

Zhubné nádory penisu – diagnostika a liečba

Malignant Tumors of the Penis – Diagnostics and Therapy

Mriňáková B.¹, Ondrušová M.², Švantnerová M.³, Ondruš D.¹

¹I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

²Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava

³Klinika radiačnej onkológie SZU a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Souhrn

Východiská: Zhubné nádory penisu patria medzi malignity s relatívne zriedkavým výskytom. V globálnom meradle tvoria v priemere 0,5–1 % všetkých nádorov u mužov, vyskytujú sa prevažne v staršom veku (> 65 rokov). Známa je rozdielna geografická distribúcia zhubných nádorov penisu. Vyšší výskyt sa pozoruje v menej vyspelých častiach sveta, najmä v južnej Amerike, v juhovýchodnej Ázii a niektorých oblastiach Afriky (> 2,0/100 000). Na Slovensku dochádza v poslednom období k vzostupu incidencie (1,1/100 000 v roku 2011). Mortalita je v posledných rokoch stabilizovaná na úrovni 0,3/100 000. Medzi dôležité rizikové faktory zhubných nádorov penisu patria sociálne a kultúrne zvyklosti, hygienické a náboženské praktiky. Významným rizikovým faktorom podieľajúcim sa na vzniku tejto malignity je nedostatočná hygiena predkožkového vaku, fimóza, infekcia ľudskými papillomavírusmi, sexuálna promiskuita, fajčenie, genitálne infekcie a nízka úroveň socioekonomického a vzdelanostného statusu. **Cieľ:** Predkladaný článok poskytuje prehľad patológie, symptomatológie, diagnostických prístupov, klasifikácie rozsahu ochorenia a liečebných postupov. Možnosti chirurgickej liečby primárneho nádoru závisia od rozsahu ochorenia (topická liečba, fotodynamická liečba, kryodeštrukcia, laserová fotokoagulácia, konzervatívna chirurgická liečba, najmä cirkumcizia až napokon radikálna liečba – amputácia penisu s perineálnou uretrotómiou). Významnou súčasťou manažmentu tejto malignity je chirurgická liečba metastáz v inguinálnych lymfatických uzlinách. Článok venuje väčšiu pozornosť nechirurgickým liečebným modalitám, najmä rádioterapii (externej i brachyterapii) a systémovej liečbe (chemoterapii i biologickej liečbe), ponúka prehľad indikácií a režimov v adjuvantnom, neoadjuvantnom i paliatívnom prístupe a konkomitantnej chemorádioterapii, s uvedením nežiadúcich účinkov liečby. **Záver:** Odporúča sa, aby sa pacienti so zhubnými nádormi penisu sústreďovali do centier, ktoré majú s diagnostikou a liečbou tohto ochorenia bohaté skúsenosti.

Kľúčové slová

karcinóm penisu – chirurgická liečba – rádioterapia – chemoterapia – biologická liečba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava, Slovensko
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 12. 11. 2018

Prijaté/Accepted: 12. 12. 2018

doi: 10.14735/amko201931

Summary

Background: Penile cancer belongs to group of relatively rare malignancies. It represents, on average, 0.5–1% of all tumours in males globally and occurs predominantly in older individuals (> 65 years). The geographical distribution of malignant cancer of the penis is reported. A higher incidence is observed in less developed parts of the world, particularly in South America, Southeast Asia, and some areas of Africa (> 2.0/100,000). In Slovakia, there has been a recent increase in incidence (1.1/100,000 in 2011). Mortality has stabilized at 0.3/100,000 in recent years. Significant risk factors for malignant cancers include social and cultural habits and hygienic and religious practices. Important risk factors are inadequate hygiene of the foreskin sac, phimosis, human papillomavirus infection, sexual promiscuity, smoking, genital infections, and a low socio-economic and educational status. **Purpose:** The present paper provides an overview of pathology, symptomatology, diagnostic approaches, and classification of the extent of the disease. Treatment of the primary tumour depends on the extent of the disease and includes topical treatment, photodynamic treatment, cryoablation, laser photocoagulation, conservative surgical treatment, especially circumcision, and even radical treatment – penile amputation with perineal urethrostomy. An important part of the management of this malignancy is surgical treatment of metastases in inguinal lymph nodes. The article devotes more attention to non-surgical treatment modalities, in particular radiotherapy (external and brachytherapy) and systemic therapy (chemotherapy and biologic therapy), offering an overview of the indications and regimens in the adjuvant, neoadjuvant and palliative approaches, with and without concomitant chemoradiotherapy, and describes possible adverse effects of the treatments. **Conclusion:** Patients with penile cancer should be concentrated in centres that have abundant experience in the diagnosis and treatment of this disease.

Key words

penile cancer – surgical treatment – radiotherapy – chemotherapy – biologic therapy

Epidemiológia

Zhubné nádory (ZN) penisu patria medzi malignity s relatívne zriedkavým výskytom. V globálnom meradle tvoria v priemere 0,5–1 % všetkých nádorov u mužov (približne 3 % zo všetkých nádorov urogenitálneho traktu) a vyskytujú sa prevažne v staršom veku (> 65 rokov). Známa je rozdielna geografická distribúcia ZN penisu. V Európe a Severnej Amerike väčšinou incidencia ZN penisu nepresahuje 1,0/100 000 mužov a v mnohých krajinách má incidencia tohto ochorenia klesajúci charakter, najmä pre lepšie hygienické návyky [1]. V USA je výskyt tejto malignity ovplyvnený rasou a etnikom, vyšší je u bielych Hispáncov (> 1,01/100 000) v porovnaní so severoamerickými Eskimákmi a Indiánmi (0,7/100 000) a Afroameričanmi (0,51/100 000), resp. bielymi ne-Hispáncami (0,51/100 000). Naproti tomu menej vyspelé časti sveta, ako Južná Amerika (napr. Brazília), Juhovýchodná Ázia (India) a niektoré oblasti Afriky (Malawi, Uganda), majú oveľa vyššiu incidencia ZN penisu (> 2,0/100 000) [2,3].

Najlepšie 5-ročné najlepšie prežívania (overall survival – OS) ZN penisu sa podľa štúdie EURO CARE-5 [4] zaznamenáva v škandinávskych krajinách, najmä v Nórsku (82,9 %) a Dánsku (82,3 %). Pod európskym priemerom (68,42 %) sú napr. pobaltské krajiny (Estónsko 63,98 %, Litva 60,62 % a Lotyšsko 55,63 %), ale aj Rakúsko (66,47 %),

Nemecko (65,58 %), ČR (64,6 %) a Poľsko (63,1 %). Najhoršie 5-ročné OS bolo v rokoch 1999–2007 zaznamenané v Slovenskej republike (50,26 %). OS v európskom priemere klesá so stúpajúcim vekom, z 80,67 % vo vekovej skupine < 44 rokov (najhoršie v SR – 50,45 %) na 62 % vo vekovej skupine > 75 rokov (najhoršie v SR – 32,76 %).

V SR sa v poslednom štatisticky spracovanom a publikovanom roku 2011 [5] registrovalo 43 novodiagnostikovaných prípadov ZN penisu, čo predstavovalo hrubú incidenciu (crude rates – CR) 1,6/100 000 a štandardizovanú (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu age standardized rates – world – ASR-W) 1,1/100 000. V danom roku tak ZN penisu predstavoval 0,3 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov. Výskyt tohto nádoru je v SR posledných 20 rokov stabilizovaný, najviac ochorenie sa manifestuje vo vekovej kategórii 65–69-ročných mužov, pričom vo veku < 45 rokov sa vyskytuje zriedkavo.

