

Diagnose og behandling av cancer penis

Bakgrunn. Med ca. 40 nye tilfeller per år er peniscancer en sjelden svulstform i Norge.

Materiale og metode. Det gis her en oversikt over diagnostikk og behandling av cancer penis, og de europeiske retningslinjer for behandling og kontroll av denne kreftformen presenteres.

Resultater. Fimose og dårlig hygiene disponerer for peniscancer. Leukoplaki og condylomata acuminatum må betraktes som premaligne hudforandringer. Overflatisk peniscancer behandles med laser eller strålebehandling. Ved infiltrasjon i corpus cavernosum eller corpus spongiosum eller ved lite differensierte svulster bør det utføres partiell eller total amputasjon av penis. Lyskeglandeltoalett anbefales ved svulster \geq pT2-kategori eller hvis det foreligger middels/lite differensierte tumorer. Uten metastaser ved diagnosetidspunktet er femårsoverlevelsen 80 %, bare 50 % ved regional lymfeknutespredning.

Fortolkning. Behandlingen av cancer penis bør i Norge foregå ved regionsykehus, slik at man får erfaring med organsparende behandlingsformer.

I Europa og USA er insidensen av peniscancer ca. 1 per 100 000 menn per år. I Sør-Amerika, Asia og Afrika utgjør peniscancer i enkelte områder 10–20 % av alle cancerformer hos menn (1). I Israel, derimot, er det færre enn 0,1 nye tilfeller per 100 000 per år. Peniscancer diagnostiseres vanligvis hos menn i 60–70-årsalderen, men kan også sees hos yngre menn.

Hvert år diagnostiseres mellom 30 og 40 nye tilfeller av cancer penis i Norge, svarende til en insidensrate på 1 per 100 000 (S. Harvei, personlig meddelelse). Tallene har vært relativt uforandret etter 1980.

Årsaken til peniscancer er ukjent, men det er en klar relasjon mellom kreftformen og dårlig hygiene og fimose (2). Det er postulert, men ikke bevist, at det er en karsinogen faktor i smegma. I de senere år er det påvist relasjon mellom humant papillomavirus, peniscancer og cancer cervicis uteri (3, 4). Hos pasienter med peniscancer er det påvist humant papillomavirus type 16-DNA hos 40 %

Bernt Kvarstein

Urologisk seksjon
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

Sophie D. Fosså

s.d.fossa@klinmed.uio.no
Avdeling for klinisk kreftforskning
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Sverre Harvei

Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk kreftforskning
0369 Oslo

På vegne av Norsk Urologisk Cancer Gruppe

Kvarstein B, Fosså SD, Harvei S.

Diagnosis and treatment of penile cancer.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1194–7.

Background. Penile cancer is a rare malignancy in Norway with about 40 new cases each year.

Material and methods. An overview on diagnosis and treatment of penile cancer is given and the guidelines from the European Association of Urology are presented.

Results. Phimosis and poor genital hygiene are pre-disposing conditions for penile cancer. Condylomata acuminatum and leukoplakia should be regarded as premalignant lesions. The superficial form of penile cancer should be treated by laser, surgery or radiotherapy. When the cancer infiltrates into corpus cavernosum or corpus spongiosum, or the tumour displays a poorly differentiated histology, a partial or total amputation of the penis has to be performed. Inguinal lymphadenectomy is recommended in patients presenting with a tumour \geq pT2 or if the histology reveals a moderately or poorly differentiated cancer. Five-year survival rate is about 80 % for patients with localised tumour, and about 50 % in patients with regional lymph node metastasis.

Interpretation. We recommend that the treatment of penile cancer is performed in the regional hospitals.

og type 18-DNA hos 9 %. På grunn av økningen av infeksjoner med humant papillomavirus må man regne med økning av peniscancer og at diagnosen etter hvert stilles hos yngre pasienter.

Ultrafiolett bestråling synes å være karsinogent for peniscancer og skrotalcancer, ut fra data om pasienter med psoriasis som har fått ultrafiolett bestråling mot genitalia (5).

Menn som ikke har psoriasis, bør beskytte genitalia externa hvis de ofte utsetter seg for ultrafiolett bestråling.

