

**Diagnostyka i leczenie dermatoz męskich narządów
płciowych w materiale Kliniki Dermatologii, Wenerologii i
Alergologii GUMed**

Lek. med. Igor Michajłowski

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Adam Włodarkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed
Gdańsk 2010

Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor dr hab. Jadwidze Roszkiewicz
za życzliwość i pomoc przy realizacji pracy.

Pragnę wyrazić wdzięczność
Panu Profesorowi dr hab. Adamowi Włodarkiewiczowi
za cenne uwagi i wskazówki w trakcie realizacji pracy oraz za czas,
który mi poświęcił.

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	1
1.1. Budowa męskich zewnętrznych narządów płciowych.....	1
1.2. Odmiany normy.....	4
1.3. Podział dermatoz okolicy genitalnej.....	10
1.4. Zaburzenia potencjalnie złośliwe i nowotwory złośliwe.....	13
1.5. Uzasadnienie podjęcia badań.....	15
2. CELE PRACY.....	19
3. MATERIAŁ I METODY.....	20
4. WYNIKI.....	25
4.1. Część ogólna.....	25
4.1.1. Odmiany normy.....	25
4.1.2. Zmiany chorobowe.....	26
4.2. Wskazania do badania histopatologicznego.....	32
4.3. Zaburzenia potencjalnie złośliwe.....	39
4.3.1. Liszaj płaski.....	39
4.3.2. Leukoplakia.....	44
4.3.3. Zapalenie żołądki Zoona.....	48
4.3.4. Liszaj twardzinowy.....	52
4.4. Dysplazja i rak kolczystokomórkowy.....	60
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja.....	69
5.1. Liszaj płaski.....	69
5.2. Leukoplakia.....	79
5.3. Zapalenie żołądki Zoona.....	86
5.4. Liszaj twardzinowy.....	95
5.5. Dysplazja i rak kolczystokomórkowy.....	107
6. WNIOSKI.....	120
7. STRESZCZENIE.....	121
8. PIŚMIENNICTWO.....	126

Skróty użyte w pracy.

Perliste grudki prącia (pearly penile papules; **PPP**).

Inwazyjny rak kolczystokomórkowy prącia (squamous cell carcinoma; **SCC**).

Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia (penile intraepithelial neoplasia; **PIN**)

Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia stopnia 1 (penile intraepithelial neoplasia; **PIN1**)

Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia stopnia 2 (penile intraepithelial neoplasia; **PIN2**)

Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia stopnia 3 (penile intraepithelial neoplasia 3; **PIN3**)

Choroba Bowena (Bowen's disease; **BD**)

Erytroplazja Queyrata (erythroplasia of Queyrat; **EQ**)

Bowenoid papulosis (**BP**)

Wirus brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus; **HPV**)

Liszaj płaski (lichen planus; **LP**)

Liszaj płaski jamy ustnej (oral lichen planus; **OLP**)

Liszaj płaski męskich narządów płciowych (male genital lichen planus; **MGLP**)

Zapalenie żołędzi Zoona (Zoon balanitis; **ZB**)

Leukoplakia w jamie ustnej (oral leukoplakia; **OL**)

Leukoplakia męskich narządów płciowych (male genital leukoplakia; **MGL**)

Liszaj twardzinowy (lichen sclerosus; **LS**)

Liszaj twardzinowy męskich narządów płciowych (male genital lichen sclerosus; **MGLS**)

1. WSTĘP

1.1. Budowa męskich zewnętrznych narządów płciowych.

Narządy płciowe męskie dzieli się na zewnętrzne i wewnętrzne (1-6). Do narządów płciowych zewnętrznych u mężczyzn (*organa genitalia masculina externa*) należą: prącie (*penis*) wraz z cewką moczową (*urethra*), uchodzącymi do niej gruczołami opuszkowo-cewkowymi i gruczołem krokowym oraz moszna (*scrotum*).

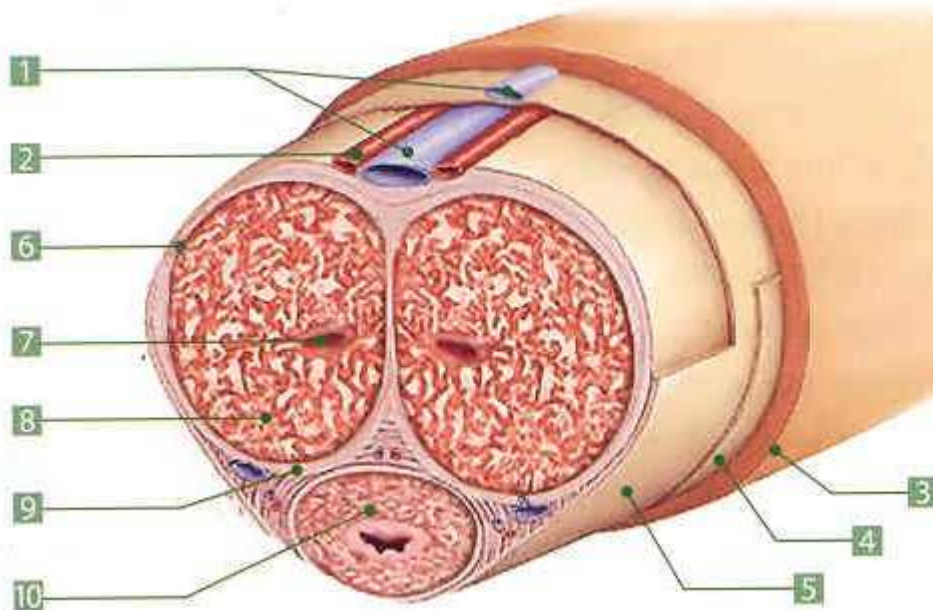
1.1.1. Prącie.

W prąciu wyróżniamy nasadę albo korzeń (część tylna; *radix penis*), trzon (część środkowa; *corpus penis*) i żołądź (część przednia; *glans penis s. balanos*).

Nasada oraz tylna część trzonu tworzą ukrytą pod skórą ustaloną część prącia (*pars fixa; pars occulta*), nieruchomo połączoną wskutek zrośnięcia się błony białawej obu ciał jamistych z kośćmi łonowymi i kulszowymi. Dodatkowo nasadę prącia przytrzymują więzadło wieszadłowe (*ligamentum suspensorium*) i leżące głębiej więzadło procowate (*ligamentum fundiforme*). Przednia część trzonu i żołądź należą do wiszącej nad workiem mosznowym ruchomej części prącia (*pars mobilis; pars pendula*). Na walcowatym trzonie prącia, nieco spłaszczonym w kierunku z góry ku dołowi, wyróżniamy powierzchnię górną, zwaną grzbietem prącia (*dorsum penis*) oraz dolną powierzchnię cewkową (*facies urethralis*), które przechodzą w zaokrąglone brzegi boczne.

Żołądź prącia pokryta jest napletkiem (*preputium*), w którym możemy odróżnić blaszkę wewnętrzną i zewnętrzną. Na wierzchołku żołądźki znajduje się ujście zewnętrzne cewki moczowej (*ostium urethrae externum*). Grubszy brzeg podstawy żołądźki tworzy koronę żołądźki (*corona glandis*), z tyłu której znajduje się szyjka żołądźki (*collum glandis*). Wyróżniamy 2 powierzchnie żołądźki: górną i dolną. Poniżej ujścia cewki moczowej, w linii środkowej do powierzchni dolnej przyczepione jest wędzidełko napletka (*frenulum preputii*), łączące się swoim drugim końcem z blaszką wewnętrzną napletka. Długość wędzidełka jest osobniczo zmienna i bierze udział w prawidłowym odprowadzaniu napletka.

Prącie zbudowane jest z dwóch ciał jamistych (*corpora cavernosa penis*), położonych po stronie grzbietowej oraz z ciała gąbczastego (*corpus spongiosum penis*), leżącego po stronie cewkowej (**Rycina 1.1**).



Rycina 1.1. Przekrój prącia: 1. Powierzchnowa i głęboka grzbietowa żyła prącia. 2. Grzbietowa tętnica prącia. 3. Skóra. 4. Powierzchnowa powięź prącia. 5. Głęboka powięź prącia – powięź Bucka. 6. Przestrzeń pod osłonką białawą. 7. Tętnica ciała jamistego. 8. Tkanka erekcyjna (ciało jamiste). 9. Osłonka biaława (2 warstwy – zewnętrzna podłużna i wewnętrzna poprzeczna). 10. Ciało gąbczaste.

1.1.1.1. Osłonki prącia.

Postępując od zewnątrz do wewnątrz wyróżniamy następujące osłonki trzonu prącia: skórę, osłonkę mięśniową (*tunica muscularis*), osłonkę łącznotkankową wiotką (powięź powierzchowna prącia; *fascia superficialis penis*), osłonkę łącznotkankową włóknistą (powięź głęboka prącia; *fascia profunda penis*), błonę białawą.

Skóra - cienka, delikatna, nie zawiera tkanki tłuszczowej, nieowłosiona lub prawie nieowłosiona, z wyjątkiem nasady prącia. Na dolnej powierzchni prącia w linii pośrodkowej widoczne jest przebarwione pasmo - szew prącia (*raphe penis*), przedłużający się w szew moszny (*raphe scroti*) i krocza (*raphe perinei*).

Osłonka mięśniowa prącia zawiera głównie włókna sprężyste i na swej wewnętrznej powierzchni wysłana jest luźną siateczkowatą warstwą komórek mięśniowych gładkich, pozostając w związku z błoną kurczliwą moszny. Napięcie tych komórek zmienia powierzchnię skóry w stanie spokoju i w stanie wzrodu. Tylna część osłonki mięśniowej przechodzi w błonę kurczliwą moszny.

W osłonce łącznotkankowej wiotkiej przebiegają parzyste żyły grzbietowe powierzchowne prącia, natomiast pod osłonką łącznotkankową włóknistą biegną nieparzysta żyła, tętnica i nerw grzbietowy prącia.

1.1.1.2. Osłonki napletka.

Od zewnątrz do wewnątrz wyróżniamy 5 warstw: skórę, osłonkę mięśniową, osłonkę łącznotkankową wiotką, drugą osłonkę mięśniową, drugą warstwę skórną. W budowie napletka nie bierze udziału powięź głęboka prącia, która kończy się u podstawy żołądzi (obrzęk powstaje głównie w osłonce łącznotkankowej wiotkiej). Warstwa skórna blaszki wewnętrznej napletka oraz skóra żołądzi przybierają charakter błony śluzowej, jednak występowanie gruczołów łojowych dowodzi przynależność do skóry. Naskórek jest tu bardzo cienki i naczynia skórne przeświecają. Nieliczne gruczoły łojowe występujące w skórze blaszki wewnętrznej napletka nazywamy gruczołami napletkowymi (*glandulae preputiales*); brak natomiast włosów. Cienka skóra żołądzi gruczołów tych nie posiada, przylega ona bezpośrednio do błony białawej żołądzi. Wydzielina gruczołów napletkowych oraz złuszczone komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego tworzą mastkę (*smegma*), zawierającą obfitą florę bakteryjną.

1.1.1.3. Unerwienie i ukrwienie prącia.

Tętnice: tętnica głęboka prącia i tętnica grzbietowa prącia obustronnie (od tętnicy sromowej wewnętrznej) ze strony krocza, z przodu gałęzie mosznowe przednie od tętnic sromowych zewnętrznych (z tętnicy udowej).

Żyły: żyła grzbietowa prącia, parzysta żyła grzbietowa powierzchowna prącia, żyły głębokie prącia. Żyły te mają połączenia z żyłami kręgosłupa (możliwość przerzutowania nowotworów miednicy mniejszej i narządów płciowych zewnętrznych do kręgosłupa, nawet czaszki z ominięciem serca i płuc).

Naczynia chłonne: 1. w ciałach jamistych i w ciele gąbczastym. 2. w powięzi powierzchownej prącia. Odpływ głównie do węzłów chłonnych pachwinowych, w mniejszym stopniu do węzłów biodrowych wewnętrznych.

Nerwy: zarówno nerwy rdzeniowe (nerw grzbietowy prącia z nerwu sromowego odchodzący od splotu krzyżowego), jak i autonomiczne (włókna splotu miedniczego).

1.1.2. Moszna.

Moszna jest zwisającym nieparzystym workiem podzielonym za pomocą przegrody (*septum scroti*) na dwie nierówne komory i składa się ze szczególnie zbudowanej skóry i tkanki podskórnej, tak zwanej błony kurczliwej (*tunica dartos*). W szerszym znaczeniu do worka mosznowego zaliczamy również osłonki obejmujące jądro, najądrze oraz powrózek nasienny. Ze względów dermatologicznych omówiono tylko 2 warstwy osłony zewnętrznej, która składa się ze skóry, błony kurczliwej i powięzi nasiennej zewnętrznej. Skóra moszny jest cienka, słabo owłosiona i ciemniej zabarwiona niż pozostała skóra; zawiera ona liczne i duże gruczoły łojowe i potowe. Mieszki włosowe są wyniosłe i wyczuwalne. Również naczynia krwionośne przeważnie przeświecają przez cienką skórę. Skóra moszny nie zawiera tkanki tłuszczowej, natomiast jest bogata we włókna sprężyste. Błona kurczliwa łączy się z mięśniówką tkanki podskórnej prącia, krocza i okolicy pachwinowej, wytwarzając tak zwaną mięśniówkę płciową (*muscularis genitalis*). W zależności od napięcia pasm mięśniowych objętość worka mosznowego ulega zmianie.

1.2. Odmiany normy.

U niektórych pacjentów pojawienie się lub obecność jakichkolwiek zmian skórnych lub śluzówkowych w okolicy zewnętrznych narządów płciowych może powodować wenerofobię i wielokrotne wizyty u lekarza. Znajomość wśród dermatologów i urologów stanów „niepatologicznych”, czyli odmian normy, pozwala uniknąć wdrożenia zbędnego leczenia i ograniczyć się do uspokojenia pacjenta. Jedynym wskazaniem do interwencji lekarskiej wydają się być wskazania kosmetyczne. Odmiany normy przedstawiono w **Tabeli 1.1 (1, 7, 8)**.

Tabela 1.1. Odmiany normy.

Przebarwiony szew prącia, moszny i krocza
Włókniaki miękkie
Perliste grudki prącia
Uwypukłone i/lub przemieszczone gruczoły łojowe
Typowe znamiona barwnikowe
Uwypukłone naczynia żyłne
Naczyniaki i rogowce
Bier's spots
Stan po częściowym lub całkowitym usunięciu napletka

1.2.1. Przebarwiony szew prącia, moszny i krocza.

Na skórze cewkowej powierzchni prącia w linii pośrodkowej uwidacznia się przebarwiony szew prącia (**Rycina 1.2**), przedłużający się w szew moszny (**Rycina 1.3**) i krocza.

1.2.2. Włókniaki miękkie.

Wśród 750 przypadkowo wybranych osób włókniaki miękkie stwierdzono u 46% osób (**9**). Najczęstsze lokalizacje obejmują pachy, pachwiny, rzadziej skórę moszny, trzon prącia (**Rycina 1.4**) i rowek zażołądny (**Rycina 1.5**). Udokumentowano związek częstszego występowania zmian z otyłością, cukrzycą, zespołem Gardnera oraz u osób powyżej 50. roku życia. W obrazie klinicznym włókniaki miękkie przedstawiają się jako wystające ponad powierzchnię skóry zmiany w kolorze skóry lub nieco przebarwione, o wymiarach od kilku milimetrów, rzadziej kilku centymetrów. Nie dają dolegliwości subiektywnych, jednak tarcie o bieliznę może doprowadzić do krwawień i nadkażeń bakteryjnych. Leczenie polega na usunięciu zmian za pomocą elektrokoagulacji lub kriochirurgii.

1.2.3. Perliste grudki prącia.

Według różnych autorów częstość występowania perlistych grudek prącia (pearly penile papules; PPP) waha się od 14.3 do 48% mężczyzn (**10**). PPP najczęściej obserwujemy u nieobrzezanych chłopców w wieku dojrzewania oraz u młodych mężczyzn. Zmiany nieco częściej spotyka się u osób rasy czarnej. W obrazie klinicznym PPP najczęściej przedstawiają się jako liczne 0.5-2 mm kopulasto wyniosłe grudki o różowo-białawym, rzadziej żółtawym zabarwieniu lub przezroczyste, układające się w jeden lub kilka rzędów na koronie żołądzi, po obu stronach wędzidełka, rzadziej w rowku zażołądny, opasując żołądź częściowo lub w całości (**Ryciny 1.6, 1.7**). Zmianom śluzówkowym nie towarzyszą dolegliwości subiektywne. Ukierunkowanie grudek może być jednostronne (częściej proksymalne), rzadziej dystalne i wielostronne. Opisano głęboką proliferację PPP, rozchodzących się promieniście od ujścia zewnętrznego cewki moczowej do korony żołądzi. Obserwowano również PPP na trzonie prącia bez lub z towarzyszącymi zmianami na koronie żołądzi. W badaniu histopatologicznym zmiany w przebiegu PPP wykazują utkanie charakterystyczne dla akralnych naczynek włókniaków. W celu usunięcia perlistych grudek prącia, głównie ze wskazań kosmetycznych oraz u

pacjentów z wenerofobią, możemy stosować waporyzację za pomocą lasera CO₂, kriochirurgię, rzadziej łyżeczkowanie oraz elektrokoagulację.

1.2.4. Przerosłe gruczoły łojowe/ektopowe gruczoły łojowe.

Liczne gruczoły łojowe w okolicy genitalnej są nie tylko związane z mieszkami włosowymi, na przykład na trzonie prącia, lecz mogą znajdować się niezależnie od nich na blaszce wewnętrznej napletka i noszą nazwę gruczołów Tysona. W obrazie klinicznym dominują liczne, skupione, o żółtawym zabarwieniu drobne grudki, nie sprawiające dolegliwości subiektywnych (**Rycina 1.8**). W pojedynczych doniesieniach opisywano liniowy układ gruczołów łojowych na trzonie prącia oraz ektopowe przemieszczenie z zajęciem żołądki, jednak częściej ektopia dotyczy ust. Ektopowe gruczoły łojowe stwierdza się u około 7% mężczyzn (**11**). W znacznego stopnia hiperplazji zmiany mogą być mylone z kłykcinami oraz z mięczakiem zakaźnym i niepotrzebnie leczone.

1.2.5. Znamiona barwnikowe.

Wrodzone i nabyte znamiona barwnikowe mogą lokalizować się w okolicy genitalnej (**Ryciny 1.9, 1.10**). Cullen S.I. (**12**) podaje, iż 9% mężczyzn miało przynajmniej jedno nabyte znamię barwnikowe w okolicy genitalnej w ciągu życia. Ingerencja lecznicza zależy od typu znamienia i od stwierdzenia atypowych cech w badaniu dermoskopowym.

1.2.6. Uwypukłone naczynia żyłne.

Ze względu na cienką skórę oraz brak tkanki podskórnej, często możemy obserwować, zwłaszcza na grzbietowej powierzchni prącia, wydatne naczynia żyłne (**Ryciny 1.11, 1.12**).

1.2.7. Bier's spots.

Punkcikowate białe plamki najprawdopodobnie o podłożu naczyniowym, powstające w wyniku wazokonstrykcji, zlokalizowane na żołądki. Podobne zmiany możemy obserwować na dłoniach i przedramionach (**13**).

1.2.8 Naczyniaki starcze.

Często występujące, idiopatyczne czerwone grudki, związane z rozszerzeniem naczyń. Zlokalizowane zwykle na tułowiu, nierzadko zajmują okolice zewnętrznych narządów płciowych (**Rycina 1.13**). W badaniu histopatologicznym najczęściej wykazują utkanie charakterystyczne dla angiokeratoma. Nie wymagają leczenia, jednak w przypadku licznych zmian można z powodzeniem stosować usunięcie za pomocą elektrokoagulacji lub destrukcję laserem (**14**).

1.2.9. Rogowiec krwawy Fordyce'a.

Liczne zmiany grudkowe o zabarwieniu sino-fioletowym, klinicznie wykazujące podobieństwo do naczyniaków starczych, lecz nieco większe (2-5 mm). Zwykle są lokalizowane na mosznie (**Rycina 1.14**), rzadziej na trzonie i żołądzi prącia u młodych dorosłych lub osób w średnim wieku. Wydaje się, iż zmiany są nieszkodliwe, przy czym rzadko, pod wpływem urazów mogą być przyczyną krwawień (**15**). Leczenie jak w przypadku naczyniaków starczych, jednak sporo zmian nawraca.

1.2.10 Obrzezanie.

Występujące u prawie wszystkich noworodków zespolenie wewnętrznej blaszki napletka z żołądźnią jest zjawiskiem fizjologicznym. Odprowadzenie napletka jest możliwe u 50% chłopców po zakończeniu pierwszego roku życia oraz u 80% - po drugim roku, w związku z czym obrzezanie powinno się przeprowadzać po drugim roku życia. Urologi wyróżniają trzy rodzaje obrzezania: plastykę poszerzającą (poszerzenie obwodu napletka w części dystalnej), obrzezanie częściowe oraz całkowite (**Ryciny 1.15, 1.16, 1.17**). Najczęstsze wskazania do wykonania obrzezania przedstawiono w **Tabeli 1.2 (7, 8, 16)**.

Tabela 1.2. Główne wskazania do wykonania obrzezania.

Stulejka
Stan po załupku
Nawracające zapalenia żołądzi i napletka
Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia
Względy religijne lub kosmetyczne



Rycina 1.2. Przebarwiony szew prącia.



Rycina 1.3. Przebarwiony szew moszny.



Rycina 1.4. Przebarwione włókniaki miękkie na trzonie prącia.



Rycina 1.5. Włókniak miękki w rowku założonym.



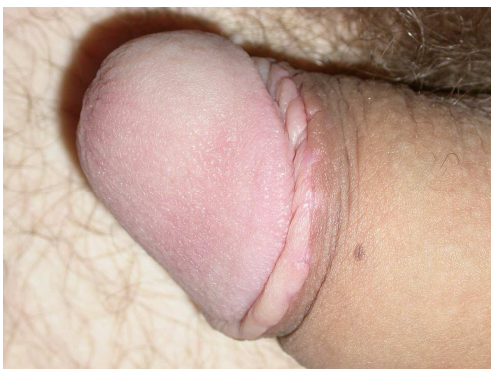
Rycina 1.6. Perliste grudki prącia.



Rycina 1.7. Perliste grudki prącia.



Rycina 1.8. Przerosłe gruczoły łojowe.



Rycina 1.9. Typowe znamię barwnikowe na trzonie prącia (pacjent po obrzezaniu).



Rycina 1.10. Typowe znamię barwnikowe na żołądzi u pacjenta z łuszczycą.



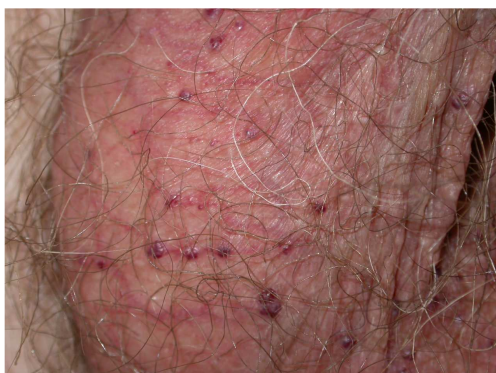
Rycina 1.11. Wystające naczynia żyłne.



Rycina 1.12. Wystające naczynia żyłne.



Rycina 1.13. Naczyniak na błaszcze wewnętrznej napletka.



Rycina 1.14. Liczne rogowce krwawe na mosznie.



Rycina 1.15. Pacjent z zachowanym napletkiem.



Rycina 1.16. Pacjent po częściowym obrzezaniu.



Rycina 1.17. Pacjent po całkowitym obrzezaniu.

1.3. Podział dermatoz okolicy genitalnej.

Istotnym z praktycznego punktu widzenia wydaje się podział dermatoz męskich narządów płciowych na podstawie obrazu klinicznego, mianowicie wyodrębnienie stanów i chorób przebiegających z obecnością wykwitów o czerwonym (Tabela 1.3) i białym zabarwieniu (Tabela 1.4), z obecnością nadżerek, owrzodzeń i pęcherzy (Tabela 1.5) oraz z obecnością grudek, guzków lub guzów (Tabela 1.6); oddzielną grupę stanowią zapalenia żołądki i/lub napletka (*balanitis/balanoposthitis*) (Tabela 1.7) (1, 7, 8). Podany podział nie jest doskonały ze względu na to, iż wiele jednostek chorobowych zazwyczaj ma zmienny obraz kliniczny, czasami ze współistnieniem kilku wykwitów chorobowych.

Tabela 1.3. Najczęstsze choroby przebiegające z obecnością plam i tarczek o czerwonym zabarwieniu.

Wyprysk egzogenny: -alergiczny -niealergiczny Wyprysk endogenny: -atopowe zapalenie skóry -liszaj zwykły przewlekły (neurodermit) -łojotokowe zapalenie skóry
Łuszczyca
Kandydoza
Dermatofitozy
Erytrazma
Liszaj twardzinowy
Liszaj płaski
Zapalenie żołądki Zoona
Zespół Reitera
Świerzb
Wszawica
Rumień trwały
Śródnabłonkowe nowotworzenie prącia: -Erytroplazja Queyrata -Choroba Bowena -Bowenoid papulosis
Pozasutkowa choroba Pageta
Mięsak Kaposiego

Tabela 1.4. Najczęstsze stany i choroby przebiegające z obecnością zmian o białym zabarwieniu.

Bier's spots
Rozstępy
Bielactwo
Liszaj twardzinowy
Kłykciny kończyste
Odbarwienia po kriochirurgii, elektrokoagulacji i laseroterapii
Liszaj płaski
Pemfigoid bliznowaciejący
Kiła
Opryszczka
Łupież pstry
Choroba Peyroniego
Pseudo-epitheliomatous micaceous and kerototic balanitis (PEMKB)

Tabela 1.5. Najczęstsze choroby przebiegające z obecnością nadżerek, pęcherzyków, pęcherzy oraz owrzodzeń.

Nadżerki	Pęcherzyki i pęcherze	Owrzodzenia
Urazy	Rumień wielopostaciowy	Urazy
Przeczosy (dermatozy przebiegające ze świądem)	Liszaj twardzinowy	Afty
Łuszczyca odwrócona	Liszajec zakaźny	Rumień wielopostaciowy
Zapalenie żołądki Zoona	Opryszczka	Trądzik odwrócony
Liszaj płaski	Rumień trwały	Choroba Crohna
Liszaj twardzinowy		Kiła
Opryszczka		Nowotwory złośliwe (głównie inwazyjny rak kolczystokomórkowy)
Kandydoza		

Tabela 1.6. Najczęstsze jednostki chorobowe, mogące przebiegać z obecnością grudek, guzków i guzów.

Kłykciny kończyste
Mięczak zakaźny
Brodawki łojotokowe
Kalcynoza moszny
Liszaj łśniący
Stwardniające zapalenie żył i naczyń chłonnych
Bowenoid papulosis
Inwazyjny rak kolczystokomórkowy

Tabela 1.7. Najczęstsze przyczyny zapalenia żołądki i napletka.

Wyprysk egzogenny (alergiczny, niealergiczny)
Wyprysk endogeny (łojotokowe zapalenie skóry)
Łuszczyca
Zespół Reitera
Zapalenie żołądki Zoona
Niespecyficzne zapalenie żołądki i napletka
Liszaj twardzinowy
Rzeżączka
Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego
Opryszczka
Kandydoza

1.4. Zaburzenia potencjalnie złośliwe i inwazyjny rak kolczystokomórkowy.

Istotną rolę w prewencji inwazyjnego raka kolczystokomórkowego prącia (squamous cell carcinoma; SCC) odgrywa wczesne wykrywanie i leczenie zmian posiadających ryzyko transformacji nowotworowej (7, 8, 16, 17). Opóźnienie rozpoznania i wdrożenia leczenia jest związane między innymi z tym, że tylko część nowotworów powstaje na podłożu zmienionej błony śluzowej. Pozostałe pojawiają się w śluzówce klinicznie niezmienionej lub w związku z subklinicznie przebiegającą dysplazją nabłonka (17).

