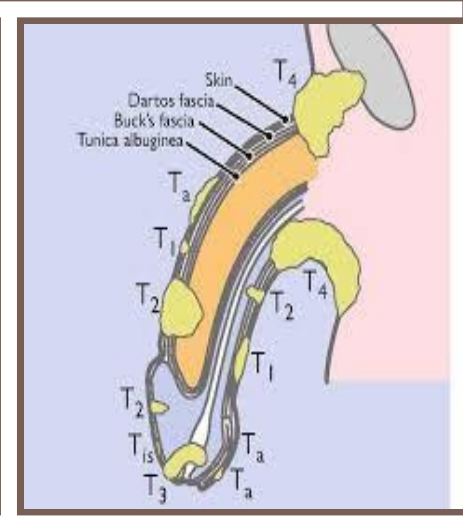


ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΕΟΥΣ



ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Α. Ζαρκαδούλιας , FEBU

Επιμελητής Β΄

Ουρολογική Κλινική Γ.Ν. Καβάλας

Τετάρτη 19 Νοεμβρίου 2014

Ορισμός

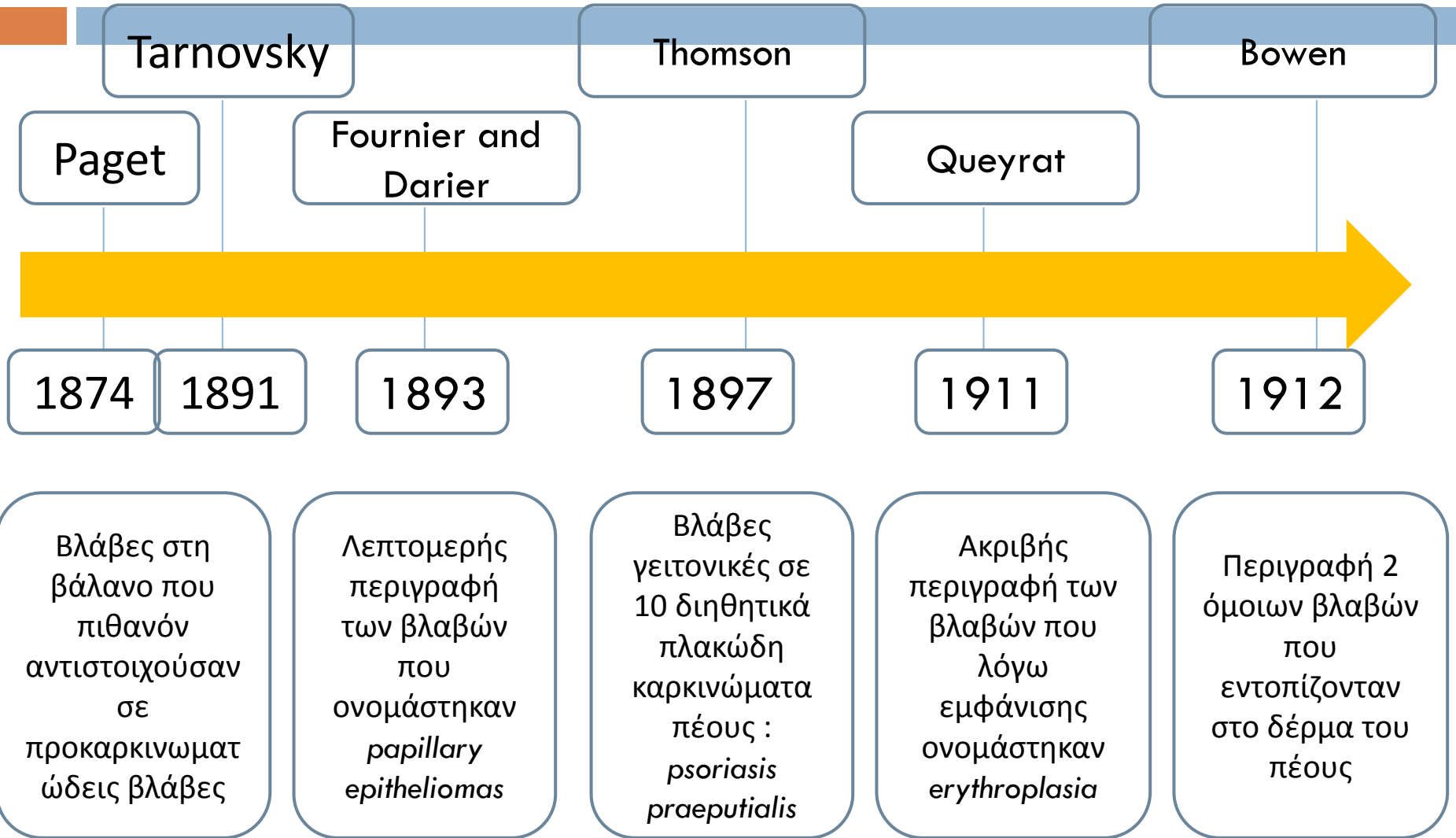
- «Ως **προκαρκινωματώδης βλάβη** ορίζεται ένας μορφολογικά διαφοροποιημένος σε σχέση με το γειτονικό του ιστός στον οποίο είναι πιθανότερη η ανάπτυξη καρκίνου συγκριτικά με τον μακροσκοπικά φυσιολογικό αντίστοιχό του αν παραμείνει χωρίς θεραπεία.»
 - ▣ Λευκοπλακία, ερυθροπλακία

