

H. Schneider, *L. Sokol, L. Valanský,
M. Bača, V. Nagy

Urologická klinika, FNsP, Košice
*Oddelenie patológie, FNsP, Košice

Vedúci urologickej kliniky: doc. L. Valanský, PhD.
Vedúci oddelenia patológie:
primár MUDr. L. Sokol

VERUKÓZNY KARCINÓM PENISU - ZRIEDKAVÝ VARIANT DLAŽDICOVOBUNKOVÉHO KARCINÓMU

Klíčové slová:

Verukózný karcinóm penisu
Gigantické kondylomy Buschke-Löwenstein
Humánny papilomavírus

Súhrn:

Verukózný karcinóm penisu je variantom dlaždicovobunkového karcinómu penisu. Za obdobie 15 rokov sa autori stretli s prvým prípadom verukózneho karcinómu penisu. Jeho jedinečná histomorfologická charakteristika a osobitné správanie ich viedlo k pripomenutiu tejto pomerne zriedkavej klinicko-patologickej jednotky. V článku sa zaoberajú postavením verukózneho karcinómu penisu v spektre skvamózných proliferácií anogenitálnej oblasti, stále kontroverznému vzťahu verukózneho karcinómu penisu s gigantickými kondylomami Buschke-Löwenstein, klinickými zvláštnosťami, diagnostikou a liečebnými možnosťami.

KEY WORDS:

Verrucous carcinoma of the penis
Gigantic condyloma of Buschke-Löwenstein
Human papillomavirus

SUMMARY:

VERRUCOUS CARCINOMA OF THE PENIS
- RARE VARIANT OF SQUAMMOUS CELL CARCINOMA

Verrucous carcinoma of the penis is uncommon variant of squamous cell carcinoma of the penis. During the last fifteen years authors have seen just one case of it. Because of its unique histomorphologic characteristic and behavioral peculiarities they have decided to remind this relatively rare clinico-pathologic entity. In the article they deal with its place in the spectrum of squamous proliferations of the anogenital region, still controversial relation of verrucous carcinoma of the penis to gigantic condyloma of Buschke-Löwenstein, clinical strangeness and possibilities of the diagnosis and therapy.

ÚVOD:

Verukózný karcinóm penisu je zriedkavý variant dlaždicovobunkového karcinómu penisu, ktorého incidencia medzi nádormi penisu je 3 - 15 % (1, 2, 3). Najdôležitejšou klinickou vlastnosťou verukózneho karcinómu penisu je, že nemetastázuje. Touto vlastnosťou sa zásadne odlišuje od agresívneho správania invazívneho skvamózneho karcinómu. Ďalšími charakteristickými vlastnosťami sú postupná lokálna invázia expanzívneho charakteru s deštrukciou okolitých tkanív a častá refrakternosť na konzervatívnu chirurgickú liečbu s lokálnymi recidívami. Lokálna deštrukcia s malformáciou orgánu a častý neúspech konzervatívnej chirurgie

sú dôvodom pre radikálnejšie postupy vo forme parciálnej, alebo totálnej amputácie penisu. Päťročné prežívanie pacientov s verukóznym karcinómom penisu je takmer 100 %, oproti 50 - 60 % (4) u invazívneho dlaždicovobunkového karcinómu penisu vo všetkých štádiách.

KLINICKÉ POZOROVANIE:

