

Verukózní karcinom penisu

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.¹, MUDr. Martin Drábek², doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.³,
MUDr. Michal Kheck⁴, MUDr. Klára Dvořáková⁴, MUDr. Lubomír Slavíček⁵, MUDr. Ivana Vybíralová¹

¹Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Jihlava

²Urologické oddělení, Nemocnice Jihlava

³Dermatohistopatologická laboratoř, Praha

⁴Patologické oddělení, Nemocnice Jihlava

⁵Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava

V článku je uvedena kazuistika 32letého muže, který byl vyšetřen pro útvar na glandu penisu. Útvar trval pouze jeden měsíc, dle údajů pacienta bez předchozí patologie na daném místě. Byly vyloučeny všechny běžné sexuálně přenosné choroby. Stěr z ložiska na HPV byl negativní. Dle histologického vyšetření se jednalo o verukózní karcinom. Byla provedena totální excize útvaru, bioptické vyšetření útvaru potvrdilo diagnózu. Computerovou tomografií malé pánve byla vyloučena tumorózní infiltrace tříselných lymfatických uzlin. Po třech měsících došlo k recidivě nádoru a bylo nutno provést ablaci glandu penisu. Pacient je nadále pravidelně sledován, zatím bez známek recidivy tumoru.

Klíčová slova: karcinom, verukózní, penis, excize, sledování.

Penile verrucous carcinoma

In this article a casuistics of a 32-year-old man with a formation on glans penis is presented. The patient reported its duration for only one month before visiting our department; he negated any other pathology before its arising. Most common sexual transmitted diseases including HPV infection were excluded. A histological examination brought a diagnosis of verrucous carcinoma. A total excision of the tumour was done. Another histological examination confirmed the type of carcinoma and its complete excision. A computer tomography of small pelvis excluded tumorous infiltration of inguinal lymphatic nodes. Only three months later relapse of tumour was present and an ablation of glans penis was necessary. Careful supervision of the patient continues, no relaps of tumour was present till today.

Key words: carcinoma, verrucous, penis, excision, follow-up.

Dermatol. praxi 2014; 8(4): 154–156

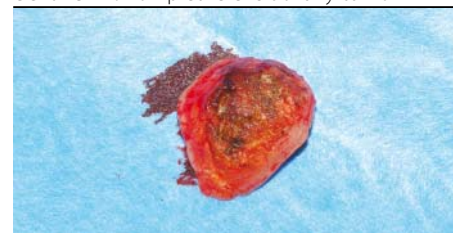
Popis případu

32letý pacient byl odeslán na naši ambulanci k vyloučení pohlavní choroby. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností – nebyl vážněji nemocen, nebyl sledován pro žádnou chorobu. V roce 1998 mu byla provedena plastika křížového vazů levého kolene a v roce 2012 septoplastika. V rodině se nevyskytovaly žádné závažné choroby, jen obě babičky se léčily pro stařeckou cukrovku. Pacient neužíval žádné léky, alergie popíral. Byl nekuřák, nekonzumoval alkohol ani černou kávu. Pracoval jako dispečer. Nynější onemocnění: V roce 2007 podstoupil pacient obřízku. Zevní genitál měl před i po zákroku bez patologických změn. Útvar na glandu penisu pozoroval teprve jeden měsíc. Udával pouze stálou partnerku. Obtíže při močení neměl, výtok z močové trubice popíral. Vřed na genitálu nepozoroval. Objektivně byl na pravé straně orificia uretry přítomný útvar šíře 12 mm – šedobělavé barvy a plochý na okrajích, hnědožlutavé barvy a bradavičnatý v centru (obrázek 1). Útvar nezpůsoboval bolest, nesvěděl. Na levé straně orificia byla patrná bělavá ploška průměru 5–6 mm, lehce atrofická, neobtěžující. Ostatní zevní genitál byl bez patologie, uzliny v tříse nebyly hmatné. Byla provedena potřebná

