

Bartosz Itrych, Bożena Sikora-Kupis, Tomasz Sarosiek

NZOZ Magodent Maciej Sadowski w Warszawie

Postępowanie w raku prącia

Proceedings in penile cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Bartosz Itrych
NZOZ Magodent Maciej Sadowski
ul. Fieldorfa 40, 04–125 Warszawa
Tel.: +48 509 665 645
e-mail: bartoszitrych@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak prącia występuje rzadko, ale ze względu na trudności w leczeniu stanowi znaczny problem zdrowotny w wielu krajach. Najczęstszą postacią histologiczną jest rak płaskonabłonkowy. Jego występowanie często wiąże się z obecnością napletka i nieodpowiednią higieną. Rak manifestuje się w postaci płaskiej lub wrzodziejącej, czerwonej lub szaro-białej plamy okolicy napletka lub żołądź prącia. Leczenie z wyboru stanowi szerokie chirurgiczne wycięcie zmiany lub częściowa/całkowita penektomia. Profilaktyczne wycięcie pachwinowych węzłów chłonnych pozostaje przedmiotem kontrowersji. Radioterapia może zapewnić kontrolę miejscową, szczególnie w przypadku małych zmian pierwotnych. Częstość nawrotów po leczeniu radioterapią dochodzi do 30%, dlatego nadal leczenie chirurgiczne stanowi standard leczenia, w szczególności w przypadku dużych zmian. Chemioterapia może być stosowana z założeniem uzupełniającym lub paliatywnym.

Słowa kluczowe: rak prącia, leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia

ABSTRACT

Carcinoma of the penis is a rare cancer, but due to therapeutic difficulties represents a significant health problem in many countries. The most common form is squamous cell histology. The occurrence is often associated with the presence of the foreskin and inadequate hygiene. Penile carcinoma manifests as a flat or ulcerative, red or gray-white spots around the foreskin or penile glans. Treatment of choice is wide surgical excision or partial/total penectomy. Prophylactic excision of inguinal lymph nodes is the subject of controversy. Radiation therapy may provide local control, particularly for small primary lesions. The incidence of relapse after radiation treatment reaches 30%, thus still is the standard surgical treatment, in particular for large changes. Chemotherapy may be used as adjuvant or palliative treatment.

Key words: penile carcinoma, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 6: 314–321

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 6, 314–321
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym — dotyczy 0,4–0,6% wszystkich chorób nowotworowych u mężczyzn w Stanach Zjednoczonych i Europie. W ostatnich latach choruje na raka prącia i umiera z tego powodu w Polsce odpowiednio 200 i około 100 mężczyzn. Rak prącia najczęściej występuje po 60. roku życia, chociaż opisywane są kazuistyczne przypadki we wczesnym wieku. Większość nieleczonych mężczyzn umiera w ciągu 2 lat. Uważa się, że czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania są brak higieny, zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16,

human papillary virus type 16) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), nikotynizm, mnogość partnerek i wczesny wiek inicjacji seksualnej. Wpływ również mają zwyczaje kulturowe oraz religijne. Do silnych czynników ryzyka wykazanych w badaniach kliniczno-kontrolnych dołączono też stulejkę oraz przewlekłe stany zapalne. Obrzezanie wiąże się z 3–5-krotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu [1–3].

Najczęściej występującym nowotworem prącia jest rak płaskonabłonkowy, a czerniak i rak podstawnokomórkowy występują znacznie rzadziej. Częstość występowania raka prącia poprzedzonego zmianami przednowo-

tworowymi nie jest znana. Wczesne rozpoznanie wiąże się z dłuższym 5-letnim przeżyciem, które wynosi ponad 85% dla chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych oraz 29–40% w przypadku zajęcia węzłów chłonnych miedniczych [1].

Opublikowana w 2010 roku klasyfikacja TNM raka prącia obejmuje zmianę kategorii T1 (tab. 1), natomiast nadal nie została jednoznacznie określona cecha T2 i zapewne będzie wymagała ona dalszego doprecyzowania, ponieważ ostatnio wykazano lepsze rokowanie w sytuacji inwazji ciała gąbczastego w porównaniu z zajęciem ciała jamistych [4–6].

We wczesnym etapie rozwoju rak prącia umiejscowiony jest na żołądździ lub napletku prącia. Zmiany

pierwotne okolice trzonu prącia są rzadko spotykane. Początkowo zmiana może być płaska lub wrzodziejąca, czerwona lub szaro-biała oraz mieć postać plamy na żołądździ lub napletku. W dalszej kolejności dochodzi do inwazji powięzi Bucka i następnie ciała jamistych. Charakterystyczną cechą raka prącia jest duża skłonność do występowania wczesnych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pachwinowe węzły chłonne powierzchowne i następnie głębokie).