Η φυσική πορεία και η βιολογική συμπεριφορά ποικίλλει σημαντικά¹

- Δεν θα εξελιχθούν όλες οι προκαρκινωματώδεις βλάβες σε διηθητικό καρκίνο πέους (διαφορετικό δυναμικό κακοήθους εξέλιξης μεταξύ τους)
 - Δεν είναι γνωστό το ποσοστό του καρκίνου του πέους που ακολουθεί την εμφάνιση των προκαρκινωματωδών αλλοιώσεων (EAU Guidelines 2014)
 - Σε 42% των καρκίνων του πέους συνυπάρχουν ή προηγούνται προκαρκινωματώδεις βλάβες²
 - δυνατότητα παρέμβασης πριν ο όγκος γίνει διηθητικός/μεταστατικός
- 25% των προκαρκινωματωδών βλαβών θα διαγνωστούν εσφαλμένα ως καλοήθης αλλοίωση, γεγονός που θα καθυστερήσει τη θεραπεία³

¹ Minhas et al Urology 76 (Suppl 2A): S24 –S35, 2010, ²von Krogh et al Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;(205):220–9, ³Tietjen et al Urology 1998;52(4):559–65.

Ιστορική αναδρομή



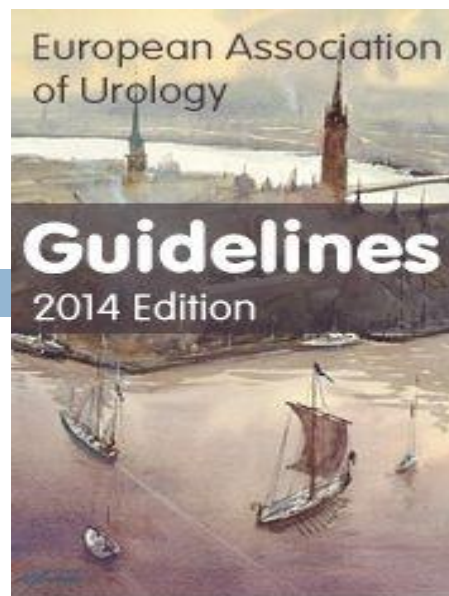
Ορολογία - Ταξινόμηση

Σχετιζόμενες και μη
σχετιζόμενες με
λοίμωξη από ΗΡV



Guidelines on Penile Cancer

O.W. Hakenberg (chair), E. Compérat, S. Minhas,
A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin



© European Association of Urology 2014.

EAU
European
Association
of Urology

Table 5: Premalignant penile lesions (precursor lesions)

Lesions sporadically associated with SCC of the penis

- Cutaneous horn of the penis
- Bowenoid papulosis of the penis
- Lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans)

Premalignant lesions (up to one-third transform to invasive SCC)

- Intraepithelial neoplasia grade III
- Giant condylomata (Buschke-Löwenstein)
- Erythroplasia of Queyrat
- Bowen's disease
- Paget's disease (intradermal ADK)

Penile Intraepithelial Neoplasia

(βάση μορφολογικών κριτηρίων μόνο - της κυτταρικής αρχιτεκτονικής και των κυτταρολογικών χαρακτηριστικών)

αδιαφοροποίητη
(undifferentiated)

διαφοροποιημένη
(differentiated)

- Μυρμηκιάδης (warty)
- βασαλοειδούς τύπου (basaloid)
- μικτού τύπου

Δεν είναι δυνατή η διάκρισή τους μακροσκοπικά¹

Υπερέκφραση της p16^{INK4a} (ενδεικτικό high-risk HPV λοίμωξης) στις αδιαφοροποίητες μορφές σε σχέση με τις διαφοροποιημένες, καθώς και διαφορετικό ανοσοιστοχημικό προφίλ για Ki-67 και p53².

¹ Velazquez et al Seminars in Diagnostic Pathology (2012) 29, 96-102, ²Chaux et al Human Pathology(2012);43:1020-1027

προκαρκινωματώδεις βλάβες (συσχέτιση με HPV λοίμωξη)

Σχετιζόμενες με
HPV λοίμωξη

“High-risk” HPV types 16
and 18:

- Carcinoma in situ
 - Bowen’s disease
 - Erythroplasia of Queyrat
- Bowenoid papulosis

“Low-risk” HPV types 6 and
11:


- Giant condylomata
acuminate or Buschke-
Lowenstein tumours

μυρμηκιώδες , βασαλοειδούς τύπου και
μικτού τύπου

Μη σχετιζόμενες με
HPV λοίμωξη
(χρόνιος ερεθισμός-
φλεγμονή)

- Lichen Sclerosus (BXO)
- Leukoplakia
- Cutaneous penile horn
- Pseudoepitheliomatous
keratotic micaceous
balanitis (PKMB)