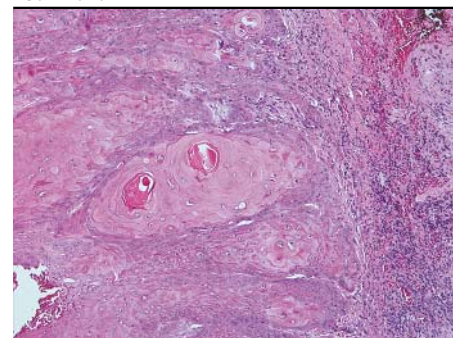
vyšetření včetně probatorní excize, výsledky byly následující: Všechny běžné sexuálně přenosné choroby byly vyloučeny. Stěr z ložisek na HPV byl negativní. Dle histologického vyšetření probatorní excize se jednalo o verukózní karcinom. Na žádost pacienta byla vzhledem k jeho věku provedena pouze totální excize útvaru s minimálním bezpečnostním lemlem (obrázek 2) s histologickým vyšetřením útvaru a resekční linie pod tumorem. Histologické vyšetření útvaru potvrdilo diagnózu verukózního karcinomu (obrázek 3). Na spodině byla bohatě vaskularizovaná, málo buněčná vazivová tkáň bez tumoru. Dále byla provedena excize ložiska na levé straně orificia. V této excidované tkáni nebyl nalezen

tumor ani struktury upomínající lichen sclerosus. Computerová tomografie malé pánve s kontrastem vyloučila tumorózní infiltraci tříselných lymfatických uzlin. Pacient byl vyšetřen v uroonkologické komisi se závěrem: „Verukózní karcinom penisu pT1a G1 N0 M0. Vzhledem k tomu, že

Obrázek 2. Kompletně excidovaný tumor



Obrázek 3. Histopatologické vyšetření: invazivní verukózní karcinom se zánětlivou buněčnou odpovědí v okolí



Obrázek 1. Tumor na glandu penisu



jde o nízkorizikový karcinom s nízkým metastatickým potenciálem, je doporučeno jen pravidelné sledování pomocí nukleární magnetické rezonance (NMR)". Pacient byl dále pečlivě kontrolován. V místě excize tumoru byla jizva zcela klidná, vlevo v místě druhé excize byla přítomna bělorůžová ploška průměru 5mm. Tři měsíce po excizi prodělal pacient zánět močové trubice. Byl přeléčen antibiotiky. Následně došlo ke vzniku okrouhlého infiltrátu na glandu vpravo od uretry průměru do 1cm. V této fázi byla provedena kompletní ablace glandu penisu (obrázek 4). Histologické vyšetření ukázalo povrchově exulcerovaný, dobře diferencovaný verukózní rohovější dlaždicobuněčný karcinom, který prorůstal hluboko do subepiteliální pojivové tkáně až do corpus spongiosum glandu, nedosahoval ale do spodiny excize. Staging pacienta byl změněn na pT2 G1 N0 M0. Pacient byl nadále dispenzarizován, více než rok byl zcela bez obtíží. Třináct měsíců po amputaci glandu penisu se v místě jizvy na pahýlu penisu objevila drobná trhlina, která se jen mírně zmenšila po lokální antibiotické léčbě a následně opět progredovala. Byla provedena excize oblasti s trhlínkou. Histologické vyšetření neprokázalo recidivu tumoru, pouze známky lichen sclerosus. Do dnešního dne je pacient bez lokální recidivy (19 měsíců od amputace glans penis).

Diagnóza

Carcinoma verrucosum glandis penis pT1a G0 M0 N0, recidiva localis pT2 G1 M0 N0
Lichen sclerosus regionis glandis penis.

Diskuze

Tumory na penisu tvoří závažný diagnostický a terapeutický problém, hlavně pro jejich psychologické důsledky. Diagnóza může být opožděna, protože pacienti mají tendenci podceňovat časné asymptomatické léze a často vyhledávají lékařskou pomoc až v pokročilých stádiích choroby, kdy již není možný konzervativní chirurgický zákrok (1). **Spinocelulární karcinom (SCC)** je nejčastější maligní nádor penisu (2). **Verukózní karcinom**, také nazývaný Buschke-Löwenstein tumor, je dobře diferencovaná varianta SCC uznávaná jako samostatná jednotka. (3) Primární SCC může vzniknout na libovolné anatomické části penisu. Nejčastěji bývá na glandu, ačkoli může vzniknout i na předkožce, současně na glandu a na předkožce, v sulcus coronale a na těle penisu. (4) **Patofyziologie.** Příčina spinocelulárního karcinomu penisu je nejasná, ačkoli se zdá, že hlavní roli hraje lidský papilomavirus (HPV). Jednotky, u kterých