V predikciách incidencie ZN penisu na rok 2018 sa SR (CR 1,7/100 000; ASR-W 1,0/100 000) spolu s ČR (CR 2,4/100 000; ASR-W 1,2/100 000) zaraďuje medzi krajiny so strednými hodnotami incidencie karcinómu penisu [6], aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt.

V roku 2011 zomrelo v SR 13 mužov so ZN penisu, čo predstavuje CR mortalitu 0,5/100 000 a ASR-W morta-

litu 0,3/100 000. Celkovo sa ZN penisu v danom roku podieľal 0,2 % na všetkých úmrtiach na ZN u mužov [5].

V roku 2011 sa 46,5 % prípadov ZN penisu (n = 20) diagnostikovalo v I. klinickom štádiu, 30,2 % (n = 13) v II. klinickom štádiu, 14,0 % (n = 6) v III. klinickom štádiu a 4,65 % (n = 2) pacientov vo IV. klinickom štádiu. Podiel nezatriedených klinických štádií predstavoval 4,65 % (n = 2) [5].

V poslednom štatisticky uzatvorenom a publikovanom roku 2017 (oficiálna štatistika príčin smrti) zomrelo v SR so ZN penisu 12 mužov (CR mortalita 0,5/100 000, ASR-W 0,3/100 000) [7].

Etiológia a rizikové faktory

Medzi dôležité rizikové faktory ZN penisu patria sociálne a kultúrne zvyklosti, hygienické a náboženské praktiky. Významným faktorom pri vzniku ZN penisu je nedostatočná hygiena predkožkového vaku. Pod predkožkou sa hromadí belavá hmota (smegma), ktorá vzniká ako vedľajší produkt pôsobenia baktérií na odlúčené bunky sliznice. Pri nedostatočnej osobnej hygieny sa smegma z predkožkového vaku pravidelne neodstraňuje, čo spôsobuje iritáciu žaluďa a predkožky. V uzatvorenom prostredí prepuciálneho vaku dochádza potom k chronickému zápalu (balanopostitída), čo môže viesť k rozvoju nádoru glansu penisu alebo predkožky [8,9]. Muži so zúženou predkožkou (fimózou),

ktorú nemožno pretiahnuť cez žalud, a tak ho obnažiť a umožniť jeho umytie, majú zvýšené riziko ZN penisu. Karcinóm penisu je zriedkavý v komunitách s obriezku novorodencov alebo pred pubertou (židia, moslimovia). Včasná circumcizia znižuje výrazne riziko vzniku karcinómu penisu. Obriezka realizovaná v neskoršom veku už nemá proktívny vplyv voči vzniku karcinómu penisu.

Na vzniku karcinómu penisu sa môže podieľať aj infekcia ľudským papillomavírusom (human papilloma virus – HPV), najčastejšie kmeňom HPV-16 a HPV-18. Vírus HPV je extrémne rozšírený v modernej civilizácii a prenáša sa predovšetkým pohlavným stykom. Výskyt tejto infekcie v populácii je priamo úmerný počtu sexuálnych partnerov jednotlivcov. Preto sexuálna promiskuita zvyšuje riziko vzniku nielen karcinómu penisu u mužov, ale aj karcinómu cervixu u ich partneriek. Väčšina infekcií HPV je asymptomatická. To či dôjde ku klinickej manifestácii, závisí od imunitného systému človeka. S pribúdajúcim vekom klesá eliminačná schopnosť imunitného systému, a tým sa zvyšuje riziko manifestácie vírusovej infekcie.

Medzi časté infekcie v genitálnej oblasti, najmä v miestach so zvýšenou vlhkosťou, v oblasti predkožky, sulcus coronarius glansu, patria exofytické lézie – condylomata accuminata. Tie môžu spontánne ustúpiť, ale aj mať tendenciu k deštruktívnemu rastu a k malígnemu zvratu. Prekancerózy označované jako Queyratova erytroplázia, Bowenova choroba, Pagetova choroba, giant condylomata (Buschke-Lowenstein), balanitis xerotica obliterans (lichen sclerosus) sa asi v jednej tretine zvrhnú v invazívny spinocelulárny karcinóm [10]. Za rizikový faktor ZN penisu sa považuje aj fajčenie a nízka úroveň socioekonomického a vzdelanostného statusu [2,11].

Patológia

Väčšinu ZN penisu predstavujú podľa WHO klasifikácie [12] epitelové tumory a z nich sú najčastejšie skvamocelulárne karcinómy (squamous cell carcinoma – SCC). Tieto sú ďalej rozdelené podľa klinicko-patologických odlišností a vzťahu k infekcii HPV. K podtypom SCC

bez vzťahu k HPV infekcii patrí najmä bežný typ SCC a z ostatných sú to pseudohyperplastický, pseudoglandulárny, verukózný, carcinoma cuniculatum, papilárny, adenoskvamózny a sarkomatoidný SCC.

V skupine SCC so vzťahom k HPV patria najmä bazaloidný a bradavčitý (kondylomatózny) SCC. Zriedkavejšími podtypmi sú zmiešané bradavčito-bazaloidné, papilárno-bazaloidné, ako aj SCC podobný lymfoepiteliómu a medulárny SCC [12,13].

Najvýznamnejšou prekursorovou léziou je penilná intraepitelová neoplázia (PeIN), ktorá predstavuje dysplastické zmeny epitelu pri intaktnej bazálnej membráne. Ak PeIN nie je spojená s HPV infekciou, tak je označovaná ako diferencovaná PeIN, ak ide o dyspláziu navodenú HPV infekciou, tak ide o bradavčitú alebo bazaloidnú, resp. zmiešanú formu PeIN [12,13].

Klinický obraz

Ochorenie sa zvyčajne začína začervenaním na vnútornom liste predkožky alebo na glanse penisu alebo objavením sa tuhých bledých lézií. Stratou povrchového krytu sa slizničná lézia mení na vredovitú, secerujúcu léziu. Lézia spočiatku rastie exofyticky do rôznych foriem karfiolovitých novotvarov tmavočervenej farby. Povrchové časti podliehajú neskôr nekrotickým zmenám a bakteriálnej superinfekcii, ktorá spôsobuje často odpudzujúci zápach. Spočiatku sú fascia Bucki a tunica albuginea prirodzenou bariérou infiltratívneho rastu nádoru, ale neskôr dochádza k prekonaniu tejto prekážky a nádor infiltruje do corpora cavernosa. ZN penisu metastazujú predovšetkým lymfatickou cestou do oblasti povrchových ingvinálnych lymfatických uzlín (LU). Tu býva najprv postihnutá sentinelová Cabanasova LU. Ďalej môžu byť postihnuté hlboké ingvinálne LU a panvové LU, ktoré patria už k extraregionálnym LU. Metastázy hematologickou cestou sú veľmi vzácne. Vyskytujú sa najmä v pečeni, pľúcach a zriedkavo v mozgu [2,11].

