

## Samenvatting

Een kort overzicht van de incidentie, etiologie en de huidige behandeling van patiënten met peniscarcinoom wordt gegeven in **hoofdstuk 1**. Tevens wordt de inhoud van dit proefschrift geïntroduceerd. **Hoofdstuk 2** beschrijft de trends in incidentie en overleving van patiënten met primair peniskanker in Nederland, die gediagnosticeerd zijn tussen 1989 en 2006. Op basis van landelijk gerapporteerde data van de Nederlandse Kanker Registratie worden drie-jaars gemiddelde Europees leeftijdsgestandaardiseerde incidentie cijfers en tien-jaars overleving geschat. In de 17-jaarse studieperiode worden in totaal 2000 patiënten met primaire peniskanker gediagnosticeerd in Nederland, waaronder 1883 (94%) mannen met het plaveiselcarcinoom-subtype. De drie-jaars gemiddelde incidentie van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de penis steeg licht, maar significant, van 1.4 per 100.000 persoonsjaren in 1989 naar 1.5 in 2006 met een gemiddelde jaarlijkse toename van 1.3%. Deze toename in incidentie komt met name doordat er meer patiënten gediagnosticeerd zijn met carcinoom in-situ. De tien-jaars overleving van patiënten met stadium 0–II peniscarcinoom is relatief goed met cijfers van respectievelijk 93%, 89% en 81%. Patiënten met stadium III en IV ziekte hebben een slechtere overleving van respectievelijk 50% en 21%.

Het plaveiselcelcarcinoom van de penis heeft een typisch lymfoegeen uitzaaiingspatroon. De aanwezigheid van kliermetastasen is een zeer belangrijke prognostische factor voor overleving. De continue zoektocht naar betrouwbare niet-invasieve en minimale-invasieve stadieringsmethoden wordt gedreven door de overbehandeling in patiënten met niet-palpabele liesklieren - dat zijn diegene met klinisch kliernegatieve (cN0) liezen - die behandeld worden met electieve liesklierdissectie. Verschillende aspecten voor het optimale beleid bij deze cN0-patiënten worden beschreven in de studies van hoofdstuk drie tot en met vijf.

In twee Europese tertiaire ziekenhuizen wordt de “dynamische sentinelnode biopsie” (DSNB, ook wel schildwachtklierprocedure genoemd) toegepast om de cN0-lies te stadieren. Ofschoon dit een minimaal-invasieve stadieringsprocedure is met een kleine kans op complicaties, blijft een operatie noodzakelijk. Een betrouwbare risico-inschatting op de kans op kliermetastasen om daarmee een operatie te voorkomen, zou daarom welkom zijn. In **hoofdstuk 3** worden verschillende algemeen beschikbare histopathologische kenmerken van de penistumor geanalyseerd om het risico op kliermetastasering in te schakten. Tevens wordt de betrouwbaarheid van de hoogrisico classificatie van de European Association of Urology (EAU) subgroep geëvalueerd in een serie van 342 cN0-patiënten die allen het huidige DSNB protocol hebben ondergaan in twee Europese instituten. De EAU richtlijnen adviseren een electieve bilaterale liesklierdissectie in de cN0-patiënten van de hoogrisico subgroep. De aanwezigheid van occulte kliermetastasen werd in onze studie aangetoond door preoperatieve echografie van de lies met cytologische punctie, tumorpositieve sentinelnode(s) en aanwezigheid van kliermetastase gedurende poliklinische follow-up na een negatieve DSNB procedure. De mediane follow-upduur na DSNB was 31 maanden. In totaal hadden 68 van de 342 patiënten (20%) en 87