se předpokládá, že by mohly hrát roli při vývoji SCC penisu, jsou karcinomy in situ, preexistující dermatózy (obojí viz dále), chybějící circumcize a jiné faktory včetně faktorů životního prostředí. Mezi karcinomy in situ patří morbus Bowen, erythroplasia Queyrat a bowenoidní papulóza. Preexistující dermatózy zahrnují leukoplakii, HPV infekce, lichen sclerosus na penisu, pseudoepiteliomatózní a keratotické balanitidy, penilní růžek a relapsující chronické balanitidy různé etiologie. Pravá role předcházejících dermatóz, jako např. lichen sclerosus, v patogenezi SCC je stále nejasná. Dostupná data předpokládají, že ve většině případů vzniká SCC penisu de novo. K definování pravdivé asociace preexistujících stavů a penilního SCC jsou potřeba další výzkumy. Dle hypotézy existují dva etiologicky odlišné typy penilního SCC: typ s virovou příčinou a možným sexuálním přenosem častěji se vyskytující u mladších jedinců a typ z neznámé příčiny postihující starší jedince (5, 6). Spinocelulární karcinom (SCC) představuje minimálně 95 % všech penilních malignit (4). Reprezentuje přibližně 2 % všech karcinomů mužského genitálu a nachází se u 0,3–0,5 % mužů s rakovinou (7). Verukózní karcinom reprezentuje 5–16 % všech SCC a jeho prevalence je v rozmezí 5–24 % všech malignit penisu (3). SCC penisu se vyskytuje ve věku 20–90 let s vrcholem mezi šestou a sedmou dekádou (7). Několik případů bylo hlášeno u dětí (5). Penilní verukózní karcinom se může objevit v libovolném věku (18–88 let), ale dvě třetiny všech případů se objevují před 50. rokem (3). **Diagnóza** karcinomu je stanovena vždy za pomoci histologického vyšetření. To je základem pro stanovení diagnózy a pro získání informace o rozšíření tumoru do hlubších tkání. Pod mikroskopem může mít SCC různé rysy v závislosti na stupni diferenciace. Histologický grading SCC penisu je užíván dle Broderse, který provedl klasifikaci do 4 skupin (stupně I až IV, G1–G4) dle narůstajících hledisek atypie. (13) Histologický obraz verukózního karcinomu zahrnuje bradavičnaté struktury netypického vzhledu, tyto relativně „chudé“ rysy jsou podobné více vulgární veruce nebo pseudoepiteliomatózní hyperplazii než SCC (3). Staging systémy užívané v současné době pro SCC penisu jsou Jacksonova klasifikace a tumor-nodus-metastáza (TNM) systém. Aktuální TNM staging systém byl diskutován v roce 2008 (10) a podroben externí validizaci v roce 2011 (10). **Diferenciální diagnóza** SCC penisu zahrnuje následující jednotky: erythroplasii Queyrat (Bowenovu chorobu glans penis), metastatický karcinom kůže, veruciformní xanthom a veruky. **Léčba** spinocelulárního

