



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ :
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΚΑΟΥΛΛΑΣ ΑΝΤΩΝΗΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καρατζάς Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας – Επιβλέπων καθηγητής

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Συμεωνίδης Δημήτριος, Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ. 4
2. ABSTRACT.....	σελ.5
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.6
4. ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	σελ.7
5. ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	σελ.9
6. ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ.....	σελ.11
7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	σελ.12
8. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ.....	σελ.17
9. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	σελ.21
10.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	σελ.23
11.ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	σελ.24
12.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ.....	σελ.29
13.ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	σελ.30
14.ΠΡΟΛΗΨΗ.....	σελ.31
15.SCREENING.....	σελ.32
16.ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	σελ.33
17.ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ.....	σελ.34
18.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ.....	σελ.36
19.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ ΚΑΤΑ TNM.....	σελ.40
20.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ.....	σελ.41
21.ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	σελ.42
22.ΕΠΙΒΙΩΣΗ.....	σελ.43
23.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ.....	σελ.44
24.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ.....	σελ.45
25.ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	σελ.52

26.ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....σελ.58
27.ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....σελ.58
28.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ.....σελ.58
29.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.59
30.ΕΙΚΟΝΕΣ.....σελ.62

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πέους αποτελεί μια σπάνια, κακοήθη νόσο του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, με χαμηλά ποσοστά επίπτωσης στις ανεπτυγμένες χώρες. Λόγω της σπανιότητας της πάθησης, η γνώση γύρω από αυτή παραμένει περιορισμένη, καθώς δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο πληθώρας ιατρικών μελετών. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία έτη, με την πρόοδο της ιατρικής, σημαντικές πληροφορίες έχουν συλλεχθεί για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων γύρω από αυτή την πολυπαραγοντική νόσο. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούμε στα τρέχοντα δεδομένα γύρω από την αιτιολογία, τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, την ταξινόμηση και την θεραπευτική προσέγγιση των καρκινωμάτων του πέους, στηριζόμενοι στις νεότερες έρευνες και κατευθυντήριες οδηγίες.

Συμπερασματικά, τα κακοήθη νεοπλάσματα του πέους αντιπροσωπεύουν πολύ μικρό αριθμό των ανδρικών κακοηθειών και αποδίδουν την αιτιολογία τους σε πληθώρα παραγόντων. Ο μηχανισμός εγκατάστασης της νόσου σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ή μη λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και περιλαμβάνει πολύπλοκα γονιδιακά μονοπάτια. Η διάγνωση υπαγορεύεται από την παρούσα κλινική εικόνα του ασθενούς και, πιο συγκεκριμένα, από την πιθανή συνύπαρξη λεμφαδενικών διογκώσεων στη βουβωνική περιοχή. Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και διακρίνεται σε συντηρητικά και ακρωτηριαστικά χειρουργεία, σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και λεμφαδενεκτομή, με εξατομικευμένα πρωτόκολλα για τον εκάστοτε ασθενή.

ABSTRACT

Penile cancer is a rare, malignant disease of the male reproductive system, with low incidence rates in developed countries. Due to the rarity of the disease, knowledge about it remains limited, as it has not been the subject of numerous medical studies. Nevertheless, in recent years, with the advancement of medicine, important information has been gathered to draw safe conclusions about this multifactorial disease. In the present review, we will refer to the current data around the etiology, pathophysiological mechanism, classification and therapeutic approach of penile carcinomas, based on the latest research and guidelines.

In conclusion, malignant neoplasms of the penis represent a very small number of male malignancies and attribute their etiology to a variety of factors. The mechanism of the disease is directly related to the presence or absence of human papillomavirus infection and involves complex gene pathways. The diagnosis is dictated by the present clinical picture of the patient and, more specifically, by the possible co-existence of lymph node swelling in the groin area. The therapeutic approach depends on the stage of the disease and is distinguished in conservative and amputation surgeries, in chemotherapy, radiotherapy and lymphadenectomy, with individualized protocols for each patient.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πέους αποτελεί μια σπάνια κακοήθη νόσο με επίπτωση περίπου 1 άνδρα σε 100.000 ανδρικού πληθυσμού. Η εντόπιση της νόσου περιλαμβάνει τη βάλανο, την ακροποσθία, την στεφανιαία αύλακα και, λιγότερο συχνά, το σώμα του πέους. Κατά τη διάγνωση, στους μισούς, περίπου, ασθενείς συνυπάρχουν ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες, με τους μισούς από αυτούς να εμφανίζουν ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Μέχρι σήμερα έχει αναγνωριστεί πληθώρα παραγόντων που συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου, με κυριότερους εξ' αυτών τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και τις χρόνιας φλεγμονώδεις καταστάσεις στην γεννητική περιοχή.

Ωστόσο, λόγω της σπανιότητας της νόσου, η πρόοδος στη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι αργή και οι πληθυσμιακές μελέτες περιορισμένες. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αποτελούν το σημείο-κλειδί για την αποφυγή των δυασάρεστων επιπτώσεων που επιφέρει η νόσος, τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο. Η εξατομικευμένη θεραπεία που εφαρμόζεται υπαγορεύεται από το στάδιο της νόσου, τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, αλλά και το επίπεδο συμμόρφωσης του εκάστοτε ασθενούς, και αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της πάθησης και στην επίτευξη καλών ποσοστών επιβίωσης, ελεύθερων νόσου.

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια κακοήθης νόσος που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 0,5% των ανδρικών καρκίνων παγκοσμίως.(1)

Στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α., ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε περίπου 1 άνδρα ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού, με τις Σκανδιναβικές χώρες να αποτελούν εξαίρεση, μετρώντας περίπου 2 περιστατικά ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού. Στις Η.Π.Α. οι πληθυσμοί με την υψηλότερη, κατά σειρά, επίπτωση είναι οι λευκοί ισπανόφωνοι άνδρες και ακολουθούν οι κάτοικοι της Αλάσκας, οι Ινδιάνοι ιθαγενείς, οι Αφροαμερικανοί και, τέλος, οι λευκοί μη ισπανόφωνοι άνδρες με υπολογισμένη συχνότητα 0,5 περιστατικά ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού.(2)

Στον αντίποδα, περιοχές της Νοτίου Αμερικής, της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Αφρικής εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση της νόσου, με ποσοστά που αντιστοιχούν στο 1-2% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων του ανδρικού πληθυσμού.(2)

Με τα νεότερα δεδομένα, η χώρα με την μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του πέους είναι η Ουγκάντα, με αριθμό που ξεπερνά τις 8,3 περιπτώσεις ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού, καθιστώντας τη νόσο τον πιο συχνά διεγνωσμένο ανδρικό καρκίνο. Ακολουθεί η Βραζιλία, η Ινδία, η Ζιμπάμπουε και η Σουαζιλάνδη.(2)

Στο πέρασμα των ετών, το συνολικό ποσοστό επίπτωσης καρκίνου του πέους στις Η.Π.Α. έχει πτωτική τάση, αγγίζοντας το 0,58% ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού για την περίοδο 1993-2002, σε αντίθεση με το 0,84% που μετρήθηκε την δεκαετία 1973-1982. Στην Ευρωπαϊκή ήπειρο, η επίπτωση παρέμεινε σχετικά σταθερή, από το 1982 μέχρι και σήμερα.(2)

Γενικά, η παγκόσμια διακύμανση της επίπτωσης είναι άμεσα εξαρτώμενη από τον επιπολασμό του ιού τον ανθρωπίνων θηλωμάτων. Έτσι, σε χώρες με υψηλά ποσοστά λοίμωξης από HPV, η επίπτωση του καρκίνου του πέους είναι σαφώς μεγαλύτερη, καθώς ο ιός ευθύνεται για περισσότερο από το 1/3 των περιπτώσεων της νόσου.(2)

Τα μικρότερα ποσοστά παρατηρούνται σε πολιτισμούς Εβραίων, Μουσουλμάνων και Ιγκμπό, λόγω της διενέργειας περιτομής κατά την νεογνική και προεφηβική ηλικία. Η περιτομή φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά έναντι του κακοήθους νεοπλασματος του πέους μόνο όταν λαμβάνει χώρα σε παιδική ηλικία. Περιτομή στην ενήλικη ζωή δεν προσφέρει ευεργετικό αποτέλεσμα σε σχέση με την νόσηση από καρκίνο του πέους.(2)

Η συχνότητα της πάθησης αυξάνεται με την ηλικία, με κορύφωση στην 6^η δεκαετία της ζωής. Ωστόσο, δεν αποκλείεται η διάγνωση και σε άνδρες

μικρότερης ηλικίας, με το 22% των περιπτώσεων να αφορά σε άνδρες κάτω των 40 ετών και το 7% σε ηλικίες κάτω των 30 ετών. Η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά.(3)

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως δεν έχει αποδειχθεί καμία συσχέτιση του καρκίνου του πέους με τον ιό HIV ή με το AIDS.(2)

(Εικόνες 1 και 2)

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Το πέος μορφολογικά παρουσιάζει τρία βασικά τμήματα τη ρίζα, το σώμα και τη βάλανο. Η ρίζα του πέους προσφύεται ισχυρά στο ουρογεννητικό διάφραγμα και, πιο συγκεκριμένα, στον εν τω βάθει εγκάρσιο μυ του περινέου καθώς και στους κάτω ηβοϊσχιακούς κλάδους των οστών της πυέλου. Το σώμα του πέους που ακολουθεί είναι κινητό και καταλήγει στην βάλανο που φέρει το έξω στόμιο της ουρήθρας, και χωρίζεται από αυτήν με την στεφανιαία αύλακα. Το σώμα του πέους αποτελείται από τα δυο σηραγγώδη σώματα του πέους και το σπογγιώδες σώμα του πέους, στο οποίο πορεύεται η σηραγγώδης μοίρα της ανδρικής ουρήθρας. Τα δύο σηραγγώδη σώματα στο σώμα του πέους βρίσκονται σε στενή επαφή και σε παράλληλη θέση μεταξύ τους και χωρίζονται από το κτενιοειδές διάφραγμα. Στο οπίσθιο τμήμα τους απομακρύνονται διαμορφώνοντας τα δύο σκέλη των σηραγγωδών σωμάτων που προσφύονται ισχυρά στους ηβοϊσχιακούς κλάδους της πυέλου και καλύπτονται από τους ίσχιοσηραγγώδης μύες, καταλήγοντας σε τυφλό άκρο μπροστά από το ισχιακό κύρτωμα. Στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους τα δύο σηραγγώδη σχηματίζουν την ουρηθρική αύλακα, στην οποία πορεύεται το σπογγιώδες σώμα του πέους. Όπως προαναφέρθηκε, το σπογγιώδες σώμα περιβάλλει τη σηραγγώδη μοίρα της ουρήθρας που εισέρχεται σε αυτό από το διευρυσμένο άκρο του που ονομάζεται βολβός, περιβάλλεται από τον βολβοσηραγγώδη μυ που συσπάται συμμετέχοντας στην προώθηση του περιεχομένου της εκσπερμάτισης και καταλήγει διευρυσμένο στο άκρο του σώματος του πέους σχηματίζοντας τη βάλανο που καλύπτει τα άκρα των δύο σηραγγωδών σωμάτων.(4)

Τα περιβλήματα του πέους, από έξω προς τα μέσα, είναι η πόσθη, η επιπολής πεική περιτονία, η εν τω βάθει πεική περιτονία ή αλλιώς περιτονία του Buck και ο ινώδης χιτώνας. Η πόσθη είναι το λεπτό δέρμα χωρίς λίπος που καλύπτει το σώμα του πέους και το τμήμα της που καλύπτει τη βάλανο και ονομάζεται ακπροποσθία, παρουσιάζει δύο πέταλα και προσφύεται στη βάλανο. Η επιπολής πεική περιτονία αποτελεί συνέχεια της περιτονίας του Scarpa από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και της περιτονίας του Colles από το όσχεο. Η εν τω βάθει πεική περιτονία (του Buck) αποτελεί την βασική περιτονία του πέους που καλύπτει από κοινού τα δύο σηραγγώδη σώματα και, στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους, διαχωρίζεται περιβάλλοντας και το σπογγιώδες σώμα. Στο περίνεο συνδέεται ισχυρά με τον ινώδη χιτώνα και περιφερικότερα με τη βάση της βαλάνου στη στεφανιαία αύλακα. Ο ινώδης χιτώνας περιβάλλει το κάθε σηραγγώδες και το σπογγιώδες σώμα ξεχωριστά. Αποτελείται από δύο στρώματα, το επιπολής και το εν τω βάθει. Το εν τω βάθει πέταλο από κάθε σηραγγώδες συνενώνεται στη μέση γραμμή και έτσι σχηματίζεται το κτενιοειδές διάφραγμα.(4)

Η νεύρωση του πέους αποτελείται από τα ραχιαία, τα σηραγγώδη και τα περινεϊκά νεύρα. Τα ραχιαία νεύρα αποτελούν κλάδους των αιδουϊκών νεύρων και ταξιδεύουν εντός της περιτονίας του Buck, μαζί με τα ραχιαία αγγεία, για να παρέχουν αισθητικότητα στη δερματική επιφάνεια του πέους. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά την ονομασία τους, τα ραχιαία νεύρα δεν εδράζονται άμεσα στην ραχιαία μέση γραμμή, αλλά επεκτείνονται από την 11^η και την 1^η ώρα, έως και τη συμβολή του σηραγγώδους και του σπογγιώδους. Η 12^η ώρα στερείται νεύρωσης και, για το λόγο αυτό, η συγκεκριμένη θέση είναι λιγότερο πιθανό να υποστεί νευρική κάκωση.(5) Όπως και τα ραχιαία, έτσι και τα περινεϊκά νεύρα εξορμούνται, επίσης, από το αιδουϊκό νεύρο, ενώ τα σηραγγώδη αποτελούν κλάδο του αυτόνομου πυελικού πλέγματος.

Όσον αφορά την αγγείωση του πέους, το δέρμα του πέους έχει ανεξάρτητη αρτηριακή άρδρευση σε σχέση με τα σηραγγώδη και το σπογγιώδες, η οποία προέρχεται από τις επιπολής πεϊκές αρτηρίες, που είναι κλάδοι των έξω αιδουϊκών, που είναι κλάδοι των μηριαίων αρτηριών. Η φλεβική αποχέτευση της πόσθης γίνεται μέσω των επιπολής φλέβων του πέους που καταλήγουν στις έξω αιδουϊκές φλέβες, που, με τη σειρά τους, καταλήγουν σε μία από τις σαφήνεις, συνηθέστερα την αριστερή. Η αρτηριακή άρδευση του πέους προέρχεται από την έσω αιδουϊκή αρτηρία, που δίνει την πεϊκή, η οποία δίνει τη βολβοουρηθραία που αρδρεύει τον βολβό, την ουρήθρα με το σπογγιώδες και τη βάλανο, την εν τω βάθει του πέους και τη ραχιαία που πορεύεται κάτω από την περιτονία του Buck και δίνει σηραγγώδεις κλάδους προς τα σηραγγώδη και στεφανιαίους προς το σπογγιώδες και την ουρήθρα. Η φλεβική αποχέτευση γίνεται, κυρίως, μέσω της έσω αιδουϊκής φλέβας που παροχετεύει τα περιφερικά 2/3 του σώματος, το σπογγιώδες και τη βάλανο και εκβάλλει στην έσω λαγόνιο φλέβα στην οποία εκβάλλουν, επίσης, η εν τω βάθει ραχιαία, οι σηραγγώδεις και οι φλέβες του βολβού και των σκελών, αφού πρώτα δώσουν αναστομώσεις με το προστατικό φλεβικό πλέγμα. Τα λεμφαγγεία του πέους καταλήγουν στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες.(4)

(Εικόνες 3 και 4)

ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ

Στο 48% των περιπτώσεων, η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου αφορά τη βάλανο, στο 21% την ακροποσθία του πέους, στο 9% αφορά σε ταυτόχρονη προσβολή της βάλανου και της ακροποσθίας, στο 6% αφορά την στεφανιαία αύλακα και σε ποσοστά μικρότερα του 2% η αρχική εντόπιση περιλαμβάνει το σώμα.(6)

Η ανάπτυξη του νεοπλάσματος είναι είτε εξωφυτική, με τη μορφή εντοπισμένου όζου, είτε ελκωτική, με χαρακτήρα επιφανειακού έλκους που φέρει σκληρό κρατήρα. Η ελκωτική μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη διαφοροποίηση και ταχύτερη διήθηση των σηραγγωδών σωμάτων.(4)

Ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες συνυπάρχουν στο 58% των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση σε ένα εύρος που κυμαίνεται από 20-96% των συνολικών διαγνώσεων.(2) Από αυτούς τους ασθενείς, το 17-45% έχει, πραγματικά, λεμφαδενικές μεταστάσεις, ενώ οι υπόλοιποι έχουν δευτερογενή φλεγμονώδη νόσο σε έδαφος επιμόλυνσης του πρωτοπαθούς όγκου.(2)

Ένα ποσοστό της τάξης του 23-56% των ασθενών με μεταστάσεις σε δύο ή περισσότερους βουβωνικούς λεμφαδένες εμφανίζει ταυτόχρονη προσβολή και του πυελικού λεμφαδενικού δικτύου.(1)

Σε περιπτώσεις με μη ψηλαφητούς βουβωνικούς λεμφαδένες η πιθανότητα ύπαρξης μικρομεταστατικής νόσου υπολογίζεται σε περίπου 20%.(2)

Η πιθανότητα ανάπτυξης λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνωμα πέους εξαρτάται από το βάθος της υποκείμενης βλάβης, την εμπλοκή των σηραγγωδών σωμάτων στη νόσο, την αγγειακή και λεμφική συμμετοχή και, φυσικά, το μοτίβο ανάπτυξης του καρκινώματος.

(Εικόνα 5)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το καρκίνωμα του πέους ξεκινά ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, η οποία αντιπροσωπεύει μια προκαρκινωματώδη κατάσταση και προηγείται του διεισδυτικού καρκίνου περί τα 10 έτη. Η νόσος ξεκινά ως εντοπισμένη βλάβη που, σταδιακά, επεκτείνεται καταλαμβάνοντας ολόκληρη τη βάλανο, την ακροποσθία και το σώμα του πέους.(7)

Λόγω της σπανιότητας της νόσου, οι πληθυσμιακές μελέτες είναι περιορισμένες. Ωστόσο, έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο του πέους. Αναλυτικά, σε αυτούς ανήκουν :

- **ΗΛΙΚΙΑ**

Η συχνότητα αυξάνεται με την πάροδο των ετών, με συνηθέστερη την 7^η δεκαετία της ζωής. Στο 20% των ασθενών, η διάγνωση τίθεται πριν το 40^ο έτος της ζωής.(5)

- **ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)**

Ο ιός HPV αποτελεί μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη που προκαλεί τα κονδυλώματα των έξω γεννητικών οργάνων. Ο ιός έχει αποδειχθεί πως σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού και του πέους, και για τον λόγο αυτό, χαρακτηρίζεται ογκογόνος. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο HPV συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνου του πέους δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η πιθανότερη ερμηνεία υποστηρίζει αλληλεπίδραση του ιού με ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια (p16, p53, Rb), παρεμβαίνοντας στην φυσιολογική λειτουργία τους. Τα ποσοστά στα οποία ανιχνεύεται ο HPV διαφέρουν ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του πλακώδους καρκινώματος του πέους (SCC). Σε ορισμένους τύπους SCC φαίνεται να διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στο μηχανισμό καρκινογένεσης, ενώ σε άλλες παραλλαγές SCC δεν αποδεικνύεται συσχέτιση με τον ογκογόνο ιό. Οι συνηθέστεροι υπότυποι HPV που σχετίζονται με τον καρκίνο του πέους είναι ο 16 και ο 18. (2) Πιο συγκεκριμένα, για τον διεισδυτικό καρκίνο του πέους (IPC) έχουν ταυτοποιηθεί 7 υπότυποι HPV που συμμετέχουν στην παθογένεια, με τον τύπο 16 να ανευρίσκεται σε ποσοστά 70,8%. Για την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πέους (PeIN), απομονώθηκαν 15 στελέχη HPV υπεύθυνα για τη νόσο, με τον 16 να ανευρίσκεται στο ένα τρίτο (33,3%) των περιπτώσεων. Από τα λοιπά στελέχη, ο 2^{ος} συχνότερος υπότυπος είναι ο 11 με ποσοστά 8,3%, ακολουθεί ο 56 με 6,7% και ο 18 με τον 59 με 5%. Χαμηλότερου κινδύνου θεωρούνται οι υπότυποι 33,6 και 11. Για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος, εξετάστηκαν όλοι οι υπότυποι

υψηλού κινδύνου (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67).(8)

Η 5ετης επιβίωση ασθενών με HPV(+) καρκίνο του πέους υπολογίζεται σε 93% έναντι του 78% σε ασθενείς με HPV(-) καρκίνο του πέους. Η 10ετης επιβίωση και η πιθανότητα εκδήλωσης λεμφαδενικών μεταστάσεων δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την συνύπαρξη ή μη HPV λοίμωξης.(4)

Στατιστικά, ασθενείς με ιστορικό ανάπτυξης κονδυλωμάτων έξω γεννητικών οργάνων, διατρέχουν βλάπτιο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος του πέους.(2)

Τέλος, συνύπαρξη HIV-1 και HPV λοίμωξης λειτουργεί συνεργικά, ευοδώνοντας στην μετατροπή των HPV βλαβών σε διηθητικό καρκίνο του πέους.(3)

- ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα που σχετίζονται με καρκίνο του πέους συμπεριλαμβάνονται ο σκληρυντικός και ο ατροφικός λειχήνας, η λευκοπλακία και η βαλανοπροστίτιδα. Οι φλεγμονώδεις καταστάσεις σχετίζονται με την ανάπτυξη ποικίλων μορφών κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου ουροδόχου κύστης και στοματικής κοιλότητας. Η διαδικασία περιλαμβάνει, αρχικά, μετάπλαση των κυττάρων, αναστρέψιμη, δηλαδή, μετατροπή των κυττάρων φυσιολογικού ιστού σε λιγότερο διαφοροποιημένους κυτταρικούς τύπους. Αργότερα, ακολουθεί η διαδικασία της δυσπλασίας και, τέλος, της ανάπτυξης καρκινώματος.