Rozpoznanie raka prącia opiera się na badaniu histologicznym materiału uzyskanego w biopsji gruboigłowej lub wycinka chirurgicznego. Niezbędne jest przeprowadzenie badań pozwalających ocenić stopień zaawansowania choroby — regionalne (pachwinowe i biodrowe) węzły chłonne można ocenić za pomocą ultrasonografii (USG); pod kontrolą USG istnieje możliwość wykonania biopsji cienkoigłowej. Badanie USG jamy brzusznej i rentgenografia (RTG) klatki piersiowej umożliwiają ocenę występowania odległych przerzutów. Badanie komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) jest wykonywane w zależności od wskazań klinicznych [1, 2].

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna TNM raka prącia (7. edycja z 2010 r.)

TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>)
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty (<i>carcinoma verrucosum</i>)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T1a	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, bez naciekania naczyń limfatycznych, stopień złośliwości guza ocenia się na G1 lub G2
T1b	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, nacieka naczynia limfatyczne lub stopień złośliwości guza ocenia się na G3 lub G4
T2	Guz nacieka ciało gąbczaste lub jamiste
T3	Guz nacieka cewkę moczową
T4	Guz nacieka struktury sąsiednie
X	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Wyczuwalny palpacyjnie, ruchomy węzeł chłonny pachwinowy po jednej stronie
N2	Wyczuwalne palpacyjnie, ruchome mnogie lub obustronne węzły chłonne pachwinowe
N3	Nieruchomy węzeł chłonny pachwinowy albo powiększone węzły chłonne miednicy po jednej lub obu stronach
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne są przerzuty odległe
pNX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
pN0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	Przerzut w pojedynczym węzle pachwinowym
N2	Przerzuty w licznych lub obustronnych węzłach chłonnych pachwinowych
N3	Przerzut lub przerzuty w węzłach chłonnych miednicy po jednej lub obu stronach albo naciekanie przerzutu poza torebkę węzła
GX	Nie można ocenić stopnia zróżnicowania nowotworu
G1	Rak dobrze zróżnicowany
G2	Rak średnio zróżnicowany
G3–4	Rak źle zróżnicowany lub niezróżnicowany

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Ze względu na rzadkie występowanie choroby i możliwości poprawy diagnostyki i leczenia zaleca się leczenie chorych w ośrodkach referencyjnych. Centralizacja pacjentów z rakiem prącia w 10 ośrodkach w Wielkiej Brytanii poprawiła leczenie tego schorzenia na przestrzeni kilku lat [7].

W przypadku raków przedinwazyjnych istnieje wiele metod leczenia. W zmianach mniej zaawansowanych do T2, przy stopniu zróżnicowania G1 i G2, warto rozważyć w pierwszej kolejności brachy-, lasero- i krioterapię, chirurgię mikrograficzną oraz odjęcie wyłącznie żołądździ. Wyniki leczenia dotyczące miejscowych nawrotów porównujące leczenie operacyjne, laseroterapię oraz radioterapię są zbliżone. Należy podkreślić, że choć oszczędzające postępowanie chirurgiczne poprawia jakość życia, ryzyko wznowy miejscowej w porównaniu z chirurgicznym leczeniem ablacyjnym jest wyższe (27% vs. 5%). Leczenie oszczędzające wiąże się z większą liczbą nawrotów choroby (ok. 15%) i jest mniej skuteczne w przypadku nowotworu wieloogniskowego. Obecnie uważa się, że radykalne leczenie chirurgiczne powierzchni żołądździ prącia w połączeniu jednoczesnym obrzezaniem stanowi zalecaną metodę w celu zmniejszenia odsetka miejscowych nawrotów choroby [8, 9].

W pierwszej kolejności zawsze należy wyciąć guz pierwotny, a następnie regionalne węzły chłonne. Wybór metody leczenia chirurgicznego zależy od wielkości

guza, jego lokalizacji w obrębie żołądźci prącia i ciał jamistych oraz doświadczenia chirurga. Należy unikać zwiększania zakresu operacji, która może prowadzić do nadmiernej utraty tkanki prącia i niekorzystnych skutków limfadenektomii. Istotnym elementem zabiegu jest doszczętne wycięcie (bez obecności komórek nowotworu w marginesach) [10].

Wskazania do leczenia chirurgicznego na podstawie stopni zaawansowania przedstawiono w tabeli 2.

