

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

(Ενημέρωση κειμένου Απρίλιος 2010)

G. Pizzocaro, F. Algaba, S. Horenblas, E. Solsona, S. Tana,
H. Van Der Poel, N. Watkin

Eur Urol 2010 Jun;57(6):1002-12

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά θεραπείας του καρκίνου του πέους έχουν φτάσει το 80% λόγω καλύτερης κατανόησης της νόσου, έγκαιρης διάγνωσης, τεχνολογικής εξέλιξης και εξειδικευμένης θεραπείας σε κέντρα αναφοράς. Ο σκοπός των κατευθυντήριων οδηγιών είναι να παρέχουν στους ουρολόγους τα τελευταία δεδομένα ως βοήθημα για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του πέους.

Το καρκίνωμα του πέους είναι μια ασυνήθιστη κακοήθεια στο δυτικό κόσμο με συχνότητα που κυμαίνεται σε λιγότερο από 1 στους 100.000 άρρενες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. Σε κάποιες όμως αναπτυσσόμενες χώρες, η συχνότητα εμφάνισης που αντιστοιχεί στο 10% των κακοήθειών όπως στην Ουγκάντα. Η επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή, την εθνικότητα και τη γεωγραφική τοποθεσία. Κοινωνικά και πολιτισμικά έθιμα, θρησκευτικές πρακτικές και συνήθειες υγιεινής επηρεάζουν τους παράγοντες κινδύνου.

Από μερικά έτη, υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ του ιού των κονδυλωμάτων του ανθρώπου (HPV) και του ακανθοκυτταρικού καρκι-

νώματος του πέους (SCC). Προς το παρόν το εμβόλιο για κάποια στελέχη υπεύθυνα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι διαθέσιμο για κορίτσια μικρής ηλικίας. Ο εμβολιασμός των αγοριών θα εξετασθεί μετά τα αποτελέσματα του εμβολιασμού των κοριτσιών.

Ταξινόμηση και ιστοπαθολογία

Η νέα σταδιοποίηση κατά TNM του 2009 για τον καρκίνο του πέους φαίνεται στον πίνακα 1. Περιλαμβάνει αλλαγές στο T1 ενώ χρειάζεται περαιτέρω αναθεώρηση στο T2*.

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση του καρκίνου του πέους κατά TNM 2009

T – Πρωτοπαθής Όγκος

- TX Ο πρωτοπαθής όγκος δε μπορεί να εκτιμηθεί
- T0 Χωρίς ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
- Tis Καρκίνωμα in situ
- Ta Μη διηθητικό εκβλαστικό καρκίνωμα
- T1 Διήθηση του υποεπιθηλιακού συνδετικού ιστού
 - T1a Χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, καλής ή μέσης διαφοροποίησης (T1G1-2)
 - T1b Με λεμφαγγειακή διήθηση κακής διαφοροποίησης/αδιαφοροποίητο (T1G3-4)
- T2* Διήθηση σπογγιώδους ή σπραγγώδους σώματος
- T3 Διήθηση ουρήθρας
- T4 Διήθηση άλλων γειτονικών δομών

N – Περιφερικοί Λεμφαδένες

NX Οι περιφερικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν.

N0 Χωρίς μεταστάσεις σε περιφερικούς λεμφαδένες.

N1 Μετάσταση σε μονήρη, βουβωνικό λεμφαδένα.

N2 Μετάσταση σε περισσότερους ή αμφοτερόπλευρους
φπλαγπιούς, κινητούς βουβωνικούς λεμφαδένες.