Klinisk presentasjon

Premaligne tilstander

Premaligne tilstander omtales kort (6–9). Balanitis xerotica obliterans (lichen sclerosus et atrophicus) er lokalisert til glans og preputiet og presenterer seg som hvite atrofiske partier. Tilstanden kan føre til fimose og meatusstenose. Assosiasjonen mellom balanitis xerotica obliterans og peniscancer er svak.

Condyloma acuminatum er en vanlig seksuelt overførbart sykdom, forårsaket av et virus tilhørende gruppen humant papillomavirus. Lesjonene vokser vanligvis papillomatøst og finnes særlig på glans, preputiet og penisskafte. De er vanligvis benigne, men overgang til peniscancer kan forekomme.

Buschke-Löwensteins tumor (giant condyloma acuminatum) kan derimot utvikle seg til peniscancer. Man har funnet humant papillomavirus type 6 og type 11 i lesjoner. Tumor starter som en klynge av typiske kjønnsvorter, men vokser hurtig, forårsaker lokal destruksjon og kan leilighetsvis metastasere.

Ved leukoplaki finner man et hvitt parti som er hypertrofisk eller atrofisk, og som vanligvis oppstår sekundært til kronisk irritasjon. Tilstanden opptrer helst ved meatus og kan utvikle seg til cancer gjennom intraepitelial neoplasi.

Carcinoma in situ

Carcinoma in situ består av maligne celler i epitelet uten gjennomvekst av basalmembranen (6–9). Denne gruppen inkluderer bowenoid papulose, Bowens sykdom og Queyrats erytroplasi. Bowenoid papulose er karakterisert ved multiple, lett forhøyede, røde til fiolette papler, fortrinnsvis på penisskafte. Tilstanden, som er meget sjelden, sees fortrinnsvis hos yngre menn og virker klinisk benign, men i enkelte tilfeller kan det utvikle seg til cancer.

Bowens sykdom manifesterer seg som et solitært, pigmentert, skjellende eller skorpebelagt område som affiserer penisskafte, perineum og det suprapubiske området. Histologisk er epidermis fortykket med hyperkeratose. Queyrats erytroplasi vokser på glans og preputiet, hvor den presenterer seg som en velavgrenset, sterkt rødlig forandring.



Figur 1 Forskjellige former av peniscancer (plateepitelkarsinom)

Cancer penis

Malignt melanom er en svært sjelden tumor på penis. Klinisk sees en svart, brun eller blå papel eller et ulcererende parti, vanligvis på glans. Basalcellekarsinom er også sjelden på penis. Det palperes gjerne en perleliknende, uømfintlig tumor, oftest lokalisert til skaftet. Ca. 20% av AIDS-pasienter med Kaposi sarkom har lesjoner på penis, og ca. 3% av AIDS-pasientene debuterer med penilt Kaposi sarkom. Klinisk påvises multiple små, blårøde tumorer eller partier i huden på penisskaftet eller på glans penis. Primærtumor i prostata, blære og rectum kan en sjelden gang metastasere til penis.

95% av peniskrefttilfellene er plateepitelkarsinomer (fig 1), som kan opptre hvor som helst på penis, men er hyppigst på glans penis (48%) og preputiet (21%). Ikke sjelden starter kreftutviklingen under et ikke-retraherbart preputium. Halvparten av pasientene har hatt symptomer i ett år før diagnosen stilles og tumorrettet behandling starter, men mange tidlige kreftsvulster likner benigne lesjoner og blir galt behandlet.

De tidligste symptomer på peniscancer er kløe eller en brennende følelse under preputiet. Senere tilkommer ulcerasjon av glans eller preputiet, som ofte blir infisert med illeluktende sekresjon, spesielt når det foreligger fimose. Smertene er vanligvis minimale i forhold til destruksjonen. Ubehandlet vokser cancer penis og ødelegger glans og preputiet og kan destruere hele penis. Bucks fascie virker i begynnelsen som en barriere, men etter hvert vokser tumor gjennom og infiltrerer corpora cavernosa. Via lymfebanene spres kreftcellene til de overflatiske og dype lyskeglandlene og kan forårsake ulcerasjon, nekrose og blødning. På grunn av rikelig kommunikasjon mellom de dype

lymfebanene og det subkutane vev sprer kreftcellene seg lett til bilaterale regionale lymfeknuter. Fjernmetastaser sees vanligvis i lunger og lever, men forekommer også i bein, hjerne og hud.

