

Download dal sito del Prof. Alessandro Natali - www.profnatali.it

## TUMORE DEL PENE

(Riportato da STARTONCOLOGY 2010: state-of-the-art instrument on cancer treatment)

### EPIDEMIOLOGIA

Esistono diversi tipi di tumori del pene, ma nella stragrande maggioranza dei casi (95%) si tratta di carcinomi squamosi. Questi si dividono in due categorie: quelli che crescono verso l'esterno formando una massa polipoide e sono localizzati prevalentemente nel glande e quelli infiltranti che possono svilupparsi nel prepuzio o nel glande e solo raramente nell'asta. I tumori infiltranti sono più spesso responsabili di metastasi ai linfonodi. Il rimanente 5% dei tumori del pene è rappresentato da sarcomi (incluso il sarcoma di Kaposi), melanomi, carcinomi basocellulari, malattia di Paget e linfomi. Metastasi al pene da parte di altri tumori (per esempio tumori della prostata, vescica, colonretto, rene e testicolo) sono rare. Alcune lesioni del pene possono preludere alla trasformazione tumorale: tra queste la leucoplachia, la balanite sclerotica obliterante e il condiloma gigante acuminato. Quando il tumore è confinato al solo epitelio di rivestimento carcinoma in situ ed è localizzato su glande, prepuzio o asta è chiamato **eritroplasia di Queyrat**, mentre se interessa l'asta, lo scroto o il perineo è chiamato **malattia di Bowen**. La malattia di Bowen può degenerare in carcinoma invasivo nel 5-10% dei casi, mentre l'eritroplasia di Queyrat si trasforma in carcinoma invasivo in circa il 10-33% dei casi.

### La dimensione del fenomeno

In Europa il carcinoma del pene è un tumore raro, rappresentando meno dell'1% di tutti i tumori. Il rischio di sviluppare un tumore del pene varia moltissimo da paese a paese, con un tasso di incidenza in Brasile, Uganda e Thailandia che è 20-30 volte maggiore (2-3 nuovi casi/anno per 100.000 uomini) rispetto ai paesi industrializzati, dove l'incidenza è inferiore a un caso/anno per 100.000 uomini. In Europa il picco d'incidenza si registra tra gli uomini con età superiore ai 75 anni, dove ogni anno si verificano fra 5 e 10 nuovi casi ogni 100.000. In Italia, secondo i dati dei registri tumori, nel periodo 1980-1990 l'incidenza è diminuita di circa il 2% per anno, mentre la mortalità (il numero di morti per cancro del pene in un anno) è solo in lieve diminuzione (-0,6% per anno).

**I fattori di rischio** Un fattore di rischio è una condizione, abitudine o esposizione ambientale o professionale che aumenta la probabilità di sviluppare o contrarre una determinata malattia: possedere uno o più fattori di rischio non significa pertanto avere la certezza di ammalarsi. Il carcinoma del pene è più frequente tra gli uomini non circoncisi e tra quelli con una storia di malattie a trasmissione per via sessuale. La circoncisione dei neonati sembra avere un ruolo protettivo, come indicato dall'incidenza molto bassa di carcinoma del pene nella popolazione ebraica. Il papillomavirus umano (HPV) è un fattore di rischio, anche se la sola infezione non è probabilmente sufficiente a causare il tumore in un uomo sano e immunocompetente. Altri possibili fattori di rischio sono il **fumo di sigaretta, l'infezione da altri agenti microbici e l'immunosoppressione**. La maggior parte degli studi suggerisce che il fumo di sigaretta aumenta di 2-3 volte il rischio di carcinoma del pene. L'effetto del fumo è risultato maggiore nei fumatori che negli ex-fumatori, suggerendo un ruolo del fumo negli stadi più tardivi della cancerogenesi. Diversi studi hanno indagato le anomalie genetiche e molecolari che si verificano nel carcinoma del pene, che sono in parte dipendenti da HPV. Uno studio recente ha indicato che la presenza di un'infezione da HPV ad alto

rischio rappresenta un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma del pene. Altri fattori di rischio sono diverse patologie infiammatorie croniche (es, balanopostite e lichen sclerosus et atrophicus e trattamenti per disturbi della pelle a base di psoralen o fototerapia con raggi A ultravioletti.