N3 Μετάσταση σε εν τω βάθει βουβωνικούς ή πυελικούς
λεμφαδένες μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα

M – Μεταστάσεις απομακρυσμένες

M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

Πίνακας 2: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση TNM 2009

Οι κατηγορίες pT αντιστοιχούν στις κατηγορίες Ta. Οι κατηγορίες pN βασίζονται στα αποτελέσματα βιοψίας ή χειρουργικού παρασκευάσματος.

pN - Regional lymph nodes

pNX Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

pN0 Επιχώριοι λεμφαδένες ελεύθεροι μετάσταση

pN1 Λεμφαδενική μετάσταση σε ένα βουβωνικό λεμφαδένα.

pN2 Μεταστάσεις σε πολλούς βουβωνικούς λεμφαδένες
ή αμφοτερόπλευρα

pN3 Μετάσταση σε πυελικό λεμφαδένα ή εξωλεμφατική
επέκταση μιας λεμφαδενικής μετάστασης.

pM – Απομακρυσμένες μεταστάσεις

pM0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

pM1 Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

G – Βαθμός κακοήθειας

Gx	Βαθμός ή διαφοροποίηση δεν μπορούν να εκτιμηθούν
G1	Καλής διαφοροποίησης
G2	Μέτριας διαφοροποίησης
G3-4	Κακής διαφοροποίησης/αδιαφοροποίητο

Παθολογοανατομία

Συχνότερη μορφή είναι το καρκίνωμα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, αντιστοιχώντας στο 95% των περιπτώσεων. Ο πίνακας 3 δείχνει τους προκαρκινοματώδεις όγκους και ο πίνακας 4 τους διαφορετικούς τύπους μαλπιγιακού καρκινώματος του πέους (SCC).

Πίνακας 3: Προ-καρκινοματώδεις αλλοιώσεις

1. Αλλοιώσεις που σχετίζονται σποραδικά με καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο του πέους:
 - υποδόριο κέρασ του πέους
 - θηλωμάτωση τύπου Bowen του πέους
2. Αλλοιώσεις με ενδιάμεσο κίνδυνο για εξέλιξη σε καρκίνωμα:
 - αποφρακτική ξηρωτική βαλανίτιδα (σκληρωτικός και ατροφικός λειχήνας)
3. Αλλοιώσεις υψηλού κινδύνου για καρκινοματώδη εξαλλαγή (περίπου το ένα τρίτο εξελίσσεται σε μαλπιγιακό καρκίνωμα του πέους):
 - πεικία ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία
 - ερυθροπλακία του Queyrat και νόσος Bowen

Πίνακας 4: παθολογοανατομική ταξινόμηση του μαλπιγιακού καρκινώματος του πέους.

Τύποι καρκινώματος:

- Κλασικό,
- Βασαλοιεδές,
- Μυρμηκιδώδες και οι ποικιλίες του (Warty, μυρμηκιδώδες καρκίνωμα, θηλώδες καρκίνωμα, υβριδικό μυρμηκιδώδες καρκίνωμα),
- Σαρκωματοειδές,
- Αδενοπλακώδες.

Τρόποι ανάπτυξης:

- Επιφανειακή εξάπλωση,
- Οζώδης ή κάθετη ανάπτυξη,
- Μυρμηκιδώδης

Βαθμοί διαφοροποίησης:

- σύστημα αξιολόγησης Broders
- Maiche score

Διάγνωση

Ακριβής ιστολογική διάγνωση και σταδιοποίηση της πρωτοπαθούς βλάβης και των περιοχικών λεμφαδένων, είναι απαραίτητα πριν τη λήψη αποφάσεων για θεραπεία (Πίνακας 5). Οι ασθενείς με μία ύποπτη περιοχή στο πέος πρέπει να εξετάζονται λεπτομερώς στην περιοχή του όγκου και τις βουβωνικές περιοχές για να διαπιστωθεί η παρουσία ή όχι ψηλαφητών λεμφαδένων. Η κυτταρολογική ή ιστολογική διάγνωση είναι απολύτως απαραίτητη πριν τη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία.