van de 684 liezen (13%) lieskliermetastasen, inclusief zes patiënten (2%) die een metastase in de lies ontwikkelden na een eerdere negatieve DSNB (zgn. fout-negatieve sentinelnode biopsie). Voorspellende factoren voor de aanwezigheid van kliermetastasen met univariabele analyse waren ingroei in het corpus spongiosum, invasie in corpus cavernosum, histologische gradatie, en aanwezigheid van zgn. lymfevasculaire groei. Ingroei in de urethra had geen voorspellende waarde. Met multivariabele analyse bleven histologische gradering (odds ratio van 3.3 voor matig gedifferentieerde tumoren en 4.9 voor slecht gedifferentieerde tumoren) en lymfevasculaire groei (odds ratio van 2.2) onafhankelijke voorspellende factoren. In totaal waren 245 van de 342 patiënten, dat is 72% van de patiënten, geclassificeerd als hoogrisico volgens de richtlijnen van de EAU. De incidentie occulte kliermetastasen onder deze mannen was 23%. Dus indien elke hoogrisico cN0 patiënt volgens de EAU richtlijnen een electieve bilaterale liesklierdissectie had ondergaan, was deze operatie onnodig geweest in 77% van de gevallen. Dit betekent dat een groot gedeelte van de mannen overbehandeld zou zijn. De resultaten van deze studie zijn in overeenstemming met een eerder gepubliceerd onderzoek welke een kleiner cohort, namelijk 33 cN0-patiënten, had geëvalueerd.<sup>1</sup> Ofschoon DSNB ook niet zonder nadelen is - en 2% van de cN0-patiënten mist die micrometastasen heeft - beschouwen we deze procedure de meest geschikte staderingsmethode op dit moment.

De zoektocht naar betrouwbare niet-invasieve staderingsmethode gaat door. Twee studies die <sup>18</sup>F-FDG positron emissie tomografie / computer tomografie (<sup>18</sup>F-FDG PET-CT) hebben onderzocht voor het stadieren van de liezen laten veelbelovende resultaten zien met een sensitiviteit van 88–89% en specificiteit van 98%.<sup>2,3</sup> Het is ons niet gelukt deze resultaten te reproduceren. In **hoofdstuk 4** wordt de waarde van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT geëvalueerd als alternatief voor minimaal-invasieve staging van patiënten met peniscarcinoom en niet-palpabele lymfeklieren. In 24 patiënten en 42 cN0 liezen die gepland waren voor DSNB, werd preoperatief een PET-CT scan verricht om de klierstatus van de cN0 lies te beoordelen. De referentiestandaard was het histopathologisch onderzoek van de verwijderde sentinelnode(s). Er bleek dat één van de vijf tumorpositieve cN0 liezen correct voorspeld werd met PET-CT (sensitiviteit van 20%). Alle vier liezen met een foutnegatieve PET-CT hadden metastasen ≤10mm. Van de overgebleven 37 tumornegatieve liezen werden 34 liezen juist voorspeld (specificiteit van 92%). Er wordt geconcludeerd dat de rol van PET-CT in de evaluatie van cN0 liezen van patiënten met peniscarcinoom beperkt is door de lage sensitiviteit. De hoofdreden voor het verschil in sensitiviteit met de twee eerdergenoemde studies is een verschil in patiëntinclusie. De subgroep van mannen die het meeste baat heeft bij betrouwbare niet-invasieve staderingsmethoden zijn diegene met cN0 peniscarcinoom. Beide vorige studies hebben ook mannen met klinisch klierpositieve peniscarcinoom geïncludeerd, in tegenstelling tot onze studie waarbij uitsluiten cN0 liezen werden beoordeeld. Als een gevolg is de sensitiviteit in beide andere studies overschat. Momenteel zijn er geen geschikte niet-invasieve methoden beschikbaar om chirurgische staging achterwege te laten.<sup>4</sup> Ondanks dat beeldvormingstechnieken als “ultra small super paramagnetic particles of iron oxide” (USPIO) gecombineerd met diffuus gewogen magnetische resonantie beeldvorming

(DW-MRI) erg veelbelovende resultaten heeft laten zien,<sup>5,6</sup> zijn USPIOs niet commercieel beschikbaar. Dus er blijft momenteel behoefte aan (minimaal-invasieve) chirurgische staging.