Diagnostika

Diagnostika karcinómu penisu spravidla nerobí ťažkosti. V prípadoch, keď fimóza

maskuje pravý charakter ochorenia, treba urobiť incíziu predkožky a podozrívny nález dostať pod kontrolu zraku. Základom je fyzikálne vyšetrenie – palpácia, ktorá umožňuje určiť lokálny rozsah primárneho nádoru. Pred vlastnou liečbou treba získať informácie o jeho ohraničení. Ultrasonografické vyšetrenie poskytuje informáciu o infiltrácii corpora cavernosa, podobne vyšetrenie magnetickou rezonanciou s arteficiálnou erekciou, resp. kavernozografia [2,11]. Súčasťou fyzikálneho vyšetrenia je dôkladná palpácia ingvinálnych LU.

Ak sú ingvinálne LU nepalpateľné, benefit neprináša žiadna zobrazovacia metóda, treba sa riadiť patologickými rizikovými faktormi – lymfovaskulárna invázia, vyššie pT štádium primárneho nádoru a vyšší grade. Prítomnosť týchto faktorov supponuje prítomnosť metastáz v LU. Nádory v štádiu pTa/pTis s nízkym grade majú nízke riziko lymfatického šírenia, naopak nádory v štádiu pT1G3 sú vysokorizikové pre mikroskopické metastázy v regionálnych LU.

U pacientov s klinicky normálnymi ingvinálnymi LU možno odporučiť tri postupy – surveillance (prísny dohľad), tzv. invazívny uzlinový staging alebo radikálnu ingvinálnu lymfadenektómiu. Invazívny nodálny staging pozostáva buď z dynamickej biopsie sentinelovej LU alebo z modifikovanej lymfadenektómie [2].

Palpačne zväčšené ingvinálne LU sú vysoko suspektné pre metastázy. Zobrazovacie metódy výpočtová tomografia (computed tomography – CT) a pozitronová emisná tomografia (PET)/CT majú takmer 100% senzitivitu a špecificitu pre prítomnosť metastáz v LU.

Vyšetrovanie za účelom diagnostiky vzdialených metastáz sa odporúča u pacientov s pozitívnymi LU. Odporúča sa najmä CT brucha a panvy. CT hrudníka je senzitivnejšie ako klasická röntgenová (RTG) snímka pľúc. Možné je tiež použiť celotelové PET/CT s fluor-2-deoxy-L-glukózou (FDG) na identifikáciu metastáz v panvových LU a vzdialených metastáz [2,11].

Klasifikácia

Predpokladom optimálnej liečby ZN penisu je exaktné určenie rozsahu ochorenia.

renia (staging). Významným klasifikačným systémom, ktorý prekonal niekoľko novelizácií je TNM (tumor, node, metastasis) systém [14] a klinická klasifikácia. TNM klasifikácia sa používa pre karcinómy penisu. Ochorenie by malo byť histologicky potvrdené. Rozdelenie do štádií je založené na určení anatomickeho rozsahu ochorenia. Anatomické sublokálne sú predkožka (preputium) (C60.0), žalud' (glans penis) (C60.1) a telo penisu (corpus penis) (C60.2).

Liečba

Topická liečba

Topická liečba malých a povrchových karcinómov penisu spočíva aj v použití masti 5-fluorouracil (5-FU) 5% alebo dermálneho krému imiquimod 5% [15].

Fotodynamická liečba

Metóda spočíva v topickej aplikácii senzibilizátora s následnou expozíciou červenému svetlu. Na léziu sa aplikuje topická fotosenzibilizujúca látka – kyselina aminolevulová 20% alebo metyl levulinát 16% krém. Následne sa lézia pokryje adhezívnym okluzívnym obvazom na 3 hod. Potom sa po lokálnej anestézii aplikuje na léziu penisu červené svetlo (spektrum 57–730 nm) pomocou PDT (fotodynamická terapia) lampy [2,11,15–17].

Kryodeštrukcia, elektrokauterizácia, laserová fotokoagulácia

Tieto metódy sú založené na tepelnej deštrukcii lézie. Zásadnou výhodou je zachovanie glansu penisu. Nevýhodou je, že sa nedá predikovať hĺbka ošetrenia, hojenie je prolongované. K liečbe možno použiť aj plynový CO₂ laser, výkon sa robí za peniskopickej kontroly (mikroskopické zväčšenie 10–16×). V prvej fáze sa tumor laserom exciduje do hĺbky 2–2,5 mm a vzorka sa histologicky vyšetrí, nasleduje ošetrovanie okrajov. Pri štádiu Tis a T1 sa po aplikácii CO₂ laseru popisuje recidíva v priebehu 10 rokov u 17,5 % pacientov. Pri použití Nd:YAG laseru sa popisuje lokálna recidíva u 42 % pacientov. Na liečbu plošných lézií je možné použiť aj Er:YAG laser, ktorý vedie k termálnemu poškodeniu len v úrovni epidermis a v hornej vrstve dermis s následnou rýchlou reepitelizáciou [2,11,16].

Konzervatívna chirurgická liečba

Konzervatívna chirurgická liečba je indikovaná pri povrchových penilných léziách. Základom chirurgickej liečby je obriezka (circumcizia), pri ktorej sa odstraňuje predkožka s nádorom. Bezpečnostný chirurgický okraj má byť široký ≥ 2 cm. Voľba rozsahu operácie záleží na lokálnom rozsahu nádoru a vlastnej veľkosti penisu. V súčasnosti je najčastejším typom chirurgickej liečby primárneho invazívneho karcinomu penisu parciálna amputácia penisu, resp. glansektómia s 2-cm bezpečnostným okrajom. Vo väčšine prípadov má táto operácia výborné výsledky v zmysle dosiahnutia kompletnej remisie. Po operáciách môžu pacienti močiť postojacky a zachováva sa aj možnosť pohlavného styku [2,11,15,16].

Radikálna chirurgická liečba

Pri pokročilejších klinických štádiách (T3–4), keď veľkosť a lokalizácia nádoru nedovoľuje zachovanie dostatočne dlhého pahýľa penisu umožňujúceho močenie postojacky, sa vyžaduje radikálna amputácia penisu s perineálnou uretostómiou (vyústenie uretry na hrádzi), event. s tzv. emaskulinizáciou (totálna amputácia penisu s obojstrannou orchiektómiou a resekcíou kože skróta s perineálnou uretostómiou [2,11,15,18].

Chirurgická liečba metastáz v inguinálnych LU spočíva v modifikovanej alebo radikálnej inguinálnej, event. panvovej lymfadenektómii [2,11,15]. Inguinálna lymfadenektómia môže nasledovať podľa liečebnej odpovede po kombinovanej neoadjuvantnej rádiochemoterapii (RT-CHT) pre fixovaný paket LU [17].