Na urologickú kliniku v Košiciach bol prijatý 67 ročný pacient 8 rokov po cirkumcízii pre verukózný karcinóm penisu s rekurenčiou ochorenia v oblasti glansu. Bezpríznakové obdobie po cir-

kumcízii trvalo približne tri roky. Po tomto období pacient pozoroval opätovný vznik ochorenia. Kvôli pocitu hanby sa pacient vyhýbal ďalšej lekárskej návšteve. Postupujúci rast a napokon aj objemnosť tumoru a bolesť, ktorá sa objavovala pri kontakte tumoru s odevom, boli bezprostrednou príčinou návštevy urológa. Pri objektívnom vyšetrení sme zistili rozsiahlu tumoróznú masu, ktorá spotrebovala celý glans a distálnu tretinu penisu. V inguinách boli palpačne prítomné zväčšené, nebolestivé lymfatické uzliny veľkosti až do 3 - 4 cm. Povrch nádoru bol krehký, miestami s prekrvácanými ragádami, nekrotickými okrskami a záhybmi, v ktorých sa udržiavala infekcia. Charakteristický karfiolovitý vzhľad nádoru pripomínal invazívny skvamózny karcinóm s hrubším bradavičnatým povrchom. Výter z povrchu tumoru na bakteriologické vyšetrenie odhalil prítomnosť streptococcus beta-hemolyticus typu B a staphylococcus aureus s citlivosťou na amoxicilín. Z laboratórnych vyšetrení BWR bola negatívna. Vzhľadom na rozsiahlu deštrukciu orgánu, bez možnosti akejkoľvek konzervatívnej chirurgie sme sa rozhodli pre parciálnu amputáciu penisu tak, aby pacient mohol močiť postojáčky. Operácia bola vykonaná niekoľko dní po celkovej antibiotickej liečbe. Záver histologickeho vyšetrenia bol verukózný karcinóm.

Verukózný karcinóm penisu - makropreparát: obr. 1

- celková dĺžka amputovanej časti penisu bola 75 mm. Glans penis bol úplne malformovaný rozsiahlou tumoróznou masou karfiolovitého vzhľadu s celkovým rozsahom 55 x 25 mm, do výšky 17 - 25 mm. Na rezných plochách bol tumor husto papilárne - solídne kreslený s girlandovite expanzívnu limitáciou vóči okolitým štruktúram.

Mikroskopické vyšetrenie: obr. 2 a obr. 3

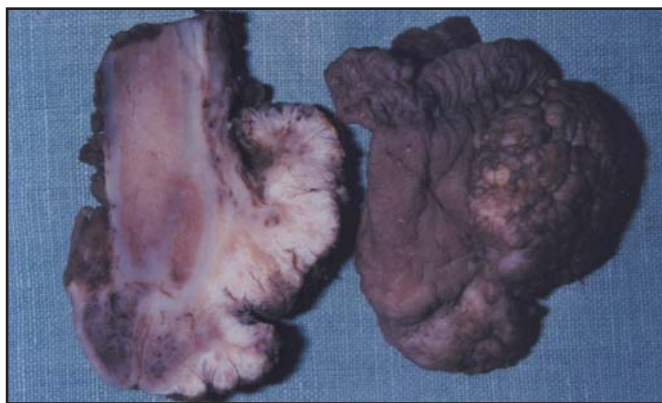
Operačná rana po amputácii penisu sa zhojila per primam. Protrahovaná antibiotická liečba viedla k zmenšeniu sekundárne infikovaných inguinálnych lymfatických uzlín. Vzhľadom k tomu, že nádor prakticky nemetastázuje, pacient ostáva na pozorovacom programe. Kontrolné vyšetrenie sedem mesiacov od operácie je negatívne.

DISKUSIA:

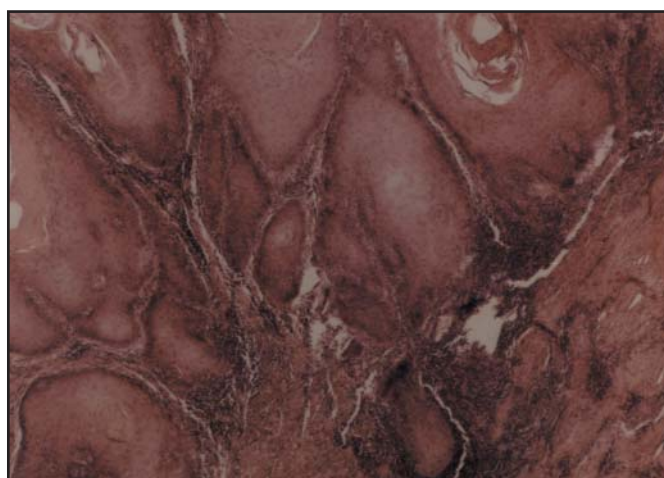
Verukózný karcinóm (VC) sa považuje za variant dlaždicovobunkového (epidermoidného) karcinómu s extrémne dobrou diferenciaciou buniek, ktorý sa môže vyskytovať na kutánnych a mukózných povrchoch takmer vo všetkých častiach tela. Názov verukózný karcinóm zaviedol Ackerman v roku 1948, ktorý opísal karcinóm v ústnej dutine a ktorého histologické kritéria sa používajú dodnes (5).

Carcinoma verrucosum (Ackermanov tumor) ako špecifická nádorová jednotka je podopretý dostatočným objemom klinických, patologických a bioptických zvláštností. Význačnou vlastnosťou verukózneho karcinómu je lokálne invazívny rast zodpovedný za klinicky maligné správanie, hoci cytológia tumorózných buniek je blandná pripomínajúca normálnu, alebo hyperplastickú epidermis. Ukazuje sa, že do etiopatogenézy karcinómu penisu je zapojených viacero etiologických článkov, ktoré môžu vzájomne spolupôsobiť.

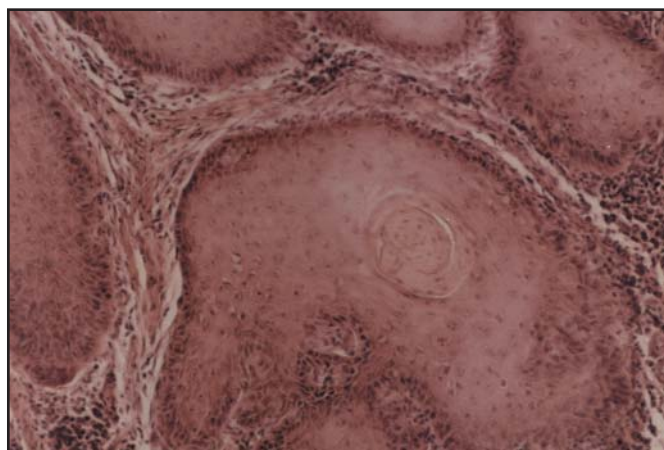
Vo všeobecnosti nádory penisu majú úzky vťah k fimóze a k prítomnosti HPV (humánnej papilomavírusovej) infekcie. Verukózný karcinóm penisu (squamous cell carcinoma, verrucous type) patrí do spektra skvamóznych proliferácií anogenitálnej oblasti. Jeho vonkajší vzhľad pripomína invazívny skvamózny karcinóm penisu, ale aj niektoré iné bradavičnaté a kondylo-matózne ochorenia, ktoré sa v uvedenej lokalizácii môžu vyskyto-



Obr. č. 1: Makropreparát amputovaného penisu. Ide o longitudinálny rez amputovanou časťou penisu. V oblasti glansu môžeme pozorovať exofyticky rastúcu tumoróznú masu karfiolovitého vzhľadu. Viditeľný je ostro kreslený reliéf glansu a corpora cavernosa



Obr. č. 2: Mikroskopický obraz verukózneho karcinómu penisu. Nádor je komponovaný v lobuloch dobre diferencovaného dlaždicového epitelu s minimálnou celulárnou a nukleárnou atypiou. Bazálne pozorujeme vtlačanie a roztláčanie priľahlých štruktúr dermis vo forme tupých nádorových pruhov.