Obrázek 4. Stav po glansektomii



karcinomu penisu se liší dle klinického stadia. Zahrnuje radiační léčbu, terapii léky (lokálními a systémovými) a chirurgické zákroky, samotné nebo v kombinaci. K léčbě může být užít i laser. Protože zkušenosti s léčbou SCC penisu jsou limitované, existují kontroverze stran nejlepší metody léčby. Radioterapie není vhodná u verukózního karcinomu, protože může způsobit anaplastické změny a metastázy (11). Systémová léčba je užívána u závažných případů, především při přítomnosti metastáz. Chirurgické procedury jsou následující: lokální excize, circumcize, glansektomie, parciální penektomie, totální penektomie a emaskulinizace. Poslední tři procedury by měly být provedeny zároveň s tříselnou nebo pánevní lymfadenektomií (12). Malé a povrchové léze na glandu nebo na těle penisu (menší než 2 cm) mohou být léčeny hlubokou klínovitou resekci s rozšířením okraje 2 cm proximálně za horní okraj léze (12, 13). Je přísně doporučeno odebrání mnohočetných vzorků k histologickému vyšetření ze spodiny a okrajů resekovaného materiálu. Při nedodržení adekvátních okrajů je incidence lokálních recidiv vysoká (40 %). Avšak lokální recidiva nemá vliv na dlouhodobé přežívání (14). Glansektomie má být provedena u verukózního karcinomu omezeném pouze na glans, (15) zatímco parciální penektomie je metodou volby pro tumory (SCC nebo verukózní karcinom) nízkého stadia (stadium I, T1–T2), které postihují většinu glandu nebo distální třetinu penisu (16). Totální penektomie je nezbytná, když je léze v proximální části penisu nebo když je tumor v pokročilém stadiu (stadium II–III, T3–T4) (17). Tříselná nebo pánevní lymfadenektomie je vzhledem k vysoké incidenci reaktivních uzlin nezbytná pouze, pokud jsou zvětšené a neregredovaly po adekvátní antibiotické léčbě (18). **Dispenzarizace.** Frekvence kontrol a metody vhodné pro periodické vyšetřování po léčbě jsou stále kontroverzní. Nejsou dostupné jednotné guideliny. Pokud u pacientů nebyla provedena profylaktická disekce lymfatických uzlin, je doporučené pečlivé sledování tříselných oblastí po dobu 3 let. Pacient má být sledován

měsíčně během prvního roku a po 2 měsících v následujících 2 letech. Je přísně doporučeno provádění pánevního a abdominálního CT skenu čtvrtletně. Pacienti s časnou diagnózou tumoru s příznivým stadiem a prognostickými rysy mohou být zřejmě sledováni méně přísně, než je uvedeno výše. **Prognóza.** Při absenci inguinálních metastáz pacienti s invazivním SCC penisu postižujícím glans nebo distální část penisu, kteří podstoupili adekvátní parciální amputaci penisu, mají poměr dlouhodobého přežití (long-term survival rate) 70–80%. Pacienti s postižením lymfatických uzlin mohou být ve 40–50% vyléčení po disekci lymfatických uzlin, zbývající umírají do 2–3 let (18). Tloušťka tumoru, hloubka invaze, stupeň buněčné diferenciacie primárního tumoru a přítomnost vaskulární a perineurální invaze byly identifikovány jako prediktory progresu rakoviny (19). Roli mohou hrát i genetické faktory, k upřesnění jejich významu je ale třeba provést další výzkumy. HPV infekce se nezdá mít negativní vliv na prognózu pacientů s invazivním SCC (20).

U našeho pacienta byl přítomný klinicky zjevný tumor. Přesná diagnóza byla stanovena histologickým vyšetřením. Pacient udával rychlou progresi a krátké trvání útvaru bez předchozí déle trvající léze. Klinicky byl ale při úvodním vyšetření v lokalizaci kontralaterálně k tumoru přítomný útvar upomínající lichen sclerosus, jehož přítomnost si pacient dle vlastního tvrzení neuvědomoval. Histologické vyšetření této léze diagnózu lichenu nepotvrdilo. Avšak při posledním biptickém vyšetření trhlínky a jejího okolí známky lichen sclerosus v excidovaném materiálu přítomny byly. Verukózní karcinom tedy nejspíše vznikl na základě preexistující kožní choroby (lichen sclerosus), předpokládáme její přítomnost i v místě prvotního tumoru. Pacient ji zřejmě vzhledem k nenápadnosti nezaregistroval. Stěr z ložiska na HPV byl negativní, pozitivita HPV není ale při vzniku verukózního tumoru podmínkou. Vznik tumoru ve věku 32 let a lokalizace tumoru na glandu penisu odpovídaly nejpravděpodobněji udávaným. Excize pouze tumorózní tkáně a nejbližšího okolí při prvním výkonu byla zvolena na přání pacienta vzhledem k jeho věku. Pacient byl upozorněn na možnost recidivy, ke které skutečně velmi brzy

(za 3 měsíce) došlo. Radikální operace (glansectomie) již vedla k dlouhodobější remisi (zatím 19 měsíců). Pacient je v souladu s doporučeními velmi pečlivě a pravidelně sledován klinicky i vyšetřením NMR. Prognóza by vzhledem k typu nádoru mohla být dobrá. Recidiva tumoru by neměla mít vliv na délku přežití.