Rádioterapia

Rádioterapia (RT) v liečbe ZN penisu patrí v súčasnosti k štandardným liečebným metódam. Dostupné usmernenia pre liečbu ZN penisu RT boli získané zo sérií inštitucionálnych skúseností a retrospektívnych poznatkov, ako i z klinickej praxe a dôkazov liečby SCC ostatných orgánových lokalít. Nateraz nie sú dostupné výsledky prospektívnych štúdií, ktoré by preukázali nadradenosť jednej z liečebných modalít. Výber vhodnej liečebnej stratégie sa riadi dostupnými možnosťami a v neposlednom rade

i preferenciou pacienta. Použitie nových radiačných techník a optimalizácia frakcionácie prispeli k dosiahnutiu výbornej lokálnej kontroly vo včasných štádiách tohto ochorenia, výsledky sú porovnateľné s chirurgickou liečebnou modalitou. Zásadnou výhodou RT je schopnosť zachovať funkčný orgán až v 70 % prípadov [19] a dosiahnuť lepšiu kvalitu života a dobrý psychosexuálny status pacienta. Lokálne recidívy po externej RT (EXRT) sú častejšie (20–25 %) ako po amputačných výkonoch na penise či brachyterapii (BRT). Riešením prípadného lokálneho zlyhania po RT bez nepriaznivého efektu na OS a chorobu zostáva záchranná (salvage) chirurgická resekcija s možnou novou lokálnou kontrolou až v 85 % prípadov [20]. Pri karcinóme penisu sa metastatické šírenie choroby uskutočňuje postupne prostredníctvom lymfatického systému a predchádza progresii systémovej. Najdôležitejším prognostickým ukazovateľom dlhodobého prežívania je prítomnosť a rozsah postihnutia regionálnych LU, najmä inguinálnych [21]. Súčasné smernice stratifikujú pacientov podľa rizika postihnutia LU na základe prediktívnych faktorov – vysokého gradingu, lymfovaskulárnej propagácie a hĺbky invázie [21,22]. Na rozdiel od iných lokalít SCC profylaktické ožiarenie klinicky negatívnych LU pri karcinóme penisu nie je široko zaužívané. Argumenty proti hovoria o vzniku postradiačnej fibrózy a zmien s následným sťažným a nespolahlivým sledovaním tejto oblasti. Niektoré práce dokumentujú prínos profylaktickej RT na oblasť LU v dosiahnutí regionálnej kontroly, avšak lymfadenektómia zostáva stále kľúčovým aspektom liečby u vysokého rizika [2]. RT možno aplikovať na primárny tumor a regionálne LU – inguinálne a pelvické. Pre lokalizované nádory s vysokým rizikom postihnutia LU možno zvážiť kombináciu RT na primárny tumor s chirurgickým staginom choroby v oblasti LU. U lokoregionálne pokročilých tumorov hranične operabilných po konzultácii s chirurgom možno indikovať neoadjuvantne kombinovanú RT a chemoterapiu (CHT) s cieľom dosiahnutia downstagingu a resekability uzlinových metastáz. U inoperabilných nálezov kombinácia RT-CHT

predstavuje definitívnu liečebnú stratégiu [17]. Indikácie pre postoperačnú RT sú identické ako u SCC iných lokalít – tesný alebo pozitívny resekčný okraj, viacpočetné postihnutie LU a údaj o extrakapsulárnom šírení.

Na ožiarenie primárneho tumoru možno využiť EXRT alebo BRT, kedy sa rádioaktívny zdroj pomocou aplikátora zavádza priamo do nádoru alebo jeho tesnej blízkosti. BRT je určená skôr pre včasné lokalizované ochorenia v oblasti penisu, EXRT pre pokročilejšie štádiá a uzlinovú chorobu. V určitých prípadoch je vhodná kombinácia oboch modalít. Pred zahájením RT (EXRT i BRT) je nutné s časovým predstihom vykonať cirkumcízium, ktorá prináša niekoľko benefitov – odstráni sa časť nádorového tkaniva v prípade lokalizácie tumoru v oblasti predkožky, z technického hľadiska zjednodušuje následnú RT a eliminuje riziko vzniku možných akútnych a chronických komplikácií liečby žiarením (edém, fibróza, nekróza, sekundárne infekcie).

Externá rádioterapia

RT možno využiť i v liečbe tumorov štádia Tis (Queyratova erytroplázia, Bowenova choroba), neinvazívny verukózný karcinóm (Ta). Najčastejšie sa používa nízkovoltážna kontaktná RTG terapia. Frakcionácia a dávkovanie sa riadi obdobnými pravidlami ako liečba SCC kože ($15 \times 3,0$ Gy, $12 \times 4,0$ Gy).

EXRT ako orgán šetriaca modalita je indikovaná pre invazívny lokalizovaný karcinóm štádia T1–2N0, totálna dávka (total dose – TD) aplikovaná na tumor sa pohybuje v rozmedzí TD 65–70,0 Gy a je dodaná konvenčnou frakcionáciou na primárnu léziu s 2-cm lemom. Technické výzvy EXRT sa týkajú najmä zabezpečenia reprodukovateľnosti polohy penisu pri ožiarení. Veľmi malé nádory v oblasti žaluďa a predkožky (ktoré nie sú vhodné pre BRT) sa liečia ako kožné tumory. Na ožiarenie sa používa priame elektrónové pole s výrezom. Energia je volená tak, aby zabezpečila dávkové pokrytie v hĺbke pomocou 90% izodózy a 100% na povrchu kože. Pri tumoroch štádia T1–2N0 > 4 cm EXRT využívame megavoltové zdroje fotónového žiarenia o energii 4–6 MV (v minulosti zdroje

Co60). Penis sa vkladá alebo obaľuje do tkanivovo-ekvivalentného materiálu (bolusu), ktorý slúži k homogénemu ožiareniu objemu penisu a oddeľuje ho od suprapubickej oblasti a skróta. V minulosti používané bolusy z parafínu sa nahradili transparentnými materiálmi, ktoré umožňujú dennú vizuálnu kontrolu pozície penisu v boluse. Alternatívou je ožiarenie v pronačnej polohe s penisom suspendovaným vo vodnom kúpeli. V závislosti od rozsahu a objemu lézie sa ožaruje časť penisu alebo celý penis technikou dvoch protifľahých polí do TD 65–70 Gy. Možno zvážiť i ožiarenie oblasti ingvinálnych a panvových LU do TD 45–50,4 Gy s pridaním CHT. Pri plánovaní liečby nádorový objem (gross tumor volume – GTV) predstavuje rozsah primárneho nádoru, klinický cieľový objem (clinical target volume – CTV) zahŕňa celú hrúbku penisu a je vymedzený prídavným 1-cm lemom proximálne a distálne za hranicu nádoru. Plánovací cieľový objem (planning target volume – PTV) tvorí CTV a ďalší 1-cm lem na pokrytie nepresností denného nastavenia.

Pacienti so ZN penisu štádia T3–4 alebo N+ (chirurgicky neresekovateľné) sa majú podľa súčasných odporúčaní liečiť kombinovanou RT-CHT v prvom objeme do TD 45–50,4 Gy na oblasť celého penisu, panvových a bilaterálnych ingvinálnych LU s následným boostom na primárny tumor a oblasť masívnej lymfadenopatie s 2-cm lemom do TD 60–70,0 Gy. Preferovaný režim CHT pre konkomitanciu je cisplatinový. Používa sa samostatne alebo v kombinácii s 5-FU. Zatiaľ čo dôkazy s priamou úrovňou I sa vyvíjajú, skúsenosti získané z iných anogenitálnych malignít podporujú použitie kombinovanej liečby. U kuratívnej RT sa používa 3-dimenzionálne (3D) plánovanie a 3D-konformné techniky zvyčajne z niekoľkých izocentrických polí s ohľadom na dávkovú distribúciu a limity na kritické orgány. Nové radiačné techniky s použitím modulovanej RT prinášajú nižšiu toxicitu na centrálné panvové orgány (močový mechúr a rektum) a preto sa odporúčajú v prípade neoadjuvantného prístupu a snahy o downstaging uzlinovej choroby N+ (chirurgicky hranične resekovateľné).