Ο σκληρυντικός λειχήνας αποτελεί μια σοβαρή χρόνια φλεγμονώδη νόσο της βάλανου και της ακροποσθίας, κατά την οποία οι βλάβες που προκαλούνται μοιάζουν με λευκή πλάκα. Έχει ενοχοποιηθεί σαν πρόδρομος ορισμένων τύπων καρκίνου του πέους και, συνήθως, προηγείται αρκετών ετών της διάγνωσης κακοήθειας.

Η λευκοπλακία σχετίζεται με χρόνια ερεθισμό και, συνήθως, συνυπάρχει πλησίον του καρκινώματος. Χαρακτηρίζεται από παχύρρευστες, λευκές, ελαφρώς επηρμένες αλλοιώσεις και θεωρείται και αυτή πρόδρομος του κακοήθους νεοπλασματος του πέους.

Η βαλανοπροστίτιδα αποτελεί μια γενικευμένη φλεγμονή της βάλανου και της ακροποσθίας, σε άνδρες που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή. Προκαλείται από μικρόβια όπως η Candida ή από χημικούς παράγοντες όπως το σαπούνι, προκαλώντας δερματίτιδα εξ' επαφής. Εμφανίζεται σε

ποσοστά περίπου 3,5% των ανδρών που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή και έχει υποτροπιάζοντα χαρακτήρα, οδηγώντας σε χρόνια δερματίτιδα αυξάνοντας, με τον τρόπο αυτό, τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πέους.(2)

- **ΦΙΜΩΣΗ**

Η αδυναμία καθόδου της ακροποσθίας για αποκάλυψη και καθαρισμό της βαλάνου του πέους καλείται φίμωση. Η φίμωση αποτελεί παράγοντα υποτροπιάζοντων επεισοδίων φλεγμονής της βαλάνου και της ακροποσθίας, προδιαθέτοντας σε ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασματος του πέους. Έχει αποδειχθεί πως άνδρες με φίμωση διατρέχουν 11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του πέους συγκριτικά με άνδρες χωρίς φίμωση. Στο σημείο αυτό, χρήσιμη είναι η αναφορά στην διενέργεια περιτομής κατά την παιδική ηλικία, η οποία λειτουργεί προστατευτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης διεισδυτικού καρκίνου του πέους, καθώς εξαλείφεται η πιθανότητα φίμωσης και φλεγμονής.(5) Αν και η περιτομή φαίνεται να κατέχει προστατευτικό ρόλο και έναντι σε λοιμώξεις από HPV και HIV, δεν έχει κανένα όφελος απέναντι στα λοιπά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (έρπης, σύφιλη, γονόρροια), ούτε στα *in situ* καρκινώματα του πέους.(3) Αξίζει να αναφερθεί πως η διενέργεια περιτομής στην ενήλικη ζωή δεν δρα προφυλακτικά, διότι η κρίσιμη περίοδος έκθεσης σε συγκεκριμένους παθογόνους παράγοντες έχει ήδη πραγματοποιηθεί στην εφηβεία και στη νεαρή ενήλικη ζωή.(3)

- **ΚΑΠΝΙΣΜΑ**

Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα συμμετέχει στην διαδικασία ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος του πέους δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιστεύεται ότι, οι καρκινογόνες χημικές ουσίες που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου συσσωρεύονται στις γεννητικές εκκρίσεις, προκαλώντας βλάβες στο DNA των κυττάρων του πέους. Παράλληλα, τα κύτταρα Langerhans του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να εμφανίζουν ένα σημαντικό βαθμό δυσλειτουργίας, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, συμβάλλοντας με τον τρόπο τους στην παθογένεια της νόσου.(7) Τα προϊόντα του καπνού έχουν, επίσης, επίδραση και στην ενεργότητα μιας ήδη υπάρχουσας HPV ή βακτηριακής λοίμωξης, προάγοντας τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονής και, τελικά, κακοήθους εξαλλαγής.(3)

- ΠΡΙΑΠΙΣΜΟΣ

Πριαπισμός, καλείται η επώδυνη, παρατεταμένη στύση, που διαρκεί ώρες και δεν σχετίζεται με σεξουαλική διέγερση. Οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι ελάχιστα κατανοητοί και σχετίζονται με αγγειακά και νευρολογικά μονοπάτια. Σε άνδρες με ιστορικό πριαπισμού, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πέους είναι εννέα φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.(7)

- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Συγγενείς πρώτου βαθμού ανδρών με καρκίνο του πέους υπολογίζεται πως διατρέχουν οκτώ φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της ίδιας πάθησης, κάποια στιγμή στη ζωή τους, συγκριτικά με άνδρες που διαθέτουν ελεύθερο οικογενειακό αναμνηστικό. Επιπρόσθετα, σε άνδρες με κακόηθες νεόπλασμα ορθού, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πέους σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι διπλάσιος.(7)

- ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χρήση φωτοχημειοθεραπείας με ψωραλένιο και υπεριώδους Α ακτινοβολίας (PUVA), για τη θεραπεία της ψωρίασης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος του πέους. Οι σύγχρονες, ωστόσο, τεχνικές διασφαλίζουν την ακεραιότητα των γεννητικών οργάνων, προστατεύοντάς τα από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία Α, εξαλείφοντας σχεδόν τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας τοπικά στην περιοχή.(7)

- ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΠΕΟΥΣ

Θεωρείται προκαρκινωματώδης βλάβη και σχετίζεται με μόλυνση από HPV. Ωστόσο, μόλις το 5-15% των ασθενών με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, θα αναπτύξουν, τελικά, διηθητικό καρκίνο του πέους.(7)

- ΚΑΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ

Η χρόνια ερεθιστική δράση του σμήγματος, που αποτελεί παράγωγο της βακτηριακής δραστηριότητας, αφορά σε ξεχωριστό αιτιολογικό παράγοντα της νόσου, χωρίς να σημαίνει πως το σμήγμα από μόνο του είναι καρκινογόνος ουσία. Η ατελής υγιεινή της γεννητικής περιοχής οδηγεί σε ανάπτυξη σμήγματος στην ακροποσθία και επακόλουθη φλεγμονή. Η προσπάθεια του οργανισμού για καταπολέμηση του φαινομένου περιλαμβάνει το σχηματισμό ινώδους ιστού, που οδηγεί σταδιακά σε φίμωση και δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο στην παθογένεια της νόσου.(3)

- ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ-ΧΑΜΗΛΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΤΡΩΜΑΤΑ-ΑΓΑΜΟΙ ΑΝΔΡΕΣ

- ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΙ ΣΥΝΤΡΟΦΟΙ-ΠΡΩΙΜΗ ΕΝΑΡΞΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΕΠΑΦΩΝ(2)

Η πιθανότητα HPV λοίμωξης είναι άμεσα συνδεδεμένη με τον αριθμό των ερωτικών συντρόφων και, για το λόγο αυτό, οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι θεωρούνται ξεχωριστός παράγοντας κινδύνου για τη νόσο.(3)

- ΤΡΑΥΜΑ ΠΕΟΥΣ

Αμφιλεγόμενος παράγοντας κινδύνου. Η ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος πέους σε τραυματική επιφάνεια του σώματος μετά από ακρωτηριαστική περιτομή αποτελεί διακριτή οντότητα και για το λόγο αυτό το τραύμα πέους συγκαταλέγεται στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για διηθητικό νεόπλασμα.(3)

- ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Η ερυθροπλασία του Queyrat, η νόσος του Bowen, τα καρκινώματα *in situ* και η bowenoid papulosis αντιπροσωπεύουν τις προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του πέους που είναι αλλιώς γνωστές ως PeIN. Τα PeIN χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις :

- i. καλά διαφοροποιημένες αλλοιώσεις σχετιζόμενες με τον σκληρυντικό λειχήνα
- ii. αδιαφοροποίητες αλλοιώσεις που συσχετίζονται με HPV λοίμωξη

Η πιο συχνή κατηγορία είναι η HPV (+) PeIN , φιλοξενώντας αρκετούς υποτύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, με συνηθέστερα στελέχη τα 6, 11, 16.(9) Ο υπότυπος 16 συγκαταλέγεται στα επιθετικά στελέχη και χαρακτηρίζεται από κακοήθη βιολογική συμπεριφορά, ενώ ο 11 και ο 6 ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τα κονδυλώματα του πέους. Έτσι, μόλυνση από τον τύπο 16 θα εξελιχθεί σε PeIN στο 2% των ασθενών μέσα σε διάστημα περίπου 2 ετών από την πρωτολοίμωξη.

Όπως και για τις βλάβες του αιδοίου, έτσι και στο πέος διακρίνονται 3 βαθμοί διαφοροποίησης των αλλοιώσεων. Η PeIN 3 απαντάται στο 67% των περιπτώσεων και αντιπροσωπεύει καταστάσεις σοβαρής δυσπλασίας, με 7% κίνδυνο εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα. Η PeIN 2 αφορά στο 22% των περιπτώσεων και σχετίζεται με μέτρια δυσπλασία και κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής στο 8% των περιπτώσεων. Τέλος, η PeIN 1 αποτελεί την πιο ήπια έκφραση της νόσου, με χαρακτήρα ελαφριάς δυσπλασίας και κίνδυνο εξέλιξης σε κακοήθες νεόπλασμα σε λιγότερο από 2% των περιπτώσεων. Η PeIN 1 είναι η λιγότερο συχνή μορφή των προκαρκινωματωδών αλλοιώσεων του πέους και αντιπροσωπεύει το 11% των περιπτώσεων PeIN. (9) Συνολικά, το 98,6% των PeIN 1 και 2 και το 80,5% των PeIN 3 σχετίζονται με τον ιό του HPV.

Η πορεία μιας PeIN βλάβης είναι άμεσα συνιφασμένη και με τη βιολογική κατάσταση του ξενιστή, με αποτέλεσμα ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς να είναι πιο ευάλωτοι σε κακοήθη εξαλλαγή. Παράλληλα, σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη μιας προκαρκινωματώδους βλάβης διαδραματίζει και η επανειλημμένη, ταυτόχρονη έκθεση σε πολλούς γονοτύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων.(9)

- ΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Το πλακώδες καρκίνωμα του πέους αναπτύσσεται σε μονοπάτια HPV-σχετιζόμενα αλλά και HPV-ανεξάρτητα. Ο βιολογικός μηχανισμός καρκινογένεσης σε όγκους που σχετίζονται με HPV λοίμωξη είναι περισσότερο κατανοητός και ευρύτερα μελετημένος.

Στους HPV(+) όγκους πέους, το αρχικό συμβάν διέγερσης πιστεύεται πως είναι η HPV μόλυνση των επιθηλιακών κυττάρων του πεϊκού βλεννογόνου, μέσω δύο ειδικών υποδοχέων. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση του ιστού του πέους στον HPV οδηγεί σε ενσωμάτωση του HPV DNA στον γονιδίωμα του ξενιστή και, τελικά, στην μετατροπή του κυττάρου-ξενιστή σε κακοήθη φαινότυπο. Ως συνέπεια, προκύπτει υπερέκφραση των ικών ογκοπρωτεϊνών E6 και E7, απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και, τελικά, γονιδιακή αστάθεια μέσω μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης με το p53 και το Rb, τα οποία ξεκινούν και διατηρούν την κακοήθη ροπή.(9)

Πιο συγκεκριμένα, η ογκοπρωτεΐνη E7 συνδέεται με το Rb και οδηγεί σε απελευθέρωση του μεταγραφικού παράγοντα E2F, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την υπερέκφραση του p16NK4a, ενός χρήσιμου HPV-σχετιζόμενου βιοδείκτη. Παράλληλα, η E7 οδηγεί σε μείωση της p21 και p27 με ταυτόχρονη άνοδο της κυκλίνης A και E, με απότοκο τον πολλαπλασιασμό του κεντρολίου που αποτελεί ισχυρό παράγοντα ανευπλοΐδίας, κυτταρικής αθανασίας και καρκινογένεσης.

Στον αντίποδα, οι καρκινογόνες δράσεις της E6 προκύπτουν από την αναστολή του p53 και του BCL-2 (BAK), με αποτέλεσμα την αναστολή απόπτωσης και την επαγωγή χρωμοσωμικής αστάθειας. Παράλληλα, επιτυγχάνεται ενεργοποίηση της τελομεράσης και των κινασών SRC, τα οποία διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική αθανασία, οδηγώντας σε απορρύθμιση της φυσιολογικής ανάπτυξης των κυττάρων.(9)

Τα γονιδιακά μονοπάτια και ο μηχανισμός καρκινογένεσης στους HPV(-) όγκους του πέους δεν είναι πλήρως κατανοητά. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί μόνο κλινικοί αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου.

Μελέτες αλληλουχίας γονιδίων έχουν αυξήσει την κατανόηση για τις γονιδιακές αυτές οδούς, κυρίως μέσω των επιπτώσεων της χρόνιας φλεγμονής και των σωματικών γονιδιακών αλλοιώσεων. Έτσι, η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να οδηγεί σε κακοήθη κυτταρικό μετασχηματισμό μέσω παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου (O₂) και ενεργών ενδιάμεσων αζώτου (N), οδηγώντας σε βλάβη του DNA και γονιδιωματική αστάθεια. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, παράγοντα κινδύνου αποτελούν οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις του πέους όπως, η βαλανοπροστίτιδα, ο σκληρυντικός λειχήνας και η φίμωση, μέσω ενός κοινού μηχανισμού δράσης που περιλαμβάνει

υπερέκφραση της κυκλο-οξυγενάσης (COX-2), η οποία σχετίζεται με το διαφοροποιημένο PeIN αλλά και με το πρωτοπαθές και το μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα του πέους. Μελέτες δείχνουν πως υπερέκφραση της COX-2 οδηγεί σε υπερπαραγωγή προσταγλανδινών (κυρίως της E2) με απόρροια την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό και, τελικά, τη διασταύρωση με οδούς κοινές με το HPV-σχετιζόμενο νεόπλασμα του πέους.(9)

Οι σωματικές γονιδιακές αλλοιώσεις αποτελούν εναλλακτική προτεινόμενη οδό καρκινογένεσης στο HPV-ανεξάρτητο καρκίνωμα του πέους. Οι μεταλλάξεις αυτές επιτυγχάνονται μέσω ενίσχυσης του αριθμού των αντιγράφων των γονιδίων, αλλά και των διαγραφών, της απώλειας ετεροζυγωτίας και των επιγενετικών αλλαγών. Μερικά από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια που εμπλέκονται στα μονοπάτια καρκινογένεσης στο SCC είναι, μεταξύ άλλων, το p16INK4a-cyclin, το D-Rb και το p53, υπογραμμίζοντας την αλληλεπικάλυψη των οδών σε HPV εξαρτώμενους και ανεξάρτητους όγκους του πέους.(9)

- ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Η κατανόηση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου είναι ζωτικής σημασίας για τη διαπίστωση της αιτίας αλλά και του τρόπου με τον οποίο ορισμένοι όγκοι παραμένουν ανενεργοί ενώ άλλοι αποκτούν εξαιρετικά κακοήθη βιολογική συμπεριφορά.

Κλινικές μελέτες σε δείγματα ιστών έχουν ανακαλύψει πιθανές μοναδικές διαφορές μεταξύ του περιβάλλοντος του όγκου σε HPV(+) και HPV(-) SCC. Οι HPV-σχετιζόμενοι όγκοι έχουν υψηλότερο δυναμικό διείσδυσης στα T λεμφοκύτταρα, με ισχυρότερη ροπή προς τα T1 βοηθητικά κύτταρα και εντονότερη κυτταροτοξική ανοσολογική απόκριση συγκριτικά με τους HPV-ανεξάρτητους όγκους.

Ορισμένα στοιχεία του μικροπεριβάλλοντος του όγκου σχετίζονται και με την πιθανότητα λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου. Σε αυτά συγκαταλέγεται η υπερέκφραση του PDL 1 συνδέτη στα κύτταρα του όγκου, ο οποίος σχετίζεται με τον κυτταρικό θάνατο, η διήθηση των μακροφάγων CD163 (+), η άνοδος της HLA-1 και η χαμηλή στρωματική διήθηση των T κυττάρων που είναι θετικά σε CD859.(9)

Υπό έρευνα βρίσκεται ακόμη η επίδραση του μικροβιώματος του πέους στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου του πέους. Έχει διαπιστωθεί πως διαφορές της μικροχλωρίδας της γεννητικής περιοχής ευοδώνουν ή

αποτρέπουν την HPV λοίμωξη μετά από επαφή του ξενιστή με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Έτσι, σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις και μικροοργανισμοί που σχετίζονται με βακτηριακή κολπίτιδα (όπως για παράδειγμα *Prevotella*, *Peptinophilus*, *Dialister*) έχουν συσχετιστεί ισχυρά με ευπάθεια σε λοιμώξεις από HPV.(9)

Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών θα οδηγήσει σε βελτίωση και εξατομίκευση των τρεχόντων θεραπευτικών στρατηγικών, ανοίγοντας νέους ορίζοντες αντιμετώπισης του διηθητικού καρκινώματος του πέους.

• ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΜΠΛΟΚΗ

Εφαρμογή και υιοθέτηση εξατομικευμένων ανοσογραφημάτων καρκίνου, προς βελτίωση της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, δύναται να εφαρμοστούν κατόπιν συλλογής του συνόλου των στοιχείων της ειδικής ανοσοαπόκρισης του όγκου. Σημαντικό ρόλο στο έργο αυτό διαδραματίζουν οι διαφορετικοί παράμετροι του ανοσοποιητικού, που περιλαμβάνουν το φορτίο του όγκου, το δυναμικό μετάλλαξης του όγκου, την έκταση διήθησης των ανοσοκυττάρων και την έκφραση του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, όπως το PDL1.