κερατινοποιημένο και
ακροχορδονώδες (verrucous)
καρκίνωμα



Σχετιζόμενες με HPV λοίμωξη
προκαρκινωμάτῳδεις αλλοιώσεις

Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyrat, νόσος του Bowen

- Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από σοβαρή δυσπλασία (PIN III)
- Διαφέρουν ως προς:
 - ▣ την εντόπιση
 - EQ → έσω πέταλο ακροποσθίας και βάλανος
 - BD → δέρμα του σώματος του πέους
 - ▣ την εικόνα της βλάβης



Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyrat, νόσος του Bowen



- συνήθως μονήρης
- έντονα ερυθρή με σαφή όρια πλάκα
- ελαφρά επηρμένη
- συνήθως λεία με υφή βελούδου, αλλά μπορεί και μημμυκιδής ή λεπιδωτή

- συνήθως μονήρης
- πλάκα με σαφή όρια
- συνήθως καλύπτεται με λέπια
- συνήθως ερυθρή πλάκα, αλλά μπορεί και έντονα κεχρωσμένη σαν μελάνωμα

Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyrat, νόσος του Bowen

- Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από σοβαρή δυσπλασία (PIN III)
- Διαφέρουν ως προς:
 - ▣ την εντόπιση
 - EQ → έσω πέταλο ακροποσθίας και βάλανος
 - BD → δέρμα του σώματος του πέους
 - ▣ την εικόνα της βλάβης
 - ▣ την πιθανότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο πέους
 - EQ → 10-30%¹
 - BD → 5%²



Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyrat, νόσος του Bowen



- Σχετίζονται με λοίμωξη από τον HPV 16 και 18
 - ▣ 80% από τον HPV 16^{1,2}
- κυρίως προσβάλλουν μεγαλύτερους σε ηλικία άνδρες μη περιτομηθέντες
- συμπτώματα: κνησμός, δυσκολία αποκάλυψης της βαλάνου, πόνος, αιμορραγία

- Για τη **διάγνωση** και τον **αποκλεισμό** **συνυπάρχοντος** **διηθητικού** **καρκίνου** απαιτούνται βαθιές βιοψίες



Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyrat, νόσος του Bowen

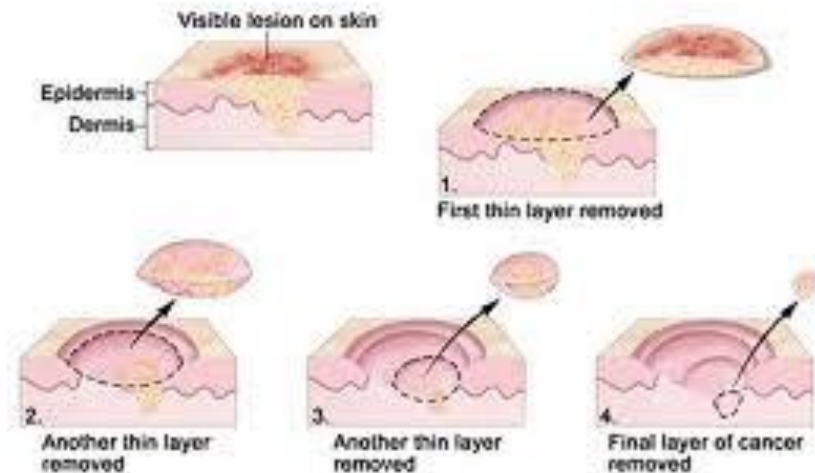
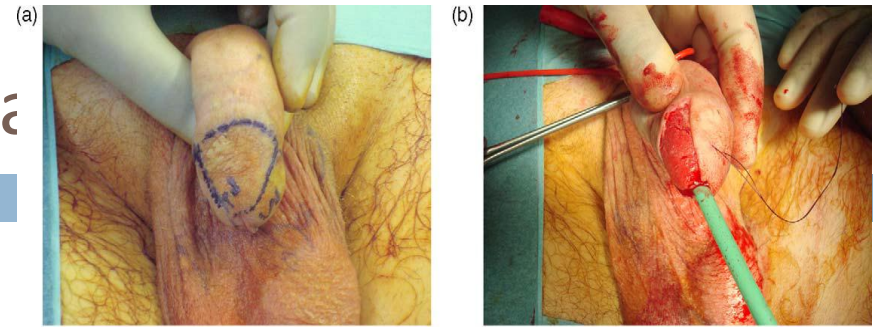
- Θεραπεία
 - ▣ 5-fluorouracil (κυρίως για EQ)
 - ▣ imiquimod (EQ)
 - ▣ laser (CO₂, Nd-YAG)
 - υψηλά ποσοστά υποτροπής
 - ▣ φωτοδυναμική θεραπεία
 - ▣ κρυοθεραπεία
 - ▣ χειρουργική θεραπεία