Pooperačná (adjuvantná) EXRT je indikovaná po penektómii na oblasť reziduálnej choroby a jazvy pri R1 resekcii (mikroskopické rezíduum) v TD 45–60,0 Gy, pri R2 resekcii (makroskopické rezíduum) sa indikácia RT riadi ako pri neresekovateľnej chorobe T3–4 alebo N+. Pooperačná EXRT na oblasť ingvinálnych a/alebo panvových LU sa odporúča pri pN2–3 chorobe v dávke TD 45–50,4 Gy. Na oblasť LU a arey s extrakapsulárnym šírením možno dávky navýšiť prostredníctvom boost do TD 65–70,0 Gy. Panvové LU by sa mali zavazť do ožiareného objemu vždy, pokiaľ nie je známy ich patologický staging. Adjuvantná RT na oblasť bilaterálnych ingvinálnych a pelvických LU je vhodná i v prípade neadekvátnej lymfadenektómie.

Brachyterapia

BRT ako vysoko konformná radiačná technika bola zavedená do liečby karcinómu penisu v 80. rokoch minulého storočia. Prvé skúsenosti sa týkali BRT s nízkym dávkovým príkonom (low-dose rate – LDR) 0,4–2,0 Gy/hod a manuálnym afterloadingom s irídióvymi drôťkami (Ir-192). Celková dávka 65,0 Gy sa aplikovala kontinuálne v 6–7 dňoch. Renesanciu prinieslo zavádzanie neaktívnych aplikátorov do nádorového ložiska, vypracovanie nových dozimetrických pravidiel (Parížsky systém) a neskôr automatický afterloading. V súčasnosti sa preferuje vývoj smerom k vysokému dávkovému príkonu (high dose rate – HDR) BRT s Ir192 s HDR > 12 Gy/hod. Okrem vyššieho stupňa radiačnej bezpečnosti, kratšieho ožarovacieho času umožňuje táto technika lepšiu optimalizáciu dávky. Nevýhodou je zúženie terapeutického intervalu, rozdielu medzi kuratívnu dávkou a dávkou vyvolávajúcou radiačné komplikácie [23]. Vzhľadom na nový trend literárne dáta o HDR BRT karcinómu penisu nie sú dostatočné, známe sú publikované výsledky len z niekoľkých pracovísk s malým súborom pacientov. BRT podľa odporúčaní ESTRO 2013 (European Society for Radiotherapy and Oncology) [24] by sa mala ponúknuť pacientom s tumorom štádia T1,T2 a u vybraných T3 pri splnení nasledujúcich kritérií – tumor lokalizovaný v oblasti glans penis nepresahujúci sul-

cus coronarius, veľkosti < 4 cm, s predpokladanou hĺbkou invázie < 1 cm. Grading tumoru nie je vylučujúcim faktorom pre BRT [25].

Podľa lokalizácie a hĺbky invázie nádoru sa BRT aplikuje ako muláž – vhodná je pre povrchové a dobre ohraničené tumory s inváziou do hĺbky $\leq 0,5$ cm; intersticiálna BRT – pri nej sa v celkovej anestézii zavádzajú tenké kovové alebo plastické duté ihly/katétre priamo do objemu nádoru a tela penisu.

Cieľový objem pre BRT predstavuje samotný tumor – GTV s lemom 0,5–1 cm. Muláž sa vykonáva buď pomocou individuálnej muláže s plastickými katétami umiestnenými podľa nádorovej topografie alebo pomocou dvoch cylindrov, kedy vnútorný je navlečený na penis a vo vonkajšom sú umiestnené zdroje Ir 192. Významným ukazovateľom dodržania dávkovej homogenity pri plánovaní BRT je V125 (percento cieľového objemu, ktoré obdrží 125 % predpísanej dávky), hodnota by mala byť < 40 % a V150 < 20 %. Dávkovo objemové constraints pre uretru so snahou zníženia rizika striktúry uretry sú V115 ≤ 10 % a V90 < 95 % objemu [24]. BRT s vysokým dávkovým príkonom je aplikovaná hyperfrakcionovane – 2× denne s odstupom > 6 hod medzi jednotlivými frakciami (čas potrebný na reparáciu zdravých tkanív). Odporúča sa podať > 10 frakcií (14–15) počas 9–10 dní s jednotlivou dávkou na frakciu 3,0 Gy. Celková aplikovaná dávka žiarenia BRT musí byť ekvivalentná dávke 60,0–70,0 Gy štandardnej frakcionácie. Riziko vzniku komplikácií koreluje s dávkou, liečeným objemom a dávkovým príkonom [26]. Metaanalýza Hasana et al [27] porovnávala liečebné výsledky dosiahnuté penektómiou (1 505 pacientov) a BRT (673 pacientov). BRT sa u 74 % pacientov dosiahlo zachovanie orgánu, 5-ročné OS pacientov bolo porovnateľné (80 % po chirurgii a 79 % po BRT) a dosiahnutá lokálna kontrola 86 vs. 84 %. Z publikovaných dát [20] je miera zachovania penisu po BRT vyššia ako po EXRT, no kandidáti pre BRT sú selektovanejšie.

Existuje veľmi málo dát dokumentujúcich kvalitu života pacientov po RT. Informácie sú získavané retrospektívne od liečených pacientov na základe dotazní-

kových odpovedí. V niekoľkých publikovaných prácach autori hodnotili dva aspekty sexuálnej funkcie po aplikovanej BRT – erektilnú dysfunkciu a samotný mužský genitál (jeho vzhľad a veľkosť). V posudzovaní kvality života sa sústredili na prítomnosť bolesti a nepohodlia pri močení, intenzitu prúdu moču a nutnosť samokatetrizácie. Závěry dokumentovali minimálny alebo žiadny vplyv BRT na zachovanie sexuálnych schopností [28,29]. Limitáciou zistení je chýbanie východiskových dát a nezávislých kohort.

Paliatívna rádioterapia

Paliatívna RT sa individuálne zvažuje u inkurabilných lokálne pokročilých ZN penisu a v štádiu s vzdialenými metastázami (kostnými, mozgovými). Paliatívnu RT možno indikovať aj v prípade metastatického postihnutia penisu iným solídny tumorom (karcinóm prostaty, konečníka), ktoré sa obvyčajne prejavuje bolestivým priapizmom. Pri správnej indikácii paliatívna RT môže významne redukovať symptómy choroby a metastáz. Používajú sa jednoduché techniky, dávka a frakcionácia sú modifikované podľa klinického stavu pacienta. Uprednostňujú sa kratšie hypofrakcionované režimy (10 × 3,0 Gy, 5 × 4,0 Gy), nezriedka i jednorazové ožiarenie (1 × 8,0 Gy).