Obr. č. 3: Carcinoma verrucosum. Expanzívny charakter nádorovej invázie vo forme tupých výbežkov s extrémne dobre diferencovaným dlaždicovobunkovým epitelom. V zásade je zachovaná polarizácia, stratifikácia a maturácia dlaždicovo-bunkových elementov.

vať a ktoré je potrebné v diferenciálnej diagnostike zvažovať. Hoci verukózný karcinóm bol prvýkrát opísaný Ackermanom v roku 1948, nejasnosti pri opise podobných tumorov na penise pretrvávajú naďalej (6, 7).

Kontroverznou otázkou, s ktorou sa v tejto súvislosti v literatúre možno stretnúť, je najmä vzťah verukózneho karcinómu penisu k Buschke-Löwensteinovému tumoru. Sú autori, ktorí ich považujú za identickú chorobnú jednotku (7, 2, 8), iní ich zase diferencujú ako dve nezávislé klinicko-patologické jednotky (9, 10, 11). Systematický výklad tejto otázky v literatúre naďalej chýba. V tejto súvislosti je potrebné povedať, že obe chorobné jednotky sú opisované ako obrovské bradavičnaté, lokálne invazívne, nemetastazujúce, extrémne dobre diferencované skvamózne nádory.

Buschke-Löwensteinov tumor bol opísaný dávno pred verukóznym karcinómom. V staršej literatúre je známy tiež pod názvom gigantické kondylomy Buschke-Löwenstein (GCBL) (12), alebo jednoducho gigantické condyloma acuminatum (GCA). Invazívne charakteristiky opísaného tumoru viedli tiež k termínu "carcinoma-like" condylomata (12). Buschke a Löwenstein predpokladali, že invazívny charakter nádoru spôsobuje rast v zúženom prepúci, ktoré mechanickým protitlakom zabraňuje jeho expanzii smerom von. Za východiskový proces považovali kondylomatózne tkanivo, ktoré bolo vtlačané smerom nadol proliferáciou kondylómov nad ním (12, 13). Napriek pôvodnému opisu tumoru na penise mnohí autori dnes používajú názov Buschke-Löwensteinov tumor aj na označenie tumorov vyskytujúcich sa v oblasti vulvy, perinea a perianálnej oblasti za predpokladu, že spĺňajú histologické kritéria GCBL. Ukazuje sa, že nevyhnutnosť prítomnosti prepúcia, ktoré sa podľa Löwensteina podieľa na mechanizme vzniku GCBL, je zrejme iba relatívnou podmienkou, rovnako ako u verukózneho karcinómu penisu. Kanikov opis verukózneho karcinómu u 37-ročného pacienta s cirkumcízou v detstve dokazuje, že prítomnosť prepúcia nie je jediným, alebo nevyhnutným etiologickým činiteľom vo vývoji verukózneho karcinómu penisu (14). To iba podporuje základnú tézu o multifaktoriálnej géneze anogenitálnych proliferácií, vrátane karcinómu penisu.

Masih uvádza, že odlišenie verukózneho karcinómu od gigantických kondylómov Buschke-Löwenstein založené na histopatológii je nepresné, dokonca aj v prípade optimálnej biopsie v dôsledku chýbajúceho presne vymedzených odlišovacích morfológických známk (10). Vo svojej práci oddeľuje verukózný karcinóm penisu od Buschke-Löwensteinového tumoru a zaoberá sa ich detailnou analýzou.

Niederauer vyzýva ku kategorizácii a rozdeleniu týchto chorobných jednotiek (11). Napriek tomu, že sa pokúša o odlišenie verukózneho karcinómu penisu od Buschke-Löwensteinového tumoru, sám uvádza, že úplne jasné ohraničenie medzi Buschke-Löwensteinovým tumorom a verukóznym karcinómom vlastne ani nie je možné a v niektorých konkrétnych prípadoch bude často problematické.