Καρκίνωμα in situ – ερυθροπλασία του Queyρα

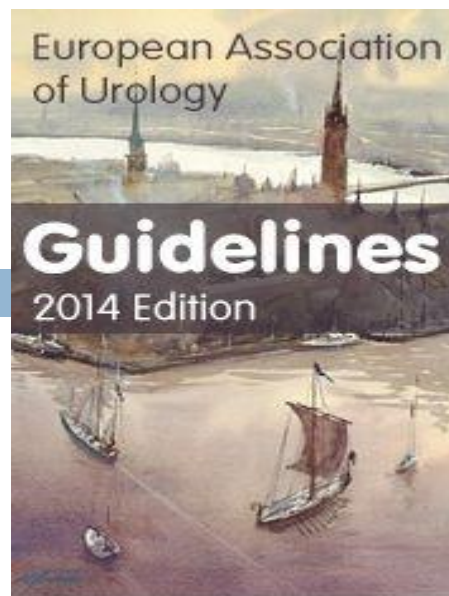
□ Χειρουργική θεραπεία

- χειρουργική εκτομή της βλάβης
περιτομή (εφόσον η βλάβη
περιορίζεται στην ακροποσθί
- glans resurfacing (EQ)^{1,2}
 - νέοι άνδρες
 - μετά υποτροπή σε τοπική
θεραπεία
 - εκτεταμένη βλάβη
- μικροχειρουργική εκτομή
(Mohs)³



Guidelines on Penile Cancer

O.W. Hakenberg (chair), E. Compérat, S. Minhas,
A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin



© European Association of Urology 2014

EAU
European
Association
of Urology

8.1.1 Treatment of superficial non-invasive disease (CIS)

For penile CIS, topical chemotherapy with imiquimod or 5-FU is an effective first-line treatment. Toxicity and adverse events of these topical treatments are relatively low but the efficacy is limited. Complete responses have been reported in up to 57% of cases of CIS (2). For the reason of a high rate of persistence and/or recurrence, close and long-term surveillance of such patients is required. If topical treatment fails it should not be repeated.

Laser treatment can be used for CIS. Photodynamic control may be used in conjunction with CO₂ laser treatment (3).

Alternatively, total or partial glans resurfacing can be offered as a primary treatment modality for CIS and as a secondary treatment in case of treatment failure with topical chemotherapy or laser therapy. Glans resurfacing is a surgical technique which consists of complete abrasion of the glandular epithelium with covering by a split skin graft. With glans resurfacing for presumed non-invasive disease, up to 20% of patients are found to have superficial invasive disease (4).

Γιγαντιαίο κονδύλωμα (όγκος Buschke – Löwenstein)

- βραδέως αναπτυσσόμενη ανθοκραμβοειδής μάζα που μπορεί να είναι > 5 εκ.
- σχετίζεται με λοίμωξη από τον HPV 6 και 11 (σπάνια συνυπάρχει και με hrHPV)¹ και με χρόνια ερεθισμό/κακή τοπική υγιεινή
- διαφέρει από το ακροχορδονώδες (verrucous) καρκίνωμα (HPV αρνητικό)² αλλά και από τα οξυτενή κονδυλώματα (μόνο επιφανειακή εντόπιση)
- προσβάλλει κυρίως μη περιτομηθέντες άνδρες οποιασδήποτε ηλικίας (συχνότερα <50 ετών)
- εντοπίζεται οπουδήποτε στην πρωκτογεννητική περιοχή



¹ Soler et al Virus Res 1992;23:193–208

² Cubilla et al Am J Surg Pathol. 2000;24:505-512

Γιγαντιαίο κονδύλωμα (όγκος Buschke – Löwenstein)

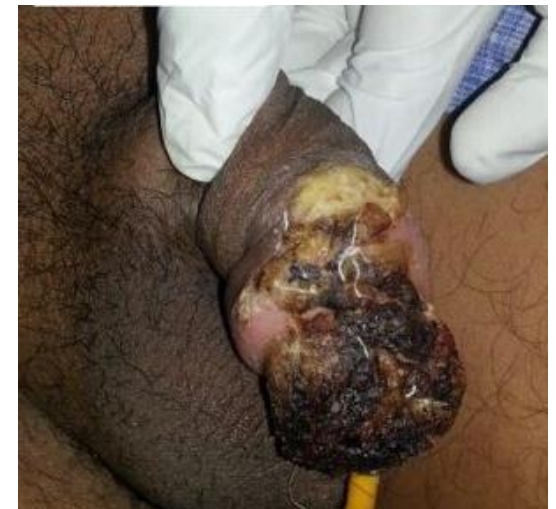
- μπορεί να επιπλακεί με βακτηριακή λοίμωξη¹
- συχνά προκαλεί την ανάπτυξη συριγγίων με την ουρήθρα ή το ορθό και εξέλκωση των υποκείμενων υποβλεννογόνιων ιστών
- επεκτείνεται τοπικά πιέζοντας και απωθώντας τους γύρω ιστούς παρά διηθώντας τους → καταστροφή του πέους



¹Knoblich et al Am J Clin Pathol. 1967; 48:389-395

Γιγαντιαίο κονδύλωμα (όγκος Buschke – Löwenstein)

