A.G.E.O.

Corso di Aggiornamento in GINECOLOGIA e OSTETRICIA

Bologna, 29-30 Settembre 2017

Il partner maschile: Diagnosi e Terapia della PeIN

Dott. Gaetano Bandieramonte
gaetano.bandieramonte@yahoo.it

Già Dirigente medico, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Diagnosi e Terapia della PeIN

Patol. infettive virali :

HPVi Subclinica e Clinica

Patol. Displastica :

PeIN I,II,III

(sinonimi: PIN, CIS, Tis)

Aspetti clinici

- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Patologie della superficie del pene: DIAGNOSI

PENISCOPIA

Anni '80: completa l'esame clinico superf. glande, solco, prepuzio, asta, frenulo, meato uretrale.
Realizzata con ingrandimento 6-12 X (colposcopio o lente) e con acido acetico in soluzione al 5%, per 2 min.

INDICAZIONI

1. Diagnosi precoce e diagnosi differenziale
2. Scelta sede biopsia mirata
3. Aiuto indicazione terapeutica (chirurgia primaria o medica pre-chirurgia)
4. Definiz. intraoperatoria bordi lesione
5. Valutaz. postoperatoria e follow-up

***LIMITI*: non sempre aiuto decisivo, mancano precisi criteri diagnostici**

- **difficoltà legata allo spessore epiteliale e poco accurata nell'identificaz. invasività iniziale**

Complementari alla peniscopia: Meatoscopia, Uretroscopia

CLASSIFICAZIONE PENISCOPICA TRADIZIONALE

Elementi distintivi: Colore, Vascolarizzazione, Superficie
Uno stesso aspetto può rappresentare CIS o ca. (iniz.) invas.

- **Les. Rosse: Queyrat, Paget genitale** **(DD: eczema, balaniti acute, psoriasi, altre dermatosi)**
- **Les. Bianche: evoluz. Cherat. dell'epitelio** **(DD: HPVi clinica, lichen sclerosus, ca. verrucoso)**
- **Les. Brune: M.Bowen, Bowenoid Papul., M.Kaposi** **(DD: HPVi, lentigo, iperpigm. fisiolog.)**

NUOVA CLASSIFICAZIONE: aggiunge "spessore" e distingue les. displastica. e neoplast. iniz.
(Bandieramonte G., DePalo G. et al., Eur. Urol., 2008)

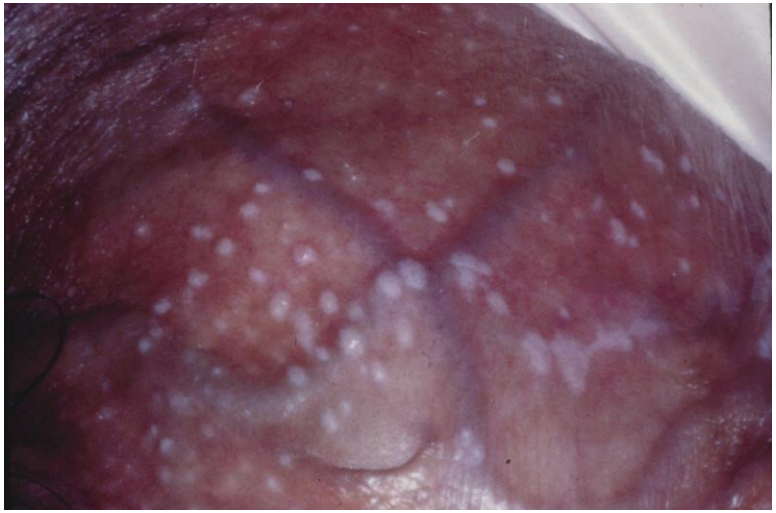
- **Type R: Red lesion, flat or slightly risen, abnormal vascular patterns & sharp borders**
- **Type W: White-grey lesion, slightly elevated, and sharp borders**
- **Type C: Cupuliform, warty like, plurifocal**
- **Type E: Exophytic plaque, with or without ulceration**

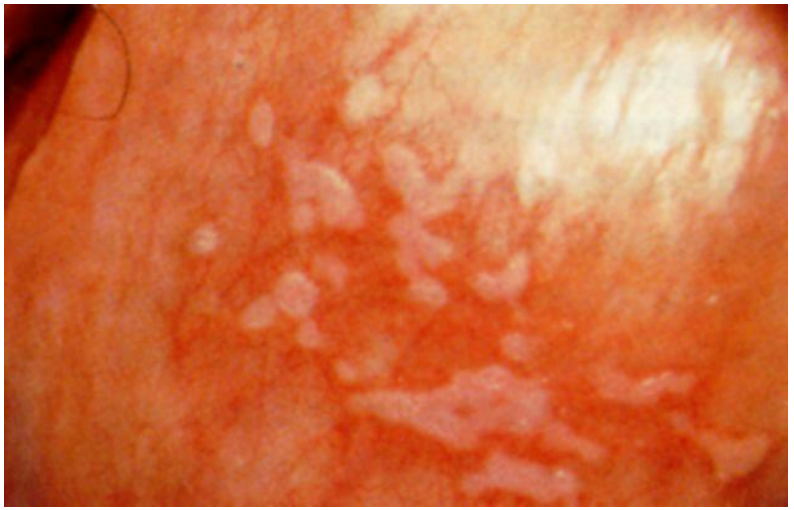
BIOPSIA

-Per conferma istologica del sospetto diagnostico;
-Per informazioni sulla patologia (gravità, estensione, possibili terapie) e possibile decorso (prognosi).
-Eseguita con pinza apposita, previa infiltr. di sol. anestetica (lidocaina 2%), o applic. di crema anestetica (Emla).
-Il tessuto prelevato, immesso in formalina, viene inviato in laboratorio per la preparazione e l'analisi.