Nežiaduce účinky rádioterapie

K najčastejším akútnym komplikáciám po RT patria kožné a slizničné reakcie, najmä erytém a vlhká deskvamácia, ktoré vedú k dočasnému diskomfortu pacienta. Pri ožiarení regionálnych LU sa môže vyskytnúť radiačná cystitída a proktitída. Edém a fibróza podkožia v inguinálnej oblasti, fibróza veľkých ciev môžu následne spôsobiť lymfedém dolných končatín. K chronickým nezávažným ireverzibilným účinkom možno zaradiť teleangiektázie, atrofii a depigmentáciu kože penisu. Komplikácie po intersticiálnej BRT sa vyskytujú u 20–30 % pacientov. Vlhká deskvamácia môže byť komplikovaná infekciou močových ciest. Úplné odoznenie možno očakávať do 2–3 mesiacov po liečbe, ale u pacientov s pridruženou komorbiditou (diabetes, vaskulárne ochorenia) je hojenie dlhšie. K neskorým komplikáciám po

BRT patria striktúra uretry, nehojace sa ulcerácie a nekróza mäkkých tkanív penisu. Striktúra uretry je dokumentovaná u 9–45 % pacientov a vzniká do 3 rokov po liečbe [30,31]. V > 90 % prípadov sa úspešne rieši dilatáciou, plastika alebo chirurgická rekonštrukcia uretry je potrebná zriedkavo.

Riziko vzniku nehojajúcich sa ulcerácií je spojené s použitím dávok > 65 Gy, väčším liečeným objemom > 22 cm³ a s dávkovým príkonom > 0,6 Gy/h [14]. Nehojace sa ulcerácie, po zlyhaní konzervatívnej terapie, možno ovplyvniť hyperbarickou oxygenoterapiou. Výskyt nekrózy penisu sa udáva 10–20 %.

Systémová liečba

Karcinóm penisu s masívnym metastázovaním do LU alebo systémovým metastatickým rozsevom je prakticky inkurabilné ochorenie. Úspešná liečba uzlinových metastáz je radikálna chirurgická resekcia doplnená u niektorých pacientov o RT a CHT. Vzhľadom na nízku incidenciu tohto ochorenia nie sú k dispozícii údaje o použití CHT z randomizovaných prospektívnych klinických štúdií. Dostupné údaje sú z retrospektívnych hodnotení malých súborov pacientov. Odpoveď na monoterapiu cisplatinou (cis-diamminedichloroplatinum –cDDP), bleomycinom (BLM) či metotrexátom (MTX) je v súboroch s malým počtom pacientov (4–15 pacientov) variabilná [32].

V posledných dekádach sú preferované skôr kombinované režimy s vyššou efektivitou, či už na báze spomínaných cytostatík, prípadne 5-FU, vinkristinu a z novších napr. taxánov a ifosfamidu (IFO). Z pohľadu liečebnej stratégie sa CHT najviac využíva v neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe. U neresekovateľných pacientov v IV. štádiu ochorenia bez prítomnosti vzdialených metastáz je iba veľmi zriedkavo možné dosiahnuť pomocou CHT kompletnú remisiu ochorenia [33]. Rovnako ako za prítomnosti vzdialených metastáz má liečba paliatívny charakter a je ňou možné dosiahnuť časovo obmedzené parciálne remisie ochorenia.

Neoadjuvantná chemoterapia

Neoadjuvantná CHT sa podáva s cieľom downtagingu najmä u pacientov s roz-

siahlym postihnutím LU pred definitívnu liečbou, ktorou je chirurgický zákrok alebo RT. Aktuálne nie sú jednoznačne stanovené kritériá výberu pacientov a indikácia neoadjuvantnej liečby je individuálna, na základe posúdenia rizikosti operačného riešenia a očakávaní pacienta. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a The European Association of Urology (EAU) odporúčajú podanie neoadjuvantnej liečby u pacientov s cN3 bulky postihnutím LU. Potvrdenie metastatického postihnutia LU sa vykonáva tenkoihlovou biopsiou, prípadne diagnostickou exstirpáciou LU.

Jednou z najväčších publikovaných štúdií bola štúdia fázy II s použitím paclitaxelu 175 mg/m² deň 1 a IFO 1200 mg/m² deň 1 a 2 a cDDP 25 mg/m² deň 1–3 (TIP) každé 3 týždne, celkovo štyri cykly. V klinickej štúdii fázy II s 30 pacientmi s N2 alebo N3M0 sa dosiahla objektívna liečebná odpoveď u 50 % pacientov [34]. V štúdiu sa dosiahli 3 kompletne a 12 parciálnych remisí (z 30 pacientov), čiže 50 % objektívnych odpovedí a ďalej 30 % stabilizácií. Chirurgické odstránenie metastáz podstúpilo 22 pacientov (73,3 %). Celkom 30 % pacientov dosiahlo dlhotrvajúcu remisiu s mediánom sledovania 36 mesiacov (14–59 mesiacov).

Ďalšou možnosťou v neoadjuvantnom podaní je kombinácia paclitaxelu 120 mg/m² deň 1, cDDP 50 mg/m² deň 1 a 2 s 5-FU 1 000 mg/m² deň 2–5. Odpoveď sa pozorovala u 5 zo 6 pacientov, pričom vedľajšie účinky neprekročili grade 2 [35].

Medzi ďalšie skúšané režimy patria TPF (kombinácia s docetaxelom), prípadne PF režim, ktoré nedosiahli výsledky predošlých a trojkombinácia BLM, MTX a cDDP.

Zatiaľ nie sú definované klinické ani histopatologické markery schopné predikovať odpoveď na neoadjuvantnú CHT. Pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú patologickú remisiu ochorenia po neoadjuvantnej liečbe nasledovanej operáciou majú najlepšiu prognózu. Pri hodnotení efektu neoadjuvantnej CHT sa ukazuje vhodné aj využitie PET s FDG [36].

Adjuvantná chemoterapia

Cieľom adjuvantnej CHT je znížiť riziko relapsu, najmä v prípade nálezu infiltra-

cie spádových LU, jej aplikácia sa zvažuje individuálne. Na základe odporúčaní EAU [35] sa adjuvantná CHT indikuje u pacientov s N2 postihnutím po kompletnom lokálnom odstránení nádoru a LU. Podkladom odporúčania bolo sledovanie pacientov s adjuvantnou liečbou (vinkristín, MTX, BLM) po inguinálnej lymfadenektómii, ktorí dosiahli signifikantne lepšie výsledky 5-ročného OS v porovnaní s historickou kontrolou (82 vs. 37 %). Výsledky naznačujú, že by CHT mohla byť vhodná aj u pacientov s N1 postihnutím, keďže sa v skupine s adjuvantnou liečbou nevyskytla ani jedna recidíva ochorenia [37]. Zatiaľ nie je definovaný preferovaný režim v adjuvantnom podaní. Kombinácia BLM, MTX a cDDP (režim BMP) nesie so sebou riziko značnej toxicity a nemáme k dispozícii údaje o priamom porovnaní efektivity režimov.

Paliatívna chemoterapia

Pacienti s diseminovaným ochorením majú krátke OS na úrovni približne 5 mesiacov. Výsledky CHT v paliatívnej liečbe nie sú uspokojivé a neprinášajú výraznejšie zlepšenie OS pacientov. Údaje o odporúčaných režimoch sú väčšinou z 90. rokov 20. storočia, chýba ucelenejšie hodnotenie efektivity jednotlivých kombinovaných režimov, ktoré nevieme spoľahlivo porovnať pri veľmi nízkom počte liečených pacientov. V nemeckej analýze sa uvádza až 18 rôznych chemoterapeutických režimov [38], pričom zjednodušene sú odpovede nízke a liečbu sprevádza značná toxicita.

