

KARCINOM PENISU

MUDr. Pavel Rajmon

Urologická klinika FN Olomouc

Karcinom penisu představuje 0,5–1 % mužských malignit, nejčastěji jde o spinocelulární karcinom. Vlivem jeho nízkého výskytu nejsou k dispozici rozsáhlejší srovnávací multicentrické studie ani výsledky dlouhodobých sledování. Proto neexistují jednotné léčebné koncepty jak pro terapii primárního tumoru, tak pro léčbu s ohledem na postižení uzlin. Cílem tohoto článku je informace o současném stavu diagnostiky, terapie a sledování nemocných. Uvedené doporučené postupy byly navrženy EAU na základě analýzy dosud publikovaných prací.

Klíčová slova: karcinom penisu, diagnostika, terapie, sledování.

PENIS CANCER – A REVIEW ARTICLE

Carcinoma of the penis incidence is about 0,5–1 %. The most often malignant tumour of the penis is a spinocellular carcinoma. This review article summarises problems of this disease. Due to very low incidence of the penis carcinoma either larger multicentre surveys or outcomes of long-term follow up are not available. Consequently, there are no unified therapeutic standards for the treatment of primary carcinoma and no treatment regarding lymph nodes involvement. The aim of this article is an information about contemporary diagnostic, therapy and follow up. Stated guidelines were designed by EAU at the basis of analysis of experience from so far published surveys.

Keywords: Carcinoma of the penis, diagnostic, therapy, follow up.

Úvod

Jde o maligní onemocnění s relativně nízkým výskytem, tvořící 0,5–1 % maligních onemocnění u mužů. Četnost jeho výskytu se geograficky liší. Incidence v Evropě činí 0,1–0,9/100 000 mužů. V některých zemích Asie, Afriky a Jižní Ameriky tvoří ca penisu 10–20 % karcinomů u mužů. Výskyt tohoto onemocnění závisí především na hygienických zvycích obyvatelstva těchto zemí. Postižení jsou především muži z nižších sociálních vrstev ve věku 50–80 let.

Rizikové faktory

Jsou za ně považovány především fimóza s retencí smegmatu a chronickou balanitidou, nedostatečná hygiena a abúzus nikotinu. Fimóza se vyskytuje u 44–90 % pacientů s karcinomem penisu. Vlivem špatné hygieny genitálu u fimózy dochází k retenci smegmatu, jehož rozkladné produkty (indol a skatol) jsou považovány za kancerogeny, které zpočátku způsobují hypertrofii epitelu. Circumcize jako preventivní ochrana před karcinomem penisu má význam pouze tehdy, je-li provedena v dětském věku.

Dalšími rizikovými faktory jsou: infekce humánními papilomaviry, zvláště typu 16 a 18 a také herpetickými viry – cytomegaloviry.

Patologie

Nádor postihuje především glans penis (48 %), prepuccium (21 %), současně glans i prepuccium (9 %), sulcus coronarius (6 %) tělo penisu (méně než 2 %).

Najčastějším maligním tumorem je spinocelulární karcinom (více než 95 %).

1. Prekancerózy

A) Léze jen sporadicky spojené s výskytem spinocelulárního karcinomu

- balanitis xerotica obliterans
- cornu cutaneum
- kondylomata gigantea.

B) Léze s rizikem vývoje spinocelulárního karcinomu

- leukoplakie
- intraepiteliální neoplazie (Erythroplasia Queyrat, Bowenova dermatóza).

Zvláštní postavení má Buschke-Löwensteinův tumor. Je to velmi vzácně se vyskytující tumor, postihující glans penis, který popsali Buschke a Löwenstein v r. 1925. Je charakteristický exofytickým růstem a vysokým počtem recidiv, ale nemetastazuje. Makroskopicky a histologicky se těžko diferencuje od obrovských kondylomat. Lokální excize a radioterapie jsou často neúspěšné a v jeho léčbě se doporučuje laser.