Nu er meer data beschikbaar komt van sentinelnode-biopsie in peniscarcinoom, worden nieuwe indicaties onderzocht in subgroepen van patiënten met deze ziekte. Normaal wordt deze minimaal-invasieve staging verricht tezamen met de chirurgische behandeling van de penistumor. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van de stadiëren van de lies met DSNB na eerdere radicale chirurgische verwijdering van de penistumor. Alle 40 patiënten en 60 cN0 liezen die DSNB ondergingen na eerdere verwijdering van de penistumor met histologisch tumorvrije marges werden geanalyseerd. Het gemiddelde interval tussen penistumor operatie en DSNB was 3.4 maanden. In 93% van de cN0 liezen werd de sentinelnode preoperatief afgebeeld, welke in alle gevallen (100%) tijdens de operatie gevonden werd en in 12% kliermetastasen bleken te bevatten. Geen recidieven werden waargenomen gedurende een mediane follow-upduur van 28 maanden na primaire tumorbehandeling. Deze getallen geven aan dat minimaal-invasieve stadiëring na eerdere chirurgische peniscarcinoom verwijdering door middel van sentinelnode-biopsie mogelijk is en betrouwbaar lijkt. Ofschoon door de relatieve korte follow-upduur en het beperkte aantal patiënten definitieve conclusies over de sensitiviteit niet mogelijk zijn, lijken de resultaten zo ver vergelijkbaar als de positieve resultaten van DSNB tegelijkertijd met penistumor behandeling. Dit onderzoek heeft ook praktische consequenties. Patiënten lijken veilig hun primaire tumorbehandeling te kunnen ondergaan in het verwijzende ziekenhuis en gestadieerd worden met betrekking tot de lymfeklieren door middel van DSNB in het gespecialiseerde centrum.

In **hoofdstuk 6** wordt de rol van herhaalde DSNB verder geëxploreerd in 12 cN0-patiënten die een lokaal recidiverend peniscarcinoom hadden na eerdere chirurgische penistumor behandeling en stadiëring met DSNB. Vijf van deze mannen had eerder ook een unilaterale liesklierdissectie ondergaan wegens lieskliermetastasen. Het mediane ziektevrije interval was 18 maanden. Het protocol en techniek van de normale DSNB en de herhaalde procedure was identiek. Geen sentinelnodes werden gezien op conventionele beeldvorming in de vijf liezen die eerder behandeld waren met liesklierdissectie. In de andere 19 liezen werd een sentinelnode gezien met conventionele lymfoscintigrafie. Histopathologisch onderzoek toonde tumorpositieve sentinelnodes aan in vier liezen van drie patiënten. Gedurende een mediane follow-upduur van 32 maanden na de herhaalde DSNB ontwikkelde één patiënt een recidief in de lies na de verwijdering van een tumornegatieve sentinelnode. Deze studie toont aan dat een herhaalde DSNB technisch mogelijk is in cN0-patiënten met een lokaal recidiverende penistumor en dat het lieskliermetastasen ontdekt. Verder tonen onze resultaten aan dat elk lokaal recidief kan leiden tot nieuwe lymfogene uitzaaiing met een “nieuwe” sentinelnode. Herhaalde staging is daarom belangrijk voor prognose en optimale behandeling.

In tegenstelling tot de geëvolueerde behandeling van cN0-patiënten met niet-palpabele lymfeklieren, zijn de behandelingstrategieën in mannen die zich presenteren met lymfekliermetastasen grotendeels vergelijkbaar gebleven gedurende de afgelopen decennia.