Patologie infettive virali: HPVi subclinica

Quadri peniscopici di HPVi SUBCLINICA maculare del prepuzio

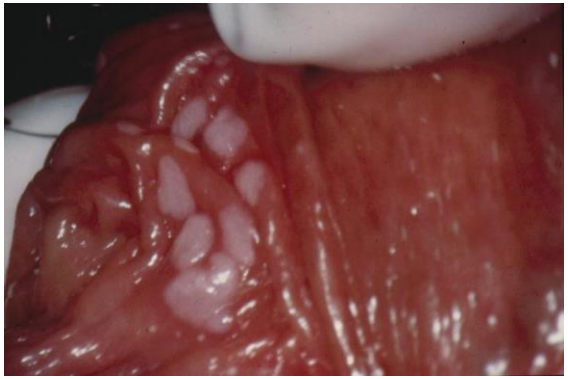


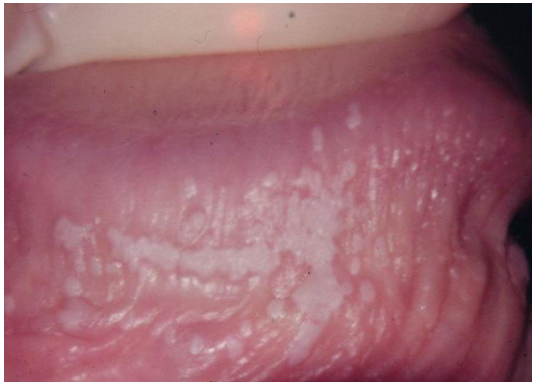


HPVi SUBCLINICA maculare del meato uretrale

Patologie infettive virali: HPVi clinica

Quadri peniscopici di HPVi CLINICA (papulare):

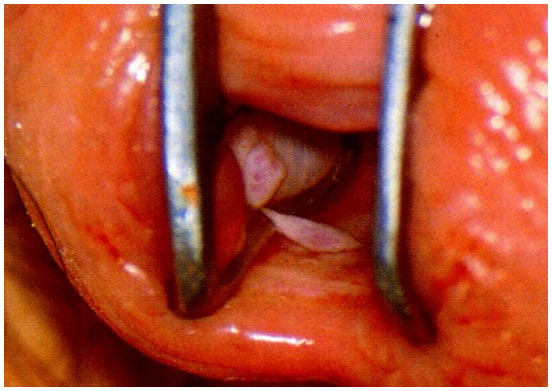




Condiloma leucoplasico

Condiloma gigante, Buschke-Lowenstein

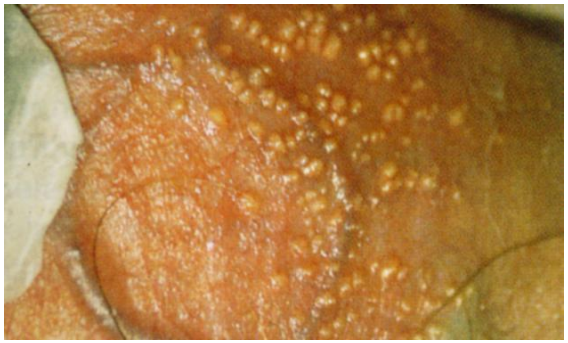
Condiloma del canale uretrale anteriore

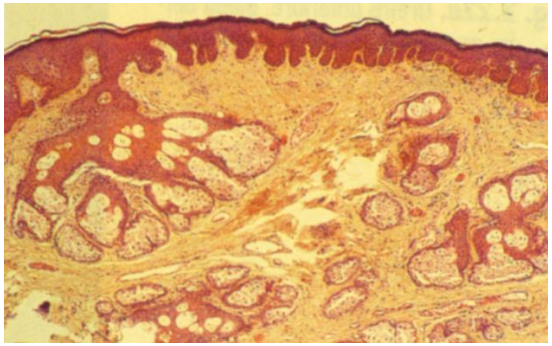


Patologie infettive virali:
HPVi, Diagnosi Differenziale

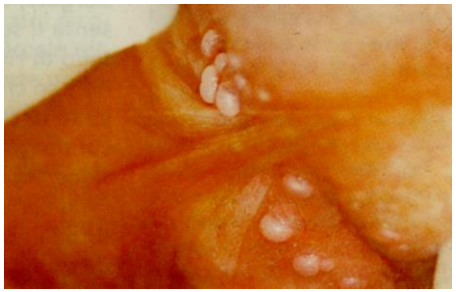
Balanite erpetica

Granuli di Fordyce: ammassi di papule di materiale sebaceo, prepuzio ventrale





Papille fisiologiche corona e frenulo



HPVi corona

Correlazione fra HPVi, CIS e CA. Invas.

Il DNA dell'HPV è stato identificato nel :

- **70 - 100% dei pazienti portatori di PIN**
- **40 - 50% dei pazienti con ca invasivo**

HPV 16 (e 18) sono responsabili di :

- **70% dei Ca. della cervice, della vagina e dell'ano.**
- **40% dei Ca. della vulva, del pene e dell'orofaringe**

NB : La prognosi del Ca. del pene da HPV è meno grave (sopravvivenza a 5 anni: 93% vs 78%, Lont 2006)

Tabella 8.5. – Riassunto degli studi sul ritrovamento del DNA HPV 16 e 18 nelle displasie peniene.

