

KARCINOM PENISU – BRACHYTERAPIE JAKO ALTERNATIVA AMPUTACE

doc. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., MUDr. Martin Doležel, doc. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Karcinom penisu je relativně vzácný urologický nádor, který může být léčen několika způsoby. Intersticiální brachyterapie je vhodný způsob léčby k dosažení lokální kontroly se zachováním funkčního orgánu. Je indikována u tumorů do 4 cm bez invaze do kavernózních těles. V těchto případech se dosahuje lokálního vyléčení u 85 % pacientů.

Klíčová slova: karcinom penisu, intersticiální brachyterapie.

CARCINOMA OF THE PENIS – BRACHYTHERAPY AS AN ALTERNATIVE TO AMPUTATION

Carcinoma of the penis is a rare tumour of the male urogenital tract, that may be treated by using various modalities. Interstitial brachytherapy is an effective method to achieve local control and to spare penile morphology and function. The indication are tumors with diameter of less than 4 cm with no invasion of the corpora cavernosa. In these cases, local control has been achieved in 85 % of patients.

Key words: penile cancer, interstitial brachytherapy.

Úvod

Karcinom penisu je vzácně se vyskytující nádor. S incidencí 1:100 000 tvoří u mužů méně než 1 % všech tumorů. V ČR bylo v roce 2000 hlášeno 69 nových případů (9). Významným ochranným faktorem je neonatální cirkumcize. Výskyt tohoto tumoru je naopak spojen s fimózou (25–75 %) a chronickou iritací při retenci smegmatu, způsobené špatnou hygienou. Některé publikace dokumentují roli *Mycobacteria smegmatis* a HPV v etiopatogenezi nemoci.

Histologicky tvoří tumory penisu ve více než 95 % skvamózní karcinomy. Zbývajících 5 % připadá na sarkomy, bazaliomy, lymfom a Kaposiho sarkom. Výjimečně se může na penisu manifestovat metastatická diseminace karcinomu prostaty, močového měchýře, rektosigmoidu či ledviny.

Karcinom penisu postihuje ve 48 % glans, ve 21 % předkožku, v 9 % glans i preputium, v 6 % sulcus coronarius a ve 2 % tělo. Palpovatelné inguinální uzliny jsou přítomny u 28–64 % pacientů, avšak jen v 47–86 % z nich jsou spojeny s metastatickým postižením. Naopak u 20 % pacientů s klinicky negativními uzlinami se prokáže mikroskopická diseminace. S rizikem postižení lymfatických uzlin úzce souvisí způsob růstu. Povrchově se šířící karcinomy metastazují ve 42 %, vertikálně rostoucí tumory v 82 % a multicentrické karcinomy v 33 %. Lymfatické šíření verukózních karcinomů je vzácné.

Postižení lymfatických uzlin je významným prognostickým faktorem. Zatímco pětileté přežití u pacientů s negativními uzlinami je 66–90 %, u nemocných s pozitivním nálezem pouze 25–50 % (1).

Léčba

Před započetím terapie je nutné provedení biopsie k potvrzení diagnózy. U lézí postihujících

cích meatus uretry se provádí endoskopické vyšetření dolních močových cest s biopsií přední a zadní uretry.

Laserová terapie je oblíbená v léčbě prekanceróza a karcinomu in situ (Bowenova choroba, erytroplazie Queyrat, bowenoidní papulóza), ale také u některých karcinomů Ta a T1 (1).

Parciální amputace s dvoucentimetrovým lemem je adekvátní výkon pro tumory předkožky, žaludu a distálního těla. Je spojena s lokální recidivou do 7 %. Při relapsu je indikována totální amputace penisu. Klínovitá resekce je u neselektovaných pacientů spojena až s padesátiprocentním rizikem lokální recidivy. Vzácně může být u vybraných pacientů s tumorem předkožky dosaženo kompletního odstranění s dostatečným lemem samotnou cirkumcizí. Obligátní dvoucentimetrový bezpečnostní lem je stanoven spíše na podkladě historické praxe než na bázi histopatologické dokumentace. Dle Agarwala je maximální proximální šíření u dobře a středně diferencovaných tumorů (G1,2) 5 mm a u špatně diferencovaných (G3) 10 mm (11).

Radikální amputace je indikována u pacientů s tumory proximální části těla a s nádory klasifikace vyšší než T2.

Emaskulinizace (totální amputace penisu, odstranění skróta a jeho obsahu) je prováděna u pacientů s lokálně pokročilými tumory (T4).

Rozhodnutí o léčebném postupu stran regionálních uzlin se řídí podle klasifikace pT, histopatologického gradingu, klinického nálezu a celkového stavu nemocného.