Δυστυχώς, χρήσιμα στοιχεία που θα βοηθούσαν στην αποσαφήνιση της ανοσολογικής απόκρισης του νεοπλασματος παραμένουν ασαφή, περιορίζοντας την κατανόηση των δυναμικών αλληλεπιδράσεων. Σε αυτά ανήκουν ο μεταβολισμός του όγκου και η μεταβλητότητα των υποδοχέων των T λεμφοκυττάρων.(9)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος εμφανίζεται, αρχικά, ως ένα μικρό, σκληρό, ανώδυνο οζίδιο εντοπισμένο στην βάλανο ή στην ακροποσθία.(4) Συχνά, συνυπάρχει τοπικός ερεθισμός και ερυθρότητα πέριξ του ευρήματος.(7) Εναλλακτικά, εμφανίζεται ως ανώδυνη εξέλκωση, με σταδιακά αυξανόμενο μέγεθος. Οι βλάβες εμφανίζονται με χαρακτήρα θηλώδη, συμπαγή ή ελκωτικό και είναι επιφανειακές ή διηθούν σε βάθος τον υποκείμενο ιστό.(7) Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς όπου συνυπάρχει φίμωση, καθώς η βλάβη κρύβεται κάτω από την φιμωτική ακροποσθία, δυσχεραίνοντας την έγκαιρη διάγνωση.(9) Υποψία κακοήθους νεοπλασματος του πέους τίθεται σε κάθε περίπτωση όπου εντοπισμένη σκληρία ή αλλοίωση του δέρματος ανιχνεύεται στην περιοχή της βαλάνου. Εξίσου ανησυχητικά θεωρούνται τα έλκη στην περιοχή του πέους, ιδιαίτερα όταν αυτά έχουν ανυψωμένη ή στραμμένη προς τα έσω περιφέρεια. (2) Παράλληλα, περιπτώσεις χρόνιας υποτροπιάζουσας βαλανίτιδας με συνυπάρχουσα φίμωση, θέτουν πάντοτε την υπόνοια ενός αρχόμενου νεοπλασματος πέους.(4) Η βλάβη, συχνά, είναι πιθανό να συνοδεύεται από εκροή υγρού από το πέος ή/και από αιμορραγία. (7) Στο 20-50% των περιπτώσεων, η διάγνωση καθυστερεί περισσότερο του ενός έτους, με αποτέλεσμα η νόσος να βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο, με προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων και διήθηση των παρακείμενων δομών. Στο στάδιο αυτό, είναι πιθανό να συνυπάρχει παραγωγή δύσοσμου εκκρίματος από τη βλάβη, η οποία καταλαμβάνει μεγάλο τμήμα της επιφάνειας του πέους.(4) Σε πολύ προχωρημένα στάδια της νόσου, στην κλινική συμπτωματολογία προστίθεται το άλγος και ο πριαπισμός. Από διήθηση των βουβωνικών λεμφαδένων, προκύπτει συχνά και διήθηση των αγγειακών δομών της περιοχής, με αποτέλεσμα την εκδήλωση αιμορραγίας. Σε περιπτώσεις προσβολής της ουρήθρας, εμφανίζονται αποφρακτικά συμπτώματα κατά την ούρηση.(4)

Συγκεντρωτικά, στα σημεία και συμπτώματα της νόσου, ανήκουν κατά σειρά τα εξής(7) :

- i. επιθηλιακή πάχυνση στη βάλανο
- ii. επιθηλιακή πάχυνση στην έσω ακροποσθία
- iii. ελκωτική ή εξωφυτική ανάπτυξη
- iv. θηλώδης ανάπτυξη
- v. εκκρίσεις πέους με ή χωρίς δυσουρία (επώδυνη ούρηση που συνοδεύεται από αίσθημα καύσους)
- vi. αιμορραγία από το πέος

- vii. ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες
- viii. λεμοίδημα από λεμφική απόφραξη
- ix. άλγος νεφρικής χώρας από απόφραξη ουρητήρα
- x. οστικά άλγη και παθολογικά κατάγματα από οστικές μεταστάσεις
- xi. υπερασβεστιαμία από οστικές μεταστάσεις

(Εικόνα 6)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Στην περίπτωση κακοήθους νεοπλασματος του πέους, η αρχική βλάβη μπορεί να είναι εμφανής, καθιστώντας ευχερή την επισκοπική αναγνώρισή της, ή μπορεί να κρύβεται κάτω από τη φιμωτική ακροποσθία.(2)

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την ψηλάφηση του πέους και την αποκάλυψη της βαλάνου, με κάθοδο της ακροποσθίας, ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η έκταση της δερματικής βλάβης. Τα ευρήματα αξιολογούνται ως προς το μέγεθος, την εντόπιση, τον αριθμό, το χρώμα, τη μορφολογία (επίπεδες, θηλώδεις, οζώδεις, εξελκωμένες, μυκητιασικές βλάβες), και την πιθανή διήθηση των σηραγγωδών σωμάτων, του σπογγιώδους σώματος ή της ουρήθρας.(10)

Ακολουθεί η ψηλάφηση των βουβωνικών περιοχών αμφοτερόπλευρα, για την αξιολόγηση των επιχώριων λεμφαδένων. Σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς συνυπάρχει λεμφαδενική διόγκωση κατά την αρχική διάγνωση, που οφείλεται είτε σε φλεγμονώδη διήθηση είτε σε μεταστατική επέκταση της νόσου.(2) Οι παθολογικοί λεμφαδένες αξιολογούνται ως προς τον αριθμό, τις διαστάσεις, την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση, την κινητικότητα και την σχέση με παρακείμενες δομές (δέρμα, σύνδεσμος Cooper). Παράλληλα, αναζητείται τυχόν συνυπάρχον οίδημα πέους, οσχέου ή/και κάτω άκρων.(10)

Στατιστικά, το 25% των ασθενών εμφανίζει μονόπλευρη λεμφαδενική διόγκωση, ενώ το 75% αμφοτερόπλευρη.(10)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

15-50% των ασθενών καθυστερούν την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας περισσότερο από ένα έτος από την υποψία της νόσου, λόγω αισθήματος ντροπής, φόβου, ενοχής αλλά και λόγω προσωπικής παραμέλησης. Τα ποσοστά αυτά είναι υπερβολικά υψηλά, αναλογιζόμενοι το γεγονός ότι το πέος αποτελεί ένα μέρος του σώματος που επισκοπείται και ψηλαφάται σε καθημερινή βάση.(3)

- ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ

Ο καρκίνος του πέους αφορά, συνήθως, σε μια κλινικά εμφανή βλάβη, εκτός εάν συνυπάρχει φίμωση. Η διάγνωση βασίζεται στην σχολαστική κλινική εξέταση, με καταγραφή της μορφολογίας του νεοπλάσματος, της έκτασης του και της ενδεχόμενης διήθησης των δομών του πέους.(11)

Ο υπέρηχος Doppler και, συμπληρωματικά, η μαγνητική τομογραφία (MRI) με τεχνητά επαγόμενη στύση (ένεση 10g προσταγλανδίνης E1 στα σπυραγγώδη σώματα) παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις ανατομικές σχέσεις μεταξύ του όγκου, των σπυραγγωδών σωμάτων, της ουρήθρας και του ινώδους χιτώνα και πραγματοποιούνται, συνήθως, σε περίπτωση επιθυμίας χειρουργικής διάσωσης των υγιών παρακείμενων δομών.(12)

Υπερηχογραφικά, το SCC περιγράφεται σαν υπόχη βλάβη με ετερογενή εμφάνιση. Το έλκος μπορεί να δημιουργεί υπερηχογενή στοιχεία, λόγω της παρουσίας παγιδευμένων φυσαλίδων αέρα. Η σχέση μεταξύ όγκου και σπυραγγωδών σωμάτων απεικονίζεται ξεκάθαρα, ενώ μια πιθανή διήθηση του ινώδους χιτώνα περιγράφεται σαν διακοπή της συνέχειας της λεπτής ηχογενούς γραμμής.(13) Στον αντίποδα, το σάρκωμα Kaposi πέους εμφανίζεται σαν μια καλά οριοθετημένη μάζα, με μεταβλητή ηχογένεια, που συχνά περιορίζεται στην βάλανο.(13) Το λέμφωμα του πέους έχει χαρακτηριστικά καλά αγγειούμενης βλάβης με μορφή πλάκας, έλκους ή όζου του δέρματος.

Η MRI με τεχνητή στύση αποτελεί ένα εξαιρετικό μέσο τοπικής σταδιοποίησης της νόσου, τόσο για πρωτοπαθή όσο και για υποτροπιάζοντα νεοπλάσματα πέους. Παρέχει εξαιρετική αντίθεση μαλακών μορίων και δημιουργεί τις βέλτιστες εικόνες για όλα τα διαμερίσματα του πέους. Η τεχνητή στύση υπογραμμίζει τα όρια μεταξύ σπυραγγωδών και σπογγώδους σώματος από τον ιώδη χιτώνα και αποτελεί το πιο χρήσιμο κομμάτι της τοπικής σταδιοποίησης.(14)

(Εικόνα 7)

Σφάλματα κατά την σταδιοποίηση με MRI προκύπτουν όταν η επαγόμενη στύση είναι ελλιπής, σε κινητικά artifacts, σε περιπτώσεις προηγηθείσας ακτινοβολίας στην περιοχή και σε λοίμωξη του πέους.(10)

Η ευαισθησία της MRI για πρόβλεψη συμμετοχής του σπληνικού σώματος στη νόσο υπολογίζεται σε 82,1% και η ειδικότητα σε 73,6%. Αντίστοιχα, η ευαισθησία της MRI για πρόβλεψη ουρηθρικής συμμετοχής ανέρχεται σε 62,5% και η ειδικότητα σε 82,1%.(2)

Σε πολύ προχωρημένα στάδια της νόσου, όπου η βλάβη επεκτείνεται μέχρι τη βάση του πέους, η αξιολόγηση της περιοχής εγγύς του όγκου είναι ιδιαίτερα απαιτητική και συχνά ακατόρθωτη. Ωστόσο, δεν απαιτείται ακριβής τοπική σταδιοποίηση, καθώς ο καθολικός ακρωτηριασμός του πέους θεωρείται μονόδρομος.(13)

Στο σημείο αυτό, απαραίτητη κρίνεται η προσεκτική ψηλάφηση των βουβωνικών περιοχών αμφοτερόπλευρα, για ανίχνευση διογκωμένων λεμφαδένων. Η κλινική εξέταση λαμβάνει χώρα υποχρεωτικά σε κάθε άνδρα με υποψία κακοήθους νεοπλασματος πέους. Από την ψηλάφηση, διαχωρίζονται οι δύο μεγάλες υπό-ομάδες ασθενών : αυτοί που δεν παρουσιάζουν βουβωνική λεμφαδενική διόγκωση (cN0) και εκείνοι με ψηλαφητικά ύποπτη κλινική εικόνα (cN+).(12) Σε περιπτώσεις cN0, η πιθανότητα κρυφής μικρομεταστατικής νόσου είναι περίπου 16-25%, ενώ στις cN+ περιπτώσεις, η πιθανότητα απουσίας μεταστατικής νόσου υπολογίζεται σε 20-40%.(12)

Παρά τη σχολαστικότητα του θεράποντος, η κλινική σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου είναι εσφαλμένη στο 26% των ασθενών. Αυτή η στατιστικά σημαντική υποσταδιοποίηση οφείλεται είτε στο γεγονός ότι η διήθηση των δομών του πέους δεν είναι πάντα κλινικά εμφανής, είτε στο συνυπάρχον οίδημα και μόλυνση της πάσχουσας ανατομικής περιοχής που επηρεάζει την δυνατότητα αξιολόγησης της βλάβης.(10) Γενικά, οι βλάβες που εντοπίζονται στην βάλανο του πέους υποεκτιμώνται σε μεγαλύτερη συχνότητα, συγκριτικά με αυτές που εδράζονται στο σώμα του πέους και σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται απαραίτητη η χρήση των απεικονιστικών μέσων.(10)

- ΜΗ ΨΗΛΑΦΗΤΟΙ ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Σε περίπτωση που δεν συνυπάρχουν ψηλαφητά διογκωμένοι βουβωνικοί λεμφαδένες, η πιθανότητα μικρομεταστατικής νόσου υπολογίζεται σε 25%. Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν αποτελούν χρήσιμο εργαλείο στη σταδιοποίηση κλινικά φυσιολογικών βουβωνικών περιοχών, είναι απαραίτητοι, ωστόσο, σε

περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών, στους οποίους η φυσική εξέταση κατέστη αδύνατη ή αναξιόπιστη.(12)

Με τη διενέργεια υπερήχου στις βουβωνικές περιοχές δύναται να ανιχνευθούν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες.

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσουν μικρομεταστατική νόσο, ενώ η PET/CT δεν ανευρίσκει λεμφαδενικές μεταστάσεις διαμέτρου <10mm.(2)

Έτσι, η περαιτέρω διαχείριση ασθενών με καρκίνο του πέους και κλινικά φυσιολογικούς επιχώριους λεμφαδένες πρέπει να κατευθύνεται από παθολογικούς παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον πρωταρχικό όγκο. Η λεμφαγγειακή προσβολή, το τοπικό στάδιο και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι τα σημαντικότερα προγνωστικά στοιχεία για την πιθανότητα λεμφαγγειακής μεταστατικής νόσου. Έτσι, σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου λεμφαγγειακής εξάπλωσης, απαιτείται διενέργεια επεμβατικής λεμφαγγειακής σταδιοποίησης με βιοψία ή δια λεπτής βελόνης (FNAC), για ελαχιστοποίηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.(2)

• ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΙ ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Σε περίπτωση που, κατά την φυσική εξέταση, ανιχνευθούν ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες, υπάρχει ισχυρή υποψία λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου. Κατά την ψηλάφηση, σημειώνεται ο αριθμός των παθολογικών λεμφαδένων σε κάθε πλευρά και επισημαίνεται το κατά πόσο είναι ευκίνητοι ή προσκολλημένοι στους παρακείμενους ιστούς.(2)

Κατά την αρχική διάγνωση, ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες ανιχνεύονται στο 24-64% των ασθενών. Στο 47-85% αυτών, η λεμφαδενοπάθεια αντιπροσωπεύει μεταστατική νόσο, ενώ στο υπόλοιπο ποσοστό αφορά φλεγμονή της πάσχουσας περιοχής.

Υπερηχογραφικά, οι διηθημένοι λεμφαδένες παρουσιάζουν αυξημένο μέγεθος και μη φυσιολογικό σχήμα, έκκεντρη υπερτροφία του φλοιού, απουσία του ανηχογενούς λοβού, υπερηχογένεια (νέκρωση) του κεντρικού τους τμήματος, αναλογία βραχύ/μακρύ άξονα <2 και ανώμαλη περιφερική αγγείωση.(10)

Η πρόσθετη απεικόνιση της περιοχής δεν αλλάζει την διαχείριση της νόσου και για το λόγο αυτό δεν απαιτείται. Απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) πυέλου, για αξιολόγηση πιθανής συνυπάρχουσας πυελικής λεμφαδενικής συμμετοχής.

Η PET/CT έχει πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην επιβεβαίωση λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ψηλαφητούς βουβωνικούς λεμφαδένες, με ποσοστά που ανέρχονται σε 88-100% και 98-100%, αντίστοιχα.(2)

Λόγω της σημαντικής νοσηρότητας του βουβωνικού και πυελικού λεμφαδενικού καθαρισμού, αναζητάται η ιδεατή μέθοδος για τον ακριβή προσδιορισμό των λεμφαδενικών μεταστάσεων, με υπεροχή της PET/CT έναντι της CT(+IVCM). Πρόκληση στην διαδικασία αυτή αποτελεί η ανίχνευση των μικρομεταστάσεων και η επιτυχής διάκριση μεταξύ αντιδραστικών και κακοήθων λεμφαδένων.(9)

- ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων αποτελεί σπάνιο φαινόμενο για ασθενείς αρχικού σταδίου (1-10% των περιπτώσεων) και για το λόγο αυτό η διενέργεια σταδιοποίησης πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενείς με θετικούς βουβωνικούς λεμφαδένες. (LE : 2b)(2)

Εξέταση εκλογής θεωρείται η CT άνω και κάτω κοιλίας, ακολουθούμενη από CT ή ακτινογραφία θώρακος. Η PET/CT αποτελεί εναλλακτική επιλογή. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη συστηματική νόσο ή με συμπτωματολογία από το μυοσκελετικό σύστημα, υπάρχει ισχυρή σύσταση για διενέργεια σπινθηρογραφήματος οστών με γ-κάμερα.(12)

Δεν έχει ανευρεθεί καρκινικός δείκτης ειδικός για τον καρκίνο του πέους. Το αντιγόνο SCC (SCC Ag) ανιχνεύθηκε σε παθολογικές τιμές σε λιγότερο από το 25% των ασθενών με επιβεβαιωμένη κακοήθεια πέους, και για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου. Αποτελεί, ωστόσο, δείκτη επιβίωσης ελεύθερη νόσου (DFS) σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.(2)

- ΒΙΟΨΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ-ΦΡΟΥΡΟΥ(SNB)

Ο λεμφαδένας-φρουρός (SLN) αντιπροσωπεύει τον μοναδικό λεμφαδένα από την εκάστοτε λεμφαδενική ομάδα, που αποτελεί το πρώτο φίλτρο στο μεταστατικό μονοπάτι του όγκου.(10) Η βιοψία φρουρού μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέθοδος για την αποφυγή περιττών επεμβατικών διαδικασιών, όπως ο βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός, σε αμφίβολες περιπτώσεις. Η προσθήκη ICG-99m Tc- nanocolloid (ραδιενεργός ιχνηθέτης ινδοκυανίνης) βελτίωσε την διεγχειρητική ανίχνευση του φρουρού και την αξιοπιστία της SNB, ενώ, παράλληλα, η χρήση της SPECT/CT συνέβαλε

καταλυτικά στον ακριβή προεγχειρητικό εντοπισμό του ζητούμενου λεμφαδένα.(12)

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με όγκους T1a και αρνητικούς λεμφαδένες, δεν υπάρχει σύσταση για διενέργεια SNB.

Σε ασθενείς με όγκους μεσαίου και υψηλού κινδύνου (>T1G1) και cN0, συνιστάται αμφοτερόπλευρη SNB ή, εναλλακτικά, τροποποιημένος βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός.(12)

- ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Όλες οι επισκοπικά ύποπτες βλάβες στο πέος ή βλάβες που δεν ανταποκρίνονται σε αντιβιοτική αγωγή, πρέπει υποχρεωτικά να υποβληθούν σε ιστολογική εξέταση με μια από τις ακόλουθες τεχνικές :

- i. incision biopsy
- ii. core biopsy
- iii. FNAC
- iv. brush biopsy
- v. βιοψία πλήρους εκτομής

Η μέθοδος εκλογής είναι η incision biopsy, κατά την οποία εξαιρείται ιστοτεμάχιο που περιλαμβάνει τόσο τμήμα του όγκου όσο και παρακείμενο φυσιολογικό ιστό. Στο βιοπτικό δείγμα πρέπει, υποχρεωτικά, να σημειώνεται ο προσανατολισμός, ώστε ο παθολογοανατόμος να είναι σε θέση να αναγνωρίζει τα αληθή χειρουργικά όρια.

Οι μικρές και επιφανειακές βιοψίες είναι δύσκολο να ταξινομηθούν ως προς τον ιστολογικό τύπο, τον βαθμό διαφοροποίησης, το βάθος διήθησης και τις υπόλοιπες παθολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με την πρόγνωση, όπως η περινευρική και η αγγειακή προσβολή και το πρότυπο ανάπτυξης του όγκου. Έτσι, ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός διαφοροποίησης παρερμηνεύονται στο 30% των περιπτώσεων, το βάθος διήθησης στο 91% και η αγγειακή διήθηση στο 88%.(10)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος σε ασθενείς με νεόπλασμα πέους είναι φυσιολογικός. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται :

- **ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ**

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου ή όταν συνυπάρχει έντονη τοπική φλεγμονή από λοίμωξη της πρωτοπαθούς εστίας

- **ΥΠΟΑΛΒΟΥΜΙΝΑΙΜΙΑ**

Ανιχνεύεται σε ασθενείς χρονίως πάσχοντες, υποσιτισμένους ή με διαπύηση της πρωτοπαθούς βλάβης και των βουβωνικών μεταστατικών περιοχών(3)

- **ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ**

Σε περιπτώσεις απόφραξης της ουρήθρας ή του ουρητήρα

- **ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ**

Αυξημένες τιμές ασβεστίου του αίματος ανιχνεύονται σε περίπτωση οστικών μεταστάσεων και στο 20% ασθενών χωρίς απεικονιστικά εμφανή δευτεροπαθή εντόπιση στα οστά, με πιθανότερη συσχέτιση με το φορτίο του όγκου.(4) Συχνά, σχετίζεται με βουβωνική μεταστατική νόσο και συνοδεύεται από κλινική νευρολογική σημειολογία. Διόρθωση της υπερασβεστιαϊμίας επιτυγχάνεται με επιθετική ενυδάτωση για αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου και προαγωγή απέκκρισης Na και Ca. Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει νευρολογική σημειολογία, θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρούνται τα διφωσφονικά με ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που προάγουν την ασβεστιουρία, όπως η καλσιτονίνη(3)

- **ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ**

Οι τιμές παραθορμόνης στο αίμα ασθενών με καρκίνο του πέους είναι αυξημένες, λόγω της οστεοκλαστικής δραστηριότητας που επάγεται από τον ίδιο τον όγκο, αλλά και τις μεταστατικές εστίες(3)

- **ΕΙΔΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

Όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχει καρκινικός δείκτης ειδικός για τον καρκίνο του πέους. Το αντιγόνο SCC (SCC Ag) ανευρίσκεται σε παθολογικές τιμές σε λιγότερο από το 25% των ασθενών με επιβεβαιωμένη κακοήθεια πέους, και για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου. Παράλληλα, αδυνατεί να προβλέψει συνυπάρχουσα κρυφή μεταστατική νόσο αποτελεί, ωστόσο, δείκτη επιβίωσης ελεύθερη νόσου (DFS) σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες(2)

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πριν την διάγνωση ενός κακοήθους νεοπλασματος πέους, απαραίτητη είναι η διαφορική του διάγνωση από τις παρακάτω κλινικές οντότητες :

ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΠΕΟΥΣ (4)

- λευκοπλακία
- γιγαντιαία κονδυλώματα (όγκοι Buschke-Lowenstein)
- σκληρυντικός λειχήνας

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΠΕΟΥΣ

- συφιλιδικό έλκος, με επισκοπικό χαρακτήρα ανώδυνης εξέλκωσης και εξειδικευμένες ορολογικές εξετάσεις που θέτουν τη διάγνωση (VDRL, RPR, TRHA αντισώματα, FTA-Abs αντισώματα)(4)
- αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, με εικόνα επώδυνης εξέλκωσης και θετικές αιμοκαλλιέργειες για αιμόφιλο ducreyi(4)
- έρπης γεννητικών οργάνων, με παρουσία κηλιδοπλατιδώδους βλάβης ακολουθούμενης από κύστες, φλύκταινες και έλκη. Υποτροπιάζον χαρακτήρας και συχνή συνύπαρξη λεμφαδενίτιδας. Διάγνωση με διενέργεια HSV PCR DNA , κυτταροκαλλιέργειας ή/και ορολογικής εξέτασης για HSV1 και HSV2(15)

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

- ψωρίαση, με κυκλικές βλατιδώδεις πλάκες, κόκκινου και σομόν χρώματος, συνοδευόμενες συχνά από λευκά και ασημί λέπια. Συνυπάρχει αίσθημα κνησμού(16)
- pearly papules, με χαρακτήρα μικρών βλατίδων στο χρώμα του δέρματος και δακτυλιοειδή κατανομή στην στεφανιαία αύλακα της βάλανου(16)
- οξυτενή κονδυλώματα πέους, με ανθοκραμβοειδές σχήμα, εξωφυτική εντόπιση και μαλακή σύσταση, σε οποιοδήποτε σημείο του πέους ή στη βάλανο(4)

Σε διαφοροδιαγνωστική αμφιβολία, απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια βιοψίας στην βλάβη του πέους.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο εμβολιασμός έναντι του HPV σε ουδέτερο φύλο αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο μέτρο προληπτικής ιατρικής. Τα διαθέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν το δισθενές εμβόλιο (έναντι των στελεχών 16 και 18), το τετραδύναμο (για τα στελέχη 6,11,16,18) και το εννιαδύναμο (με κάλυψη έναντι των στελεχών 6,11,16,18,31,33,45,52 και 58) και μέχρι σήμερα χορηγούνται αποκλειστικά σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 26 ετών.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του εμβολίου προέρχονται από μελέτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και φανερώνουν αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη του 90% κατά της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου και, ταυτόχρονα, μείωση του επιπολασμού των στελεχών 16 και 18 στα κολπικά επιχρίσματα. Παρά τα θετικά αυτά δεδομένα, η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έναντι σε ενεργό ή ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη είναι μηδαμινή και για το λόγο αυτό πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών.(9)

Την τελευταία δεκαετία, έχουν ξεκινήσει προγράμματα εμβολιασμού και στα δύο φύλα, με τα αποτελέσματα στα αγόρια να είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά, αναδεικνύοντας σαφή μείωση των βλαβών των έξω γεννητικών οργάνων. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα μόλυνσης από τον ιό του HPV μειώθηκε κατά 90% στα αγόρια ηλικίας 16 έως 26 ετών με ελεύθερο ιστορικό προηγηθείσας ιογενούς λοίμωξης που εμβολιάστηκαν με το τετραδύναμο σκεύασμα, συγκριτικά με εκείνα που υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό με placebo σκεύασμα.(9)

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι των ενδοεπιθηλιακών βλαβών του πέους δεν δύναται να υπολογιστεί με ακρίβεια, καθώς η επίπτωση της νόσου είναι πολύ χαμηλή στον πληθυσμό.