## CLINICA

I sintomi più comuni sono, in ordine decrescente di frequenza, **la presenza di un nodulo, dolore o prurito, sanguinamento, masse palpabili a livello inguinale e disturbi urinari**. Il glande è la sede più comune, seguito dal prepuzio, glande e prepuzio, solco coronale e asta. La presenza di fimosi può mascherare la lesione causando un ritardo nella diagnosi. La presenza di una massa inguinale palpabile è molto frequente alla diagnosi, ma nella metà dei casi essa è dovuta a un' infiammazione causata da lesioni ulcerate o infette del pene, che può guarire con una terapia antibiotica di 4-6 settimane.

## DIAGNOSI

Il carcinoma del pene è un tumore raro nei Paesi Occidentali e pertanto lo screening potrebbe essere giustificato solo per una popolazione selezionata di soggetti ad alto rischio. Il più importante fattore di rischio è la presenza di fimosi. Nei Paesi ad alta incidenza di carcinoma del pene, come Brasile, Colombia e continente africano, ci sono molte difficoltà nell'organizzare programmi di screening, specialmente tra le popolazioni con più basso livello socio-economico tra le quali la malattia è più diffusa. La diagnosi deve avvalersi in primo luogo di un attento esame clinico in grado di rilevare dimensioni, localizzazione, mobilità, grado di infiltrazione e coinvolgimento dei corpi cavernosi da parte del tumore primitivo, seguito da un esame clinico dell'inguine. Esistono poi diverse indagini strumentali che possono aiutare nel percorso diagnostico come la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e l'ecografia. L'esame clinico della regione inguinale è spesso difficile e distinguere tra linfonodi infiammati e metastatici può essere un problema. Circa il 50% dei pazienti con carcinoma squamoso del pene ha linfonodi inguinali palpabili, ma nella metà di questi casi i linfonodi sono dovuti soltanto ad un'infiammazione associata a lesioni che si risolveranno con 4-6 settimane di terapia antibiotica. Se l'ingrossamento dei linfonodi inguinali persiste dopo terapia antibiotica, dovrebbe essere effettuato un agoaspirato. I linfonodi non accessibili all'esame clinico, per esempio quelli pelvici, possono essere valutati con la TC o la RM. Di recente è stato proposto l'impiego della PET combinata con la TC (PET/TC) per determinare l'estensione del tumore. In alcuni studi recenti, la PET/TC ha dimostrato sensibilità e specificità elevate per la valutazione delle metastasi linfonodali inguinali, rispettivamente dell'80% e del 100%. Dato il rischio di errori diagnostici che possono comunque verificarsi sia con l'esame clinico sia con le metodiche radiologiche, molti autori preferiscono un approccio chirurgico per la valutazione e il trattamento dei linfonodi inguinali. Una radiografia del torace e la scintigrafia ossea ossea possono essere usate per escludere la presenza di metastasi a distanza. Per lesioni piccole del prepuzio o del glande, la circoncisione o la biopsia escissionale possono essere sufficienti a confermare la diagnosi e a stadare il tumore. Per le lesioni più grandi, dovrebbe essere effettuata una biopsia incisionale per avere la conferma istopatologica della diagnosi.

## STADIAZIONE

Effettuata la diagnosi di tumore del pene, è indispensabile definirne lo stadio; la corretta stadiazione del tumore consentirà di programmare il trattamento più adeguato e di stimare la prognosi del paziente. Due classificazioni sono maggiormente impiegate per la stadiazione del tumore del pene: il **TNM** e la più vecchia **classificazione di Jackson**.

Nel TNM vengono presi in considerazione tre parametri:

**T:** la dimensione della massa tumorale;

**N:** la localizzazione delle cellule tumorali all'interno dei linfonodi regionali (ossia vicini alla massa tumorale);

**M:** l'eventuale presenza di metastasi a distanza (e che possono essere anche rappresentate da linfonodi non locoregionali, ossia localizzati a distanza dalla massa tumorale di origine).

Il sistema TNM prevede una classificazione clinica (pre-trattamento, generalmente indicata come **cTNM**) ed una patologica (post-chirurgica istopatologica, indicata come **pTNM**). Quando non viene specificato alcun prefisso ci si riferisce generalmente alla classificazione clinica. Il pTNM è alla base della valutazione prognostica.