UICC (Union International Cancer Centre) har utgitt regler for kategorisering av peniscancer (10, 11) og for histologisk gradering (10) (tab 1).

Undersøkelser

Hos pasienter med forandringer på penis som ser benigne ut og som ikke responderer på kortvarig konservativ behandling, bør det alltid tas biopsi. Den bør være så dyp at man kan uttale seg om dybdeinfiltrasjon. Ved påvist peniscancer må man ved klinisk undersøkelse vurdere størrelsen, lokalisasjonen og fiksasjonen av tumor samt om den affiserer corpora cavernosa. Tumors største diameter angis i millimeter. Helst bør affeksjonen dokumenteres med et fargefoto som vedlegg til journalen (centimetermål vedlagt). Lyskene palperes med henblikk på metastaser. Ledsagende infeksjonstegn beskrives. Laboratorieprøver med henblikk på infeksjon, anemi og nyrefunksjon bør tas.

For å avgjøre hvor utbredt tumor er, kan ultralydundersøkelse benyttes. Denne undersøkelsen er lite brukt i Norge, men kan gi god informasjon om cancerens utbredelse i penis. CT og MR har vært brukt både til å vurdere utbredelsen av tumor i penis og spredning til glandlene. MR gir best informasjon om forandringene i penis.

Regional spredning

På grunn av ledsagende infeksjon kan lyskeglandlene være forstørret som reaksjon på betennelsen. Enkelte anbefaler en kur med antibiotika i fire uker for å se om hevelsen av

lyskeglandlene går tilbake. Vaktpostlymfeknute (sentinel node) for peniscancer er beliggende nær foreningen av v. epigastrica superficialis og v. saphena magna (12). Der som denne lymfeknuten ikke inneholder kreftceller, kan man i de fleste tilfeller utelukke regional spredning (13). Biopsi fra vaktpostlymfeknute tas vanligvis i forbindelse med kirurgi av primærtumor. Ved forstørrede lymfeknuter kan cytologisk finnåls-punksjon fra glandlene gi en sikker malignitetsdiagnose, selv om benigne forandringer i punktet ikke utelukker spredning av kreftsvulsten.

Behandling

I det følgende omtales behandling av plateepitelkarsinom. Behandling ved melanom og basocellulært karsinom omtales ikke.

Behandlingen er avhengig av tumors størrelse og pasientens alder og allmenntilstand. European Association of Urology la i 2000 frem retningslinjer for behandling av cancer penis (Guidelines on penile cancer, presentert på kongress i European Association Urology, Brussel 2000).

Primærtumor

Ved carcinoma in situ anbefales penisbevarende behandling i form av laser eller lokal eksisjon (14). Ved peniscancer stadium Ta-IG1-2 anbefales i de tilfeller hvor pasienten kan kontrolleres regelmessig, penisbevarende behandling med laser, lokal eksisjon med rekonstruktiv kirurgi eller strålebehandling. Det siste alternativet består av enten brakyterapi (innsettelse av radioaktive kilder med meget kort rekkevidde av strålene) eller ekstern strålebehandling. 12-17% av pasientene får lokalt residiv, som behandles kirurgisk. Regelmessige kontroller er es-

sensielt for å behandle et lokalt residiv i tide. Dersom dette ikke er gjennomførbart, bør det utføres partiell amputasjon. Ved peniscancer stadium T1G3 og T ≥ 2 er standardbehandling partiell amputasjon, total amputasjon eller emaskulasjon, avhengig av tumors størrelse. I selekterte tilfeller kan man velge konservativ behandling når tumor inntar mindre enn halvparten av glans og pasienten kan kontrolleres regelmessig.

Kommer det residiv etter konservativ behandling, velges fortsatt konservativ behandling dersom residivtumor ikke infiltrerer i corpora cavernosa. Dersom slik infiltrasjon forekommer, må det utføres partiell eller total amputasjon.