Η χρησιμότητα του εμβολίου έγκειται στην πρόληψη του στοματοφαρυγγικού, αιδοϊκού, τραχηλικού, πρωκτικού και πείκικού καρκινώματος και πρόκειται να καθιερωθεί ως το μελλοντικό βήμα στην πρόληψη των νοσημάτων αυτών, λόγω των μειονεκτημάτων που σχετίζονται με τον αποκλειστικό γυναικείο εμβολιασμό κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων.(9) Στα μειονεκτήματα αυτά συγκαταλέγονται τα εξής ζητήματα :

- παρά το κοινό όφελος του γυναικείου εμβολιασμού έναντι των HPV λοιμώξεων σε άνδρες και γυναίκες, η προστασία που παρέχεται δεν είναι ισάξια με τον εμβολιασμό ουδέτερου φύλου
- ο καθολικός εμβολιασμός αποτρέπει τον στιγματισμό της HPV λοίμωξης σαν πρόβλημα που αφορά αποκλειστικά τον γυναικείο πληθυσμό

- ο εμβολιασμός των γυναικών δεν παρέχει προστασία σε ομοφυλόφιλους άνδρες

Ένα δεύτερο αμφιλεγόμενο θέμα στην πρόληψη του πείκου καρκινώματος είναι ο ρόλος της νεογνικής περιτομής. Η λεπτομερής αξιολόγηση των υπέρ και των κατά οδήγησε στην εξαγωγή του συμπεράσματος πως τα ιατρικά οφέλη υπερνικούν τους ενδεχόμενους κινδύνους που σχετίζονται με την επέμβαση. Στα οφέλη ανήκει, φυσικά, η πρόληψη λοιμώξεων της ουρογεννητικής οδού, η πρόληψη καρκίνου του πέους και η μειωμένη ευαισθησία σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.(3)

Σημαντικά προληπτικά μέτρα αποτελούν, επίσης, η διατήρηση καλής υγιεινής της γεννητικής περιοχής, η αποφυγή των παραγόντων καπνού και η χρήση προφύλαξης κατά την σεξουαλική επαφή.

SCREENING

Δεν υπάρχει ειδικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου στον ανδρικό πληθυσμό για τον καρκίνο του πέους (PSCC). Σε χώρες με screening για άλλες κακοήθειες, ο χαμηλός επιπολασμός του πείκου νεοπλάσματος δεν πληροί τα κριτήρια ένταξης σε πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου.

Προώθηση της αυτοεξέτασης των ανδρικών γεννητικών οργάνων βοηθά στην έγκαιρη ανίχνευση βλαβών του πέους και παραπομπή σε εξειδικευμένους ιατρούς, συμπεριλαμβανομένων ουρολόγων, ανδρολόγων, ιατρών σεξουαλικής υγείας, δερματολόγων, αλλά και παρόχων πρωτοβάθμιας περίθαλψης.(9)

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στους παθολογικούς προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με κακή πορεία της νόσου συγκαταλέγονται τα εξής :

- παθολογοανατομικοί υπότυποι
- περινευρική διήθηση
- λεμφαγγειακή διήθηση
- βάθος διείσδυσης
- βαθμός διαφοροποίησης κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου
- διήθηση σηραγγωδών σωμάτων

Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου και η λεμφαδενική προσβολή σχετίζονται άμεσα με την πιθανότητα μεταστατικής εξάπλωσης του νεοπλασματος, ενώ η αγγειακή διήθηση προδιαθέτει σε δημιουργία αγγειακών εμβόλων (θρόμβοι) σε προχωρημένα στάδια της νόσου.(2)

Όσον αφορά την λεμφαδενική διήθηση, μεγάλη σημασία διαδραματίζει ο αριθμός και η θέση των διηθημένων λεμφαδένων, καθώς και η εξωκαψική διασπορά.(4)

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο καρκίνος του πέους, όπως προαναφέρθηκε, ξεκινά σαν μια μικρή βλάβη είτε στη βάλανο είτε στο σώμα του πέους, με θηλωματώδη και εξωφυτικό χαρακτήρα, είτε ελκώδη και επίπεδη εμφάνιση. Χωρίς θεραπεία καταλήγει αναπόφευκτα σε πεικόν ακρωτηριασμό.

Οι πρώιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις έχουν συσχετιστεί με την ελκωτική μορφή, στην οποία η πενταετής επιβίωση είναι πτωχή. Βλάβες με διάμετρο άνω των 5 εκατοστών ή βλάβες που καταλαμβάνουν σε έκταση άνω του 75% της επιφάνειας του σώματος του πέους, σχετίζονται επίσης με λεμφαδενική μεταστατική νόσο και κακή πρόγνωση.(3)

Ανατομικά, η περιτονία του Buck λειτουργεί σαν προσωρινός φυσικός φραγμός για την τοπική επέκταση της νόσου, προστατεύοντας από μια πιθανή διήθηση των σηραγγωδών σωμάτων. Διείσδυση στην περιτονία και τον ινώδη χιτώνα θα επιτρέψει, αναπόφευκτα, την διήθηση των αγγειακών δομών του πέους, οδηγώντας σε αγγειακή διασπορά του νεοπλάσματος.

Πρώτο σταθμό στο μεταστατικό μονοπάτι του SCC αποτελούν οι επιχώριοι λεμφαδένες. Πιο αναλυτικά, οι λεμφαδένες της ακροποσθίας σχηματίζουν ένα κοινό δίκτυο με τους λεμφαδένες του δέρματος του σώματος του πέους, το οποίο αποχετεύεται στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες.(3) Αντίστοιχα, οι λεμφαδένες της βάλανου συνδέονται με αυτούς των σηραγγωδών σωμάτων, σχηματίζοντας ένα λεμφαδενικό κανάλι που φτάνει έως τη βάση του πέους. Οι επιπολής λεμφαδένες αποχετεύονται στο εν τω βάθει λεμφαδενικό δίκτυο, κι εκείνο με τη σειρά του καταλήγει στους πυελικούς λεμφαδένες.(3) Γενικά, οι συνδέσεις των λεμφαδένων του πέους λαμβάνουν χώρα σε πολλαπλά επίπεδα και η αποχέτευση τους είναι αμφοτερόπλευρη στις βουβωνικές περιοχές.

Ο πρώτος λεμφαδένας που προσβάλλεται εντοπίζεται στην περιοχή όπου εκβάλλει η επιπολής επιγάστρια και η έξω αιδοϊκή φλέβα και ονομάζεται λεμφαδένας φρουρός.

Μετά την προσβολή των βουβωνικών λεμφαδένων, ακολουθεί η διήθηση του λαγονίου δικτύου λεμφαδένων και, τέλος, η προσβολή του μηριαίου δικτύου και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις.(4) Μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες οδηγεί σε νέκρωση του δέρματος, χρόνια φλεγμονή και, τελικά, θάνατο από σήψη και πρόκληση δευτεροπαθούς αιμορραγίας από διάβρωση των μηριαίων αγγείων.

Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν είναι συχνές στα νεοπλάσματα του πέους, αλλά όταν υφίστανται αφορούν στον πνεύμονα, το ήπαρ, τα οστά και τον εγκέφαλο. Η συχνότητα τους υπολογίζεται σε 1-10% των ασθενών και λαμβάνει

χώρα αργά στην πορεία της νόσου. Παράλληλα, η ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων με ταυτόχρονη απουσία λεμφαδενικής διήθησης αποτελεί εξαιρετική σπάνια κλινική οντότητα.

Το SCC αντιπροσωπεύει μια αρκετά επιθετική νόσο, που χωρίς θεραπεία προκαλεί θάνατο στην πλειοψηφία των ασθενών εντός των 2 πρώτων ετών από την διάγνωση.(3)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ(4)

i. ΛΕΥΚΟΠΛΑΚΙΑ

Σπάνια πάθηση, συχνότερη σε διαβητικούς άνδρες. Χαρακτηρίζεται από λευκή πλάκα εντοπισμένη στο έξω στόμιο της ουρήθρας. Παθολογοανατομικά, παρατηρείται ακάνθωση, υπερκεράτωση και λεμφοκυτταρική διήθηση. Προηγείται του κακοήθους νεοπλάσματος πέους ή συνυπάρχει μαζί του.

ii. ΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗ ΒΑΛΑΝΙΤΙΔΑ

Πάθηση συχνότερη σε διαβητικούς άνδρες μέσης ηλικίας που χαρακτηρίζεται από λευκωπή διήθηση εντοπισμένη στην ακροποσθία ή στη βάλανο. Συνήθως, περιλαμβάνει και το έξω στόμιο της ουρήθρας. Παθολογοανατομικά, παρατηρείται ατροφία της επιδερμίδας και ανωμαλίες στην εναπόθεση κολλαγόνου.

iii. ΓΙΓΑΝΤΙΑΙΑ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ (ΟΓΚΟΙ BUSCHKE-LOWENSTEIN)

Βλάβες με ακανθοκραμβοειδές σχήμα και εντόπιση στη βάλανο ή την ακροποσθία. Αιτιολογικός παράγοντας θεωρείται ο HPV. Δυσκολία στη διαφορική διάγνωση από το καλά διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα πέους.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ IN SITU-ΠΕΪΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ (PeIN) (4)

i. ΕΡΥΘΡΟΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ QUEYRAT (EQ)

Καλά διαφοροποιημένη αλλοίωση του βλεννογόνου της βάλανου ή, λιγότερο συχνά, της ακροποσθίας, ερυθροϊώδους χρώματος και βελούδινης υφής. Η εμφάνιση της βλάβης αφορά σε σκληρή, εξελκωμένη περιοχή. Παθολογοανατομικά, χαρακτηρίζεται από ακέραιη βασική μεμβράνη και κύτταρα ομοιόμορφου μεγέθους, με μιτώσεις και κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα και πολλαπλούς υπερχρωματικούς πυρήνες με μιτωτική δραστηριότητα.(3) Τα ιδιαίτερα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση της EQ από τη χρόνια βαλανίτιδα. Η εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνωμα του πέους απαντάται περίπου στο 10-33% των περιπτώσεων.

ii. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ BOWEN

Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Bowen το 1912 και εμφανίζει παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά με την EQ. Αφορά σε πλακώδες καρκίνωμα *in situ*, εντοπιζόμενο στο δέρμα του σώματος του πέους. Κλινικά, παρουσιάζεται ως ανώδυνη, περιγεγραμμένη, ερυθρή πλάκα με όψη λεπιού ή, σπανιότερα, σαν ελκωτική βλάβη. Χωρίς θεραπεία εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα στο 5% των περιπτώσεων.(3)

Σε κάθε περίπτωση PeIN η μεταστατική εξέλιξη της νόσου αποτελεί σπάνιο φαινόμενο που όμως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Η θεραπεία βασίζεται στην ιστολογική ταυτοποίηση με πολλαπλές βιοψίες, σε επαρκές βάθος, προς αποκλεισμό διηθητικής νόσου. Οι βλάβες που εντοπίζονται στη βάλανο αποτελούν πρόκληση για τον χειρουργό λόγω της ανάγκης για πλήρη εκτομή με ταυτόχρονη διατήρηση της πεικής ανατομίας. Τακτική μετεγχειρητική παρακολούθηση εξαλείφει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου ή μετάπτωσής της σε διηθητικό καρκίνωμα.

Εναλλακτικά, αντί για χειρουργική εξαίρεση, αποτελεσματική θεωρείται και η τοπική εφαρμογή κρέμας 5-fluorouracil και 5% imiquimod και, ακολούθως, καυτηριασμός της βλάβης με εξαιρετικά αισθητικά και λειτουργικά αποτελέσματα.

Τέλος, η ακτινοθεραπεία αποτελεί μονόδρομο σε περιπτώσεις ανθεκτικές στην τοπική θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή.(3)

Το 95% των νεοπλασμάτων του πέους είναι από πλακώδες επιθήλιο (SCC) με κερατινοποίηση και ποικίλου βαθμού μιτωτική δραστηριότητα. Οι συχνότερα παρατηρούμενοι υπότυποι SCC είναι οι εξής :

- Common squamous cell carcinoma (ακανθοκυτταρικό), με συχνότητα 48-65% και πρόγνωση που εξαρτάται από την εντόπιση, το στάδιο και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου
- Basaloid carcinoma (βασικοκυτταρικό), με συχνότητα 4-10% και κακή πρόγνωση λόγω των πρώιμων μεταστάσεων σε βουβωνικούς λεμφαδένες
- Warty carcinoma, με συχνότητα 7-10% και αρκετά καλή πρόγνωση χωρίς μεταστάσεις
- Verrucous carcinoma, με συχνότητα 3-8% και αρκετά καλή πρόγνωση χωρίς μεταστάσεις
- Papillary carcinoma, με συχνότητα 5-15% και αρκετά καλή πρόγνωση χωρίς μεταστάσεις
- Sacromatoid carcinoma, με συχνότητα 1-3% και πολύ πτωχή πρόγνωση, λόγω των πρώιμων αγγειακών μεταστάσεων
- Mixed carcinoma , με συχνότητα 9-10% και αρκετά μεγάλη ετερογένεια στα χαρακτηριστικά του
- Pseudohyperplastic carcinoma, με συχνότητα <1% και αρκετά καλή πρόγνωση χωρίς μεταστάσεις. Εντόπιση στην ακροποσθία και συσχέτιση με σκληρυντικό λειχήνα
- Carcinoma cuniculatum, με συχνότητα <1% και αρκετά καλή πρόγνωση χωρίς μεταστάσεις. Παραλλαγή του verrucous carcinoma
- Pseudoglandular carcinoma, με συχνότητα <1% και πολύ πτωχή πρόγνωση, λόγω των πρώιμων μεταστάσεων
- Warty-basaloid carcinoma, με συχνότητα 9-14% και κακή πρόγνωση, λόγω του υψηλού μεταστατικού δυναμικού (υψηλότερου από τα κονδυλώματα, αλλά χαμηλότερου από το basaloid SCC)
- Adenosquamous carcinoma, με συχνότητα <1% και υψηλό μεταστατικό δυναμικό, αλλά με χαμηλή συνολική θνησιμότητα
- Mucoepidermoid carcinoma, με συχνότητα <1%, πολύ επιθετική συμπεριφορά και πολύ πτωχή πρόγνωση

- Clear cell variant of penile carcinoma, με συχνότητα 1-2% και αρκετά επιθετική συμπεριφορά. Πρώιμη μεταστατική εξάπλωση και συχνές λεμφαδενικές διηθήσεις. Εξαιρετικά σπάνια μορφή, σχετιζόμενη με HPV λοίμωξη.

Το λοιπό 5% δεν αφορά σε SCC, αλλά σε σποραδικές περιπτώσεις μελανωμάτων, νόσου Paget, σπάνιων μεσεγχυματικών όγκων (λειομυοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα) και σαρκώματος Καρσί του πέους.(4)

Ξεχωριστή κατηγοριοποίηση για τα SCC αποτελεί η κατάταξή τους σε HPV-σχετιζόμενα και HPV-ανεξάρτητα καρκινώματα.(3)

HPV-related SCC

- Basaloid
- Warty
- Warty-basaloid
- Papillary basaloid
- Clear cell
- Lymphoepithelioma-like

Non HPV-related SCC

- Usual SCC
- Verrucous
- Papillary
- Cuniculatum
- Pseudoglandular
- Pseudoglandularhyperplastic
- Adenosquamous
- Sarcomatoid

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ ΚΑΤΑ TNM(2)

Πρωτοπαθής όγκος

Tx : Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

T0 : Δεν υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου

Tis : Καρκίνωμα in situ

Ta : Μη διηθητικό καρκίνωμα , με επισκοπική εικόνα οξυτενούς κονδυλώματος

T1 : Ο όγκος εισβάλλει στον υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό

T1a : Όγκος καλής διαφοροποίησης, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση

T1b : Όγκος χαμηλής διαφοροποίησης ή με λεμφαγγειακή διήθηση

T2 : Ο όγκος εισβάλλει στο σπογγιώδες σώμα, με ή χωρίς διήθηση της ουρήθρας

T3 : Ο όγκος εισβάλλει στα σηραγγώδη σώματα, με ή χωρίς διήθηση της ουρήθρας

T4 : Ο όγκος εισβάλλει σε άλλες παρακείμενες δομές

Τοπικοί λεμφαδένες

Nx : Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν

N0 : Δεν υπάρχουν ενδείξεις μετάστασης στους λεμφαδένες

N1 : Μετάσταση σε ένα μόνο, ψηλαφητό, ευκίνητο βουβωνικό λεμφαδένα

N2 : Μετάσταση σε πολλαπλούς ή αμφοτερόπλευρους επιφανειακούς βουβωνικούς λεμφαδένες

N3 : Καθηλωμένες βουβωνικές λεμφαδενικές μάζες ή παρουσία πυελικών λεμφαδένων, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα

Απομακρυσμένη μετάσταση

Mx : Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν

M0 : Δεν υπάρχουν ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων

M1 : Απομακρυσμένες μεταστάσεις

pN-Τοπικοί λεμφαδένες

pNx : Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν

pN0 : Δεν υπάρχουν ενδείξεις μετάστασης στους λεμφαδένες

pN1 : Μετάσταση σε ένα ή δύο βουβωνικούς λεμφαδένες

pN2 : Μετάσταση σε περισσότερους από δύο βουβωνικούς λεμφαδένες ετερόπλευρα, ή αμφοτερόπλευρη βουβωνική μεταστατική νόσος

pN3 : Μετάσταση σε πυελικούς λεμφαδένες, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, ή εξωκαμική επέκταση των διηθημένων βουβωνικών λεμφαδένων

pM-Απομακρυσμένη μετάσταση

pM1 : Απομακρυσμένη μετάσταση, μικροσκοπικά επιβεβαιωμένη

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ(11)

- Στάδιο 0 : περιλαμβάνει όγκους Tis, N0, M0
- Στάδιο 1 : περιλαμβάνει όγκους T1a, N0, M0
- Στάδιο 2a : περιλαμβάνει όγκους T1b-T2, N0, M0
- Στάδιο 2b : περιλαμβάνει όγκους T3, N0, M0
- Στάδιο 3a : περιλαμβάνει όγκους T1-3, N1, M0
- Στάδιο 3b : περιλαμβάνει όγκους T1-3, N2, M0
- Στάδιο 4 : περιλαμβάνει όγκους T4 ή/και N3 ή/και M1

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου είναι γνωστός με τον όρο grading και συμπεριλαμβάνεται στο σύστημα TNM, λόγω της προγνωστικής του αξίας. Το grading-system σχεδιάστηκε και χρησιμοποιήθηκε αρχικά για το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος και εν συνεχεία υιοθετήθηκε από τους παθολογοανατόμους και για το πλακώδες νεόπλασμα του πέους. Περιγράφονται συνολικά τέσσερις τύποι grading, αλλά για μεγαλύτερη ευκολία στη χρήση το σύστημα προσαρμόστηκε σε τρεις βαθμούς διαφοροποίησης των κυττάρων.(3)

- **GRADE 1**

Αφορά το 70-80% των περιπτώσεων και πρόκειται για καλά διαφοροποιημένους όγκους. Παρατηρείται ήπια κυτταρολογική ατυπία, άφθονη κερατινοποίηση και σπάνια συνυπάρχει μιτωτική δραστηριότητα. Οι διακυτταρικές γέφυρες είναι εμφανείς και τα όρια του όγκου καλά περιγεγραμμένα.(2)

- **GRADE 2**

Μέτριας διαφοροποίησης νεοπλάσματα, στα οποία η κερατινοποίηση είναι λιγότερο εμφανής και η μιτωτική δραστηριότητα αυξημένη. Οι διακυτταρικές γέφυρες είναι περιστασιακές και τα όρια του όγκου κακώς περιγεγραμμένα.