Limfadenektomia

Limfadenektomia stanowi postępowanie z wyboru u chorych z przerzutami w pachwinowych węzłach chłonnych. Procedura wymaga starannego przygotowania przedoperacyjnego w zakresie wdrożenia profilaktycznej antybiotykoterapii, zastosowania pończoch uciskowych, wczesnego uruchomienia chorego po zabiegu. Powikłania po limfadenektomii dotyczą 30–50% osób i obejmują: obrzęk limfatyczny kończyny dolnej (19–50%), martwicę skóry okolicy rany (50%), obrzęk moszny (16%), zakażenie i rozejście się rany (14%), limfocele (9%), zakrzepicę naczyń żylnych (6%).

Elektywna limfadenektomia u chorych z niewyczuwalnymi węzłami pachwinowymi jest przedmiotem kontrowersji. Chorych na raka prącia o małym ryzyku wystąpienia mikroprzerzutów (Tis, TaG1, T1G1) można poddać ścisłej obserwacji. Pozostali chorzy, ze względu na duże ryzyko obecności mikroprzerzutów, powinni być poddani limfadenektomii pachwinowej poprzedzonej biopsją węzła wartowniczego (T1G2). Przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych — komórki

raka poza torebką węzła lub komórki raka w co najmniej 2 usuniętych węzłach — zasadne jest usunięcie miedniczych węzłów chłonnych. W celu zidentyfikowania węzła wartowniczego wykorzystuje się przedoperacyjne badanie z zastosowaniem nanokoloidu technetem 99m, błękitu metylenowego oraz gammakamery. Obecnie stosowane metody charakteryzują się czułością rzędu 95%.

W przypadku obecności palpacyjnie wyczuwalnych zmian węzłowych postępowaniem z wyboru jest wykonanie aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. Jeśli potwierdzi się obecność przerzutów, należy wykonać limfadenektomię pachwinową. W sytuacji obecności komórek nowotworowych w przynajmniej dwóch węzłach chłonnych lub przy naciekaniu torebki węzła wskazane jest jednoczesowe lub odroczone usunięcie węzłów chłonnych miednicy. W przypadku nieruchomych pakietów węzłowych zasadne jest wdrożenie neoadiuwantowej chemioterapii, a u chorych pN2–3 zaleca się uzupełniającą chemioterapię [23–29].

Radioterapia

Przeprowadzenie radioterapii z podaniem odpowiedniej dawki promieniowania może polegać na napromienianiu wiązką zewnętrzną lub brachyterapii. Za pomocą wiązki promieniowania zewnętrznego dostarczana jest stosunkowo jednorodna dawka w punkcie docelowym. Brachyterapia polega na umieszczeniu zamkniętych źródeł promieniotwórczych bardzo blisko lub bezpośrednio w obrębie zmiany nowotworowej. Stosuje się dawki 55–60 Gy w ciągu 4–6 dni z wykorzystaniem promieniotwórczego irydu 192 (HDR 192Ir).

Tabela 2. Postępowanie terapeutyczne w zależności od cechy T [8–22]

Kategorie Tis, Ta i T1: zmiany powierzchniowe mogą być leczone za pomocą wymienionych metod	Miejscowe usunięcie zmiany ± obrzezanie Laseroterapia (laser CO ₂ , Nd-YAG) Wycięcie miejscowe z doraźną oceną radykalności zabiegu; małe zmiany nawrotowe mogą być usuwane w ten sam sposób Częściowa lub całkowita amputacja żołądźci, zależnie od lokalizacji i rozmiaru guza Terapia fotodynamiczna lub z użyciem fluorouracylu
Kategoria T1b z głębszym naciekaniami > 1 mm	Szerokie miejscowe wycięcie zmiany (laserowe) + rekonstrukcja chirurgiczna [12] Wycięcie żołądźci bez amputacji lub z amputacją szczytu ciał jamistych i rekonstrukcją Neoadiuwantowa chemioterapia — BMV (winblastyna, bleomycyna, metotreksat) z następową laseroterapią — CO ₂ Radioterapia
Kategoria T2 (guz nacieka ciało gąbczaste lub jamiste)	Częściowa lub całkowita amputacja prącia Radioterapia — opcjonalnie
Kategoria T3 (guz nacieka cewkę moczową)	Obrzezanie z następową EBRT w połączeniu z chemioterapią Całkowita amputacja prącia z wyłonieniem cewki na krocze
Kategoria T4 (guz nacieka struktury sąsiednie)	Obrzezanie z następową EBRT w połączeniu z chemioterapią

EBRT (*external beam radiation therapy*) — radioterapia z pól zewnętrznych

Obecnie dostępnych jest około 20 publikacji dotyczących wyników badań klinicznych z wykorzystaniem brachyterapii w raku prącia. Największe badanie przeprowadzili Rozan i wsp. [30] — spośród 259 chorych 184 zostało poddanych brachyterapii, a 75 leczono za pomocą teleterapii i brachyterapią.

Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, brachyterapię zaleca się w ramach leczenia wstępnego w przypadku raka inwazyjnego prącia w stopniach T1 i T2 oraz u wybranych chorych w stopniu T3 [31–33].