De aanwezigheid van pathologische kliermetastasen (pN+) is een van de belangrijkste prognostische factoren.<sup>7</sup> Verschillende eerder gepubliceerde studies hebben alreeds gesuggereerd dat de uitgebreidheid van kliermetastaseerde ziekte ook van belang zijn;<sup>8-12</sup> zoals extranodale groeiwijze, bilaterale metastasen en bekkenkliermetastasen, die ieder beschouwd worden als slechte prognostische eigenschappen.<sup>8-12</sup> De exacte voorspellende waarde van elk van deze factoren is niet volledig bekend door methodologische gebreken in eerdere onderzoeken die grotendeels zijn te verklaren door de lage incidentie van peniscarcinoom. Eerdere onderzoeken hebben een relatief beperkt aantal patiënten geanalyseerd van 78–102 mannen,<sup>8,9,11,12</sup> gebruikten een niet nader gedefinieerd criterium van extranodale groeiwijze,<sup>8,9,11</sup> follow-up details zijn onbekend,<sup>8,9,11</sup> en de resultaten zijn gebaseerd op oudere series van patiënten die behandeld zijn tussen respectievelijk 1950–1980,<sup>8</sup> 1962–1986,<sup>9</sup> 1987–1998,<sup>11</sup> en 1956–2001.<sup>12</sup> Tenslotte is de data retrospectief verzameld.<sup>8,9,11,12</sup> Een belangrijk aspect van dit proefschrift is analyse van het huidige beleid in de patiënten die verhoogd risico hebben op ziektespecifieke dood, dat zijn diegene met kliermetastasen. Dit wordt beschreven in de hoofdstukken zeven tot en met twaalf. We hebben hiervoor een grote patiëntengroep geanalyseerd van mannen met lymfeklieruitzaaiingen die uniform behandeld zijn met regionale liesklierdissectie en postoperatieve radiotherapie indien hoogrisico kenmerken naar voren kwamen tijdens het histopathologische onderzoek. Data werd prospectief verzameld.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de studie waarin de prognostische waarde van extranodale groeiwijze (uitbreiding van tumor door het lymfeklierkapsel in het omgevende vetweefsel) en andere verschillende risicofactoren werden geanalyseerd in 156 patiënten met pN+ peniscarcinoom met betrekking tot ziektespecifieke overleving. Elke patiënt had een directe therapeutische regionale klierdissectie ondergaan (dat is zonder inductie behandeling voor chirurgie). Postoperatieve externe radiotherapie was geïndiceerd indien het histopathologisch onderzoek meer tumor liet zien dan één intranodale kliermetastase. In totaal werden 70 patiënten (45%) aanvullend bestraald. Patiënten met extranodale groei hadden een significant slechtere vijf-jaars overleving vergeleken met diegene zonder extranodale groei (42% vs. 80%). Andere prognostische factoren met univariabele analyse waren bilaterale kliermetastasen (vergeleken met unilateraal),  $\geq 3$  unilaterale lieskliermetastasen (vergeleken met  $\leq 2$ ), tumorpositieve resectiemarge van de liesklierdissectie (vergeleken met tumornegatieve marge) en aanwezigheid van bekkenkliermetastasen. Het pathologische tumor stadium of histologische gradering hadden geen voorspellende waarde. In de multivariabele analyse bleven extranodale groeiwijze (hazard ratio van 2.37) en bekkenkliermetastasen (hazard ratio van 2.20) onafhankelijke voorspellers voor verlaagde ziektespecifieke overleving. Deze studie toont aan dat ondanks dat hoogrisico pN+ patiënten uitgebreider behandeld zijn, extranodale groeiwijze en bekkenkliermetastasen onafhankelijke voorspellers zijn voor een kankerspecifieke dood.

De TNM classificatie van peniscarcinoom is recent gewijzigd. De meest opvallende verandering is acceptatie van extranodale groeiwijze als criterium in de pN classificatie. In **hoofdstuk 8** wordt de nieuwe 2009 pN classificatie geanalyseerd in een onafhankelijk cohort van patiënten met peniscarcinoom. We vergeleken de vorige pN classificatie uit

1987 met de nieuwe uit 2009 in 334 patiënten met peniscarcinoom zonder afstands-metastasen. Elke patient werd histologisch gestadieerd in de liezen door middel van DSNB en/of klierdissectie tussen 1994 en 2008. De patiënten werden (her)gestadieerd volgens de 1987 en 2009 classificatie. Vijfjaars kankerspecifieke overleving werd geschat middels de Kaplan-Meier methode. De voorspellende waarde van beide stadiërings-systemen werden geëvalueerd met zogenaamde concordantie-methode. Gedurende een mediane follow-upduur van 55 maanden stierven 55 patiënten aan peniscarcinoom. De belangrijkste impact van het herstadiëren van de patiënten volgens de 2009 pN classificatie was een verschuiving van 41 patiënten (31% van de pN+ patiënten) van pN1–2 naar pN3 omdat deze mannen extranodale groei van de kliermetastasen hadden. De prognostische waarde van extranodale groei werd bevestigd in de subgroep van 108 pN+ patiënten met lieskliermetastasen *zonder* bekkenkliermetastasen. De geschatte overleving volgens de 2009 pN classificatie was 97.9%, 76.8%, 83.9% and 38.4% in de patiënten met respectievelijk pN0, pN1, pN2 en pN3 tumoren. De concordantie-index voor de 1987 en 2009 was echter onderling vergelijkbaar: 0.735 voor de 1987 categorie en 0.741 voor de 2009 stadiëringssysteem. Wij concluderen dat toevoeging van extranodale groei aan het pN classificatiesysteem rationeel lijkt, maar dat de voorspellende waarde van de nieuwe pN categorie niet beter is geworden. Toekomstige studies zijn nodig om andere prognostische factoren te analyseren om de concordantie verder te verbeteren.