AUTORI	*IDENTIFICAZ.*	*ISTOLOGIA*	*DNA HPV*			*N° tot. (%)*
			16	*18*	*altri*	
Barrasso (1987)	SB	PIN/*in situ*	10	0	?	10/13 (77)
Demeter (1993)	SB	PIN/*in situ*	12	-	-	12/13 (92)
Masih (1993)	ISH	PIN/*in situ*	2	0	1	5/8 (63)
Aynaud (1994)	SB	PIN/*in situ*	33*	5*	25	35/59 (60)
Cupp (1995)	PCR	PIN/*in situ*	20*	2*	2	21/25 (84)

* = Doppia infezione
SB: Southern Blot; ISH: Ibridazione *in situ;* PCR: Polymerase Chain Reaction.

Patologia displastica: Problema Diagnostico

Terminologia

Cambiata per le conoscenze di eziologia (HPV16) e patologia:
PIN (Penile Intraepithelial Neoplasia, analogia con VIN), sinonimi Pein, CIS, Tis
Comprende: E. Queyrat, M. Bowen, Papulosi Bowenoide

ETEROGENEITA'

- **Varietà morfolog. (polimorfismo): Papulare, Paracheratotica**
- **Varietà cromatiche: Rossa (55%), bianca (30%), pigment. (15%)**
- **Focalità: Unifocale, multifocale, confluente**
- **Localizzazione: Glande, solco, prepuzio, multifocale**
- **Delimitaz. confini della lesione: Incostante**

- **Differenziaz. tipo di lesione:**
  - **PIN 1-2 (basso grado) HPV correlata**
  - **PIN 3 (alto grado) Variabile età, correlaz. HPVi, ed evoluzione**

- **Rischio canceriz. *(precancerosi o precursori del carcinoma)***
  - **Basso: Corno cutaneo**
  - **Medio: Balanite xerotica obliterans (lichen sclerosus et atroficus)**
  - **Alto: PIN-CIS (E. Queyrat, M. Bowen, Papulosi Bowenoide, M. Paget**

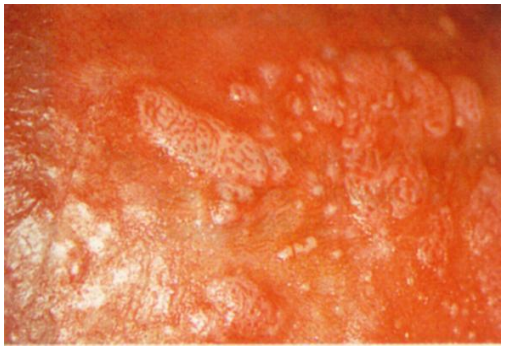
- **Istologia:**
  - **40% Assoc. con HPVi (Parkin, 2006) e Ca Invas.**
  - **20% discord. tra esame bioptico e definitivo**
  - **Non univoca identificaz. dell'invasività iniziale**

Patologia displastica: PIN1-2-3

PIN 1

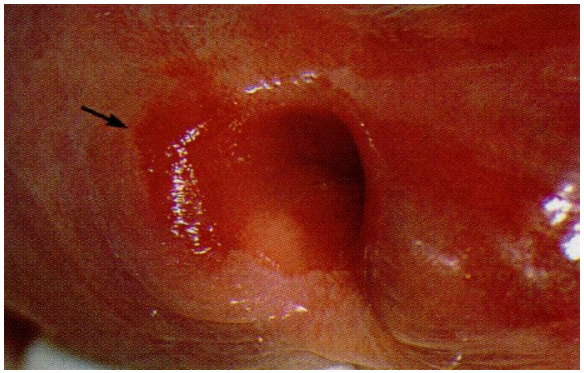
PIN2, peniscopic Type R, pre ac acetico

PIN2, peniscopic Type R post ac. acetico, aspetto sinusoidale dei vasi

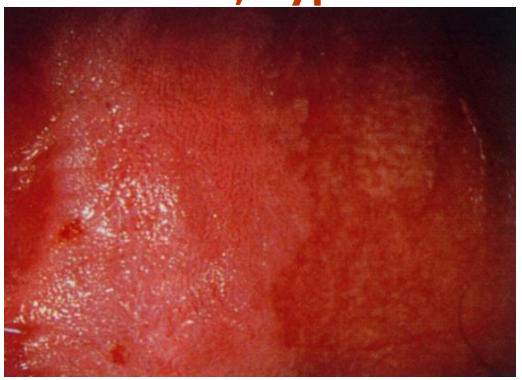


PIN3, Type R

PIN 3, Type R



PIN 3, Type R



Patologia displastica: PIN3

PIN3, Peniscopic Type W

PIN 3, pre e post ac. acetico 5%

CIS: M. di Paget

PIN 3, bruna

DD: M. Di Kaposi

DD: Lentigo peniena

INDICAZIONI TERAPEUTICHE GENERALI

Obiettivi: Diagnosi, Controllo lesione, Risoluz. sintomi, Preserv. qualità di vita
•Scelta metodiche disponibili: distruttive (senza istologia dell'intera lesione, non consentono giudizio sicuro su completezza del trattamento) ed escissionali.