Radioterapia wiązką zewnętrzną, jako wyłączne leczenie, była stosowana w niewielu badaniach klinicznych (zwykle w niewielkich grupach chorych). Gotsadze i wsp. [34] przeanalizowali wyniki leczenia 155 chorych. Kontrola miejscową w stopniu I i II wynosiła 65–90%. Sarin i wsp. przedstawili wyniki analizy w zakresie wpływu takich czynników jak dawka całkowita radioterapii, dawka radioterapii na frakcję i całkowity czas leczenia na kontrolę miejscową choroby. Wykazano, że całkowita dawka niższa od 60 Gy i dawka frakcyjna poniżej 2 Gy oraz wydłużenie całkowitego czasu leczenia ponad 45 dni wpływa na niepowodzenie i pogorszenie kontroli miejscowej choroby. Obecnie standardem postępowania jest napromienianie z dwóch pól przeciwległych do łącznej dawki 66–70 Gy podanej w okresie 6–7 tygodni z frakcjonowaniem konwencjonalnym 2 Gy/dawkę.

Uważa się, że radioterapia o założeniu radykalnym lub brachyterapia są alternatywnymi metodami leczenia u wybranych chorych z zaawansowaniem T1–2 i zmianą poniżej 4 cm średnicy. Uzupełniająca radioterapia u chorych z węzłami chłonnymi klinicznie N0 nie jest wskazana. Wśród chorych ze zmianami większymi niż 4 cm można rozważyć chemioradioterapię.

Zastosowanie samodzielnej radioterapii wiąże się z wyższym wskaźnikiem nawrotów miejscowych w porównaniu z częściową penektomią. Do najczęstszych powikłań po radioterapii należą zwężenie cewki moczowej (20–35%), martwica żołądki (10–20%) i późne zwłóknienie ciał jamistych. Doświadczenie ośrodka i dostępność nowoczesnych technik odgrywają istotną rolę w podejmowaniu decyzji terapeutycznych [35–37].

Chemioterapia

Ze względu na rzadkie występowanie raka prącia, liczba doniesień naukowych dotyczących chemioterapii jest ograniczona. Wyniki dotyczą głównie badań klinicznych II fazy z zaleceniem klasy III z poziomem wiarygodności C.

Chemioterapia uzupełniająca jest zalecana w stopniu pN2–N3. U chorych leczonych w latach 1979–1990 w *National Cancer Institute* w Mediolanie odnotowano wieloletnie przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) sięgające 84% przy stosowaniu chemioterapii według schematu VBM (12 cykli cotygodniowych). Od 1991 roku chorzy z cechą pN2–3 otrzymywali 3 cykle chemioterapii uzupełniającej z udziałem cisplatyny i fluorouracylu. Uzyskano poprawę wyników w porównaniu ze schematem VBM, przy jednocześnie mniejszej toksyczności. Wśród chorych w stopniu pN1 adiuwantowa chemioterapia nie jest rekomendowana.

Uzupełniająca chemioradioterapię należy rozważyć u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych miednicznych, w sytuacji przekroczenia torebki węzła chłonnego, z obustronnymi przerzutami w węzłach chłonnych pachwinowych i ze zmianami o średnicy 4 cm lub większymi [38].

Wyniki największego badania prospektywnego opublikowano w 1999 roku. W grupie 45 chorych stosowano chemioterapię według schematu BMP (bleomycyna, metotreksat i cisplatyna). Uzyskano 5 całkowitych i 8 częściowych odpowiedzi (32,5%). Schematy chemioterapii oparte na cisplatynie są uważane za najbardziej aktywne w raku prącia [39]. Wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem chemioterapii uzupełniającej według schematu VBM przedstawiono w tabeli 3.

Uważa się, że u młodych chorych — z wyłączeniem palaczy tytoniu i chorych obciążonych przewlekłą obturacyjną chorobą płuc — leczenie systemowe oparte na cisplatynie i bleomycynie jest postępowaniem z wyboru.