Verschillende voorgaande studies hebben aangetoond dat een lokaal recidief van peniscarcinoom weinig invloed heeft op de overleving. Aan de andere kant is er weinig bekend over de invloed van een recidief in de lies na therapeutische liesklierdissectie. In onze klinische ervaring zijn zulke recidieven moeilijk te behandelen en veroorzaken ze veel pijn, riekende geur en lymfoedeem waardoor de patiënt bedlegerig wordt en immobiel is. **Hoofdstuk 9** evalueert de resultaten van de behandeling en uitkomst van patiënten met pN+ peniscarcinoom die een recidief in de lies ervaren na eerdere therapeutische behandeling. Klinisch-pathologische factoren die voorspellend zijn voor recidief in de lies werden bepaald. De data van 161 patiënten die de huidige behandeling hebben ondergaan werden geanalyseerd. Deze behandeling bestond uit regionale klierdissectie met postoperatief aanvullende radiotherapie indien meer dan één intranodale lieskliermetastase aanwezig was. De vijfjaars cumulatieve incidentie werd geschat met behulp van een concurrerende risicoanalyse waarbij dood een concurrerend risico was. Zesentwintig patiënten ontwikkelden een recidief in de lies na een mediaan interval van 5.3 maanden na liesklierdissectie. Het geschatte vijfjaars recidief risico was 16%. Van deze 26 patiënten met een liesrecidief was aanvullende radiotherapie initieel geïndiceerd in 22 mannen, maar werd daadwerkelijk gegeven in 11 patiënten. In de andere 11 patiënten werd een liesrecidief gediagnosticeerd voordat aanvullende radiotherapie gegeven kon worden doordat deze patiënten een vroeg tumorrecidief ervoeren met of zonder vertraging door wondgenezigproblemen. De mediane overleving na liesrecidief was 4.5 maanden. Duidelijke verschillen in geschat risico op tumorrecidief in de lies werd gevonden bij een subgroep van “hoogrisico” patiënten met  $\geq 3$  unilaterale lieskliermetastasen

en/of extranodale groeiwijze en/of bekkenkliermetastasen. Deze studie toont aan dat de meeste tumorrecidieven in de lies na therapeutische klierdissectie in de patiënten met pN+ peniscarcinoom vroeg ontstaan na de liesklierdissectie. De patiënten die een recidief in de lies ervaren, hebben een slechte uitkomst met beperkte genezingskansen. Een gedeelte van de patiënten ervaart een recidief voor aanvullende radiotherapie kon worden gegeven. Daarom lijkt inductiebehandeling voor definitieve locoregionale behandeling meer aantrekkelijk dan een uitgebreidere postoperatieve behandeling. Mede gezien dat patiënten in het algemeen fitter zijn om preoperatieve systemische behandeling te ondergaan, er evaluatie van de inductiebehandeling mogelijk is en chemotherapie heeft laten zien dat het aantal patiënten met afstandsmetastase verminderd wordt doordat micrometastasen op afstand vernietigd worden.<sup>13</sup>