W piśmiennictwie anglojęzycznym jednostki chorobowe, posiadające mniej lub bardziej udokumentowane ryzyko przejścia w SCC określano mianem „pre-malignant lesions”, „pre-existing lesions”, „precancerous lesions”, „precursor lesions” (17, 18). Światowa Organizacja Zdrowia proponuje posługiwać się terminem „zmiany prekursorowe (precursor lesions)”, a do powyższej grupy zaliczono: śródnabłonkowe nowotworzenie prącia stopnia 3. (intraepithelial neoplasia grade III; penile intraepithelial neoplasia 3; PIN3), Chorobę Bowena (Bowen's disease; BD), erytroplazję Queyrata (erythroplasia of Queyrat; EQ) oraz pozasutkową chorobę Pageta (19). Histopatologiczną klasyfikację nowotworów prącia (według WHO) przedstawiono w **Tabeli 1.8**.

Jako oddzielną jednostkę histopatologiczną wyodrębniono PIN3. Wiadomo, że obraz kliniczny PIN3 przebiega pod postacią trzech jednostek chorobowych: EQ, BD i bowenoid papulosis (BP). Powstaje pytanie, dlaczego oddzielnie potraktowano EQ i BD?

Zespół ekspertów “INTERNATIONAL CONSULTATION ON PENILE CANCER” (17), w określeniu zmian posiadających ryzyko transformacji nowotworowej, proponuje posługiwać się terminem „pre-malignant lesions”, wyróżniając zmiany związane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus; HPV) oraz zmiany związane z przewlekłym stanem zapalnym (**Tabela 1.9**). Transformacja nowotworowa poszczególnych zmian waha się do 2 do 100%.

Tabela 1.8. Histopatologiczna klasyfikacja nowotworów prącia.

I. Malignant epithelial tumors of the penis Squamous cell carcinoma Basaloid carcinoma Warty (condylomatous) carcinoma Verrucous carcinoma Papillary carcinoma, NOS Sarcomatous carcinoma Mixed carcinomas Adenosquamous carcinoma Merkel cell carcinoma Small cell carcinoma of neuroendocrine type Sebaceous carcinoma Clear cell carcinoma Basal cell carcinoma
II. Precursor lesions Intraepithelial neoplasia grade III Bowen's disease Erythroplasia of Queyrat Paget's disease
III. Melanocytic tumors Melanocytic nevi Melanoma
IV. Mesenchymal tumors
V. Haematopoietic tumors
VI. Secondary tumors

Tabela 1.9. Podział „pre-malignant lesions” wraz z ryzykiem transformacji nowotworowej.

Zmiany związane z zakażeniem wirusem HPV	Zmiany związane z przewlekłym stanem zapalnym
Kłykciny olbrzymie Buschkego-Löwensteina (około 20%)	Liszaj twardzinowy (3-5%)
Bowenoid papulosis (2-3%)	Penile horn (około 30%)
Erytroplazja Queyrata (10-30%)	Leukoplakia (?)
Choroba Bowena (około 5%)	Pseudoepitheliomatous, keratotic and micaceous balanitis (PKMB) (100%)

Powyższy podział jest podziałem kliniczno-histopatologicznym i z praktycznego punktu widzenia jest bardziej przydatny niż histopatologiczna klasyfikacja WHO. Jednak podział ten nie uwzględnia dwóch jednostek chorobowych, mianowicie liszaja płaskiego (male genital lichen planus; MGLP) oraz zapalenia żołądki Zoon (Zoon balanitis; ZB), chociaż w piśmiennictwie odnajdujemy doniesienia na temat rozwoju raka kolczystokomórkowego (*in situ* bądź inwazyjnego) na podłożu tych chorób (20-29).

W określeniu zmian (lesions) oraz stanów (conditions) posiadających możliwość transformacji nowotworowej proponujemy posługiwać się terminem „zaburzenia potencjalnie złośliwe (potentially malignant disorders)”. Stosowanie analogicznego terminu proponuje również WHO, określając zmiany oraz stany posiadające ryzyko transformacji nowotworowej w jamie ustnej (30).

1.5. Uzasadnienie podjęcia badań.

Istnieje niewiele doniesień, oceniających dane kliniczne i patologiczne pacjentów ze zmianami w okolicy męskich zewnętrznych narządów płciowych (31-42) (Tabela 1.10), a niekiedy sprzeczne wyniki tych badań mogą być uwarunkowane problemem interdyscyplinarnym. Szczególnie istotną grupę wśród tych pacjentów stanowią chorzy z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi oraz nowotworami złośliwymi. Analiza obrazu klinicznego i patologicznego poszczególnych jednostek chorobowych może przyczynić się do wczesnego wykrywania oraz poprawy leczenia chorych z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi i nowotworami złośliwymi.

Tabela 1.10. Najważniejsze badania przeprowadzone wśród pacjentów ze zmianami skórnymi bądź śluzówkowymi w obrębie męskich zewnętrznych narządów płciowych.

Autorzy (piśmiennictwo)	Rok	Kraj	Miejsce badania	Okres badania	Charakterystyka badanych pacjentów/ biopłatów	Główny cel badawczy	Liczba badanych pacjentów/ biopłatów	Wiek badanych pacjentów (średnia)
Arumainayagam J.T. i wsp. (31)	1990	Wielka Brytania	Klinika Urologii	12 miesiące	Biopłaty od pacjentów ze zmianami na prąciu	Ocena przydatności badania histopatologicznego w ustaleniu bądź potwierdzeniu rozpoznania klinicznego	45	?
Abdullah A.N. i wsp. (32)	1992	Wielka Brytania	Klinika Urologii	11 miesiące	Pacjenci z zapaleniem żołądki i/lub napletka	Ustalenie czynników etiologicznych	86	18-74 (?)
Hillman R.J. i wsp. (33)	1992	Wielka Brytania	Klinika Urologii	12 miesiące	Pacjenci z nawracającymi zmianami na narządach płciowych; pacjenci z niespecyficznymi zmianami na narządach płciowych, wymagające przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej	Ustalenie rozpoznania; porównanie rozpoznania klinicznego z rozpoznaniem histopatologicznym	71	18,3-65,1 (36,2)

Tabela 1.10. c.d.

Autorzy (piśmiennictwo)	Rok	Kraj	Miejsce badania	Okres badania	Charakterystyka badanych pacjentów/ bioptatów	Główny cel badawczy	Liczba badanych pacjentów/ bioptatów	Wiek badanych pacjentów (średnia)
Birley H.D. i wsp. (34)	1993	Wielka Brytania	Klinika Urologii	?	Pacjenci z nawracającym bądź nie odpowiadającym na leczenia zapaleniem żołądźci i/lub napletka	Ocena obrazu klinicznego; ocena przydatności poszczególnych badań laboratoryjnych w ustaleniu rozpoznania	43	20-77 (35)
Fornasa C.V. i wsp. (35)	1994	Włochy	Klinika Dermatologii	18 miesiące	Pacjenci ze zmianami na żołądźci i/lub napletku	Ustalenie rozpoznania u pacjentów z miernie nasilonym zapaleniem żołądźci i /lub napletka	321	12-75 (35,7)
Khoo L.S. i wsp. (36)	1995	Singapur	Poradnia Wenerologiczna	4 miesiące	Pacjenci ze zmianami na łonie, prąciu, mosznie oraz w pachwinach	Ocena częstości występowania poszczególnych dermatoz oraz odmian normy	467	15-74 (30,9)
Mallon E. i wsp. (37)	1997	Wielka Brytania	Klinika Dermatologii	4 lata	Pacjenci ze zmianami na prąciu	Ocena przydatności badania histopatologicznego w ustaleniu rozpoznania	286	4-93 (?)

Tabela 1.10. c.d.

Autorzy (piśmiennictwo)	Rok	Kraj	Miejsce badania	Okres badania	Charakterystyka badanych pacjentów/ bioptatów	Główny cel badawczy	Liczba badanych pacjentów/ bioptatów	Wiek badanych pacjentów (średnia)
Mallon E. i wsp. (38)	2000	Wielka Brytania	Klinika Dermatologii	3 lata	Pacjenci ze zmianami na prąciu	Określenie związku pomiędzy obrzezaniem a dermatozami prącia	357	4-93 (41,9)
David N. i wsp. (39)	2002	Wielka Brytania	Klinika Urologii	18 miesiące	Pacjenci ze zmianami na narządach płciowych	Ocena bezpieczeństwa i przydatności biopsji w ustaleniu rozpoznania	87	17-73 (38,1)
Alessi E. i wsp. (40)	2004	Włochy	Klinika Dermatologii	3 lata	Bioptaty od pacjentów ze zmianami na żołądź i/lub napletku	Ustalenie czynników etiologicznych u chorych z niespecyficznym obrazem histopatologicznym	120	?
Palamaras I. i wsp. (41)	2006	Wielka Brytania	Klinika Urologii	12 miesiące	Pacjenci ze zmianami na narządach płciowych	Ocena przydatności badania histopatologicznego w ustaleniu rozpoznania	56	19-73 (42,1)
Lisboa C. i wsp. (42)	2009	Portugalia	Poradnia Wenerologiczna	9 lat	Pacjenci z nieinfekcyjnym zapaleniem żołądź	Ustalenie czynników etiologicznych, analiza obrazu klinicznego	219	15-79 (45,7)

2. CELE PRACY

- 1.** Analiza danych klinicznych i patologicznych pacjentów ze zmianami w okolicy męskich zewnętrznych narządów płciowych, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń potencjalnie złośliwych oraz nowotworów złośliwych.
- 2.** Określenie częstości występowania poszczególnych jednostek chorobowych, ich obrazu klinicznego i zgodności z obrazem histopatologicznym.
- 3.** Ocena przydatności badania histopatologicznego w diagnostyce zaburzeń potencjalnie złośliwych i nowotworów złośliwych u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.
- 4.** Ocena ryzyka transformacji nowotworowej zaburzeń potencjalnie złośliwych.
- 5.** Ocena wyników leczenia pacjentów z uwzględnieniem danych klinicznych i patologicznych.

3. MATERIAŁ I METODY

Do badania prospektywnego włączono 400 pacjentów płci męskiej w wieku od 3 do 91 lat, którzy zgłosili się do Poradni Dermatologii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jadwiga Roszkiewicz) z powodu zmian na zewnętrznych narządach płciowych. Badanie przeprowadzono w okresie 4 lat (2006-2009 r.).

Przed przystąpieniem do badań zwrócono się do wszystkich dermatologów pracujących na terenie Trójmiasta z prośbą o kierowanie do Poradni Dermatologii pacjentów ze zmianami patologicznymi na męskich narządach płciowych.

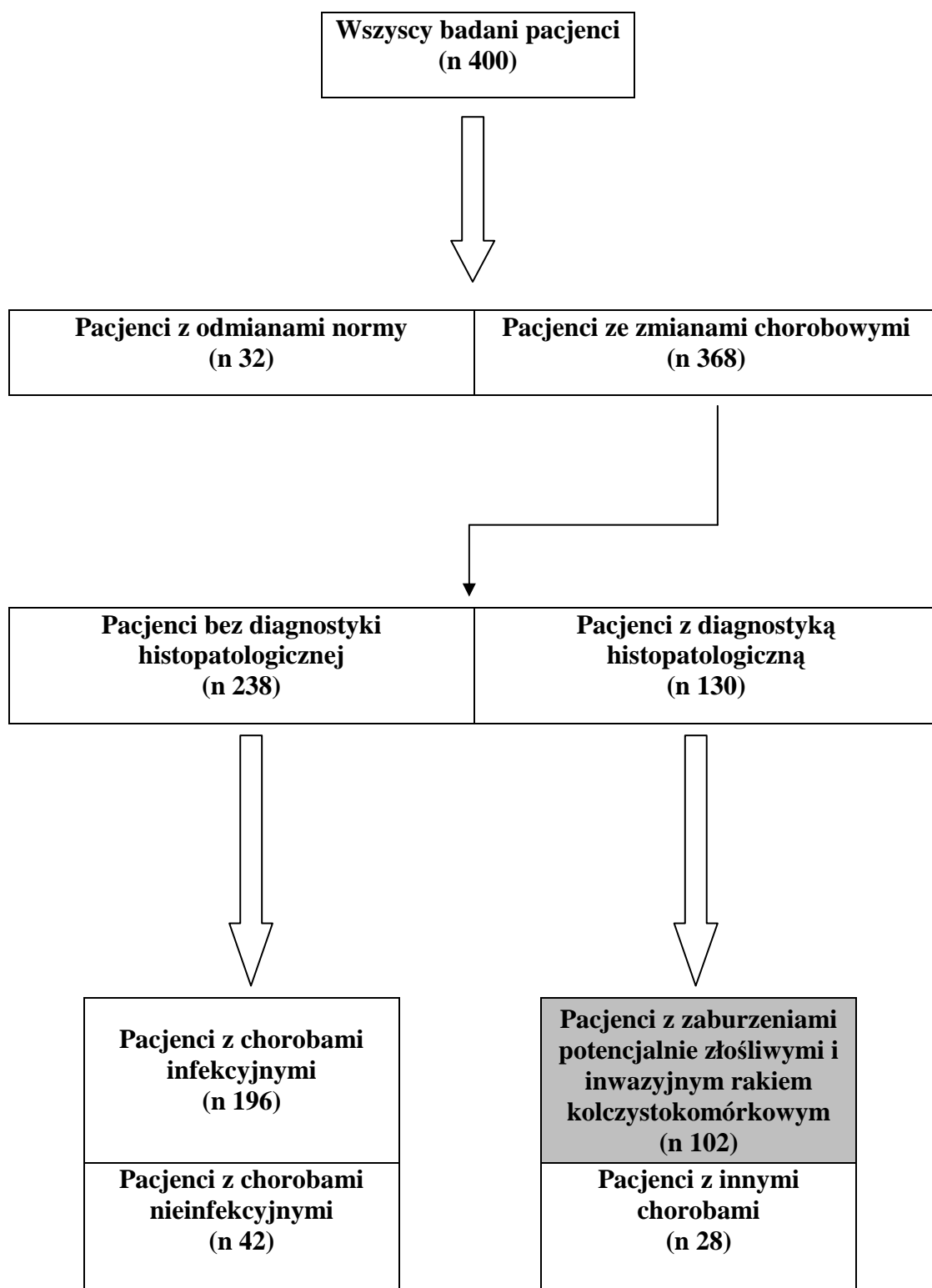
Kryteria włączenia pacjentów do badania.

Do badania włączono osoby płci męskiej, które zgłosiły się do Poradni Dermatologii z powodu zmian skórnych i śluzówkowych w obrębie narządów płciowych, mianowicie na prąciu i mosznie.

Podział badanej grupy.

Wśród badanych osób wyodrębniono pacjentów z odmianami normy oraz pacjentów ze zmianami patologicznymi. W ostatniej grupie chorych wyróżniono pacjentów, u których rozpoznanie zostało postawione bez konieczności przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej oraz pacjentów wymagających przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej. W ostatniej grupie chorych wyodrębniono pacjentów z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi oraz z inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym. Podział badanych pacjentów wraz z liczbą chorych przedstawia **Rycina 3.1.**

Rycina 3.1. Podział badanych pacjentów.



Badania i konsultacje przeprowadzone u pacjentów w poszczególnych grupach (wyodrębniono najważniejsze grupy badań).

1. Pacjenci z odmianami normy:
 - a. badanie pod- i przedmiotowe,
 - b. badanie dermoskopowe*,
 - c. próba octowa*.

2. Pacjenci ze zmianami chorobowymi, nie wymagającymi diagnostyki histopatologicznej:
 - a. badanie pod- i przedmiotowe,
 - b. badanie dermoskopowe*,
 - c. próba octowa*,
 - d. badanie mikologiczne, bakteriologiczne, wirusologiczne*,
 - e. diagnostyka zakażeń układu moczowo-płciowego, w tym chorób przenoszonych drogą płciową*,
 - f. konsultacje innych specjalistów, w tym badania specjalistyczne*.

3. Pacjenci z diagnostyką histopatologiczną:
 - a. wszystkie badania przeprowadzone u chorych, nie wymagających diagnostyki histopatologicznej*,
 - b. badanie histopatologiczne,
 - c. badanie immunopatologiczne*.

* badania wykonano w uzasadnionych przypadkach

Miejsce wykonania badań i konsultacji:

1. Badanie mikologiczne: Pracownia Mikologiczna Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed.

2. Badanie bakteriologiczne: Laboratorium Bakteriologiczne UCK.
3. Badanie wirusologiczne (typowanie wirusa HPV): Sp. z o.o. Nucleagena (Laboratorium Genetyczne).
4. Diagnostyka zakażeń układu moczowo-płciowego, w tym chorób przenoszonych drogą płciową:
 - a. Wojewódzka Przychodnia Skórno-Wenerologiczna, Kierownik: lek. Ewa Zarazińska,
 - b. Sp. z o.o. Nucleagena (Laboratorium Genetyczne).
5. Konsultacje innych specjalistów, w tym badania specjalistyczne: Katedra i Klinika Urologii GUMed, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Krajka.
6. Badanie histo- i immunopatologiczne: Katedra i Zakład Patomorfologii GUMed, Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Biernat.

Wskazania do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej:

- niespecyficzny obraz kliniczny (pacjenci, u których na podstawie obrazu klinicznego oraz dostępnych badań laboratoryjnych nie udało się ustalić rozpoznania),
- pacjenci z podejrzeniem zaburzeń potencjalnie złośliwych (oprócz ogólnie przyjętych jednostek chorobowych wstępnie zaliczono pacjentów z MGLP i ZB),
- pacjenci z podejrzeniem nowotworów złośliwych.

Szczegółowo analizowano dane kliniczne i patologiczne pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym rozpoznaniem zaburzeń potencjalnie złośliwych i nowotworów złośliwych; określono i oceniono wówczas:

- częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych, ich obraz kliniczny oraz zgodność z obrazem histopatologicznym,

- przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce zaburzeń potencjalnie złośliwych i nowotworów złośliwych u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym,
- ryzyko transformacji nowotworowej zaburzeń potencjalnie złośliwych,
- wyniki leczenia pacjentów z uwzględnieniem danych klinicznych i patologicznych.

Metodologia badań statystycznych.

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel oraz pakietu statystycznego STATISTICA, StatSoft, Inc. Ver. 8.0. W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia jak średnia arytmetyczna i mediana, miarami zmienności jak odchylenie standardowe i rozstęp. Aby ocenić statystyczną istotność różnic wyników zastosowano testy Chi-kwadrat (w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Personna, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera). We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Część ogólna.

4.1.1. Odmiany normy.

Do Poradni Dermatologii zgłosiło się 32 pacjentów (8%) z powodu zmian na narządach płciowych, które rozpoznano jako odmiany normy. Wśród tych pacjentów najczęstszą przyczyną zgłoszenia się do lekarza była obecność perlistych grudek prącia (78,1%). Częstość występowania odmian normy przedstawia **Tabela 4.1.**

Tabela 4.1. Częstość występowania odmian normy.

Odmiany normy	Odmiany normy jako przyczyna zgłoszenia się do Poradni Dermatologii	Odsetek (n=32)	Odmiany normy wśród wszystkich badanych osób
Przebarwiony szew prącia, moszny i krocza	0	0%	346
Włókniaki miękkie	2	6,3%	28
Perliste grudki prącia	25	78,1%	96
Uwypukłone i/lub przemieszczone gruczoły łojowe	0	0%	36
Typowe znamiona barwnikowe	2	6,3%	38
Uwypukłone naczynia żyłne	0	0%	96
Naczyniaki i rogowce	3	9,4%	18
Stan po częściowym lub całkowitym usunięciu napletka	0	0%	22
Bier's spots	0	0%	4
Razem	32	100%	400

4.1.2. Zmiany chorobowe.

4.1.2.1. Jednostki chorobowe wśród pacjentów nie wymagających diagnostyki histopatologicznej.

U pozostałych 368 chorych (92%), oprócz odmian normy, stwierdzono zmiany chorobowe. Wśród tych osób rozpoznanie postawiono bez konieczności przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej u 238 osób (64,7%). Częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych, z podziałem na choroby infekcyjne i nieinfekcyjne, wśród chorych nie wymagających diagnostyki histopatologicznej przedstawiają **Tabele 4.2, 4.3 i Ryciny 4.1, 4.2, 4.3.**

Rycina 4.1. Struktura pacjentów ze zmianami chorobowymi (z wyróżnieniem pacjentów nie poddanych diagnostyce histopatologicznej).

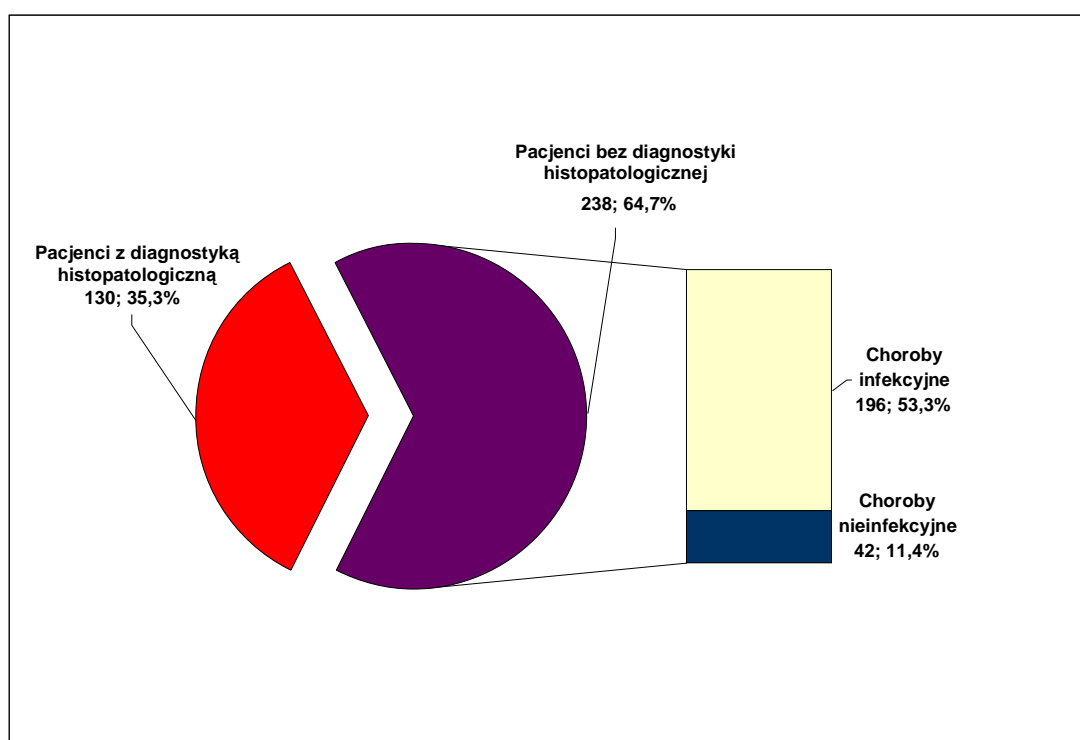


Tabela 4.2. Choroby infekcyjne wśród pacjentów nie wymagających przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej (według częstości występowania).

Rozpoznanie kliniczne	Liczba pacjentów	Odsetki* (n=368)
1. Kłykciny kończyste	78	21,2%
2. Drożdżakowe zapalenie żołądki i/lub napletka	36	9,8%
3. Zapalenie żołądki i/lub napletka na tle bakteryjnym	26	7,1%
4. Opryszczka	16	4,3%
5. Zapalenie żołądki i/lub napletka z ujemnym posiewem	12	3,3%
6. Mięczak zakaźny	7	1,9%
7. Kłykciny kończyste+mięczak zakaźny	5	1,4%
8. Pieluszkowe zapalenie skóry	4	1,1%
9. Świerzb	3	0,8%
10. Zapalenie mieszków włosowych	3	0,8%
11. Zapalenie tkanki podskórnej (cellulitis)	2	0,5%
12. Kiła (objaw pierwotny)	2	0,5%
13. Liszajec zakaźny	1	0,3%
14. <i>Balanitis circinata</i> w przebiegu zespołu Reitera	1	0,3%
Ogółem	196	53,3%

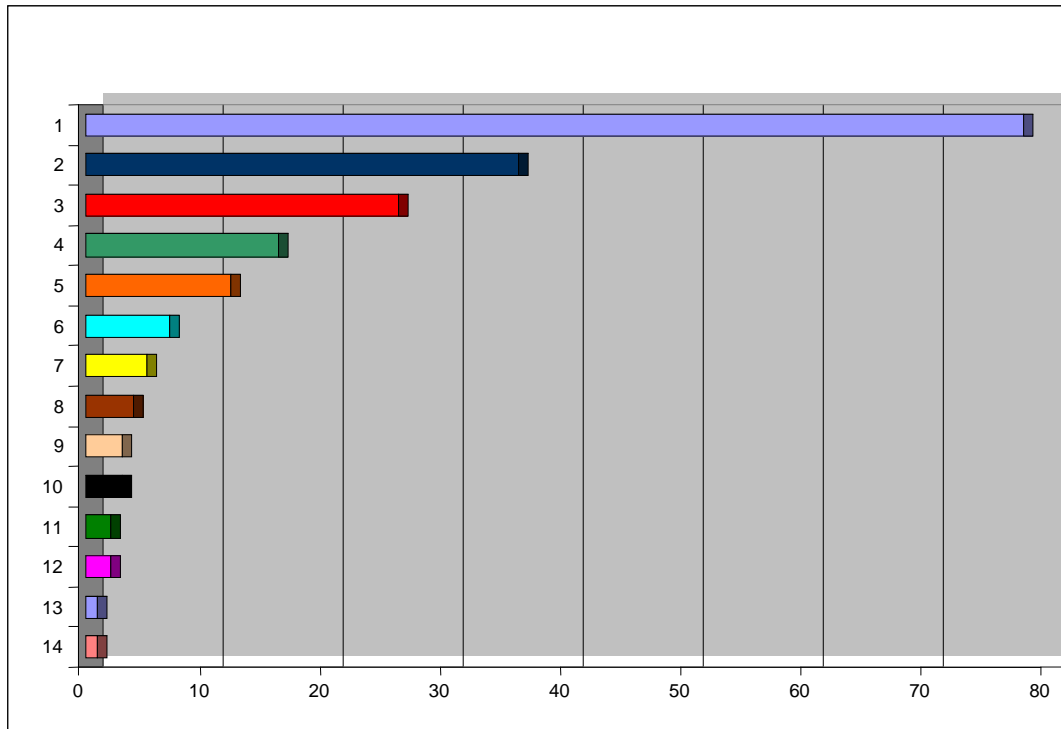
*wśród pacjentów ze zmianami chorobowymi.

Tabela 4.3. Choroby nieinfekcyjne wśród pacjentów nie wymagających przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej (według częstości występowania).

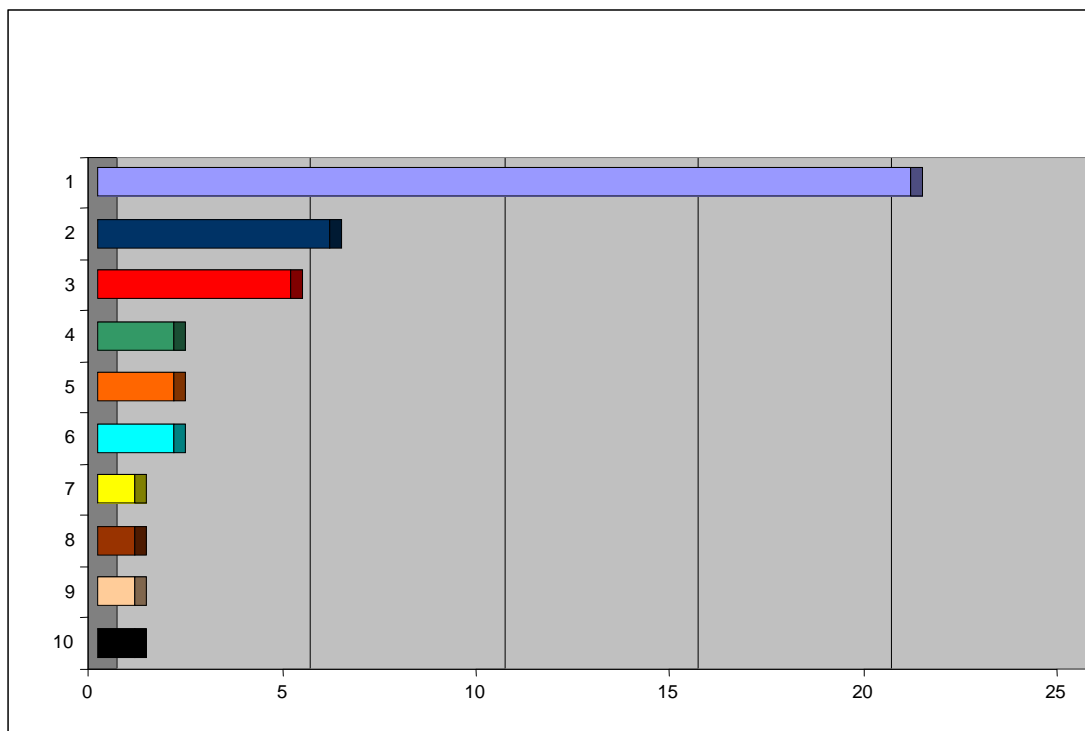
Rozpoznanie kliniczne	Liczba pacjentów	Odsetki* (n=368)
1. Wyprysk	21	5,7%
2. Trądzik odwrócony	6	1,6%
3. Łuszczyca	5	1,4%
4. Kalcynoza moszny	2	0,5%
5. Stwardniające zapalenie naczyń chłonnych	2	0,5%
6. Melanoza prącia	2	0,5%
7. Choroba Dariera	1	0,3%
8. Choroba Duhringa	1	0,3%
9. Pemphigoid	1	0,3%
10. Bielactwo	1	0,3%
Ogółem	42	11,4%

*wśród pacjentów ze zmianami chorobowymi.