Tumore primitivo	Linfonodi regionali(N)	Metastasi a distanza(M)
Tx: tumore primitivo non valutabile	NX: linfonodi regionali non valutabili	MX: metastasi a distanza non valutabili
T0: non evidenza di tumore primitivo	N0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali	M0: assenza di metastasi a distanza
Ta: carcinoma verrucoso non-invasivo	N2: metastasi multiple o bilaterali in linfonodi inguinali superficiali	
T1: tumore che invade il connettivo sottoepiteliale	N3: metastasi in linfonodi inguinali profondi o pelvici, unilaterali o bilaterali	
T2: tumore che invade il corpo spongioso o cavernoso		
T3: tumore che invade l' uretra o la prostata		
T4: tumore che invade altre strutture adiacenti		

## TERAPIA

La rarità del carcinoma del pene ha contribuito alla mancanza di un approccio standard nel trattamento dei pazienti affetti da tale neoplasia. Non sono disponibili, infatti, studi randomizzati, a supporto della decisione clinica e, pertanto, le prove di efficacia si basano esclusivamente su casistiche selezionate. Comunque, se diagnosticato precocemente, la storia naturale del tumore è

favorevole ed è possibile curare la maggior parte dei pazienti. La cura più comune è basata sull'asportazione chirurgica del tumore primitivo ed eventualmente dei linfonodi regionali . L'intervento chirurgico nella sede primitiva del tumore può essere limitato all'asportazione locale oppure può consistere in una penectomia parziale o totale, al fine di ridurre al minimo il rischio di recidiva . La procedura chirurgica ideale ha come obiettivo l'asportazione radicale del tumore, unitamente alla conservazione della funzione sessuale e di quella urinaria, ma ciò non è sempre possibile in rapporto all'estensione della malattia. Nei pazienti più giovani, con meno di 40 anni (circa il 20%) le procedure chirurgiche radicali, soprattutto la penectomia totale, possono avere esiti devastanti a livello psicologico. Per preservare l'organo si possono combinare metodiche alternative quali un'asportazione locale ampia, la chirurgia sotto controllo microscopico, la laser terapia, la radioterapia con fasci esterni e la brachiterapia. La recidiva locale, riscontrata nella metà dei casi, è più frequente nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa per tumori T2 e T3

### Il trattamento del tumore del pene a seconda dello stadio (AJCC/UICC)

Stadio	Classificazione TNM	Classificazione Jackson	Descrizione	Trattamento
<b>0</b>	Tis, N0, M0		Tumore in situ	Escissione locale; chemioterapia topica; ablazione laser
<b>I</b>	T1, N0, M0	Tumore confinato al glande o al prepuzio	Il tumore è limitato al connettivo sottoepiteliale	Escissione chirurgica; radioterapia; laserterapia
<b>II</b>	T1, N1, M0 T2, N0, M0 T2, N1, M0	Invasione dell'asta o dei corpi cavernosi	Il tumore ha invaso i corpi spongioso o cavernoso o ha dato metastasi ad un linfonodo inguinale superficiale	T2, N0, M0: amputazione parziale o totale del pene T1-T2, N1;M0: amputazione parziale o totale del pene; linfadenectomia inguinale bilaterale seguita da eventuale trattamento chemioterapico o radioterapico
<b>III</b>	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N0, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	Metastasi operabili ai linfonodi inguinali	Il tumore ha invaso l'uretra o la prostata o si è esteso ai linfonodi inguinali superficiali>	T1-T2-T3, N2,M0: amputazione parziale o totale del pene; linfadenectomia inguinale bilaterale T3, N0-N1,M0: amputazione parziale o totale del pene; linfadenectomia inguinale bilaterale seguita da eventuale trattamento chemioterapico o radioterapico
<b>IV</b>	T4, ogni N,M0 ogni T,N3, M0 ogni T, ogni N,M1	Tumore che invade le strutture adiacenti; metastasi inoperabili ai linfonodi	Il tumore ha invaso le strutture adiacenti, ha dato metastasi ai linfonodi inguinali profondi o pelvici, ha prodotto metastasi a	Chirurgia palliativa/chemioterapia palliativa/radioterapia palliativa/ terapia di supporto