Når det er liten risiko for regional spredning (pTis, pTaG1-2 eller pT1G1), anbefales ikke lymfadenektomi. Dersom observasjon ikke er mulig, anbefales en modifisert lymfadenektomi. Hos pasienter med høy risiko (pT ≥ 2 eller G3) anbefales modifisert eller radikal lymfadenektomi. Pasienter med middels risiko (pT1G2) og med innvekst i kar og lymfebaner bør få utført modifisert lymfadenektomi, eventuelt utvidet til radikal lymfadenektomi hvis glandlene er tumorpositive. Bilateral radikal lymfadenektomi er standardbehandling ved palpable regionale glandler. Det er stor uenighet om når man skal utføre bekkenlymfadenektomi. Pasienter med fikserte lyskeglandler eller positive bekkenglandler er kandidater for kjemoterapi etterfulgt av radikal ilioinguinal lymfadenektomi.

Kirurgiske prosedyrer

Ved partiell penisamputasjon bør man legge snittet 2 cm proksimalt for tumor for å få tumorfrie render. Ved radikal inguinal lymfadenektomi fjernes de overflatiske og dype glandler som ligger mellom følgende anatomiske strukturer: ligamentum inguinale, adduktormuskelen, sartoriusmuskelen med femoralvenen og arterien beliggende dorsalt (15).

Modifisert lymfadenektomi i lyskeområdet er et mindre inngrep enn radikal lymfadenektomi. Disseksjonen er begrenset til partiet lateralt for femoralarterien.

Strålebehandling

Både partiell og total penektomi er mutilende inngrep som kan forårsake store psykiske problemer. Det er derfor naturlig at man vurderer om det er andre kurative muligheter, spesielt ved små svulster. Med strålebehandling kan man bevare organet. Det kan benyttes både ekstern strålebehandling og brakyterapi, men den sistnevnte behandlingen egner seg bare ved små svulster (16).

Kjemoterapi

Cisplatin, 5-fluoruracil, vinkristin, metotreksat og bleomycin er benyttet (17). Effekten av disse cellegifter er oftest relativt dårlig. Pasientens høye alder begrenser som regel gjennomførbarheten av intensiv kje-

Tabell 1 Gradering og T-klassifisering av peniscancer

GX	Graden av differensiering kan ikke bestemmes
G 1	Høyt differensiert
G 2	Middels differensiert
G 3–4	Lite differensiert/udifferensiert
TX	Primærtumor kan ikke vurderes
T0	Ingen synlig primærtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Ikke-invasiv verrukøst karsinom
T1	Tumor infiltrerer subepitelialt bindevev
T2	Tumor infiltrerer corpus spongiosum og cavernosum
T3	Tumor infiltrerer urethra eller prostata
T4	Tumor infiltrerer andre tilgrensende strukturer

moterapi. Ved meget langtkomne tilfeller kan multimodal behandling (kombinasjon av kirurgi, stråler og kjemoterapi) av og til gi et overraskende godt resultat, og bør prøves, også i palliativ øyemed.

Etterkontroll

Pasienter som behandles konservativt, skal kontrolleres hver annen måned de første to år, hver tredje måned tredje året og deretter hver sjette måned. Pasienter som er behandlet med partiell eller total penektomi, skal kontrolleres hver fjerde måned de første to år, to ganger tredje året og deretter årlig.

Pasienter med glandelmetastaser og fjernmetastaser der primær tumor er fjernet, skal undersøkes hver annen måned i to år, hver tredje måned tredje året og hver sjette måned de to derpå følgende år. Dersom inguinal lymfadenektomi er utført (pN0), skal klinisk undersøkelse gjennomføres hver fjerde måned i to år og hver sjette måned tredje året. Senere er det ikke nødvendig med kontroller. Ved de øvrige tilfellene må kontrollene individualiseres.

Livskvalitet

Til tross for delvis store problemer med seksuallivet hos enkelte pasienter ble den totale livskvaliteten beskrevet som tilfredsstillende hos de fleste i en retrospektiv undersøkelse av norske tumorfrie pasienter (18, 19). Opjordsmoen og medarbeidere (19) fant at seksualfunksjonen var best hos menn som var behandlet med strålebehandling, og dårligst hos pasienter hvor man hadde prøvd penisbevarende kirurgi (lokal eksisjon, penisamputasjon). Pasienter i sistnevnte gruppe opplevde større problemer med sitt seksualliv enn pasienter som hadde gjennomgått total amputasjon av cancer penis. Dette for-

bausende resultat gjenspeiler muligens at diskrepansen mellom pasientens forventninger og deres erfaringer med henblikk på seksualfunksjonen var størst hos pasienter etter konservativ kirurgi. Resultatene av undersøkelsen understreker nødvendigheten av inngående preoperativ informasjon hvor legen ikke lover pasienten for mye (18).