- **GRADE 3**

Κακή κυτταρική διαφοροποίηση, με αναπλαστικά χαρακτηριστικά και άφθονη μιτωτική δραστηριότητα. Οι διακυτταρικές γέφυρες είναι λίγες σε αριθμό, η κερατινοποίηση ελάχιστη και τα όρια του όγκου είναι διηθητικά.

- **GRADE 4**

Αδιαφοροποίητα νεοπλάσματα με άφθονη μιτωτική δραστηριότητα και διηθητικά όρια. Η κερατινοποίηση και οι διακυτταρικές γέφυρες απουσιάζουν.(2)

Οι μισοί όγκοι που προσβάλλουν το σώμα του πέους αφορούν σε χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλάσματα (grade 3 και 4). Αντιθέτως, μόλις το 10% των νεοπλασμάτων της ακροποσθίας αντιστοιχεί σε high-grade βλάβες.

Ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου, σε συνδυασμό με τον ιστολογικό υπότυπο του όγκου καθορίζουν την πιθανότητα μεταστατικής επέκτασης στους επιχώριους λεμφαδένες και, κατ' επέκταση, την πρόγνωση της νόσου.(3)

ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης υπολογίζεται σε 52%, και κυμαίνεται από 66-90% σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες, 30-50% σε ασθενείς με βουβωνικές λεμφαδενικές μεταστάσεις και από 0-38,4% σε ασθενείς με προσβολή των πυελικών λεμφαδένων. Ο χρόνος διεξαγωγής λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με ένδειξη για διενέργεια αυτού έχει σημαντική προγνωστική αξία και η καθυστερημένη εκτέλεσή του μειώνει κατακόρυφα τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

Η σύσταση αναφορικά με την διαχείριση των αλλοιώσεων του πέους αφορά στη χρήση τοπικών παραγόντων για τις επιφανειακές βλάβες και στη χειρουργική εξαίρεση σε διηθητικούς όγκους. Το στάδιο, δηλαδή, της νόσου κατά τη διάγνωση υπαγορεύει και την τεχνική που είναι ενδεδειγμένο να εφαρμοστεί. Οι σύγχρονες τεχνικές διατήρησης των υγιών οργάνων (organ-sparing) επιτυγχάνουν τα μέγιστα αισθητικά και λειτουργικά αποτελέσματα και εφαρμόζονται σε όγκους cT0-2. Για βλάβες μεγαλύτερου μεγέθους, με διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης, που εισβάλλουν στα σπυραγγώδη σώματα και στις παρακείμενες δομές και αντιστοιχούν σε στάδια T3-4, απαιτούνται πιο εκτεταμένα, παραμορφωτικά χειρουργεία, όπως η μερική ή ολική πεεκτομή.(9)

Εναλλακτικά, προσφέρεται η επιλογή της ακτινοθεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου, αλλά και της χημειοθεραπείας, νεοεπικουρικής και επικουρικής, σε περιπτώσεις λεμφαδενικής διασποράς της νόσου.

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου με απομακρυσμένες εστίες μεταστατικού PSCC, η θεραπεία είναι, κατά βάση, παρηγορητική ή έγκειται σε ένταξη του ασθενούς σε θεραπευτικά πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών.(9)

Βασικός και ανεξάρτητος παράγοντας στην επιλογή μεταξύ ακρωτηριαστικών χειρουργείων ή θεραπείας διατήρησης του οργάνου αποτελεί και συμμόρφωση του ασθενούς σε περίπτωση που επιλεχθεί η συντηρητική θεραπεία.(9)

(Εικόνα 8 και 9)

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Η θεραπευτική τεχνική που εφαρμόζεται σε ασθενείς με καρκίνο του πέους αποτελεί το σημαντικότερο βήμα στη διαχείριση, καθώς η πλειοψηφία αφορά σε νέους άνδρες, το 55% εκ των οποίων είναι <60 ετών και το 30% <55 ετών. Έτσι, ο στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση, όσον αφορά την πρωτοπαθή εστία, είναι η πλήρης εκτομή της βλάβης με προσπάθεια διατήρησης όσον το δυνατόν μεγαλύτερου μέρους του υγιούς οργάνου, σε συνδυασμό, πάντα, με το βέλτιστο ογκολογικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τις συντηρητικές τεχνικές με διατήρηση του οργάνου έναντι των ακρωτηριαστικών επεμβάσεων στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του πέους. Έτσι, επειδή οι συντηρητικές τεχνικές με διατήρηση του πέους υπερέχουν κατά πολύ, τόσο στο λειτουργικό όσο και στο αισθητικό αποτέλεσμα, αποτελούν τις κύριες μορφές θεραπείας στο στάδιο αυτό. Οι ιδανικοί υποψήφιοι για θεραπεία διατήρησης είναι οι ασθενείς με ευνοϊκά χαρακτηριστικά, όπως τα στάδια Tis, Ta, T1G1/G2. Στις τοπικές θεραπευτικές επιλογές ανήκουν η χειρουργική εκτομή της βλάβης, το Mohs surgery, η θεραπεία με laser, η περιτομή, η ακτινοβολία και οι τοπικές φαρμακευτικές θεραπείες, ενώ στις ακρωτηριαστικές τεχνικές βασικότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι η μερική και η ολική πεεκτομή.(2)

- ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΟΡΓΑΝΟΥ

Η θεραπευτική, αυτή, επιλογή ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις μη διηθητικών βλαβών πέους, δηλαδή σε όγκους PeIN (penile intraepithelial neoplasia) ή, αλλιώς, Tis. Απαραίτητο βήμα για την εφαρμογή τοπικών θεραπειών αποτελεί η προγενέστερη διενέργεια περιτομής, καθώς οι περισσότερες βλάβες PeIN εντοπίζονται στο βλεννογόνο της βαλάνου ή της ακροποσθίας. Μετά την περιτομή ο βλεννογόνος της βαλάνου κερατινοποιείται σε ένα διάστημα 3 έως 6 μηνών και πιθανή εναπομείνουσα περιοχή PeIN συνήθως υποχωρεί. Για εμμένουσες βλάβες και προς αποφυγή πιθανής κακοήθους εξαλλαγής της αλλοίωσης, υπάρχουν διαθέσιμες τοπικές, αφαιρετικές και χειρουργικές θεραπείες. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης της βλάβης σε κακοήθεια υπολογίζεται περίπου στους 13 μήνες, σε ένα ποσοστό της τάξης του 35%, και στο διάστημα αυτό ο ασθενής βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση προς αποφυγή περιττών πρόσθετων χειρουργικών επεμβάσεων.(9)

Στις διαθέσιμες τοπικές θεραπείες ανήκει η χημειοθεραπεία με 5-φθοροουρακίλη (5-FU) και η ανοσοθεραπεία με imiquimod, με πλήρη ανταπόκριση της βλάβης στο 57% των περιπτώσεων και χαμηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών. Η 5-φθοροουρακίλη (5-FU) ασκεί τη δράση της μέσω αναστολής του ενζύμου της θυμιδυλικής συνθετάσης και η διάρκεια θεραπείας είναι περίπου 4 εβδομάδες. Το imiquimod δρα μέσω πολλαπλών μονοπατιών, με κυριότερο αυτό της ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων μέσω του υποδοχέα 7. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί σε δημιουργία φλεγμονώδους απόκρισης, σε μια συνολική διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων.(9) Η ιστολογική ταυτοποίηση με βιοψία είναι απαραίτητη πριν από τη θεραπεία αυτή. Ο συνδυασμός της θεραπείας με 5-φλουόρουρακίλης και περιτομή μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απόκριση σε ποσοστό 74%, αλλά σε περίπτωση αποτυχίας η επιλογή αυτή δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται. Ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία αυτή είναι, κυρίως, οι σοβαρές τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις.(2)

Η θεραπεία με λέιζερ αποτελεί μια πολύ αποτελεσματική επιλογή σε ασθενείς με επίσης ευνοϊκά χαρακτηριστικά σταδίου Tis,Ta,T1a. Η επούλωση επιτυγχάνεται σε διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων, για αλλοιώσεις μικρού μεγέθους και σε έως και 6 μήνες σε βλάβες μεγαλύτερης έκτασης. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής κυμαίνονται μεταξύ 19-50%, με κίνδυνο πιθανής μετατροπής σε διηθητικό καρκίνωμα πέους. Στις διαθέσιμες τεχνικές λέιζερ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανήκουν το λέιζερ διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) και το Nd:YAG λέιζερ. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο στο παρελθόν υπήρξε αυτό του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂). Ωστόσο, λόγω της μικρής διεισδυτικότητας του, που δεν ξεπερνά τα 0,1mm, είχε σαν αποτέλεσμα τοπικές υποτροπές σε ποσοστό έως και 50%. Το Nd:YAG διαθέτει πολύ μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, που φτάνει τα 6mm, και πολύ καλύτερη αποτελεσματικότητα, με τις τοπικές υποτροπές να μην ξεπερνούν το 7,7% για το Tis και το 10-25% σε T1 όγκους. Αν η θεραπεία με λέιζερ συνδυαστεί με βιοψία βάσης όγκου, για επιβεβαίωση αρνητικών χειρουργικών ορίων, το ποσοστό μειώνεται στο 6,9% για Tis και T1. Με βάση τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία με λέιζερ πρέπει να ακολουθείται από νέα βιοψία για πιστοποίηση του άρτιου ογκολογικού αποτελέσματος. Βασικό πλεονέκτημα της θεραπείας με λέιζερ είναι, μεταξύ άλλων, και η διατήρηση της σεξουαλικής δραστηριότητας του ασθενούς.(2,3)

Συμπερασματικά, οι τοπικές μη επεμβατικές τεχνικές αποτελούν εργαλείο πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις μη διηθητικών όγκων του πέους, αποφέροντας τα μέγιστα ογκολογικά αποτελέσματα όταν συνδυάζονται με προηγηθείσα περιτομή. Ακολουθεί τακτική επανεκτίμηση του ασθενούς για πρόληψη και αποφυγή ενδεχόμενη τοπικής υποτροπής της νόσου.

- ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ

Μέχρι και πριν δύο δεκαετίες, την προτεινόμενη χειρουργική επέμβαση αποτελούσε η ολική ή μερική πεεκτομή, με παρασκευή της ουρήθρας και των σπυγγωδών σωμάτων στο επίπεδο του σώματος ή της βάσης του πέους, προς δημιουργία υγιών ορίων διαμέτρου >2cm. Ωστόσο, οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, σύμφωνα με την EAU, συνιστούν τις organ-sparing χειρουργικές τεχνικές (OSS), όποτε αυτό καθίσταται δυνατό. Το OSS βασίζεται στην πλήρη εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, αφήνοντας το μέγιστο δυνατό λειτουργικό μήκος, με ταυτόχρονη διατήρηση ανέπαφων των ανατομικών δομών του πέους. Στόχος είναι η διάσωση των τριών σημαντικών λειτουργιών του πέους δηλαδή, της ούρησης σε όρθια θέση, της σεξουαλικής ικανοποίησης και της αισθητικότητας και αρρενωπότητας.(2,9,17,18)

Η έννοια του OSS βασίζεται σε παρατηρήσεις για τον τρόπο με τον οποίο η απόσταση μεταξύ του όγκου και του υγιούς ορίου εκτομής επηρεάζει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Υγιές όριο εκτομής μεταξύ 5-10mm θεωρείται αποδεκτό και σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου. Αυξημένος θεωρείται ο κίνδυνος όταν τα υγιή χειρουργικά όρια δεν ξεπερνούν σε διάμετρο το 1mm. Η δεύτερη θεωρία γύρω από την OSS τεχνική αφορά στην τοπική υποτροπή της νόσου ύστερα από χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Έτσι, αν και συγκριτικά με τα ριζικά ακρωτηριαστικά χειρουργεία ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι μεγαλύτερος, η συνολική επιβίωση (cancer specific survival-SCC) παραμένει σταθερή και ανεπηρέαστη. Η παρατήρηση αυτή, ωστόσο, δεν φαίνεται να ισχύει για περιπτώσεις ασθενών με όγκους υψηλού σταδίου και χαμηλής διαφοροποίησης, διότι στους ασθενείς αυτούς υποτροπή της νόσου σχετίζεται άμεσα και με χειρότερη επιβίωση.(9)

Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε OSS κυμαίνονται μεταξύ 4-27%. Μια προσπάθεια ερμηνείας της διακύμανσης αυτής σχετίζεται με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου και του σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση, θεωρώντας πως και οι δύο αυτοί παράγοντες αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες πιθανής τοπικής υποτροπής. Συνεπώς, μελέτες που αποκλείουν όγκους υψηλού κακοήθους δυναμικού σχετίζονται με πολύ μικρά ποσοστά υποτροπής.(9)

Συμπερασματικά, η χρήση του OSS είναι περιορισμένη για περιπτώσεις επιθετικού πρωτοπαθούς SCC και επιλέγεται μόνο σε κατάλληλους υποψηφίους, αφού έχει προηγηθεί εκτενής ενημέρωση για τις εξατομικευμένες θεραπευτικές επιλογές που προσφέρονται σε κάθε περίπτωση. Μεγάλη προσοχή οφείλει να δοθεί στο σεβασμό της ισορροπίας μεταξύ των ογκολογικών κινδύνων και της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Οι διαθέσιμες τεχνικές OSS είναι ποικίλες και σχετίζονται με το στάδιο της νόσου. Έτσι, σε περιπτώσεις εκτεταμένου PeIN (Tis) ή σε περιορισμένη

δίθηση του στρώματος (T1) προσφέρεται η επιλογή της glans resurfacing τεχνικής. Αντιθέτως, σε διηθητικούς όγκους (T1-2) οι διαθέσιμες μέθοδοι περιλαμβάνουν την μικρογραφική χειρουργική επέμβαση του Mohs, την ευρεία τοπική εκτομή, την ημιβαλανεκτομή ή την ολική βαλανεκτομή, με ή χωρίς ανακατασκευή, χρησιμοποιώντας δερματικά μοσχεύματα.(9,18,19)

Όγκοι που εδράζονται στο έξω στόμιο ή στο περιφερικό τμήμα της ουρήθρας απαιτούν εξαίρεση και σύγχρονη ανακατασκευή της ουρήθρας, με χρήση διαφόρων ειδών μοσχευμάτων, όπως αυτομοσχεύματα στοματικού βλεννογόνου. Όπως και στις περιπτώσεις όγκων PeIN, βλάβες εντοπιζόμενες στην ακροποσθία και στην στεφανιαία αύλακα του πέους αντιμετωπίζονται με περιτομή. Συμπληρωματικά, η περιτομή έχει θέση στη θεραπεία όλων των κακοηθειών του πέους, ανεξαρτήτως θέσεως, ως επιπρόσθετη θεραπευτική τεχνική, ενώ παράλληλα, η εφαρμογή της αποτελεί ισχυρή σύσταση πριν από της έναρξη ακτινοθεραπείας. Στόχος αυτού είναι η πλήρης έκθεση της βλάβης και η ταυτόχρονη προστασία από τη δημιουργία πιθανής παραφίμωσης λόγω διόγκωσης της ακροποσθία ή/και μετακτινικής νέκρωσης.(9)

Η πλήρης ή μερική αφαίρεση του αδενικού επιθηλίου της βάλανου ακολουθούμενη από αναδόμηση με μόσχευμα είναι γνωστή ως glans resurfacing και αποτελεί μια βασική θεραπευτική επιλογή, ή και μια θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε περιπτώσεις αποτυχίας των τοπικών θεραπειών ή θεραπειών με λείζερ σε νόσο σταδίου Tis, Ta, T1a. Ωστόσο, έχει υπολογιστεί πως ποσοστό της τάξης έως και 20% των ασθενών που αντιμετωπίζονται με glans resurfacing έχουν διηθητική νόσο στα ιστολογικά παρασκευάσματα, και θα χρειαστούν συμπληρωματική θεραπεία.

Το Mohs micrographic surgery αποτελεί θεραπευτική επιλογή συνήθως σε περιπτώσεις in situ αλλά και T1, T2 καρκινωμάτων. Περιγράφηκε από τον Mohs και την ομάδα του το 1985 και περιλαμβάνει την στρώμα με στρώμα πλήρη εκτομή της βλάβης. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται σε πολλαπλές συνεδρίες, με μικροσκοπική εξέταση της υποεπιφάνειας του κάθε στρώματος για μέγιστη ακρίβεια και αποφυγή θετικών χειρουργικών ορίων. Οι τοπικές υποτροπές είναι συνηθέστερες σε όγκους μεγέθους >3cm και σε νόσο προχωρημένου σταδίου.(3,9)

(Εικόνα 10)

- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα πέους έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά ψυχο-σεξουαλικής νοσηρότητας, ειδικά σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία διατήρησης δεν είναι εφικτή. Λόγω των αυξημένων ποσοστών κατάθλιψης και αυτοκτονικού ιδεασμού μετά από

πεεκτομή, η ακτινοθεραπευτική προσέγγιση απέκτησε θέση, σαν μέθοδος θεραπείας διατήρησης.(9)

Αφορά, κυρίως, σε όγκους cT1-2 και σε επιλεγμένες περιπτώσεις cT3 όγκων, χωρίς διήθηση της ουρήθρας, με τη βασική προϋπόθεση σε κάθε περίπτωση, το μέγεθος της βλάβης να μην ξεπερνά σε μέγεθος τα 4cm και σε στάδιο το 1-2 (AJCC) και διακρίνεται σε :

- i. Εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) = external beam radiotherapy
- ii. Διάμεση βραχυθεραπεία (BT) = interstitial brachytherapy

Απαραίτητο βήμα που προηγείται της ακτινοθεραπείας αποτελεί η διενέργεια περιτομής. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου, σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για την ασφαλή εφαρμογή της, είναι διατήρηση της ακεραιότητας του οργάνου.

