

Intraepiteliálna neoplázia penisu u osôb infikovaných vírusom ľudského papilómu, prehľad

Intraepithelial neoplasia of the penile in the patients with human papillomavirus infection, a review

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Adamicová, K.², Péč, J. jr.³, Bránik, K.⁴

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení, Bratislava

⁴Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou svätého Lukáša, a.s., Galanta

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou intraepiteliálnej neoplázie penisu (PIN) vo vzťahu ku infekcii vírusom ľudského papilómu (HPV), ktoré histologicky vykazujú nízke, stredné, ale aj ťažké črty neoplázie (PIN1, 2, 3). Lézie PIN3 sú charakteristické pre Bowenoidnú papulózu, Bowenovu chorobu a Erythroplasia Queyrat. U mladších mužov sú PIN lézie často vyvolané vysoko rizikovými HR HPV a HPV DNA, predovšetkým typom HPV 16. Autori upozorňujú na možný pomalý prechod do spinocelulárneho karcinómu penisu. Stručne udávajú aj možné liečebné postupy.

Kľúčové slová: genitoanálna infekcia, HPV, intraepiteliálna neoplázia, penis

Abstract

The authors deal with the issue of penile intraepithelial neoplasia (PIN) in relation to infection with the human papilloma virus (HPV), which histologically indicates low, moderate, and severe features of neoplasia (PIN1, 2, 3). PIN3 lesions are characteristic of Bowenoid papulosis, Bowen's disease, and Erythroplasia Queyrat. In younger men, PIN damage is often caused by high-risk HPV HR, HPV DNA, especially HPV type 16. They point out to a possible slow transition to squamous cell carcinoma of the penis. They also briefly provide possible treatment procedures.

Key words: genitoanal infection, HPV, intraepithelial neoplasia, penile

Úvod

Vysoko rizikové infekcie vyvolané vírusom ľudského papilómu (HR HPV) môžu navodiť vznik intraepiteliálnych neoplázií penisu (PIN, alebo PeIN), vulvy (VIN) a perianálnej kože (PAIN) u osôb obidvoch pohlaví v regióne celej genitoanálnej oblasti, pričom lézie sú klinicky viditeľné, ale aj nesuspektné ploché lézie bez klinickej symptomatológie. Histologicky zobrazujú nízke, stredné, ale aj ťažké črty neoplázie stupňov PIN1, 2, 3. U pacientov s intraepiteliálnou neopláziou PIN stupňa 3 sú atypické epiteliálne bunky prítomné v rozsahu celej lézie. Dysplastické zmeny epidermálnych spinocelulárnych buniek situované nad bazálnou membránou epidermis [1], sú klasifikované ako diferencované a nediferencované. Nediferencované epiteliálne bunky PIN sú infikované vírusom ľudského papilómu HPV, exprimujú CDKN2A/p16. HR HPV sú prekursori vzniku

karcinómu penisu, vulvy a aj perianálnej kože a tiež orofaryngu. Na vzniku invazívneho spinocelulárneho karcinómu penisu sa podieľa 52 genotypov HR HPV [2], avšak pacienti s HPV pozitívnym karcinómom penisu majú lepšiu prognózu, ako pacienti s karcinómom penisu HPV negatívni [3]. V prípade intraepiteliálnych lézií stupňa 1 a 2 atypické epitélie v celej lézii absentujú. Nakoľko pri intraepiteliálnej neoplázií stupňa 2 je detegovateľné malé množstvo zrelého vírusu HPV, môžu byť takéto lézie infekčné [4, 5] (Obr. 1, 2).

Intraepiteliálna neoplázia penisu (ďalej PIN)

PIN predstavuje heterogénnu skupinu ochorení. Počiatkové manifestácie HR HPV sú väčšinou nenápadné makulózne lézie alebo dokonca subklinické prejavy infekcie, vizualizované po použití kyseliny octovej