Tí, ktorí diferencujú verukózný karcinóm penisu od Buschke-Löwensteinového tumoru, používajú za hlavný rozlišovací znak prítomnosť, alebo chýbanie HPV, prípadne známk prítomnosti HPV infekcie, ktorými sú vakuolizované bunky - keilocyty. Keilocytoza sa považuje za charakteristický znak cytopatického účinku HPV. V období, keď neboli k dispozícii metódy na dôkaz HPV, infekcie všetky objemné, invazívne a vysoko diferencované skvamózne proliferácie v oblasti penisu sa označovali ako gigantické kondylómy Buschke-Löwenstein.

Až zavedenie metód na dôkaz prítomnosti HPV, zistenia o postavení HPV v etiopatogéze karcinómu penisu, ako aj poznatky o možnom neoplastickom transformačnom účinku HPV

vírusov viedli k zvýšenému záujmu o hľadanie vzťahu HPV k jednotlivým skvamóznym proliferáciám anogenitálnej oblasti a k pátraniu po ďalších diferenciačných znakoch u tých proliferácií, ktoré sú si patologicky veľmi blízke. Výskyt HPV u končitých kondylómov a ich historicky predpokladaný vzťah ku gigantickým kondylómom Buschke-Löwenstein (GCBL) bol pozdejšie umocnený častým zistením genotypov HPV 6 a 11 u Buschke-Löwensteinových tumorov, ktoré u končitých kondylómov nachádzame až v 95 % (15, 16).

Vzťah Buschke-Löwensteinového tumoru k HPV infekcii podporuje svojim zistením aj Boshardt, ktorý opísal u Buschke-Löwensteinového tumoru zvláštny podtyp HPV 6 d s niečo širším genómom oproti HPV 6 (17). Boshardt predpokladá, že táto genómová odchýlka HPV 6 so štruktúrnou alteráciou v nonkódovej oblasti HPV by mohla zodpovedať za zmenu biologického potenciálu vírusu s možnosťou neoplastickej transformácie.

Autori, ktorí považujú verukózný karcinóm penisu za samostatnú klinicko-patologickú jednotku oddelenú od Buschke-Löwensteinového tumoru, hľadajú rozlišovacie znaky pre ich presné vymedzenie. Pre obe je charakteristická exofytická i endofytická (expanzívna) rastová komponenta. Ukazuje sa, že prítomnosť HPV je u verukózneho karcinómu penisu na rozdiel od GCBL zriedkavá. Či je, alebo akým spôsobom je HPV implementované do etiopatogézy verukózneho karcinómu penisu, dnes nie je celkom jasné. Masih vo svojej retrospektívnej analýze uvádza, že prípady tzv. verukózneho karcinómu s extenzívnou keilocytozou, alebo kondylomatóznymi zmenami sú v skutočnosti zrejme gigantické kondylómy (GCBL), ktoré boli pôvodne označené ako verukózne karcinómy. V literatúre sa možno stretnúť len s niekoľkými verukóznymi karcinómami anogenitálnej oblasti s dôkazom HPV (8, 18, 19).

Prítomnosť HPV u verukózneho karcinómu môže naznačovať tiež koincidenciu verukózneho karcinómu s invazívnym skvamóznym karcinómom. U týchto hybridných verukóznoskvamózných karcinómov možno očakávať horšiu prognózu, najmä v zmysle častejšieho výskytu lokálnej rekurencie. Johnson pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt lokálnej rekurencie u týchto hybridných tumorov (7). Pre pomerne častú prítomnosť malignej zložky (23 %) u verukózneho karcinómu odporúča detailné histopatologické vyšetrenie biopsie.

Určítym rozlišovacím znakom v odlišení verukózneho karcinómu penisu od Buschke-Löwensteinového tumoru môže byť aj vek pacienta. Kým priemerný vek pacientov s gigantickými kondylómami (GCBL) sa vo viacerých štúdiách pohybuje okolo 35 rokov, priemerný vek pacientov s verukóznym karcinómom penisu v štúdiu Masiha a spol. bol 64,6 roka (10).

Vek nášho pacienta bol 59 rokov pri prvej návšteve a 67 rokov v čase liečby pri recidíve ochorenia.