2. Zhoubné nádory pyje

- *spinocelulární karcinom*

- a) Typy: klasický, bazaloidní, verukózní, sarkomatoidní a adenoskvamózní
- b) Růstové formy: povrchový, vertikálně-uzlovitý a verukózní
- c) Stupeň diferenciace: používá se Brodersova či Maicheova klasifikace. Většinou se však v literatuře setkáváme s jednoduchým dělením na dobře, částečně a málo diferencovaný karcinom.

- *mezenchymální tumory*

Kaposiho sarkom, angiosarkom (jsou velmi vzácné – méně než 3 % všech tumorů pyje)

3. Metastatické postižení penisu

Penis je jen vzácně místem metastáz (popsány metastázy karcinomů měchýře, prostaty a rekta).

TNM klasifikace

T – primární tumor

Tx primární tumor nelze posoudit

To bez známek primárního nádoru

TIS carcinoma in situ

- Ta neinvazivní verukózní karcinom
 T1 nádor infiltruje subepiteliální pojivovou tkáň
 T2 nádor se šíří do corpus spongiosum nebo corpora cavernosa
 T3 nádor infiltruje uretru nebo prostatu
 T4 nádor se šíří do dalších okolních struktur

N – Regionální lymfatické uzliny

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

M – vzdálené metastázy

- Mx přítomnost metastáz nelze posoudit
 M0 žádné vzdálené metastázy
 M1 přítomnost vzdálených metastáz.

Prognostické faktory

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem ve vztahu k přežívání je postižení lymfatických uzlin, jejich počet, lokalizace a extrakapsulární infiltrace. Výše uvedené faktory jsou spolu s patologickým vyšetřením rozhodující pro stanovení strategie terapie a dalšího sledování.

Prognostický význam mají také parametry primárního tumoru: jeho velikost, rozsah infiltrace a stupeň diferenciace. Podle těchto aspektů jsou pacienti rozděleni do skupin s velkým, středním a malým rizikem. Hematogenní a lymfatické šíření primárního tumoru spolu s jeho růstovou formou jsou dalšími důležitými faktory u pacientů zařazených do skupiny se středním rizikem.

Metastazování

Probíhá lymfatickou cestou formou embolizace tumorálních buněk. Vzdálené metastázy jsou vzácné a jsou výsledkem diseminace hematogenní (méně než ve 2 %).

Nádor metastazuje etážovým způsobem. Nejprve jsou postiženy regionální lymfatické uzliny v tříse (často oboustranně), především mediální skupina povrchových uzlin, které tvoří prvou drenážní oblast. Pak probíhá generalizace do hlubokých inguinálních a pánevních uzlin a až na závěr může dojít ke vzdálenému metastazování – do plic, mozku, jater a kostí. Vzdálené metastázy či postižení pánevních uzlin bez nálezu generalizace v tříselných uzlinách jsou zcela vyjimečné.

Diagnóza

Diagnostický postup zahrnuje vyšetření primárního tumoru, regionálních uzlin a vzdálených metastáz a to jak v okamžiku prvního záchytu, tak v průběhu dalšího sledování.

Primární léze

Diagnostika primárního tumoru je patrná z lokálního nálezu, který je přístupný fyzikálnímu vyšetření. Při tomto vyšetření je třeba zhodnotit následující parametry:

- velikost léze či podezřelé plochy
- lokalizace na penisu
- počet lézí
- morfologie (plošná papilární, nodálně-ulcerózní)
- vztah k okolím strukturám (topořivá tělesa, houbovitě těleso, močová trubice)
- zabarvení a ohraničení léze.

Podmínkou pro stanovení diagnózy je cytologické či histologické vyšetření. To nám pomůže při rozhodování o správném léčebném postupu a také nám umožní zařadit pacienta do odpovídající rizikové skupiny s odpovídajícími terapeutickými důsledky.