HPVi: Ter. farmacol. topica: Imiquimod (aldara), 5-FU,
Chir. distruttiva: Laser CO2 (vaporiz.), DTC, crio (obsoleti)
Chir. Esciss. laser CO2 in peniscopia (Leep se lesioni limitate)
Ter. Combinata
A. fisica + farm. sequenz. : casi poco responsivi (persist. in sede tratt.)
B. fisica + farm. adiuvante : consolidamento, prevenz. recidive
C. farm. neoadiuvante + fisica riduttiva : per lesioni molto estese

PIN-CIS, TIS *Chir. Esciss. laser CO2 in peniscopia* **(Linee Guida Ital. ed Eur.)**
"La chirurgia Laser CO 2 o Nd: Yag è superiore alla chir. di Mohs,
alla ter. Fotodinamica, e alle terapie topiche (imiquimod, 5Fu)"
Ca. T1 N0 G1, prepuzio: escissione radicale (circoncisione)
Ca. T1 N0, iniz. invas glande e solco, senza estens. spazi linf., profondità invas. < 1.0 mm, indipendentem. dal diametro :
Chir. Esciss. laser CO2 in peniscopia

Terapia *farmacologica topica:* HPVi e CIS

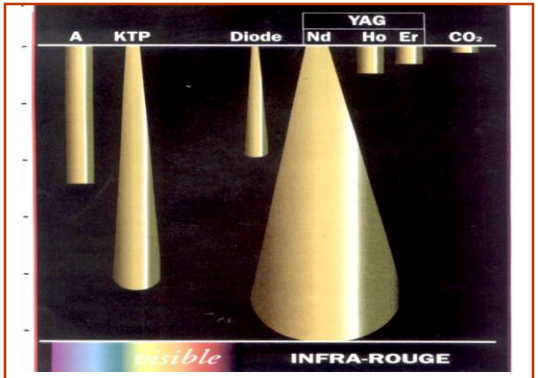
Imiquimod

Immunomodulatore, a scopo terapeutico riduttivo o complementare, in forma di crema al 5%. In campo maschile, è stato somministrato alla dose di 3 applicazioni alla settimana per la condilomatosi estesa del pene (Cortes, 2007), e per la neoplasia intraepiteliale (Kaspari, 2002; Dirschka, 2006; Taliaferro, 2008).
Con la somministrazione giornaliera per lesioni multifocali sono segnalate reazioni cutanee quali erosioni, edema, bruciore e prurito del glande.

5-FU (Fluorouracile)

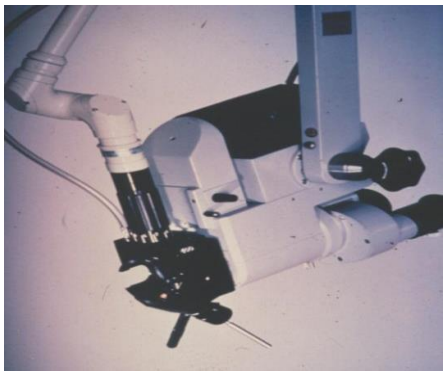
Chemioterapico antiblastico, classe antimetaboliti. Inizialmente usato negli anni '60 alla concentrazione del 20% nel trattamento del VAIN, fu abbandonato a causa della severa tossicità; poi reintrodotto sotto forma di unguento al 5%, per il trattamento della infezione da HPV e del CIS.
Per l'effetto citotossico selettivo limitato all'epitelio patologico, il 5-FU è indicato per lesioni superficiali genitali maschili e femminili.
E' dotato di lieve tossicità locale (eritema, edema, bruciore, dolore, disuria) ma non tossicità sistemica dato che l'assorbimento è trascurabile (6%).

Chirurgia Laser CO2, generalità



CO_2 Laser

-Scarsa penetraz. nei tessuti per elevato assorb. da parte H2O
-Preciso controllo chirurgico per fini incisioni



Association with operating microscope for
-Lesion borders identif.
-Stability & micromanip.
-Surgical plane selection

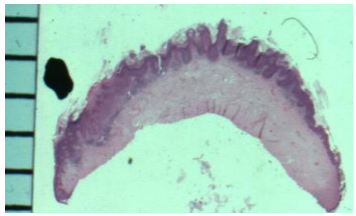
Rules of application:

• Anaesthesia	Topical + sublesional
• Instruments	CO2 Laser + operat. microscope
• Accessories	Micromanipulator, retractor
• Safety measur.	suction device, eye protection
• Field magnific.	6 - 12 x
• Focal distance	250-300 mm
• Spot ∅	0.5 - 2 mm
• Power out-put	10 - 25 W
• Beam emission	CW and pulsed (0,05 sec)
• Surface excis.	Partial or Total (Glans, sulcus, meat. &uret.canal involv.<0.5 cm)
• Depth excis.	1-2.5 mm (spongy layer)

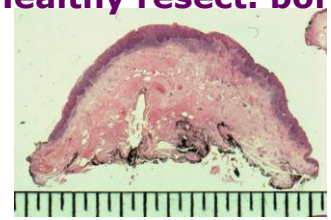
Advantages of excision vs destruction:

- Operatory specimen for pathologic exam.
- Constant plane of tissue removal
- Lymphatic and vessel sealing in healthy tissue
- Avoiding smoke problems of cancer tissue evaporation

Tumor invasion



Healthy resect. borders



Indicazioni generali all'impiego della Microchirurgia Laser CO2

Procedure	*Types of lesion*
-Destructive	-HPVi, subclinical, clinical
*-Excisional**	-HPVi, Clinical -Leucoplasia, PIN-CIS-Tis -Doubtful pigmented lesion -Early invas. SCC (init. & superf)
	-Frenulum brevis -Phymosis -Liches sclerosus (BXO) -Kaposi sa.
-Coagulative	-Angioma/Lymphangioma

Cure postoperatorie (x 20-30 gg)