## Trattamento del tumore primitivo

### Carcinoma in situ (Tis)

Per il trattamento del carcinoma in situ (anche noto come eritroplasia di Queyrat o Malattia di Bowen), le opzioni terapeutiche standard includono: la chirurgia oppure la chemioterapia topica con 5-fluorouracile in crema. Anche l'ablazione laser (con laser a granato di neodimio: ittro-alluminio o con laser al biossido di carbonio) è stata impiegata con successo nel trattamento del carcinoma in situ del pene. In questi casi è importante che il paziente si sottoponga a controlli clinici periodici oltre che a un regolare autoesame per identificare precocemente eventuali recidive di malattia.

### Tumore T1

**Lesioni limitate al prepuzio** Un'ampia asportazione locale con circoncisione costituisce l'opzione terapeutica standard. Le lesioni più piccole possono essere trattate con la sola circoncisione con margini liberi di 2 cm. Un'adeguata selezione dei pazienti e una particolare attenzione allo stato dei margini in fase intraoperatoria, sono condizioni cruciali per il buon esito dell'intervento, poiché la sola irconcisione, soprattutto nei tumori della porzione prossimale del prepuzio, può essere associata a un tasso di ricaduta del 32%. Una percentuale così alta sottolinea la necessità di un attento follow-up dei pazienti trattati con la sola circoncisione. **Lesioni con coinvolgimento del glande** Il tipo di intervento terapeutico dipende dalle dimensioni, dall'estensione dell'infiltrazione e dal grado di aggressività del tumore. Le possibili opzioni terapeutiche comprendono: 1) amputazione del pene: l'amputazione parziale del pene è associata a una percentuale di recidiva locale compresa tra il 11% e il 40% dei casi. Tuttavia un'amputazione parziale, con asportazione di 1,5-2 cm di tessuto sano, consente un eccellente controllo locale con una bassa percentuale di recidiva (0-8%). Ciò permette di preservare la funzione sessuale e la possibilità di urinare in posizione eretta. 2) chirurgia sotto controllo microscopico: la chirurgia sotto controllo microscopico costituisce un ragionevole compromesso tra controllo locale e preservazione d'organo, nei pazienti con lesioni piccole e superficiali. Tale procedura prevede l'esame microscopico dei margini chirurgici al fine di assicurare un'asportazione completa.

3) radioterapia (con fasci esterni; brachiterapia con iridium 192 tramite solchi o anse): la radioterapia è un'alternativa al trattamento chirurgico negli stadi precoci del carcinoma del pene, consentendo la preservazione della funzione dell'organo. La radioterapia può essere somministrata attraverso fasci esterni o tramite brachiterapia. Queste tecniche possono essere impiegate efficacemente in casi selezionati, per esempio in pazienti con lesioni distali T1, in cui in diverse casistiche è stata ottenuta una percentuale di controllo locale compresa tra il 78% e il 90%. Diversi studi hanno dimostrato che le recidive locali a seguito di radioterapia possono essere trattate con un intervento chirurgico di salvataggio, senza condizionare in maniera significativa la prognosi. 4) La chemioterapia concomitante potrebbe potenziare l'efficacia della radioterapia nel controllo locale della malattia ed è attualmente oggetto di studi clinici. 5) La laserterapia è ancora in fase di sperimentazione clinica. L'ablazione con laser a granato di neodimio:ittrio-alluminio (Nd:YAG) o a diossido di carbonio (CO<sub>2</sub>) è stata impiegata con successo in gruppi selezionati di pazienti con lesioni piccole superficialmente invasive. Per i tumori T1 il laser Nd:YAG consente un eccellente controllo locale, senza danni estetici e preservando la funzione sessuale. Al contrario, le lesioni più invasive (uguali o superiori T2) non sono adeguatamente controllate con la sola terapia laser.