Βιοψία

Η ανάγκη βιοψίας εξαρτάται από τα ακόλουθα στοιχεία:

- Αμφιβολία για τη φύση της βλάβης
- Η θεραπεία των λεμφαδένων βασίζεται σε προεγχειρητική ιστολογική διάγνωση

Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται μια επαρκής βιοψία. Προτιμάται μια βιοψία ολικής εξαίρεσης, αν και η βιοψία με βελόνη σε επιφανειακούς όγκους μπορεί να είναι επαρκής. Δεν υπάρχει ανάγκη βιοψίας εάν:

- Δεν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση
- Η θεραπεία των λεμφαδένων θα γίνει μετά τη θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου

Κλινική εξέταση

Κατά την κλινική εξέταση πρέπει υποχρεωτικά να σημειώνονται:

- Διάμετρος βλάβης
- Εντόπιση βλάβης
- Αριθμός των βλαβών
- Μορφολογία
- Κινητικότητα ή μη των βλαβών
- Σχέση του πρωτοπαθούς όγκου ή /και των ψηλαφητών λεμφαδένων με άλλες δομές
- Χρώμα και όρια της βλάβης
- Μήκος του πέους

Απεικόνιση

Η κλινική εξέταση καθορίζει το βαθμό της επέκτασης του όγκου σε βάθος. Επί αμφιβολίας μπορεί να γίνει απεικονιστικός έλεγχος με MRI σε πέος σε στύση (\pm έγχυση προσταγλαδίνης E1).

Πίνακας 5: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του καρκίνου του πέους

	GR
<p>Πρωτοπαθής όγκος</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κλινική εξέταση, καταγραφή μορφολογικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών της βλάβης. • Κυτταρολογική και/ή ιστολογική διάγνωση. 	C
<p>Βουβωνικοί λεμφαδένες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κλινική εξέταση και των δύο βουβώνων καταγραφή μορφολογικών και φυσικών χαρακτηριστικών των λεμφαδένων. - Εάν οι αδένες δεν είναι ψηλαφητοί ενδείκνυται η δυναμική βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Εάν δεν είναι διαθέσιμη, τότε συνιστάται κυτταρολογική μέσω αναρρόφησης διά λεπτής βελόνης / παράγοντες κινδύνου. - Εάν οι αδένες είναι ψηλαφητοί, κυτταρολογική μέσω αναρρόφησης διά λεπτής βελόνης. 	C
<p>Εντοπισμένες μεταστάσεις (Βουβωνικοί και πυελικοί λεμφαδένες)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CT ή PET-CT της πύελου ενδείκνυται σε ασθενείς με μεταστατικούς βουβωνικούς λεμφαδένες. 	C
<p>Απομακρυσμένες μεταστάσεις (εκτός από τους βουβωνικούς και πυελικούς λεμφαδένες)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET-CT δίνει στοιχεία για απομακρυσμένες μεταστάσεις. • Εάν η PET-CT δεν είναι διαθέσιμη, CT άνω-κάτω κοιλίας και ακτινογραφία θώρακος συστήνονται. Επίσης συστήνεται σπινθηρογράφημα οστών σε Μ1 ασθενής με συμπτώματα από το μυοσκελετικό. 	C
<p>Βιολογικές, εργαστηριακές εξετάσεις είναι πειραματικές και δεν συστήνονται στην κλινική πράξη.</p>	C

CT = αξονική τομογραφία GR = βαθμός σύστασης, PET = positron emission tomography.

Θεραπεία

Ο πρωτοπαθής όγκος και οι περιοχικοί λεμφαδένες συνήθως αντιμετωπίζονται χωριστά (Πίνακας 6). Η σωστή σταδιοποίηση είναι κρίσιμη για τη σωστή θεραπεία. Η λεμφαδεκτομή (LAD) είναι υποχρεωτική σε ασθενείς με στοιχεία λεμφαδενικής μετάστασης.