Η επιλογή τεχνικής εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση της βλάβης, καθώς και την εκάστοτε διαθεσιμότητα των θεραπευτικών μέσων. Μικρές περιφερικές βλάβες θεωρούνται ιδανικές υποψήφιοι για BT, ενώ βλάβες μεγαλύτερου μεγέθους ανταποκρίνονται καλύτερα στην EBRT.(9)

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) γίνεται συνήθως με δοσολογία 60Gy σε 25 κύκλους σε διάστημα 5 εβδομάδων. Ως αποτέλεσμα, επιτυγχάνει >50% έλεγχο της πρωτοπαθούς βλάβης και αποφυγή ακρωτηριασμού σε όγκους σταδίου T1, T2 <4cm. Με την εφαρμογή EBRT, η πιθανότητα τοπικού ελέγχου της νόσου υπολογίζεται σε 41-70% εντός των 5 πρώτων ετών από τη διάγνωση, ενώ η πιθανότητα διατήρησης του μέλους ανέρχεται σε 66% για τα πρώτα 5 έτη. Σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου, έκτος από τη διατήρηση της λειτουργικότητας του οργάνου, είναι ο έλεγχος και η ομοιογένεια στη δοσολογία που εξασφαλίζει ευρεία διαθεσιμότητα αυτής, καθώς και η χαμηλή απαίτηση για εξειδικευμένες επεμβατικές δεξιότητες.(2,3)

Η διάμεση βραχυθεραπεία (BT) γίνεται κυρίως με το ισότοπο iridium – 192. Η διαδικασία πραγματοποιείται με προσωρινή τοποθέτηση διάμεσων βελόνων γύρω και μέσα από τον όγκο, οι οποίες στη συνέχεια φορτίζονται μέσω καλωδίου ή σπόρων. Με τον τρόπο αυτό, διοχετεύεται είτε η κλασσική χαμηλή δόση των 50-60Gy/h (LDR) είτε, μέσω σύνδεσης με έναν αυτόματο μεταμορφωτή, δίδεται υψηλής δόσης βραχυθεραπεία με παλμική παροχή κάθε ώρα (HDR). Η HDR κερδίζει συνεχώς έδαφος ως ακτινοθεραπευτική επιλογή, λόγω του ευκολότερου στη χρήση εξοπλισμού και της ευχέρειας στη χρήση της.(20)

Στατιστικά, η εφαρμογή ΒΤ σε ασθενείς αρχικού σταδίου προσφέρει δυνατότητα τοπικού ελέγχου της νόσου σε ποσοστά 87% στα 5 πρώτα έτη και 72-80% εντός των 10 πρώτων ετών από τη διάγνωση. Η πιθανότητα διάσωσης του πέους υπολογίζεται σε 88% για τα πρώτα 5 έτη και σε 67-72% για τα πρώτα 10 έτη. Στα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας ανήκει η μικρή επίδραση στη σεξουαλική δραστηριότητα του ασθενούς, με το 70% περίπου των ανδρών να διατηρούν ανέπαφη τη σεξουαλική λειτουργία τους με ήπιες, μόνο, διαταραχές στην εκσπερμάτιση.(2,3,21,22)

Συγκριτικά με την εξωτερική ακτινοθεραπεία φάνηκε ότι η βραχυθεραπεία υπερέχει ως προς τον τοπικό έλεγχο της νόσου με 5ετή αποτελέσματα ελεύθερα νόσου στο 77-88% και 10ετή στο 70-80%. Η διαφορά έγκειται όχι μόνο στην υπεροχή της ΒΤ ως θεραπευτικής επιλογής, αλλά και στο γεγονός ότι η EBRT αποτελεί μέθοδο που επιλέγεται σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας με πληθώρα συνοσηροτήτων και με αρκετά προχωρημένη νόσο.

Στις παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εφαρμογή ακτινοθεραπείας συμπεριλαμβάνονται το ερύθημα, η υγρή απολέπιση και το τοπικό οίδημα. Αρκετούς μήνες μετά το πέρας της θεραπείας, έως και τρία έτη αργότερα, υπάρχει πιθανότητα στένωσης του έξω στομίου της ουρήθρας και νέκρωσης των μαλακών μορίων. Στην ΒΤ η πιθανότητα στένωσης του έξω στομίου της ουρήθρας κυμαίνεται μεταξύ 10-45% και η πιθανότητα νέκρωσης των μαλακών μορίων σε περίπου 23%. Για την EBRT τα ποσοστά υπολογίζονται σε 7-14% και 1-3%, αντίστοιχα.(2,9)

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής εξαίρεσης και της ακτινοθεραπείας είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Σε γενικές γραμμές, η 5ετής αλλά και η συνολική επιβίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΒΤ, συγκριτικά με εκείνους στους οποίους εφαρμόστηκε χειρουργική εξαίρεση, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά, για περιπτώσεις με νόσο σταδίου 1 και 2. Πιο συγκεκριμένα, η επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου με τη χρήση ΒΤ υπολογίζεται σε 84%, ενώ με την χειρουργική εκτομή σε περίπου 86%. Η συνολική επιβίωση των ασθενών μετά από εφαρμογή ΒΤ είναι περίπου 79%, ενώ στην περίπτωση χειρουργικής εξαίρεση του όγκου είναι 80%.

Ακόμη και σε περιπτώσεις νόσου σταδίου 3 και 4 η στατιστική διαφορά δεν επιφέρει αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Ως γενικός κανόνας, σε υποτροπή της νόσου μετά από εφαρμογή ΒΤ ακολουθεί χειρουργική διάσωσης, χωρίς επιβάρυνση της συνολικής επιβίωσης του ασθενούς.(9)

ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΤΙΚΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι ακρωτηριαστικές χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν βασική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με διηθητικούς όγκους σταδίου T2 και T3 και σε καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης, μεγέθους >4cm. Η εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας άρει τον εντοπισμένο όγκο και, ταυτόχρονα, παρέχει οριστική σταδιοποίηση, εξαλείφοντας τον κίνδυνο υποσταδιοποίησης της νόσου. Ανάλογα με την έκταση και την εντόπιση της βλάβης, οι διαθέσιμες μέθοδοι είναι η βαλανεκτομή, η μερική πεεκτομή και η ολική πεεκτομή.

Σε διηθητικούς καρκίνους πέους, όπου η βλάβη αναπτύσσεται στη βάλανο, την χειρουργική προσέγγιση εκλογής αποτελεί η βαλανεκτομή με ή χωρίς χειρουργείο αναδόμησης. Σε ασθενείς ακατάλληλους για διενέργεια επανορθωτικού χειρουργείου πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο αφαίρεσης και μέρους των σπυραγγωδών σωμάτων και, κατά περίπτωση, μερικής πεεκτομής.(2)

Σε περίπτωση διήθησης των σπυραγγωδών σωμάτων η χειρουργική εκτομή είναι πιο εκτεταμένη, με διενέργεια μερικής πεεκτομής και εξαίρεση των σπυραγγωδών σωμάτων σε υγιή όρια, ακολουθούμενη από ανακατασκευή του εναπομείναντος οργάνου. Σε εκτεταμένη διήθηση των σπυραγγωδών είναι πιθανό να χρειαστεί ολική πεεκτομή, με δημιουργία περινεϊκής ουρηθροστομίας.(2)

Παράλληλα, σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου, με διήθηση των γειτονικών δομών, μπορεί να διενεργηθεί πλήρης ακρωτηριαστική προσέγγιση με ολική πεεκτομή και ολική εξαίρεση του όγκου, με δημιουργία περινεϊκής ουρηθροστομίας, εφόσον η βλάβη κρίνεται εξαιρεσίμη.(3)

Σε ασθενείς όπου η βλάβη κρίνεται μη εξαιρεσίμη, ένδειξη για διενέργεια ολικής πεεκτομής υπάρχει μόνο σε περιπτώσεις ανταπόκρισης του όγκου μετά από χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, με συρρίκνωση του μεγέθους του.

Όσον αφορά τα χειρουργικά όρια εκτομής, στόχος είναι η διατήρηση της μέγιστης δυνατής ακεραιότητας του οργάνου με ταυτόχρονη εξασφάλιση του βέλτιστου ογκολογικού αποτελέσματος. Δεν υπάρχουν μελέτες που να υποδηλώνουν το ιδανικό μέγεθος χειρουργικών ορίων ελεύθερων νόσου, ωστόσο, αποδεκτό όριο ασφαλείας θεωρείται το 5mm, το οποίο αυξάνεται σε 8mm σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης.(2)

Το PSCC εμφανίζει μια προβλέψιμη, σταδιακή λεμφαδενική διασπορά, από τον πρωτοπαθή όγκο στους βουβωνικούς λεμφαδένες ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, και, εν συνεχεία, στους πτελικούς λεμφαδένες και, τελικά, σε απομακρυσμένα όργανα του σώματος. Η εξάπλωση της νόσου δια μέσου της λεμφικής οδού αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για την έκβαση αυτής. Όλες οι στρατηγικές σταδιοποίησης και θεραπευτικής παρέμβασης βασίζονται στο συγκεκριμένο μεταστατικό πρότυπο εξάπλωσης και, με τον τρόπο αυτό, αναγνωρίζονται οι υποψήφιοι που είναι κατάλληλοι για ριζικό βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό και εκείνοι που δεν πληρούν τις προδιαγραφές για τη διενέργεια ενός ριζικού χειρουργείου με αυξημένο δείκτη νοσηρότητας.(9)

Η πιθανότητα ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες σε ασθενή με κακόηθες νεόπλασμα πέους να είναι διηθημένοι από μεταστατικό καρκίνωμα αγγίζει το 80% και στις περιπτώσεις αυτές η ανάγκη για βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό κρίνεται αναγκαία. Παράλληλα, ακόμη και σε ασθενείς cN0, η κακοήθης βιολογική συμπεριφορά του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να υποδηλώνει ύπαρξη κρυφής μεταστατικής νόσου, η οποία δεν δύναται να ανιχνευθεί με τα συνήθη, κοινά απεικονιστικά μέσα. Έτσι, σε cN0 και όγκους ενδιάμεσου κινδύνου (T1G2), η πιθανότητα λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου υπολογίζεται σε 9%, ενώ σε ασθενείς cN0 και όγκους υψηλού κακοήθους δυναμικού, η πιθανότητα αυτή ανέρχεται σε 23%. Κακοί προγνωστικοί δείκτες στην έκβαση της ασθένειας αποτελούν η κακή διαφοροποίηση του νεοπλασματος και η συνυπάρχουσα λεμφαγγειακή προσβολή.

(Εικόνα 11)

Η 5ετης επιβίωση, ανάλογα με την λεμφαδενική μεταστατική νόσο υπολογίζεται ως εξής :

- pN0 : 80-100%
- pN1 : 79-89%
- pN2 : 17-60%
- pN3 : 0-17%

Τα ποσοστά αυτά φανερώνουν την ανάγκη ακριβούς λεμφαδενικής σταδιοποίησης, καθώς το στάδιο έχει άμεση συσχέτιση με την επιβίωση και με την επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης.(9)

ΜΗ ΨΗΛΑΦΗΤΟΙ ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (cN0)

Σε ασθενείς με μη ψηλαφητούς βουβωνικούς λεμφαδένες, ο λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να καταστεί θεραπευτικός σε ποσοστό έως και 80%, σε ασθενείς που είχαν, τελικά, μεταστατική νόσο στους βουβωνικούς λεμφαδένες. Ωστόσο, η υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με το χειρουργείο σε συνδυασμό με τις πολύ σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές αυτού, όπως η πνευμονική εμβολή, η νέκρωση του δέρματος, η επιμόλυνση του τραύματος και το μόνιμο λεμφοίδημα στο όσχεο και τα κατώ άκρα, και λαμβάνοντας υπόψη πως περίπου το 70% των ασθενών αυτών δεν έχουν λεμφαδενική νόσο, μας οδηγούν στο συμπέρασμα πως ο βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν είναι ωφέλιμος σε όλους τους ασθενείς και πρέπει να γίνεται σωστή αξιολόγηση των περιστατικών πριν τη διενέργεια του.(2,3)

Στις επιλογές διαχείρισης των βουβωνικών λεμφαδένων, σε ασθενείς με κλινικά μη ψηλαφητούς λεμφαδένες, ανήκουν η παρακολούθηση, η επεμβατική σταδιοποίηση αυτών και η ριζική λεμφαδεκτομή. Η αξιολόγηση του κινδύνου μικρομεταστατικής νόσου στους ασθενείς αυτούς εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου καθώς και την παρουσία ή μη λεμφαγγειακής διήθησης στην πρωτοπαθή εστία.

Ασθενείς σταδίου T_a και T_{is} εμφανίζουν πολύ μικρό κίνδυνο για παρουσία μεταστάσεων, ενώ ασθενείς με T₂ όγκους παρουσιάζουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο, που ανέρχεται σε 60%, να έχουν μεταστατική νόσο ακόμα και αν δεν ανευρίσκονται ψηλαφητοί λεμφαδένες. Οι ασθενείς σταδίου T₁ αποτελούν μια μεγάλη, ετερογενή ομάδα στην οποία η πιθανότητα συνύπαρξης λεμφαδενικής νόσου είναι άμεσα σχετιζόμενη με το βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλασματος. Έτσι, ασθενείς με νόσο T_{1a} έχουν μικρή πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς και αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για παρακολούθηση, ενώ εκείνοι με νόσο T_{1b} εμφανίζουν πολύ υψηλότερη πιθανότητα, με ποσοστά που αγγίζουν το 50%, οπότε και η διαχείριση και σταδιοποίηση των λεμφαδένων στους ασθενείς αυτούς κρίνεται επιβεβλημένη. Έχει υπολογιστεί ότι η επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε λεμφαδεκτομή σε πρώιμο στάδιο της νόσου αγγίζει το 90%, ποσοστό το οποίο ελαττώνεται σε <40% αν εμφανιστεί υποτροπή στους λεμφαδένες και μετά.(2)

Συμπερασματικά, παρακολούθηση προτείνεται μόνο σε ασθενείς με νόσο σταδίου T_{is}, T_a, T_{1a} αφού έχει προηγηθεί πλήρης ενημέρωση για τους ενδεχόμενους κινδύνους και εφόσον δύνανται να συμμορφωθούν πλήρως με το πρωτόκολλο παρακολούθησης, που επιβάλλει στενή παρακολούθηση ανά τρίμηνο τα πρώτα 2 έτη και ανά εξάμηνο μετέπειτα.

Σε ασθενείς cN0 με συνυπάρχοντες τους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν, σταδίου T_{1b} και άνω, στόχος είναι η απόδειξη ύπαρξης

ή μη λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου, με τη μικρότερη για τον ασθενή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η επεμβατική σταδιοποίηση αποτελεί την προτεινόμενη μέθοδο, καθώς καμία άλλη τεχνική δεν είναι σε θέση να αποκλείσει την παρουσία μικρομεταστατικής νόσου. Η χρήση CT, MRI ή PET/CT δεν αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην αρχική σταδιοποίηση της λεμφαδενικής νόσου, καθώς οι ύποπτοι λεμφαδένες ανιχνεύονται με βάση το μέγεθος, το σχήμα και την ύπαρξη κεντρικής νέκρωσης. Οι μέθοδοι αυτοί δεν δύνανται να εκτιμήσουν λεμφαδένες μεγέθους μικρότερου των 2mm και για το λόγο αυτό η ύπαρξη μικρομεταστατικής νόσου συχνά υποτιμάται. Βασικότεροι εκπρόσωποι της επεμβατικής σταδιοποίησης είναι η δυναμική βιοψία λεμφαδένα φρουρού (DSNB), ο επιπολής και ο τροποποιημένος βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός (mILND). Η κυτταρολογική εξέταση με FNA έχει περιορισμένη χρήση στην περίπτωση μη ψηλαφητών βουβωνικών λεμφαδένων, λόγω της δυσκολίας παρακέντησης αυτών και λόγω των υψηλών ποσοστών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Αποτελεί, ωστόσο, χρήσιμο εργαλείο στην περίπτωση ψηλαφητών βουβωνικών λεμφαδένων, με σκοπό την επιβεβαίωση της μεταστατικής διήθησης αυτών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω αντιμετώπιση. Πιο συγκεκριμένα, η διενέργεια FNA υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση, έχει ευαισθησία 39% και ειδικότητα που αγγίζει το 100%, αν εκτελεστεί σε μορφολογικά παθολογικούς λεμφαδένες, και ευαισθησία που ανέρχεται στο 93% αν η μέθοδος εφαρμοστεί σε ψηλαφητικά διογκωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες.(2,3,9)

Η δυναμική βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (DSNB) αποτελεί την εξέταση με τη μεγαλύτερη ακρίβεια για εντοπισμό και αξιολόγηση του λεμφαδένα φρουρού, ακολουθούμενη από τις λιγότερες επιπλοκές (<5%) και χαρακτηρίζεται από ευαισθησία που αγγίζει το 93% και ειδικότητα έως και 100%. Στη τεχνική αυτή πραγματοποιείται έγχυση ραδιενεργού τεχνητίου-99m (99mTC) γύρω από τον όγκο του πέους μια ημέρα προ του χειρουργείου, και ένας ανιχνευτής ακτινών-γ χρησιμοποιείται διεγχειρητικά με σκοπό την ανίχνευση και αφαίρεση του λεμφαδένα φρουρού, ο οποίος αποστέλλεται για βιοψία. Η DSNB έχει υψηλή ευαισθησία, με ποσοστά έως και 90-94% σε έμπειρα κέντρα, όπου συνυπάρχει εξειδικευμένος χειρουργός και πυρηνικός ιατρός. Αν η DSNB πραγματοποιηθεί μετά, και όχι παράλληλα, με την εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, η ένεση του ραδιενεργού ισοτόπου γίνεται στην στεφανιαία αύλακα του πέους ή κοντά στο σημείο εκτομής της αρχικής βλάβης.(2,3,9,23)

(Εικόνα 12)

Ο επιπολής λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί μια επεμβατική μέθοδο σταδιοποίησης σε περιπτώσεις ασθενών που δεν παρουσιάζουν λεμφαδενικές

διογκώσεις. Κατά τη διενέργεια αυτού, εξαιρούνται οι επιφανειακοί λεμφαδένες που εδράζονται μεταξύ του υποδορίου ιστού και της μηριαίας περιτονίας (fascia lata). Ανατομικά, η fascia lata εδράζεται εντός του μηριαίου τριγώνου που αποτελείται από τον βουβωνικό σύνδεσμο, το έσω όριο του ραπτικού μύος και το πλάγιο όριο του επιμήκους προσαγωγού. Οι εξαιρούμενοι λεμφαδένες αξιολογούνται διεγχειρητικά με την βοήθεια της ταχείας βιοψίας και σε περίπτωση αποτελέσματος θετικού για κακοήθεια ακολουθεί εκτομή και του εν τω βάθει βουβωνικού λεμφαδενικού δικτύου, που εντοπίζεται επί τα εντός της μηριαίας φλέβας, κάτω από την περιτονία του Hesselbach.

Ο αμφοτερόπλευρος τροποποιημένος βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός (mILND) αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για την σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Κατά τη διενέργεια αυτού εξαιρούνται οι έσω βουβωνικοί λεμφαδένες (ζώνη I,II) και οι λεμφαδένες της κεντρικής ζώνης γύρω από τη σαφηνομηριαία συμβολή αμφοτερόπλευρα, με διατήρηση της μείζονος σαφηνούς φλέβας και της περιτονίας του Scarpa. Εφόσον εντοπιστεί μεταστατική έστια, υπάρχει ένδειξη για διενέργεια ριζικού βουβωνικού λεμφαδενικού καθαρισμού ομόπλευρα.(3,9)

Βασικά πλεονεκτήματα των μεθόδων αυτών είναι η εξαιρετική ακρίβεια στην αναγνώριση λεμφαδενικών μεταστάσεων, αφού αφαιρείται μεγάλος αριθμός λεμφαδένων, και η ευκολία διενέργειας της από τον χειρουργό, αφού δεν απαιτείται ειδικός εξοπλισμός. Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η βαρύτητα της επέμβασης και το υψηλό ποσοστό επιπλοκών, που αγγίζει το 12-35%, συγκριτικά με το 5-7% στην DSNB. Στις κυριότερες επιπλοκές ανήκουν το λεμφοίδημα σε ποσοστό της τάξης του 13,9%, η νέκρωση του δέρματος στο 4,7% των ασθενών, η επιμόλυνση του τραύματος στο 1,4%, το σέρωμα και η λεμφοκήλη με 2% και, η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με 0,7%.(24)

ΨΗΛΑΦΗΤΟΙ ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (cN1/cN2)

- **ΒΟΥΒΩΝΙΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ (ILND)**

Η πιθανότητα λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με ψηλαφητούς βουβωνικούς λεμφαδένες είναι εξαιρετικά υψηλή και η περαιτέρω αντιμετώπιση δεν πρέπει να καθυστερεί για κανένα λόγο. Η πρακτική λήψης αντιβιοτικής αγωγής για αποκλεισμό φλεγμονώδους νόσου, πριν από ριζική θεραπεία, δεν έχει αποδεδειγμένο όφελος και, παράλληλα, εγκυμονεί κινδύνους καθώς χάνεται πολύτιμος χρόνος από την ορθή αντιμετώπιση, με ριζικό βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό, με ή χωρίς πυελική λεμφαδενεκτομή. Ο λεμφαδενικός

καθαρισμός διενεργείται πάντα αμφοτερόπλευρα, ακόμα και σε περιπτώσεις μονόπλευρων ψηλαφητών λεμφαδένων, διότι έχει αποδειχθεί πως ακόμα και στην περίπτωση αυτή, η παρουσία αμφοτερόπλευρων μεταστάσεων ξεπερνά το 50%. Η διαδικασία του ριζικού ILND περιλαμβάνει την εξαίρεση όλων των επιπολής και εν τω βάθει στρωμάτων των βουβωνικών λεμφαδένων. Ο λεμφαδένας Cloquet ή Rosenmuller είναι ο υψηλότερος λεμφαδένας που αφαιρείται κατά τη διαδικασία και εδράζεται κάτω από τον βουβωνικό σύνδεσμο.(3,9,24)

Ο ριζικός βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί μια χειρουργική επέμβαση υψηλής νοσηρότητας, κυρίως λόγω της παρατεταμένης λεμφόρροιας που ακολουθεί του χειρουργείου και φτάνει έως και το 25%. Το όφελος, όμως, είναι τεράστιο και, για το λόγο αυτό, η διενέργεια του κρίνεται απαραίτητη σε όσους ασθενείς υπάρχει σαφής ένδειξη. Η νοσηρότητα του χειρουργείου μπορεί να μειωθεί αν διατηρηθεί η σαφηνής φλέβα, η περιτονία του Scarpa και η περιτονία Iata, εφόσον δεν είναι διηθημένες, και αν ακολουθήσει ορθή μετεγχειρητική αντιμετώπιση, με χορήγηση αντιβιοτικών και με εφαρμογή μέτρων που περιορίζουν τη λεμφόρροια, όπως πιεστική περιδέση και παροχέτευση με καθετήρες αρνητικής πίεσης. Οι συχνότερες επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο είναι το λεμφοίδημα στο 5-14% των ασθενών, η λεμφοκήλη στο 2,1-4% των περιπτώσεων, η επιμόλυνση του τραύματος στο 1,2-1,4% και η νέκρωση του δέρματος σε ποσοστά που δεν ξεπερνούν το 0,6-4,7%.(2,9,24-26)

Εναλλακτική προσέγγιση μπορεί να αποτελέσει η video-endoscopic υποβοηθούμενη από ρομπότ ILND (VEIL), κατά την οποία εκτελείται ριζική βουβωνική λεμφαδενεκτομή χρησιμοποιώντας λαπαροσκοπικά εργαλεία. Η διαδικασία σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά νοσηρότητας, καθώς διατηρείται η παροχέτευση υγρού στα υποδόρια λεμφαγγεία με αποτέλεσμα μικρότερη πιθανότητα σχηματισμού λεμφοιδήματος και λιγότερες διαταραχές στην επούλωση του τραύματος. Η πιθανότητα υποτροπής είναι η ίδια και στις δύο τεχνικές.(9,27)

(Εικόνα 13)

- ΠΥΕΛΙΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ (PLND)

Ο πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός (PLND) έχει ένδειξη και πρέπει να διενεργείται σε περιπτώσεις ύπαρξης 2 ή περισσότερων θετικών βουβωνικών λεμφαδένων στη μία πλευρά, καθώς και στις περιπτώσεις ύπαρξης βουβωνικού λεμφαδένα με εξωκαψική επέκταση. Σε ασθενείς με ύπαρξη 2 και άνω διηθημένων βουβωνικών λεμφαδένων η πιθανότητα συνύπαρξης πυελικής

λεμφαδενικής επέκτασης υπολογίζεται σε 23%, ενώ όταν ανιχνεύεται εξωκαψική επέκταση το ποσοστό αγγίζει το 56%. Αντιθέτως, ασθενείς με αρνητικούς βουβωνικούς λεμφαδένες θεωρείται εξαιρετικά απίθανο να παρουσιάζουν θετικούς πυελικούς. Παράλληλα, ασθενείς με 1 μόνο θετικό βουβωνικό λεμφαδένα, μεγέθους <3,5cm και με καλή διαφοροποίηση δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για διενέργεια PLND.(2,3,28)

Ο PLND μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ταυτόχρονα με το βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό είτε σε 2^ο χρόνο, το συντομότερο δυνατόν μετά την επιβεβαίωση ένδειξης εκτέλεσής του. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης διηθημένου πυελικού λεμφαδένα, η πρόγνωση της νόσου είναι κακή και η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 33%.