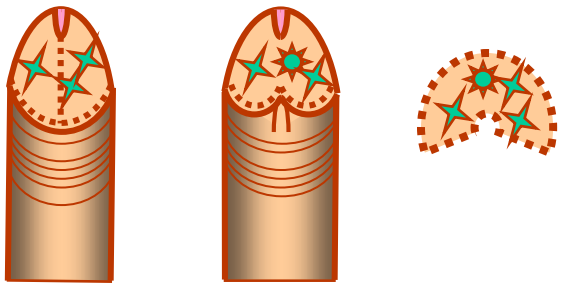
-lavaggi con antisettici (Betadine)
-gel anestetico (Luan)
-garze grasse
-analgesici e antiflogistici per os
-astensione dai rapporti sessuali
-guarigione per 2a intenzione
-primo ctr 1 mese dall'intervento

* Excision under peniscopic control

Surface Partial: for small lesion of Glans, Sulcus, Meatus & distal Urethr. Canal

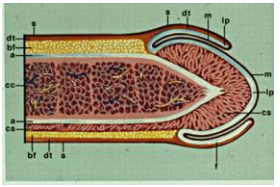
(when urethral canal is involved > 0.5 cm, resection followed by urethroscopy and ND:Yag laser treatment may be indicated)

Surface Total: for plurifocal or confluent dysplastic areas or Primary cancer involving more than half the circumference of the organ



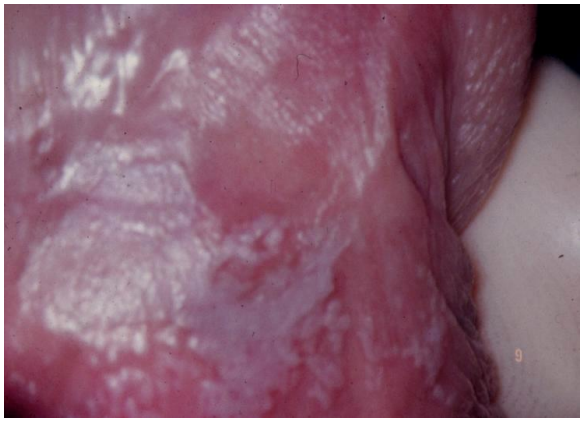
Depth (1-2,5 mm, lamina propria, up to the spongy layer)

Tegumenti Glande : cute/mucosa /Corion /lamina propria (albuginea sottile, raggiata) / Corpo spongioso (Manca dartos e fascia di Buck)

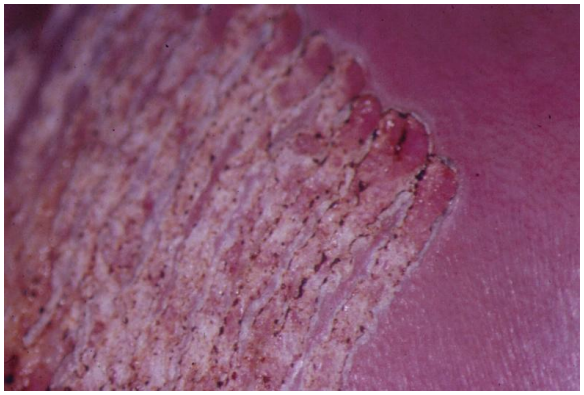


Microchirurgia Laser CO2 (sotto controllo peniscopico) DISTRUTTIVA per HPVi subclinica

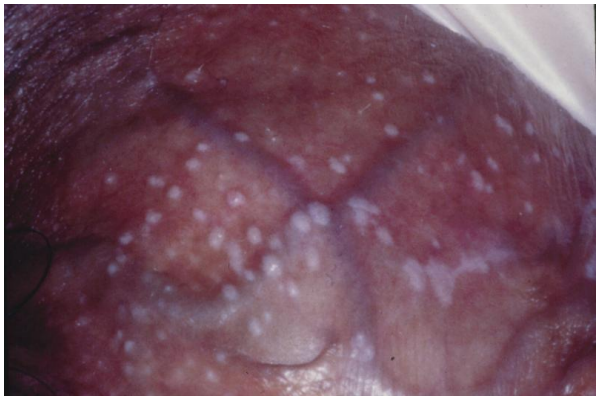
Subclinical macular HPVi of the prepuce



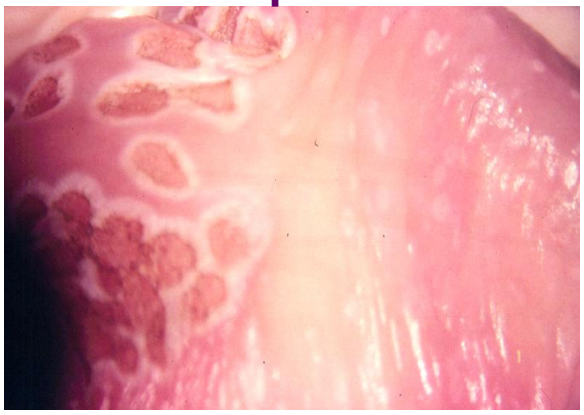
After Laser abrasion at minimal depth



Subclinical micropapular HPVi of the prepuce

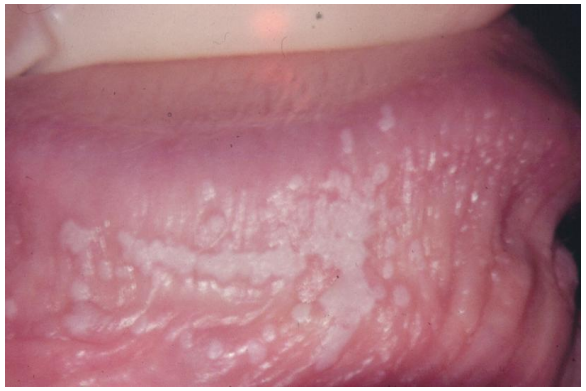


After Focal Laser vaporization



Microchirurgia Laser CO2 (sotto controllo peniscopico) ESCISSIONALE per HPVi clinica