Ultrasonografie pyje nám může pomoci při posuzování hloubky tumorózní invaze a to především s ohledem na postižení topořivých těles. U karcinomu penisu však nejsou s touto metodou dostatečné zkušenosti a nálezy jsou obtížně interpretovatelné. Metoda není schopna prokázat mikroskopickou infiltraci a proto není sonografie penisu považována za zcela spolehlivou. Je ovšem možné využít i nukleární magnetické rezonance.

Regionální uzliny

Fyzikální vyšetření spočívá v pečlivé palpaci tříselných uzlin.

Uzliny v tříslech nejsou hmatné

Další vyšetření šíření nejsou nutná. Vykazuje-li primární tumor nepříznivé prognostické faktory, je indikována diagnostická modifikovaná inguinální lymfadenektomie (posouzení stagingu).

Biopsie specifického uzlinového centra, popisovaná Cabanensem v 70. letech je zatížena nesprávně negativními nálezy až ve 25 % případů a proto se již nedoporučuje.

Uzliny v tříse jsou hmatné

Při fyzikálním vyšetření je třeba zhodnotit následující parametry: velikost uzlin, jedno- či oboustranné postižení, počet palpovatelných uzlin v každém tříse, pohyblivost uzlin či balíčku uzlin, jejich vztah k okolím strukturám a výskyt edému končetin a genitálu. Nesmíme opomenout, že zhruba polovina při diagnóze tumoru penisu nalezených zvětšených uzlin je infekční etiologie. Proto postupujeme vždy tak, jak uvedeno v odstavci „Terapie“.

U palpovatelných uzlin je vždy nutné peroperační histologické vyšetření.

Vzdálené metastázy

Vyšetření se provádí jen u pacientů s prokázaným postižením uzlin.

CT pánve – není sice příliš spolehlivou metodou, ale nález postižených uzlin má důležitý prognostický význam a ovlivňuje taktiku další léčby.

RTG hrudníku – je doporučovanou metodou při průkazu postižení uzlin.

Scintigrafie skeletu – provádí se jen u nemocných s algickými příznaky.

Terapie

Vzhledem k nízké incidenci karcinomu penisu nemá rozsáhlé soubory pacientů ani randomizované studie. Neexistují proto jednotné léčebné postupy a to jak pro terapii primárního tumoru, tak pro léčbu s ohledem na postižení uzlin.

Léčba primární tumorózní léze

Intraepiteliální neoplázie

Je indikována záchovná terapie – ošetření laserem (CO₂ či Nd-YAG), kryoterapie, lokální excize či aplikace krémů s obsahem 5-fluorouracilu.

Kategorie: Ta-T1, G1-2

Pacienti s předpokladem spolupráce v následném období – záchovný postup: laser, lokální excize, radioterapie.

Radioterapie je možná perkutánní, pomocí lineárních urychlovačů vysokoenergetických fotonů či elektronů. Celková dávka 60 Gy se podává frakcionovaně po dobu čtyři až šest týdnů. Předpokladem je kompletní obřízka.

Brachyterapie – intersticiální jehlová s obsahem iridia 192. Dávka 60–70Gy.

U pacientů bez předpokladu spolupráce je metodou volby parciální amputace penisu.

Jsou pracoviště, která u kategorii *Ta-T1, G1-2* ve vybraných případech (u nemocných, kteří nesnesou, či odmítnou orgánzáchovný chirurgický výkon), indikují kombinovanou radiochemoterapii. Využívá se především radiosenzitivizujícího efektu Bleomycinu. Ten se vysvětluje inhibicí aktivity reparačních enzymů, které opravují po ozáření vzniklé poruchy DNA. Počet takto léčených pacientů je ovšem malý a účinnost léčby je nutno zhodnotit dalšími klinickými studiemi.

