en p16^{INK4a}/cycline D/Rb-routes plaatsvindt, kunnen 'late(re)' (epi)genetische veranderingen in beide groepen hetzelfde zijn. Op dit moment wordt in wetenschappelijke studies (onder andere microarray-CGH en expressiestudies) getracht de nog onbekende moleculaire veranderingen die betrokken zijn bij hrHPV-gemedieerde en hrHPV-onafhankelijke peniscarcinogenese in kaart te brengen. Deze kennis kan in de toekomst leiden tot nieuwe preventieve maatregelen, vroege detectiemethodieken en de ontwikkeling van verbeterende en/of persoonsgerichte therapieën voor het peniscarcinoom.

Preventie van peniskanker

Op dit moment zijn er verschillende mogelijkheden die kunnen bijdragen aan de preventie van peniskanker.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Peniscarcinomen kunnen worden ingedeeld in HPV-positieve en -negatieve carcinomen, die verschillen tonen in de pathogenese en het type voorloperafwijkingen.
2. Vroegtijdige herkenning van voorloperafwijkingen kan leiden tot de preventie van peniskanker.
3. Bestrijding van de risicofactoren, inclusief de preventie van HPV-infecties, zal leiden tot een lagere prevalentie van peniskanker.

Circumcisie

Uit meerdere epidemiologische studies is gebleken dat een besnijdenis vlak na de geboorte een beschermende factor is tegen de ontwikkeling van peniskanker. Naast het feit dat besnijdenis gepaard gaat met een betere hygiëne en verminderde smegmaretentie, kan het beschermende effect van besnijdenis worden verklaard doordat bepaalde afwijkingen, zoals fimose en LS zeer weinig voorkomen bij besneden mannen. Daarnaast kan besnijdenis genezend werken in het geval van LS.³⁰ Naast een verminderd voorkomen van allerlei ontstekingsbeelden aan de penis, is ook de hrHPV-prevalentie lager onder besneden mannen.³⁹ Hiermee samenhangend worden ook minder vaak hrHPV-gerelateerde PeIN en VPL gezien bij besneden mannen.⁴⁰

HPV-vaccinatie

Op dit moment zijn er 2 profylactische vaccins beschikbaar tegen genitaal HPV, een bivalent HPV 16/18- en een quadrivalent HPV 6/11/16/18-vaccin. Deze vaccins zijn effectief in het voorkomen van persistentie van HPV-infecties en de ontwikkeling van CIN-laesies bij vrouwen.^{41,42} Hoewel de effectiviteit bij mannen nog niet goed is onderzocht, is de verwachting dat deze vaccins preventief werken tegen de ontwikkeling van HPV-gerelateerde penisafwijkingen. Door eradicatie van hrHPV-infecties zouden jaarlijks in Nederland ongeveer 25-30 nieuwe gevallen van peniskanker voorkomen kunnen worden.

Condoomgebruik

Hoewel de bescherming niet 100% is, zal zoals ook het geval is voor andere SOA's, het gebruik van condooms leiden tot een afname van HPV-overdracht. In studies naar seksuele partners, waarbij de vrouwelijke partner een CIN-laesie had en hiermee de man een hoog risico had op blootstelling aan HPV, is aangetoond dat het gebruik van condooms een versnelde genezing

geeft van de HPV-gerelateerde genitale afwijkingen.^{43,44}

Conclusie

Hoewel peniskanker in Nederland een relatief weinig voorkomende maligniteit betreft, lijkt adequaat inzicht in de risicofactoren en de herkenning van de voorloperafwijkingen te kunnen bijdragen aan de preventie van deze mutilerende ziekte. Mannen met lichen sclerosus, genitale morbus Bowen, erythroplasie van Quéyrat en bowenoïde papulose hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van peniskanker. Het monitoren van deze mannen lijkt zinvol te zijn om peniskanker te voorkomen dan wel in een vroege fase van ontwikkeling te herkennen. In hoeverre mannen met hrHPV-gerelateerde vlakke penisafwijkingen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van peniskanker is onbekend. Wel zijn deze vlakke penisafwijkingen potentieel besmettelijk voor seksuele partners, aangezien deze laesies relatief veel hrHPV bevatten. Behoudens een goede hygiëne behoren neonatale circumcisie en preventie van HPV-infecties (door middel van HPV-vaccinatie en condoomgebruik) tot de mogelijkheden om peniskanker en de voorloperafwijkingen te reduceren.