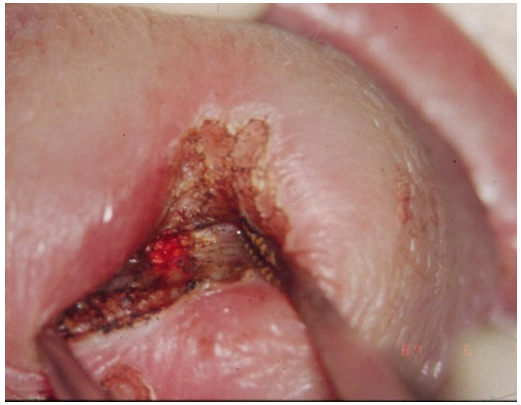
Clinical HPVi of the Sulcus and preputial area



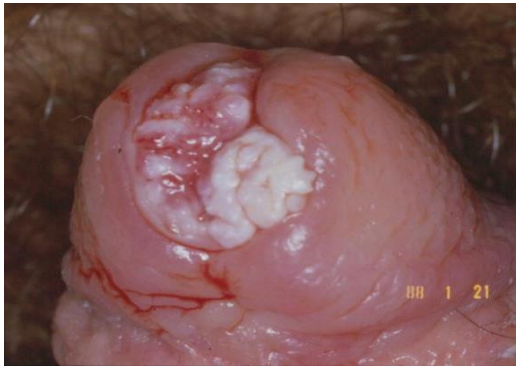
After Laser excision

Clinical HPVi of the distal urethral canal

After Laser excision

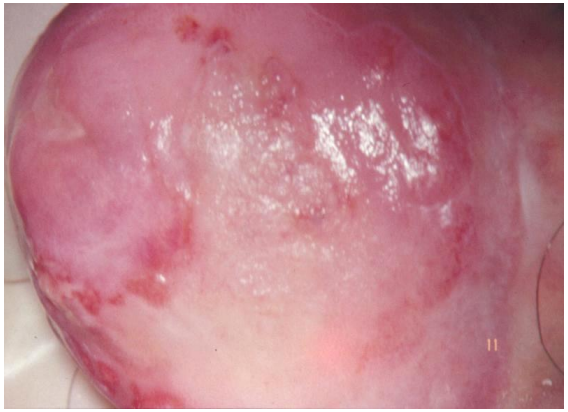
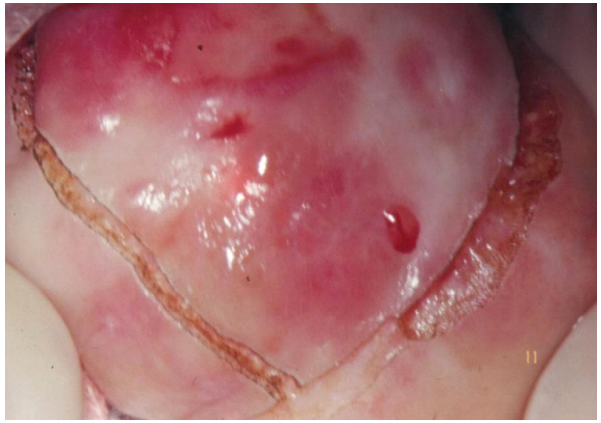


HPVi clinica, glande e canale uretrale distale: indicazione all'escissione con CO2 laser, seguito da uretroscopia e ND:Yag laser in fibra ottica



Microchirurgia Laser CO2 (sotto controllo peniscopico) ESCISSIONALE per PIN - CIS

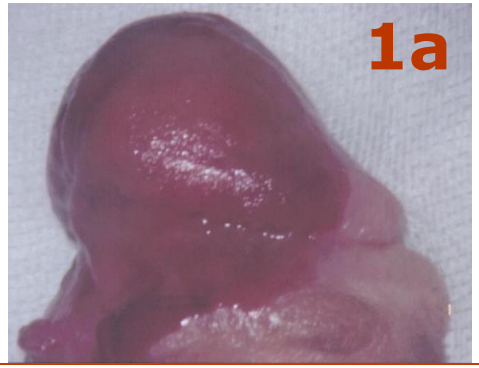
PIN3 of glans & sulcus, partial surface excision

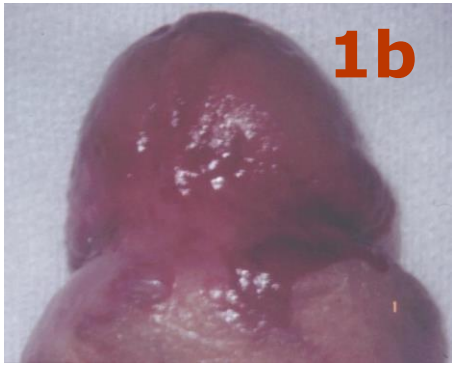



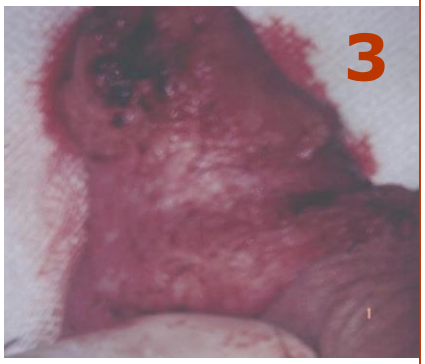
CIS of the glans dorsal area with Hypercheratosis (Type W) Partial (subtotal) surface excision

Microchirurgia Laser CO2 (sotto controllo peniscopico) ESCISSIONALE per Ca. Iniz Invas.