Kategorie: T1G3, T2 a více

Standardní léčbou v této kategorii je parciální či totální amputace penisu provedená podle rozsahu tumoru. Konzervativní, orgán zachovávající terapii je možno indikovat jen u vybraných nemocných, když tumor postihuje méně než polovinu glandu a u nichž je předpoklad dobré spolupráce při následných kontrolách.

Ve stadiu klinických výzkumů je u těchto kategorií primární chemoterapie, která je při částečné či celkové odpovědi sledována záchovnými chirurgickými postupy.

Lokální recidivy

Pokud nejsou postižena topořivá tělesa je indikován sekundární záchovně chirurgický výkon (viz Ta-T1, G1-2). Je-li recidiva rozsáhlejší a infiltruje hlouběji než původní primární tumor, provádí se parciální či totální amputace penisu.

Léčba regionálních uzlin

Prognóza pacienta a úspěch léčby závisí na stavu lymfatických uzlin. Stále se vedou spory týkající se otázky časového faktoru a rozsahu provedené lymfadenektomie.

Odpověď není jednoduchá, protože nejsou k dispozici srovnávací retrospektivní randomizované studie ani výsledky z dlouhodobých sledování. Proto existují pracoviště s naprosto rozdílnými přístupy: od vyčkávací taktiky (tj. sledování až do doby než se stanou původně nehmátné uzliny hmatnými), až po včasnou radikální ilioinguinální lymfadenektomii.

Je třeba si uvědomit následující aspekty:

- Již v okamžiku primární diagnózy tumoru jsou ve 35–58 % hmatné uzliny v tříse. Z toho asi 50 % připadá na infekční lymfadenopatii.
- I v nehmátných tříselných uzlinách má již 10–20 % pacientů okultní metastázy.
- Lymfadenektomie jsou i přes využití modifikací zatížení ve 30–50 % komplikacemi. Jde o lymfedémy dolních končetin, trombózy, poruchy hojení ran, kožní nekrózy a pozdní kontraktury s poruchou hybnosti končetin.
- Pokud je u hmatných uzlin indikována lymfadenektomie, považuje se za racionální její provedení za čtyři až šest týdnů po ošetření primárního tumoru bez přerušení antibakteriální léčby.

Na podkladě dostupných studií je doporučována následující léčebná strategie

Palpačně negativní uzliny v tříse

Rozhodujeme se podle prognostických kritérií:

1. Pacienti s nízkým rizikem mikrometastáz (pTIS, pTa G1-2, pT1 G1)

Pravděpodobnost mikrometastáz v uzlinách je méně než 16%.

- a) Za předpokladu budoucí spolupráce s pacientem je indikována metoda přísného sledování.
- b) Nelze-li to předpokládat, je metodou volby modifikovaná inguinální lymfadenektomie.

2. Pacienti se středním rizikem (pT1 G-2)

- a) Primární tumor s povrchovým typem růstu bez postižení krevních či lymfatických cév: u spolupracujícího pacienta je indikováno přísné sledování. Když není předpoklad spolupráce je na místě modifikovaná inguinální lymfadenektomie.
- b) U primárního tumoru byla prokázána vaskulární či lymfatická invaze, nebo nodulární růst nebo obojí. Zde je doporučena modifikovaná inguinální lymfadenektomie, i když u spolupracujícího pacienta je možno ještě zvážit metodu přísného sledování.

3. Pacienti s vysokým rizikem (pT2 a více, každé pT G-3)

Pravděpodobnost uzlinových mikrometastáz je 68–73 %. Zde je jednoznačně indikována inguinální lymfadenektomie buď modifikovaná či radikální. Pokud se při modifikované lymfadenektomii prokáže vyšetřením na zmrzlo metastatické postižení, konvertujeme ji na lymfadenektomii radikální.

Hmatné uzliny s pozitivním histologickým nálezem**1. Oboustranně hmatné uzliny**

- standardní léčbou je oboustranná radikální tříselná lymfadenektomie. Při peroperačním postižení dvou a více uzlin nebo při nález extrakapsulárního růstu, je doporučována bezprostřední či odložená pánevní lymfadenektomie.