### Tumori T2-T4

Nei pazienti con lesioni invasive T2-T4, il trattamento conservativo, cioè che consenta la preservazione dell'organo, è raramente applicabile. Per queste lesioni l'amputazione del pene è considerata l'opzione terapeutica standard. A seconda dell'estensione e della localizzazione del tumore si può optare per un'amputazione parziale o totale. L'amputazione parziale è la procedura

elettiva nei casi in cui si possano ottenere margini di 2 cm ed è quella generalmente indicata in pazienti con interessamento dell'asta distale. I tumori più estesi o prossimali possono richiedere un'amputazione totale con uretrostomia perineale. Nei tumori T2 la radioterapia con chirurgia di salvataggio può essere considerata un approccio terapeutico alternativo, con lo scopo principale della preservazione dell'organo.

### **Trattamento dei linfonodi regionali**

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma del pene dipende dalla presenza di metastasi linfonodali e dalla loro estensione. L'esame clinico dei linfonodi regionali non è del tutto affidabile, poiché solo la metà dei pazienti che presentano linfonodi inguinali palpabili alla diagnosi hanno metastasi linfonodali. Inoltre, circa un quinto dei pazienti che non presenta linfonodi palpabili, risulta avere metastasi occulte. Un accurato esame dei linfonodi regionali appare cruciale, considerato che la loro rimozione ( linfoadenectomia ) può essere curativa in circa la metà dei pazienti con metastasi linfonodali. Alla base del pene, i vasi linfatici del prepuzio e della cute si intersecano verso destra o sinistra. Ciò significa che la linfa dal pene arriva al livello dell'inguine sia al linfonodo di destra che a quello di sinistra. Per tale motivo, lesioni su un solo lato del pene possono dar luogo a metastasi inguinali di entrambi i linfonodi che devono perciò essere rimossi contemporaneamente.

### **Linfonodi clinicamente N0**

La controversia principale concerne il ruolo dell'asportazione dei linfonodi in assenza di linfonodi inguinali ingrossati. La rimozione dei linfonodi inguinali può dar luogo a varie complicanze come infezioni, necrosi cutanee, sieromi, riaperture della ferita e linfedemi cronici. In casi rari sono stati riportati anche tromboembolie venose e decessi. Pertanto, alcuni Autori propongono un'attenta sorveglianza dei pazienti con linfonodi inguinali clinicamente negativi e ne raccomandano la rimozione soltanto dopo la comparsa di linfonodi palpabili (approccio **"wait and see"** ). Ciononostante, diversi altri studi suggeriscono un aumento della sopravvivenza nei pazienti con metastasi microscopiche, sottoposti a una rimozione dei linfonodi inguinali preventiva linfoadenectomia inguinale "profilattica", rispetto ai pazienti con linfonodi inguinali inizialmente non palpabili, che successivamente hanno sviluppato una recidiva e sono stati sottoposti a una tardiva asportazione dei linfonodi inguinali linfoadenectomia inguinale "terapeutica") (sopravvivenza a 5 anni dell'83% per i pazienti con metastasi linfonodali confermate alla linfoadenectomia profilattica, rispetto ad una sopravvivenza a 5 anni del 42% per i pazienti sottoposti a linfoadenectomia terapeutica alla recidiva. Tuttavia, mancano studi randomizzati di confronto tra l'asportazione "profilattica" e l'asportazione "terapeutica" e sottoporre tutti i pazienti alla linfoadenectomia esporrebbe molti di essi solo alle complicanze associate all'asportazione, con un potenziale minimo beneficio in sopravvivenza. La linfoadenectomia inguinale profilattica può essere proposta in casi selezionati e deve tener conto dello stadio patologico della malattia, del grado del tumore primitivo e della presenza o assenza di invasione vascolare. Nei pazienti con tumori invasivi del pene (T2 o più estesi), tumori ad alto grado o tumori con invasione vascolare, la linfoadenectomia bilaterale profilattica appare un approccio terapeutico ragionevole, anche quando i linfonodi sono clinicamente negativi. Al fine di ridurre la morbidità associata alla linfoadenectomia profilattica, è stata recentemente proposta la metodica della biopsia del linfonodo sentinella nei pazienti con linfonodi clinicamente negativi. Nei pazienti non candidati ad intervento chirurgico e nei quali il tumore presenta caratteristiche patologiche che indicano un alto rischio di metastasi ai linfonodi, un trattamento radioterapico profilattico può costituire un'alternativa alla linfoadenectomia.