Rycina 4.2. Liczba pacjentów z chorobami infekcyjnymi.



Rycina 4.3. Liczba pacjentów z chorobami nieinfekcyjnymi.



4.1.2.2. Jednostki chorobowe wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej.

Diagnostykę histopatologiczną przeprowadzono u 130 pacjentów, co wyniosło 35,3% chorych ze zmianami chorobowymi (**Rycina 4.4**). Poszczególne rozpoznania histopatologiczne przedstawia **Tabela 4.4**.

Rycina 4.4. Struktura pacjentów ze zmianami chorobowymi (z wyróżnieniem pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej).

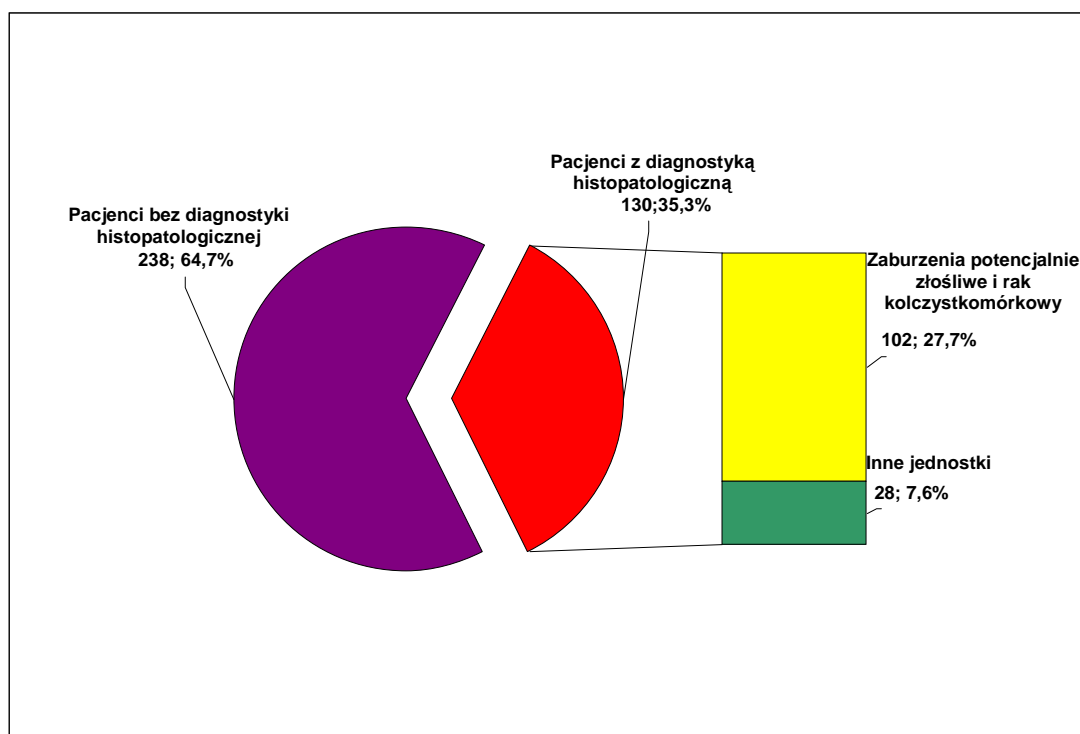


Tabela 4.4. Poszczególne rozpoznania histopatologiczne (według częstości występowania).

	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów	
Pacjenci z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi bądź z nowotworami złośliwymi	MGLS	69	102
	MGLP	7	
	MGL	5	
	PIN3	5	
	MGLS+ZB	4	
	SCC	3	
	ZB	2	
	MGLS+Łuszczyca	2	
	MGLS+SCC	2	
	PIN1	1	
	PIN3+SCC	1	
	MGLS+PIN3	1	
Pacjenci z innymi chorobami	Obraz niespecyficzny	16	28
	Łuszczyca	8	
	Liszaj zwykły	1	
	Brodawka łojotokowa	1	
	Lymphomatoid papulosis (typ B)	1	
	Acanthoma planoepitheliale	1	

Zaburzenia potencjalnie złośliwe stwierdzono u 90 pacjentów, co stanowiło 69,2% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 24,5% pacjentów ze zmianami chorobowymi. Liszaj twardzinowy (male genital lichen sclerosus; MGLS) rozpoznano u 78 osób, liszaj płaski - u 7, zapalenie żołądki Zoona - u 6, leukoplakię (male genital leukoplakia; MGL) - u 5, PIN - u jednego pacjenta. Wśród tych chorych współistnienie kilku zaburzeń potencjalnie złośliwych (ZB z MGLS) rozpoznano u 4 osób.

Raka kolczystokomórkowego rozpoznano u 12 osób, co wyniosło 9,2% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 3,3% pacjentów ze zmianami chorobowymi. PIN3 rozpoznano u 6 osób, SCC - u 5 pacjentów, współistnienie PIN3 i SCC - u jednego pacjenta. U 3 pacjentów rak kolczystokomórkowy (w jednym przypadku *in situ*, w drugim - inwazyjny) rozwinął się na podłożu liszaja twardzinowego.

4.2. Wskazania do badania histopatologicznego.

Na podstawie wskazań do pobrania wycinka do badania histopatologicznego chorych zakwalifikowano do czterech grup (**Tabela 4.5**). Odsetek pacjentów w zależności od wskazań do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej przedstawia **Rycina 4.5**.

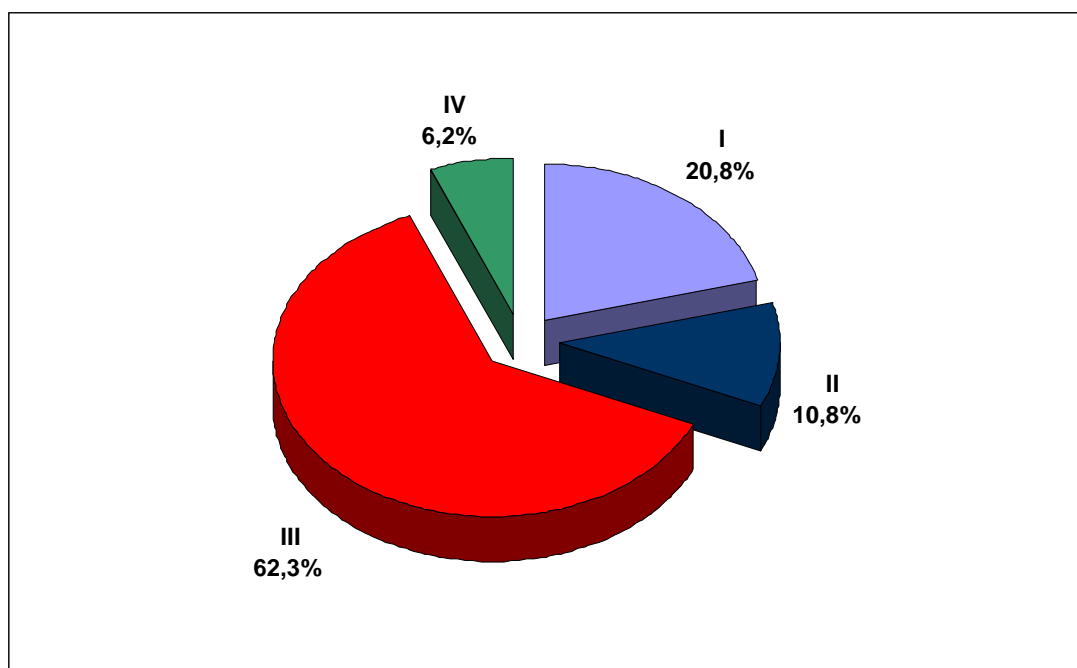
Tabela 4.5. Wskazania do pobrania wycinka do badania histopatologicznego.

Grupa	Wskazania	Liczba pacjentów	Odsetki* n=130	Odsetki** n=368	p
I	Niespecyficzny obraz kliniczny	27	20,8%	7,3%	0,0001
II	Podjęzanie nowotworu złośliwego (<i>in situ</i> bądź inwazyjnego)	14	10,8%	3,8%	0,003
III	Podjęzanie zaburzeń potencjalnie złośliwych	81	62,3%	22%	<0,0001
IV	Podjęzanie rozwoju nowotworu złośliwego (<i>in situ</i> bądź inwazyjnego) na podłożu zaburzeń potencjalnie złośliwych	8	6,1%	2,2%	0,0324

*wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej.

**wśród pacjentów z jednostkami chorobowymi.

Rycina 4.5. Odsetek pacjentów w zależności od wskazań do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej (poszczególne grupy).



Najczęstszym wskazaniem do przeprowadzenia badania histopatologicznego było stwierdzenie zaburzeń potencjalnie złośliwych (62,3% chorych), znacznie rzadziej powodem wykonania biopsji był niespecyficzny obraz kliniczny (20,8% chorych), jeszcze rzadziej (16,9% chorych) wycinek pobierano z powodu obecności zmian nowotworowych (izolowanych bądź rozwijających się na podłożu zaburzeń potencjalnie złośliwych). Zgodność pomiędzy założeniami klinicznymi a rozpoznaniem histopatologicznym w poszczególnych grupach chorych przedstawia **Tabela 4.6.**

Tabela 4.6. Zgodność rozpoznań w poszczególnych grupach chorych.

Grupa	Zgodność rozpoznań (% chorych)
I	-
II	69,2
III	96,3
IV	37,5

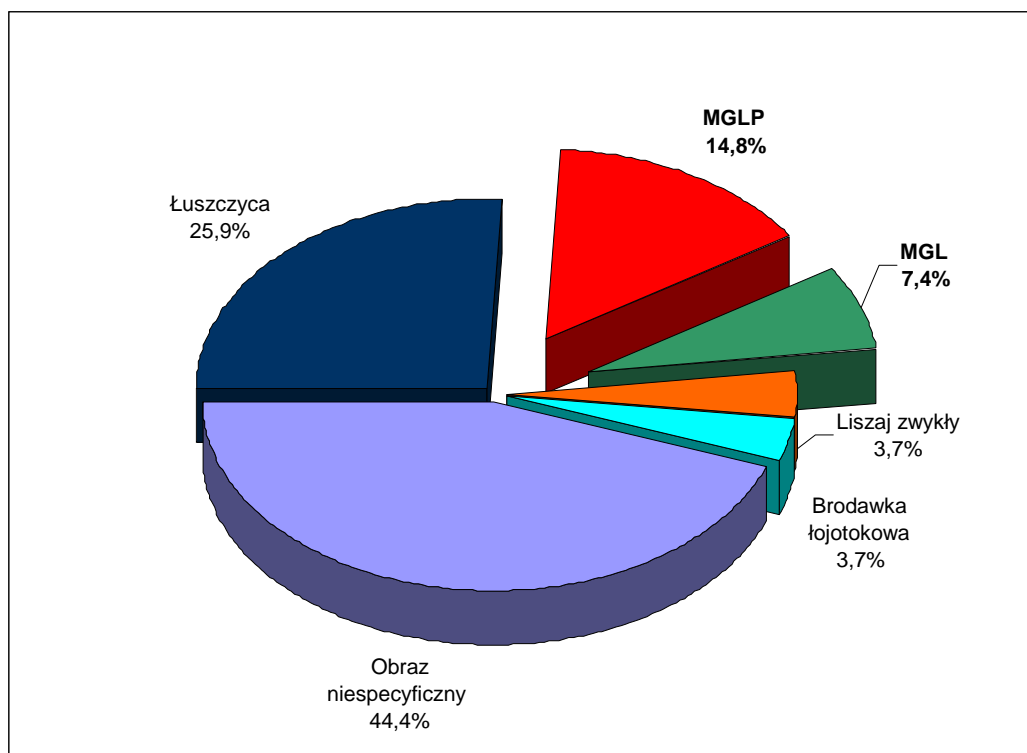
4.2.1. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie I.

Badanie histopatologiczne pozwoliło na postawienie rozpoznania u 15 spośród 27 chorych (55,6%); w pozostałych przypadkach obraz histopatologiczny był niecharakterystyczny. Zaburzenia potencjalnie złośliwe (liszaj płaski oraz leukoplakię) stwierdzono u 6 osób (22,2%). Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie I przedstawia **Tabela 4.7**, odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniemiami - **Rycina 4.6**.

Tabela 4.7. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie I.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów
Obraz niespecyficzny	12
Łuszczyca	7
MGLP	4
MGL	2
Liszaj zwykły	1
Brodawka łojotokowa	1

Rycina 4.6. Odsetek chorych z poszczególnymi rozpoznaniemiami w grupie I.



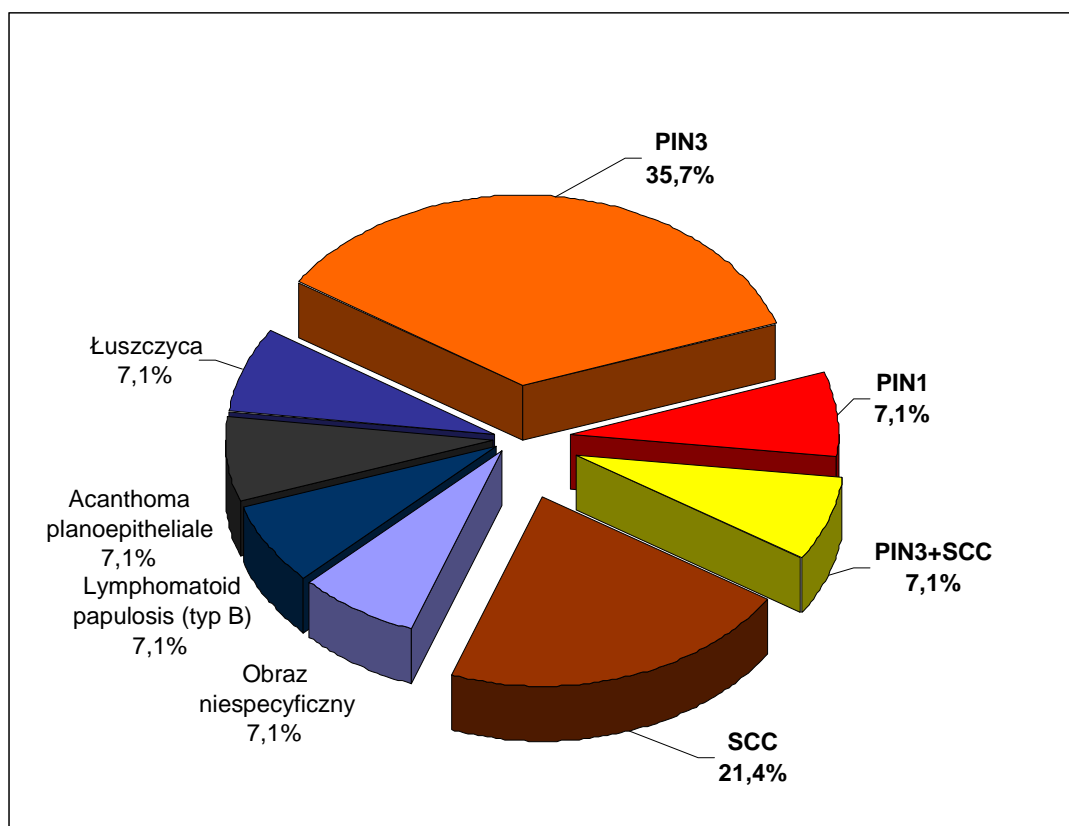
4.2.2. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie II.

Obecność raka kolczystokomórkowego (*in situ* bądź inwazyjnego) klinicznie rozpoznano u 13 osób, jednak histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania miało miejsce tylko u 9 pacjentów (69,2%), przy czym najmniejsza zgodność rozpoznań dotyczyła chorych z podejrzeniem BP. U pozostałych pacjentów obraz histopatologiczny był niecharakterystyczny bądź rozpoznano inne jednostki chorobowe. Korelację pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym przedstawia **Tabela 4.8**, odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniami histopatologicznymi - **Rycina 4.7**.

Tabela 4.8. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym u chorych w grupie II.

Rozpoznanie kliniczne	Liczba pacjentów	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów
Przerzuty do skóry (nowotwór?)	1	Lymphomatoid papulosis (typ B)	1
BP	3	Acanthoma planoepitheliale	1
		Łuszczyca	1
		PIN3	1
EQ	6	Obraz niespecyficzny	1
		PIN3	3
		PIN1	1
		PIN3+SCC	1
BD	1	PIN3	1
SCC	3	SCC	3

Rycina 4.7. Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniemami histopatologicznymi w grupie II.



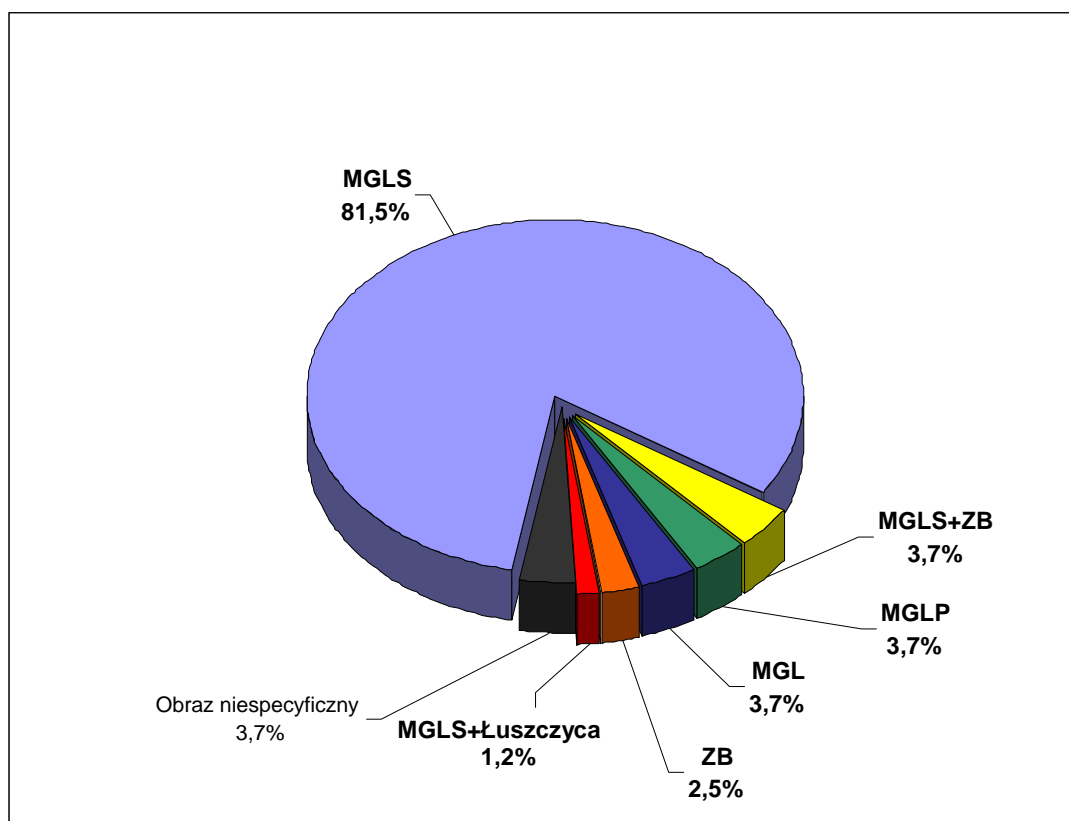
4.2.3. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie III.

Obecność zaburzeń potencjalnie złośliwych (liszaj twardzinowy, liszaj płaski, zapalenie żołądki Zoon, leukoplakia) zakładano u 81 osób, natomiast histopatologiczne potwierdzenie tych jednostek chorobowych miało miejsce u 78 chorych (96,3%). U pozostałych osób obraz histopatologiczny był niecharakterystyczny. Najmniejsza zgodność rozpoznań dotyczyła chorych z podejrzeniem liszaja płaskiego oraz pacjentów ze współistnieniem ZB z liszajem twardzinowym. Korelację pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym przedstawia **Tabela 4.9**, odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniemami histopatologicznymi - **Rycina 4.8**.

Tabela 4.9. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym u chorych w grupie III.

Rozpoznanie kliniczne	Liczba pacjentów	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów
MGLS	61	MGLS	61
MGLS+ZB	8	MGLS	5
		MGLS+ZB	3
MGLP	5	MGLP	3
		Obraz niespecyficzny	2
MGL	3	MGL	3
ZB	3	ZB	2
		Obraz niespecyficzny	1
MGLS+Łuszczyca	1	MGLS+Łuszczyca	1

Rycina 4.8. Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem histopatologicznymi w grupie III.



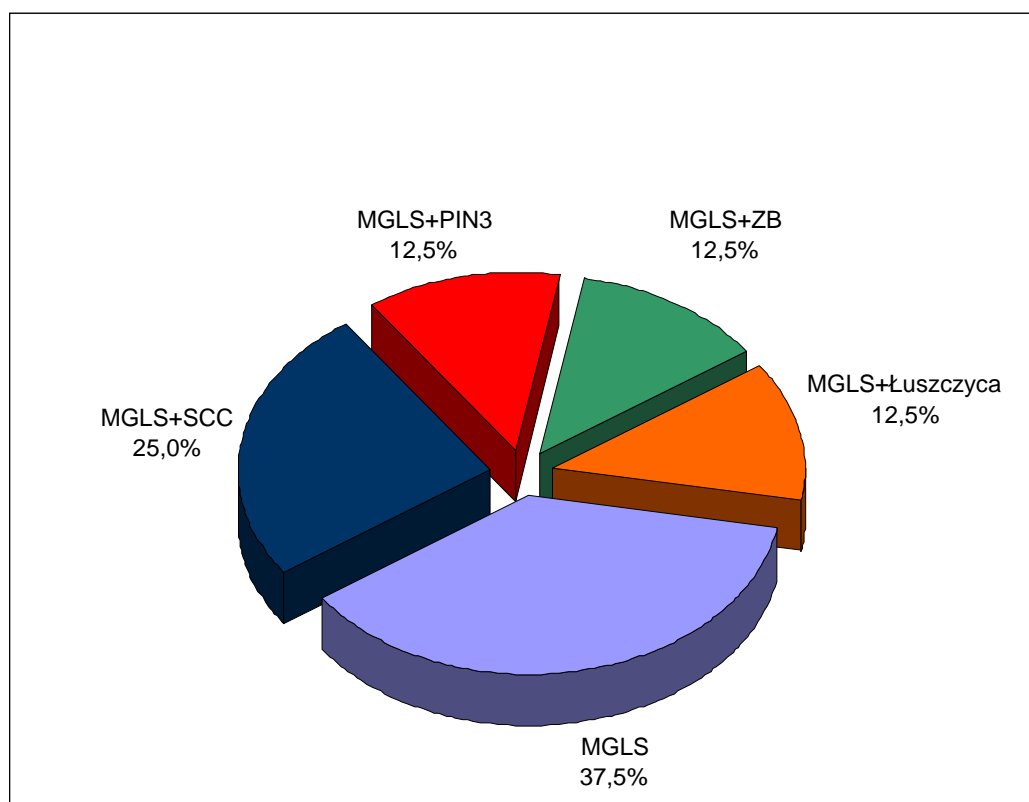
4.2.4. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie IV.

Klinicznie obecność zmian nowotworowych na podłożu liszaja twardzinowego rozpoznano u 8 pacjentów. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie MGLS u wszystkich chorych, natomiast obecność zmian nowotworowych - jedynie u 3 osób (37,5%). Wśród nich u 2 pacjentów rozpoznano inwazyjnego raka kolczystokomórkowego, a u jednego - PIN3. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie IV przedstawia **Tabela 4.10**, odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem - **Rycina 4.9**.

Tabela 4.10. Rozpoznania histopatologiczne u chorych w grupie IV.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów
MGLS	3
MGLS+SCC	2
MGLS+PIN3	1
MGLS+ZB	1
MGLS+Łuszczyca	1

Rycina 4.9. Odsetek chorych z poszczególnymi rozpoznaniem w grupie IV.



4.3. Zaburzenia potencjalnie złośliwe.

4.3.1. Liszaj płaski.

Na podstawie badania histopatologicznego MGLP rozpoznano u 7 nieobrzezanych pacjentów w wieku 18-76 lat (średnia wieku 49,7 lat), co stanowiło 5,38% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 1,9% pacjentów ze zmianami chorobowymi. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian dysplastycznych w nabłonku.

U 4 osób obraz kliniczny był niespecyficzny, co odpowiadało 14,8% wszystkich pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym. Z drugiej strony u 5 pacjentów obraz kliniczny przemawiał za MGLP, natomiast histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania miało miejsce jedynie u 3 osób. U pozostałych chorych obraz histopatologiczny był niespecyficzny (**Tabela 4.11**). Podsumowując, zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym miała miejsce tylko u 3 pacjentów.

Tabela 4.11. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym a histopatologicznym u chorych z MGLP.

Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
Niespecyficzny (27)	MGLP (4)
MGLP (5)	MGLP (3)
	Niespecyficzny (2)

Izolowane zmiany na żołądki stwierdzono u 4 pacjentów, obecność wykwitów na napletku - u 3 chorych. Tylko u 1 spośród 7 pacjentów zmiany lokalizowały się w okolicy pozagenitalnej. Czas trwania zmian chorobowych wahał się od 2 miesięcy do 2 lat (średnio 12,3 miesiące). Dolegliwości podmiotowe pod postacią miernie nasilonego pieczenia były obecne u 3 pacjentów. Dane poszczególnych pacjentów z MGLP przedstawia **Tabela 4.12**.

Tabela 4.12. Dane poszczególnych chorych z MGLP.

n.p.	Wiek	Czas trwania (miesiące)	Lokalizacja	Obraz kliniczny	Dolegliwości podmiotowe
1	56	12	żołądź, blaszka wewnętrzna napletka, skóra kończyn, paznokcie	Zmiany siateczkowate o białym zabarwieniu, nadżerki	Brak
2	18	6	żołądź	Zmiany siateczkowate, dobrze odgraniczone plamy o czerwonym zabarwieniu	Pieczenie
3	76	24	żołądź, blaszka wewnętrzna napletka, blaszka zewnętrzna napletka	Obraz niespecyficzny (<i>balanoposthitis</i>)	Brak
4	35	18	blaszka wewnętrzna napletka	Dobrze odgraniczone zanikowe plamy o różowym zabarwieniu	Pieczenie
5	45	12	żołądź	Obraz niespecyficzny (<i>balanitis</i>)	Pieczenie
6	60	12	żołądź	Obraz niespecyficzny (<i>balanitis</i>)	Brak
7	58	2	żołądź	Obraz niespecyficzny (<i>balanitis</i>)	Brak

U chorych z typowym obrazem klinicznym przeważały dobrze odgraniczone od otoczenia zapalne plamy o czerwonym bądź różowym zabarwieniu oraz zmiany siateczkowate o białym zabarwieniu (**Ryciny 4.10, 4.11**). U pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym dominowały okresowo nawracające, nieostro odgraniczone, średnio nasilone zmiany zapalne (**Rycina 4.12**). W ostatniej grupie chorych postawienie rozpoznania MGLP było możliwe wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego.

U 6 chorych stosowano wyłącznie leczenie miejscowe. U jednego pacjenta, ze względu na rozległe zmiany w okolicy pozagenitalnej, równocześnie stosowano leczenie ogólne. Wyniki leczenia poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.13**.