Πίνακας 6: Οδηγίες για τις θεραπευτικές στρατηγικές για τον καρκίνο του πέους

Πρωτοπαθής όγκος	Η θεραπεία διατήρησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν είναι εφικτή	LE	GR
Κατηγορία Tis, Ta, T1a (G1, G2)	CO ₂ or Nd: YAG laser, ευρεία τοπική εκτομή, βαλανεκτομή, ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του όγκου.	2b	B
	Μικρογραφική επέμβαση του Moh ή φωτοδυναμική θεραπεία για καλά διαφοροποιημένες επιφανειακές βλάβες (Tis, G1, Ta).	3	C
Κατηγορία: T1b (G3) και T2 (μόνο βάλανος)	Βαλανεκτομή με ή χωρίς τη διατήρηση του στομίου της ουρήθρας και αποκατάσταση.	2b	B
Κατηγορία T2 (διήθηση της επέκτασης στο σώμα του πέους)	Μερική πееκτομή.	2b	B
Κατηγορία T3 (επέκταση στην ουρήθρα)	Ριζική πееκτομή και περινεϊκή ουρήθροστομία.	2b	B

Κατηγορία T4 (επέκταση σε γειτονικούς ιστούς)	Συνδυασμένη χημειοθεραπεία και σε δεύτερο χρόνο χειρουργική αντιμετώπιση σε όσους απαντή- σουν στη θεραπεία. Εναλλακτικά: ακτινοθεραπεία	3	C
Τοπική υποτροπή μετά από συντηρη- τική αντιμετώπιση	Χειρουργική αντιμετώπιση διατήρησης του πέους σε μικρές υποτροπές.	3	C
	Κάποιο είδος ακρωτηριασμού σε μεγαλύτερες υποτροπές.	2b	B
Ακτινοθεραπεία	Θεραπεία διατήρησης του οργάνου σε επιλεγμένους ασθενείς με T1-T2 της βαλάνου λη της στεφανιαίας αύλακας. Βλάβες < 4 cm.	2b	B
Χημειοθεραπεία	Συμπληρωματική χημειοθερα- πεία, προεγχειρητικά.	3	C
	Παρνηγορητική θεραπεία σε προχωρημένη νόσο.	3	C

CO₂ = carbon dioxide; Nd:YAG = neodymium:yttrium-aluminum-Garnet

Πίνακας 7: Οδηγίες για θεραπευτικές στρατηγικές σε επιχώριους λεμφαδένες στον καρκίνο του πέους

Επιχώριοι λεμφαδένες	Η αντιμετώπιση των επιχώριων λεμφαδένων είναι υψίστης σημασίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πέους	LE	GR
Αψηλάφητοι βουβωνικοί λεμφαδένες	Tis, Ta G1, T1G1: παρακολούθηση	2a	B

	> T1G2: DSNB <small>Βουβωνική λεμφαδε- κτομή σε θετική βιοψία</small>	2a	B
	Εάν η DSNB δεν είναι διαθέσιμη: παράγοντες κινδύνου/ χρήση νομογραμμμάτων για λήψη αποφάσεων.	3	C
Ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες	Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη FNAB (DSNB δεν ενδείκνυται σε ψηλαφητούς λεμφαδένες).	2a	B
	Αρνητική βιοψία: παρακολούθηση (επανάληψη βιοψίας)		
	Θετική βιοψία: βουβωνική λεμφαδεκτομή στην πλευρά της θετικής βιοψίας		
	(Η τροποποιημένη λεμφαδεκτομή πρέπει να περιλαμβάνει την κεντρική ζώνη και τις δύο ανώτερες ζώνες του Daesler)		
Πυελικοί λεμφαδένες	Πυελική λεμφαδεκτομή επί παρουσίας: εξωλεμφικών μεταστάσεων, διήθησης του λεμφαδένα του Cloquet, >2 λεμφαδενικών βουβωνικών μεταστάσεων	2a	B
	Μονόπλευρος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε μονήρεις μεταστάσεις με εκτεταμένη βουβωνική τομή.	2b	B
	Αμφοτερόπλευρος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε αμφοτερόπλευρες βουβωνικές μεταστάσεις.	2a	B
Συμπληρωματική χημειοθεραπεία	Σε ασθενείς με > 1 βουβωνική μετάσταση μετά από ριζική λεμφαδεκτομή (pN2 pN3),	2b	B

