

METAKRÓN PENISMETASTASIS RECTUM-ADENOCARCINOMÁBÓL

Küronya Zsófia¹, Bodrogi István¹, Lövey József¹, Plótár Vanda¹,
Manninger Sándor¹, Pápai Zsuzsanna²

¹Országos Onkológiai Intézet, ²Állami Egészségügyi Központ, Budapest

A szerzők a hazai irodalomban elsőként ismertetik rectum-adenocarcinomából származó metakrón izolált penismetastasis esetét. Betegüknél rectum-adenocarcinoma kuratív műtétjére került sor, mely után 4 és fél évvel észlelték a penisben metastasist. Egyéb régióban áttét kialakulását igazolni nem tudták. A penisben észlelt metastasis szövettani, immunhisztológiai vizsgálata bizonyította, hogy adenocarcinomából származik. Az elváltozás kiterjedését képalkotó vizsgálatokkal rögzítették. A kuratív megoldásként szóba jövő penectomiát betegük nem fogadta el. Foglalkoznak az elváltozás klinikumával, áttekintik a palliatív terápiára vonatkozó irodalmi adatokat. Esetükben az alkalmazott palliatív radiokemoterápiával a metastasis progresszióját nem tudták megállítani, ezért a kezelést FOLFOX kezeléssel egészítették ki; egyelőre progressziót nem észlelnek. Magyar Onkológia 53: 263–266, 2009

Kulcsszavak: rectum, adenocarcinoma, penis, metastasis

Despite of its rich vascularization and extensive circulatory communication with neighboring organs, penile metastases are rare. Even more infrequent is a penile metastasis of rectum tumors. Since the first report of rectal carcinoma with metastasis to the penis (Ehbert 1870), approximately 50 cases have been reported, most of them from the USA, the remaining from Western Europe, the Middle East and Japan. The first Hungarian case is reported now of penile metastasis of a rectal carcinoma. The case of a 65-year-old man is presented: isolated penile metastasis discovered 4.5 years after the primary rectal cancer resection. IHC tissue diagnosis and detailed clinical investigations confirmed metastatic rectal adenocarcinoma. As our patient refused penectomy and KRAS mutation was proven, FOLFIRI chemotherapy was initiated without cetuximab. This was followed by chemoradiotherapy that resulted only in transient regression. Currently the patient receives the FOLFOX regimen. At present the patient is in good performance status, without pain. The size and the number of penile metastases have not shown significant changes. According to the literature the average survival of patients with penile metastases treated with radiochemotherapy is 8 months. New chemotherapeutic modalities may improve the survival. Küronya Z, Bodrogi I, Lövey J, Plótár V, Manninger S, Pápai Z. Metachronous metastasis to the penis from carcinoma of the rectum – Case report. Hungarian Oncology 53: 263–266, 2009

Keywords: rectal adenocarcinoma, penis, metastasis, FOLFOX, FOLFIRI, KRAS, chemoradiotherapy

BEVEZETÉS

Annak ellenére, hogy a penis igen jó vérellátással rendelkezik, és több olyan szerv is elhelyezkedik környezetében, melyek malignus daganatainak gyakoriak, a penisben megjelenő metastasisok mégis igen ritkák.

Még ritkább az, amikor malignus rectumdaganat ad áttétet a penisbe. Az első esetet 1870-ben Eberth ismertette (6). Az azóta eltelt több mint száz év alatt alig félszáz az összegyűjtött esetek száma (7). Intézetünkben 65 éves betegnél észleltünk primer rectum-adenocarcinoma mellett kialakuló izolált penismetastasist, melynek palliatív kezelésére kemoterápiát, kemoirradiációt alkalmaztunk.

Hasonló esetről beszámolót a hazai irodalomban nem találtunk, ezért úgy gondoljuk, hogy esetünk ismertetése a ritkaságon túl a beteg ellátása során felmerülő szakmai nehézségek ismertetése miatt is érdeklődésre tarthat számot.

ESETISMERTETÉS

65 éves férfi beteg távolabbi kórelőzményében appendectomia és bal oldali inguinalis herniotomia szerepel.

2002 júniusában az Országos Gyógyintézeti Központ Sebészeti Osztályán kezelték, malignus rectumtumor miatt végeztek anterior resectiót.

Közlésre érkezett:
2009. július 14.