(Obr. 3, 4), a vtedy z nich je cielene možné odobrať biopsie za účelom histologického vyšetrenia. Atypické epiteliálne bunky, označované ako squamózna hyperplázia, môžu byť limitované v bazálnych vrstvách infikovaného epitelu s črtami nízkeho stupňa PIN (PIN1). Vo väčšine prípadov tieto lézie do 2 rokov regresujú, iba určitý počet lézií môže ďalej perzistovať [1]. Intraepiteliálne neoplázie PIN2 a PIN3 sú považované za prekursorov spinocelulárneho karcinómu penisu, v 5 – 15 % prechádzajú po 15 až 20-tich rokoch trvania infekcie do invazívneho karcinómu [2]. U pacientov s PIN2 je v epiteliálnych bunkách iba málo koilocytov (teda partikul HPV) a ešte menej ich je v prípadoch PIN3, preto títo pacienti nie sú infekční na rozdiel od LR HPV asociovaných s condylomata acuminata. V klinickej praxi u pacientov s PIN3 na základe histologického obrazu rozlišujeme tri typy ochorení: Erythroplasia Queyrat glans penis, morbus Bowen na uzdičke penisu, mons pubis genitoanálnej oblasti a Bowenoidná papulóza u mladších mužov vo veku 45 - 50 rokov [2].

Podľa Aynauda a spol. [6] pre 3 lézie PIN3 sú charakteristické tieto znaky:

Bowenoidná papulóza (Obr. 5): histológia PIN3, vek v čase diagnózy menej ako 40 rokov, lokalizácia na uzdičke penisu, glans penis, prepúciu, na iných miestach genitálu, perianálne, stehná, skrótum (Obr. 5), extragenitálne, mnohopočetné lézie, splývajúce do malých ložísk tvaru papúl, makúl, červených alebo ružových škvŕn, leukoplakia-like lézie, hnedé, sivé, čierne alebo ich zmes. Z lézií Bowenoidnej papulosis detegované HR HPV-16 [7].

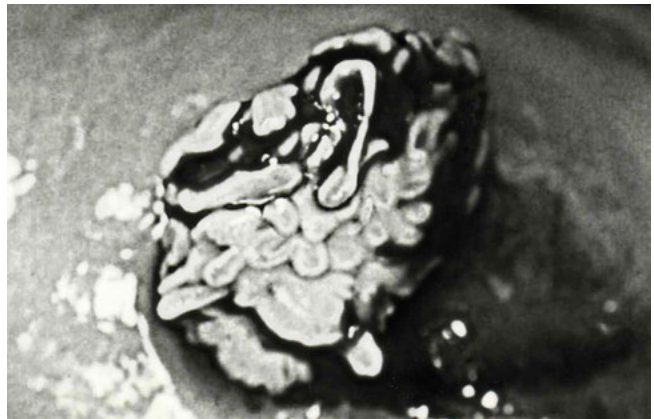
Bowenova choroba: histológia PIN3, vek v čase diagnózy nad 40 rokov, folikulárne viazané lézie kože penisu, tiež na iných miestach genitálu, perianálne, stehná, skrótum, extragenitálne. Lézie solitárne, s centrifugálnym rastom, solitárne ložiská s červenými šupinami, alebo mierne pigmentovanými alebo depigmentovanými léziami, z tkaniva morbus Bowen detegované HR HPV-16.

Erythroplasia Queyrat [8] (Obr. 6): histológia PIN3, vek v čase diagnózy nad 40 rokov, solitárne, lokalizované na glans penis alebo prepúciu, centrifugálny rast, povrch vlhký, s červenými léziami.

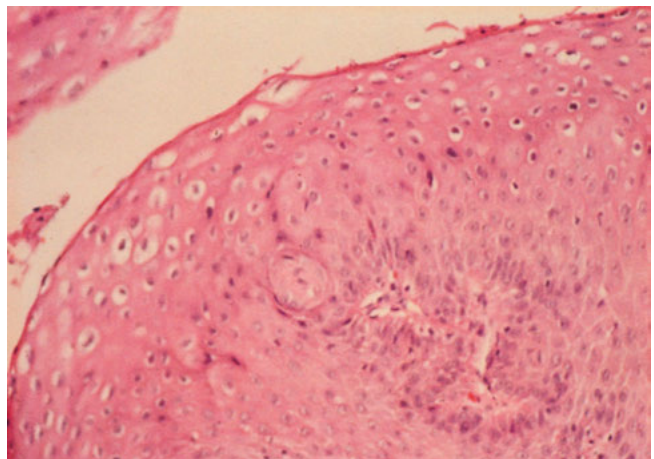
Intraepiteliálna neoplázia u mladších mužov

U mladších mužov sú PIN lézie často vyvolané HR HPV DNA, predovšetkým HPV-16, môžu sa prezentovať viacpočetnými, mnoholožiskovými, makulóznymi alebo papulóznymi morfami hnedej a sivej farby, alebo ložiskami leukoplakie.