Of bovenstaande ook voor patiënten met peniscarcinoom geldt, zal in de toekomst uitgezocht moeten worden. Het grootste nadeel van een inductiebehandeling is vertraging van de definitieve behandeling door bv. complicaties. In een ideale situatie zou een inductiebehandeling een maximale response moeten geven in de kortst mogelijke tijd zonder dat de start van een opvolgende behandeling negatief beïnvloed wordt door verlengde of verlate toxiciteit. Ofschoon het peniscarcinoom altijd beschouwd is als een relatief chemotherapieresistente ziekte, is er verder onderzoek nodig om te zien of systemische behandeling voor definitieve behandeling een overlevingsvoordeel geeft. In patiënten met hoofd-halskanker hebben onderzoeken met taxaan-gebaseerde chemotherapie zeer veelbelovende resultaten laten zien.<sup>14,15</sup> Voorlopige resultaten in patiënten met peniscarcinoom suggereren ook dat deze chemotherapieschema's effectief kunnen zijn en klinisch waardevolle reacties geven.<sup>16,17</sup> Het is essentieel om diegenen die niet reageren op chemotherapie vroeg op te sporen, zodat een omschakeling naar een andere therapie nog mogelijk is.

Betrouwbare patiëntselectie voor inductiebehandeling is potentieel problematisch omdat de bovenstaande onderzochte risicofactoren van kliermetastasen pas bekend zijn ná chirurgische behandeling zoals bijvoorbeeld extranodale groeiwijze en bekkenkliermetastasen. **Hoofdstuk 10** presenteert de resultaten van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT in het aantonen van in het bijzonder bekkenkliermetastasen, maar ook afstandsmetastasen in patiënten met lieskliermetastasen. Achttien patiënten met (uni- of bilateraal) cytologisch bewezen tumorpositieve lieskliermetastasen die preoperatief een <sup>18</sup>F-FDG PET-CT van het gehele lichaam ondergingen werden geëvalueerd. De resultaten van het histopathologisch onderzoek van de bekkenklierdissectie preparaat, indien deze beschikbaar was, en klinische follow-up (met een minimale duur van één jaar) met beeldvorming fungeerden als referentiestandaard. Van de 11 tumorpositieve bekkenzijdes werden er tien juist voorspeld door PET-CT evenals alle 17 tumornegatieve bekkenzijdes. Dit zorgt voor een sensitiviteit van 91% (95% CI, 58–100%) met een specificiteit van 100% (95% CI, 80–100%) en diagnostische betrouwbaarheid van 96% (95% CI, 82–100%). In vijf patiënten werden tevens afstandsmetastasen gesuggereerd met PET-CT welke in vier patiënten bevestigd konden worden. Er wordt geconcludeerd dat PET-CT betrouwbaar is in het scannen van patiënten met lieskliermetastasen voor het aantonen

van bekkenkliermetastasen en dat afstandsmetastasen ontdekt kunnen worden. Door deze resultaten heeft de PET-CT scan een plaats verworven in de preoperatieve stadiering van patiënten met bewezen lieskliermetastasen in ons ziekenhuis. We onderkennen het feit dat PET-CT nog steeds ook kleine metastasen kan missen. De patiënten die mogelijk het meeste baat kunnen hebben bij directe therapeutische klierdissectie, zijn diegene met occulte bekkenkliermetastasen, dat zijn metastasen die niet gedetecteerd door elke beeldvormingstechniek. Een negatieve PET-CT scan is daarom geen reden om niet een bekkenklierdissectie uit te voeren indien het histopathologisch onderzoek van het liesklierdissectiepreparaat twee of meer lieskliermetastasen of extranodale groeiwijze laat zien. Echter, in diegene met PET-CT positieve bekkenklieren wordt nu inductiebehandeling overwogen in plaats van directe regionale klierdissectie. Patiënten met bekkenkliermetastasen hebben een slechte prognose en de specificiteit van PET-CT voor het aantonen van zulke metastasen was 100% in onze studie.