Prvé údaje o efektivite CHT pochádzajú zo 70. rokov 20. storočia. V monoterapii sa využívala najmä cDDP, MTX a BLM. Pri variabilnej miere objektívnych odpovedí (0–27 %) sa popisovala pomerne výrazná toxicita, najmä pľúcna pri použití BLM. Jedinú kompletnú remisiu pri liečbe karcinómu penisu monoterapiou publikovali Garnick et al [39] pri liečbe vysokodávkovaným MTX.

V snahe o zvýšenie efektivity liečby sa od 90. rokov 20. storočia začali využívať kombinované režimy, hlavne dvoj- a trojkombinácie na báze platiny (najmä cDDP). Kombináciou 5-FU 1 000 mg/m² s cDDP 100 mg/m² v trojtýždňových interva-

loch sa podarilo dosiahnuť parciálnu remisiu u 2 z 8 pacientov. Ako najvýznamnejšia toxicita sa pozorovala sepsa, zhoršenie renálnych funkcií, nauzea a vracanie [40].

V roku 1991 sa publikovali údaje o odpovedi 10 zo 14 pacientov pri schéme cDDP 20 mg/m² deň 2–6, MTX 200 mg/m² deň 1 a 15 a BLM 10 mg/m² deň 2–6, ktorá bola ďalej známa ako Deixusov režim [41]. Spomínaný režim sa na dlhé obdobie stal štandardom liečby karcinómu penisu, uvedené výsledky sa však nepodarilo opätovne dosiahnuť. V klinickej praxi mala CHT na rozdiel od opísaných výsledkov závažnú toxicitu, vrátane úmrtí [32], preto sa ďalej nevnímala ako štandard a prípadné podanie treba starostlivo zvážiť.

Ďalším tripletovým režimom bola kombinácia vinkristínu 1 mg/m², BLM 15 mg/m² a MTX 30 mg/m² v týždňových intervaloch, napriek popisovanej efektivite režimu a dosiahnutí parciálnych remisí sa režim širšie nevyužíva pre značnú toxicitu [36,37].

Medzi skúšanými dvojkombináciami bol irinotecan 60 mg/m² s cDDP 80 mg/m² (EORTC protokol), liečba dosiahla sa odpoveď na úrovni 30,8 %, pričom dvaja pacienti dosiahli kompletnú remisiu ochorenia. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami stupňa 3 a 4 boli hnačky a neutropénia [42].

Kattan et al [43] liečili za 12 rokov celkovo 14 pacientov rôznymi kombináciami na báze cDDP, s 5-FU (4 pacienti), s MTX (3 pacienti), s MTX a BLM (4 pacienti), s adriamycinom (1 pacient), s BLM a vinblastinom (1 pacient) a s BLM a epirubicinom (1 pacient). Objektívna odpoveď sa pozorovala u 2 pacientov (15 %).

Po etablovaní taxánov v liečbe SCC rôznych lokalít sa v rokoch 2000–2010 publikovali viaceré práce o najmä efektivite kombinácií paclitaxelu s karboplatinou (CBDCA). Pri režime paclitaxel 75 mg/m² a CBDCA 3AUC sa podarilo dosiahnuť parciálne remisie ochorenia, výhodou bolo dobré znášanie režimu s priaznivým profilom nežiadúcich účinkov [44]. Pizzocaro et al [35] kombinovali paclitaxel 120 mg/m² deň 1 s 5-FU 1 000 mg/m² deň 2–5 a cDDP 50 mg/m² deň 1 a 2, s pozoruhodnými

výsledkami, kedy na liečbu odpovedalo až 5 zo 6 pacientov. Toxicita liečby nepresiahla grade 2. Medzi ďalšie skúšané kombinácie patrí triplet paclitaxel, cDDP a IFO [45].

Skúmané bolo aj intraarteriálne podanie (cDDP, MTX, BLM, mitomycin C) s cieľom dosiahnuť vysokú koncentráciu v mieste nádoru. Prínosom by mohla byť v liečbe lokálne pokročilého ochorenia a lokálnych relapsov [46,47].

O druhej línii paliatívnej liečby pri inefektívite prvej línie máme k dispozícii ešte menej údajov, ako maximálny efekt možno očakávať parciálnu remisiu s krátkym trvaním. Odporúča sa prihliadať na zloženie predchádzajúcej CHT, reziduálnu toxicitu a prípadné kumulatívne dávky cytostatík. Ako vhodná sa javí napr. monoterapia paclitaxelom 175 mg/m², s dosiahnutím mediánu prežívania bez progresie 11 týždňov a OS 23 týždňov [48]. V prípade dostupnosti je vhodné zvážiť liečbu biologikami, ktorá dokázala byť efektívna u pacientov predliečených CHT.

Biologická liečba

Pri obmedzenej efektívite systémovej liečby pri diagnóze karcinómu penisu sa skúšajú nové lieky. Overexpresia receptora pre epidermálny rastový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) sa pozorovala takmer univerzálne a koreluje s histopatologickým grade ochorenia, pričom mutácie *KRAS* a *ERCC1* sú vzácne [49]. V posledných rokoch sa realizovali prospektívne klinické štúdie s anti-EGFR cieľovou liečbou. Napríklad liečba cetuximabom u pacientov predliečených CHT dokázala predĺžiť OS na 29,6 týždňov (v porovnaní s historickým štandardom cDDP+BLM+MTX 28 mesiacov). Cetuximab sa skúšal v monoterapii alebo v kombinácii s cDDP, docetaxelom alebo s režimom TIP [49]. Kombinované režimy cetuximabu s CHT sa všeobecne dobre tolerujú, s výskytom akneiformného rashu na úrovni okolo 70 % pacientov a dosahujú vyšší počet objektívnych odpovedí (50 %), ako aj kompletných remisíí (10 %) [50]. Najmä kombinácia s TIP režimom sa javí ako veľmi perspektívna pri neoadjuvantnej liečbe [34]. Z podania cetuximabu (prípadne erlotinibu a gefitinibu) by mohli mať prospech aj

pacienti bez viscerálnych a kostných metastáz [50]. Známe sú aj odpovede na liečbu panitumumabom [51].

Angiogenéza je ďalším sľubným cieľom. V retrospektívnej štúdii so 6 pacientmi, ktorí progredovali na minimálne dvoch líniiach CHT, sa po podaní sorafenibu a sunitinibu dosiahla u 1 pacienta parciálna remisia a u 4 pacientov stabilizácia ochorenia, pričom bola potvrdená redukcia hustoty mikropilár a pokles indexu Ki67 [52].

Aktuálne prebiehajú klinické štúdie s imunoterapiou (napr. štúdia NCT 02834013 pre vzácne malignity), v ktorých sa skúša podanie nivolumabu a ipilimumabu [53]. Primárnym cieľom štúdií je dosiahnutie liečebných odpovedí. V ďalších aktuálnych štúdiách sa skúša liečba dacomitinibom [54]. Keďže prognóza pacientov s metastatickým ochorením je pri štandardnej liečbe infaustná a ide o zriedkavú diagnózu, pacientom je vhodné odporučiť zaradenie do klinických štúdií, ktoré by mohli priniesť novú nádej v liečbe ochorenia.