Bowenoidná papulóza a makulózne lézie s histologickým obrazom PIN3 môžu spontánne regresovať, tiež však môžu postupne progredovať do malígnej transformácie. Toto vzniká predovšetkým u imuno-deficientných osôb. V klinickej praxi poznáme veľa dermatóz, ktoré môžu napodobňovať uvedené lézie. Napríklad sú to melanocytárne névy, seborrhoické



Obr. 1 • Condylomata acuminata cervixi uteri. Histologicky klasifikované ako PIN1



Obr. 2 • Biopsia tkaniva z lézie condylomata acuminata krčka maternice (pacientka na obr. 1) zobrazila viacpočetné koilocyty, čo svedčí pre infekčnosť uvedenej lézie



Obr. 3 • Vizualizácia subklinických resp. latentných prejavov HPV lézií; po 5-minútovej aplikácii 3 %-nej kyseliny octovej vznikajú tzv. aceto-negatívne lézie, z ktorých cielene je možné biopsizovať tkanivo na ďalšie histologické vyšetrenie

keratózy, lichen sclerosus, genitálne veruky s pigmentom, prejavy syfilisu, Kaposhi sarcoma, a dokonca aj malígný melanóm [3]. Z uvedených dôvodov diferenciálna diagnóza takýchto lézií si okrem dôkladného vyšetrenia pri dennom svetle, tiež s použitím lupy, vyžaduje aj vyšetrenie penisoskopom, kolposkopom s následnou cieľenou biopsiou tkaniva vyšetrenou histologicky [4].

Intraepiteliálna neoplázia u starších mužov

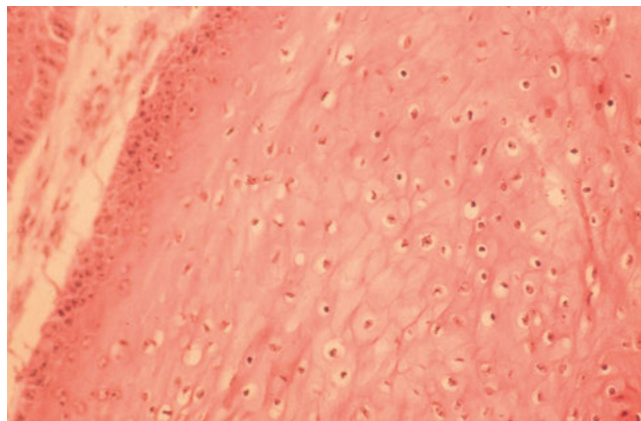
Pravidelne sú z lézií detegované HR HPV PIN3 [1]. Manifestácia PIN u starších mužov zahŕňa aj morbus Bowen a Erythroplasiu Queyrat (Obr. 6), ktoré sa najčastejšie vyskytujú po 60-tom roku života. Na vonkajšej genitoanálnej koži sa morbus Bowen manifestuje v podobe solitárnych ložísk zamatovo červenej alebo belavej farby, tiež s hladkým, lesklým povrchom. Môžu sa vyskytovať aj hnedé ploché ložiská. Analogické ložiská môžu byť aj na vulvárnej a perianálnej koži. Najcharakteristickejšou črtou morbus Bowen je centrifugálny rast, na základe čoho vznikajú solitárne rozsiahle lézie na glans penis,



Obr. 6 • Intraepiteliálna neoplázia penisu (PIN3), Erythroplasia Queyrat (pacient s ťažkou formou psoriázy, liečený ustekinumabom, promiskuitný). S odstupom 3 rokov sa vytvoril spinocelulárny karcinóm penisu



Obr. 7 • Lichen sclerosus PIN3. S odstupom niekoľkých rokov sa v mieste uvedenej lézie vytvoril spinocelulárny karcinóm penisu



Obr. 4 • Viacpočetné koilocyty v histologickom obraze subklinických prejavov HPV vizualizovaných po aplikácii 3 %-nej kyseliny octovej



Obr. 5 • Klinický obraz Bowenoidnej papulózy skróta

na uzdičke, pubickej, perianálnej a perineálnej koži a dokonca aj na stehne. M. Bowen aj Erythroplasia Queyrat sú často asymptomatické, niekedy môžu pacienti pociťovať pruritus. Pomalá progresia ochorenia poukazuje na progresiu ochorenia a jeho prechod do spinocelulárneho karcinómu [2]. Tiež v prípadoch s lichen sclerosus penisu u starších mužov môže ísť o prekancerózu (Obr. 7).