2. Jednostranně hmatné uzliny v tříse

- standardním výkonem je radikální tříselná lymfadenektomie na homolaterální straně. Kontralaterálně lze provést modifikovanou lymfadenektomii, která se při uzlinovém postižení rozšíří na lymfadenektomii radikální. Indikace k pánevní lymfadenektomii (bezprostřední či odložené), je stejná jako v bodě 1.

Fixované pakety uzlin v tříselech (průměrem větší než 2 cm), včetně bez postižení pánevních uzlin

1. *Induktivní chemoterapie* a (v případě odpovědi) radikální ilioinguinální lymfadenektomie.

2. *Možné i zahájení radioterapie* a (v případě odpovědi) radikální ilioinguinální lymfadenektomie. U tohoto postupu je nutno počítat s vyšším počtem komplikací v souvislosti s lymfadenektomii.

Nález palpovatelných uzlin v průběhu přísného sledování

1. *Standardně bilaterální radikální inguinální lymfadenektomie*

2. *Unilaterální radikální inguinální lymfadenektomie* (jen na straně postižených uzlin) při předchozím dlouhém intervalu bez nemoci (více než dva roky).

Adjuvantní chemoterapie je doporučena při prokázaném postižení dvou a více uzlin či v případě extrakapsulární invaze.

Vzdálené metastázy

Je možná chemoterapie či paliativní terapie. Účinnost chemoterapie je u tohoto pokročilého stádia jen malá, proto je léčba indikována jen individuálně podle věku a celkového stavu nemocného.

Technika lymfadenektomií

Radikální inguinální lymfadenektomie je v rozsahu následujících anatomických hranic:

Lig. inguinale, m. adductor longus a m. sartorius. Spodinu tvoří oblast arterie a vény femoralis.

Modifikovaná inguinální lymfadenektomie (Catalona 1988) – rozsah disekce lymfatické tkáně je vůči radikálnímu výkonu zmenšen posunutím laterální a kaudální hranice o 2 cm. Oblast lymfadenektomie je pak ohraničena: lig. inguinale, m. adductor longus, fossa ovalis a a. femoralis. Je tak chráněna v. saphena magna.

Pánevní lymfadenektomie zahrnuje odstranění lymfatického řetězce podél zevních ilických cév a oblast hypogastiko-obturatorní.

Chemoterapie

Chemoterapii je nutno konzultovat s klinickými onkology. Pak nemůžeme podat léčbu:

1. **Induktivní:** tři až čtyři cykly s obsahem cisplatiny a 5-fluorouracilu v odpovídající dávce a intervalu.

2. **Adjuvantní:** dva cykly cisplatiny a 5-fluorouracilu nebo 12týdenní cykly s obsahem vincristinu, metotrexatu a bleomycinu podávané ambulantně.

Strategie dalšího sledování

Karcinom penisu má charakteristickou biologickou aktivitu, při které generalizace probíhá etážovým způsobem. Je jedním z mála tumorů, kde lymfadenektomie dává možnost vyléčení dokonce i tehdy, když jsou lymfatické uzliny postiženy. Amputace penisu a disekce tříselných uzlin s sebou přináší řadu komplikací a negativních vedlejších účinků. Snahou o snížení jejich počtu je tendence využívat možné konzervativní postupy. Nesmí se tím však snížit účinnost léčby. Je proto třeba nemocného pečlivě a v optimálních intervalech sledovat, abychom nesnížili jeho vyhlídky na přežití ve srovnání s pacienty, léčenými radikálně. Nejvíce relapsů se vyskytne v průběhu prvních dvou let, pak jsou recidivy málo časté.