Sledovanie

Sledovanie (follow-up) pacientov prebieha v spolupráci radiačný onkológ, klinický onkológ, urológ. Sledovanie umožňuje včasnú odhalenie lokálnej alebo regionálnej recidívy ochorenia. Prvá kontrola by sa mala realizovať jeden mesiac od ukončenia RT. V časovom odstupe 18–24 mesiacov sa hodnotia chronické postradiačné nežiaduce účinky. Tradičnými vyšetovacími metódami sú aspekcia, palpácia a zobrazovacie diagnostické metódy, najmä ultrasonografické vyšetrenie a PET/CT vyšetrenie. Nakoľko sa takmer 75 % recidív objavuje počas prvých 2 rokov od diagnózy, indikuje sa v tomto období intenzívne sledovanie. Kontroly sa počas prvých 2 rokov odporúčajú v 3–6-mesačných intervaloch a potom v 6–12-mesačných intervaloch až do 5 rokov od stanovenia diagnózy. Potom sa sledovanie môže u dobre informovaných a motivovaných pacientov ukončiť, ale mali by ďalej pokračovať v samovyšetovaní [11].

Literatúra

1. Trabulsi EJ, Gomella LG. Cancer of the urethra and penis. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). DeVita,

Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins 2015: 981–987.

2. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol 2015; 67(1): 142–150. doi: 10.1016/j.euro.2014.10.017.

3. Bray F, Colombet M, Mery L et al (eds). Cancer incidence in five continents, Vol. XI. Lyon: IARC Scientific Publ 2017.

4. Trama A, Foschi R, Larrañaga N et al. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: results from EURO-CARE-5 study. Eur J Cancer 2015; 51(15): 2206–2216. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027.

5. Hlodáková V, Safaei-Diba C. (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava: NCZI 2018.

6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

7. Štatistický úrad SR. Obyvateľstvo a migrácia, príčiny smrti: nádory. Úmrtnostné tabuľky SR. [online]. Dostupné z: <http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/>.

8. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol 2000; 205 (Suppl): 189–193.

9. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity, and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85(1): 19–24.

10. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. World J Urol 2009; 27(2): 141–150. doi: 10.1007/s00345-008-0302-z.

11. Nagy V. Karcinóm penisu. In: Breza J et al (eds). Princípy chirurgie IV. Bratislava: Slovak Academic Press 2016: 269–282.

12. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC 2016.

13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 2016; 70(1): 93–105. doi: 10.1016/j.euro.2016.02.029.

14. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons 2017.

15. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S et al. Penile cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi115–vi124. doi: 10.1093/annonc/mdt286.

16. Hora M, Trávníček I, Kalusová K et al. Penis šetřící metody léčby nižších kategorií karcinomu penisu. Ces Urol 2014; 18(3): 199–202.

17. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology – penile cancer, version 2.2018. [online]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf.

18. Pešl M. Diagnostika a léčba karcinomu penisu. Urol praxi 2018; 19(4): 176–180.

19. Korezniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. Transl Androl Urol 2017; 6(5): 855–867. doi: 10.21037/tau.2017.07.02.

20. Stankušová H. Onkologická léčba karcinomu penisu z pohľadu radiačného onkologa. Ces Urol 2015; 19(1): 19–32.

21. Leone A, Diorio GJ, Pettaway C et al. Contemporary management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. Nat Rev Urol 2017; 14(6): 335–347. doi: 10.1038/nrurol.2017.47.

22. Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 4. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014.

23. Doležel M, Petera J, Odrážka K. Brachytherapie v léčbě karcinomu penisu. *Urol List* 2005; 3(4): 22–25.
24. Crook JM, Heie-Meder C, Demanes DJ et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curie-thérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013; 12(3): 191–198. doi: 10.1016/j.brachy.2013.01.167.
25. Crook J. The role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Curr Probl Cancer* 2015; 39(3): 158–165. doi: 10.1016/j.cupr.2015.03.007.
26. Pimenta A, Gutierrez C, Mosquera D et al. Penile brachytherapy – retrospective review of a single institution. *Brachytherapy* 2015; 14(4): 525–530. doi: 10.1016/j.brachy.2015.01.005.
27. Hasan S, Francis A, Hagenauer A et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 2015; 14(4): 517–524. doi: 10.1016/j.brachy.2015.03.008.
28. Gambachidze D, Lebacle C, Maroun P et al. Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy* 2018; 17(1): 221–226. doi: 10.1016/j.brachy.2017.09.006.
29. Delaunay B, Soh PN, Delannes M et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy* 2014; 13(4): 380–387. doi: 10.1016/j.brachy.2013.06.001.
30. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27(2): 189–196. doi: 10.1007/s00345-008-0309-5.
31. Crook J. Contemporary role of radiotherapy in the management of primary penile tumors and metastatic disease. *Urol Clin North Am* 2016; 43(4): 435–448. doi: 10.1016/j.ucl.2016.06.005.
32. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006; 98(6): 1225–1227. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06496.x.
33. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161(6): 1823–1825.
34. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28(24): 3851–3857. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5477.
35. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* 2010; 57(6): 1002–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.039.
36. Leijte JA, Kerst JM, Bais E et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52(2): 488–494. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.006.
37. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988; 27(6b): 823–824.
38. Protzel C, Ruppig S, Milerski S et al. The current state of the art of chemotherapy of penile cancer: results of a nationwide survey of German clinics. *Urologe A* 2009; 48(12): 1495–1498. doi: 10.1007/s00120-009-2108-z.
39. Garnick MB, Skarin AT, Steele GD Jr. Metastatic carcinoma of the penis: complete remission after high dose methotrexate chemotherapy. *J Urol* 1979; 122(2): 265–266.
40. Shammam FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147(3): 630–632.
41. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991; 146(5): 1284–1287.
42. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1304–1307. doi: 10.1093/annonc/mdn149.
43. Kattan J, Culine S, Droz JP et al. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 1993; 42(5): 559–562.
44. Joerger M, Warzinek T, Klaeser B et al. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. *Urology* 2004; 63(4): 778–780. doi: 10.1016/j.urol.2003.12.026.
45. Hakenberg OW, Protzel C. Chemotherapy in penile cancer. *Ther Adv Urol* 2012; 4(3): 133–138. doi: 10.1177/1756287212441235.
46. Huang XY, Kubota Y, Nakada T et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for penile carcinoma with deep inguinal lymph node metastasis. *Urol Int* 1999; 62(4): 245–248. doi: 10.1159/000030406.
47. Chiang PH, Chen CH, Shen YC. Intraarterial chemotherapy as the first-line therapy in penile cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(6): 1089–1094. doi: 10.1038/bjc.2014.394.
48. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1280–1284. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.028.
49. Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol* 2013; 24(5): 1179–1189. doi: 10.1093/annonc/mds635.
50. Carthon BC, Pettaway CA, Pagliaro LC et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014; 113(6): 871–877. doi: 10.1111/bju.12450.
51. Necchi A, Nicolai N, Coecchia M et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): e650–e652. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8367.
52. Zhu Y, Li H, Yao XD et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int* 2010; 85(3): 334–340. doi: 10.1159/000315432.
53. ClinicalTrials.gov. Nivolumab and ipilimumab in treating patients with rare tumors. U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834013>.
54. ClinicalTrials.gov. Dacomitinib (PF-0029 9804) in advanced/metastatic squamous cell carcinoma of the penis (HER-Uro01). U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728233>.