Liečba intraepiteliálnej neoplázie penisu

Preferovaná liečba prepucionálnej PIN lézie je cirkumcizia, po ktorej by mala nasledovať lokálna liečba [1, 9, 10].

Liečba HR HPV s pozitívnym PIN sa lieči dvoma zásadnými spôsobmi:

- kompletnou eradikáciou dysplastického lézie bez recidívy;
- prevenciou vzniku mutilácie.

Liečba ťažkých foriem PIN je v zásade chirurgická (Obr. 8). U mladých mužov ako alternatívna liečba PIN môže byť aplikovaná lokálna imunoterapia imiquimodom [11], tiež liečba chirurgická a medikamentózna s 5-fluorouracilom, kryochirurgická liečba, liečba laserom (YAG a CO₂) a fotodynamická

[10, 12]. PIN lézie u starších mužov sú skutočnými prekancerózami spinocelulárneho karcinómu penisu, preto primárnou liečbou ostáva radikálna deštrukcia glans penis až po folikuly, pubickú oblasť, stehná aj perianálnu areu.



Obr. 8 • Pacient (promiskuitný) s recidivujúcimi balanitídami, po cirkumcízii. Postupne sa na glans penis vytvorila lézia histologicky klasifikovaná ako intraepiteliálna neoplázia penisu PIN3. Po pôvodne parciálnej resekcii glans penis došlo ku kompletnej recidíve s prechodom do spinocelulárneho karcinómu penisu, nasledovala totálna amputácia celého penisu.

Literatúra

1. Issa A, Sebro K, Kwok A, Janisch F, Grossmann NCH, Lee E, Lucky M, Oliveira P, Lau M, Parnham A, Sangar V, Fankhauser CHD. Treatment options and outcomes for men penile intraepithelial neoplasia: a systemic review. *Eur Urol* 2022; 8: 829-832.
2. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol* 2016; 69: 953-961.
3. Chaux AL, Sanchez DF, Fernández-Nestosa MJ, Canete-Portillo S, Rodriguez IM, Giannico GA, Cubilla AL. The dual pathogenesis of penile neoplasia: The heterogeneous morphology of human papillomavirus-related tumors. *Asia J Urol* 2022; 9: 349-358.
4. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasia. pp. 98-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK (eds): *Human Papillomavirus: Bench to Bedside*. Curr Probl Dermatol, Basel, Karger, 2014; vol 45: 271.
5. Gross G, Tyring SK, von Krogh G, Barrasso R. External genital treatment; in Gross G, Barrasso G (eds): *Human Papillomavirus Infections. A Clinical Atlas*. Wiesbaden, Ullstein-Mosby, 1997; 365-376.
6. Aynaud O, Inonesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994; 74: 1762-1767.
7. Park KC, Kim KH, Youn SW, Hwang JH, Park KH, Ahn JS, Kim YG, Kim SD, Lee DY, Choe JH, Chung JH, Cho KH. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with bowenoid papulosis progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1087-1091.
8. Fanning DM, Flood H. Erythroplasia Queyrat. *Clin Pract* 2012; 2(3):63.
9. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107: 804-810.
10. Kravvas G, Ge L, Ng J, Shim TN, Doiron PR, Watchorn R, Kentley E, Panou E, Dinneen M, Freeman A, Jameson C, Haider A, Francis N, Minhaus S, Alnajjar H, Muneer A, Bunker CB. The management of intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatol Treatment* 2022; 33(2): 1047-1062.
11. Goorney BP, Polori R. A case of bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *In J STD AIDS* 2004; 15: 833-835.
12. Von Krogh G, Horenblas S. The management and prevention of premalignant penile lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 220-229.