Penis a třísla jsou oblasti dobře přístupné pro fyzikální vyšetření. Senzitivita palpačního vyšetření zvětšených uzlin v tříselech, které se vyvinuly v průběhu sledování z původně nehmatných, dosahuje až 100 %. CT pánve a RTG hrudníku jsou metodami k detekci stavu pánevních uzlin či vzdálených plicních metastáz. Jiná vyšetření (např. scintigrafie skeletu) se provádějí jen u pacientů s odpovídajícími symptomy. Rozsah a interval následných kontrol závisí na počátečním způsobu léčby primárního tumoru a na stavu regionálních uzlin.

Primární tumor**Pacienti léčení konzervativní terapií**

- první a druhý rok – každé dva měsíce
- třetí rok – každé tři měsíce
- čtvrtý a pátý rok – každých šest měsíců.

(Provádí se fyzikální vyšetření a zjištění kvality života.)

Pacienti po parciální či totální amputaci penisu:

- první a druhý rok – každé čtyři měsíce
- třetí rok – každých šest měsíců
- čtvrtý a pátý rok – jedenkrát ročně.

(Fyzikální vyšetření a kvalita života.)

Regionální uzliny**Taktika přísného sledování** (po odstranění primární léze)

- první a druhý rok – každé dva měsíce
- třetí rok – každé tři měsíce
- čtvrtý a pátý rok – každých šest měsíců.

(Fyzikální vyšetření, kvalita života, v případě nejasného nálezu v tříselech cytologické či histologické vyšetření.)

Pacienti po provedené inguinální lymfadenektomii (pN0)

- první a druhý rok – každé čtyři měsíce
- třetí rok – každých šest měsíců
- čtvrtý a pátý rok – další kontroly nejsou nutné.

(Fyzikální vyšetření a kvalita života.)

Pacienti po provedené inguinální lymfadenektomii (pN+)

Systém kontrol není povinně specifikován. Fyzikální vyšetření, CT pánve a RTG hrudníku si v přiměřených intervalech stanovuje každé pracoviště individuálně.

Prognóza onemocnění

Faktory ovlivňující prognózu u primárního tumoru jsou: stádium T a histologický grading.

Všeobecně uznávaným nejdůležitějším prognostickým faktorem je stav lymfatických uzlin. Nejsou-li postiženy uzliny je pravděpodobnost pětiletého přežití 74–100 %

Literatura

1. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. *BJU.*, 1997; 79: 54–57.
2. Doehn C, Baumgärtel M, Jochan D. Operative Therapie des Peniskarzinoms. *Urologe A.*, 2001; 40: 303–307.
3. Brühl P. Das Peniskarzinom. *Urologe B.*, 1987; 27: 3–7.
4. Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T. Strahlentherapie des Peniskarzinoms. *Urologe A.*, 2001; 40: 308–312.
5. Alghaba F, Horenblas S, Pizzicato-Luigi Piva G, Solsona E. EAU guidelines on penile cancer. *Eur. Urol.*, 2002; 42: 199–203.

Pětileté přežití při postižení uzlin:

jedna uzlina v tříse	65–81 %
dvě až šest tříselných uzlin	45–54 %
více jak šest uzlin	max. 40 %
pánevní uzlinové postižení	0–20 %

Dobrou prognózu mají jen včas zjištěná a správně léčená časná stadia karcinomu penisu. Předpokladem včasného rozpoznání je možnost přetáhnout prepucium přes glans. To je rovněž důležité pro hygienu předkožkového vaku a tím i pro prevenci karcinomu penisu.

6. Doehn C, Feyerabend T. Radiochemoterapie des Peniskarzinoms. *Urologe A.*, 2001; 40: 313–314.
7. Hölzer W, Althaus P, Hermann U, Lenk S. CO₂-Laserbehandlung des Buschke-Löwenstein Tumors. *Z. Urol. U. Nefrol.*, 1987; 80: 387–390.
8. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur. Urol.*, 2000; 38: 306–312.
9. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur. Urol.*, 1997; 32: 5–15.