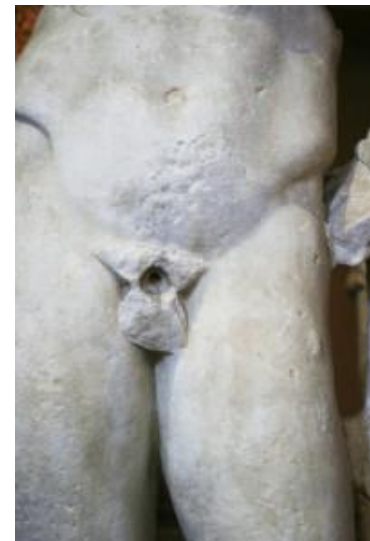
- 30-56% καρκινική εξαλλαγή¹
- Δεν μεθίσταται
- Συνυπάρχει (23%) με διηθητικό καρκίνο πέους²



¹Chu et al Dis Colon Rectum 37: 950-957 ²Schmauz et al Cancer. 1977;40:1686-1696

Γιγαντιαίο κονδύλωμα (όγκος Buschke – Löwenstein)

- Θεραπεία
 - ▣ Ευρεία τοπική εκτομή (βαλανεκτομή, μερική/ριζική πεεκτομή)
 - ▣ συνδυαστική θεραπεία
 - laser (Nd-YAG, CO₂)
 - ανοσοθεραπεία (IFN)
 - 5-FU, Imiquimod
- τάση υποτροπής (66%)¹
- στενή παρακολούθηση



¹Chu et al Dis Colon Rectum 1994;37:950-957

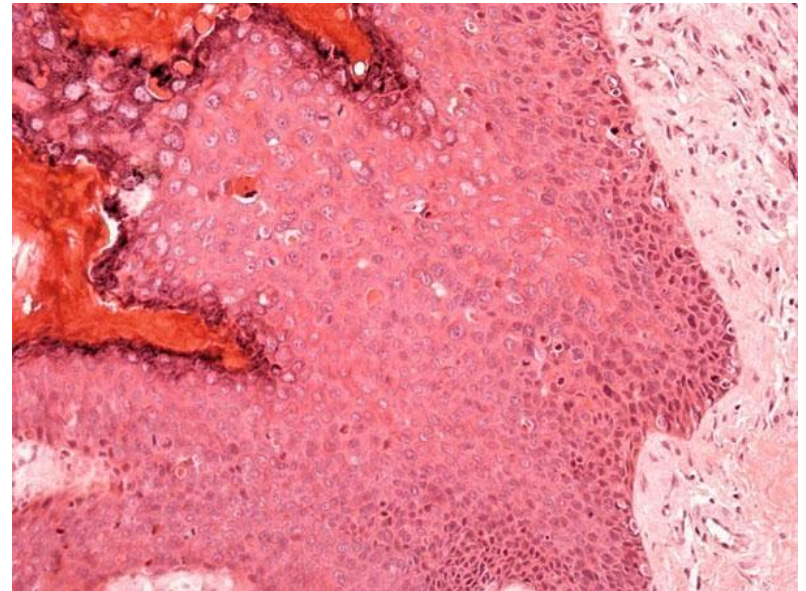
Bowenoid papulosis (Bowenοειδής βλατίδωση)

- προσβάλλει κυρίως νέους άνδρες (<30 ετών)
- πολλαπλές κηλιδοβλατιδώδεις αλλοιώσεις με λεία σαν βελούδο επιφάνεια
- κυρίως στο σώμα του πέους και στο εφήβαιο και λιγότερο συχνά στη βάλανο και στην ακροποσθία
- χρώμα εξαρτάται από την εντόπιση (καφεοειδείς στο σώμα του πέους, ερυθρές στο έσω πέταλο της ακροποσθίας)



Bowenoid papulosis (Bowenοειδής βλατίδωση)

- σχετίζεται με λοίμωξη από HPV 16¹
- οι σύντροφοι των ανδρών αυτών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου²
- ιστοπαθολογική εικόνα μέτριας δυσπλασίας (PIN II)
- Συνήθως καλοήθους πορεία με πιθανότητα υποτροφής
- <1% πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής (ιδίως σε ανοσοκαταστολή)




¹Hama et al J Dermatol 2006;33:331–337,

²Obalek et al J Am Acad Dermatol
1986;14(3):433–44

Bowenoid papulosis (Bowenοειδής βλατίδωση)

- Θεραπεία : τοπική εκτομή/καταστροφή των βλαβών
 - χειρουργική εκτομή
 - ηλεκτροκαυτηριασμός
 - κρυοθεραπεία
 - CO₂ laser
 - ανοσοθεραπεία τοπικά
 - Imiquimode
 - 5-FU
- απαραίτητη η επανεξέταση στους 3-6 μήνες λόγω υψηλού ποσοστού υποτροπής, ιδιαίτερα σε ανοσοκαταστολή





