

VU Research Portal

HPV studies in sexual couples: prevalence, pathology and intervention

Hogewoning, C.J.A.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Hogewoning, C. J. A. (2008). *HPV studies in sexual couples: prevalence, pathology and intervention*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting: HPV studies bij seksuele koppels: prevalentie, pathologie en interventie

Een persisterende infectie met hoogrisico humaan papillomavirus (hr-HPV) is oorzakelijk in het ontstaan van veel anogenitale carcinomen, waarvan het cervixcarcinoom en zijn premaligne voorlopers het belangrijkste zijn. In deze maligniteit wordt in vrijwel alle gevallen hr-HPV aangetroffen. Genitale HPV infecties worden beschouwd als de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en het "lifetime" risico voor een vrouw om deze infectie op te lopen is 80%.

Er zijn tenminste drie wegen in het ontstaan van penis kanker, waarbij hr-HPV oorzakelijk is voor 40% van deze carcinomen, het merendeel (63%) HPV 16. Premaligne voorloper afwijkingen van de penis zoals Bowenoid papulose, Bowens disease, erythroplasie van Querelet en hoog-gradige peniele intraepitheliale neoplasie (PIN3) zijn allemaal geassocieerd met hr-HPV en hoewel ze er ieder anders uitzien en aparte histologische kenmerken hebben behoren ze allen tot dezelfde klinische entiteit. De prevalentie van deze afwijkingen is echter erg laag.

In **hoofdstuk 1**, de introductie, worden de basale virologie van HPV, de biologische kenmerken en de opsporingsmethoden besproken. De rol van hr-HPV in de carcinogenese van cervix- en penis kanker wordt uitgebreid besproken aan de hand van twee modellen. Verder wordt de rol van de mannelijke seksuele partner als vector en reservoir van het virus toegelicht en de diverse epidemiologische argumenten hiervoor nader geëvalueerd. Voor deze rol is immers uitgebreid epidemiologisch bewijs. Echter, de wijde verspreiding van HPV bij vrouwen en mannen aan de ene kant en de zeer lage prevalentie van premaligne voorlopers van peniskanker aan de andere kant maakten toch het bestaan van een andere, HPV gerelateerde penis laesies, en eventueel zelfs HPV producerende laesies uiterst waarschijnlijk. Om dit vermoeden te bevestigen werden tussen 1995 en 2002 op de polikliniek Gynaecologie van het Albert Schweitzer ziekenhuis de mannelijke seksuele partners van vrouwen met een afwijkend uitstrijkje bestudeerd middels penoscopie, dezelfde techniek volgend als bij gewone colposcopie van de cervix en werd de aanwezigheid van HPV DNA in een uitstrijk van de cervix en de penis getest met de GP5+6+ PCR. (polymerase ketting reactie), een klinisch gevalideerde HPV bepaling, waarmee ook onderscheid gemaakt kan worden tussen een aantal typen. Als controle groep diende een groep mannen die de (non-SOA) poli dermatologie bezochten van het VUMC (**hoofdstuk 4**). Op grond van onze bevindingen maakten wij, beschreven in **hoofdstuk 2**, een nieuwe, praktische indeling van de door ons gevonden afwijkingen op de penis huid en werden alle bevindingen geklasseerd en geïdentificeerd als "flat penile lesions", vlakke penis laesies, papilaire laesies, "pearly penile papules" (PPP's), en condylomata acuminata. Wij stelden in ons onderzoek vast dat penis laesies voorkomen bij 68% van deze mannen, waarbij de vlakke penis laesies het meest voorkwamen (83%) en een sterke associatie hebben met HPV. Mannen met penislaesies

hadden een 3,3 maal hoger risico op een HPV infectie dan mannen zonder laesie. Bij de mannen met vlakke laesies was hr-HPV het meest frequent aanwezig. Met histologisch onderzoek van penis huid bipten en viral load bepaling van de uitstrijken kon aannemelijk gemaakt worden dat deze vlakke laesies ook productief zijn.

In **hoofdstuk 3** worden de “Pearly Penile Papules” (PPP’s) apart bestudeerd, omdat wij aanvankelijk het idee hadden dat ook deze afwijkingen aan een HPV infectie gerelateerd waren. Nadere analyse bewees echter dat PPP’s een normale huid afwijking zijn, aanwezig bij 34% van onze mannelijke seks partners en geen relatie hadden met HPV of andere penis laesies.

Ook de leeftijd en de graad van de CIN laesie bij de vrouwelijke partner hadden geen relatie met de door ons gevonden PPP’s.