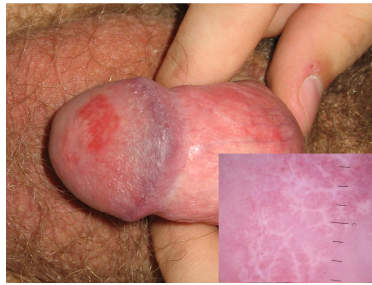
W leczeniu miejscowym, jako terapię inicjującą, stosowano takrolimus 0,1% w maści. Lek aplikowano dwa razy dziennie do ustąpienia zmian i 4 tygodnie dłużej. Całkowite ustąpienie dolegliwości podmiotowych oraz zmian chorobowych stwierdzono u 6 pacjentów po 8-12 tygodniach leczenia (**Ryciny 4.13a, 4.13b, 4.13c, 4.14a, 4.14b**). W okresie 4-19 miesięcznej obserwacji nawrót zmian chorobowych stwierdzono u 2 chorych po 2 oraz 6 miesiącach od zakończenia terapii. Nawrót zmian leczono tym samym rodzajem terapii. Tylko u jednego pacjenta leczenie takrolimusem 0,1% w maści było nieskuteczne, po czym włączono propionian klobetazolu 0,05% w maści, uzyskując ustąpienie wykwitów po 6 tygodniach leczenia; jednak po 6 miesiącach od zakończenia terapii obserwowano nawrót zmian.

Tabela 4.13. Wyniki leczenia poszczególnych pacjentów z MGLP.

n.p.	Rodzaj i czas trwania leczenia	Czas ustąpienia zmian chorobowych (tygodnie)	Okres obserwacji po leczeniu (miesiące)	Nawrót zmian/czas nawrotu zmian od zakończenia leczenia (miesiące)
1	Takrolimus 0,1% w maści Prednizolon 35mg dziennie przez 12 tygodni (redukcja dawki o 5mg co 10 dni)	12	6	-
2	Takrolimus 0,1% w maści	8	14	+/2
3	Takrolimus 0,1% w maści	Brak poprawy	8	+/6
	Propionian klobetazolu 0,05% w maści	6		
4	Takrolimus 0,1% w maści	8	8	-
5	Takrolimus 0,1% w maści	12	4	-
6	Takrolimus 0,1% w maści	12	20	-
7	Takrolimus 0,1% w maści	12	19	+/2



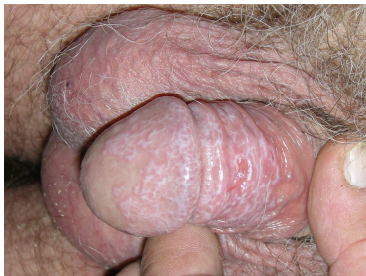
Rycina 4.10. MGLP: odmiana siateczkowata.



Rycina 4.11. MGLP: dobrze odgraniczone zapalne plamy o czerwonym zabarwieniu.



Rycina 4.12. MGLP: nieostro odgraniczone, średnio nasilone zmiany zapalne.



Rycina 4.13. MGLP: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,1% takrolimusu w maści (a- przed leczeniem, b- po 4 tygodniach leczenia, c- po 8 tygodniach leczenia).



Rycina 4.14. MGLP: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,1% takrolimusu w maści (a- przed leczeniem, b- po 12 tygodniach leczenia)

4.3.2. Leukoplakia.

Na podstawie badania histopatologicznego leukoplakię rozpoznano u 5 pacjentów w wieku 20-68 lat (średnia wieku 38,2 lat), co odpowiadało 3,85% pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 1,36% pacjentów ze zmianami chorobowymi. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian dysplastycznych w nabłonku.

Klinicznie leukoplakię rozpoznano u 3 chorych, co zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym, natomiast u 2 osób obraz kliniczny był niecharakterystyczny (**Tabela 4.14**).

Tabela 4.14. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym a histopatologicznym.

Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
Niecharakterystyczny (27)	MGL (2)
MGL (3)	MGL (3)

Izolowane zmiany na żołądździ stwierdzono u 3 pacjentów, obecność wykwitów na blaszce wewnętrznej napletka - u 2 chorych. Okres utrzymywania się zmian chorobowych wahał się od 2 do 18 miesięcy (średnio 8,4 miesięcy). U żadnego pacjenta zmianom chorobowym nie towarzyszyły dolegliwości podmiotowe. W obrazie klinicznym dominowały zmiany o białym zabarwieniu (**Ryciny 4.15, 4.16**). U 3 osób stwierdzono obecność zmian plamistych o różowym bądź czerwonym zabarwieniu (**Rycina 4.17**), przy czym u 2 pacjentów był to jedyny rodzaj wykwitów (**Rycina 4.18**). Dane poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.15**.

W leczeniu leukoplakii u 4 pacjentów zastosowano tretinoinę 0,05% w kremie (u 3 pacjentów jako terapię inicjującą, a u jednego - jako terapię adjuwantową po kriochirurgicznym usunięciu zmian), u jednego pacjenta - biopsję wycięciową. Tretinoinę 0,05% w kremie aplikowano dwa razy dziennie do ustąpienia zmian i 4 tygodnie dłużej. Po 8-12 tygodniach leczenia u wszystkich pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie zmian śluzówkowych (**Ryciny 4.19a, 4.19b, 4.20a, 4.20b, 4.20c**). W okresie 26-31 miesięcznej obserwacji nawrót zmian stwierdzono u jednego pacjenta; wówczas wykonano obrzezanie, odnotowując

całkowite ustąpienie wykwitów w ciągu 8 tygodni od zabiegu. W trakcie terapii 2 osoby zgłaszały pieczenie oraz ból po stosowaniu preparatu, a obecność zmian zapalnych oraz tworzenie się nadżerek w miejscu aplikacji leku były najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Wyniki leczenia poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.16.**

Tabela 4.15. Dane poszczególnych pacjentów z leukoplakią.

n.p.	Czas trwania (miesiące)	Lokalizacja	Obraz kliniczny	Dolegliwości podmiotowe
1	2	Błaszka wewnętrzna napletka	Guzek o białym zabarwieniu	Brak
2	8	Żołądź, błaszka wewnętrzna napletka	Siateczkowate zmiany o białym zabarwieniu, tarczki o białym zabarwieniu, plamiste zmiany o różowym zabarwieniu	Brak
3	12	Żołądź	Delikatne plamy o czerwonym zabarwieniu	Brak
4	18	Żołądź	Delikatne plamy o czerwonym zabarwieniu	Brak
5	2	Żołądź	Tarczka o białym zabarwieniu	Brak

Tabela 4.16. Leczenie pacjentów z leukoplakią.

n.p.	Rodzaj i czas trwania leczenia	Czas ustąpienia zmian chorobowych (tygodnie)	Działania niepożądane	Okres obserwacji po leczeniu (miesiące)	Nawrót zmian (czas nawrotu zmian od zakończenia leczenia (miesiące))
1	Usunięcie chirurgiczne (biopsja wycięciowa)	-	-	46	Brak
2	Tretinoina	12	Zaczerwienienie, Nadżerki, pieczenie	23	2
	Obrzezanie	8			Brak
3	Tretinoina	8	Zaczerwienie	31	Brak
4	Tretinoina	8	Zaczerwienie	26	Brak
5	Kriochirurgia, następnie tretinoina	12	Zaczerwienie, nadżerki, obrzęk, ból	28	brak



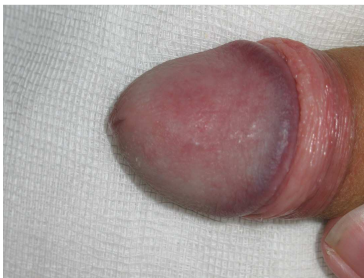
Rycina 4.15. MGL: guzek o białym zabarwieniem.



Rycina 4.16. MGL: tarczka o białym zabarwieniem.



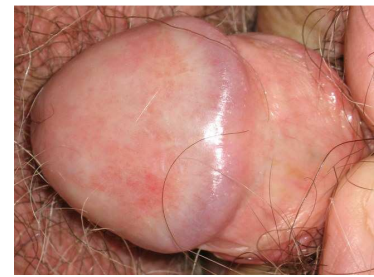
Rycina 4.17. MGL: obecność siateczkowatych zmian o białym zabarwieniu oraz plam o czerwonym zabarwieniu (erythroleukoplakia).



Rycina 4.18. MGL: obecność delikatnych plam o różowym zabarwieniu.



Rycina 4.19. MGL: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,5% tretinoiny w kremie (a- przed leczeniem, b- po 8 tygodniach leczenia).



Rycina 4.20. MGL: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,5% tretinoiny w kremie (a- przed leczeniem, b- częściowe ustąpienie zmian po 4 tygodniach leczenia, c- całkowite ustąpienie zmian po 12 tygodniach leczenia).

4.3.3. Zapalenie żołądki Zoona.

Na podstawie badania histopatologicznego ZB rozpoznano u 6 nieobrzezanych pacjentów w wieku 62-78 lat (średnia wieku 69,5 lat), co wyniosło 4,6% pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 1,6% pacjentów ze zmianami chorobowymi. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian dysplastycznych w nabłonku.

Współistnienie ZB z MGLS stwierdzono u 8 osób, jednak histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania klinicznego miało miejsce tylko u 3 pacjentów (**Tabela 4.17**). Izolowane zmiany w przebiegu ZB uwidoczniło u 3 pacjentów, natomiast histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania miało miejsce u 2 osób. U jednego pacjenta podejrzewano rozwój raka kolczystokomórkowego na podłożu liszaja twardzinowego, natomiast w badaniu histopatologicznym rozpoznano współistnienie ZB z MGLS.

Tabela 4.17. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym a histopatologicznym u chorych z ZB.

Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
ZB+MGLS (8)	ZB+MGLS (3)
	MGLS (5)
ZB (3)	ZB (2)
	Obraz niespecyficzny (1)
SCC+MGLS (1)	ZB+MGLS (1)

Izolowane zajęcie żołądki miało miejsce u 2 pacjentów. U pozostałych osób zmiany zajmowały żołądź i napletek, przy czym lustrzane odbicie zmian wykryto u 2 pacjentów. U 4 chorych zmiany w przebiegu ZB rozwinęły się na podłożu liszaja twardzinowego. Czas trwania zmian chorobowych (z okresami remisji i nawrotów) wahał się od 2 do ponad 12 lat. U żadnego pacjenta zmianom śluzówkowym nie towarzyszyły dolegliwości podmiotowe. W obrazie klinicznym dominowały zmiany plamiste o czerwono-brunatnym, czerwonym, różowym bądź żółtawym zabarwieniu (**Ryciny 4.21, 4.22**). Punktowe wylewy krwotoczne były obecne u 1 pacjenta. Odgraniczenie wykwitów od otoczenia różniło się u pacjentów bez oraz ze

współistnieniem liszaja twardzinowego. W ostatnim przypadku granice zmian chorobowych były nieostre (**Rycina 4.23**). Dane poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.18**.

Tabela 4.18. Dane poszczególnych chorych z ZB.

n.p.	Czas trwania (lata)	Lokalizacja	Liczba zmian	Obraz kliniczny	Dolegliwości podmiotowe
1	2	Żołądź	1	Dobrze odgraniczona plama o czerwobrunatnym zabarwieniu	Brak
2	2	Żołądź, blaszka wewnętrzna, napletka	2	Dobrze odgraniczone plamy o czerwonym zabarwieniu; lustrzane odbicie zmian	Brak
3*	2	Żołądź	3	Dobrze odgraniczone plamy o czerwonym zabarwieniu	Brak
4*	>12 lat	Żołądź, blaszka wewnętrzna, napletka	2	Nieostro odgraniczone plamy o różowym zabarwieniu; lustrzane odbicie zmian	Brak
5*	3	Błaszka wewnętrzna, napletka	1	Nieostro odgraniczone plamy o czerwonym zabarwieniu	Brak
6*	5	Żołądź, blaszka wewnętrzna, napletka	2	Plamy o żółtawym oraz czerwonym zabarwieniu, odgraniczenie zmian zmienia się	Brak

*zmiany w przebiegu ZB rozwinęły się na podłożu MGLS.

U wszystkich pacjentów stosowano wyłącznie leczenie miejscowe za pomocą takrolimusu 0,1% w maści. U chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB lek aplikowano dwa razy dziennie do ustąpienia zmian i 2 tygodnie dłużej, natomiast przy współistnieniu MGLS terapię wydłużono do 6-12 miesięcy. Całkowite ustąpienie zmian śluzówkowych stwierdzono u wszystkich pacjentów po 4-6 tygodniach leczenia (**Ryciny 4.24a, 4.24b, 4.25a, 4.25b**). W okresie 14-33 miesięcznej obserwacji nawrót zmian chorobowych stwierdzono u 2 chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB po 2 oraz 3 miesiącach od zakończenia terapii. Nawrót zmian leczono takrolimusem 0,1% w maści, lek aplikowano 2 razy dziennie do ustąpienia zmian, następnie lek stosowano profilaktycznie przez 2 dni w tygodniu. W okresie 9-29 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotu ZB u chorych ze współistnieniem MGLS. Wyniki leczenia poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.19**.

Tabela 4.19. Wyniki leczenia poszczególnych pacjentów z ZB.

n.p.	Czas ustąpienia zmian chorobowych (tygodnie)	Okres obserwacji po leczeniu (miesiące)	Nawrót zmian/czas nawrotu zmian od zakończenia leczenia (miesiące)
1	6	33	+/2
2	5	14	+/3
3	4	9	-
4	6	12	-
5	4	29	-
6	4	11	-



Rycina 4.21. ZB: dobrze odgraniczone od otoczenia zmiany plamiste o czerwono-brunatnym zabarwieniu.



Rycina 4.22. ZB: dobrze odgraniczone od otoczenia zmiany plamiste o czerwonym zabarwieniu (lustrzane odbicie zmian).



Rycina 4.23. ZB na podłożu MGLS: nieostro odgraniczone zapalne plamy w okolicy przycewkowej.



Rycina 4.24. ZB: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,1% takrolimusu w maści (a- przed leczeniem, b- po 4 tygodniach leczenia).



Rycina 4.25. ZB na podłożu MGLS: całkowite ustąpienie zmian chorobowych po leczeniu za pomocą 0,1% takrolimusu w maści (a- przed leczeniem, b- po 6 tygodniach leczenia).

4.3.4. Liszaj twardzinowy.

Na podstawie badania histopatologicznego liszaj twardzinowy rozpoznano u 78 pacjentów w wieku 16-81 lat (średnia wieku 47,3 lat), co wyniosło 60% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 21,2% pacjentów ze zmianami chorobowymi. Izolowane zmiany w przebiegu MGLS stwierdzono u 69 pacjentów, u pozostałych chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy dwóch jednostek chorobowych. 70 pacjentów było nieobrzezanych, u 8 chorych uprzednie obrzezanie wykonano z powodu stulejki w przebiegu MGLS.

Średnia wieku chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu MGLS była znacznie niższa (45,4 lat), niż u chorych ze współistnieniem ZB (70,3 lat) bądź raka kolczystokomórkowego (64,3 lat). Liczbę i odsetek pacjentów w różnych przedziałach wiekowych przedstawia **Rycina 4.26**, średnią wieku chorych - **Tabela 4.20**.

Rycina 4.26. Liczba i odsetek chorych z MGLS w różnych przedziałach wiekowych.

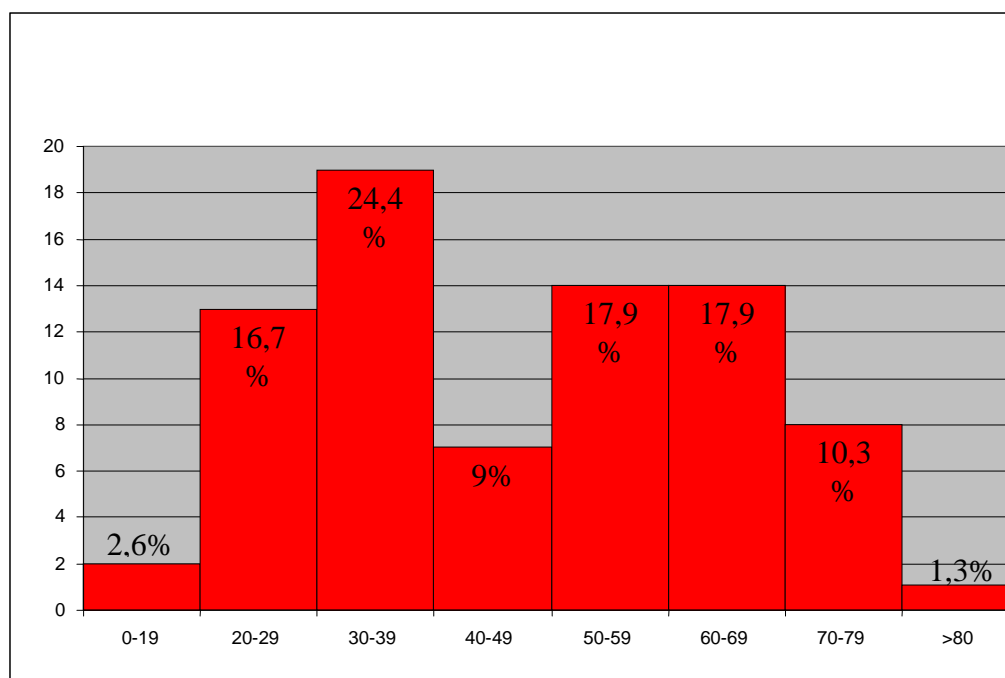


Tabela 4.20. Liczba oraz średnia wieku chorych z MGLS.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów	Średnia wieku		
MGLS	69	45,4	46,7	47,3
MGLS+ZB	4	70,3		
MGLS+Łuszczyca	2	43,5		
MGLS+SCC	2	63	64,3	
MGLS+PIN3	1	67		

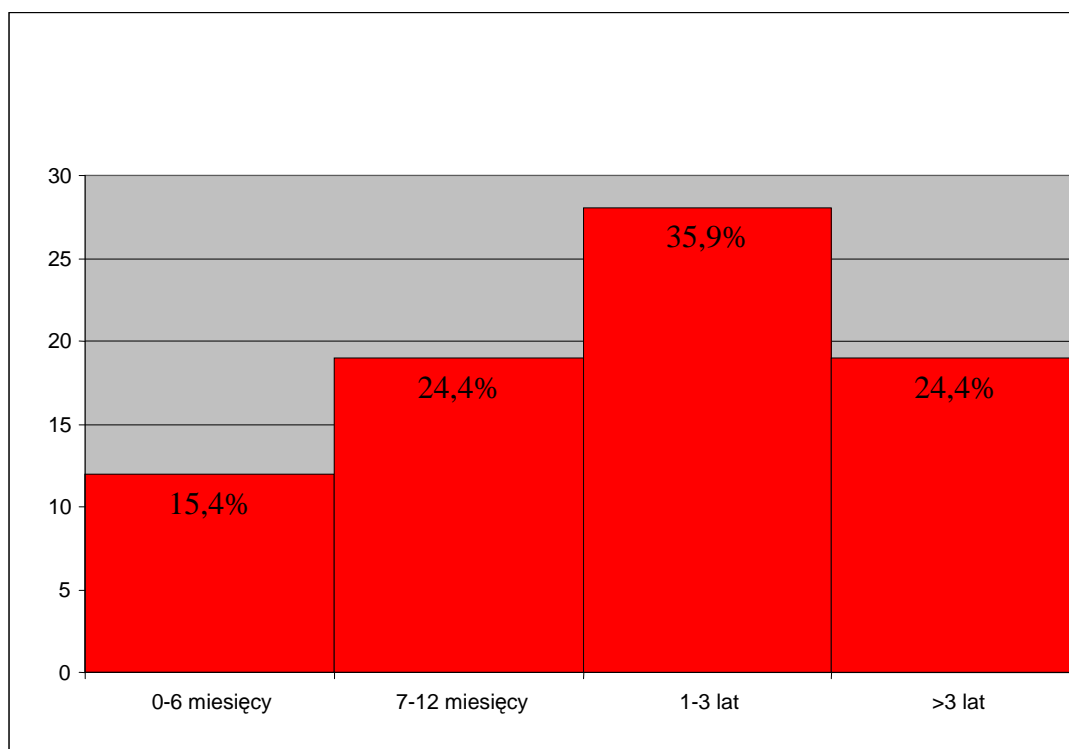
Obecność izolowanych zmian w przebiegu MGLS zakładano u 61 osób. U wszystkich chorych badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie kliniczne. Współistnienie liszaja twardzinowego z innymi jednostkami zakładano u 17 osób. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność cech MGLS również u wszystkich pacjentów, natomiast współistnienie innych jednostek chorobowych wykryto tylko u 9 pacjentów. Korelację pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym przedstawia **Tabela 4.21**.

Tabela 4.21. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym u chorych z MGLS.

Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
MGLS (61)	MGLS (61)
MGLS+ZB (8)	MGLS (5)
	MGLS+ZB (3)
MGLS+Łuszczyca (1)	MGLS+Łuszczyca (1)
EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS (8)	MGLS+SCC (2)
	MGLS+PIN3 (1)
	MGLS+ZB (1)
	MGLS+Łuszczyca (1)
	MGLS (3)

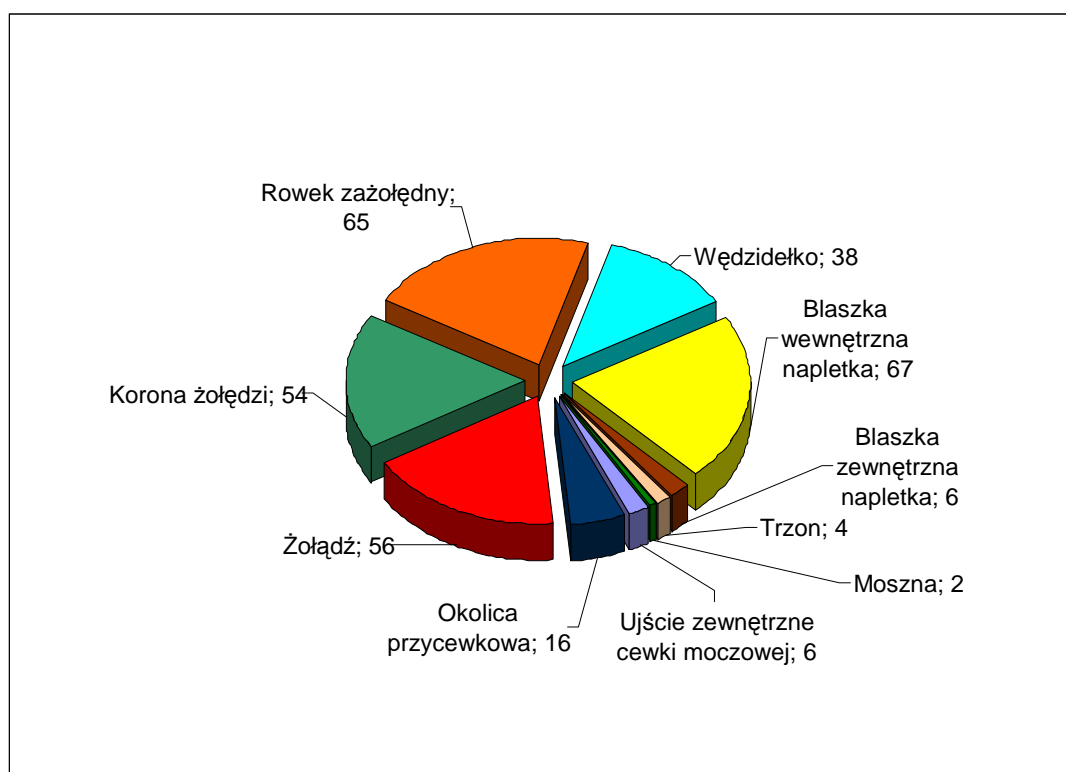
Jedynie u 12 osób zmiany chorobowe były obecne przez okres nie przekraczający 6 miesięcy. U 19 pacjentów zmiany utrzymywały się krócej niż rok, a u pozostałych chorych wykwitów były obecne od roku do ponad 40 lat (**Rycina 4.27**).

Rycina 4.27. Czas trwania zmian chorobowych u chorych z MGLS.



Najczęściej zmiany chorobowe obejmowały żołądek (56 osób) oraz blaszkę wewnętrzną napletka (67 osób). Obecność wykwitów w okolicy przycewkowej stwierdzono u 16 pacjentów, a zajęcie błony śluzowej cewki moczowej - u 6 osób. Obecność zmian chorobowych na blaszce zewnętrznej napletka, trzonie prącia bądź na mosznie stwierdzano w pojedynczych przypadkach. Obecność wykwitów w poszczególnych lokalizacjach przedstawia **Rycina 4.28**.

Rycina 4.28. Lokalizacja zmian w przebiegu MGLS.



Najczęściej występującymi dolegliwościami podmiotowymi były: samoistny świąd, pieczenie oraz ból, które dotyczyły odpowiednio 23, 12 oraz 16 pacjentów. Pojawienie się powyższych objawów podczas współżycia podało odpowiednio 12, 7 oraz 16 pacjentów. Trudności w odprowadzaniu napletka (na przykład podczas mycia) dotyczyły 22 chorych, zaś odprowadzanie napletka podczas współżycia było utrudnione u 29 osób; 19 osób nie zgłaszało żadnych dolegliwości.

Obecność stwardniałych blaszek zaobserwowano u 34 chorych (**Ryciny 4.29, 4.30, 4.31**), zmiany zanikowe oraz obrzękowe - u 28 i 18 chorych (**Rycina 4.32**). Teleangiektazję i/lub wybroczyny stwierdzono u 12 osób (**Rycina 4.33**), obecność zmian rumieniowych - u 8 osób (**Rycina 4.34**), pęcherzy - u 2 (**Rycina 4.35**), przebarwienia pozapalne - u 2 (**Rycina 4.36**). U 4 pacjentów stwierdzono stulejkę (**Rycina 4.37**), a u 2 - załupek (**Rycina 4.38**). Pojawienie się nadżerek oraz owrzodzeń po współżyciu stwierdzono odpowiednio u 8 oraz 2 chorych (**Ryciny 4.39, 4.40**). Naderwania wędzidełka zgłaszało 12 osób.

U części chorych obserwowano zmiany budowy architektonicznej prącia, mianowicie zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej (8 osób) (**Rycina 4.41**), autolizę wędzidełka (11 osób) (**Rycina 4.42**), zrosty pomiędzy blaszką wewnętrzną

napletka a żołądźią (7 osób) (**Rycina 4.43**) oraz utratę perlistych grudek prącia (5 osób).

Rodzaj zastosowanego leczenia u chorych z MGLS przedstawia **Tabela 4.22**.

Tabela 4.22. Rodzaj zastosowanego leczenia u chorych z MGLS.

Grupa chorych	Rodzaj leczenia	Liczba pacjentów
I	Obrzezanie	6
II	Obrzezanie+leczenie miejscowe	4
III	Leczenie miejscowe	68

U 6 chorych ze stulejką bądź załupkiem wykonano całkowite obrzezanie. U wszystkich pacjentów zmiany lokalizowały się wyłącznie na blaszce wewnętrznej napletka (podczas zabiegu usunięto je w całości) (**Ryciny 4.44a, 4.44b**). W okresie 6-39 miesięcznej obserwacji nie odnotowano nawrotu.

U 4 pacjentów z równoczesnym zajęciem żołądźi i napletka również wykonano całkowite obrzezanie, jednak ze względu na obecność zmian na żołądźi kontynuowano leczenie miejscowe. W okresie 9-23 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotu zmian w bliźnie pooperacyjnej.

U pozostałych chorych (68 osób) stosowano wyłącznie leczenie miejscowe.

U chorych z nasilonymi zmianami zapalnymi (21 osób z grupy III oraz 4 osoby z grupy II) jako terapię inicjującą stosowano propionian klobetazolu 0,05% w maści. Lek aplikowano 2 razy dziennie do momentu ustąpienia ostrych zmian zapalnych, jednak nie dłużej niż 8 tygodni. U wszystkich chorych obserwowano zmniejszenie natężenia stanu zapalnego oraz częściowe bądź całkowite ustąpienie dolegliwości podmiotowych. Następnie terapię kontynuowano za pomocą takrolimusu 0,1% w maści. Lek aplikowano 2 razy dziennie do ustąpienia objawów przed- oraz podmiotowych, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy. Całkowite ustąpienie zmian chorobowych (z wyjątkiem zmian zanikowych) obserwowano u 88% chorych (**Ryciny 4.45a, 4.45b**), częściową poprawę - u 12%. Całkowite oraz częściowe ustąpienie dolegliwości podmiotowych dotyczyło 92% oraz 8% pacjentów.