προκαρκινωμάτῳδεις αλλοιώσεις
μη σχετιζόμενες με HPV λοίμωξη

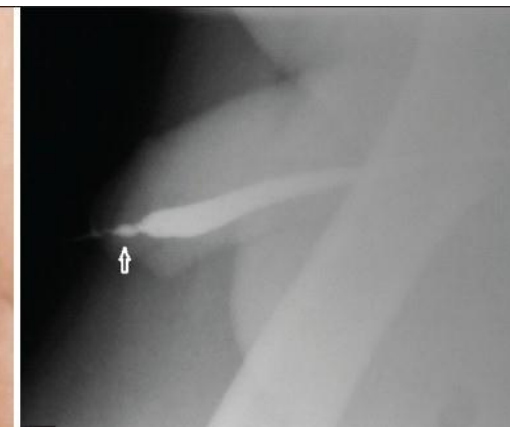
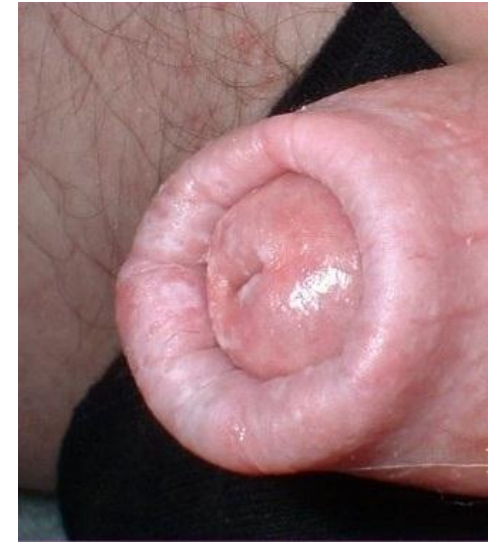
Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosus (LS)

- Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) – Balanitis xerotica obliterans (BXO) : παλιοί όροι που πλέον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται
- χρόνια, αγνώστου αιτιολογίας, εξελισσόμενη, φλεγμονώδης πάθηση
- πιθανές αιτίες
 - χρόνια φλεγμονή
 - τραύμα
 - γενετική προδιάθεση
 - λοίμωξη
 - αυτοάνοσοι μηχανισμοί
- σε όλες τις ηλικίες ακόμα και στην παιδική - συχνή κατά την 3^η – 5^η δεκαετία



Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosus (LS)

- προσβάλλει κυρίως τη βάλανο και την ακροποσθία (σπανιότερα το έξω στόμιο της ουρήθρας και την πρόσθια ουρήθρα)
- αποχρωματισμός μιας περιοχής (γκρίζα ή λευκωπή) → **λέπτυνση, σκλήρυνση και απώλεια της ελαστικότητας του δέρματος**
- μπορεί να προκαλέσει **φίμωση** και **στένωση έξω στομίου ουρήθρας**
- πόνος, κνησμός, δυσουρία, δυσκολία αποκάλυψης της βαλάνου, αιμορραγία από ραγάδες ιδιαίτερα κατά τη σεξουαλική επαφή, αποφρακτική ούρηση, επίσχεση ούρων



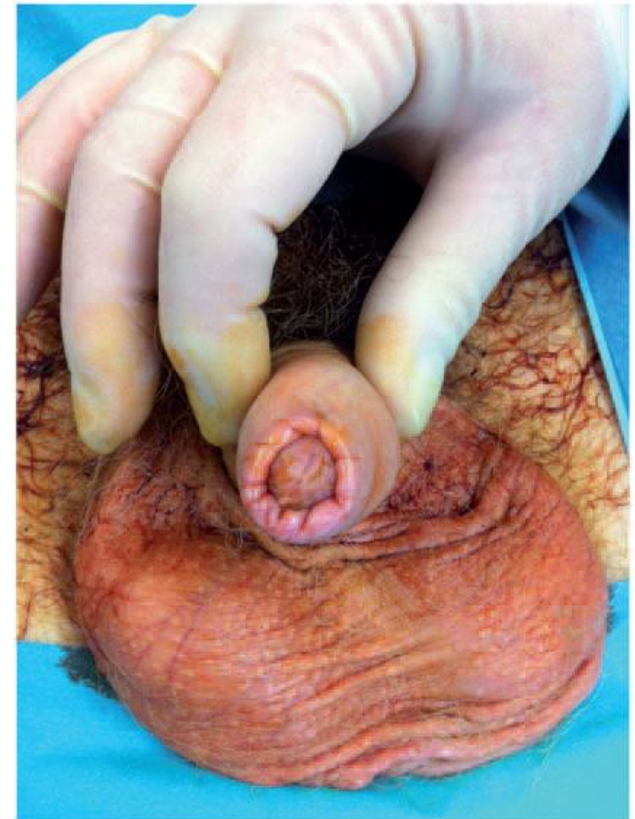
Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosus (LS)

- η εμφάνιση καρκίνου πέους σε ασθενείς με σκληρωτικό λειχήνα ποικίλλει από 0-8,4%
- 28-50% των ασθενών με καρκίνο πέους συνυπάρχει και σκληρωτικός λειχήνας
- Αυτόματη υποχώρηση των βλαβών έχει επίσης αναφερθεί