Ασθενείς με καθηλωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες και λεμφαδενικά blocks έχουν πολύ κακή πρόγνωση και η επιβίωσή τους εξαρτάται άμεσα από την επίτευξη πλήρους εκρίζωσης της νόσου. Η πλήρης εκρίζωση είναι σχεδόν αδύνατον να επιτευχθεί μόνο με μία θεραπευτική προσέγγιση και οι μέγιστες πιθανότητες απαιτούν συνδυασμό χειρουργικής αντιμετώπισης και χημειοθεραπείας. Η συνηθέστερη θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς αυτούς είναι η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό, εφόσον επιτευχθεί ανταπόκριση του όγκου και η νόσος κριθεί εξαιρεσίμη. Η μακροχρόνια επιβίωση στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία και υποβάλλονται σε λεμφαδενικό καθαρισμό φτάνει έως και 37%. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα που προτείνεται είναι τριπλό με βάση τη σισπλατίνη και μία ταξάνη, σε 4 κύκλους. Πιο συγκεκριμένα, τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα σχήματα είναι το TIP, που περιλαμβάνει paclitaxel, ifosfamide, cisplatin και το TPF με docetaxel, 5-FU, cisplatin. Ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο της νόσου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας έχουν πολύ κακή πρόγνωση και δεν πρόκειται να ωφεληθούν από χειρουργική αντιμετώπιση.(2)

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο βασικός εκπρόσωπος της επικουρικής θεραπείας για καρκίνου του πέους είναι η επικουρική χημειοθεραπεία. Η επικουρική χημειοθεραπεία προτείνεται σε ασθενείς που, μετά την λεμφαδεκτομή, έχουν pN2/N3 νόσο. Έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε PFS σε ποσοστό έως και 84% στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με 34% σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία.(2)

Το προτεινόμενο σχήμα είναι διάρκειας 3-4 κύκλων, με τριπλό συνδυασμό σισπλατίνης, ταξάνης και 5-φλουουρουρακίλης ή ιφοσφαμίδης με κυριότερους εκπροσώπους το TIP και TPF. Ασθενείς με συστηματική νόσο έχουν πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης και αντιμετωπίζονται με συνδυασμό θεραπειών που μπορεί να περιλαμβάνει ένα παρηγορητικό χειρουργείο και χημειοθεραπεία η οποία έχει επίσης παρηγορητικό χαρακτήρα.

Όσον αφορά την επικουρική ακτινοβολία το όφελος της δεν έχει πιστοποιηθεί και πραγματοποιείται μόνο στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.(29)

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Παρηγορητική συστηματική θεραπεία προσφέρεται σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με de novo μεταστατικό καρκίνο ή που εμφανίζουν υποτροπή της νόσου μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων με ταυτόχρονη απουσία λεμφαδενικής νόσου είναι εξαιρετικά σπάνια.

Τα συνηθέστερα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι ίδια με αυτά της νεοεπικουρικής και επικουρικής χημειοθεραπείας, δηλαδή TIP και TPF. Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων αυτών είναι μικρή και η ανταπόκριση δεν ξεπερνά το 30,8%, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές, με κυριότερες εξ' αυτών την ουδετεροπενία και τη διάρροια. Αξιολογώντας τα ανωτέρω, συμπεραίνουμε ότι η ένταξη ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι σε προγράμματα κλινικών δοκιμών πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο αποτελεσματικότερων και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπειών.(9,17)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FOLLOW UP)

Το follow up στον καρκίνο του πέους αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας, καθώς η έγκαιρη διάγνωση μιας τοπικής υποτροπής αυξάνει πολύ την πιθανότητα μιας επιτυχημένης παρέμβασης, που πιθανά θα οδηγήσει ακόμα και σε ίαση, πριν η νόσος εξαπλωθεί στους βουβωνικούς λεμφαδένες.

Η πλειοψηφία των υποτροπών στους βουβωνικούς λεμφαδένες συμβαίνει εντός του χρονικού διαστήματος των 2 πρώτων ετών. Για το λόγο αυτό, ο ασθενής υποβάλλεται σε τακτικούς επανελέγχους καθ' όλη τη διάρκεια των 2 πρώτων ετών, οι οποίοι, στην συνέχεια, διενεργούνται σε αραιότερα διαστήματα, μέχρι και το πέρας της 5ετίας, όπου και παύουν εφόσον ο ασθενής παραμένει ελεύθερος νόσου.

Η παρακολούθηση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε τοπική θεραπεία χωρίς λεμφαδενική χειρουργική παρέμβαση βασίζεται, κυρίως, στην κλινική εξέταση τόσο του πέους, για ανίχνευση τοπικής υποτροπής, όσο και των βουβωνικών λεμφαδένων προς αναζήτηση λεμφαδενικών διογκώσεων. Σε περίπτωση που η αρχική θεραπεία βασίστηκε στη χρήση λέιζερ ή τοπικών παραγόντων, απαιτείται, σε κάθε περίπτωση, διενέργεια βιοψίας που, μετά το τέλος της θεραπείας, θα πιστοποιεί την εξάλειψη της νόσου. Οι απεικονιστικές μεθόδους δεν έχουν θέση στο στάδιο αυτό.

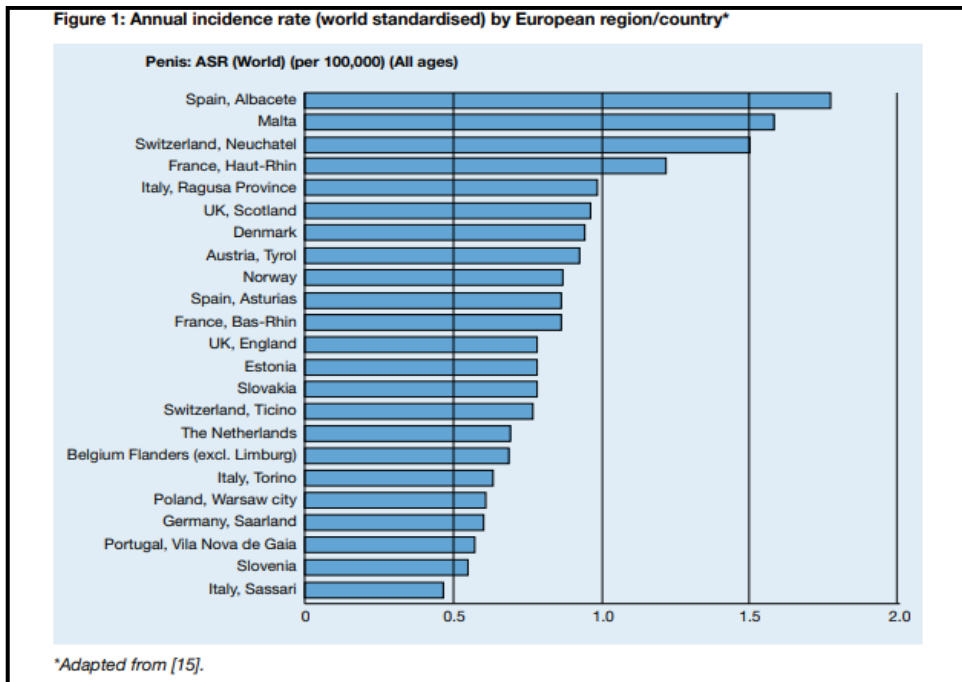
Σε περίπτωση που, κατά τη διάγνωση, συνυπήρχε λεμφαδενική νόσος, η οποία αντιμετωπίστηκε με επιτυχία, απαιτείται διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, ανά 3 μήνες και για τα πρώτα 2 έτη. Σημαντική θέση κατέχει και ο υπερηχογραφικός έλεγχος με ταυτόχρονη εφαρμογή FNA κυτταρολογικής εξέτασης επί παρουσίας ύποπτων βουβωνικών λεμφαδενικών διογκώσεων, καθώς έχουν βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό την έγκαιρη διάγνωση της περιοχικής υποτροπής.(2,3)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006 Aug;24:S11–25.
2. O.W. Hakenberg (Chair), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin (Vice-chair), Guidelines Associate: R. Robinson. *EAU Guidelines on Penile Cancer 2022*.
3. Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters. *Campbell-Walsh-Wein UROLOGY. TWELFTH EDITION. Vol. VOLUME II. ELSEVIER*;
4. ΜΙΧΑΗΛ Δ. ΜΕΛΕΚΟΣ. σύγχρονη ουρολογία.
5. Yiee JH, Baskin LS. Penile Embryology and Anatomy. *Sci World J*. 2010;10:1174–9.
6. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. *EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):1–8.
7. Turner B, Drudge-Coates L, Henderson S. Penile cancer: diagnosis, clinical features and management. :8.
8. D’Hauwers KWM, Depuydt CE, Bogers JJ, Noel JC, Delvenne P, Marbaix E, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: A study in Belgium. *Vaccine*. 2012 Oct;30(46):6573–7.
9. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 Dec;7(1):12.
10. Heyns CF, Mendoza-Valdés A, Pompeo ACL. Diagnosis and Staging of Penile Cancer. *Urology*. 2010 Aug;76(2):S15–23.
11. Marchioni M, Berardinelli F, De Nunzio C, Spiess P, Porpiglia F, Schips L, et al. New insight in penile cancer. *Minerva Urol Nefrol [Internet]*. 2018 Dec [cited 2022 May 10];70(6). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2018N06A0559>
12. de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, Horenblas S, Vegt E. Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol*. 2019 Mar;29(2):150–5.
13. Bertolotto M, Serafini G, Dogliotti L, Gandolfo N, Gandolfo NG, Belgrano M, et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging*. 2004 Feb;30(1):108–12.
14. Kayes O, Minhas S, Allen C, Hare C, Freeman A, Ralph D. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Local Staging of Penile Cancer. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1313–9.
15. Buechner SA. Common skin disorders of the penis: COMMON SKIN DISORDERS OF THE PENIS. *BJU Int*. 2002 Aug 14;90(5):498–506.
16. Joel M H Teichman 1 , Jason Sea, Ian M Thompson, Dirk M Elston. Noninfectious penile lesions [Internet]. 2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082512/>
17. Ahmed ME, Khalil MI, Kamel MH, Karnes RJ, Spiess PE. Progress on Management of Penile Cancer in 2020. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Jan;22(1):4.
18. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJA, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive Surgery for Invasive Squamous Carcinoma of the Glans Penis. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1179–85.
19. Modig H, Duchek M, Sjödin JG. Carcinoma of the Penis Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol*. 1993 Jan;32(6):653–5.

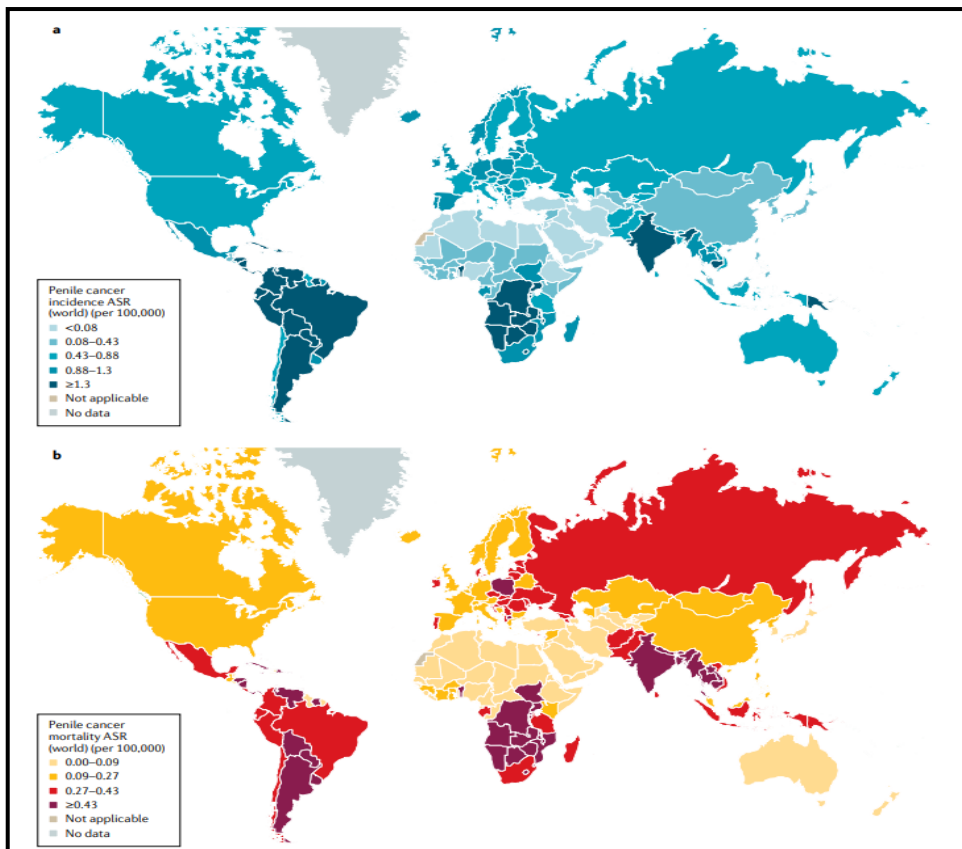
20. Kamsu-Kom L, Bidault F, Mazon R, Baratiny C, Martin V, Maroun P, et al. Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol*. 2015 Jul;27(7):387–93.
21. Crook J, Grimard L, Esche B, Pond G. MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Urology*. 2007 Sep;70(3):161.
22. de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, Bossi A, Albano M, Dumas I, et al. Long-Term Results of Brachytherapy for Carcinoma of the Penis Confined to the Glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol*. 2009 Jul;74(4):1150–6.
23. La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar H, Perry M, Watkin N. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 May;94(5):344–6.
24. Yao K, Tu H, Li YH, Qin ZK, Liu ZW, Zhou FJ, et al. Modified Technique of Radical Inguinal Lymphadenectomy for Penile Carcinoma: Morbidity and Outcome. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):546–52.
25. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1075–88.
26. Cui Y, Chen H, Liu L, Chen Z, Chen J, Qi L, et al. Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar;48(3):363–6.
27. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int*. 2017 Apr;119(4):530–4.
28. Horenblas S. Lymphadenectomy in Penile Cancer. *Urol Clin North Am*. 2011 Nov;38(4):459–69.
29. Franks KN, Kancherla K, Sethugavalar B, Whelan P, Eardley I, Kiltie AE. Radiotherapy for Node Positive Penile Cancer: Experience of The Leeds Teaching Hospitals. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):524–9.

ΕΙΚΟΝΕΣ



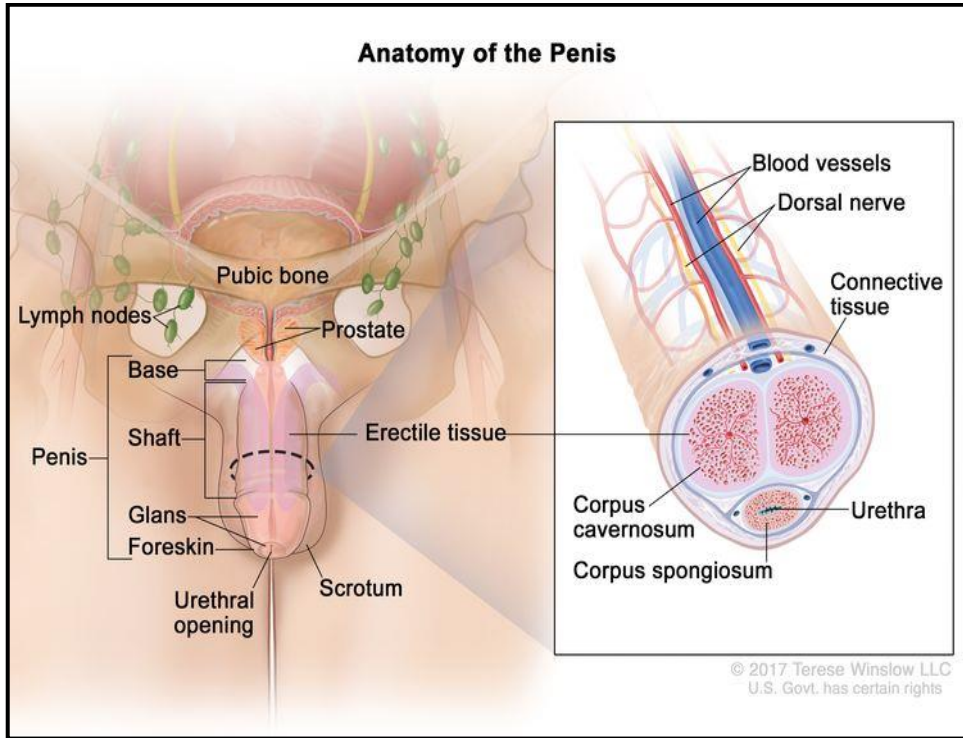
Εικόνα 1, Ετήσιο ποσοστό επίπτωσης ανά ευρωπαϊκή περιοχή/χώρα

ΠΗΓΗ : EAU-Guidelines-on-Penile-Cancer-2022.pdf (d56bochluxqnz.cloudfront.net)