U pacjentów z mało nasilonymi zmianami zapalnymi (47 osób) w terapii inicjującej stosowano takrolimus 0,1% w maści. Lek aplikowano 2 razy dziennie do ustąpienia objawów przed- oraz podmiotowych, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy. U

niektórych pacjentów (przy braku odpowiedzi na leczenie) okresowo włączano propionian klobetazolu 0,05% w maści, jednak nie dłużej niż na 8 tygodni ciągłej terapii. Całkowite ustąpienie zmian chorobowych (z wyjątkiem zmian zanikowych) obserwowano u 72,3% chorych (**Ryciny 4.46a, 4.46b**), częściową poprawę - u 21,3%. Całkowite oraz częściowe ustąpienie dolegliwości podmiotowych dotyczyło 80,8 oraz 12,8% pacjentów. Maksymalny efekt terapeutyczny odnotowano pomiędzy 16. a 20. tygodniem terapii. Mimo zastosowanego leczenia zmiany chorobowe oraz dolegliwości podmiotowe utrzymywały się u 6,4% chorych.

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie przedstawiają **Tabele 4.23 oraz 4.24**.

Tabela 4.23. Odpowiedź na leczenie miejscowe (ustąpienie zmian chorobowych).

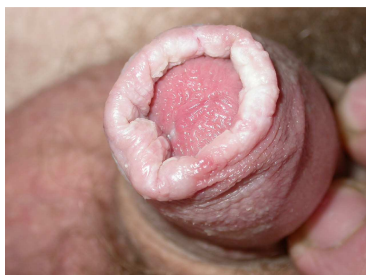
Ustąpienie zmian	Liczba pacjentów (%)	
Całkowite	22/25 (88%)	34/47 (72,3%)
Częściowe (>50%)	3/25 (12%)	10/47 (21,3%)
Brak poprawy	0/25 (0%)	3/47 (6,4%)

Tabela 4.24. Odpowiedź na leczenie miejscowe (ustąpienie dolegliwości podmiotowych).

Ustąpienie dolegliwości podmiotowych	Liczba pacjentów (%)	
Całkowite	23/25 (92%)	38/47 (80,8%)
Częściowe	2/25 (8%)	6/47 (12,8%)
Brak poprawy	0/25 (0%)	3/47 (6,4%)



Rycina 4.29. MGLS: obecność stwardniałych blaszek na napletku.



Rycina 4.30. MGLS: obecność stwardniałych blaszek na napletku.



Rycina 4.31. MGLS: obecność stwardniałych blaszek na napletku i żołądzi.



Rycina 4.32. MGLS: zmiany zanikowe.



Rycina 4.33. MGLS: teleangiektazje.



Rycina 4.34. MGLS: zmiany rumieniowe.



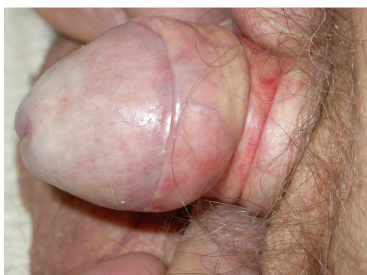
Rycina 4.35. MGLS: wiotkie pęcherze na mosznie.



Rycina 4.36. MGLS: przebarwienia pozapalne.



Rycina 4.37. MGLS: stulejka.



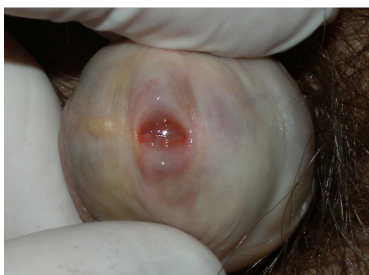
Rycina 4.38. MGLS: załupek.



Rycina 4.39. MGLS: nadżerki.



Rycina 4.40. MGLS: owrzodzenie.



Rycina 4.41. MGLS: zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej.



Rycina 4.42. MGLS: autoliza wędzidelka.



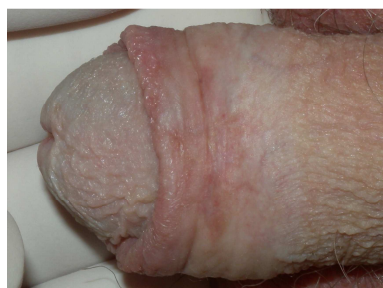
Rycina 4.43. MGLS: zrosty pomiędzy blaszką wewnętrzną napletka a żołądzią.



Rycina 4.44 (a,b). MGLS: pacjent przed oraz po leczeniem chirurgicznym.



Rycina 4.45. MGLS: całkowite ustąpienia zmian chorobowych u pacjenta z nasilonym stanem zapalnym (a- przed leczeniem, b- po 16 tygodniach leczenia).



Rycina 4.46. MGLS: całkowite ustąpienia zmian chorobowych u pacjenta z nasilonym stanem zapalnym (a- przed leczeniem, b- po 16 tygodniach leczenia).

4.4. Dysplazja i rak kolczystokomórkowy.

Na podstawie badania histopatologicznego śródnabłonkowe nowotworzenie prącia (PIN1, PIN3) oraz inwazyjnego raka kolczystokomórkowego rozpoznano u 13 osób w wieku 22-71 lat (średnia wieku 53,6 lat), co wyniosło 10% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 3,5% pacjentów ze zmianami chorobowymi. Poszczególne rozpoznania histopatologiczne przedstawiono w **Tabeli 4.25**.

Tabela 4.25. Pacjenci z dysplazją niskiego, wysokiego stopnia bądź z inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów
PIN1	1
PIN3	6*
SCC	5**
PIN3+SCC	1

*u jednego z pacjentów współistnieje MGLS.

**u dwóch pacjentów współistnieje MGLS.

Bowenoid papulosis klinicznie rozpoznano u 3 pacjentów, natomiast histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania miało miejsce tylko u 1 chorego. Erytroplazję Queyrata stwierdzono u 6 osób; potwierdzenie sugestii klinicznych miało miejsce w 4 przypadkach. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby Bowena i inwazyjnego raka kolczystokomórkowego obraz histopatologiczny był zgodny z rozpoznaniem klinicznym. U 3 spośród 8 chorych z podejrzeniem rozwoju raka kolczystokomórkowego na podłożu liszaja twardzinowego w obrazie histopatologicznym stwierdzono cechy obu jednostek chorobowych. Korelację pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym przedstawiono w **Tabeli 4.26**.

Tabela 4.26. Korelacja pomiędzy obrazem klinicznym i histopatologicznym u chorych PIN i SCC.

Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
BP (3)	PIN3 (1)
	Łuszczyca (1)
	Acanthoma planoepitheliale (1)
EQ (6)	PIN3 (3)
	PIN1 (1)
	PIN3+SCC (1)
	Niespecyficzny (1)
BD (1)	PIN3 (1)
SCC (3)	SCC (3)
EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS (8)	SCC+MGLS (2)
	PIN3+MGLS (1)
	MGLS+ZB (1)
	MGLS+Łuszczyca (1)
	MGLS (3)

Przed przyjęciem do Poradni Dermatologii pacjenci najczęściej zgłaszali się do dermatologa (8 osób), rzadziej do urologa (4 osoby), przy czym łączna liczba wizyt u dermatologów była znacznie wyższa i wyniosła 24, zaś u urologów tylko 4. Jedynie 2 pacjentów zgłosiło się bezpośrednio do Poradni Dermatologii (Tabela 4.27).

Tabela 4.27. Liczba poprzednich wizyt u lekarzy.

Lekarz	Liczba pacjentów	Łączna liczba wizyt
Dermatolog	6	22
Urolog	2	2
Dermatolog i urolog	2	4
Bezpośrednie zgłoszenie się do Poradni Dermatologii	1	-

Podczas poprzednich wizyt u lekarzy u żadnego z pacjentów przed włączeniem leczenia nie wykonano badania histopatologicznego. Przy skierowaniu do Poradni Dermatologii rozpoznanie postawiono u 4 pacjentów, przy czym jedynie u 3 osób wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego.

Leczenie miejscowe stosowano u wszystkich pacjentów, a najczęściej stosowanym lekiem było połączenie kortykosteroidów z lekami przeciwgrzybiczymi i przeciwbakteryjnymi (72,7% osób). Znacznie rzadziej stosowano preparaty zawierające tylko leki przeciwbakteryjne (36,4% osób) bądź kortykosteroidy (18,1% osób).

Opóźnienie postawienia rozpoznania dotyczyło 11 pacjentów, a czas trwania opóźnienia wahał się od 9 tygodni do ponad 2 lat.

Wśród 13 badanych pacjentów zwiększona liczba partnerek w ciągu życia (>5), uprawianie stosunków oralnych oraz współistniejące zakażenie wirusem HPV były najczęstszymi czynnikami ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego. Uzależnienie od tytoniu i alkoholu stwierdzono u 84,6% i 53,8% chorych. Zła higiena osobista z retencją mastki były obecne u 61,5% pacjentów. U 3 pacjentów zmiany nowotworowe rozwinęły się na podłożu liszaja twardzinowego (czas trwania MGLS wahał się od 2 do ponad 10 lat). Immunosupresję uwarunkowaną przewlekłym stosowaniem doustnych kortykosteroidów z powodu astmy oskrzelowej stwierdzono u jednego badanego. Współistnienie 3 i więcej czynników ryzyka u jednego pacjenta stwierdzono u ponad 80% chorych, zaś u co drugiego pacjenta współistniało 6 i więcej czynników. Udział poszczególnych czynników ryzyka rozwoju PIN i SCC wśród badanych pacjentów przedstawiono w **Tabeli 4.28**.

Z wywiadu ustalono, iż żaden pacjent nie podał przebycia jakiejkolwiek choroby przenoszonej drogą płciową w przeszłości. 11 wśród 13 pacjentów było nie obrzezanych, u 2 pacjentów obrzezanie w okresie dojrzewania wykonano z powodu stulejki. Czas trwania zmian chorobowych wahał się od 7 do ponad 24 miesięcy w przypadku pacjentów ze śród nabłonkowym nowotworzeniem prącia oraz od 12 do ponad 30 miesięcy u pacjentów z inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym.

Tabela 4.28. Udział poszczególnych czynników ryzyka rozwoju PIN i SCC wśród badanych pacjentów.

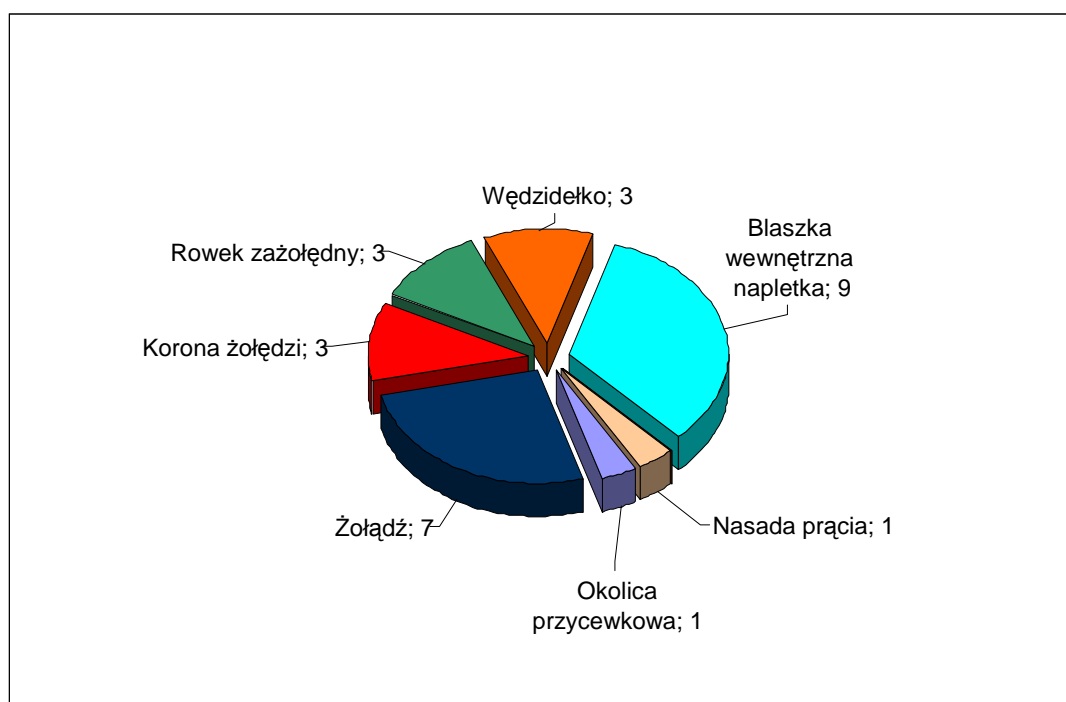
Czynniki ryzyka	Liczba pacjentów z PIN (n=7)	Liczba pacjentów z SCCi* (n=6)	p
Przewlekłe stany zapalne (MGLS)	1/7 (14,3%)	2/6 (33,3%)	0,4350
Palenie papierosów	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)	0,0876
Alkohol	5/7 (71,4%)	2/6 (33,3%)	0,2086
Immunosupresja	1/7 (14,3%)	0/6 (0%)	0,5385
Zakażenie wirusem HPV	6/7 (85,7%)	3/6 (50%)	0,2168
Retencja mastki	4/7 (57,1%)	4/6 (66,6%)	0,5874
Zła higiena osobista	4/7 (57,1%)	4/6 (66,6%)	0,5874
Liczba partnerek w ciągu życia (>5)	7/7 (100%)	6/6 (100%)	-
Stosunki oralne	7/7 (100%)	6/6 (100%)	-

* w tym 1 pacjent ze współistnieniem PIN3

Dolegliwości podmiotowe dotyczyły 3 pacjentów (1 z PIN i 2 z SCC) i były uwarunkowane współistnieniem liszaja twardzinowego (2 osoby) oraz naciekaniem cewki moczowej przez nowotwór (1 osoba). Progresję zmian obserwowało 3 pacjentów z PIN (u 1 stwierdzono MGLS) oraz wszyscy chorzy z SCC (u 2 stwierdzono MGLS). Stacjonarny przebieg zgłaszało 4 pacjentów z PIN. Jeden pacjent z BP okresowo obserwował częściowe ustąpienie zmian chorobowych.

Najczęściej zmiany śluzówkowe lokalizowały się na blaszce wewnętrznej napletka (69,2% osób), rzadziej na żołądzi (53,8% osób), koronie żołądzi (23,1% osób) oraz w rowku zażołądnym (23,1% osób). U jednego pacjenta stwierdzono zajęcie okolicy przycewkowej, również u jednego chorego obserwowano zmiany u nasady prącia. U żadnej osoby nie odnotowano zmian na blaszce zewnętrznej napletka, ani na trzonie prącia. Udział poszczególnych lokalizacji zmian chorobowych przedstawia **Rycina 4.47**.

Rycina 4.47. Liczba pacjentów z PIN i SCC wg lokalizacji zmian.



Liczba wykwitów wahała się od 1 do 3 w przypadku chorych z PIN, przy czym największą liczbę zmian obserwowano u pacjenta z BP. U 5 wśród 6 pacjentów z SCC zmiany były pojedyncze. U jednego chorego z SCC dodatkowo stwierdzono 2 zmiany o charakterze EQ. Powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych uwidoczniło u 2 pacjentów z SCC.

U chorych z PIN przeważały dobrze odgraniczone od otoczenia tarczki o różowym (**Rycina 4.48**), rzadziej o czerwonym zabarwieniu (**Rycina 4.49**). Zanikowe plamy oraz nadżerki obserwowano u znacznie mniejszej liczby pacjentów (**Ryciny 4.50, 4.51**). W obrazie klinicznym u pacjentów z SCC dominowały dobrze odgraniczone od otoczenia guzy oraz owrzodzenia (**Ryciny 4.52, 4.53**). Odgraniczenie wykwitów od otoczenia było nieostre u chorych ze współistnieniem liszaja twardzinowego (**Ryciny 4.54, 4.55**). Obraz kliniczny poszczególnych pacjentów z PIN i SCC przedstawiają **Tabele 4.29** oraz **4.30**.

Chorych z SCC celem dalszego leczenia kierowano do Kliniki Urologii GUMed, natomiast chorych z PIN leczono w Poradni Dermatologii. Rodzaj zastosowanej terapii oraz odpowiedź na leczenie u poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.31**.

Tabela 4.29. Obraz kliniczny PIN.

n.p.	Liczba zmian	Wykwity				Zabarwienie zmian			Ostre odgraniczenie zmian od otoczenia
		Grudki	Tarczki	Plamy zanikowe	Nadżerki	Czerwone	Różowe	Brązowe	
1	1	-	+	-	-	-	+	-	+
2	2	-	-	+	-	-	+	-	+/-
3	1	-	+*	-	-	-	+	+	+
4	3	+	-	-	-	-	+	-	+
5	2	-	+	+	+	+	+	-	+
6**	1	-	+	-	-	-	+	-	+
7***	1	-	+	-	+	-	+	-	-

*tarczki ze złuszczeniem na powierzchni.

**PIN1.

***zmiany na podłożu MGLS.

Tabela 4.30. Obraz kliniczny SCC.

Numer pacjenta	Liczba zmian	Wykwity				Zabarwienie zmian			Ostre odgraniczenie zmian od otoczenia
		Guz	Owrzodzenie	Tarczki	Nadżerki	Czerwone	Różowe	Żółtawe	
1*	1	+	-	-	-	-	+	-	-
2*	1	-	-	+	+	-	+	-	-
3	1	-	+	-	-	+	-	+	+
4	3**	-	-	+	-	+	-	-	+
5	1	-	+	-	-	+	-	+	+
6	1	+***	-	-	-	-	+	-	+

*zmiany na podłożu MGLS

** 1 zmiana o charakterze SCC oraz 2 zmiany o charakterze PIN3

***guz brodawkujący

Tabela 4.31. Leczenie pacjentów z PIN.

n.p.	Liczba zmian	Leczenie		Okres obserwacji (miesiące)	Nawrót zmian
		IM	Chirurgiczne		
1	1	+	-	29	-
2	2	+	-	26	-
3	1	-	+	35	-
4	3	+	-	33	-
5	2	+	-	3	-
6	1*	+	-	23	-
7	1**	-	+	16	-

*PIN1.

**zmiany na podłożu MGLS.

Leczenie chirurgiczne (jako terapię inicjującą) zastosowano u 2 pacjentów (1 osoba z BD i 1 osoba z PIN3 na podłożu MGLS). W okresie 16 oraz 35 miesięcy obserwacji nie stwierdzono wznowy.

Leczenie immunomodulacyjne imikwimodem przeprowadzono u 5 pacjentów. W każdym przypadku IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez okres 16 tygodni. W okresie 3-33 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono wznowy (**Ryciny 4.56a, 4.56b, 4.56c, 4.57a, 4.57b, 4.57c**). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaczerwienienie oraz tworzenie się nadżerek w miejscu aplikacji leku, jak również bolesność przy myciu. Działania niepożądane u poszczególnych pacjentów przedstawia **Tabela 4.32**.

Tabela 4.32. Działanie niepożądane związane z aplikacją IM.

Działania niepożądane		n.p.				
		1	2	4	5	6
Miejscowe	Zaczerwienienie	+	+	+	+	+
	Nadżerki	+	+	+	+	+
	Owrzodzenia	-	-	-	-	-
Ogólne	Powiększenie obwodowych węzłów chłonnych	+	-	-	-	-
	Gorączka	+	-	-	-	-
	Ogólne rozbiecie	+	-	-	-	-
Dolegliwości podmiotowe	Pieczenie	-	-	-	+	-
	Świąd	-	-	+	+	+
	Ból	+	-	-	-	-
	Bolesność	+	+	+	+	+



Rycina 4.48. PIN3: tarczka o różowym zabarwieniu.



Rycina 4.49. PIN3: tarczki o czerwonym zabarwieniu.



Rycina 4.50. PIN3: zanikowe plamy o różowym zabarwieniu.



Rycina 4.51. PIN3: nadżerki.



Rycina 4.52. SCC: guz brodawkujący.



Rycina 4.53. SCC: owrzodzenie.



Rycina 4.54. PIN3 na podłożu MGLS.



Rycina 4.55. SCC na podłożu MGLS.



Rycina 4.56. PIN3: leczenie 5% imikwimodem w kremie (a- przed leczeniem, b- tworzenie się nadżerek w miejscu aplikacji leku, c- całkowite ustąpienie zmian chorobowych po 16 tygodniach leczenia).



Rycina 4.57. PIN3: leczenie 5% imikwimodem w kremie (a- przed leczeniem, b- zmiany zapalne w miejscu aplikacji leku, c- całkowite ustąpienie zmian chorobowych po 16 tygodniach leczenia).

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Zaburzenia potencjalnie złośliwe (liszaj płaski, leukoplakia, zapalenie żołądki Zoona, liszaj twardzinowy, dysplazja niskiego stopnia, dysplazja wysokiego stopnia) stwierdzono u 96 pacjentów, inwazyjnego raka kolczystokomórkowego rozpoznano u 6 osób. Poniżej zostały omówione poszczególne jednostki chorobowe.

5.1. Liszaj płaski.

5.1.1. Epidemiologia.

Około 15-25% pacjentów z liszajem płaskim (*lichen planus*; LP) ma izolowane zmiany śluzówkowe (43). Najczęściej zmiany tego typu obserwuje się w jamie ustnej (*oral lichen planus*; OLP). Szacuje się, iż OLP dotyczy 0.38-2.5% populacji (44). Wśród chorych z OLP równoczesne zajęcie błony śluzowej narządów płciowych ma miejsce u 19-25% pacjentów (45, 46), jednak w ostatnio opublikowanym badaniu zmiany w okolicy genitalnej stwierdzono jedynie u 24 spośród 808 pacjentów z OLP (2,97%) (47).

MGLP może dotyczyć osób w różnym wieku. U naszych pacjentów średnia wieku wyniosła 47,9 lat. Również inni autorzy podają, iż zmiany chorobowe w przebiegu MGLP zazwyczaj obserwuje się u pacjentów po 40. roku życia (45, 46).

Najczęściej zajęcie narządów płciowych dotyczy nieobrzezanych mężczyzn (wszyscy badani pacjenci mieli zachowany napletek), aczkolwiek w badaniu Mallon E. i wsp. (38), odsetek obrzezanych mężczyzn wśród 39 osób z MGLP wyniósł 31%.

Częstość występowania zmian śluzówkowych w okolicy męskich zewnętrznych narządów płciowych (izolowanych bądź ze współistnieniem zmian na skórze i/lub błonie śluzowej jamy ustnej), w ogólnej populacji mężczyzn, nie jest znana. Na podstawie dostępnych badań możemy oszacować częstość występowania MGLP wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych (Tabela 5.1.1) (31-39, 41, 42).

Tabela 5.1.1. MGLP wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych.

Badania (piśmiennictwo)	MGLP	Liczba badanych	% MGLP
(35)	9	321 ¹	2,8
(42)	20	219 ²	9,1
(38)	39	357 ³	10,9
(34)	1	43 ⁴	2,3
(41)	6	56 ⁵	10,7
(39)	9	87 ⁶	10,3
(33)	4	71 ⁷	5,6
(37)	28	286 ⁶	9,8
(31)	6	45 ⁸	13,3
(36)	0	467 ⁹	0
(32)	1	86 ¹⁰	1,2
<i>Obecne badanie</i>	7	368*	1,9
Ogółem	130	2406	5,4

¹MGLP wśród pacjentów z chorobami, zlokalizowanymi na żołądki i/lub napletku (u wszystkich rozpoznane klinicznie).

²MGLP wśród pacjentów z rozpoznaniem *balanitis* (u części rozpoznane histopatologiczne).

³MGLP wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (rozpoznanie kliniczne? histopatologiczne?).

⁴MGLP wśród pacjentów z nawracającym lub nieodpowiadającym na leczenie za pomocą miejscowych leków przeciwgrzybiczych *balanitis* (rozpoznanie histopatologiczne).

⁵MGLP wśród pacjentów z *balanitis* skierowanych na pobranie wycinka celem ustalenia bądź potwierdzenia rozpoznania (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁶MGLP wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u części rozpoznane histopatologiczne).

⁷MGLP wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych nieodpowiadających na leczenie bądź z obrazem niespecyficznym (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁸MGLP wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁹MGLP wśród pacjentów zgłaszających się do Poradni Wenerologicznej.

¹⁰MGLP wśród pacjentów z *balanitis/balanoposthitis* (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

*MGLP wśród pacjentów ze zmianami chorobowymi.

Udział pacjentów z MGLP waha się od 0% (36) do 13,3% (31). Różnice dotyczące danych epidemiologicznych w powyższych grupach chorych mogą wynikać z tego, iż:

- zazwyczaj do badań włączano chorych z jednostkami chorobowymi (czasami tylko chorych ze zmianami na żołądki i napletku), wówczas pomijając pacjentów, u których stwierdzono odmiany normy,
- chorzy trafiali do oddziałów o różnym profilu,
- nie zawsze kliniczne rozpoznanie MGLP było potwierdzone badaniem histopatologicznym (na przykład, u niektórych, bądź u wszystkich pacjentów z typowym obrazem klinicznym, odstąpiono od pobrania wycinka),
- nie u wszystkich chorych z niespecyficznymi zmianami na narządach płciowych pobierano wycinki do badania histopatologicznego.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-39, 41, 42), częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 5,4%.

Z drugiej strony, możemy określić częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej (Tabela 5.1.2) (31-34, 37, 39-42).

Tabela 5.1.2. MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej.

Badania (piśmiennictwo)	MGLP	Liczba badanych	% MGLP
(42)	6	34	17,6
(34)	1	30	3,3
(40)	3	94	3,2
(41)	6	35	17,1
(39)	1	24	4,2
(33)	5	96	5,2
(37)	10	65	15,4
(31)	6	45	13,3
(32)	1	10	10
<i>Obecne badanie</i>	7	130	5,38
Ogółem	46	563	8,2

Udział pacjentów z MGLP waha się od 3,2% (40) do 17,1% chorych (41). Rozbieżności w częstości występowania MGLP wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej mogą wynikać z różnic we wskazaniach do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej w poszczególnych badaniach (na przykład, nie zawsze u pacjentów z typowym obrazem MGLP pobierano wycinki do badania histopatologicznego, to samo dotyczyło chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym; w niektórych badaniach wycinki pobierano tylko u chorych ze zmianami na żołądki i napletku). Różnice mogą zależeć również od doświadczenia patologa, wykonującego badanie.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-34, 37, 39-42) częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 8,2%.

5.1.2. Obraz kliniczny.

W przebiegu OLP wyróżnia się 6 typów zmian śluzówkowych: siateczkowate, grudkowe, plaque-like, nadżerkowe, zanikowe i pęcherzowe, przy czym u jednego pacjenta nierzadko stwierdza się zmiany polimorficzne (44). Z pewnością możemy stwierdzić, iż obecność powyższych wykwitów ma miejsce w MGLP (obecne badanie, 46, 48), aczkolwiek ze względu na rzadkość występowania tej jednostki chorobowej, ocena częstości występowania poszczególnych odmian klinicznych nie jest możliwa. U części pacjentów możemy obserwować wykwity obrączkowate (49). Według niektórych autorów są to zmiany bardzo charakterystyczne dla MGLP (50). W badaniu Eisen D. (45) obecność obrączkowatych wykwitów stwierdzono u 25% chorych ze zmianami na narządach płciowych, wykwity grudkowe i plaque-like - u ponad 30% pacjentów, obecność nadżerek stwierdzono u 25% pacjentów, zmiany rumieniowe - u 12,5% chorych. Natomiast Petruzzi M. i wsp. (48) podają, iż w obrazie klinicznym 8 chorych z MGLP dominowały zmiany zanikowo-nadżerkowe (5 osób). W obrazie klinicznym naszych pacjentów większość stanowiły dobrze odgraniczone od otoczenia zmiany plamiste o czerwonym bądź różowym zabarwieniu (czasami zanikowe) oraz zmiany siateczkowate o białym zabarwieniu. Wśród chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym dominowały nieostro odgraniczone zmiany rumieniowe. Obecność

nadżerek stwierdzono u 3 pacjentów (w tym u 2 chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym).