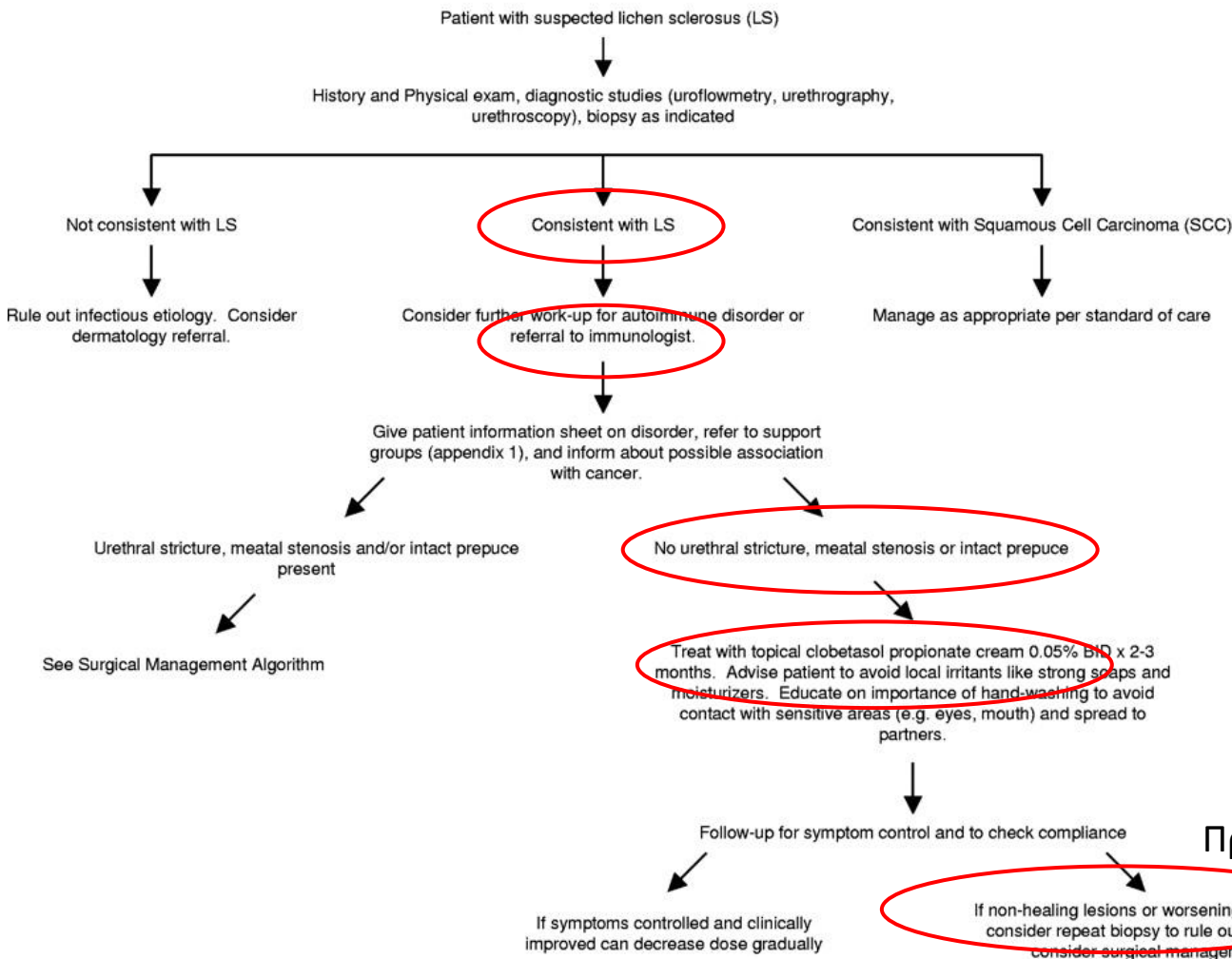
Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosus (LS)

- Θεραπεία – στόχοι:
 - Βελτίωση συμπτωμάτων
 - Πρόληψη ανατομικών αλλαγών (φίμωση, στένωμα ουρήθρας)
 - Πρόληψη κακοήθους εξαλλαγής
- Απαραίτητη η βιοψία πριν τη θεραπεία
- Εκτίμηση από ανοσολόγο;
- Θεραπεία και των ασυμπτωματικών ασθενών



Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosis (LS)

Algorithm 1 Medical Management



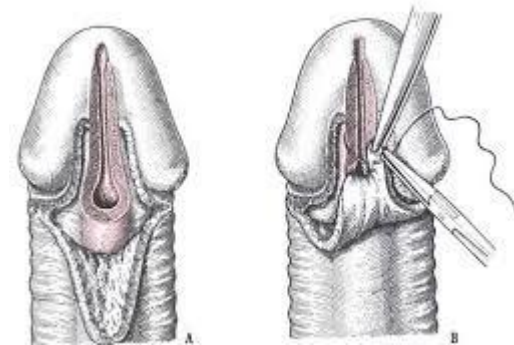
Pugliese et al J Urol
2007;178:2268-2276



Προπιονική κλομπετασόλη 0,05%

Σκληρωτικός λειχήνας - Lichen sclerosus (LS)