	η επιβίωση βελτιώνεται με συμπληρωματική χημειοθεραπεία. (3 κύκλοι cisplatin, fluorouracil [PF])		
Ασθενείς με μη ευκίνητους ή υποτροπιάζοντες λεμφαδένες	Συμπληρωματική χημειοθεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με ανεγχείρητες ή υποτροπιάζουσες λεμφαδενικές μεταστάσεις	2a	B
	Οι ταξάνες φαίνεται να βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της PF χημειοθεραπείας (ή της καρβοπλατίνης)		
Ακτινοθεραπεία	Θεραπευτική ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοπαθείς όγκους της βάλανου και της στεφανιαίας αύλακας < 4 cm ή παρηγορητικά	2a	B
	Προφυλακτική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς N0 δεν συστήνεται	2a	B

LAD = λεμφαδενεκτομή; FNAB = βιοψία αναρρόφησης διά λεπτής βελόνης, DSNB = δυναμική βιοψία λεμφαδένα φρονουού.

Παρακολούθηση

Ο σκοπός της παρακολούθησης είναι να εντοπιστούν οι τοπικές ή περιοχικές υποτροπές αρκετά νωρίς ώστε να είναι αντιμετωπίσιμες. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι θανατηφόρες. Η εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής είναι πολύ χρήσιμη. Παραδοσιακές μέθοδοι παρακολούθησης είναι η επισκόπηση και κλινική εξέταση.

Η σύγχρονη υπερηχοτομογραφία ή η PET-CT είναι χρήσιμα εργαλεία. Τα διαστήματα μεταξύ των επισκέψεων και η στρατηγική της παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο του πέους προκύπτει από την αρχική

θεραπεία της πρωτοπαθούς βλάβης και τους επιχώριους λεμφαδένες . (Πίνακας 8). Περίπου 92% των υποτροπών θα συμβεί μέσα στην πρώτη πενταετία και ίσως αφορούν επανεμφάνισεις της νόσου και όχι υποτροπές. Η παρακολούθηση μπορεί να σταματήσει μετά την πενταετία σε ασθενείς καλού υπόβαθρου ικανούς και πρόθυμους να αυτοεξετάζονται.

Πίνακας 8: Χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο του πέους.

Στάδιο νόσου	Θεραπεία	1ο και 2ο έτος	3ο 4ο και 5ο έτος
Πρωτοπαθής όγκος	Συντηρητική θεραπεία	3 μήνες	6 μήνες
	Μερική /ολική πεεκτομή	6 μήνες	ετήσια
Περιοχικοί λεμφαδένες	Παρακολούθηση	3 μήνες	6 μήνες
	LND (pN0)	6 μήνες	ετήσια
	LND (pN+)	3 μήνες	6 μήνες

Ποιότητα ζωής

Σήμερα σχεδόν το 80% των ασθενών με Ca πέους μπορούν να θεραπευτούν. Καθώς η επιβίωση αυξάνεται η σεξουαλική δυσλειτουργία και η υπογονιμότητα θεωρούνται αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας. Οι χειρουργικές τεχνικές διατήρησης του οργάνου προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής και θα πρέπει να προσφέρονται όταν αυτό είναι δυνατό.

Πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη σε κάθε περίπτωση.

Εξετάσεις	Μεγιστη διάρκεια παρακολούθησης	GR
Απλή κλινική εξέταση από ιατρό ή αυτοεξέταση	5 έτη	C
Απλή κλινική εξέταση από ιατρό ή αυτοεξέταση	5 έτη	C
Απλή κλινική εξέταση από ιατρό ή αυτοεξέταση	5 έτη	C
Απλή κλινική εξέταση από ιατρό ή αυτοεξέταση FNAB υπό υπέρηχο	5 έτη	C
Απλή κλινική εξέταση από ιατρό ή αυτοεξέταση FNAB υπό υπέρηχο	5 έτη	C

Αυτές οι συνοπτικές οδηγίες στηρίζονται στις εκτεταμένες κατευθυντήριες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (ISBN 978-90-79754-54-0 οι οποίες είναι διαθέσιμες για όλα τα μέλη της στην ιστοσελίδα: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.