Ďalším dôležitým poznatkom v pátraní po vývoji verukózneho karcinómu penisu je zistenie, že pseudoepitelomatózna, mikaceózná a keratotická balanitída je prekanceróznou léziou a včasným štádiom verukózneho karcinómu. Ide o presne vymedzenú klinickú jednotku, ktorá reprezentuje histologické spektrum počínajúc od hypertrofickej-hyperplastickej penilnej dystrofie až po verukózný karcinóm (20). To je ďalší dôležitý údaj, ktorý ich delí na samostatné klinicko-patologické jednotky.

Napriek týmto argumentom je mnoho autorov, ktorí verukózný karcinóm penisu považujú za chorobnú jednotku identickú s GCBL (7,2). V súvislosti s jednotným chápaním GCBL a verukózneho karcinómu penisu u časti autorov sa natíska určitá analógia s invazívnym karcinómom penisu, u ktorého môžeme stretnúť prípady s expresiou HPV, ale aj bez nej, ako aj rozličné východiskové prekancerózne lézie (bowenoidné a nonbowenoid-

né varianty carcinoma in situ) s často odlišnou expresiou HPV, ktoré môžu vyústiť v invazívny karcinóm penisu. Pri tejto príležitosti zaujímavou by mohla byť aj otázka detekcie HPV u mikacéoznej a keratotickej balanitídy, no u doposiaľ referovaných prípadov sa tieto skúšky nerobili.

Diferenciálna diagnostika verukózneho karcinómu penisu je potrebná aj vo vzťahu s často sa vyskytujúcim dobre diferencovaným, invazívnym dlaždicovobunkovým karcinómom penisu, pre ktorý sú však príznačné známky infiltrácie a celulárnej anaplázie. Detailnejšiemu opisu invazívneho karcinómu penisu a prekancerózných lézií sa venuje Novák a Židek (21).

Stanovenie konečnej diagnózy kožných epitelových tumorov anogenitálnej oblasti spočíva nielen v ich histologickom obraze, ale tiež v klinickom vzhľade a v správaní sa týchto tumorov (6). Keďže jednotlivé genotypy HPV majú charakteristické onkogénne vlastnosti (tzv. low-risk a high-risk HPV genotypy), prinajmenšom hraničné prípady, akými sú napr. hybridné tumory a GCBL (tumory s význačnou keilocytózou), by mali mať HPV typizačné vyšetrenie.

Vzhľadom na častú spojitost sexuálne prenosných ochorení s genitálnymi malignitami (22) neoddeliteľnou súčasťou vyšetrenia týchto pacientov by malo byť aj vyšetrenie na AIDS a BWR.

Verukózný karcinóm spočiatku rastie takmer výhradne exofyticky. V počiatočnom štádiu je obmedzený na epitelovú vrstvu so známami epitelovej hyperplázie so sprievodnou hyperakantózou a hyperkeratózou (tzv. pseudoeptelomatózne štádium). Ochorenie s vývojom postupuje do pokročilejšieho štádia, v ktorom rastie hlbšie do subepitelového spojivového tkaniva, ktoré roztláča a komprimuje. Veľkosť, rozsah tumorózne proliferácie a rezistencia na konzervatívne chirurgickú liečbu v tomto štádiu už jasne poukazujú na prítomnosť nádorového ochorenia. Toto pokročilé štádium s deštrukciou a malformáciou orgánu sme mohli pozorovať u nášho pacienta.