Dankwoord

Dank gaat uit naar dhr. prof. dr. Th.M. Starink voor het aanleveren van de figuur van bowenoïde papulose en dhr. dr. J. Dillner voor zijn kritische commentaar.

Referenties

1. Parkin DM, Muir CS. *Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992; (120):45-173.*
2. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. *Detection and typing of human papillomavirus DNA in*

- penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211-8.
3. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:189-93.
 4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116:606-16.
 5. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24.
 6. Reddy DG, Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. *Arch Pathol* 1963;75:414-20.
 7. Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, Delis-van Diemen P, Nindl I, Leijte JA, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4550-6.
 8. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006;119:1078-81.
 9. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Epithelial lesions associated with invasive penile squamous cell carcinoma: a pathologic study of 288 cases. *Int J Surg Pathol* 2004;12:351-64.
 10. Cubilla AL, Velazquez EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC, Jr., Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;24:505-12.
 11. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:755-61.
 12. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:S11-25.
 13. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2004;28:895-900.
 14. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician* 2002;66:1269-74.
 15. Skapa P, Zamecnik J, Hamsikova E, Salakova M, Smahelova J, Jandova K, et al. Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1834-43.
 16. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006;208:152-64.
 17. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002;86:705-11.
 18. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, Van Diemen PM, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005;41:612-20.
 19. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;317:916-23.
 20. Porter WM, Francis N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1159-65.
 21. Hahn A, Loning T, Hoos A, Henke P. Immunohistochemistry (S 100, KL 1) and human papillomavirus DNA hybridization on morbus Bowen and bowenoid papulosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:113-22.
 22. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;32:563-5.
 23. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowski A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol* 2000;115:396-401.
 24. Von Krogh G, Horenblas SN. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:201-14.
 25. Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, Walczak L, Orth G. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:433-44.
 26. Barrasso R. Latent and subclinical HPV external anogenital infection. *Clin Dermatol* 1997;15:349-53.
 27. Hippelainen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen S, Syrjanen K. Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med* 1991;67:291-6.
 28. Bleeker MC, Snijders PF, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2006;119:2505-12.
 29. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83.
 30. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1448-53.

31. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:911-4.

32. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol* 2006;30:310-8.

33. Gentile V, Vicini P, Giacomelli L, Cardillo MR, Pierangeli A, Degener AM. Detection of human papillomavirus DNA, p53 and ki67 expression in penile carcinomas. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:209-15.

34. Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa L. Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. *Int J Cancer* 1998;76:779-83.

35. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.

36. Scheffner M, Romanczuk H, Munger K, Huibregtse JM, Mietz JA, Howley PM. Functions of human papillomavirus proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:83-99.

37. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:420-9.

38. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Gallee MP, Raaphorst FM, Doeberitz MV, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16(INK4A)/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol* 2003;201:109-18.

39. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.

40. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, et al. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: Less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer* 2005;113:36-41.

41. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.

42. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl*

J Med 2007;356:1928-43.

43. Hogewoning CJ, Bleeker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.

44. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804-10.

Ontvangen 27 juni 2008, geaccepteerd 5 augustus 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.C.G. Bleeker[#], arts-assistent pathologie
 Mw. dr. D.A.M. Heideman[#], moleculair bioloog
 Dhr. prof. dr. P.J.F. Snijders, moleculair bioloog
 Dhr. prof. dr. C.J.L.M. Meijer, klinisch patholoog

VU medisch centrum
 Afdeling Pathologie
 De Boelelaan 1117
 1081 HV Amsterdam
 Tel.: 020 444 40 70
 E-mailadres: cjl.m.meijer@vumc.nl

Dhr. prof. dr. S. Horenblas, uroloog

Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek
 Ziekenhuis
 Afdeling Urologie
 Postbus 90203
 1006 BE Amsterdam

[#] De auteurs hebben een gelijkwaardige bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit manuscript.

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. C.J.L.M. Meijer.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.