

NÁDORY PENISU

MUDr. Pavla Toufarová

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Incidence

Incidence na 100 000 mužů za rok: 0,1–0,9 – Evropa; 0,7–0,9 – USA

V některých zemích Asie, Afriky a severní Ameriky se udává incidence mnohem vyšší – až 19 případů na 100 000 a tvoří zde 10–20 % mužských malignit. Téměř se nevyskytuje u židů a muslimů.

V ČR je incidence 1,4 (NOR, 2000)

Etiologie

Významným predilekčním faktorem je zanedbaná fimóza. Jsou však popsány i ojedinělé případy výskytu karcinomu několik let po provedené cirkumcizi. Retinované smegma obsahující kancerogeny indol, skatol, stejně jako vliv opakujících se sexuálně přenosných virových infekcí zevního genitálu HPV viry (typ 16, 18) včetně infektů způsobujících herpes virus simplex (HVS), mohou přispívat ke vzniku nádoru. Vyšší výskyt nádorů penisu byl rovněž pozorován u mužů, kteří pracovali s azbestem.

Základní fakta

Penilní karcinom metastazuje převážně lymfatickou cestou, nejprve do inguinálních, později pánevních uzlin. Vzdálené metastázy jsou vzácné.

Primární tumor je lokalizován nejčastěji na glandu – 48 %, prepuciu – 21 %, na glandu a prepuciu současně – 9 %, v koronární rýze – 6 %, méně než ve 2 % – v těle penisu.

58 % nemocných má hmatné inguinální uzliny. Uzlinové metastázy se vyskytují u 17–45 % těchto nemocných.

5leté přežití se udává u 52 % nemocných s touto diagnózou. Z toho 66 % s negativními a ve 27 % s pozitivními lymfatickými uzlinami.

Patologie

Rozlišujeme nádory primární a sekundární.

Primární se dělí na epitelální a mezenchymové.

Skvamózní karcinom (SCC) – dlaždicobuněčný epitelální karcinom je nejčastější (95 % případů).

Z mezenchymových nádorů je méně častý maligní melanom. Dále jsou zmiňovány s incidencí menší než 3 % Kaposiho sarkom, angiosarkom, epitelooidní heman-gioendoteliom.

Vzácně může být penis sídlem metastáz nádorů močového měchýře, prostaty, ledvin rekta. Ojediněle byl popsán i primární lymfom penisu.

Premaligní léze (prekancerózy)

Léze spojené se sporadickým výskytem SCC:

- cornu cutaneum penis
- bowenoidní papulóza penisu

Léze spojené s vysokým rizikem vzniku SCC:

- penilní intraepitelální neoplázie (PIN), (erythroplasie Queyrat, m. Bowen)
- balanitis xerotica obliterans

Penilní neoplazie (SCC)

Typy

- klasický
- basaloid
- verukózní a variety
- warty (kondylomatózní) karcinom
- verukózní karcinom
- papilární karcinom
- hybrid verukózní karcinom
- mixkarcinomy (warty – bazaloidní karcinom, adeno-bazaloidní karcinom)
- sarkomatoidní
- adenosquamózní

Formy růstu SCC

- povrchové šíření s horizontálním růstem a povrchovou invazí
- uzlová nebo vertikální fáze růstu
- verukózní

Symptomatologie

Častý je plíživý nástup ve formě plošné, tuhé, někdy i krvácející léze. Někdy se objeví ve formě exofytického ložiska. Současně téměř vždy je přítomna zánětlivá infiltrace včetně nálezů zvětšených tříselných uzlin.

Staging (TNM klasifikace, 6. revize z r. 2002)**T kategorie – primární nádor**

TX	primární nádor nelze posoudit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	carcinoma in situ
Ta	neinvazivní verukózní karcinom
T1	nádor infiltruje subepiteliální pojivovou tkáň
T2	nádor infiltruje corpus spongiosum nebo cavernosum
T3	nádor infiltruje uretru nebo prostatu
T4	nádor infiltruje další přilehlé struktury

N kategorie – regionální uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jedné povrchové tříselné uzlině
N2	metastázy ve více tříselných lymfatických uzlinách (jednostranné nebo oboustranné)
N3	metastázy v hlubokých tříselných nebo v pánevních uzlinách (jednostranné nebo oboustranné)

M kategorie – vzdálené metastázy

MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	žádné vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz

G Histopatologický grading

GX	stupeň diferenciacie nelze stanovit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3-4	špatně diferencovaný/nediferencovaný