Elfogadva:
2009. augusztus 4.

Levelezési cím:
Dr. Küronya Zsófia
Országos Onkológia
Intézet
Kemoterápia „C”
és Klinikai Farmakológia
Osztály
1122 Budapest
Ráth György u. 7–9.
Telefon:
(06-1) 224-8600/3601
Fax: (06-1) 224-8620
E-mail: kuronyazsofia@
freemail.hu

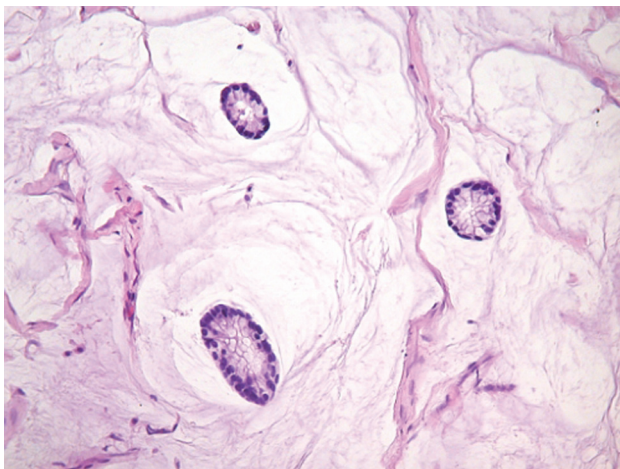
A szövettani vizsgálat kifehélyesedett, tetemes kötőszövet-képződéssel kísért, részben tubuláris járatokat formáló nyáktócsákban helyet foglaló sejtcsoportokban megjelenő daganatot mutatott, mely mélyen beszűrte a környező zsírszövetet is. A tájéki nyirokcsomókban kilencből hatban találtak áttéti tumorszövetet, melyek többnyire a nyirokcsomó állományát teljesen elfoglalták, tokjukon áttörtek. Szövettani diagnózis: adenocarcinoma partim muciparum recti, G2–G3 pT3 N2 (1. ábra).

Ennek megfelelően a beteg Mayo protokoll szerint, hat alkalommal kemoterápiás kezelésben részesült.

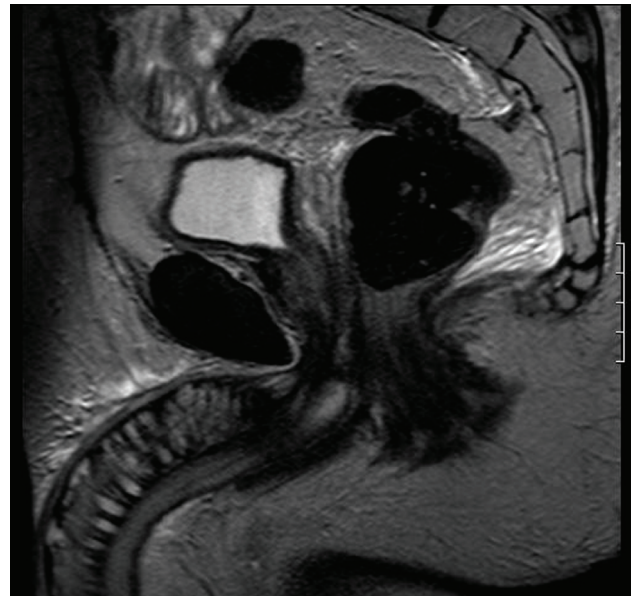
A beteg rendszeres sebészi, onkológiai ellenőrzés alatt állt. Két évig félévente, majd évente történtek ellenőrző vizsgálatok (fizikális vizsgálat, labor, hasi UH, mellkas-rtg., colonoscopia), melyek során kóros eltérést nem észleltünk.

2006 decemberében gáttáji fájdalomról számolt be, vizsgálatakor azonban kóros eltérést nem találtunk. 2–3 hónap múlva a gáttáji fájdalomon kívül egyre erősödő penisfájdalomra panaszkodott, a penis gyöki részén kb. 2 cm átmérőjű kemény képletet tapintott. Urológiai vizsgálatok azt észlelték, hogy a penis ventralisan, különösen a gyöki részén, jobb oldalon göbösen infiltrált. UH-vizsgálat során mindkét corpus cavernosumban multiplex noduláris elváltozásokat írtak le, az elváltozás jobb oldalon tömegesebbnek tűnt. Urológus konziliárius szövettani vizsgálatot javasolt. A szövettani metszetekben kötőszövetet infiltráló, mirigylumeneket képző nyáktermelés jeleit mutató tumorbeszűrődés volt megfigyelhető. PAS-reakció is igazolta a jelentős nyáktermelést. Immunhisztokémiai vizsgálatok során, CK7-ellenes antitesttel kevésbé, CK20-ellenes antitesttel jelentős pozitivitás volt látható a daganatsejtekben, mely alapján adenocarcinoma-metastasis volt igazolható.