Chemioterapię neoadiuwantową z udziałem cisplatyny można rozważyć przed limfadenektomią pachwinową u chorych ze zmianami o średnicy 4 cm

Tabela 3. Badania kliniczne dotyczące chemioterapii uzupełniającej w raku płaskonabłonkowym prącia

Autor	Rodzaj badania	Schemat chemioterapii	n	OS mediana
VBM				
Pizzocaro i Piva [36]	Retospektywne	Winkrystyna 1 mg/m ²	12	Brak danych
		Bleomycyna 15 mg/m ²		
		Metotreksat 30 mg/m ² co 1 tydzień × 12 tygodni		
VBM				
Pizzocaro i wsp. [37]	Retospektywne	Winkrystyna 1 mg/m ²	25	82%/5 lat
		Bleomycyna 15 mg/m ²		
		Metotreksat 30 mg/m ² co 1 tydzień × 12 tygodni		

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

lub większymi, nieruchomym pakietem węzłowym oraz w stopniu cTxN2–3M0. Optymalnym postępowaniem jest podanie 3–4 kursów chemioterapii według schematu TIP (paklitaksel 250 mg/m² i.v. — dzień 1.; ifosfamid 1500 mg/m² i.v. — dzień 2., 3., 4. i 5.; uromiteksan 500 mg/m² i.v. przed każdym podaniem ifosfamidu, a następnie po 4 i 8 godzinach po podaniu — dzień 2., 3., 4. i 5.); cisplatyna 25 mg/m² i.v. — dzień 2., 3., 4. i 5.). Należy podkreślić, że u chorych z pierwotnie nieoperacyjnymi zmianami zastosowanie indukcyjnej chemioterapii umożliwia próbę podjęcia radykalnego leczenia operacyjnego. Przytoczone dane o połączeniu terapii neoadiuwantowej pochodzą z dwóch doniesień opublikowanych w 2009 roku przez Pizzocaró i wsp. oraz w 2010 roku przez Pagliario i wsp. W pierwszym z wymienionych uzyskano całkowite odpowiedzi patologiczne z następowym leczeniem chirurgicznym u 2 spośród 6 chorych zakwalifikowanych do badania. Wśród pozostałych 4 chorych u 1 nie uzyskano odpowiedzi klinicznej, u 3 uzyskano całkowitą remisję kliniczną. Pagliario i wsp. przedstawili wyniki leczenia neoadiuwantowego schematem TIP u 30 chorych. Uzyskano obiektywne odpowiedzi u 15 chorych (50%), a u 22 przeprowadzono następowe radykalne leczenie chirurgiczne.

U chorych z pierwotnie nieoperacyjnymi zmianami zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii umożliwia próbę podjęcia radykalnego leczenia operacyjnego [41–45].

W chemioterapii paliatywnej zastosowanie znajdują schematy oparte na połączeniu soli platyny z różnymi lekami cytotoksycznymi.

Uważa się, że systemowa chemioterapia z zastosowaniem schematu TIP jest standardowym leczeniem pierwszej linii (chemioterapia neoadiuwantowa) chorych z przerzutami w węzłach chłonnych oraz w postępowaniu paliatywnym — pierwsza linia chemioterapii paliatywnej. Wyniki leczenia tym schematem przedstawili Pagliario i wsp. w 2010 roku [40].

Wartościowym schematem chemioterapii może być połączenie cisplatyny i fluorouracylu. Częściową odpowiedź można uzyskać u około 30% chorych. Mediana czasu przeżycia bez progresji i całkowitego wynosi odpowiednio około 5 i 8 miesięcy. Ta forma chemioterapii jest dobrze tolerowana. Najczęstsze działanie niepożądane stanowi neutropenia w stopniu 3.–4., występująca u około 20% chorych [46].

Chorzy, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania cisplatyny, mogą być kwalifikowani do chemioterapii z udziałem karboplatyny w połączeniu z innymi lekami (np. paklitaksel). Paklitaksel wykazuje skuteczność również w monoterapii u chorych wcześniej otrzymujących chemioterapię neoadiuwantową z udziałem cisplatyny. Częściowe odpowiedzi odnotowuje się u około 20% chorych [47–49]. Badania klinicz-

ne z wykorzystaniem przedoperacyjnej chemioterapii w płaskonabłonkowym raku prącia przedstawiono w tabeli 4.

Chemioterapia oparta na cisplatynie i fluorouracylu stanowi leczenie alternatywne w stosunku do schematu TIP i zaleca się, aby była rozważana w drugiej linii. Ze względu na nieakceptowalną toksycyzość, nie rekomenduje się w leczeniu paliatywnym stosowania bleomycyny.

Do chwili obecnej nie ustalono standardu postępowania w drugiej linii leczenia. Można rozważyć monoterapię opartą na kapecytabinie, karboplatynie, docetakselu, fluorouracylu, irynotekanie, mitoksantromie, paklitakselu [10, 46–50]. W tabeli 5 przedstawiono wyniki badań w pierwszej i drugiej linii chemioterapii w raku prącia.

Obserwacja po leczeniu

Obserwacja po leczeniu radykalnym powinna uwzględniać kategorię ryzyka nawrotu. Zaleca się, aby wizyty kontrolne w pierwszych dwóch latach po leczeniu odbywały się w rytmie 3-miesięcznym, a następnie 6-miesięcznym. Szczegółowe zasady prowadzenia obserwacji (*follow-up*) w raku prącia przedstawiono w tabeli 6. W sytuacji nawrotów lub choroby przerzutowej zastosowanie znajdują chirurgia ratunkowa samodzielna lub poprzedzona napromienianiem i/lub chemioterapią, radioterapia paliatywna oraz chemioterapia paliatywna.