### **Linfonodi N1-N2**

Per i pazienti che presentano ancora linfonodi inguinali ingrossati dopo un ciclo di 4-6 settimane di terapia antibiotica e l'asportazione della lesione primitiva , l'asportazione dei linfonodi inguinali bilaterale è un'opzione standard. L'asportazione dei linfonodi pelvici non viene effettuata nei pazienti con linfonodi inguinali istologicamente negativi. Nei pazienti con linfonodi che risultano positivi

in fase intraoperatoria, il trattamento standard consiste nell'asportazione dei linfonodi iliaci e inguinali bilaterale. La radioterapia postoperatoria può diminuire l'incidenza di recidiva locale, soprattutto nei casi di coinvolgimento di multipli linfonodi o di estensione oltre la capsula linfonodale. La fibrosi secondaria causata dalla combinazione di linfadenectomia e radioterapia può dar luogo a sintomi quali edema, dolore e difficoltà alla deambulazione. Queste complicazioni sono riportate nel 30% dei pazienti sottoposti sia a chirurgia che a radioterapia. La radioterapia preoperatoria è stata utilizzata in pazienti con linfonodi grandi (> 4 cm) o fissi, anche se la linfadenectomia dopo radioterapia può associarsi a complicazioni severe. Anche la chemioterapia, sia somministrata prima che dopo l'asportazione dei linfonodi metastatici, è stata impiegata nei pazienti con malattia linfonodale avanzata. Nei pazienti non candidati ad intervento chirurgico, il trattamento radioterapico può costituire un'alternativa alla asportazione dei linfonodi.

### **Malattia avanzata (N3, non asportabile chirurgicamente) o metastatica alla presentazione**

Non esiste una terapia curativa per i pazienti con malattia avanzata o metastatica e il trattamento ha un scopo essenzialmente palliativo. La chirurgia palliativa può essere presa in considerazione per il controllo locale delle lesioni del pene ulcerate o infiltranti, anche nei pazienti con tumore in stadio avanzato, allo scopo di ottenere una temporanea regressione del tumore, di ridurre il dolore e/o il sanguinamento. Anche la radioterapia può essere impiegata a scopo palliativo sulla lesione primitiva, sui linfonodi regionali e sulle metastasi ossee. Il ruolo della chemioterapia è stato indagato in casistiche molto ristrette. Gli agenti chemioterapici impiegati da soli sono methotrexate, bleomicina, cisplatino e vincristina. Con l'impiego di un singolo agente chemioterapico si ottiene una risposta al trattamento in circa un terzo dei pazienti trattati, ma nella maggior parte dei casi si tratta di risposte parziali e di breve durata. Il ruolo della polichemioterapia è stato indagato nell'ambito di piccoli studi. Diversi farmaci sono stati sperimentati in varie combinazioni, solitamente contenenti cisplatino. Il cisplatino può essere combinato con bleomicina, 5-fluorouracile, vinblastina, vincristina, etoposide e/o methotrexate. Le combinazioni polichemioterapiche più estesamente studiate sono state quelle con methotrexate, bleomicina e cisplatino, con un tasso di risposta riportato pari al 60-70% in pazienti con carcinoma squamoso del tratto genitale maschile inoperabile o metastatico e una durata mediana della risposta di 6 mesi.

### **Trattamento del carcinoma del pene recidivante**

La malattia che recidiva localmente può essere trattata con la chirurgia o la radioterapia. La ricaduta locale dopo un iniziale trattamento radioterapico può essere recuperata con una chirurgia di salvataggio. La recidiva di malattia può dare luogo a metastasi a distanza a livello del fegato, polmoni, ossa ed encefalo. La malattia metastatica non è frequente in fase iniziale ed è generalmente successiva al fallimento del trattamento iniziale. Per questi pazienti non esiste alcuna terapia curativa e il trattamento chemioterapico ha uno scopo essenzialmente palliativo.

### **Chemioterapia neoadiuvante e adiuvante**

Un approccio terapeutico può prevedere l'impiego combinato della chirurgia e della chemioterapia. La chemioterapia può essere utilizzata a scopo **adiuvante**, cioè dopo l'intervento chirurgico nei pazienti che presentano dei fattori di rischio, oppure **neoadiuvante**, cioè effettuata prima dell'intervento chirurgico per ridurre le dimensioni della massa tumorale e consentire una chirurgia il meno invasiva possibile o per rendere chirurgicamente asportabili i linfonodi metastatici che non lo sono al momento della diagnosi a causa delle dimensioni. In alcuni studi clinici condotti si è visto che la chemioterapia neoadiuvante può rendere reseccabili il 50% dei pazienti con linfonodi inguinali metastatici linfonodi fissi. La combinazione di cisplatino e 5-fluorouracile in infusione continua si è dimostrata efficace come terapia neoadiuvante e altri regimi chemioterapici di induzione comprendono la combinazione di ifosfamide, paclitaxel e cisplatino (ITP), bleomicina, methotrexate e cisplatino (BMP), paclitaxel e carboplatino (PC) e irinotecan e cisplatino. Tuttavia, il ruolo della chemioterapia neoadiuvante e adiuvante deve essere ulteriormente valutato attraverso ampi studi prospettici.

## **PROGNOSI**

Con il termine prognosi, il medico indica le probabilità che la cura indicata abbia successo; si tratta di dati statistici ricavati da diversi studi che osservano l'andamento della malattia in un numero cospicuo di pazienti. Spesso i medici esprimono le percentuali di sopravvivenza valutate a cinque e dieci anni dall'inizio del trattamento. E' importante ricordare che queste statistiche sono indicative: nessun medico è in grado di definire esattamente quale sarà l'esito della cura in un singolo paziente o quantificarne la sopravvivenza. Nel caso del tumore del pene, la prognosi dipende dallo stadio della malattia al momento della diagnosi.

Il carcinoma del pene si sviluppa inizialmente come una lesione sulla superficie del glande, del prepuzio o dell'asta e spesso rimane localizzata per lunghi periodi. Se non asportata, può crescere progressivamente determinando invasione locale ed eventuale invasione dei corpi cavernosi e dell'uretra. La malattia può diffondere attraverso i vasi linfatici ai linfonodi inguinali superficiali e profondi e poi ai linfonodi iliaci. Nel corso della malattia possono comparire metastasi a distanza, prevalentemente al fegato, ai polmoni, alle ossa e ad altri organi. Il fattore principale che influenza la sopravvivenza è rappresentato dallo stadio di malattia alla diagnosi. I fattori prognostici principali sono l'estensione della lesione primitiva e l'eventuale interessamento dei linfonodi. L'incidenza di coinvolgimento linfonodale è correlata all'estensione ed alla localizzazione del tumore primitivo. Metastasi ai linfonodi sono presenti nel 20% dei tumori T1 e nel 47-66% dei tumori T2-T4. Il coinvolgimento dei linfonodi condiziona la sopravvivenza dei pazienti. Altri fattori prognostici importanti sono il grado di differenziazione del tumore e la presenza di invasione vascolare.

## **FOLLOW UP**

Con questo termine inglese si vuole indicare come deve essere seguito un paziente con un tumore al pene dopo la terapia effettuata. Al termine degli eventuali trattamenti chemioterapici previsti, il paziente verrà sottoposto a una serie periodica di visite e di controlli strumentali ed ematologici volti a controllare gli effetti nel tempo delle terapie e a effettuare una diagnosi precoce di un'eventuale recidiva neoplastica. La pianificazione dei controlli nel tempo viene chiamata follow-up e ha una durata di almeno 5 anni al termine dei quali si suppone che il rischio di recidiva di malattia diventi paragonabile a quello della popolazione generale.

Non sono disponibili programmi standard di follow-up per i pazienti con carcinoma del pene. Ciononostante, un controllo regolare e rigoroso è essenziale e deve essere condotto da un team medico esperto nel trattamento di questa rara neoplasia. L'intervallo e le strategie di follow-up devono essere strettamente correlate al trattamento iniziale della lesione primitiva e dei linfonodi regionali. La maggior parte delle ricadute di malattia si verificano nei primi 2 anni, ma sono state osservate anche recidive tardive. Un follow-up a lungo termine è, pertanto, raccomandato. Il follow-up è essenzialmente basato sull'esame fisico del paziente. Un rx del torace e la TC possono essere utili nel riscontro di linfonodi ingrossati o metastasi a distanza in pazienti con linfonodi regionali clinicamente positivi.