U pewnego odsetka pacjentów z MGLP obraz kliniczny jest niecharakterystyczny. W naszym materiale niespecyficzne zmiany obserwowano u 4 spośród 7 pacjentów. Podobnie w badaniach innych autorów obraz kliniczny nie zawsze pozwalał na ustalenie prawidłowego rozpoznania (33, 34, 37, 39, 41). Niekiedy nasilone zmiany zapalne na żołądki i napletku mogą przyczyniać się do powstania stulejki, co dodatkowo utrudnia postawienie diagnozy (51, 52).

W naszym badaniu dolegliwości podmiotowe pod postacią pieczenia dotyczyły 3 osób (42,8%). Zbiorcze dane z 3 badań pokazują, iż wśród 21 chorych z MGLP dolegliwości podmiotowe miały miejsce u 7 pacjentów (33,3%) (45, 48, 49). Wydaje się, iż dolegliwości subiektywne częściej towarzyszą odmianie nadżerkowej bądź zanikowej (48).

U części chorych z LP wykwyty chorobowe obejmują kilka lokalizacji. Współwystępowanie zmian chorobowych w jamie ustnej i/lub na skórze u chorych z MGLP może ułatwić diagnostykę zmian na narządach płciowych, jednak w naszym materiale obecność zmian w okolicy pozagenitalnej stwierdzono tylko u 1 pacjenta. Niektórzy autorzy współwystępowanie zmian w przebiegu LP w okolicy genitalnej oraz w jamie ustnej określają mianem *penogingival lichen planus* (48, 53, 54). U większości z tych pacjentów zmiany śluzówkowe w obu lokalizacjach pojawiały się jednocześnie (45), rzadziej pierwsze wykwyty dotyczyły jamy ustnej.

5.1.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym w naszym badaniu miała miejsce jedynie u 3 pacjentów (60%). U 2 chorych kliniczne rozpoznanie MGLP nie potwierdziło się. U 4 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie MGLP obraz kliniczny był niespecyficzny. Również w badaniach innych autorów założenia kliniczne nie zawsze były trafne (Tabela 5.1.3) (33, 34, 37, 39, 41). Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania możemy stwierdzić, że:

- zgodność rozpoznań MGLP ma miejsce u 77,8% chorych,
- u ponad połowy pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLP (51,7%) obraz kliniczny jest niecharakterystyczny.

Tabela 5.1.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
(34)	Niespecyficzny (1)	MGLP (1)
(41)	MGLP (4)	MGLP (3)
		Choroba Behçeta (1)
	Lichen Simplex (1)	MGLP (3)
	MGLS (1)	
Łuszczyca (1)		
(39)	MGLP (2)	MGLP (1)
		Niecharakterystyczny (1)
(33)	MGLP(1)	MGLP (1)
	Nie podano, czy obraz był niecharakterystyczny czy podejrzewano inne jednostki? (3)	MGLP (3)
(37)	Niecharakterystyczny (4)	MGLP (4)
	MGLP (6)	MGLP (6)
<i>Obecne badanie</i>	<i>Niecharakterystyczny (4)</i>	<i>MGLP (4)</i>
	<i>MGLP (5)</i>	<i>MGLP (3)</i>
		<i>Niecharakterystyczny (2)</i>
Ogółem	MGLP (18)	MGLP (14)
	Niecharakterystyczny bądź inne jednostki (15)	MGLP (15)

5.1.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce MGLP u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Bardzo ważna, z praktycznego punktu widzenia, jest ocena przydatności badania histopatologicznego w diagnostyce MGLP u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym. W naszym badaniu histopatologiczne rozpoznanie MGLP u pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym miało miejsce u 14,8% chorych.

Znacznie mniejszą częstość rozpoznań podają Birley H.D. i wsp., David N. i wsp. oraz Palamaras I. i wsp. (34, 39, 41), a znacznie większą - Mallon E. i wsp. (37) (Tabela 5.1.4). Różnice te mogą wynikać z doświadczenia lekarzy rozpoznających zmiany niespecyficzne, jak również z różnej liczebności badanych grup chorych.

Opierając się na wynikach badań własnych oraz wynikach badań innych autorów możemy oszacować, iż częstość histopatologicznego rozpoznania MGLP w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12,3%.

Tabela 5.1.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce MGLP u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Niespecyficzny obraz kliniczny	MGLP	% MGLP
(34)	30	1	3,3
(41)	2	0	0
(39)	4	0	0
(37)	10	4	40
<i>Obecne badanie</i>	27	4	14,8
Ogółem	73	9	12,3

5.1.5. Ryzyko transformacji nowotworowej.

Najbardziej przekonujące dowody dotyczą zezłośliwienia zmian w przebiegu liszaja płaskiego w jamie ustnej. Transformacja nowotworowa OLP ma miejsce w 1% przypadków i może dotyczyć wszystkich odmian klinicznych, jednak częściej obserwowana jest w zmianach nadżerkowych, zanikowych oraz w odmianie plaque-like (44). Znacznie rzadziej opisywano rozwój raka kolczystokomórkowego na podłożu długotrwałych zmian skórnych (do dziś opisano około 50 przypadków) (55).

Ryzyko zezłośliwienia MGLP, jak również częstość współwystępowania dysplazji nie są znane. Dotychczas rozwój raka kolczystokomórkowego na podłożu MGLP opisano u 7 pacjentów po 50 roku życia (20-25). Mechanizm prowadzący do powstania zmian nowotworowych pozostaje niejasny. Przypuszcza się, iż stosowanie dapsonu, kortykosteroidów oraz leków cytostatycznych (cyklosporyna) celem leczenia MGLP, może przyczyniać się do tego procesu (22, 24). Niemniej jednak, ze

względu na rzadkość opisywanych przypadków, pod uwagę zawsze należy brać możliwość niezależnej koincydencji obu procesów chorobowych.

5.1.6. Leczenie.

Nadal nie ma algorytmu leczenia chorych z MGLP. Również obiektywna ocena skuteczności poszczególnych metod terapeutycznych jest ograniczona tym, że większość publikacji donosi o leczeniu pojedynczych chorych. Petruzzi M. i wsp. (48) proponują włączenie leczenia tylko u pacjentów z towarzyszącymi dolegliwościami podmiotowymi, jednakże obecność bezobjawowych wykwitów, zazwyczaj, również nie jest akceptowalna dla pacjentów. Dostępne metody terapeutyczne MGLP przedstawiono w Tabeli 5.1.5.

Tabela 5.1.5. Metody terapeutyczne MGLP.

Rodzaj leczenia		Pozycje piśmiennictwa
Leczenie miejscowe	Kortykosteroidy	48, 49, 56, 57, 58, 59, 60
	Inhibitory kalcyneuryny: takrolimus	56
	Cyklosporyna	48
	Pochodne witaminy A: kwas retynowy	61
Leczenie ogólne	Kortykosteroidy	48, 59, 62
	Pochodne witaminy A: etretinat, kwas retynowy	51, 61, 63
	Talidomid	56, 64
	Cyklosporyna	65
Leczenie zabiegowe	Obrzezanie	51, 52, 66
Inne	Terapia fotodynamiczna	58

Najczęściej stosuje się miejscową aplikację kortykosteroidów z najsilniejszej grupy przez kilka miesięcy, przy czym nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie. Wydaje się, iż najgorzej reagują pacjenci z obecnością zmian nadżerkowych i

zanikowych (48, 56, 58, 66). Zawsze należy pamiętać, że długotrwałe stosowanie tej grupy leków jest obarczone działaniami niepożądanymi.

Ogólne podanie kortykosteroidów stosowano u chorych, nieodpowiadających na leczenie miejscowe (62) bądź u chorych ze współistnieniem zmian w innych okolicach (59). W naszym badaniu tylko jeden wśród 7 pacjentów (ze względu na współistnienie zmian chorobowych na skórze i w jamie ustnej) wymagał ogólnego podania kortykosteroidów.

Pojedyncze publikacje donoszą o skuteczności talidomidu (56, 64), cyklosporyny (48,65) oraz pochodnych witaminy A (51, 63).

Zaskakujący jest fakt, iż brak badań oceniających skuteczność leczenia MGLP za pomocą inhibitorów kalcyneuryny, które z powodzeniem (między innymi z powodu minimalnych działań niepożądanych) stosuje się w leczeniu OLP (67) oraz LP w okolicy żeńskich narządów płciowych (68). Tylko w jednym doniesieniu w leczeniu MGLP takrolimus 0,1% w maści stosowano jako terapię podtrzymującą po leczeniu ogólnym (56). Nasze doświadczenia z tą grupą leków w terapii MGLP są jak najbardziej pozytywne. Całkowite ustąpienie dolegliwości podmiotowych i zmian chorobowych odnotowaliśmy u 6 spośród 7 leczonych chorych po 2-3 miesiącach leczenia. Ze względu na możliwość nawrotu po odstawieniu leku (nawrót zmian chorobowych stwierdzono u 2 chorych po 2 oraz 6 miesiącach od zakończenia terapii) do rozważenia pozostaje leczenie proaktywne.

5.1.7. Podsumowanie.

- częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 5,4%,
- częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 8,2%,
- ocena częstości występowania poszczególnych odmian klinicznych nie jest możliwa,
- 30% pacjentów z MGLP zgłasza dolegliwości podmiotowe,

- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z MGLP mieści się w granicach 77,8%,
- u 51,7% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLP obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGLP w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGLP jest niepewne,
- miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% w maści w leczeniu MGLP może być skuteczną i bezpieczną alternatywą dla innych metod terapeutycznych.

5.2. Leukoplakia.

5.2.1. Epidemiologia.

Nadmierne rogowacenie może dotyczyć wszystkich błon śluzowych, jednak najczęściej obserwowane jest w jamie ustnej (oral leukoplakia; OL). Częstość występowania OL na świecie szacuje się na 1,49%, jednak są pewne różnice w poszczególnych krajach (44). Zadziwiający jest fakt, iż brak badań dotyczących oceny częstości występowania, analizy obrazu klinicznego i histopatologicznego oraz oceny wyników leczenia leukoplakii na błonie śluzowej męskich zewnętrznych narządów płciowych. W żadnym z badań przedstawiających dermatozy w okolicy genitalnej na dużej liczbie chorych nie ma wzmianki o klinicznym bądź histopatologicznym rozpoznaniu MGL (31-42). W naszym materiale leukoplakię stwierdzono u 1,36% pacjentów ze zmianami chorobowymi oraz u 3,85% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian dysplastycznych w nabłonku.

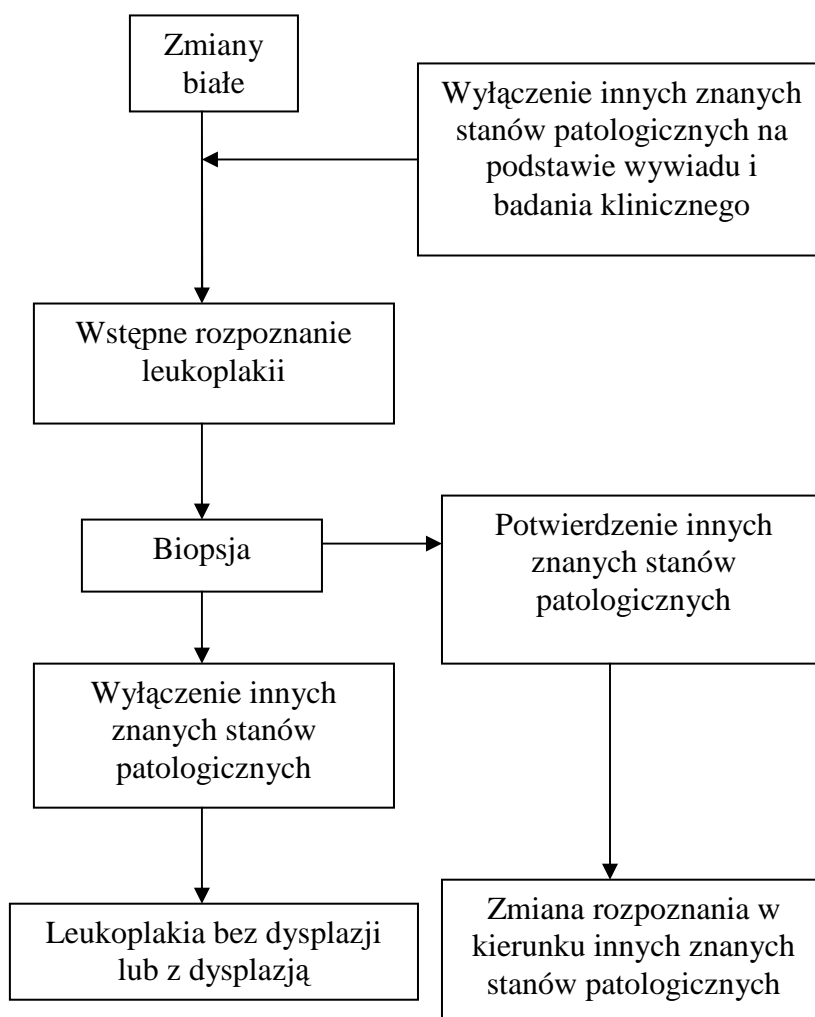
5.2.2. Obraz kliniczny.

W roku 1978 WHO zaproponowała pierwszą definicję OL, która brzmi następująco: *biała plamka lub tarczka, która nie odpowiada klinicznie ani histologicznie innemu rozpoznaniu i nie jest także spowodowana działaniem żadnego czynnika fizycznego lub chemicznego z wyjątkiem tytoniu* (69). Na przestrzeni ostatnich 30 lat definicje OL ulegały zmianie, utrudniając wymianę informacji pomiędzy epidemiologami, klinicystami oraz patomorfologami. Ostatnio zaproponowana definicja określa leukoplakię błony śluzowej jamy ustnej jako *białą tarczkę z niepewnym ryzykiem przemiany nowotworowej przy wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów* (30). Innymi słowy OL jest rozpoznaniem klinicznym bądź histopatologicznym przez wykluczenie. Jak najbardziej podobne określenie leukoplakii możemy stosować w przypadku MGL, a najczęstsze jednostki kliniczne, podlegające wykluczeniu, obejmowałyby liszaj płaski, liszaj twardzinowy oraz zmiany wywołane wirusem brodawczaka ludzkiego. Jednak na podłożu tych chorób może rozwijać się rak kolczystokomórkowy, więc proponujemy nieco zmienić definicję leukoplakii na narządach płciowych: *biała tarczka z niepewnym ryzykiem*

przemiany nowotworowej przy wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów bądź to ryzyko jest minimalne.

Schemat stopniowej diagnostyki OL zaproponowany przez Warnakulasuriya S. i wsp. (30) może być jak najbardziej przydatny w diagnostyce leukoplakii na narządach płciowych (**Rycina 5.2.1**).

Rycina 5.2.1. Schemat stopniowej diagnostyki leukoplakii jamy ustnej.



Obraz kliniczny umożliwił wyróżnienie 2 typów OL: leukoplakię homogeną (zmiany płaskie o jednolitym białym zabarwieniu) oraz leukoplakię niehomogeną (70). Do ostatniej grupy zaliczamy zmiany o białym i czerwonym zabarwieniu (erytroleukoplakia), mogące mieć nierówną powierzchnię, a także leukoplakię brodawkującą (verrucous leukoplakia), mającą zazwyczaj białą barwę. Pododmianą leukoplakii brodawkującej jest proliferacyjna leukoplakia brodawkująca,

charakteryzująca się wielogniskowymi zmianami, opornością na leczenie oraz znacznie wyższą częstością przemiany nowotworowej (ponad 70%) (71).

W obrazie klinicznym MGL, wśród naszych pacjentów, dominowały zmiany o białym zabarwieniu, aczkolwiek u 3 osób stwierdzono obecność zmian plamistych o różowym bądź czerwonym zabarwieniu, przy czym u 2 pacjentów był to jedyny rodzaj wykwitów (okres utrzymywania się zmian chorobowych wyniósł 8,4 miesiące), więc histopatologicznie potwierdzona MGL może przebiegać pod postacią leukoplakii, erytroleukoplakii oraz erytroplakii, co dodatkowo utrudnia postawienie prawidłowego rozpoznania.

Wykwitom OL mogą towarzyszyć objawy podmiotowe (pieczenie, ból), pojawiające się pod wpływem urazów bądź samoistnie. Te dolegliwości znacznie częściej obserwuje się w przypadku leukoplakii niehomogennej (44). Jednak u żadnego wśród badanych pacjentów z MGL zmianom chorobowym nie towarzyszyły dolegliwości podmiotowe.

5.2.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Klinicznie MGL rozpoznano u 3 chorych, co zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym, natomiast u dwóch osób obraz kliniczny był niecharakterystyczny.

5.2.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce MGLP u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Doświadczenia własne pozwalają stwierdzić, iż częstość występowania MGL wśród pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym wynosi 7,4%.

5.2.5. Ryzyko transformacji nowotworowej.

Średnio, transformacja nowotworowa występuje w 1% przypadków OL (wszystkie odmiany) w ciągu roku, więc u 15 chorych na 100 000 rozwinie się rak kolczystokomórkowy (70). Do statystycznie znamiennej czynników ryzyka przemiany nowotworowej OL zalicza się: płeć żeńską, długi czas trwania zmian, leukoplakię idiopatyczną (u osób niepalących), lokalizację OL na języku oraz w dnie jamy ustnej, rozmiar $>200\text{mm}^2$, leukoplakię niehomogenną, obecność grzybów

Candida albicans, a także obecność dysplazji (44). Wśród wyżej wymienionych czynników obecność leukoplakii niehomogennej w badaniu klinicznym oraz dysplazji w badaniu histopatologicznym pozostają najważniejszymi czynnikami ryzyka przemiany nowotworowej.

Czynniki ryzyka transformacji nowotworowej MGL nie są określone. Możemy zakładać, iż długi czas trwania zmian chorobowych, obecność odmiany niehomogennej, znaczna rozległość wykwitów, a także obecność dysplazji mogą odgrywać rolę w rozwoju SCC na podłożu MGL.

5.2.6. Leczenie.

Przyjmuje się, iż o wyborze metody leczenia OL powinny decydować stopień zaawansowania klinicznego oraz obecność lub brak dysplazji w badaniu histopatologicznym, a najważniejszym celem leczenia jest prewencja rozwoju inwazyjnego raka kolczystokomórkowego. Przykładowy algorytm postępowania przedstawia **Rycina 5.2.2 (70)**. Powyższy algorytm może być jak najbardziej aktualny w przypadku MGL. Przy podejrzeniu MGL (wstępne rozpoznanie kliniczne), konwencjonalne postępowanie terapeutyczne powinno polegać, między innymi, na usuwaniu urazów mechanicznych i chemicznych (zakaz współżycia, stosowanie emolientów) oraz skorygowaniu wszelkich nieprawidłowości uwidocznionych w badaniach biochemicznych. Jest oczywiste, że 2-4 tygodniowy okres obserwacji nie zawsze jest wystarczający i w niektórych przypadkach może być przedłużony. Jeżeli w ciągu tego czasu zmiany śluzówkowe nie uległy regresji oraz w przypadkach MGL bez ewidentnych czynników sprawczych, należy pobrać wycinek do badania histopatologicznego, które nadal pozostaje złotym standardem diagnostycznym. Wykwity o małych rozmiarach mogą zostać usunięte w całości (biopsja wycięciowa). W przypadku wieloogniskowych wykwitów, wycinki należy pobrać z każdej podejrzonej zmiany. Ponadto, należy pamiętać o tym, że w przypadku leukoplakii niehomogennej, biopsje incyzjonalne nie zawsze są reprezentatywne.

W leczeniu histopatologicznie potwierdzonej OL znajduje zastosowanie kilka metod terapeutycznych (**Tabela 5.2.1**), a o wyborze metody leczenia decyduje brak dysplazji lub jej obecność. W ostatnim przypadku leczenie powinno polegać na usunięciu chirurgicznym (44).

Rycina 5.2.2. Przykładowy algorytm postępowania w przypadku OL.

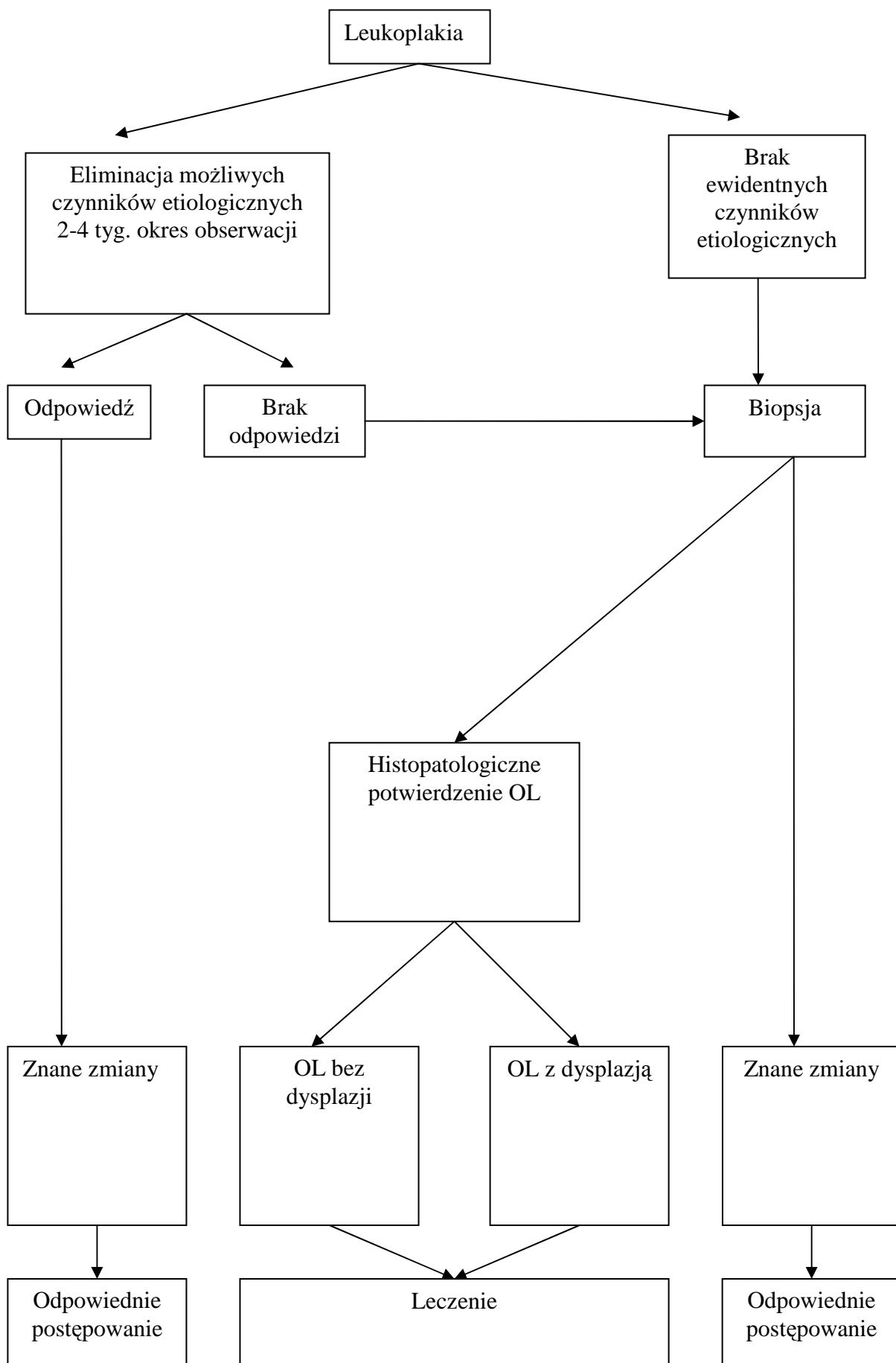


Tabela 5.2.1. Metody leczenia OL.

Usunięcie chirurgiczne
Kriochirurgia
Waporyzacja laserowa (laser CO ₂)
Retinoidy (miejscowe i ogólne)
Terapia fotodynamiczna

Wyżej wymienione metody są jak najbardziej aktualne w przypadku leczenia MGL. Oprócz tych metod, zwłaszcza u chorych nie odpowiadających na leczenie miejscowe bądź ogólne oraz u pacjentów ze szczególnie rozległymi zmianami, do rozważenia jest wykonanie obrzezania.

W leczeniu MGL u 4 pacjentów zastosowano tretinoinę 0,05% w kremie (u 3 pacjentów jako terapię inicjującą, a u jednego - jako terapię adjuwantową po kriochirurgicznym usunięciu zmian). U jednego pacjenta wykonano biopsję wycięciową. W każdym przypadku tretinoinę 0,05% w kremie aplikowano dwa razy dziennie do ustąpienia zmian i 4 tygodnie dłużej. Po 2-3 miesiącach leczenia u wszystkich pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie zmian śluzówkowych. Podczas dłuższej obserwacji tych chorych nawrót zmian stwierdzono u jednego pacjenta; wówczas wykonano obrzezanie, odnotowując całkowite ustąpienie wykwitów w ciągu 8 tygodni od zabiegu. W trakcie terapii 2 osoby zgłaszały pieczenie oraz ból po stosowaniu preparatu, a obecność zmian zapalnych oraz tworzenie się nadżerek w miejscu aplikacji leku były najczęstszymi działaniami niepożądanymi.

5.2.6. Podsumowanie.

- Jak dotychczas, brak jest definicji MGL,
- proponowana definicja MGL brzmi następująco: „biała tarczka z niepewnym ryzykiem przemiany nowotworowej przy wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów bądź to ryzyko jest minimalne”,

- częstość występowania MGL wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 1,36%,
- częstość występowania MGL wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 3,85%,
- algorytm diagnostyczny OL może być przydatny w diagnostyce MGL,
- histopatologicznie potwierdzona MGL może przebiegać pod postacią leukoplakii, erytroleukoplakii oraz erytroplakii,
- ocena częstości występowania poszczególnych odmian klinicznych nie jest możliwa,
- przebieg MGL jest bezobjawowy,
- u 40% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGL obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGL w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 7%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGL, jak również częstość współwystępowania dysplazji nie są znane,
- metody terapeutyczne OL mogą być przydatne w leczeniu MGL,
- jedną z metod miejscowego leczenia MGL może być stosowanie tretinoiny 0,05% w kremie,
- wykonanie obrzezania wydaje się korzystne w leczeniu pacjentów z MGL, nieodpowiadających na leczenie miejscowe.

5.3. Zapalenie żołądki Zoona.

5.3.1. Epidemiologia.

Zapadalność na ZB w ogólnej populacji mężczyzn nie jest znana. Zmiany w przebiegu ZB możemy obserwować u osób w różnym wieku. U naszych pacjentów średnia wieku wyniosła 69,5 lat. Również inni autorzy podają, iż ZB zazwyczaj obserwuje się u pacjentów po 60. roku życia (72, 73).

Częstość występowania ZB wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych przedstawia **Tabela 5.3.1 (31-39, 41, 42)**.

Tabela 5.3.1. ZB wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych.

Badania (piśmiennictwo)	ZB	Liczba badanych	% ZB
(35)	3	321 ¹	0,9
(42)	16	219 ²	7,3
(38)	27	357 ³	7,6
(34)	1	43 ⁴	2,3
(41)	3	56 ⁵	5,3
(39)	13	87 ⁶	14,9
(33)	1	71 ⁷	1,4
(37)	23	286 ⁶	8
(31)	2	45 ⁸	4,4
(36)	0	467 ⁹	0
(32)	0	86 ¹⁰	0
<i>Obecne badanie</i>	6	368*	1,6
Ogółem	95	2406	3,9

¹ZB wśród pacjentów ze zmianami na żołądki i/lub napletku (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

²ZB wśród pacjentów z rozpoznaniem *balanitis* (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

³ZB wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (rozpoznanie kliniczne? histopatologiczne?).

⁴ZB wśród pacjentów z nawracającym lub nieodpowiadającym na leczenie za pomocą miejscowych leków przeciwgrzybiczych *balanitis* (rozpoznanie histopatologiczne).

⁵ZB wśród pacjentów z *balanitis*, skierowanych na pobranie wycinka celem ustalenia bądź potwierdzenia rozpoznania (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁶ZB wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u części rozpoznanie histopatologiczne).

⁷ZB wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych nieodpowiadających na leczenie bądź z obrazem niespecyficznym (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁸ZB wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁹ ZB wśród pacjentów zgłaszających się do Poradni Wenerologicznej.

¹⁰ZB wśród pacjentów z *balanitis/balanoposthitis* (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

*ZB wśród pacjentów ze zmianami chorobowymi.