Podsumowanie

Rak prącia należy do stosunkowo rzadko występujących nowotworów. Zaleca się leczenie chorych w ośrodkach referencyjnych. Istnieje wiele metod leczenia raka prącia. We wczesnych stopniach zaawansowania zastosowanie znajduje leczenie chirurgiczne lub radioterapia (brachyterapia bądź teleradioterapia). W miejscowo zaawansowanym raku prącia stosuje się leczenie skojarzone z udziałem radioterapii, chemioterapii i leczenia chirurgicznego. Płaskonabłonkowy rak prącia jest stosunkowo wrażliwy na chemioterapię. Chemioterapia uzupełniająca może poprawić przeżycia wieloletnie chorych poddanych limfadenektomii pachwinowej, a chemioterapia neoadiuwantowa może umożliwić próbę podjęcia radykalnego leczenia operacyjnego u około 50% chorych. Wyniki leczenia systemowego w raku prącia są w dalszym ciągu niezadowolające. Istnieje potrzeba dalszych poszukiwań leków, które poprawią rokowanie chorych w zaawansowanym stadium choroby.

Tabela 4. Badania kliniczne z wykorzystaniem przedoperacyjnej chemioterapii w płaskonabłonkowym raku płuca

Autor	Rodzaj badania	Schemat chemioterapii	n	Stopień zaawansowania choroby	N (%) liczba chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego	RR (%)	PFS mediana	OS mediana	
Bermejo i wsp. [45]	Retrospektywne	BMP							
			Bleomycyna 10 mg/m ² dzień 1.–6. Metotreksat 200 mg dzień 1., 15., 21. Cisplatyna 20 mg/m ² dzień 1.–5. Kurs co 4 tygodnie, 2–9 cykli						
		PCA	10	N1–3 lub M1	10 (100)	5 (50)	Brak danych	26 miesięcy	
Lejite i wsp. [43, 44]	Retrospektywne	TIP							
			Paklitaksel 175 mg/m ² dzień 1.–5. Ifosfamid 1,2 g/m ² dzień 1.–3. Cisplatyna 20 mg/m ² dzień 1.–3. Kurs co 21 dni, 4–5 cykli						
		Bleomycyna	15	15 mg dzień 1. i 3. Kurs co 1 tydzień × 12 maks.					
Pagliaro i wsp. [40]	Faza II	BMP							
			Bleomycyna 15 mg/m ² dzień 1. i 2. Metotreksat 30–50 mg dzień 3. Cisplatyna 20 mg/m ² dzień 2.–5. Kurs co 21 dni, 5 cykli						
		BVM	20	T4 lub N3	9 (45)	12 (60)	Brak danych	32%/5 lat	
Pagliaro i wsp. [40]	Faza II	CF							
			Cisplatyna 100 mg/m ² 5-fluorouracyl 1000 mg/m ² dzień 1.–5. Kurs co 1 tydzień × 12 maks.						
		CI	30	Każde T, N2–3	22 (73,3)	15 (50)	8,1 miesiąca	17,1 miesiąca	
Pagliaro i wsp. [40]	Faza II	ITP							
			Paklitaksel 175 mg/m ² dzień 1. Ifosfamid 1200 mg/m ² dzień 1.–3. Cisplatyna 25 mg/m ² dzień 1.–3. Kurs co 3 tygodnie × 4 cykle						

RR (response rate) — częstość odpowiedzi; PFS (progression free survival) — czas do progresji choroby; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; AUC (area under the curve) — pole pod krzywą

Tabela 5. Chemioterapia w zaawansowanym raku pęca

Autor	Rodzaj badania	Schemat	n	RR (%)	PFS mediana	OS mediana
Di Lorenzo i wsp. [46]	Pierwsza linia, retrospektywne	Cisplatyna 75 mg/m ² w dniu 1.; 5-fluorouracyl 900 mg/m ² × 4 dni Kurs co 21 dni × 4 cykle	25	8 (32)	5 miesięcy	8 miesięcy
Di Lorenzo i wsp. [49]	Druga linia, faza II	Paklitaksel 175 mg/m ² co 3 tygodnie	25	5 (20)	2,7 miesięcy	5,7 miesięcy
Gagliano i wsp.	Pierwsza linia, faza II	Cisplatyna 50 mg/m ² w dniu 1. i dniu 8. Kurs co 21 dni	26	4 (15,4)	NR	4,7 miesięcy
Haas i wsp. [39]	Pierwsza linia, faza II	Bleomycyna 10 mg/m ² dni 2.–6.; metotreksat 200 mg/m ² dni 1. i 15.; cisplatyna 20 mg/m ² dni 2.–6.	40	13 (32,5)	NR	7 miesięcy