2007. augusztus 24-én kismedencei MRI-vizsgálat történt (2. ábra), mely azt mutatta, hogy a penis mindkét corpus cavernosusa teljes hosszában infiltrált. Rectumtumor lokális recidívája, patológiás nyirokcsomó nem volt látható. PET/CT-vizsgálat is történt, annak kimutatására, hogy egyéb régióban metastasis található.



1. ábra. Mucinosus végbél-adenocarcinoma penisáttétéből származó excindatum (10×, HE)



2. ábra. T2 súlyozású sagittális MR-felvétel: a penis mindkét corpus cavernosusa teljes hosszában infiltrált

tó-e. A vizsgálat során áttétre utaló elváltozások nem voltak kimutathatók, meglepetésünkre a penis is jelentemes volt.

Kuratív megoldásként penisamputatiót indikáltunk, melyet a beteg nem fogadott el. Palliatív megoldásként 2007 szeptemberétől kemoterápiás kezelést (FOLFIRI) indítottunk, fájdalmait fentanyltablettával csillapítottuk.

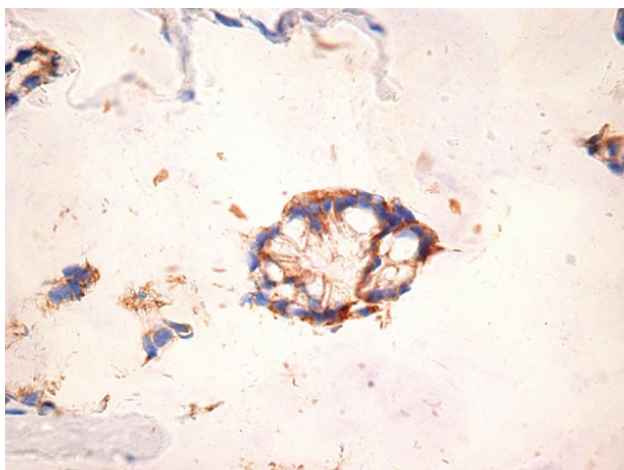
FOLFIRI kemoterápiás kezelését 2008 májusában a 12. szériánál befejeztük, mint hogy a kezelése alatt tapintható inguinalis nyirokcsomói eltűntek, a penis gyöki részén tapintható induráltság, ezzel összefüggő fájdalom teljesen megszűnt. A penisben tapintható csomók nagysága, száma nem változott.

A penisben továbbra is észlelhető metastasisok miatt felmerült a FOLFIRI kezelés cetuximabbal történő kiegészítése is. Ennek megítéléséhez a korábban vett szövettani mintából EGFR-receptor-meghatározás (3. ábra) történt, mely pozitivitást mutatott. A KRAS gén 2-es exonja mutációt mutatott, ezért további kezelését radiokemoterápiával folytattuk.

2008. augusztus 15. és szeptember 26. között a penis és az inguinalis régiók 45 Gy dózisu irradiációja történt, napi 1,8 Gy frakciókkal. Párhuzamosan 5FU terápiát alkalmaztunk a sugárterápia első és utolsó négy napján.

2008. november 26-án kontroll MRI történt, mely további progressziót nem mutatott. A beteg havonta jelentkezett ellenőrző vizsgálatokra, gyakorlatilag panaszmentes volt, bár a penis induráltsága nem változott.

2009 márciusában ismét a penis gyöki részének megfelelően jelentkező fájdalmi jelentek meg. Vizsgálatakor penis fájdalmasan, göbösen indurált, gyöki részén 2x2 átmérőjű tömött csomó tapintható. Aspirációs citológia történt, mely során az egynemű eosinophil masszában néhány kisebb sejtcsoportban, mirigyszerű elrendezésben tumorsejtek voltak láthatók. A sejt-



3. ábra. EGFR-ellenes antitesttel a daganatsejtek membranosus pozitívítást mutatnak (10×)

magokban alak- és festődésbeli különbségek észlelhetők, a kromatin rögös, a citoplazma eléggé széles. A kép megfelel adenocarcinoma-metastasisnak.