Prognose

Prognosen for plateepitelcancer i penis er avhengig av utbredelsen av kreftsvulsten ved diagnosetidspunktet og av adekvat behandling og oppfølging. Tidlig erkjennelse av den maligne tilstand er dermed essensielt. Ved lokalisert cancer uten metastaser er femårsoverlevelsen ca. 80%. Ved metastaser til lysker, men ikke til bekkenglandler, er overlevelsen om lag 40–50%. Dersom bekkenglandlene er involvert, er femårsoverlevelsen 20%. Pasienter med fjernmetastaser kan ikke forventes å leve i mer enn tre år.

Hvem skal behandle peniscancer i Norge?

Med bare ca. 40 nye tilfeller av cancer penis hvert år i Norge får ingen enkelt urolog nok erfaring med behandlingen av denne kreftformen. Mange tilfeller krever eksperimentelle diagnostiske og terapeutiske opplegg, spesielt hvis det gjelder organsparende behandling. Et multimodalt team anses best egnet for å kunne forbedre prognosen og samtidig bevare pasientens seksualfunksjon mest mulig. Norsk Urologisk Cancer Gruppe har anbefalt at behandling av peniscancer i alle stadier skal være en regionsykehusoppgave. Med dette vil noen få spesialavdelinger i Norge få tilstrekkelig erfaring i behandlingen av tilstanden, både hva organsparende behandling angår ved tidlige tilfeller og mer omfattende terapi ved langtkommet sykdom. Etter behandlingen bør kontrollene prinsipielt foregå ved regionsykehusenes poliklinikker eller etter avtale hos sentralsykehusenes urologer. I epikrisen fra regionsykehuset må det nøye informeres om målsettingen med behandlingen (kurativ, palliativ), risikoen for residiv og muligheter for sekundær behandling i tilfelle tilbakefall.

Konklusjon

Pasienter med hudforandringer på penis som er resistente etter noen få ukers behandling, bør av primærlegen henvises til spesialist for videre utredning, som ofte inkluderer biopsitaking. Behandling og kontroll av alle stadier av cancer penis er en regionsykehusoppgave. Dette vil gi spesialister tilstrekkelig erfaring med både organsparende og mer mutilerende behandling av denne relativt sjeldne kreftformen.

Litteratur →

Litteratur

1. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 247–56.
2. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 1999; 103: 686–93.
3. Dillner J, Meijer CJLM, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (suppl 205): 194–200.
4. Iversen T, Tretli S, Johansen A, Holte T. Squamous cell carcinoma of the penis and of the cervix, vulva and vagina in spouses: is there any relationship? An epidemiology study from Norway, 1960–92. *Br J Cancer* 1997; 76: 658–60.
5. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJLM. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (suppl 205): 189–93.
6. Blandy JP. Penis and scrotum. I: Blandy J, red. *Urology*. Oxford: Blackwell, 1976: 1049–95.
7. Grossman HB. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 221–6.
8. von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (suppl 205): 201–14.
9. Horenblas S, von Krogh G, Cubilla AL, Dillner J, Meijer CJLM, Hedlund PO. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (suppl 205): 187–8.
10. Sobin LH, Wittekind CA, red. *TNM classification of malignant tumours*. 5. utg. London: John Wiley, 1997: 167–9.
11. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C, red. *TNM Atlas*. 4. utg. Heidelberg: Springer, 1997: 264–71.
12. Canabas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 267–76.
13. Fosså SD, Hall KS, Johannessen NB, Urnes T, Kaalhus O. Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974–1985. *Eur Urol* 1987; 13: 372–7.
14. Windahl T, Hellsten S. Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1995; 154: 1020–3.
15. Crawford ED, Daneshgari F. Management of regional lymphatic drainage in carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 305–17.
16. Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis: indications, advantages, and pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 325–32.
17. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 333–8.
18. Opjordsmoen S, Fosså SD. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol* 1994; 74: 652–7.
19. Opjordsmoen S, Wæhre H, Aass N, Fosså SD. Sexuality in patients treated for penile cancer: patients experience and doctors' judgement. *Br J Urol* 1994; 73: 554–60.

○