RR (*response rate*) — częstość odpowiedzi; PFS (*progression free survival*) — czas do progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; NR (*not reached*) — nie osiągnięto

Tabela 6. Zalecenia dotyczące badań kontrolnych w raku pęca

Rodzaj leczenia	Follow-up lata 1 + 2	Follow-up lata 3–5	Follow-up lata > 5	Badania
Chirurgia oszczędzająca	3 miesiące	6 miesięcy	Co 1 rok	Badanie lekarskie, samokontrola
Penektomia	6 miesięcy	12 miesięcy		Badanie lekarskie, samokontrola
Watch and wait	3 miesiące	6 miesięcy		Badanie lekarskie, samokontrola Badanie USG tkanek miękkich + BAC
pN0	6 miesięcy	12 miesięcy		Badanie lekarskie, samokontrola Badanie USG + BAC węzłów patologicznych
pN1+	3 miesiące	6 miesięcy		Badanie lekarskie, samokontrola Badanie USG + BAC węzłów patologicznych

USG — ultrasonografia; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Schematy chemioterapii raka pęca

1. TIP:

Paklitaksel 250 mg/m² *i.v.*, dzień 1. co 21 dni

Ifosfamid 1500 mg/m² *i.v.*, dzień 2.–5.

Uromiteksan 500 mg/m² *i.v.* przed każdym podaniem ifosfamidu, a następnie po 4 i 8 godzinach po podaniu, dzień 2.–5.

Cisplatyna 25 mg/m² *i.v.*, dzień 2.–5.

2. Bleomycyna 15–30 mg/m² *i.v.* lub *i.m.* co 7 dni

3. Metotreksat 30 mg/m² *i.v.* co 7 dni

4. CMB — co 21 dni:

Cisplatyna 75 mg/m² *i.v.* (1 h), dzień 1.

Metotreksat 25 mg/m² *i.v.*, dzień 1., 8.

Bleomycyna 10 mg/m² *i.v.* lub *i.m.*, dzień 1., 8.

5. PF — co 28 dni:

Cisplatyna 100 mg/m² *i.v.*, dzień 1.

Fluorouracyl 1000 mg/m² *i.v.*, dzień 1.–4.

6. TPF — co 3 tygodnie:

Paklitaksel 120 mg/m², dzień 1.

Cisplatyna 50 mg/m², dzień 1. i 2.

Fluorouracyl 1000 mg/m², dzień 2.–5.