A betegnél FOLFOX kezelést indítottunk, az elmúlt 5 hónapban panaszmentes, lokális fájdalmi nincsenek, életminősége jó.

MEGBESZÉLÉS

A primer peniscarcinoma a ritka daganatok csoportjába tartozik, az urogenitális daganatok 2–5%-át alkotja. A penisben megjelenő metastasisok még ritkábbak. Általában a környező szervek primer daganataiból származnak, így az esetek 33%-ában húgyhólyagból, 30%-ban prosztatából, illetve 17%-ban vastagbél és 7%-ban vese a primer elváltozás helye (1).

1987-ben Haddad saját esetének ismertetésén túl az irodalomban fellelhető esetek alapján a szindróma klinikumát foglalta össze (7). Az ismertetett esetek több mint felét az USA-ban észlelték, a többi eset Nyugat-Európából (7) valamint a Távolsági és Közel Kelet országaiból származik.

A metastasis kialakulásában több tényezőnek tulajdonítanak jelentőséget. A legtöbb szerző a retrográd vénás utat tartja a legfontosabbnak (4). Ezt támogatja, hogy több esetben a vénákban tumorembolusokat mutattak ki. Feltételezik azt, hogy a tumorsejtek retrográd módon a pudendalis vénás plexusból a penis dorsalis vénás rendszerébe juthatnak.

A metastasis retrográd nyirokutakon történő kialakulásának is vannak támogatói. Feltételezik, hogy amikor az inguinalis vagy a hypogastricus nyirokcsonók tumormetastasis következtében obstruálódnak, a tumorsejtek retrográd úton juthatnak a penis lymphaticus útjaiba (4). Olyan eseteket is leírtak, amikor a rectumdaganat direkt terjedt a penisre (4).

A penismetastasis tünetei között a leggyakrabban előforduló az urethrakompresszió okozta vizeletelakadás. A második leggyakoribb tünet a gáttáji, ill. a penisben

megjelenő, változó intenzitású, gyakran intermittáló, máskor szinte tűrhetetlenül erős penisfájdalom. Olyan eseteket is leírtak, amelyekben a metastasis első tünete a priapismus volt. Ritkább tünetként ulceratio, inguinalis lymphadenomegalia említhető meg (7). Elkülönítő kórisme szempontjából a Peyronie-betegség, syphilis jöhet szóba (7).

A diagnózis felállításában a modern képalkotó eszközök állnak rendelkezésünkre, melyek közül az MRI-vizsgálat látszik legalkalmasabbnak, miután ezzel a módszerrel a tunica albuginea érintettsége is felismerhető (2). Természetesen az elváltozás mibenlétét szövettani vizsgálattal kell megerősíteni.

A tumor metastaticus eredetét a primer tumorra vonatkoztatható ismérvek metastasisban történő kimutatására alkalmas szövettani, immunhisztológiai vizsgálatok igazolhatják. A tumormarkerek is (CEA, PSA) segíthetnek a primer tumor verifikációjában.

Az irodalmi adatok alapján a rectumtumor és a penisben kialakult metastasis megjelenése között eltelt idő 14 nap–9 év, átlagosan 20 hónap (2). Esetünkben a rectumdaganat műtétje után 4,5 évvel jelent meg úgy a penisben metastasis, hogy más lokalizációban áttétet kimutatni nem tudtunk.

Elkülönítő kórisme szempontjából, figyelembe véve a rectumtumor műtétjétől eltelt időt, egyéb szerv tumorából származó metastasis lehetősége is felmerülhetett volna. Irodalmi adatok szerint elsősorban a húgyhólyag- ill. prostatatumor lehetőségével lehetett volna számolni, ezekre vonatkozó tünet, laboratóriumi, ill. képalkotó vizsgálattal kimutatható eltérés azonban sem az áttét kimutatásakor, sem az azóta eltelt időben nem volt. A rectumdaganattal való összefüggést a szövettani vizsgálat sugallta (nyáktermelő tumor) illetve az immunhisztokémiai vizsgálat megerősítette (jelentős CK20-pozitivitás).