Ondanks deze positieve resultaten van de PET-CT scan, heeft deze techniek ook nadelen waaronder hogere kosten dan een gewone CT scan en een PET-CT scan is niet in elk ziekenhuis beschikbaar. Ofschoon de rol van CT scan in patiënten met cN0 peniscarcinoom beperkt is vanwege het lage ruimtelijke resolutie en onbetrouwbaarheid in het aantonen van kleine metastasen, hebben de meeste patiënten met hoogrisico pN+ peniscarcinoom klinisch palpabele liesklieren. In deze laatste groep patiënten met klinisch palpabele lymfeklieren zou CT scan een rol kunnen hebben voor het aantonen van hoogrisico karakteristieken. **Hoofdstuk 11** gaat hier dieper op in en vertelt over de studie waarin verschillende radiologische criteria voor de preoperatieve detectie van hoogrisico patiënten werden bewerkstelligd. Hiervoor werden de preoperatieve CT scans van 30 patiënten met peniscarcinoom en histologisch bewezen uni- of bilaterale kliermetastasen door twee onafhankelijke radiologen bestudeerd. Alle CT beelden werden per zijde ( $n = 60$ ) geanalyseerd. Verschillende radiologische eigenschappen werden gescoord voor de regionale lymfeklieren met een korte-as diameter van minimaal 8 mm. Het histopathologisch onderzoek van de verwijderde sentinelnode(s) en/of het regionale klierdissectiepreparaat werd gebruikt als referentiestandaard. Zijdes werden als hoogrisico gekenmerkt als er drie of meer lieskliermetastasen aanwezig waren en/of extranodale groeiwijze en/of bekkenkliermetastasen. Er bleek dat de aanwezigheid van centrale necrose in de regionale lymfeklieren en/of irregulier klierkapsel de hoogrisico subgroep aantoonde met een sensitiviteit van 95% (21 van de 22 zijden) en specificiteit van 82% (31 van de 38 zijden). Alle zeven zijden die onterecht hoogrisico benoemd werden, hadden bewezen lieskliermetastasen maar werden als “laagrisico” gekenmerkt. De interobserver variabiliteit was bijna perfect voor bovengenoemde radiologische criteria. Dus de aanwezigheid van centrale necrose en/of irregulier klierkapsel in de regionale lymfeklieren op de preoperatieve CT beelden zijn betrouwbare en simpele criteria om hoogrisico patiënten met pN+ peniscarcinoom te identificeren. Deze criteria kunnen gebruikt worden voor patiëntvoorlichting en selectie criterium voor klinische studies.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk 12** de eerste klinische resultaten van  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT beschreven voor het evalueren van de behandelresponse in acht patiënten met

primair inoperabel peniscarcinoom die behandeld zijn met inductie-chemotherapie. De metabolische response die bepaald werd door PET-CT werd vergeleken met de radiologisch evaluatie door CT. In alle acht patiënten liet de PET-CT verhoogde opname zien van FDG die overeenkwamen met tumor. Volgens de referentiestandaard hadden zes van de acht patiënten gereageerd op de inductiebehandeling en twee patiënten niet. De metabolische tumorresponse werd betrouwbaar geschat in alle acht patiënten en de radiologische evaluatie in zeven mannen. In drie patiënten die terecht geïdentificeerd werden als responder was de radiologische tumorresponse als suboptimaal beschouwd vergeleken met de metabolische evaluatie. Deze studie toont aan dat het mogelijk is om in patiënten met primair inoperabel de reactie op inductie chemotherapie te evalueren met <sup>18</sup>F-FDG PET-CT. In potentie zou PET-CT beeldvorming zelfs toegevoegde waarde kunnen hebben vergeleken met monitoren door middel van CT alleen.

## Reference List

1. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006;98:526-31.
2. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1460-5.
3. Schlenker B, Scher B, Tiling R, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: A prospective single-center study. *Urol Oncol* 2009.
4. Hughes B, Leijte J, Shabbir M, Watkin N, Horenblas S. Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol* 2009;27:197-203.
5. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 2005;174:923-7.
6. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Reliably Detect Pelvic Lymph Node Metastases in Normal-Sized Nodes of Bladder and Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2009;55:761-9.
7. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. *Eur Urol* 2010;57:1002-12.
8. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF, Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987;137:880-2.
9. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1993;72:817-9.
10. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993;149:492-7.
11. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol* 2006;93:133-8.



12. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, et al. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007;177:947-52.
13. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
14. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
15. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
16. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009;55:546-51.
17. Pagliaro LC, Williams D, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3851-7.