Klinická klasifikace (Jackson)

stadium I (A)	– postižení glandy a předkožky
stadium II (B)	– postižení corpus penis, nebo corpora cavernosa, uzliny nepostiženy
stadium III (C)	– postižení penisu včetně regionálních lymfatických uzlin (jsou operabilní)
stadium IV (D)	– nádor penisu postihuje i okolní struktury včetně uzlin (jsou inoperabilní) nebo jsou přítomny vzdálené metastázy

Rizikové faktory pro vznik SCC

fimóza a chronické dráždivé procesy spojené s nedostatečnou hygienou
více než 50 % SCC – Cis má souvislost s HPV infekcemi (typ 16, 18)
basaloid a warty verukózní variety jsou v souvislosti s HPV infekcemi spojovány v 90 %

Prognostické faktory

přítomnost pozitivních uzlin, jejich počet, lokalizace, extrakapsulární postižení, velikost primárního nádoru, grading, věk nemocného, předchozí léčba

Diagnostika

Pro správné stanovení dg C60 je nutné určit rozsah primární léze, stav uzlin, prokázat vzdálené metastázy v iniciačním stadiu i v průběhu následujícího follow-up. Cytologické vyšetření nebo histologická diagnostika jsou absolutně nezbytné před vlastním léčebným rozhodnutím. Z vyšetřovacích zobrazovacích metod lze využít USG, MRI, které identifikují hloubku nádorové invaze, ozřejmí infiltraci corpora cavernosa. USG však nepropěje k rozlišení mikroskopické infiltrace.

Doporučení pro diagnostiku penilního carcinomu**Primární tumor**

1. fyzikální vyšetření – obligatorní (stadium B)
2. cytologická nebo histologická diagnóza – obligatorní (stadium B)
3. zobrazovací metody: USG určí rozsah invaze corpora cavernosa. V případech nejasného nálezu možno indikovat MRI (stadium C)

Regionální lymfatické uzliny

1. Fyzikální vyšetření – obligatorní (stadium B)
2. nepalpovatelné uzliny – není indikace k USG. Lze užít nové techniky – dynamická biopsie sentinelové uzliny – prediktivní hodnota u středně a vysoce rizikových pacientů (stadium B)
3. Palpovatelné uzliny – obligatorně popsat morfologii a fyzikální nález, provést histologickou diagnostiku (stadium B)

Vzdálené metastázy (jen u pacientů s metastatickým postižením inguinálních uzlin)

1. pánevní, abdominální CT (pozitivní pánevní uzliny)
2. rtg hrudníku
3. rutinní laboratorní vyšetření
4. scintigrafie skeletu pouze u doporučených symptomatických pacientů.

Léčba**Primární léze****Penilní intraepiteliální neoplazie**

Penis šetřící strategie (stupeň B):

- laser terapie (CO₂ laser, nebo Nd-YAG laser)
- cryoterapie
- fotodynamická léčba
- lokálně imiquimod 5 %
- 5-Fluorouracil krém
- lokální excise
- Mohs chirurgie

Konzervativní strategie

je alternativní možnost u nemocných velmi pečlivě vybraných, s tumorem, který postihuje méně než polovinu glandu a podrobí se pečlivému follow-up. Indukční chemoterapie (3–4 cykly Cisplatiny + 5 Fluorouracilu) v případech CR nebo partiální remise.

Lokální recidiva

při lokální recidivě je další konzervativní léčba možná jen tehdy není-li zjištěna infiltrace corpora cavernosa. Pokud je prokázána široká nebo hluboká infiltrace je indikována.

partiální nebo totální amputace.

Radioterapie

dosahuje vynikajících výsledků u lézí menších než 4 cm v průměru. Užití single technique dosahuje lepších výsledků než kombinace externí iradiace a brachyterapie (před brachyterapií je vždy doporučováno provedení cirkumcise)

Chemoterapie – v indikovaných případech**Indukční chemoterapie – 3–4 cykly Cisplatiny + 5 – Fluorouracilu**

adjuvantní chemoterapie je indikována tam, kde jsou nalezeny 2 nebo více + uzlin nebo při extrakapsulárním šíření (horší prognóza těchto nemocných ve srovnání s nálezem jedné + uzliny). Doporučovány jsou 2 cykly Cisplatiny + 5-Fluorouracilu nebo kombinace

Vincristin, Metotrexat, Bleomycin při ambulantním způsobu léčení

Léčba penilního karcinomu – doporučený postup**Penilní intraepiteliální neoplazie**

- penis šetřící strategie (stadium B)