Nádor má výraznú tendenciu k lokálnej rekurencii. Aj túto typickú vlastnosť verukózneho karcinómu sme pozorovali u nášho pacienta, u ktorého nedostatočná radikálna cirkumciziou viedla k recidíve ochorenia. V prípadoch postihujúcich glans alebo corpus penis sa odporúča parciálna amputácia penisu za predpokladu, že je možné zachovať dostatočnú dĺžku penisu pre močenie v stojci. Ak lézia postihuje telo alebo bázu penisu, alebo v iných prípadoch, ak rozsah ochorenia vylučuje zachovanie dostatočnej dĺžky penisu pre močenie v stojci, odporúča sa totálna amputácia penisu s perineálnou uretrostómiou (7). Radikálnejší chirurgický postup je na zváženie tiež u prípadov verukózneho karcinómu s prímiesou maligného skvamózneho karcinómu (hybridné verukózne - skvamózne karcinómy), ktoré by mohli mať horšiu prognózu. Príležitostne je možný konzervatívnejší chirurgický postup u menej pokročilých nádorov, ktoré zaberajú menší okrsok kože, zvlášť u nádorov nepenetrujúcich do hlbších štruktúr penisu (pseudoeptelomatózne štádium). V týchto prípadoch sa odporúča široká excízia (23) doplnená prípadnou elektrokoaguláciou. Do úvahy prichádza tiež kryochirurgia s topickou liečbou 5-fluorouracilom (24), alebo YAG laserová ablácia (25). V miestach, kde nie je možná radikálna chirurgická excízia, alebo na miestach recidívy ochorenia je možné použiť Interferón alfa v dennej dávke 3 - 6 x 10⁶ IU po dobu niekoľkých mesiacov (26).

U niektorých pacientov sa po rádioterapii pozorovala tumorózna transformácia k agresívnejším formám s metastatickou disemináciou (2, 3, 27). Z uvedeného dôvodu liečba verukózneho karcinómu penisu rádioterapiou sa neodporúča.

Vzhľadom na zriedkavosť metastáz biopsia strážnych uzlín, alebo profylaktická inguinálna disekcia pri verukóznom karcinóme penisu nie sú potrebné.

ZÁVER:

V práci sme predstavili verukózný karcinóm penisu. Diskusia o kondylomatózných a bradavičnatých ochoreniach anogenitálnej oblasti naznačuje úskalia a opatrnosť v diagnostike. V diskusnej časti sme sa pokúsili vniesť svetlo do doposiaľ kontroverzného vzťahu medzi verukóznym karcinómom penisu a GCBL. Zdôrazňujeme zvláštnosti v správaní sa verukózneho karcinómu penisu, ktoré limitujú rozsah chirurgickej intervencie.

LITERATÚRA:

1. Novák,J.:In Jarolím,L.: Nádorová onemocnění penisu.Pokroky v urologii.Sborník prací mezinárodního urologického sympozia u příležitosti 20. výročí Urologické kliniky UK a Všeobecné FN v Praze, Praha,1996,s.103-107.
2. Lowe,D.,Mc Kee,P.H.: Verrucous carcinoma of the penis (Buschke-Löwenstein tumor): a clinicopathological study. Brit.J.Urol.,55,1983,s.427-429.
3. Yeager,J.K.,Findlay,R.F.,Mc Aleen,I.M.: Penile verrucous carcinoma. Arch.Dermatol., 126,1990,s.1208-1210.
4. Hornák,M.,Hradec,J.,Slugeň,I.:Karcinomy penisu. Rozhl. Chir.,57,1978,č.9,s.578-583.
5. Ackerman,L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery,23,1948,s.670-678.
6. Goldstein,A.M.B.,Reynolds W.F.,Terry R.: Diagnostic problems of epithelial tumours of the penis. Urology.,9, 1977,s.79-82.
7. Johnson,D.E.,Lo,R.K.,Srigley,J.,Ayala,G.A.: Verrucous carcinoma of the penis. J.Urol.,133,1985,s.216-218.
8. Noel,J.C.,Vandenbosche,M.,Peny,M.O.,Sassine,A. et al.: Verrucous carcinoma of the penis:Importance of human papillomavirus typing for diagnosis and therapeutic decision.Eur.Urol.,22,1992,s.83-85.
9. Haycox,C.L.,Kuypers,J.,Krieger,J.N.: Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. Urology,53, 1999,3,s.627-630.
10. Masih,A.S.,Stoler,M.H.,Farrow,G.M.,Wooldridge,T.N.,et al: Penile verrucous carcinoma: A clinicopathologic, human papillomavirus typing and flow cytometri analysis.Modern Pathology,5,1992,1,s.48-55.
11. Niederauer,H.H.,Weindorf,N.,Schultz-Ehrenburg,U.:Ein Fall von Condyloma acuminatum giganteum.Differentialdiagnose der Riesencondylome von den Buschke-Löwenstein Tumoren und den verrukösen Karzinom. Hautarzt,44,1993,12,s.795-799.
12. Buschke,A.,Löwenstein,L.: Berl.klin.Wechnschr.,4,1925,36.
13. Gersh,I.: Giant condylomata acuminata (carcinoma-like condylomata or Buschke - Löwenstein tumors) of the penis. J.Urol.,60,1953,1,s.164-172.
14. Kanik,A.B.,Lee,J.,Wax,F.,Bhawan,J.: Penile verrucous carcinoma in a 37-year-old circumcised man. J.Am.Acad.Dermatol.,37,1997,8,(2 Pt),s.329-331.
15. Creasman,C.,Haas,P.A.,Fox,T.A.Jr.,Balazs,M.: Malignant transformation of anorectal giant con-dyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor).Dis.Colon. Rectum,32, 1989,6,s.481-487.
16. Gonzalvo Perez,V.,Eres Saez,F.J.,Ramada Beloch,F.J.,Navalon Verdejo,P.,et al.:Association of giant condyloma acuminatum of the penis with intrarethral simple condylomata.Apropos a case.Arch.Esp.Urol.,44,1991,11,s.1103-1105.
17. Boshart,M.,Zur Hausen,H.: Human papillomaviruses in Buschke-Löwenstein tumors: Physical state of the DNA and identification of tandem duplication in the non-coding region of a human papillomavirus 6 subtype. J.Virol.,58, 1986,s.963-966.
18. Dianzani,C.,Bucci,M.,Pierangeli,A.,Calvieri S.,et al.: Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. Urology,51,1998,6,s.1046-1048.
19. Yasunaga,Y.,Takatera,H.,Kuroda,H.,Kishimoto,T. et al.: A case of verrucous carcinoma of the penis with detection of human papillomavirus using the in situ hybridization method.Acta Urol.Jap.39,1993,s.769.
20. Jenkins,D.Jr.,Jakubovic,H.R.:Pseudoepteliomatous,keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma.J.Am.Acad.Dermatol.,18,1988,2 Pt2,s.419-422.
21. Novák,J.,Židek,I.:Carcinoma of the penis.Praha, Publishing Ltd 1996,96 s.
22. zur Hausen H: Molecular pathogenesis of cancer of th cervix and its causation by specific human papillomavirus types. Curr.Top.Microbiol.Immunol., 186,1994, s.131-136.
23. Boxer,R.J.,Sinner,D.G.: Condyloma acuminata and squamous cell carcinoma. Urology,9,1977,s.72-78.
24. Beljaards,D.C.,Dijk,E.,Hausman R.: Is pseudoepteliomatous, micaceous and keratotic balanitis synonymous with verrucous carcinoma? Br.J.Dermatol., 117, 1987, s.641-646.
25. Carson,T.E.: Verrucous carcinoma of the penis.Successful treatment with cryosurgery and topical fluorouracil therapy. Arch.Dermatol.,114,1978,s.1546.
26. Maiche,A.G.,Pyrrhonen,S.: Verrucous carcinoma of the penis: three cases treated with interferon-alfa. Brit.J. Urol.,79,1997,s.481-483.
27. Fukunaga,M.,Yokoi,K.,Miyazawa,Y.,Harada,T. et al.:Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy. A case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies.Am.J.Surg.Pathol.,18,1994, s.501

Hubert Schneider
Moldavska 13, 040 11 Košice
primár urologickej kliniky