European Association of Urology (4) doporučuje u pacientů s vysokým rizikem výskytu okultních lymfatických metastáz (T ≥ 2 nebo G3) modifikovanou či radikální lymfadenektomii a u nemocných s nízkým rizikem (Ta G1-2, T1 G1) důslednou dispenzarizaci. Léčba nádorů T1 G2 závisí na přítomnosti lymfangioin-

vaze a charakteru růstu tumoru. U nemocných s palpovatelnými uzlinami je doporučena bilaterální radikální lymfadenektomie. V případě histologicky potvrzené přítomnosti dvou a více lymfatických uzlin či extrakapsulárního růstu je nutná adjuvantní léčba.

Zkušenosti se samostatným zevním ozářením jsou omezeny pouze na malé retrospektivní studie. V nich je dosaženo lokální kontroly u nádorů T1,2 80–90 % a u nádorů T3,4 50–75 %. Hlavní indikací teleterapie zůstává preventivní ozáření inguinálních uzlin u rizikových pacientů, kteří nepodstoupili lymfadenektomii, či u pacientů s pozitivním histologickým nálezem v uzlinách (12).

Zatímco účinnost samostatné teleterapie je v orgán zachovávající léčbě kontroverzní, efekt brachyterapie je jednoznačně prokázána.

Brachyterapie je charakterizována vysokou dávkou záření v blízkosti zdroje s prudkým poklesem do okolí. Umožňuje vpravit v krátkém čase velkou dávku do tumoru s šetřením zdravých tkání v okolí.

Indikací pro samostatnou brachyterapii jsou tumory do 4 cm, lokalizované na glans a nepřesahující sulcus coronarius. Před zahájením léčby musí pacient podstoupit cirkumcizi. Ta totiž umožňuje optimální stanovení rozsahu tumoru a cílového objemu a současně snižuje postradiační komplikace.

Vlastní brachyterapie může být aplikována buď formou povrchové muláže nebo intersticiálně.

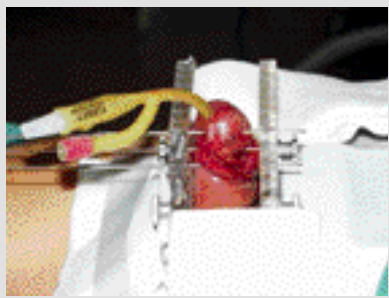
Muláž je prováděna u povrchových dobře ohraničených tumorů, kdy je zdroj záření aplikován do katétrů, které jsou dle uložení tumoru fixovány ve speciální formě, přiléhající na povrch glandu.

Při intersticiální brachyterapii jsou přímo do tumoru v celkové anestezii zaváděny after-

Obrázek 1. Automatický afterloadingový přístroj pro brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem Gammamed



Obrázek 2. Technika intersticiální aplikace



Obrázek 3. Výsledný efekt



loadingové jehly (v geometrickém vztahu dle pravidel Pařížského systému), které jsou fixovány v improvizované či komerčně vyráběné šabloně. Cílový objem zahrnuje makroskopický tumor s 5–10 mm lemem (15).

Veškerá literatura o brachyterapii se týká léčby s nízkým dávkovým příkonem (nejčastěji 40cGy/hod.). Doporučená dávka činí 65 Gy v 6–7 dnech, se snahou o maximální šetření uretry. V publikovaných studiích (tabulka 1) bylo léčeno více než 500 pacientů, z nichž 80 % mělo stadium T1 nebo T2. Lokální kontroly bylo dosaženo v 80–85 % případů, s pětiletým bezpříznakovým přežitím 70–75 %. Postradiační komplikace byly pozorovány u 20–30 % pacientů.

Nejčastější akutní postradiační reakcí je slizniční reakce, která je někdy komplikována infekcí močových cest. Nejvýznamnějšími pozdními komplikacemi jsou nekróza a striktura uretry. Striktura se vyskytuje u 10–20 % pacientů a je ve více než 90 % případů úspěš-

Tabulka 1. Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem v léčbě karcinomu penisu