Závěr

Tumory na penisu tvoří závažný diagnostický a terapeutický problém, hlavně pro jejich psychologické důsledky. Diagnóza může být opožděna, protože pacienti mají tendenci podceňovat časné asymptomatické léze a často vyhledávají lékařskou pomoc až v pokročilých stádiích choroby, kdy již není možný konzervativní chirurgický zákrok. Spinocelulární karcinom je nejčastější maligní nádor penisu. Verukózní karcinom je dobře diferencovaná varianta SCC uznávaná jako samostatná jednotka. SCC na genitálu vzniká de novo, z přesně definovaných útvarů či za jistých predispozičních podmínek. Léčba je vedena dle klinického stadia a histologického gradingu. Infekce HPV napomáhá vzniku tumoru, není však podmínkou jeho vzniku a neovlivňuje zřejmě prognózu. Prognóza SCC penisu není v pokročilých stádiích příznivá. Proto by měla být každá chorobná jednotka, která může vést ke vzniku SCC, řádně prošetřena a léčena. Pacienti s útvarem podezřelým z tumorózní malformace by měli být co nejdříve odesláni k provedení probatorní excize k potvrzení nebo vyloučení karcinomu. Další léčba a sledování je multioborové. V dermatologii je diagnóza spinocelulárního karcinomu penisu málo častá, je však nutno na ni vzhledem k její závažnosti myslet.

Literatura

1. Agarwal P, Sharma D. Autodestruction of penis due to carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(2): 220–222.
2. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 369–391; quiz 391–394.
3. Schwartz RA. Buschke-Loewenstein tumor: verrucous carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(4 Pt 1): 723–727.
4. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19(2): 247–256.
5. Chaux A, Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29(2): 67–71.

6. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; 159(4): 1211–1218.
7. Carver BS, Mata JA, Venable DD, Eastham JA. Squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective review of forty-five patients in northwest Louisiana. *South Med J* 2002; 95(8): 822–825.
8. Chaux A, Cubilla AL. Advances in the pathology of penile carcinomas. *Hum Pathol* 2012; 43(6): 771–789.
9. Leijte JA, Horenblas S. Shortcomings of the current TNM classification for penile carcinoma: time for a change? *World J Urol* 2009; 27(2): 151–154.
10. Al-Najar A, Alkatout I, Al-Sanabani S, Korda JB, Hegele A, Bolenz C, et al. External validation of the proposed T and N categories of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Urol* 2011 [Medline].
11. Guillet G, Foucher JM, Le Roy JP. [Spinocellular degeneration of an HPV 6 Buschke-Loewenstein tumor. Discussion of the concept of verrucous carcinoma]. *Ann Dermatol Venerol* 1988; 115(3): 339–343.
12. Čermák A, Partl D. Nádory penisu. *Terapie. In.: Dvořáček J, Babjuk M. Onkourologie. Galén, 2005: 453–455.*
13. Li P, Song N, Yin C, Zhang W, Li J, Hua L, et al. Glans-preserving surgery for superficial penile cancer. *J Androl* 2012; 33(3): 435–440.
14. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012; 188(3): 803–808.
15. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Loewenstein tumors of the penis. *Urology* 2001; 57(5): 966–969.
16. Davis JW, Schellhammer PF. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Loewenstein tumors of the penis. *BJU Int* 2001; 88(6): 647.
17. Das S. Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19(2): 277–282.
18. Loughlin KR. Surgical atlas. Surgical management of penile carcinoma: the inguinal nodes. *BJU Int* 2006; 97(5): 1125–1134.
19. Dai B, Ye DW, Kong YY, Yao XD, Zhang HL, Shen YJ. Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathological classification, tumor stage and depth of invasion. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1431–1435; discussion 1435.
20. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001; 91(12): 2315–2321.

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2014

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.
Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
znevoralova@atlas.cz