Piśmiennictwo

- Pizzocaro G., Algaba F., Horenblas S. i wsp. EAU Penile cancer guidelines 2009. *Eur. Urol.* 2010; 57: 1002–1012.
- Dillner J., von Krogh G., Horenblas S. i wsp. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2000; 205: 189–193.
- Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G. i wsp. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int. J. Cancer* 2005; 116 (4): 606–616.
- Sobin L.H., Gospodariwics M., Wittekind C. (red.). TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 7th edition, Wiley-Blackwell, 2009: 239–242.
- Rees R.W., Freeman A., Borley N. i wsp. PT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur. Urol. Suppl.* 2008; 7 (3): 111 (abstrakt #163).
- Leijte J.A., Gallee M., Antonini N. i wsp. Evaluation of current (2002) TNM classification of penile carcinoma. *J. Urol.* 2008; 180 (3): 933–928, dyskusja 938.
- Lucky M.A., Rogers B., Parr N.J. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex. Transm. Infect.* 2009; 85 (7): 527–530.
- Minhas S., Kayes O., Hegarty P. What surgical resection margins are required to achieve oncologic control in man with primary penile cancer? *BJU Int.* 2005; 96 (7): 1040–1043.
- Hadway P., Corbishley C.M., Watkin N.A. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int.* 2006; 98 (3): 532–536.
- Demkow T., Wysocki P.J. Rak Prącia. W: Krzakowski M., Warzocha K. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Via Medica, Gdańsk 2013.
- Bandieramonte G., Colechia M., Mariani L. i wsp. Peniscopically controlled CO₂ laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur. Urol.* 2008; 54 (4): 875–882.
- Windahl T., Andersson S.O. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow up. *J. Urol.* 2003; 169 (6): 2118–2121.
- Shindel A.W., Mann M.W., Lev R.Y. i wsp. Mohs Micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J. Urol.* 2007; 178 (5): 1980–1985.
- Schlenker B., Tilki D., Seitz M. i wsp. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int.* 2010; 106 (6): 786–790.
- Morelli G., Pagni R., Mariani C. i wsp. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile cancer. *Int. J. Impot. Res.* 2009; 21 (5): 311–314.
- Palminteri E., Berdondini E., Lazzari M. i wsp. Resurfacing and reconstruction of the glans penis. *Eur. Urol.* 2007; 52 (3): 893–898.
- Smith Y., Hadway P., Biedrzycki O. i wsp. Reconstructive surgery for invasive squamous cell carcinoma of the glans penis. *Eur. Urol.* 2007; 52 (4): 1179–1185.
- Gotsadze D., Matveev B., Zak B. i wsp. Is conservative organsparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur. Urol.* 2000; 38 (3): 306–312.
- Garaffa G., Raheem A.A., Christopher N.A. i wsp. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int.* 2009; 104 (6): 852–856.
- Paoly J., Ternestren Bratel A., Löwhagen G.B. i wsp. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm. Venereol.* 2006; 86 (5): 418–421.
- Salgado C.J., Licata L., Fuller D.A. i wsp. Glans penis coronoplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2009; 62 (6): 690–692.
- Ornellas A.A., Kinchin E.W., Nóbrega B.L. i wsp. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J. Surg. Oncol.* 2008; 97 (6): 487–495.
- Akduman B., Fleshner N.E., Ehrlich L. i wsp. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urology* 2001; 58 (1): 65–68.
- Perdonà S., Gallo L., Claudio L. i wsp. Role of crural inguinal lymphadenectomy and dynamic sentinel lymph node biopsy in lymph node staging in squamous-cell carcinoma of the penis. Our experience. *Tumori* 2003; 89 (supl. 4): 276–279.
- Tanis P.J., Lont A.P., Meinhardt W. i wsp. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of astaging technique. *J. Urol.* 2002; 168 (1): 76–80.
- Wawroschek F., Vogt H., Bachter D. i wsp. First experience with gamma probe guided sentinel lymphnode surgery in penile cancer. *Urol. Res.* 2000; 28 (4): 246–249.
- Lont A.P., Horenblas S., Tanis P.J. i wsp. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J. Urol.* 2003; 170 (3): 783–786.
- Leijte J.A., Kroon B.K., Valdés Olmos R.A. i wsp. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur. Urol.* 2007; 52 (1): 170–177.
- Leijte J.A., Hughes B., Graafland N.M. i wsp. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3325–3329.
- Rozan R., Albuissou E., Giraud B. i wsp. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother. Oncol.* 1995; 36: 83–93.
- deCrevoisier R., Slimane K., Sanfilippo N. i wsp. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the glans (N- or NX). *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 2009; 74 (4): 1150–1156.
- Azrif M., Logue G.P., Swindell R. i wsp. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin. Oncol. (R Coll. Radiol.)* 2006; 18 (4): 320–325.
- Crook J., Esche B., Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Brachytherapy* 2007; 6: 82–92.
- Gotsadze D., Matveev B., Zak B., Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur. Urol.* 2000; 38: 306–312.
- Zouhair A., Coucke P.A., Jeanneret W. i wsp. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (2): 198–203.
- Pizzocaro G., Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol.* 1988; 27 (6b): 823–824.
- Pizzocaro G., Piva L., Bandieramonte G. i wsp. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur. Urol.* 1997; 32 (1): 5–15.
- Dexeus F., Logothetis C., Sella A. i wsp. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J. Urol.* 1991; 146 (5): 1284–1287.
- Haas G., Blumenstein B., Gagliano R. i wsp. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J. Urol.* 1999; 161 (6): 1823–1825.
- Pagliari L.C., Williams D.L., Daliani D. i wsp. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3851–3857.
- Barnejo C., Busby J.K., Spiess P.E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J. Urol.* 2007; 177 (4): 1335–1338.
- Pizzocaro G., Nicolai N., Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur. Urol.* 2009; 55 (3): 546–551.
- Leijte J.A.P., Kerst J.M., Bais E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur. Urol.* 2007; 52 (2): 488–494.
- Leijte J.A., Kerst J.M., Bais E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur. Urol.* 2007; 52: 488–494.
- Bernejo C., Busby J.E., Spiess P.E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J. Urol.* 2007; 177: 1335–1338.
- Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. i wsp. Cisplatin and 5-fluorouracil inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 2012; 110: E661–E666.
- Pizzocaro G., Nicolai N., Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur. Urol.* 2009; 55: 546–551.
- Pizzocaro G., Piva L., Bandieramonte G., Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur. Urol.* 1997; 32: 5–15.
- Di Lorenzo G., Federico P., Buonerba C. i wsp. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur. Urol.* 2011; 60: 1280–1284.
- Theodore C., Skoneczna I., Bodrogi I. i wsp. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1304–1307.