- Χειρουργική θεραπεία:
 - Αποτυχία συντηρητικής αγωγής
 - Επωδυνη στύση, δυσπαρέυνεια, στένωμα ουρήθρας
- Περιτομή
- Μεατοτομή/μεατοπλαστική
- Ουρηθροπλαστική
- Περινεϊκή ουρηθροστομία



Λευκοπλακία

- Σπάνια προκαρκινωματώδης αλλοίωση του πέους
 - συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ λόγω υποτροπιαζουσών βαλανοποσθίτιδων και χρόνιου ερεθισμού
- εντοπίζεται στη βάλανο και στην ακροποσθία
- λευκή, παχιά μηρμυκιάδης πλάκα



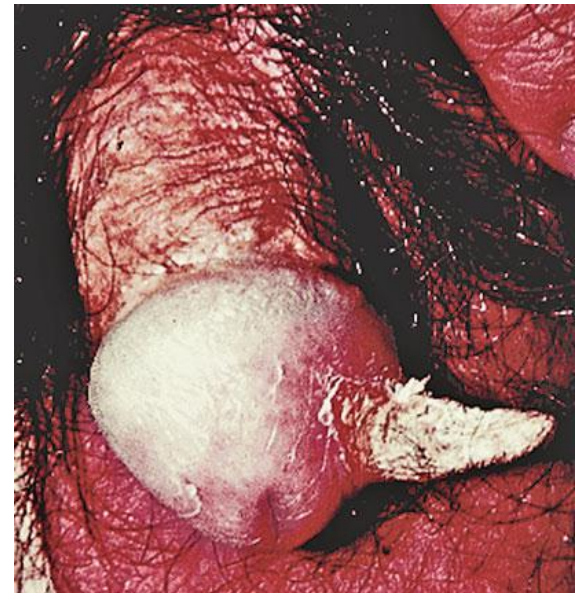
Λευκοπλακία

- 10-20% εμφανίζουν δυσπλασία
- υπάρχουν αναφορές κακοήθους εξαλλαγής
 - η διάβρωση ή η εξέλκωση είναι σημεία κακοήθους εξαλλαγής
- η διάγνωση τίθεται με τη βιοψία και την κλινική εικόνα
- ΔΔ από απλό λειχήνα και επίπεδο κονδύλωμα
- θεραπεία
 - εξάχνωση με laser CO₂
 - περιτομή σε μεγάλες πλάκες



Δερματικό κέρας πέους

- σπάνια βλάβη αγνώστου αιτιολογίας
- μονήρης, εξωφυτική, υπερκερατωτική βλάβη, χρώματος λευκού ή κίτρινου με ερυθρηματώδη βάση
- συχνότερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιτομή λόγω μεγάλης διάρκειας φίμωσης και υποτροπιαζουσών βαλανοποσθίτιδων
- μπορεί να αναπτυχθεί σε προϋπάρχουσες βλάβες (κονδυλώματα, σπίλους, τραυματικές επιφάνειες)



Δερματικό κέρασ πέους

- μπορεί να εξαλλαγεί προς κακοήθεια ιδιαίτερα αν υποτροπιάσει (30%)
- μπορεί να συνυπάρχει με καρκίνο πέους (37% των ασθενών στη βάση του κέρατος είχαν SCC)
- οι όγκοι αυτοί είναι χαμηλού βαθμού κακοήθειας και συνεπώς καλής πρόγνωσης
- θεραπεία: ευρεία τοπική εκτομή
- στενή παρακολούθηση λόγω πιθανότητας υποτροπής και εξαλλαγής



Ψευδοεπιθηλιωματώδης, κερατωτική και κρυσταλλική βαλανίτιδα (Pseudoepitheliomatous, keratotic and micaceous balanitis)

- εξαιρετικά σπάνια προκαρκινωματώδης αλλοίωση του πέους
- κυρίως σε ηλικιωμένους, μη περιτομηθέντες
- συνήθως ασυμπτωματική
- μονήρης, επηρμένη και καλά αφοριζόμενη, υπερκερατωτική πλάκα στη βάλανο
- χωρίς θεραπεία εξελίσσεται σε χαμηλού βαθμού κακοήθειας πλακώδες καρκίνωμα πέους
- θεραπεία:
 - τοπικά 5-FU
 - χειρουργική εκτομή
 - βαλανεκτομή, μερική πρεεκτομή σε παρουσία διηθητικού καρκινώματος



Συμπεράσματα

- Σπάνιες αλλοιώσεις
- Ετερογενής ομάδα βλαβών - ποικιλία ως προς τη βιολογική τους συμπεριφορά
- Σύγχυση στην ορολογία και ταξινόμηση - διάκριση σε σχετιζόμενες με λοίμωξη ή όχι από τον HPV αλλά και σε διαφοροποιημένες και αδιαφοροποίητες PeIN
- Απαιτείται υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας - συνεργασία και με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων
- Απαραίτητη η ιστολογική επιβεβαίωση για σωστή διάγνωση και αποκλεισμό συνυπάρχουσας διηθητικής νόσου
- Πολλές μορφές θεραπείας – μελέτες όχι καλά σχεδιασμένες με μικρό αριθμό ασθενών



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας