

GHIDURILE ELABORATE ÎN COLABORARE DE EAU-ASCO PRIVIND CANCERUL PENIAN

(revizuire completă în 2023)

O.R. Brouwer (co-președinte), S.T. Tagawa (co-președinte), M. Albersen, B. Ayres, J. Crook, M.S. van der Heijden, P.A.S. Johnstone, A. Necchi, P. Oliveira, L.C. Pagliaro, A. Parnham, C.A. Pettaway, C. Protzel, R.B. Rumble, D. Sánchez Martínez, P.E. Spiess
Reprezentanți ai pacienților: K. Manzie, J-D. Marcus, J. Osborne
Asociați ai grupului de experți: T. Antunes-Lopes, L. Barreto, R. Campi, S. Fernandez Pello, H.A. Garcia Perdomo, I. Greco, M. Kailavasan, A. Sachdeva, V.I. Sakalis, L. Zapala

Introducere

Cancerul penian influențează semnificativ calitatea vieții (QoL) din mai multe puncte de vedere și există încă multe nevoi nesatisfăcute, care trebuie abordate. Grupul de experți în elaborarea ghidurilor a ales să pună accent, în introducerea acestor ghiduri, pe importanța calității vieții în diagnosticul cancerului penian (CP), pentru a sublinia faptul că nevoile semnificative emoționale, sociale și fizice trebuie discutate și abordate la începutul planului terapeutic al pacientului, printr-o abordare holistică și multidisciplinară.

Epidemiologie

Incidența CP crește cu vârsta, vârful fiind atins în a 6-a decadă, dar boala apare și la pacienții mai tineri. CP este cel mai frecvent în regiunile cu o prevalență ridicată a papilomavirusului uman (HPV) și aproximativ o treime până la jumătate din cazurile de cancer sunt atribuite carcinogenezei cauzate de infecția cu HPV. Se observă o ușoară creștere a incidenței în țările occidentale/dezvoltate, cel mai probabil cauzată de ratele mai ridicate de infecție cu HPV, tendință observată și în cazul altor tipuri de cancer.

Factori de risc

Infecția cu HPV este principalul factor de risc pentru CP. Au fost identificați și alți factori de risc pentru apariția CP, printre care fimoză, inflamația cronică peniană, lichenul scleros (LS), fumatul, fototerapia cu ultraviolete A și statusul socio-economic scăzut.

Anatomopatologie

Carcinomul cu celule scuamoase (CCS) reprezintă peste 95% din tumorile maligne ale penisului. Au fost identificate diferite subtipuri histologice de CCS penian cu modele de creștere, agresivitate clinică și asocieri cu HPV distincte. Există numeroase forme mixte, forma verucoasă-bazaloidă fiind cea mai frecventă formă mixtă (50-60%). Neoplazia intraepitelială peniană (PeIN) este considerată leziunea precursoră a CCS penian.

Alte leziuni maligne ale penisului includ leziuni melanocitice și sarcomatoide, tumori mezenchimale, limfoame și metastaze, toate acestea fiind extrem de rare în comparație cu CCS.

Raport anatomopatologic

În scopul standardizării și al colectării de date, ar trebui utilizat, atunci când este posibil, modelul de set de date elaborat de International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Raportul anatomopatologic trebuie să specifice localizarea anatomică a tumorii primare, tipul histologic de CCS, gradul, invazia perineurală, profunzimea invaziei, invazia vasculară (venoasă/limfatică), modelul de creștere neregulată și frontul de invazie tumorală, invazia uretrală, invazia corpului spongios/cavernos, marginile chirurgicale și rezultatele imuno-histochimice (IHC) pentru p16.

Recomandări pentru evaluarea anatomopatologică a probelor tumorale	Nivel de încredere
Evaluarea anatomopatologică a probelor de CP trebuie să includă stadiul pTNM și o evaluare a gradului de diferențiere celulară.	Ridicat
Evaluarea anatomopatologică a probelor de CP trebuie să includă o evaluare a p16 realizată prin analiză imuno-histochimică.	Ridicat
Evaluarea anatomopatologică a probelor de CP trebuie efectuată conform raportului sinoptic al setului de date ICCR.	Ridicat

ICCR = International Collaboration on Cancer Reporting.

Sisteme de stadializare și clasificare

Pentru stadializarea și clasificarea CP trebuie utilizată a 8-a ediție TNM UICC/AJCC (Tabelul 1).

Tabelul 1: Clasificarea clinică și anatomopatologică a cancerului penian conform celei de a 8-a ediții a TNM UICC/AJCC

Clasificare clinică	
T – Tumoră primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Fără evidență de tumoră primară
Tis	Carcinom <i>in situ</i> (Neoplazie intraepitelială peniană – PeIN)
Ta	Carcinom neinvaziv localizat cu celule scuamoase*
T1	Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial
T1a	Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial fără invazie limfo-vasculară sau perineurală și nu este slab diferențiată

T1b	Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial (cu invazie limfo-vasculară sau perineurală) sau este slab diferențiată
T2	Tumora invadează corpul spongios cu sau fără invazia uretrei
T3	Tumora invadează corpul cavernos cu sau fără invazia uretrei
T4	Tumora invadează alte structuri adiacente
N – Ganglioni limfatici regionali	
cNX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
cN0	Nu sunt prezenți ganglioni limfatici inghinali palpabili sau vizibil măriți
cN1	Ganglion limfatic inghinal unilateral mobil palpabil
cN2	Ganglioni limfatici inghinali mobili, palpabili, multipli sau bilaterali
cN3	Masă ganglionară inghinală fixă sau limfadenopatie pelvină, unilaterală sau bilaterală
M – Metastaze la distanță	
cM0	Fără metastaze la distanță
cM1	Metastaze la distanță
Clasificare anatomopatologică	
Categoriile pT corespund categoriilor clinice T	
Categoriile pN se bazează pe biopsie sau excizie chirurgicală	
pN – Ganglioni limfatici regionali	
pNX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
pN0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
pN1	Metastaze în unul sau doi ganglioni limfatici inghinali (unilateral)
pN2	Metastaze în mai mult de doi ganglioni inghinali unilaterali sau ganglioni limfatici inghinali bilaterali

pN3	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici pelvini sau extensie extraganglionară, unilaterală sau bilaterală a metastazelor ganglionilor limfatici regionali
pM – Metastaze la distanță	
pM1	Metastaze la distanță confirmate microscopic
G – Grad de diferențiere celulară	
GX	Gradul de diferențiere nu poate fi evaluat
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat
G4	Nediferențiat

**Inclusiv carcinomul verucos.*

Diagnostic și stadializare

Examen clinic

Examenul clinic trebuie să includă inspectarea și palparea penisului în întregime și a ambelor zone inghinale. Trebuie notate dimensiunile, localizarea anatomică și extensia locală. Examenul clinic este o metodă fiabilă pentru estimarea dimensiunii tumorii peniene și a stadiului clinic T. Palparea atentă a ambelor zone inghinale pentru a evalua ganglionii limfatici inghinali măriți/patologici trebuie inclusă în examinarea fizică inițială a pacienților suspecți de CP.

Biopsie peniană

Este necesar să se obțină o biopsie a tumorii primare când există îndoieli cu privire la natura exactă a leziunii. Confirmarea histologică este necesară pentru a ghida abordarea terapeutică atunci când se planifică un tratament cu agenți topici, radioterapie (RT) sau chirurgie cu laser.

Examinare imagistică a tumorii primare

- Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate fi utilă în cazul incertitudinii de invazie tumorală a corpurilor cavernoși (cT3) și dacă se iau în considerare opțiuni de tratament conservator.
- Poate fi luată în considerare ultrasonografia (US) dacă IRM nu este disponibilă.

Stadializarea ganglionilor limfatici

Prezența și extensia metastazelor ganglionare reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire în CP. Există date care arată că supraviețuirea este mai bună când metastazele ganglionare sunt rezecate în stadiul de micro-metastază, înainte de a deveni palpabile (cN0).

Deoarece opțiunile actuale de stadializare non-invazivă, cum ar fi CT sau PET/CT, nu sunt suficient de fiabile pentru a detecta boala micro-metastatică (și nu ar trebui să fie efectuate de rutină la pacienții cu cN0), se recomandă stadializarea chirurgicală la pacienții cu cN0 cu risc ridicat de implicare ganglionară ($\geq$ pT1b). Tumorile pT1aG2 sunt considerate tumori cu risc intermediar. La pacienții cu tumori cu risc scăzut (pT1a G1), riscul de metastaze este prea scăzut pentru a justifica stadializarea chirurgicală.

Limfodisecția inghinală (ILND – inguinal lymph node dissection) este cea mai fiabilă procedură chirurgicală de stadializare, dar este asociată cu cea mai ridicată morbiditate. Biopsia dinamică a ganglionului santinelă (DSNB - dynamic sentinel node biopsy) a demonstrat o precizie diagnostică ridicată și o morbiditate scăzută, în special în centrele de specialitate. US inghinală + examenul citologic prin puncție aspirativă cu ac fin (FNAC - fine needle aspiration cytology) a ganglionilor patologici din punct de vedere ecografic, pot reduce nevoia de DSNB când tumora este pozitivă, permițând tratamentul precoce a bolii ganglionare.

La pacienții cu cN+, se recomandă obținerea unei confirmări anatomopatologice (prin biopsie) și imagistică suplimentară pentru stadializarea ganglionară pelvină și a situsurilor la distanță. Imagistica cu 18 F-DG-PET/CT a arătat o sensibilitate/specificitate mai mare decât a CT.

Recomandări pentru diagnostic și stadializare	Nivel de încredere
<i>Tumora primară</i>	
Se efectuează o examinare fizică detaliată a penisului și a organelor genitale externe, consemnând morfologia, dimensiunea și localizarea leziunii peniene, inclusiv extensia și invazia structurilor peniene (adiacente).	Ridicat
Se efectuează IRM a penisului/tumorii primare (erecția artificială nu este obligatorie) când există incertitudini cu privire la invazia corpurilor și/sau fezabilitatea unei intervenții chirurgicale conservatoare (tip preservare de organ). US poate fi sugerată ca opțiune alternativă dacă nu este disponibilă IRM.	Scăzut
Se obține o biopsie a leziunii primare înainte de tratament când natura malignă nu este evidentă din punct de vedere clinic sau când se planifică un tratament non-chirurgical al leziunii primare (de exemplu agenți topici, laser, RT).	Ridicat
<i>Ganglioni limfatici inghinali</i>	
Se efectuează o examinare fizică a ambelor zone inghinale. Se consemnează numărul, lateralitatea și caracteristicile oricăror ganglioni inghinali palpabili/suspecți.	Ridicat
<i>Absența clinică a ganglionilor palpabili (cN0)</i>	
Dacă nu există ganglioni palpabili/suspecți (cN0) la examinarea fizică, se propune stadializarea ganglionară chirurgicală la toți pacienții cu risc ridicat de a avea boală micro-metastatică (cel puțin T1b).	Ridicat

În cazul bolii T1aG2, se va discuta și despre supraveghere ca alternativă la stadializarea chirurgicală la pacienții care doresc să se supună unei urmăriri stricte.	Scăzut
Când este indicată stadializarea chirurgicală, se va propune DSNB. Dacă DSNB nu este disponibilă și nu este fezabilă adresarea către un centru specializat sau dacă pacientul preferă această variantă după ce a fost bine informat, se propune ILND (deschisă sau videoendoscopică).	Ridicat
Dacă se planifică DSNB, se efectuează mai întâi US inghinală, cu FNAC a ganglionilor patologici ecografic.	Ridicat
Ganglioni clinic pozitivi (cN+)	
Dacă la examinarea fizică se identifică ganglioni palpabili/suspecți (cN+), se efectuează o biopsie (ghidată imagistic) pentru a confirma metastazele ganglionare înainte de inițierea tratamentului.	Ridicat
La pacienții cN+, se practică stadializare pelvină și excluderea metastazelor la distanță cu ¹⁸ F-FDG-PET/CT sau CT al toracelui și abdomenului înainte de a iniția tratamentul.	Ridicat

Managementul bolii

Tratamentul tumorii primare

Principalele obiective ale tratamentului tumorii primare sunt îndepărtarea completă a tumorii, procedură care trebuie să fie echilibrată cu privire la conservarea optimă a organelor, fără a compromite controlul oncologic.

Boală superficială neinvazivă (pT1, Ta)

Circumcizia ar trebui să fie opțiunea chirurgicală primară și se recomandă o monitorizare atentă înainte de începerea unui tratament suplimentar.

Terapii topice

Terapiile topice cu Imiquimod (IQ) sau 5-fluorouracil (5-FU) reprezintă opțiuni eficiente și neinvazive de tratament de primă linie.

Ablație cu laser

Ablația cu laser este o opțiune alternativă de tratament.

Chirurgie

PeIN extensivă, PeIN reziduală în marginile de rezecție sau boala recidivată după terapia ablativă sau topică pot fi tratate prin excizie chirurgicală/glans resurfacing.

Boală invazivă limitată la nivelul glandului (cT1/T2)

Alegerea tratamentului depinde de dimensiunea, histologia, stadiul, gradul, localizarea tumorii și preferințele pacientului. Marginile de rezecție minime (>1 mm) s-au dovedit a fi sigure din punct de vedere oncologic.

Prin urmare, ar trebui propus un tratament conservator (circumcizie, excizie locală largă, glans resurfacing, glansectomie), atunci când este posibil. Deși tratamentele tip preservare de organ au fost asociate cu rate de recidivă mai mari în comparație cu procedurile tip amputație, impactul în supraviețuirea pe termen lung este redus. Ratele mai mari de supraviețuire fără recidivă observate după o intervenție chirurgicală tip amputație trebuie evaluate în balanță cu impactul negativ asupra funcției sexuale și a calității vieții pacienților.

Glansectomie

Pacienții cu tumori limitate la nivelul glandului și prepuțului, care nu sunt eligibili pentru excizia locală largă sau glans resurfacing, sunt candidați optimi pentru glansectomie. Pacienții cu funcție vasculară deficitară, diabet, imunosupresie sau RT anterioară în zona inghinală sunt mai puțin potriviți pentru aplicarea grefei din cauza ratelor mai mari de eșec.

Penectomie parțială

Operația de amputație parțială este, în general, rezervat

cazurilor de boală în stadii mai avansate ($\geq T3$). Datele sugerează că ratele de supraviețuire fără recidivă, după o intervenție chirurgicală tip amputație au fost superioare intervențiilor chirurgicale tip preservare peniană; acest lucru indică faptul că o rezecție mai largă protejează împotriva recidivei locale și ar trebui să fie discutată întotdeauna ca opțiune alternativă.

Radioterapie

RT, fie că este vorba de RT cu fascicule externe (EBRT - external beam radiation therapy) (doza minimă de 60 Gy) sau de brahiterapie (aceasta din urmă pentru leziuni cu diametrul < 4 cm), reprezintă o abordare alternativă tip preservare de organ la pacienții selectați cu leziuni T1-2. Cele mai bune rezultate raportate sunt pentru brahiterapie.



Recidiva locală după intervenție chirurgicală tip preservare de organ

În absența invaziei corpului cavernos, se poate efectua o a 2-a procedură de preservare de organ. În cazul recidivelor de mari dimensiuni sau în stadiu ridicat, este necesară amputația parțială sau totală, cu excepția cazului în care leziunea nu poate fi rezecată sau dacă au fost diagnosticate metastaze ganglionare sau la distanță concomitente.

Boală local avansată (T3–T4)

Pentru pacienții cu stadiul $\geq cT3$, amputația (parțială sau totală) este tratamentul standard. Amputația radicală și derivația urinară prin uretostomie perineală este rezervată acelor pacienți la care o rezecție cu margini negative ar duce la incapacitatea de a urina în poziție verticală sau fără a umezi scrotul.

Recomandări pentru PeIN, boala Ta-cT1/T2 și T3-T4	Nivel de încredere
Se discută echilibrat și individualizat despre beneficiile și efectele nocive ale opțiunilor de tratament posibile, cu scopul de a lua decizii agreeate de ambele părți.	Ridicat

Se informează pacienții cu privire la riscul mai mare de recidivă locală când se utilizează tratamente tip prezervare de organ în comparație cu amputația chirurgicală.	Ridicat
---	---------

Terapie topică

Se propune terapie topică cu 5-FU sau IQ pacienților cu PeIN confirmată prin biopsie.	Scăzut
---	--------

Se evaluează clinic efectele tratamentului după un interval liber și, dacă există îndoieli, se efectuează o biopsie. Dacă tratamentul topic nu dă rezultate, acesta nu trebuie repetat.	Scăzut
---	--------

Ablație cu laser

Se propune ablația cu laser CO ₂ sau Nd:YAG la pacienții cu leziuni PeIN, Ta sau T1 confirmate prin biopsie.	Scăzut
---	--------

Tratament tip prezervare de organ: intervenție chirurgicală (circumcizie, excizie locală largă, glansectomie și glans resurfacing)

Se propun intervenții chirurgicale tip prezervare de organ și tehnici de reconstrucție pentru pacienții cu leziuni limitate la nivel de gland și prepuț (PeIN, Ta, T1-T2) și care sunt de acord să fie monitorizați strict.	Ridicat
---	---------

Se efectuează examen extemporaneu al marginilor de rezecție în cazul în care există îndoieli cu privire la natura completă a rezecției.	Scăzut
---	--------

Se propune o intervenție chirurgicală de salvare tip preservare de organ pentru pacienții cu recidive mici, care nu implică corpul cavernos.	Scăzut
Tratament tip preservare de organ: RT (EBRT și brahiterapie)	
Se propune RT pentru pacienți selectați cu leziuni T1 sau T2 confirmate prin biopsie.	Ridicat

Amputație chirurgicală (penectomie parțială și totală)	
Se propune penectomie parțială, cu sau fără reconstrucție, pentru pacienții cu invazie a corpului cavernos (T3) și celor care nu doresc să fie supuși unei intervenții chirurgicale tip preservare de organ sau care nu doresc să fie urmăriți strict.	Ridicat
Se propune penectomie totală cu uretostomie perineală pacienților cu tumori invazive mari care nu se pretează la amputație parțială.	Ridicat
Se propune amputație peniană pacienților cu recidive locale mari sau cu afectare de corpi cavernoși.	Scăzut
Terapie multimodală	
Se propune chimioterapie (CHT) de inducție, urmată de intervenție chirurgicală pacienților cu răspuns terapeutic sau CHT-RT pacienților cu leziuni primare avansate, nerezecabile sau pacienților cu boală local avansată, care refuză tratamentul chirurgical.	Scăzut

Tratamentul bolii cN1–2

Abordarea terapeutică a ganglionilor regionali este decisivă pentru supraviețuirea pacienților. Prezența și extensia afectării ganglionare reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuirea pacienților cu CP.

Limfodisecția inghinală radicală

ILND radicală deschisă rămâne standardul de tratament pentru pacienții cu boală cN1-2 (inclusiv pacienți după DSNB pozitivă). ILND implică o morbiditate semnificativă din cauza drenajului limfatic deficitar de la nivelul membrelor inferioare și scrotului. Au apărut abordări minim-invazive (video-endoscopice), deși sunt în mare parte limitate la pacienții cu cN0, cu date de urmărire pentru perioade scurte, ceea ce împiedică integrarea în ghidul actual.

Recomandări pentru boala cN1-2	Nivel de încredere
La pacienții cu boală cN1, se propune, ipsilateral, una din următoarele opțiuni: • ILND cu conservare a fasciei; • ILND radicală deschisă; dacă este posibil, cu preservare de venă safenă.	Ridicat
La pacienții cu boală cN2, se propune ILND radicală deschisă ipsilaterală; dacă este posibil, cu preservare de venă safenă.	Ridicat
Se propune ILND minim-invazivă pacienților cu boală cN1-2 doar ca parte a unui studiu clinic.	Ridicat
Se propune CHT drept abordare alternativă la intervenția chirurgicală inițială la pacienții selectați cu ganglioni inghinali mobili voluminoși sau bilaterali (cN2), care sunt candidați pentru CHT cu Cisplatin și taxani.	Scăzut
Se efectuează abordarea chirurgicală a ganglionilor inghinali și pelvini în termen de 3 luni de la diagnosticare (cu excepția cazului în care, pacientului i s-a administrat anterior CHT neoadjuvantă).	Scăzut

Limfodisekția pelvină (PLND) profilactică

În majoritatea cazurilor, PLND profilactică reprezintă o procedură de stadializare care poate identifica candidații pentru terapia adjuvantă precoce; de asemenea, la anumiți pacienți, poate oferi un beneficiu terapeutic. Alături de alți factori de predicție, numărul de ganglioni inghinali pozitivi și prezența extensiei extraganglionare sunt asociate cu metastaze ganglionare pelvine ipsilaterale.

Recomandări pentru PLND profilactică	Nivel de încredere
Se propune pacienților PLND ipsilaterală profilactică, deschisă sau minim-invazivă dacă: • examinarea anatomopatologică arată că sunt afectați 3 sau mai mulți ganglioni inghinali pe o parte; • extensia extraganglionară este raportată la examinarea anatomopatologică.	Scăzut
Se efectuează abordarea chirurgicală a ganglionilor inghinali și pelvini în termen de 3 luni de la diagnosticare (cu excepția cazului în care pacientului i s-a administrat CHT neoadjuvantă).	Scăzut

Boală clinică N3

Pacienții cu o masă inghinală fixă (la nivelul pielii sau al structurilor subiacente) sau cu limfadenopatie pelvină sunt definiți cN3.

- Intervenția chirurgicală fără alte abordări terapeutice rareori va vindeca pacienții cu boală cN3.
- Chiar și atunci când este fezabilă din punct de vedere tehnic, intervenția chirurgicală inițială este asociată cu complicații semnificative, care pot întârzia sau împiedica administrarea tratamentului adjuvant.
- Aproximativ jumătate dintre pacienții cu cN2-3 răspund la CHT combinată. Pacienții care răspund la tratament și care sunt supuși ulterior unei ILND/PLND de consolidare, au o supraviețuire globală (OS) de aproximativ 50% la 5 ani.
- ILND la pacienții cu cN3 necesită adesea rezecția pielii supraiacente, pentru a îndepărta în mod eficient o masă ganglionară voluminoasă fixă.
- Literatura de specialitate disponibilă nu include practic niciun pacient cu cN3 pentru a evalua eficacitatea sau siguranța ILND minim-invazive.

Recomandări pentru boala cN3	Nivel de încredere
Se propune administrarea CHT neoadjuvantă (NAC - neoadjuvant chemotherapy) folosind o combinație pe bază de Cisplatin și taxani la pacienții eligibili pentru CHT, cu afectare a ganglionilor limfatici pelvini sau la cei cu afectare inghinală extensivă (cN3), preferabil față de o intervenție chirurgicală inițială.	Scăzut
Se propune intervenția chirurgicală pacienților care răspund la NAC și la care rezecția este fezabilă.	Ridicat
Se propune intervenția chirurgicală pacienților fără progresie pe durata NAC, dar la care rezecția este fezabilă. A se vedea și (CHT) RT.	Scăzut
Nu se propune ILND video-endoscopică.	Ridicat

Chimioterapie/radioterapie multimodală în managementul ganglionilor limfatici (regionali)

Terapie sistemică

Chimioterapie neoadjuvantă

Având în vedere rezultatele scăzute ale intervenției chirurgicale inițiale, NAC este o abordare potențial adecvată pentru pacienții cu afectare pelvină și/sau extinsă/fixată a ganglionilor inghinali (cN3) sau pentru pacienți selectați cu afectare bilaterală (voluminoasă) (cN2). La pacienții care nu răspund la tratament, beneficiile potențiale ale intervenției chirurgicale ar trebui reevaluate, deoarece prognosticul este scăzut la acești pacienți.

Chimioterapie adjuvantă

Nu există date solide care să susțină utilizarea CHT adjuvantă pentru a îmbunătăți OS, după rezecția chirurgicală a tumorii primare și a ganglionilor implicați. Cu toate acestea, la un subgrup de pacienți cu risc foarte ridicat de recidivă, după o evaluare comparativă a riscurilor și beneficiilor, CHT poate fi propusă.

Recomandare pentru chimioterapia neoadjuvantă și adjuvantă	Nivel de încredere
Se propune administrarea NAC folosind o combinație pe bază de Cisplatin și taxani la pacienții eligibili pentru CHT cu afectare a ganglionilor limfatici pelvini sau la cei cu afectare inghinală extensivă (cN3), preferabil față de o intervenție chirurgicală inițială.	Scăzut
Se propune CHT ca o abordare alternativă la intervenția chirurgicală inițială, la pacienții selectați cu ganglioni inghinali mobili voluminoși sau cu implicare bilaterală (cN2), care sunt candidați pentru CHT pe bază de Cisplatin și taxani.	Scăzut
Trebuie făcută o evaluare comparativă referitoare la raportul dintre riscurile și beneficiile CHT adjuvante la pacienții cu risc ridicat, cu boală rezecată chirurgical, în special la cei care prezintă afectare patologică a ganglionilor pelvini (pN3). A se vedea și secțiunea privind RT postoperatorie.	Scăzut

Radioterapie

RT primară (definitivă) și adjuvantă pentru CP cu ganglioni pozitivi rămâne controversată, deoarece nu există dovezi de nivel 1. RT este utilizată în unele instituții în managementul ganglionilor regionali pentru CCS penian, pe baza dovezilor și a experienței cu alte situs-uri de CCS (cum ar fi carcinoamele de cap/gât și vulvare). Ca și în cazul altor situs-uri de CCS, statusul HPV poate, de asemenea, să prezică un răspuns crescut la combinația de CHT-RT.

Recomandări pentru radioterapie	Nivel de încredere
Se propune RT adjuvantă (cu sau fără CHT de sensibilizare) pacienților cu boală pN2/N3, inclusiv celor cărora li s-a administrat anterior NAC.	Scăzut
Se propune RT definitivă (cu sau fără CHT de sensibilizare) pacienților care nu doresc sau nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale.	Scăzut
Se propune RT (cu sau fără CHT de sensibilizare) pacienților cu cN3 care nu sunt candidați la CHT tip multi-agent.	Scăzut

Terapii paliative pentru boala avansată

Terapie sistemică

- Date de nivel scăzut susțin utilizarea CHT pe bază de platină ca abordare preferată în terapia sistemică paliativă de primă linie. Opțiunile includ regimuri bazate pe 3 agenți (Docetaxel, Cisplatin și 5-FU [TPF], Paclitaxel, Ifosfamidă și Cisplatin [TIP]) și regimuri bazate pe 2 agenți (PF, Paclitaxel/Carboplatin); cele din urmă par să aibă o toxicitate mai redusă.
- Nu sunt disponibile regimuri eficiente de CHT paliativă de linia a 2-a. CHT de linia a 2-a, administrată în mai multe studii a fost asociată cu OS medie de ≤ 6 luni.
- Studiile inițiale de fază II sau de tip „basket” au evaluat terapia anti-receptor al factorului de creștere epidermală (EGFR) sau inhibarea punctelor de control comun (ICI - checkpoint inhibitors) în boala avansată, cu rezultate mixte; prin urmare, nu sunt disponibile suficiente date pentru a fi integrate în ghidul actual. În consecință, se recomandă să fie incluși în studii pacienți cu CCS penian avansat, după expunerea la CHT.

Rolul radioterapiei în îngrijirea paliativă

RT este frecvent necesară în îngrijirea paliativă a CP și ar trebui adaptată pentru tablouri clinice unice, după caz: de exemplu, adenopatii fixe, ulcerate sau diseminare limfatică dermică. Cu toate că regimurile paliative standard ar trebui să fie utilizate fără dificultate, furnizorii de asistență trebuie să țină cont de faptul că poate fi necesară repetarea tratamentului.

Recomandări pentru terapii sistemice și paliative pentru cancerul penian avansat	Nivel de încredere
Terapii sistemice	
Se propune pacienților cu boală metastatică la distanță CHT pe bază de platină ca abordare preferată în terapia sistemică paliativă de primă linie.	Scăzut
Nu se propune tratamentul cu Bleomicină din cauza riscului de toxicitate pulmonară.	Ridicat
Se propune pacienților cu boală progresivă sub un regim de CHT cu platină, posibilitatea de a se înscrie în studii clinice, inclusiv terapii experimentale în cadrul studiilor de fază 1 sau de tip „basket”.	Ridicat
Radioterapie	
Se propune RT pentru controlul simptomelor (îngrijire paliativă) în boala avansată.	Ridicat

Urmărire și calitatea vieții

Urmărire

Din punct de vedere oncologic, supravegherea este importantă, deoarece detectarea precoce a recidivelor poate crește probabilitatea unui tratament curativ. Recidivele ganglionare locale sau regionale apar de obicei în termen de doi ani de la tratamentul primar. Tabelul 2 conține o schemă terapeutică sugerată.