	N	TNM/počet případů	Léčba	BT	Přežití	LC
Akimoto (2)	15	T1 8, T2 5, T3 2	BT +/- EBRT	muláž	DFS 74 %	80 %
Chaudhary(6)	23	T1 7, T2 7, rec 9	BT	interst.	NS	70 %
Delannes (3)	51	T1 15, T2 28, T3 6 N0 43	BT Ch +/- EBRT/No	interst.	DFS 85 %	86 %
Gerbaulet (5)	109	T1 28, T2 54, T3 22, T4 11 N0 89	BT Ch +/- EBRT/No	interst.	DFS 74 %	82 %
Kanfir (7)	145	T1 107, T2 18, T3 11, TX9	BT Ch +/- EBRT/No	interst.	OS 55 %	84 %
Kiltie (8)	31	St I 27, St II 4 N0 31	BT Ch + BT	interst.	OS 69 %	81 %
Mazon (10)	50	T1 9, T2 27, T3 14 N0 45	samotná BT	interst.	DFS 74 %	78 %
Rozan (13)	259	T1 112, T2 97, T3 25 N0 191	BT 184 EBRT +/- Ch+BT Ch +/- EBRT/No	interst.	DFS 78 %	85 %
Suchaud (14)	53	T1 7, T2 32, T3 15 N0 37	BT BT+EBRT	interst.	NS	79 %

N–počet pacientů; BT–brachyterapie lymfatických uzlin; EBRT–zevní radioterapie přežití; Ch–chemoterapie; LC–lokální kontrola; NS–neudáno; No–ozáření; DFS–bezpříznakové; OS–celkové přežití

ně léčena dilatací. Nekróza postihuje 10–15 % pacientů. Je důležité histologicky rozlišit postradiační nekrózu od recidivy.

V současnosti na mnoha pracovištích nahradila brachyterapii s manuálním zaváděním zdrojů a nízkým dávkovým příkonem brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR) používající automatické afterloadingové přístroje (obrázek 1). Kromě vyššího stupně radiační bezpečnosti a kratšího ozařovacího času umožňuje tato technika i optimalizaci dávky v jednotlivých referenčních bodech. Nevýhodou je zúžení terapeutického intervalu (rozdíl mezi dávkou nutnou k vyléčení tumoru a dávkou vyvolávající radiační komplikace).

Přestože zkušenosti s HDR brachyterapií v léčbě karcinomu penisu nebyly dosud

v literatuře publikovány, pokusili jsme se na naší klinice o její provedení u 2 pacientů s exofytickým karcinomem T1 N0 M0 (obrázek 2). Použili jsme frakcionační schéma 54 Gy a 3 Gy v 18 frakcích aplikované 2× denně. Akutní postradiační reakce (edém a slizniční reakce) odezněla do 6 týdnů. Drobná povrchová postradiační nekróza o velikosti 3 mm (resp. 2 mm) se zhojila u obou pacientů do 3 měsíců (obrázek 3). V současné době jsou oba (24 a 5 měsíců po léčbě) bez známek recidivy.

Závěr

Brachyterapie je adekvátní alternativou chirurgického výkonu, která dává až 75 % šanci na vyléčení se zachováním plně funkčního orgánu.

Literatura

1. Abeloff MA, Armitage JO, Lichter AS. Clinical Oncology, Second Edition, Philadelphia, 2000.
2. Akimoto T, Mitsuhashi N, Takahashi I. Brachytherapy for penile cancer using silicon mold. *Oncology* 1997; 54: 23–27.
3. Delannes M, Malavaud B, Douchez J. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 24: 479–483.
4. European Association of Urology: Guidelines on Penile Cancer, www.uroweb.nl
5. Gerbaulet A, Lambin P, Haie-Meder C. Brachytherapy in cancer of the penis. *Ann Urol.* 1994; 28: 306–11.
6. Chaudhary AJ, Ghosh S, Bhalavat RL. Interstitial brachytherapy in carcinoma of the penis. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175: 17–20.
7. Kanfir K, Haie-Meder C, Albano M, et al. Outcome of patients treated with exclusive brachytherapy for carcinoma of the penis: the IGR experience. *Radiother. Oncol* 2000; 55 (suppl.1) 25 (abstract 36)
8. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. *Clin Oncol.* 2000; 12: 25–31.
9. Mazanova V. Incidence nádorů v ČR 2000, ÚZIS ČR, NOR ČR, Praha, 2002.
10. Mazon JJ, Langlois D, Lobo PA. Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium 192 wires: the Henri Mondor experience (1970–1979). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984; 10: 1891–1895.
11. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world, *Lancet Oncol.* 2004; 5: 240–247.
12. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis, *Br J Urol.* 1994; 74: 646–651.
13. Rozan R, Albuissou E, Giraud B. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients): *Radiother Oncol.* 1995; 36: 83–93.
14. Suchaud JP, Kantor G, Richaud P. Brachytherapy of cancer of the penis. Analysis of a series of 53 cases. *J Urol* 1989; 95: 27–31.
15. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Gerbaulet A, Potter R, Mazon JJ., Meertens H, Limbergen E. eds., ACCO, Leuven, Belgium, 2002.