A prognózis a metastasis kiterjedésétől függ. Amennyiben a sebészi excízió elvégezhető, a túlélés akár 9 év is lehet. A kuratív megoldásként szóba jövő penectomiát a betegek többsége nem vállalja, így a kezelés általában csak palliatív, mellyel a daganat stabilizálható, a kialakult fájdalom mérsékelhető.

A betegség kezelése az alacsony betegszám miatt nem egységes. A kezelést meghatározza a metastasisok száma, nagysága, kiterjedtsége, a beteg általános állapota. Kezelési lehetőségek a sugárterápia, kemoterápia és a fent említett, akár kuratív jellegű sebészeti beavatkozás, a penectomia. A diagnózistól felállított átlagos túlélés mindhárom beavatkozást figyelembe véve 3–18 hónap (10). Az irodalmi adatok alapján a leginkább alkalmazott terápia a radiokemoterápia, mellyel az átlagos túlélés 8 hónap (1, 3, 11). 2007-es esetismertetésben radiokemoterápiát követően FOLFOX kezelést alkalmaztak, ebben az esetben a penismetastasis szinkron jelentkezett a rectumtumorról, multiplex hepaticus metastasissal (5). Kítai és mtsai priapismusos, metastasist okozó rectumcarcinomás betegüket szintén FOLFOX-szal kezelték. Bár azt tapasztalták, hogy

a rectumcarcinoma kiterjedésében nem változott, a priapismus jelentősen mérséklődött (9).

Ketata és munkatársai (8) által ismertetett betegnél a rectumcarcinomát 59 éves korában diagnosztizálták. 18 évvel később multiplex pulmonalis metastasis miatt FOLFOX kezelést indítottak, majd progresszió miatt másodvonalban cetuximab-FOLFIRI kezelésre váltottak, melyre regressziót észleltek. Primer rectumtumort követően 26 évre (a pulmonalis metastasis megjelenésétől 8 évre), penisben verifikálták a primer adenocarcinoma metastasisát 2 elváltozásban. A beteg kezelését cetuximab-FOLFIRI kezeléssel folytatták.

Betegünknel kuratív megoldásként a penis amputációja jött szóba, melyet, akárcsak a betegek többsége, elutasított. FOLFIRI, majd radiokemoterápia mellett panaszmentessé vált, azonban a metastasis kiterjedése a penisben gyakorlatilag nem változott. Jelenleg FOLFOX kezelésben részesül. A betegség kezelésének megkezdésétől 21 hónap telt el, távoli áttétje továbbra sincs, életminősége jó.

IRODALOM

1. Al-Mashat F, Sibiany A, Rakha S, Olumide F. Penile metastasis from rectal carcinoma. *Saudi Med J* 4:379–381, 2000
2. Andresen R, Wegner HEH, Dieberg G. Penile metastasis of sigmoid carcinoma: comparative analysis of different imaging modalities. *Br J Urol* 79:477–478, 1997
3. Appu S, Lawrentschuk N, Russel JM, Bright NF. Metachronous metastasis to the penis from carcinoma of the rectum. *Int J Urol* 13:659–661, 2006
4. Cherian J, Rajan S, Thwaini A, et al. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol* 3:33, 2006
5. Chung TS, Chang HJ, Kim DY, et al. Synchronous penile metastasis from a rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 23:333–334, 2008
6. Eberth CJ. Krebsmetastasen den corpus cavernosum penis. *Virchow's Arch Path Anat* 74:145, 1870
7. Haddad FS, Rao K, Manne MD. Involvement of the penis by rectocolic adenocarcinoma. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 30:123–129, 1987
8. Ketata S, Boulaire JL, Soulimane B, Bargain A. Metachronous metastasis to the penis from a rectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 9:657–659, 2007
9. Kitai Y, Takahashi H, Goto A, et al. Chemotherapeutic treatment of priapism in metastatic rectal cancer. *Case Rep Gastroenterol* 2:505–508, 2008
10. Murhekar KM, Majhi U, Mahajan V, Satheesan B. Penile metastasis from rectal carcinoma. *Indian J Cancer* 4:155–156, 2007
11. Tan BK, Nyam DC, Ho YH. Carcinoma of the rectum with a single penile metastasis. *Singapore Med J* 43:9–40, 2002