Histologisch onderzoek van de door ons genomen bipten van vlakke penis laesies toonden squameuze hyperplasie, laag-gradige dysplasie (PIN1). Slechts bij uitzondering werd door ons hoog-gradige, ernstige dysplasie (PIN3) gezien. De vlakke penis laesies hadden een goedaardig beloop en verdwenen met een mediane regressie tijd van 12.4 maanden. Na 5 jaar was >90% van alle laesies verdwenen. De regressie tijd was HPV afhankelijk, en aanzienlijk korter bij HPV negatieve mannen. De opvallende verschillen tussen de onderzoeksgroep op de poli gynaecologie, met de mannelijke sex partners van vrouwen met CIN en de controle groep van mannen zonder klachten op de poli dermatologie suggereren al met al een sterke relatie met de transmissie van het virus en maken het aannemelijk dat de vlakke penis laesie het reservoir zijn van hr-HPV bij mannen.

Omdat een aantal recente studies over viral load aangaven dat bij HPV 16 de hoeveelheid virus partikels in een uitstrijk en meer specifiek het aantal partikels per cel een mogelijke determinant zou zijn voor het risico op het ontwikkelen van een CIN \geq 2 laesie hebben wij in onze studie, beschreven in **hoofdstuk 5** gekeken in ons materiaal naar de meest voorkomende hr-HPV type’s (HPV 16, 18, 31 en 33). Met behulp van HPV positieve uitstrijken van vrouwen met normale cytologie uit de POBASCAM studie konden wij een afkap punt bepalen, waaronder het risico om een CIN \geq 2 te krijgen nagenoeg nul was en dus CIN \geq 2 kon worden uitgesloten. Dit afkap punt zou in een screenings situatie behulpzaam kunnen zijn met het opsporen van hoog-risico patiënten, en laag-risico patiënten kunnen vrijwaren van belastende onderzoeken. Tevens was er een duidelijke associatie tussen viral load en CIN graad bij alle door ons onderzochte HPV types. In deze, cross-sectionele, studie zag dit er allemaal bruikbaar en goed uit, in het longitudinale vervolg echter bleek de specificiteit een gevoelig punt, zodat de plaats van het gebruik van viral load bepalingen anders dan voor onderzoek naar basale kennis over HPV en humane carcinogenese vooralsnog niet duidelijk is.

Elders werd door ons de concordantie beschreven van HPV, het aanwezig zijn van hetzelfde type HPV bij een sexueel koppel. Bij 73% van de mannelijke partners van vrouwen met CIN werd HPV aangetoond, waarvan 80% een hr-HPV type bleek. Van de HPV positieve koppels

had 57.8% van de mannen hetzelfde type als de vrouwelijke partner. De HPV-concordante mannen hadden ook een duidelijk hogere viral load in hun uitstrijk en meer en grotere vlakke penis laesies. Hoewel indirect vonden wij deze bevindingen een substantieel bewijs voor transmissie en startten daarom het condoom onderzoek op, om het effect van een eventuele blokkade van HPV transmissie te evalueren. De resultaten van deze studies zijn beschreven in **hoofdstuk 6 en 7**. Door deze prospectief gerandomiseerde trial konden wij fraai het effect van condoom gebruik op de regressie van vlakke penis laesies en lichte tot matige CIN aantonen en dus het mogelijke effect van reinfectie. Ook de klaring van HPV verliep met condoom gebruik significant sneller. Dit effect was alleen aantoonbaar bij HPV concordante stellen en bevestigde derhalve onze hypothese dat condooms reinfectie kunnen voorkomen en dus het ontstaan van nieuwe vlakke penis laesies bij mannen die gevoelig zijn voor hetzelfde HPV type als aanwezig bij hun partner. Aangezien het seksueel gedrag van de mannelijke partner een van de meest belangrijke determinanten is bij de incidentie van cervix carcinoom is consequent condoom gebruik dus een wezenlijke bescherming voor vrouwen tegen het krijgen van cervix carcinoom. Ook andersom geldt dat condooms mannen kunnen beschermen tegen het krijgen van vlakke penis laesies (die productief zijn en dus andere seks partners kunnen infecteren) en uitzonderlijk penis carcinoom.

Tot slot wordt in de discussie (**hoofdstuk 8**) nog een aantal zaken besproken die wat minder aandacht kregen in de eerdere hoofdstukken, zoals de differentiaal diagnose van vlakke penis laesies en de diverse vormen van interventie, waaronder vaccinatie.