Kategorie Ta 1 G1–2

- penis – konzervativní strategie (radioterapie nebo brachyterapie)
- u nemocných, kteří nedodrží pravidelný follow-up, partiální amputace (stadium B)

Kategorie T1G3, T>2

- částečná nebo totální amputace nebo emasculinizace podle rozsahu tumoru standardní léčba (stadium B)
- konzervativní léčebné postupy u pečlivě vybraných vhodných pacientů (stadium B)
- chemoterapie následovaná konzervativními vyšetřovacími postupy (stadium C)

Lokální recidiva následující konzervativní léčbu

- sekundární konzervativní léčba není-li zjištěna invaze do corpora cavernosa (stadium B)
- při přítomnosti rozsáhlé nebo infiltruující recidivy je doporučena totální amputace (stadium B)

Doporučení pro léčbu regionálních uzlin – nepalpovatelných**Nízké riziko okultních metastáz (pTis, pTaG1-2, pT1G1)**

- pečlivé sledování
- pro nemocné s předpokladem nereálného pečlivého sledování je doporučena modifikovaná LND (stadium B)

Vysoké riziko okultních metastáz (pT >2 nebo G3)

- modifikovaná nebo radikální LND (stadium B)

Střední riziko okultních metastáz (pT1G2)

- léčebné rozhodnutí bere v úvahu vaskulární a lymfatickou invazi a růstové faktory (stadium B)
- přísné pečlivé sledování je volbou u nemocných bez těchto nálezů a způsobilosti pro spolehlivý a pravidelný follow-up (stadium B)

- modifikovaná LND je volbou u nemocných se špatným histologickým nálezem (stadium B)
- dynamická biopsie sentinelové uzliny s izosulfanovou modří nebo Tc colodiem je alternativní metodou k indikaci LND
- modifikovaná LND může být rozšířena na radikální LND jestliže jsou přítomny + uzliny (stadium B)

Doporučení pro léčbu regionálních uzlin při nálezu palpovatelných pozitivních uzlin

- standard – bilaterální LND (stupeň B)
 - pánevní LND při minimálním nálezu 2 + inguinálních uzlin nebo při extrakapsulární invazi (stadium B)
 - modifikovaná LND provedená iniciálně kontralaterálně, kde nejsou palpovatelné uzliny (stupeň B)
 - nález inguinálních fixovaných uzlin nebo klinicky + pánevních uzlin (+CT nebo MR) – indukční chemoterapie následovaná radikální ilioinguinální LND (stupeň B); další strategií je užití předoperační radioterapie (škodlivé komplikace), (stupeň C)
- dojde-li k objevení uzlin během sledování nemocného, následuje doporučení:
- bilaterální radikální inguinální LND
 - inguinální LND na straně + uzlin podle délky beznádorového intervalu a jestliže byly nalezeny ve vzorku méně než 2 + lymfatické uzliny. Adjuvantní chemoterapie je doporučována jsou-li 2 + uzliny nebo je přítomno extrakapsulární šíření uzlinového nálezu. Další možností je adjuvantní radioterapie (stupeň C)

Dispenzarizace nemocných s ca penisu

Primární tumor

- nemocný léčený konzervativně sledovat á 2 měsíce 2 roky, dále á 3 měsíce 1 rok, následuje dlouhodobé sledování á 6 M; fyzikální vyšetřování a samovyšetřování by mělo být prováděno i nadále
- nemocný po parciální nebo totální penektomii sledovat á 4 M 2 roky, 2x ročně během 3. roku a dále 1x ročně

Regionální uzliny a vzdálené metastázy

- jestliže po primární léčbě následuje pouze sledování, zhodnocení třísel je nutné každé 2 M po 2 R, potom každý 3. M 1 rok, dále á 6 M 2 roky (stupeň C)
- jestliže byla provedena LND inguinální (pN0), fyzikální zhodnocení je nutné každé 4 M po dobu 2 let, dále á 3 M 1 rok; poté již není provádění dispenzarizace závazné (stupeň C)
- jestliže byla provedena LND ing., (pN1–3) cílená dispenzarizace nemusí být doporučována; fyzikální vyšetření, CT, rtg plic a vhodné intervaly mezi vyšetřeními by měly být závazné pro každou instituci (stupeň C)
- scintigrafie skeletu a další testy jsou doporučovány pouze u symptomatických nemocných (stupeň B)

Použité zkratky

SCC	squamózní karcinom
HPV	lidský papiloma virus
HVS	herpes virus simplex
LND	lymfadenektomie
Nd-YAG	neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet laser
5-FU	5-fluorouracil
M	měsíc
R	rok