Udział pacjentów z ZB waha się od 0% (**32, 36**) do 14,9% (**39**). Możliwe przyczyny różnic danych epidemiologicznych w powyższych grupach chorych analizowano przy omówieniu MGLP.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (**31-39, 41, 42**), częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 3,9%.

Z drugiej strony możemy określić częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej (**Tabela 5.3.2**) (**31-34, 37, 39-42**).

Tabela 5.3.2. ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej.

Badania (piśmiennictwo)	ZB	Liczba badanych	% ZB
(42)	16	34	47
(34)	1	30	3,3
(40)	0	94	0
(41)	3	35	8,6
(39)	9	24	37,5
(33)	2	96	2,1
(37)	17	65	26,1
(31)	2	45	4,4
(32)	0	10	0
<i>Obecne badanie</i>	<i>6</i>	<i>130</i>	<i>4,6</i>
Ogółem	56	563	9,9

Udział pacjentów z ZB waha się od 0% (32, 40) do 47% chorych (42). Możliwe przyczyny rozbieżności w częstości występowania ZB wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej analizowano przy omówieniu MGLP.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-34, 37, 39-42), częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 9,9%.

5.3.2. Obraz kliniczny.

Zmiany w przebiegu ZB zwykle lokalizują się na żołądździ i/lub na błonie śluzowej napletka, natomiast nabłonek rogowaciejący jest zawsze oszczędzony (72, 73, 74). Wśród naszych pacjentów równoczesne zajęcie żołądździ i napletka stwierdzono u 3 osób, izolowane zmiany na żołądździ - u 2, izolowane zmiany na napletku - u 1 chorego. Kumar B. i wsp. (73) obserwowali izolowane zajęcie żołądździ u 20 spośród 112 chorych, izolowane zajęcie napletka u 26, a u 66 zmiany dotyczyły zarówno napletka, jak i żołądździ. W badaniu Weyers M.D. i wsp. (72) u 74% chorych zmiany obejmowały żołądździ i napletek, u 19% były zlokalizowane tylko na żołądździ, a u 7% tylko na blaszce wewnętrznej napletka. Bez wdrożenia leczenia zmiany chorobowe utrzymują się od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat, zwykle nie dając dolegliwości (72, 73, 74). U wszystkich naszych pacjentów zmiany śluzówkowe były bezobjawowe, a czas trwania wykwitów wahał się od 2 do ponad 12 lat.

W obrazie klinicznym ZB dominują dobrze odgraniczone, nieregularne, połyskujące plamy, czasem liczne, o czerwono-brunatnym, czerwonym, rzadziej różowym bądź żółtawym zabarwieniu. Niekiedy w obrębie zmian obecne są punktowe wylewy krwotoczne, tak zwane „cayenne pepper spots”. Nietypowy obraz kliniczny z powstaniem zmian typu lustrzanego odbicia, nadżerek, guzków oraz zmian bujących jest rzadko spotykany (72, 73, 75, 76, 77). W obrazie klinicznym naszych pacjentów dominowały zmiany plamiste o czerwono-brunatnym, czerwonym, różowym bądź żółtawym zabarwieniu. Obecność punktowych wylewów krwotocznych stwierdzono tylko u 1 pacjenta, a wykwit typu lustrzanego odbicia - u 2 osób.

Niekiedy klinicznie i histopatologicznie można stwierdzić współistnienie zmian o charakterze *balanitis* i/lub *posthitis plasmacellularis* u chorych z innymi chorobami zlokalizowanymi na żołądździ i napletku, między innymi z liszajem

twardzinowym, liszajem płaskim, łuszczycą oraz rakiem kolczystokomórkowym *in situ* bądź inwazyjnym (7, 72). U 4 spośród 6 naszych chorych zmiany w przebiegu ZB rozwinęły się na podłożu MGLS. Zdaniem autora obraz kliniczny ZB w danym przypadku jest mniej specyficzny, niż u chorych ze zmianami izolowanymi.

5.3.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Obecność izolowanych zmian w przebiegu ZB zakładano u 3 pacjentów, natomiast diagnozę histopatologicznie potwierdzono u 2 osób; w jednym przypadku obraz histopatologiczny był niespecyficzny. Podobnie w badaniu David N. i wsp. (39) histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania klinicznego miało miejsce u 9 spośród 11 osób, w pozostałych przypadkach obraz histopatologiczny był niespecyficzny. W badaniu Palamaras I. i wsp. (41) histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania klinicznego dotyczyło 3 spośród 5 pacjentów, w pozostałych przypadkach rozpoznano łuszczycę oraz PIN1. Według innych autorów zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym dotyczyła 100% pacjentów (31, 37, 42). Zgodność rozpoznań u chorych z ZB w konfrontacji z badaniami innych autorów przedstawia **Tabela 5.3.3 (31, 33, 34, 37, 39, 41, 42)**.

W naszym materiale obraz kliniczny przemawiał za współistnieniem ZB z MGLS u 8 pacjentów, natomiast tylko u 3 chorych rozpoznanie histopatologiczne było zgodne z założeniem klinicznym. U pozostałych 5 osób obraz histopatologiczny przemawiał tylko za MGLS. Również Mallon E. i wsp. (37) piszą o rozbieżnościach pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z ZB na podłożu MGLS. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania możemy stwierdzić, że:

- zgodność rozpoznań ZB u pacjentów z izolowanymi zmianami ma miejsce u 90,7% chorych,
- zgodność rozpoznań ZB u pacjentów ze współistnieniem MGLS ma miejsce u 50% chorych,
- jedynie u 5,3% pacjentów z histopatologicznie rozpoznanym ZB obraz kliniczny jest niecharakterystyczny.

Tabela 5.3.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z ZB.

Badania (piśmiennictwo)	Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
(42)	ZB (16)	ZB (16)
(34)	Niecharakterystyczny (1)	ZB (1)
(41)	ZB (5)	ZB (3)
		Łuszczyca (1)
		PIN1
(39)	ZB (11)	ZB (9)
		Obraz niespecyficzny (2)
(33)	Nie podano, czy obraz był niecharakterystyczny czy podejrzewano inne jednostki? (1)	ZB (1)
(37)	ZB (17)	ZB (17)
	ZB+MGLS (2)	ZB (2)
(31)	ZB (2)	ZB (2)
<i>Obecne badanie</i>	<i>ZB+MGLS (8)</i>	<i>ZB+MGLS (3)</i>
		<i>MGLS (5)</i>
	<i>ZB (3)</i>	<i>ZB (2)</i>
		<i>Obraz niespecyficzny (1)</i>
		<i>SCC+MGLS (1)</i>
Ogółem	ZB (54)	ZB (49)
	ZB+MGLS (10)	ZB (2) ZB+MGLS (3)
	Niecharakterystyczny bądź inne jednostki (3)	ZB (2) ZB+MGLS (1)

5.3.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce ZB u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Na podstawie własnych doświadczeń oraz danych z piśmiennictwa możemy stwierdzić, iż histopatologiczne rozpoznanie ZB u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest bardzo rzadkie (1,4%) (Tabela 5.3.4) (34, 37, 39, 41).

Tabela 5.3.4. Częstość występowania ZB wśród pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Niespecyficzny obraz kliniczny	ZB	% ZB
(34)	30	1	3,3
(41)	2	0	0
(39)	4	0	0
(37)	10	0	0
<i>Obecne badanie</i>	27	0	0
Ogółem	73	1	1,4

5.3.5. Ryzyko transformacji nowotworowej.

Jak dotychczas, rozwój raka kolczystokomórkowego na podłożu ZB, opisano u 4 pacjentów po 50 roku życia (26, 27, 28, 29). Ze względu na rzadkość opisywanych przypadków, zaliczenie ZB do zaburzeń potencjalnie złośliwych wydaje się nieuzasadnione.

5.3.6. Leczenie.

Ze względu na przewlekły i niezłośliwy przebieg choroby, postępowanie terapeutyczne powinno być mało agresywne i z jak najmniej nasilonymi działaniami ubocznymi. W postępowaniu leczniczym miejscowo stosuje się glikokortykosteroidy (w monoterapii lub w połączeniu ze środkami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybicznymi) (78), kwas fusydowy (79), taninę (80). Metody inwazyjne obejmują laseroterapię (81) oraz obrzezanie (77). Według licznych autorów, chirurgiczne usunięcie napletka jest złotym standardem w leczeniu ZB (38, 74, 82), jednak wielu pacjentów odmawia poddania się zabiegowi ze względów psychologicznych.

Atrakcyjną alternatywą w leczeniu ZB są inhibitory kalcyneuryny, jednakże mechanizm miejscowego działania tej grupy leków pozostaje nieznany, jak również niejasna pozostaje etiopatogeneza ZB. W chwili obecnej w literaturze opisano 10 przypadków ZB leczonych miejscowo za pomocą takrolimusu (**82, 83, 84, 85, 86**) oraz 6 przypadków leczonych za pomocą pimekrolimusu (**56, 87, 88**). Zbiorcze dane pacjentów leczonych takrolimusem 0,03-0,1% w maści przedstawiono w **Tabeli 5.3.6**. Należy podkreślić, iż u przeważającej liczby chorych uprzednio stosowane leczenie miejscowe za pomocą kortykosteroidów, antybiotyków oraz leków przeciwgrzybiczych nie przyniosło pożądanego efektu. Takrolimus, w stężeniu 0.03-0.1%, aplikowano miejscowo dwa razy dziennie. Odpowiedź na leczenie odnotowano u wszystkich pacjentów. Okres ustępowania zmian wahał się od 3 tygodni (przy aplikowaniu 0.1% takrolimusu) do 8 tygodni (przy aplikowaniu takrolimusu w stężeniu 0.03%). U 3 spośród 10 chorych stwierdzono pojawienie się świądu w pierwszych dobach stosowania leku, u pozostałych pacjentów nie odnotowano działań niepożądanych. W okresie 4-12 miesięcznej obserwacji nawrót zmian chorobowych stwierdzono tylko u 1 pacjenta (**84**).

Podczas obecnego badania u chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB terapię takrolimusem kontynuowano do momentu ustąpienia zmian i 2 tygodnie dłużej, natomiast przy współistnieniu MGLS terapię wydłużono do 6-12 miesięcy. Całkowite ustąpienie zmian śluzówkowych odnotowano u wszystkich pacjentów po 4-6 tygodniach leczenia. Przy dłuższej obserwacji chorych nawrót zmian stwierdzono u 2 pacjentów z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB (wykwity nawróciły po 2 oraz 3 miesiącach od zakończenia terapii). Nie stwierdzono nawrotu ZB u chorych ze współistnieniem MGLS. Ze względu na możliwość nawrotu po odstawieniu leku do rozważenia jest leczenie proaktywne.

Tabela 5.3.6. Takrolimus w leczeniu ZB.

	Roe, 2007			Hague, 2006	Moreno-Arias, 2005		Hernandez-Machin 2005	Santos-Juanes, 2004		
Liczba pacjentów	3			1	2		1	3		
Czas trwania objawów chorobowych (lata)	3	5	4	>20	7	2	2	10	6	10
Dolegliwości subiektywne	+	+	+	+	-	?	-	?	?	?
Uprzednio stosowane leczenie	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+
Odpowiedź na leczenie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Okres ustąpienia objawów po zastosowaniu takrolimusu (tyg.)	3-4			8**	?****	?****	8**	3	3	5
Kontynuacja leczenie po ustąpieniu objawów (tyg.)	2-4*			?***	?	?	-	-	-	-
Objawy niepożądane	świąd			-	-	świąd	-	-	-	świąd
Okres obserwacji (miesiące)	7	9	11	?	12	10	6*****	5	5	4

*jako leczenie podtrzymujące stosowano takrolimus 1 raz dziennie na noc

**stosowano takrolimus maść 0.03%

***po ustąpieniu zmian lek stosowano okresowo

****znaczną poprawę po 3-4 tygodniach

*****nawrót zmian po 6 miesiącach - włączono ponownie takrolimus w terapii miejscowej

5.3.7. Podsumowanie.

- częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 3,9%,
- częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 9,9%,
- przebieg ZB jest bezobjawowy,
- najczęściej stwierdza się równoczesne zajęcie żołądki i napletka (*balanoposthitis plasmacellularis*),
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB ma miejsce u 90,7% chorych,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z ZB na podłożu MGLS ma miejsce u 50% chorych,
- u 5,3% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym ZB obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania ZB w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest bardzo rzadka (1,4%),
- ryzyko transformacji złośliwej ZB jest niepewne,
- miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% w maści w leczeniu ZB może być alternatywą do innych metod terapeutycznych.

5.4. Liszaj twardzinowy.

5.4.1. Epidemiologia.

Zmiany w przebiegu liszaja twardzinowego (*lichen sclerosus*; LS) możemy obserwować u osób w różnym wieku. Wcześniej uważano, że LS w okolicy genitalnej najczęściej dotyczy mężczyzn po 30 roku życia, a przypadki występowania choroby u chłopców są rzadkie. Jednak w przeprowadzonym ostatnio 10 letnim badaniu prospektywnym, histopatologiczne zmiany MGLS opisano u 40% dzieci w wieku od 2 do 16 lat, operowanych z powodu stulejki (89).

Średnia wieku badanych przez mnie pacjentów wyniosła 47,3 lat. Jednocześnie inni autorzy podają, iż zmiany chorobowe w przebiegu MGLS zazwyczaj obserwuje się u pacjentów pomiędzy 30. a 50. rokiem życia (90-92), niemniej w naszym badaniu odsetek chorych po 50. roku życia był znaczny (47,4% chorych).

Prawie zawsze zajęcie narządów płciowych dotyczy nieobrzezanych mężczyzn (90-97). Częstość występowania MGLS u osób obrzezanych wśród badanych pacjentów wyniosła 10,3%. U każdego z tych pacjentów uprzednie obrzezanie wykonano z powodu stulejki w przebiegu MGLS, więc rzeczywista częstość występowania MGLS u osób obrzezanych wyniosła 0%. Podobnie w badaniu Mallon E. i wsp. (38), odsetek obrzezanych mężczyzn wśród 52 osób z MGLS wyniósł zaledwie 2%.

Częstość występowania MGLS wśród badanych pacjentów wyniosła 21,2%. Na podstawie dostępnych badań możemy oszacować częstość występowania MGLS wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych (Tabela 5.4.1) (31-39, 41, 42). Udział pacjentów z MGLS waha się od 0% (36) do 21,8% (39). Niski odsetek chorych z MGLS w niektórych badaniach (31, 32, 34-36) może wynikać z tego, iż:

- pod uwagę brano tylko pacjentów ze zmianami na żołędzi i napletku (32, 34, 35),
- liczebność badanej grupy pacjentów była mała (31),
- MGLS stwierdzano podczas badania pacjentów, zgłaszających się do Poradni Wenerologicznej z powodu obecności choroby przenoszonej drogą płciową (36).

Tabela 5.4.1. MGLS wśród chorych, którzy zgłosili się do lekarza z powodu zmian na narządach płciowych.

Badania (piśmiennictwo)	MGLS	Liczba badanych	% MGLS
(35)	8	321 ¹	2,5
(42)	22	219 ²	10,1
(38)	52	357 ³	14,6
(34)	2	43 ⁴	4,6
(41)	6	56 ⁵	10,7
(39)	19	87 ⁶	21,8
(33)	9	71 ⁷	12,7
(37)	36	286 ⁶	12,6
(31)	14	45 ⁸	3,1
(36)	0	467 ⁹	0
(32)	2	86 ¹⁰	2,3
<i>Obecne badanie</i>	78	368	21,2
Ogółem	248	2406	10,3

¹MGLS wśród pacjentów ze zmianami na żołądki i/lub napletku (u wszystkich rozpoznanie kliniczne).

²MGLS wśród pacjentów z rozpoznaniem *balanitis* (u części rozpoznanie histopatologiczne).

³MGLS wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (rozpoznanie kliniczne? histopatologiczne?).

⁴MGLS wśród pacjentów z nawracającym lub nieodpowiadającym na leczenie za pomocą miejscowych leków przeciwgrzybiczych *balanitis* (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁵MGLS wśród pacjentów z *balanitis*, skierowanych na pobranie wycinka celem ustalenia bądź potwierdzenia rozpoznania (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁶MGLS wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u części rozpoznanie histopatologiczne).

⁷MGLS wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych nieodpowiadających na leczenie bądź z obrazem niespecyficznym (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁸MGLS wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

⁹MGLS wśród pacjentów zgłaszających się do Poradni Wenerologicznej.

¹⁰MGLS wśród pacjentów z *balanitis/balanoposthitis* (u wszystkich rozpoznanie histopatologiczne).

W pozostałych badaniach (33, 37, 38, 39, 41, 42) częstość występowania MGLS wahała się od 10,1% (42) do 21,8% (39). Różnice danych epidemiologicznych w powyższych grupach chorych mogą wynikać z tego, iż:

- pod uwagę brano tylko pacjentów ze zmianami na żołądki i napletku (41),
- pod uwagę brano tylko pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (nie odpowiadających na leczenie bądź z obrazem niespecyficznym) (33),
- nie zawsze kliniczne rozpoznanie MGLS było potwierdzone badaniem histopatologicznym (na przykład, u niektórych bądź u wszystkich pacjentów z typowym obrazem klinicznym odstąpiono od pobrania wycinka) (37, 38, 39, 42).

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-39, 41, 42), częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 10,3%.

Z drugiej strony możemy określić częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej (Tabela 5.4.2) (31-34, 37, 39-42).

Tabela 5.4.2. MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej.

Badania (piśmiennictwo)	MGLS	Liczba badanych	% MGLS
(42)	10	34	29,4
(34)	2	30	6,7
(40)	43	94	45,7
(41)	6	35	17,1
(39)	4	24	16,7
(33)	11	96	11,5
(37)	19	65	29,2
(31)	14	45	31,1
(32)	2	10	20
<i>Obecne badanie</i>	<i>78</i>	<i>130</i>	<i>60</i>
Ogółem	189	563	33,6

Udział pacjentów z MGLS waha się od 6,7% (34) do 45,7% (40) chorych. Rozbieżności w częstości występowania MGLS wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej mogą wynikać z różnic we wskazaniach do

przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej w poszczególnych badaniach (na przykład, nie zawsze u pacjentów z typowym obrazem MGLS pobierano wycinki do badania histopatologicznego, to samo dotyczyło chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym; w niektórych badaniach wycinki pobierano tylko u chorych ze zmianami na żołądź i napletku). Rozbieżności mogą również zależeć od doświadczenia patologa, wykonującego badanie. Wysoki odsetek MGLS wśród rozpoznań histopatologicznych w obecnym badaniu (60%) wynika raczej z tego, iż w każdym przypadku kliniczne rozpoznanie MGLS było wskazaniem do pobrania wycinka.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-34, 37, 39-42), częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 33,6%.

5.4.2. Obraz kliniczny.

Zmiany w przebiegu MGLS u mężczyzn mogą lokalizować się na napletku, żołądź, w okolicy ujścia lub bezpośrednio w cewce moczowej oraz rzadziej na trzonie prącia i mosznie, przy czym wieloogniskowość zmian znacznie utrudnia leczenie (97). Wśród badanych pacjentów zmiany chorobowe najczęściej obejmowały żołądź (56 osób) oraz blaszkę wewnętrzną napletka (67 osób). Zajęcie okolicy przycewkowej stwierdzono u 16 pacjentów, a zajęcie błony śluzowej cewki moczowej - u 6 chorych. W pojedynczych przypadkach obserwowano zmiany na blaszce zewnętrznej napletka, trzonie prącia bądź na mosznie. W badaniu Riddell L. i wsp. (95), obejmującym 64 pacjentów, w obrazie klinicznym MGLS również dominowały zmiany na napletku (35 osób) i żołądź (13 osób), jednakże autorzy podają wysoki odsetek zajęcia okolicy przycewkowej (41 osób).

W początkowym okresie zmiany chorobowe najczęściej przedstawiają się jako porcelanowo-białe, zanikowe plamy, przekształcające się w miarę postępu choroby w blaszki o wzmożonej spoistości, które mają tendencję do zlewania się. Często są obecne również teleangiektazje, rzadziej wybroczyny. Przy lokalizacji zmian na napletku, zgrubiały, bliznowato zmieniony napletek tworzy zrosty z żołądź i jest trudno odprowadzalny, co sprzyja powstawaniu stulejki lub załupka. Przy zajęciu okolicy przycewkowej stwardnienie ujścia cewki moczowej doprowadza do trudności w oddawaniu moczu. Pod wpływem mikrourazów zmienionej chorobowo okolicy mogą tworzyć się krwotoczne pęcherze, nadżerki oraz owrzodzenia, jeszcze bardziej ułatwiające powstanie zmian bliznowatych.

Pozapalne hiper- i hipopigmentacje są jednak rzadkie. Skargi pacjentów dotyczą najczęściej trudności w odprowadzaniu napletka oraz zaburzeń w oddawaniu moczu. Świąd, pieczenie oraz bolesną erekcję spotyka się u znacznie mniejszej liczby pacjentów. Należy podkreślić, że w około 30% przypadków pacjenci, poza zmianami skórnymi, nie zgłaszają żadnych dolegliwości (90-92, 94, 95, 97).

Wśród badanych pacjentów obecność stwardniałych blaszek zaobserwowano u 34 chorych, zmiany zanikowe oraz obrzękowe - u 28 i 18 chorych. Teleangiektazję i/lub wybroczyny stwierdzono u 12 osób, obecność zmian rumieniowych - u 8, pęcherzy - u 2, przebarwienia pozapalne – również u 2. U 4 pacjentów odnotowano stulejkę, a u 2 - załupek. Pojawienie się nadżerek oraz owrzodzeń po współżyciu stwierdzono odpowiednio u 8 oraz 2 chorych. Naderwania wędzidełka zgłaszało 12 osób. U części chorych obserwowano zmiany budowy architektonicznej prącia, tzn. zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej (8 osób), autolizę wędzidełka (11 osób), zrosty pomiędzy blaszką wewnętrzną napletka a żołądźką (7 osób) oraz utratę PPP (5 osób).

Jedynie u 12 osób zmiany chorobowe były obecne przez okres nieprzekraczający 6 miesięcy. U 19 pacjentów zmiany trwały krócej niż rok, a u pozostałych chorych wykwit utrzymywały się od roku do ponad 40 lat. Długi okres od momentu pojawienia się zmian do zgłoszenia się do lekarza, możemy wytłumaczyć między innymi tym, iż u znacznego odsetka pacjentów zmianom chorobowym nie towarzyszą dolegliwości podmiotowe (24,3% wśród badanych pacjentów).

Najczęściej występującymi dolegliwościami podmiotowymi wśród badanych pacjentów były samoistny świąd, pieczenie oraz ból, które dotyczyły odpowiednio 23, 12 oraz 16 pacjentów. Pojawienie się powyższych objawów podczas współżycia podało 12, 7 oraz 16 pacjentów. Trudności w odprowadzaniu napletka (na przykład podczas mycia) dotyczyły 22 chorych, zaś odprowadzanie napletka podczas współżycia było utrudnione u 29 osób. Podobną częstość występowania poszczególnych objawów podają inni autorzy (95, 98, 99).

5.4.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Naszym zdaniem, obraz kliniczny MGLS nie stwarza trudności diagnostycznych. Obecność izolowanych zmian w przebiegu MGLS zakładano u 61 osób, u wszystkich chorych badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie

kliniczne. Inni autorzy, poza nielicznymi wyjątkami, także potwierdzają zgodność rozpoznań (33, 37, 39, 41).

Znacznie mniejsza jest zgodność rozpoznań w przypadku stwierdzenia chorób współistniejących bądź rozwijających się na podłożu MGLS. Współistnienie MGLS z innymi jednostkami zakładano u 17 osób. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność cech MGLS u wszystkich pacjentów, natomiast współistnienie innych jednostek chorobowych wykryto tylko u 9 pacjentów. Zgodność rozpoznań u chorych z MGLS przedstawia **Tabela 5.4.3 (33, 37, 39, 41)**.

Tabela 5.4.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
(41)	MGLS (9)	MGLS (6)
		MGLP (1)
		Niespecyficzny (2)
(39)	MGLS (3)	MGLS (3)
	Niespecyficzny (1)	MGLS (1)
(33)	MGLS (7)	MGLS (9)
	Nie podano, czy obraz był niecharakterystyczny czy podejrzewano inne jednostki? (2)	
(37)	MGLS (13)	MGLS (19)
	Niespecyficzny (6)	
	MGLS+ZB (2)	
<i>Obecne badanie</i>	<i>MGLS (61)</i>	<i>MGLS (61)</i>
	<i>MGLS+ZB (8)</i>	<i>MGLS (5)</i>
		<i>MGLS+ZB (3)</i>
	<i>MGLS+Łuszczyca (1)</i>	<i>MGLS+Łuszczyca (1)</i>
	<i>EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS (8)</i>	<i>MGLS+SCC (2)</i>
		<i>MGLS+PIN3 (1)</i>
		<i>MGLS+ZB (1)</i>
		<i>MGLS+Łuszczyca (1)</i>
Ogółem	MGLS (112)	MGLS (109)
	Niespecyficzny bądź inne jednostki (9)	MGLS (9)

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania możemy stwierdzić, że:

- zgodność rozpoznań MGLS ma miejsce u 97,3% chorych,
- jedynie u 7,6% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLS obraz kliniczny był niecharakterystyczny bądź przemawiał za innymi jednostkami chorobowymi.

5.4.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce MGLS u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Wśród badanych osób z niespecyficznym obrazem klinicznym u żadnego pacjenta nie rozpoznano MGLS. Podobnie, Birley H.D. i wsp. (34) cechy MGLS stwierdzili tylko u 2 spośród 30 pacjentów. Znacznie większy odsetek chorych z MGLS wśród pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym podają David N. i wsp. (39) oraz Mallon E. (37) - odpowiednio 25% i 60%. Wysoka częstość rozpoznań w danym przypadku może wynikać z doświadczenia lekarzy, rozpoznających zmiany niespecyficzne, jak również z małej liczebności badanych grup chorych. Częstość występowania MGLS u pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym wśród badanych pacjentów, w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa, przedstawia **Tabela 5.4.4 (34,37,39,41)**.

Tabela 5.4.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce MGLS u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Niespecyficzny obraz kliniczny	MGLS	% MGLS
(34)	30	2	6,7
(41)	2	0	0
(39)	4	1	25
(37)	10	6	60
<i>Obecne badanie</i>	27	0	0
Ogółem	73	9	12,3

Opierając się na wynikach badań własnych oraz wynikach badań innych autorów możemy oszacować, iż częstość histopatologicznego rozpoznania MGLS w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12,3%.

5.4.5. Ryzyko transformacji nowotworowej.

U znacznego odsetka chorych z rakiem prącia (35,5%) stwierdza się histopatologiczne cechy liszaja twardzinowego (**Tabela 5.4.5**), natomiast częstość występowania raka kolczystkomórkowego u pacjentów z klinicznie rozpoznanym MGLS jest znacznie rzadsza (3,8%) (**Tabela 5.4.6**).

Tabela 5.4.5. Częstość występowania histopatologicznych cech MGLS u chorych z rakiem prącia.

Badania (piśmiennictwo)	Liczba pacjentów z rakiem prącia	% chorych z MGLS
(104)	207	32,85
(105)	18	44
(106)	20	50
(107)	121	36,4
Ogółem	366	35,5

Tabela 5.4.6. Częstość występowania raka kolczystkomórkowego u chorych z klinicznie rozpoznanym MGLS.

Badania (piśmiennictwo)	Liczba pacjentów z MGLS	% chorych z rakiem kolczystkomórkowym
(100)	86	5,8
(101)	130	8,4*
(102)	54	3,7
(103)	44	4,5
(93)	522	2,3
<i>Obecne badanie</i>	78	3,8
Ogółem	914	3,8

*chorzy ze zmianami przednowotworowymi bądź nowotworowymi w badaniu histopatologicznym.

W naszych badaniach rozwój raka kolczystkomórkowego obserwowano u 3 chorych pomiędzy 62 a 67 rokiem życia (średnia wieku 64,3 lat), a czas trwania

zmian w przebiegu MGLS (do momentu rozpoznania nowotworu) wahał się od 2 do ponad 10 lat. Również w badaniach innych autorów większość chorych z rakiem kolczystkomórowym na podłożu MGLS miała powyżej 50 lat, a czas trwania zmian w przebiegu MGLS wynosił przynajmniej kilka lat (**93, 100-103**).