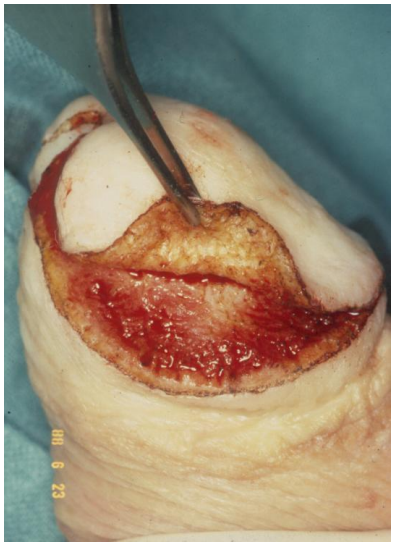
Total surface excis., Init. Invas. SCC (Type R) of glans & sulcus

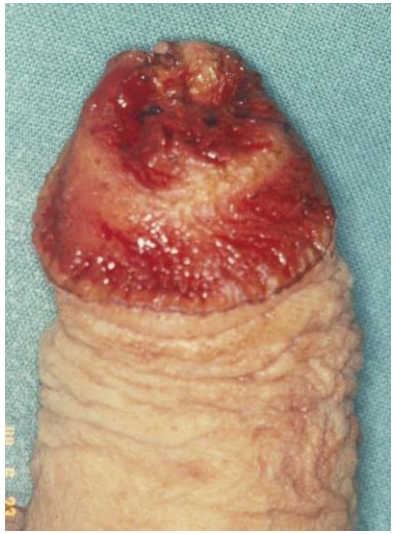






Total surface excis., Init. Invas. SCC (Type W) of glans & sulcus





Peniscopically controlled laser excision (PCLE) for Conservative Treatment of *in situ* and T1 penile Carcinoma. Results of 193 pts. (INT-MI, 1981-2002)

EUROPEAN UROLOGY 54 (2008) 875–884

Istol.group	N. pts	Follow-up Median (Range)	NED	Recurrences As PIN, as inv.SCC	% rec.	Amput. (uret.ext)
CIS	92	57 (12-212)	81	10 1	12	1
Init. Inv. SCC	67	67 (12-214)	57	6 4	15	3
Superf. SCC (VBM)	34	100 (12-234)	27	- 7	21	3
Total	193	60 (12-234)	165	28*	15	7 (4 %)

- Resez. tot. superf. glande: 98 (47 circoncis. assoc. per estens. prepuz.)
- Resez. parz. superf. glande: 95 (32 circoncis. assoc. per estens. prepuz.)
- Procedure in Day Hosp.: 98%
- Riepiteliz. per seconda intenzione: media 6 sett., senza retrazioni cicatriz.
- Emorragia, dolore, infezioni postoperatorie trascurabili
- Attività sessuale non condizionata dall'intervento
- Follow-Up bimestr. 1° anno, in seguito tre volte l'anno
- *21 recid. locali ritrattate con Laser, 7 amput. per estens. uretr., 4 LAD (N+)

EUROPEAN UROLOGY 54 (2008) 875–884

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

European Association of Urology

Penile Cancer

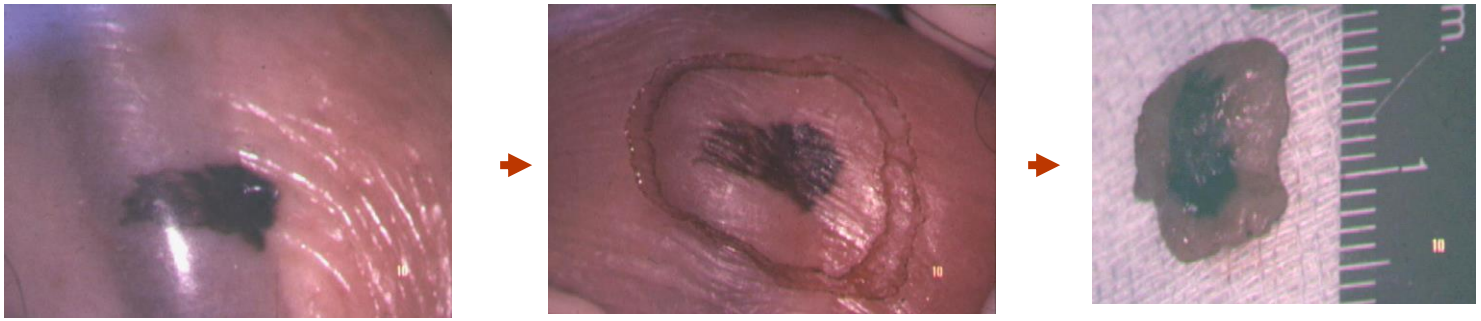
Peniscopically Controlled CO_2 Laser Excision for Conservative Treatment of In Situ and T1 Penile Carcinoma: Report on 224 Patients

Gaetano Bandieramonte[a], *Maurizio Colecchia*[b], *Luigi Mariani*[c,*], *Salvatore Lo Vullo*[c], *Giorgio Pizzocaro*[d], *Luigi Piva*[d], *Nicola Nicolai*[d], *Roberto Salvioni*[d], *Valentina Lezzi*[e], *Bernardina Stefanon*[e], *Giuseppe De Palo*[e]