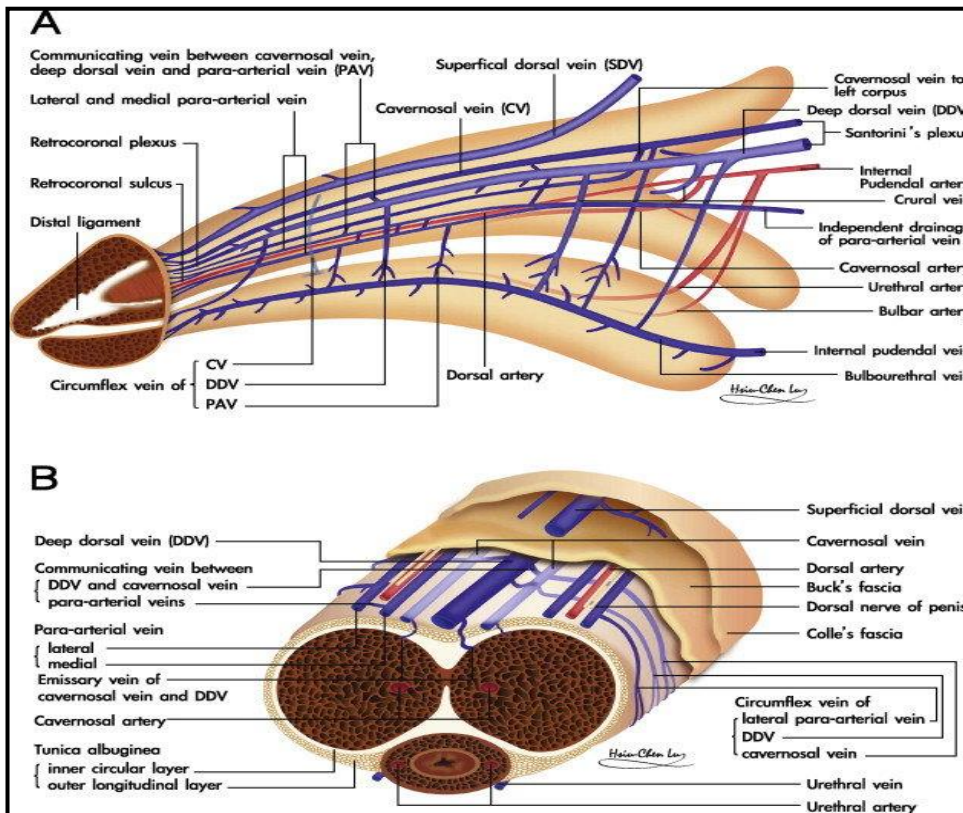
Εικόνα 2, Επίπτωση και θνησιμότητα από καρκίνο του πέους. Εκτιμώμενα ποσοστά επίπτωσης (μέρος α) και θνησιμότητας (μέρος β) για το 2018

ΠΗΓΗ : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>



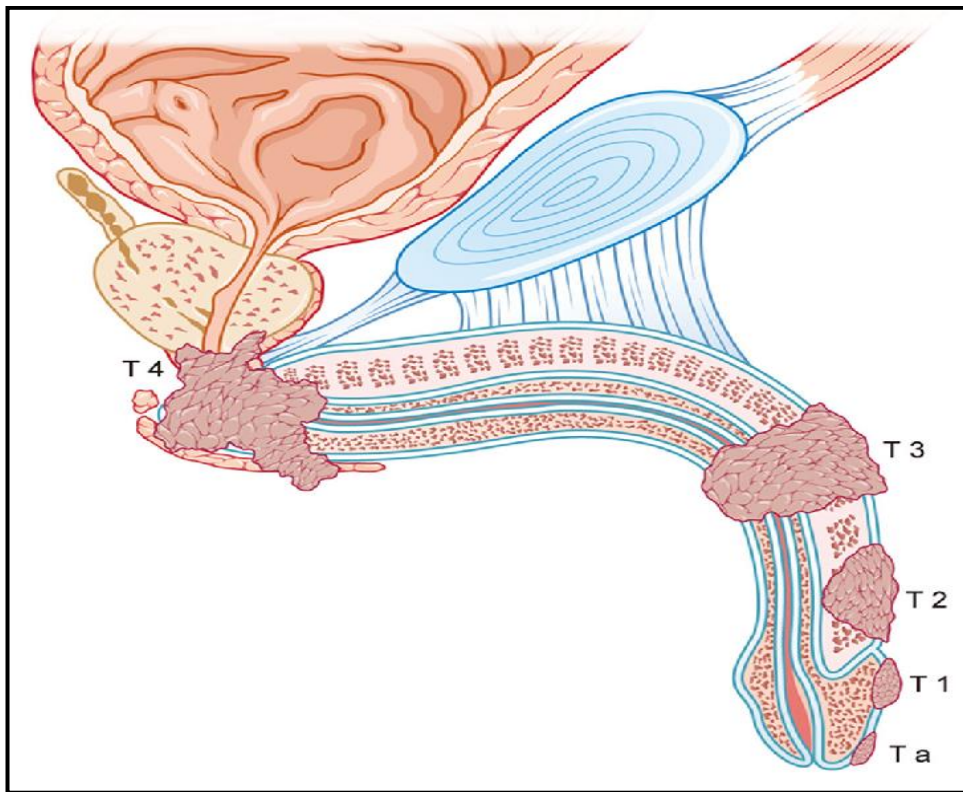
Εικόνα 3, Ανατομία του πέους

ΠΗΓΗ : <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=11321>



Εικόνα 4, Αγγειακό σύστημα στο ανθρώπινο πέος

ΠΗΓΗ : <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2013.05.001>



Εικόνα 5, Απεικόνιση τοπικής σταδιοποίησης του καρκίνου του πέους

ΠΗΓΗ : DOI: 10.1007/s00261-014-0218-6



Εικόνα 6, Κλινική απεικόνιση καρκίνου του πέους

ΠΗΓΗ : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>



Εικόνα 7, Απεικόνιση καρκίνου του πέους

ΠΗΓΗ : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>

Box 2 | Management recommendations for PSCC

According to current guidelines^{2,3,5}, penile squamous cell carcinoma (PSCC) can be managed according to disease classification following the American Joint Committee on Cancer (AJCC) prognostic stage group system^{98,255}.

Stage 0 (Tis, N0, M0) tumours are non-invasive lesions limited to the epithelium and can be treated with excision, ablation and/or topical therapy. As these tumours usually do not metastasize, clinical examination of the groins combined with definitive pathology is sufficient to stage the disease.

Stage I (T1a, N0, M0) tumours are invasive in the stroma but do not present with risk factors for metastasis, such as lymphovascular or perineural invasion or poor differentiation grade. These lesions can be treated with organ-sparing surgery, laser ablation or radiotherapy. Low-grade cases are staged by clinical groin examination, whereas intermediate-grade cases should undergo surgical inguinal staging procedures.

Stage II (T1b–T3, N0, M0) tumours are lesions invasive into the stroma with high-risk features, in the corpus spongiosum or in the corpora cavernosa, without palpable lymph nodes. These tumours are at high risk of micrometastasis and patients should undergo surgical inguinal staging. The primary tumour can be treated with organ-sparing surgery, partial penectomy, radical penectomy or radiotherapy.

Stage III (T1–3, N1–2, M0) tumours are characterized by inguinal lymph node metastasis without extracapsular extension and confer poor survival but are still considered for treatment with curative intent. Management is often multimodal, including upfront surgery of the inguinal and, in select cases, pelvic lymph nodes, and adjuvant radiotherapy. Neoadjuvant chemotherapy is an option in N2 disease. Cases with ≤2 lymph nodes without extracapsular extension are commonly treated with surgery alone. As these patients are at high risk of systemic spread, staging using CT or PET/CT is recommended to exclude metastatic disease.

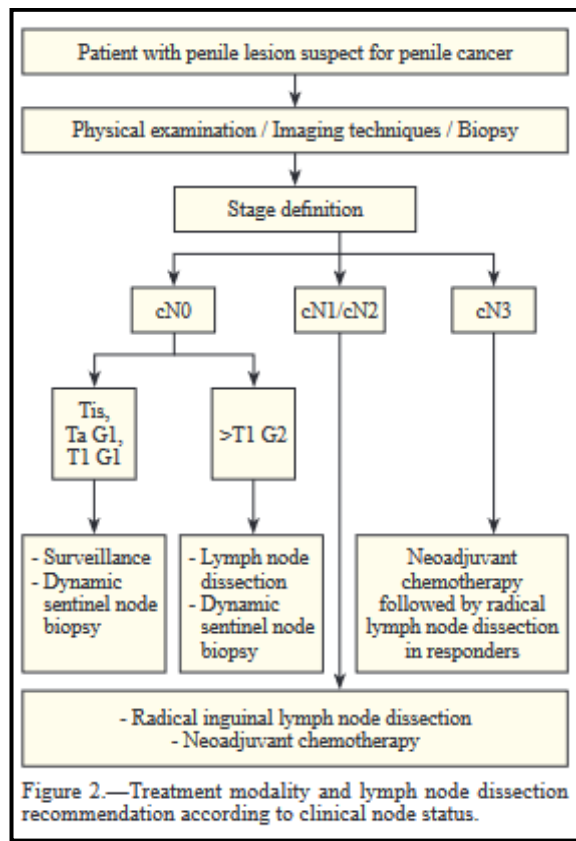
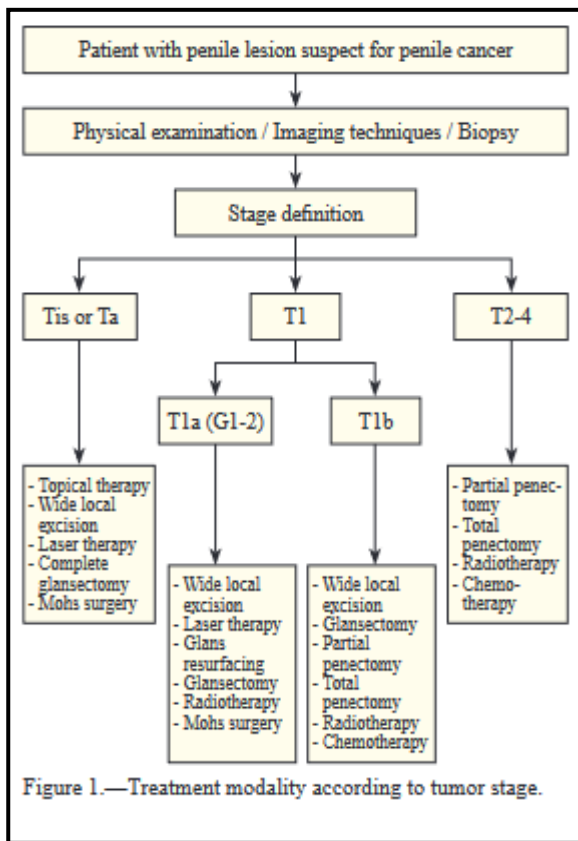
Stage IV (T4 and/or N3 and/or M1) disease is characterized by locally advanced tumours growing into surrounding structures (such as the scrotum or the pubic bone), bulky and/or fixed inguinal lymph nodes or inguinal nodes with extrapelvic extension, involved pelvic lymph nodes or distant metastasis. Some patients can be cured with radical multimodal approaches, but most have very poor prognosis and supportive care is paramount. Inclusion in clinical trials investigating novel therapeutic options is an option for selected patients.

Prognostic stage groups

- Stage 0is or 0a: Tis or Ta, N0, M0
- Stage I: T1a, N0, M0
- Stage IIa: T1b–T2, N0, M0
- Stage IIb: T3, N0, M0
- Stage IIIa: T1–3, N1, M0
- Stage IIIb: T1–3, N2, M0
- Stage IV: T4 or N3 or M1

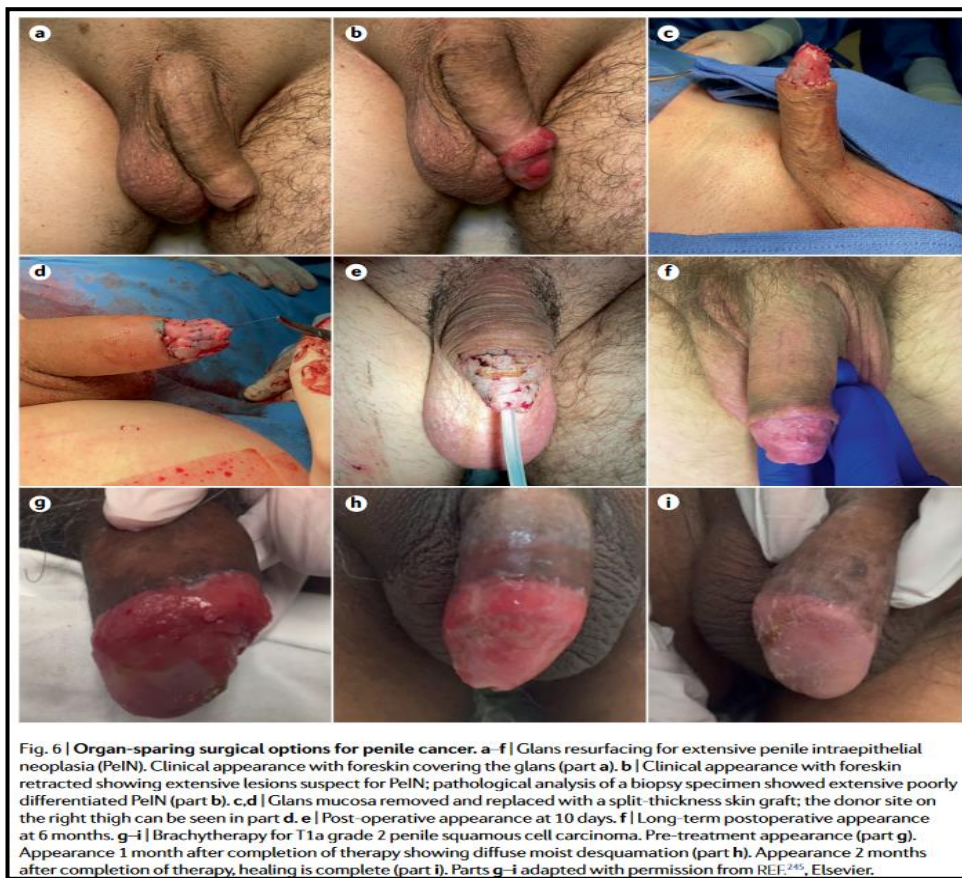
Εικόνα 8, Θεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του πέους ανάλογα με το στάδιο κατά TNM

ΠΗΓΗ : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>



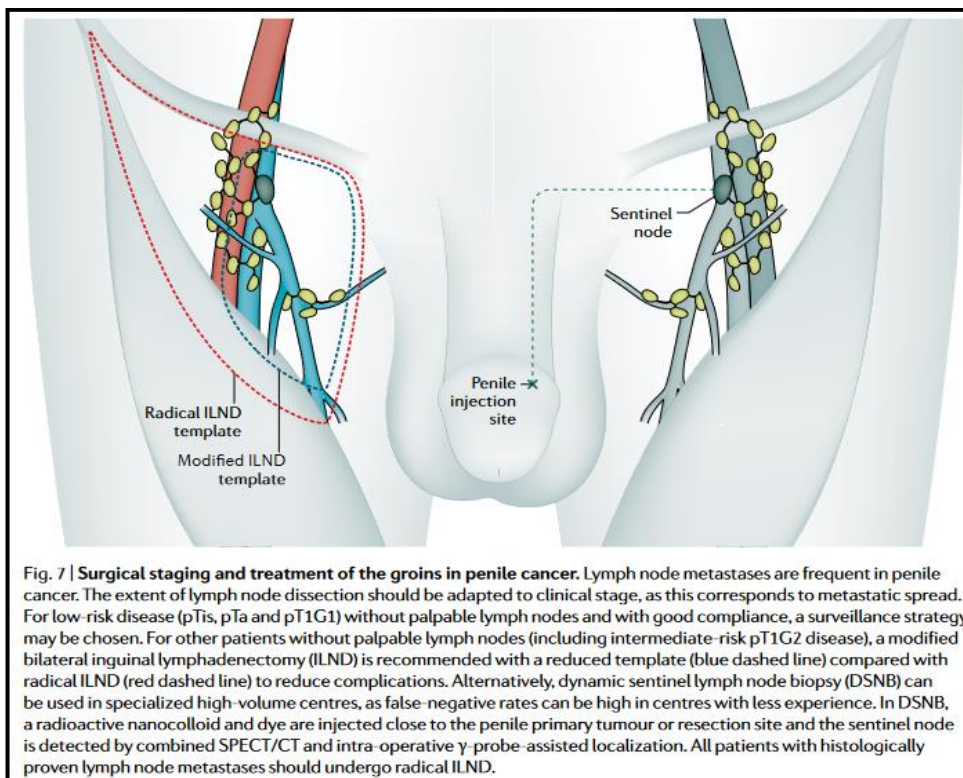
Εικόνα 9, Θεραπευτική διαχείριση στον καρκίνο του πέους

ΠΗΓΗ : doi:10.23736/S0393-2249.18.03215-0



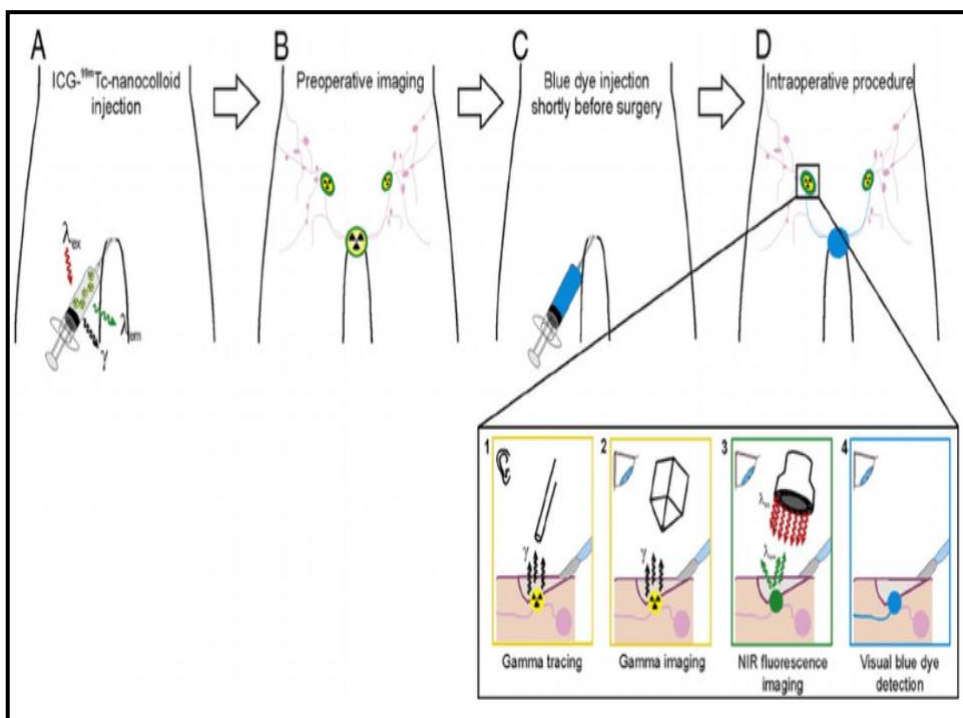
Εικόνα 10, Organ-sparing χειρουργικές τεχνικές

ΠΗΓΗ : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>



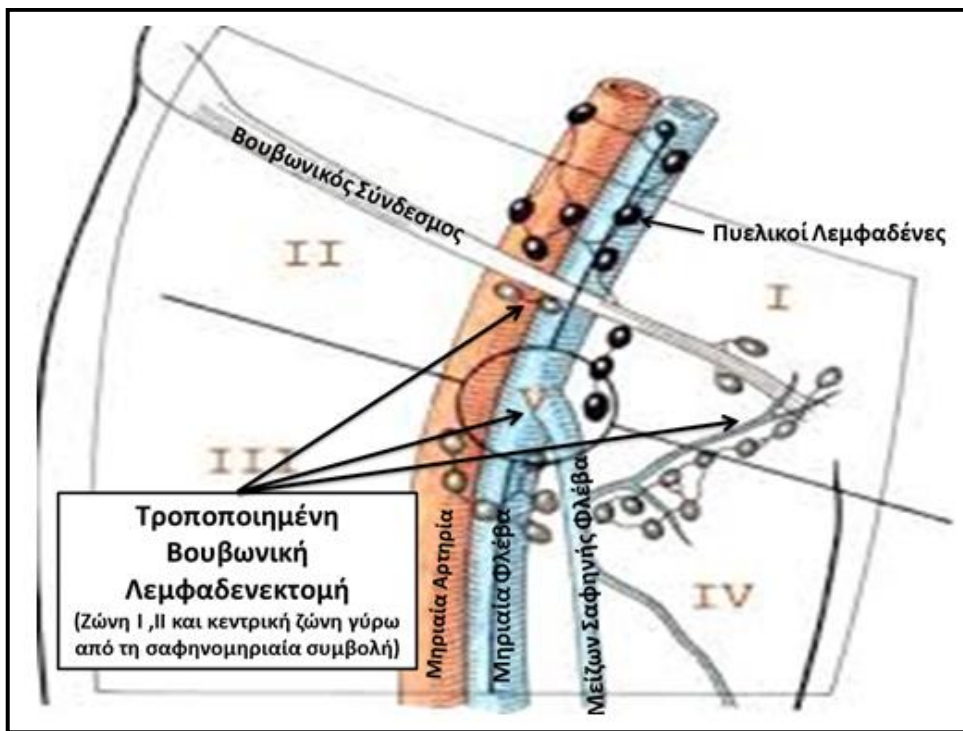
Εικόνα 11, Διαχείριση λεμφαδενικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο πέους

ΠΗΓΗ : : <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>



Εικόνα 12, Δυναμική βιοψία φρουρού-λεμφαδένα

ΠΗΓΗ : <https://images.app.goo.gl/yGLjxLGWAradB>



Εικόνα 13, Τροποποιημένος βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός

ΠΗΓΗ : <https://www.med.auth.gr/static/urology-ebook/chapter19.html>