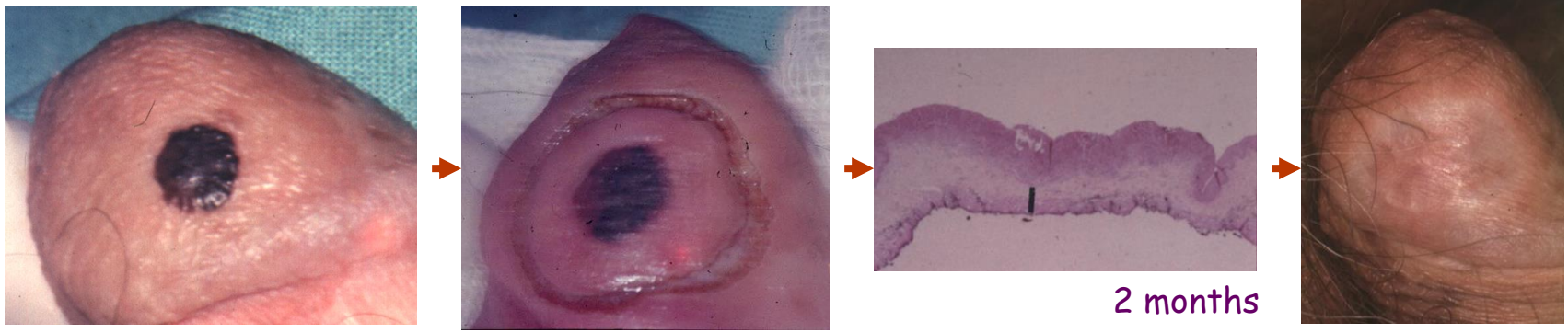
[a] *Department of Surgery, Day Surgery Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*
[b] *Department of Pathology and Cytopathology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*
[c] *Unit of Medical Statistics and Biometry, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*
[d] *Department of Surgery, Unit of Urology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*
[e] *Department of Preventive and Predictive Medicine, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*

Microchirurgia Laser CO2 (sotto controllo peniscopico) ESCISSIONALE per Lesioni Pigmentate

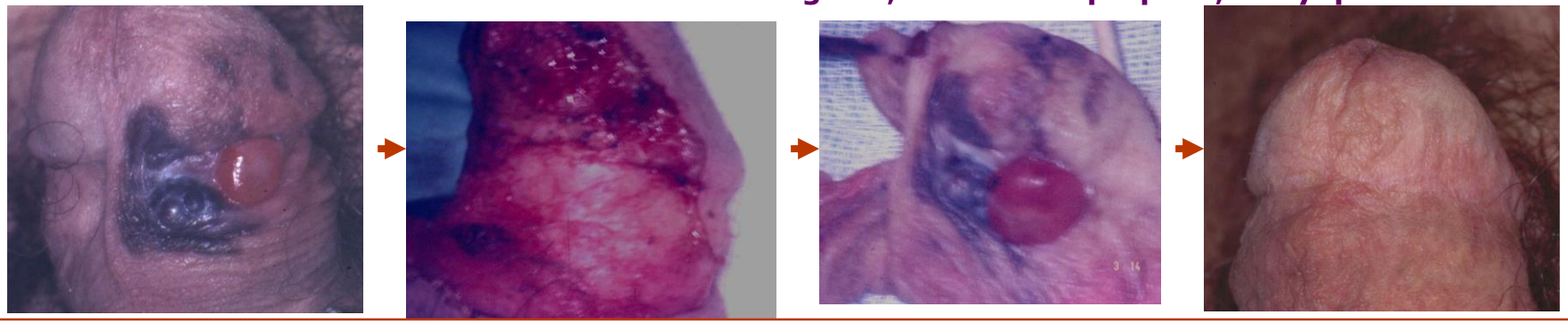
Peniscopically controlled laser excision (PCLE) for Nevoid lentigo (melanosis) of the sulcus



PCLE for *In situ* melanoma of the glans, 53 y pt



PCLE for Invas. melanoma of the glans, sulcus and prepuce, 45 y pt



Conclusioni

HPVi, CIS e carcinoma "early" del pene rappresentano un'area problematica per il dermatologo, l'urologo, l'oncologo, e il ginecologo che esegue il controllo partner.

I SUCCESSI dipendono da:
conoscenze del clinico,
scelta del trattamento adatto alla situazione particolare,
selettività del piano di rimozione della lesione

La CHIRURGIA LASER presenta SVANTAGGI quali:
Costo strumentazione e microscopio operatorio
Curva apprendimento tecnica, manutenzione e misure di sicurezza
I relativi VANTAGGI sono rappresentati da:
Escissione sotto guida microscopica, selezione del piano chirurgico
Controllo emostasi, migliore visualiz. confini tessuto sano-patologico
Ridotti costi di degenza, Decorso post-operatorio autogestito
Trattam. conservativo efficace per lesioni pre-neopl.e neopl. iniz.
Risultati anatomici, cosmetici e funzionali ottimali

Gli INSUCCESSI dipendono da:
la mancata completezza in sede d'intervento,
persistenza in sede adiacente di malattia in forma latente,
reinfezione (dal partner), depressione immunitaria

Le difficoltà in diagnosi e trattamento (ter. medica impropria, under & over-treatment), e personalizzazione nella gestione ne consigliano il riferimento a strutture con specifica esperienza.

Diagnosi e Terapia della PeIN

grazie

Dott. Gaetano Bandieramonte
gaetano.bandieramonte@yahoo.it
Cell 335 477 472