Mechanizm prowadzący do transformacji nowotworowej nie jest znany. Nie wiadomo także, czy w przypadku choroby kontrolowanej za pomocą leków miejscowych, to ryzyko się zmienia. Z jednej strony leczenie miejscowe powoduje poprawę stanu miejscowego, z drugiej strony najczęściej stosowane w leczeniu MGLS kortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny mogą wywoływać miejscową immunosupresję oraz powodować reaktywację latentnej infekcji potencjalnie onkogennych wirusów brodawczaka, zwiększając w ten sposób ryzyko transformacji nowotworowej (**108-110**).

5.4.6. Leczenie.

W leczeniu MGLS wyróżniamy leczenie miejscowe (kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny) oraz leczenie zabiegowe (obrzezanie, meatotomia, meatoplasktyka), a wybór metody terapeutycznej zależy od zaawansowania zmian oraz obecności dolegliwości podmiotowych (**90-96, 98**). Skuteczność innych metod leczenia (laseroterapia (laser CO₂), leki immunosupresyjne (cyklosporyna), pochodne witaminy A (retinoidy)) wydaje się być znacznie mniejsza.

Leczenie miejscowe:

W leczeniu miejscowym, według Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego, stosowanie silnie działających kortykosteroidów powinno stanowić terapię pierwszego rzutu (**96**). Niemniej jednak, nadal brakuje randomizowanych badań określających częstość aplikacji leku oraz długość trwania terapii. Nie ulega wątpliwości, że stosowanie kortykosteroidów u chorych z nasilonymi zmianami zapalnymi zapobiega powstaniu stulejki (**95**).

Naszym zdaniem, leczenie kortykosteroidami z najsilniejszej grupy powinno być zarezerwowane dla pacjentów ze szczególnie nasilonymi zmianami zapalnymi, co zazwyczaj ma miejsce we wstępnym okresie rozwoju MGLS. Wśród badanych pacjentów z nasilonymi zmianami zapalnymi (25 osób) jako terapię inicjującą stosowano propionian klobetazolu 0,05% w maści. Lek aplikowano 2 razy dziennie

do momentu ustąpienia ostrych zmian zapalnych, jednak nie dłużej niż 8 tygodni. U wszystkich chorych obserwowano zmniejszenie natężenia stanu zapalnego oraz częściowe bądź całkowite ustąpienie dolegliwości podmiotowych. Podobnie Dahlman-Ghozlan K. i wsp. (111) obserwowali znaczną poprawę stanu miejscowego oraz ustąpienie dolegliwości podmiotowych u 22 leczonych chorych po 7 tygodniach terapii (częstość aplikacji 1 do 2 razy dziennie).

Ostatnio pojawiły się doniesienia o skutecznym miejscowym stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu MGLS (94, 112, 113). Minimalne działania niepożądane, w porównaniu z kortykosteroidami, czynią tę grupę leków bardzo przydatną w długotrwałej terapii liszaja twardzinowego, zwłaszcza u chorych z miernie nasilonym stanem zapalnym bądź dolegliwościami podmiotowymi. Takrolimus 0,1% w maści stosowano u 47 osób. Lek aplikowano 2 razy dziennie do ustąpienia objawów przed- oraz podmiotowych, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy. U niektórych pacjentów (przy braku odpowiedzi na leczenie) okresowo włączano propionian klobetazolu 0,05% w maści, jednak nie dłużej niż na 8 tygodni ciągłej terapii. Całkowite ustąpienie zmian chorobowych (z wyjątkiem zmian zanikowych) obserwowano u 72,3% chorych, częściową poprawę - u 21,3%. Całkowite oraz częściowe ustąpienie dolegliwości podmiotowych dotyczyło odpowiednio 80,8% oraz 12,8% pacjentów. Maksymalny efekt terapeutyczny odnotowano pomiędzy 16. a 20. tygodniem terapii. Mimo zastosowanego leczenia zmiany chorobowe oraz dolegliwości podmiotowe utrzymywały się u 6,4% chorych. W największym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność leczenia liszaja twardzinowego za pomocą takrolimusu 0,1% w maści, Hengge U.R. i wsp. (94) całkowite i częściowe ustąpienia zmian chorobowych odnotowali odpowiednio u 43% i 34% chorych po 24 tygodniach leczenia, a maksymalny efekt terapeutyczny osiągnięto pomiędzy 10. a 24. tygodniem terapii.

Leczenie zabiegowe:

Powszechnie uważa się, że jeżeli zmiany dotyczą napletka i powodują stulejkę, to postępowaniem z wyboru, prowadzącym w większości przypadków do wyleczenia, jest obrzezanie z rozległym wycięciem blaszek napletka, zwłaszcza blaszki wewnętrznej (93, 96, 114, 115). Jest to istotne, gdyż ewentualny nawrót zmian chorobowych może wymagać bardziej skomplikowanych zabiegów z użyciem różnego rodzaju przeszczepów skóry. Wśród badanych pacjentów u 6 osób ze

stulejką bądź załupkiem wykonano całkowite obrzezanie. U wszystkich pacjentów zmiany lokalizowały się wyłącznie na blaszce wewnętrznej napletka (podczas zabiegu usunięto je w całości). U 4 pacjentów z równoczesnym zajęciem żołądździ i napletka również wykonano całkowite obrzezanie, jednak ze względu na obecność zmian na żołądździ, kontynuowano leczenie miejscowe. W okresie 6-39 miesięcznej obserwacji nie odnotowano nawrotu. Podobnie, Khezri A.A. i wsp. (116) oraz Campus G.V. i wsp. (117) podają zadawalające wyniki leczenia chirurgicznego u chorych ze stulejką bądź zwężeniem ujścia zewnętrznego cewki moczowej.

Największym problemem dla urologów jest leczenie zmian obejmujących cewkę moczową. Zwykle jest to ujście zewnętrzne i dołek łódeczkowaty, ale czasami choroba dotyczy dłuższych odcinków cewki przedniej. Ciekawe dane przedstawili Barbagli G. i wsp. (118), którzy stwierdzili histopatologiczne zmiany charakterystyczne dla LSA u 29% pacjentów, poddanych plastyce cewki moczowej z powodu jej zwężeń. W przypadku zwężenia ograniczonego do ujścia cewki, zwykle w pierwszej kolejności próbuje się kalibracji cewki do 16-18 Ch. Niestety, często nie udaje się tym sposobem uniknąć nawrotów. Podobnie zwykła meatotomia nie daje trwałego wyleczenia. W przypadku nawrotów lub bardziej rozległych zmian istnieje konieczność meato- czy urethroplastyki, najczęściej przeprowadzanych w dwóch etapach. Polegają one na wycięciu zmienionego odcinka cewki i uzupełnieniu ubytku za pomocą wolnego przeszczepu ze śluzówki jamy ustnej lub przeszczepu siatkowego. W drugim etapie brakujący odcinek odtwarza się zwijając pasek wgojonego przeszczepu wokół cewnika, tworząc z niego cewkę. Część autorów zaleca użycie uszypułowanego płata skóry prącia, chociaż istnieje pewne niebezpieczeństwo, że może być ona również objęta chorobą. W przypadku krótszych zwężeń, z zachowanym światłem cewki, niektórzy proponują zastosowanie metod jednoetapowych. Polegają one na nacięciu miejsca zwężenia i uzupełnieniu brakującego fragmentu obwodu cewki za pomocą łaty ze skóry lub błony śluzowej jamy ustnej. Niestety, przy dłuższej obserwacji częstość nawrotów przy tych zabiegach sięga nawet 100% (119-121). Leczenie zwężenia cewki w przebiegu MGLS jest niezwykle trudnym wyzwaniem chirurgicznym dla urologa i powinno być prowadzone w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w tej dziedzinie, zwłaszcza, gdy dotyczy młodych mężczyzn, przywiązujących dużą wagę do efektu kosmetycznego i sprawności seksualnej. Niepowodzenie może doprowadzić do znacznego obniżenia jakości życia. W piśmiennictwie można

znaleźć opisy zaawansowanej postaci choroby prowadzącej do całkowitego zniekształcenia prącia tzw. "buried penis", w którym zalecanym postępowaniem jest jedynie *urethrostomia* na kroczu (120, 121).

5.4.7. Podsumowanie.

- częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 10,3%,
- częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 33,6%,
- obraz kliniczny MGLS jest typowy,
- obraz kliniczny jednostek chorobowych współistniejących bądź rozwijających się na podłożu MGLS często jest niespecyficzny,
- około 30% pacjentów z MGLS nie zgłasza dolegliwości podmiotowych,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z klinicznie rozpoznany MGLS mieści się w granicach 97,3%,
- jedynie u 7,6% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLS obraz kliniczny jest niecharakterystyczny bądź przemawia za innymi jednostkami chorobowymi,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGLS w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12,3%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGLS szacuje się na 3,8%,
- kortykosteroidy z najsilniejszej grupy pozostają lekiem z wyboru w leczeniu MGLS u chorych ze szczególnie nasilonymi zmianami zapalnymi,
- stosowanie takrolimusu 0,1% w maści wydaje się korzystne w leczeniu MGLS u chorych z miernie nasilonymi zmianami zapalnymi, tak w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi metodami.\

5.5. Dysplazja i rak kolczystokomórkowy.

5.5.1. Epidemiologia.

5.5.1.1. Częstość występowania PIN1, PIN2, PIN3 i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych.

Częstość występowania dysplazji niskiego, średniego bądź wysokiego stopnia oraz inwazyjnego raka kolczystokomórkowego wśród badanych pacjentów w konfrontacji z dostępnymi badaniami innych autorów przedstawia **Tabela 5.5.1 (31-39, 41, 42)**.

Tabela 5.5.1. Częstość występowania PIN i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych.

Badania (pozycje piśmiennictwa)	PIN lub SCC	Liczba badanych	% PIN i/lub SCC	
(35)	8 ¹ (nowotwory?)	321 ¹	2,49	
(42)	1 (EQ)	219 ²	0,46	
(38)	3 (BD)	357 ³	0,84	2,8
	4 (PIN3? SCC?)		1,12	
	3 (BP)		0,84	
(34)	1 (HPV+PIN1)	43 ⁴	2,33	4,66
	1 (HPV+PIN2)		2,33	
(41)	2 (PIN1)	56 ⁵	3,57	
(39)	1 (PIN3)	87 ⁶	1,15	
(33)	1 (HPV+PIN?)	71 ⁷	1,4	7,0
	2 (PIN2)		2,8	
	2 (PIN3)		2,8	
(37)	3 (BD)	286 ⁸	1,05	2,45
	3 (BP)		1,05	
	1 (PIN3? SCC?)		0,35	
(31)	2 (BP)	45 ⁹	4,44	6,66
	1 (PIN3? SCC?)		2,22	
(36)	0	467 ¹⁰	0	
(32)	0	86 ¹¹	0	
<i>Obecne badanie</i>	<i>(1) PIN1</i>	368	0,27	3,53
	<i>6 (PIN3)</i>		1,63	
	<i>5 (SCC)</i>		1,36	
	<i>1 (PIN3+SCC)</i>		0,27	
Ogółem	52	2406	2,16	

¹Nowotwory (jakie?) wśród pacjentów ze zmianami na żołądździ i/lub napletku (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

²EQ wśród pacjentów z rozpoznaniem *balanitis* (rozpoznanie histopatologiczne).

³BD, SCC (*in situ?* inwazyjny?), BP wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (rozpoznanie kliniczne? histopatologiczne?).

⁴PIN1+HPV, PIN2+HPV wśród pacjentów z nawracającym lub nieodpowiadającym na leczenie za pomocą miejscowych leków przeciwgrzybiczych *balanitis* (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁵PIN1 wśród pacjentów z *balanitis*, skierowanych na pobranie wycinka celem ustalenia bądź potwierdzenia rozpoznania (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁶PIN3 wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (rozpoznanie histopatologiczne).

⁷HPV+PIN?, PIN2, PIN3 wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych nieodpowiadających na leczenie bądź z obrazem niespecyficznym (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁸BD, BP, SCC (*in situ?* inwazyjny?) wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

⁹BP, SCC wśród pacjentów z dermatozami na narządach płciowych (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

¹⁰Nowotwory wśród pacjentów zgłaszających się do Poradni Wenerologicznej.

¹¹Nowotwory wśród pacjentów z *balanitis/balanoposthitis* (u wszystkich rozpoznane histopatologiczne).

5.5.1.1.1. Częstość występowania dysplazji niskiego bądź średniego stopnia (PIN1, PIN2).

Wśród badanych pacjentów dysplazję niskiego stopnia (PIN1) stwierdzono u 1 pacjenta, co wyniosło 0,27% chorych ze zmianami na narządach płciowych. Birley H.D. i wsp. (34) dysplazję niskiego i średniego stopnia wykryli u 2 spośród 43 pacjentów (4,66%) z nawracającym bądź nieodpowiadającym na leczenie za pomocą miejscowych leków przeciwgrzybiczych zapaleniem żołądździ. Podobnie w badaniu Hillman R.J. i wsp. (33) częstość występowania PIN1, PIN2 była na poziomie 4,2%. Palamaras I. i wsp. (41) dysplazję niskiego stopnia wykryli u 2 spośród 56 pacjentów (3,57%) ze zmianami na żołądździ, skierowanych na pobranie wycinka. Nieco większy odsetek PIN1 i/lub PIN2 w powyższych badaniach może wynikać z różnorodności grup chorych, jak również z małej liczebności badanych osób.

5.5.1.1.2. Częstość występowania dysplazji wysokiego stopnia (PIN3).

PIN3 stwierdzono u 7 pacjentów, co odpowiadało 58,3% pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym oraz 1,9% pacjentów ze zmianami chorobowymi. Podobny odsetek chorych z PIN3 (1,68% oraz 2,1%) wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych podają, w dwóch kolejnych badaniach, Mallon E. i wsp. (37, 38). W pracach pozostałych autorów PIN3 stwierdzano u pojedynczych badanych (31, 33, 39, 42) bądź nie obserwowano w ogóle (32, 36). W badaniu Rippentrop J.M. i wsp. (122), wśród 1605 pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym, PIN3 stwierdzono u 37% pacjentów.

5.5.1.1.3. Częstość występowania inwazyjnego raka kolczystkomórkowego.

Częstość występowania SCC różni się w poszczególnych krajach. Waha się od mniej niż 1% w Stanach Zjednoczonych i Europie do 15% na Dalekim Wschodzie (16, 17). W Polsce zapadalność wynosi 0,8/100 000 mężczyzn (123).

Wśród badanych pacjentów inwazyjnego raka kolczystokomórkowego rozpoznano u 6 osób, co wyniosło 1,63% pacjentów ze zmianami chorobowymi. Podobny odsetek chorych z SCC (1,12%) podają Mallon E. i wsp. (38). W pozostałych badaniach SCC stwierdzano u pojedynczych pacjentów (31, 37) bądź nie obserwowano w ogóle (32, 33, 34, 36, 39, 41, 42). W badaniu Rippentrop J.M. i wsp. (122) wśród 1605 pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym inwazję nowotworu stwierdzono u 54,3% pacjentów; wśród nich regionalne bądź odległe przerzuty wykryto u 15,3%.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne badania (31-39, 41, 42), częstość występowania dysplazji i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 2,16%.

5.5.1.2. Częstość występowania PIN1, PIN2, PIN3 i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej.

5.5.1.2.1. Częstość występowania PIN1 i PIN2.

Wśród badanych pacjentów dysplazję niskiego stopnia stwierdzono u 0,8% pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej. W badaniach innych autorów częstość występowania PIN1 i/lub PIN2 wahała się od 0% (31, 32, 37, 40, 42) do

6,7% (34). Stosunkowo wysoki odsetek chorych z PIN1 i PIN2 w badaniach Birley H.D. i wsp. (34) oraz Palamaras I. i wsp. (41) może wynikać z małej liczebności badanych grup chorych. Podsumowując, częstość występowania PIN1 i/lub PIN2 wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych we wszystkich badaniach (łącznie z obecnym), wynosi 1,4% (Tabela 5.5.2) (31-34, 37, 39-42).

Tabela 5.5.2. Częstość występowania dysplazji niskiego i/lub średniego stopnia.

PIN1 i/lub PIN2	Liczba badanych	% PIN1 i/lub PIN2	Badania (piśmiennictwo)
0	34	0	(42)
2	30	6,7	(34)
0	94	0	(40)
2	35	5,7	(41)
0	24	0	(39)
3	96	3,1	(33)
0	65	0	(37)
0	45	0	(31)
0	10	0	(32)
<i>1</i>	<i>130</i>	<i>0,8</i>	<i>Obecne badanie</i>
8	563	1,4	Ogółem

5.5.1.2.2. Częstość występowania PIN3.

PIN3 rozpoznano u 5,4% pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej. W badaniach innych autorów odsetek chorych z PIN3 wahał się od 0% (32, 34, 41) do 11,7% (40). Podsumowując, częstość występowania PIN3 wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych we wszystkich badaniach (łącznie z obecnym) wynosi 5,5% (Tabela 5.5.3) (31-34, 37, 39-42).

Tabela 5.5.3. Częstość występowania dysplazji wysokiego stopnia.

PIN3	Liczba badanych	% PIN3	Badania (piśmiennictwo)
1	34	2,9	(42)
0	30	0	(34)
11	94	11,7	(40)
0	35	0	(41)
1	24	4,2	(39)
3	96	3,1	(33)
6	65	9,2	(37)
2	45	4,4	(31)
0	10	0	(32)
<i>7</i>	<i>130</i>	<i>5,4</i>	<i>Obecne badanie</i>
31	563	5,5	Ogółem

5.5.1.2.3. Częstość występowania SCC.

Odsetek chorych z SCC wśród pacjentów poddanych diagnostyce histopatologicznej wyniósł 4,6%. W badaniach innych autorów częstość występowania inwazyjnego raka kolczystokomórkowego wahała się od 0% (34, 39-42) do 2,2% (31). Podsumowując, częstość występowania SCC wśród pacjentów we wszystkich badaniach (łącznie z obecnym) wynosi 1,6% (Tabela 5.5.4) (31-34, 37, 39-42).

Tabela 5.5.4. Częstość występowania inwazyjnego raka kolczystokomórkowego.

SCC	Liczba badanych	% SCC	Badania (piśmiennictwo)
0	34	0	(42)
0	30	0	(34)
0	94	0	(40)
0	35	0	(41)
0	24	0	(39)
1	96	1,0	(33)
1	65	1,5	(37)
1	45	2,2	(31)
0	10	0	(32)
6	130	4,6	<i>Obecne badanie</i>
9	563	1,6	Ogółem

5.5.2. Obraz kliniczny.

Zazwyczaj PIN i SCC dotyczy nieobrzezanych mężczyzn (1, 7, 8, 123-125). Wśród 13 badanych pacjentów 11 chorych było nieobrzezanych, a u 2 osób obrzezanie wykonano w okresie dojrzewania z powodu stulejki w przebiegu MGLS. Podobnie w badaniach Mallon E. i wsp. (38) oraz Porter W.M. i wsp. (124) odsetek obrzezanych mężczyzn wśród chorych z PIN i SCC wyniósł 20%.

EQ, BD oraz SCC rzadko dotyczą pacjentów poniżej 50. roku życia (7, 8, 124, 126). Średnia wieku badanych wyniosła 53,6 lat (od 22 do 71 lat). Wśród pacjentów w młodym wieku najczęściej obserwujemy BP (w naszym badaniu BP stwierdzono u pacjenta w wieku 22 lat). W badaniu Porter W.M. i wsp. (124) średnia wieku pacjentów z EQ oraz BD wyniosła odpowiednio 55 i 54 lat, natomiast chorych z BP - 35 lat.

Wśród badanych z PIN3 dominował obraz kliniczny EQ (5 osób). BP oraz BD stwierdzono u 2 pacjentów. Według dostępnych badań EQ była również najczęstszą jednostką chorobową wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej (3,8%), przed BP (3,4%) i BD (1,3%) (Tabela 5.5.5) (31, 37, 40, 42). W odróżnieniu od większości doniesień, w badaniu Porter W.M. i wsp. (124) w obrazie klinicznym 35 chorych z PIN3 dominował obraz kliniczny BP (20 chorych), rzadziej obserwowano chorych z EQ (10 chorych), jeszcze rzadziej- pacjentów z BD (2 chorych). U pozostałych 2 pacjentów stwierdzono kilka jednostek klinicznych.

Tabela 5.5.5. Liczba chorych z PIN3 (poszczególne jednostki kliniczne).

Liczba badanych	Liczba pacjentów z EQ (%)	Liczba pacjentów z BP (%)	Liczba pacjentów z BD (%)	Badania (piśmiennictwo)
34	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	(42)
94	8 (8,5)	3 (3,2)	0 (0)	(40)
65	0 (0)	3 (4,6)	3 (4,6)	(37)
45	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	(31)
<i>130</i>	<i>5* (3,8)</i>	<i>1 (0,8)</i>	<i>1 (0,8)</i>	<i>Obecne badanie</i>
368	14 (3,8)	9 (2,4)	4 (1,1)	Ogółem

* u 1 pacjenta współistnieje SCC

Zazwyczaj bezobjawowy, długotrwały przebieg PIN3 i SCC może być przyczyną późnego zgłaszania się pacjentów do lekarza. Czas trwania zmian chorobowych wśród badanych wahał się od 7 do ponad 24 miesięcy w przypadku pacjentów ze śródnaślennym nowotworzeniem prącia oraz od 12 do ponad 30 miesięcy u pacjentów z inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym.

Przed przyjęciem do Poradni Dermatologii badani pacjenci najczęściej zgłaszali się do dermatologa, rzadziej do urologa, przy czym łączna liczba wizyt u dermatologów była znacznie wyższa, niż u urologów. Jedynie 2 chorych zgłosiło się bezpośrednio do Poradni Dermatologii. Podczas poprzednich wizyt u lekarzy, u żadnego pacjenta przed włączeniem leczenia nie wykonano badania histopatologicznego. Przy skierowaniu do Poradni Dermatologii rozpoznanie postawiono u 4 pacjentów, przy czym jedynie u 3 osób wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego. Wszystkich pacjentów leczono miejscowo, a najczęściej

stosowanym lekiem było połączenie kortykosteroidów z lekami przeciwgrzybiczymi i przeciwbakteryjnymi. Znacznie rzadziej stosowano preparaty zawierające tylko leki przeciwbakteryjne bądź kortykosteroidy. Tak więc, opóźnienie postawienia rozpoznania dotyczyło 11 pacjentów, a czas trwania opóźnienia wahał się od 9 tygodni do ponad 2 lat. Opóźnienie wdrożenia odpowiedniego leczenia, jak również stosowanie miejscowych kortykosteroidów mogą przyczyniać się do szybszej inwazji nowotworów (17, 125, 126).

Wśród badanych dolegliwości podmiotowe dotyczyły 3 pacjentów (1 z PIN, 2 z SCC) i były uwarunkowane współistnieniem liszaja twardzinowego (2 osoby) oraz naciekaniem cewki moczowej przez nowotwór (1 osoba). Progresję zmian obserwowało 3 pacjentów z PIN (u 1 stwierdzono MGLS) oraz wszyscy chorzy z SCC (u 2 stwierdzono MGLS). Stacjonarny przebieg zgłaszało 4 pacjentów z PIN. Jeden pacjent z BP okresowo obserwował częściowe ustąpienie zmian chorobowych. W badaniu Porter W.M. i wsp. (124), wśród 35 pacjentów z PIN3 współistnienie liszaja twardzinowego opisano u 6 osób, a liszaja płaskiego - u 3, niemniej jednak brak danych na temat współistniejących dolegliwości podmiotowych.

Najczęściej zmiany śluzówkowe lokalizowały się na blaszce wewnętrznej napletka (69,2% osób), rzadziej na żołądzi (53,8% osób), koronie żołądzi (23,1% osób) oraz w rowku zażołądym (23,1% osób). U jednego pacjenta stwierdzono zajęcie okolicy przycewkowej, również u jednego chorego - zmiany u nasady prącia. U żadnej osoby nie zaobserwowano zmian na blaszce zewnętrznej napletka, ani na trzonie prącia. W badaniu Bandieramonte G. i wsp. (127), wśród 224 pacjentów z PIN3 i SCC zajęcie żołądzi stwierdzono u 67,8% pacjentów, obecność zmian w rowku zażołądym - u 32,1%, równoczesne zajęcie rowka zażołądym oraz blaszki wewnętrznej napletka - u 25,4%, równoczesne zajęcie żołądzi i blaszki wewnętrznej napletka - u 10,3%, a zmiany w okolicy przycewkowej - u 12,1% pacjentów.

Zmiany chorobowe w przebiegu EQ, BD bądź SCC zazwyczaj są pojedyncze (124, 125, 126), a większa liczba wykwitów z reguły dotyczy chorych z BP (128). Wśród badanych pacjentów liczba wykwitów wahała się od 1 do 3 w przypadku chorych z PIN, przy czym największą liczbę zmian obserwowano u pacjenta z BP. U 5 spośród 6 pacjentów z SCC zmiany były pojedyncze. U jednego chorego z SCC dodatkowo stwierdzono 2 zmiany o charakterze EQ. Powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych odnotowano u 2 pacjentów z SCC.

Markos A.R. proponuje wyróżnić 3 typy zmian w przebiegu PIN3: zmiany płaskie o czerwonym zabarwieniu, zmiany o charakterze leukoplakii oraz zmiany grudkowe o brązowym zabarwieniu (125). Naszym jednak zdaniem obraz PIN jest bardziej polimorficzny. Wśród badanych pacjentów przeważały dobrze odgraniczone od otoczenia tarczki o różowym, rzadziej o czerwonym zabarwieniu. Zanikowe plamy oraz nadżerki obserwowano u znacznie mniejszej liczby pacjentów. W obrazie klinicznym u pacjentów z SCC dominowały dobrze odgraniczone od otoczenia guzy oraz owrzodzenia. Mniej typowy obraz kliniczny może dotyczyć chorych ze współistnieniem liszaja twardzinowego (odgraniczenie wykwitów od otoczenia było nieostre u chorych ze współistnieniem MGLS).

5.5.3. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

W niektórych badaniach analizowano zgodność rozpoznań klinicznych i histopatologicznych u chorych ze śródnabłonkowym nowotworzeniem prącia i inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym, jednak wadą tych badań jest mała grupa analizowanych chorych (Tabela 5.5.6) (31, 33, 34, 37, 39, 41, 42).

BP klinicznie rozpoznano u 3 pacjentów, natomiast histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania miało miejsce tylko u 1 chorego, chociaż w badaniu Mallon E. i wsp. (37) zgodność rozpoznań u pacjentów z BP wyniosła 100%.

EQ stwierdzono u 6 osób, a potwierdzenie sugestii klinicznych miało miejsce w 4 przypadkach. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem BD i SCC obraz histopatologiczny był zgodny z rozpoznaniem klinicznym. Autorzy innych badań również podają wysoki odsetek zgodności rozpoznań (31, 37, 39, 42).

U 3 spośród 8 chorych z podejrzeniem rozwoju raka kolczystkomórkowego na podłożu liszaja twardzinowego w obrazie histopatologicznym stwierdzono cechy obu jednostek chorobowych, a więc najmniejsza zgodność rozpoznań była właśnie w tej grupie chorych. W żadnym z badań, analizującym korelację obrazu klinicznego i histopatologicznego u chorych z PIN i SCC, nie stwierdzono współistnienia powyższych jednostek z liszajem twardzinowym (31, 33, 34, 37, 39, 41, 42).

Tabela 5.5.6. Zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Obraz kliniczny (liczba pacjentów)	Obraz histopatologiczny (liczba pacjentów)
(42)	EQ (1)	EQ (1)
(34)	Niespecyficzny (2)	HPV+PIN1
		HPV+PIN2
(41)	ZB (1)	PIN1 (2)
	PIN (1)	
(39)	PIN3 (1)	PIN3 (1)
(33)	Nie podano, czy obraz był niespecyficzny czy podejrzewano inne jednostki? (4)	PIN2 (2)
		PIN3 (2)
(37)	BD (3)	BD (3)
	BP (3)	BP (3)
	SCC (1)	SCC (1)
(31)	SCC (1)	SCC (1)
<i>Obecne badanie</i>	<i>BP (3)</i>	<i>PIN3 (1)</i>
		<i>Łuszczyca (1)</i>
		<i>Acanthoma planoepitheliale (1)</i>
	<i>EQ (6)</i>	<i>PIN3 (3)</i>
		<i>PIN1 (1)</i>
		<i>PIN3+SCC (1)</i>
		<i>Niespecyficzny (1)</i>
	<i>BD (1)</i>	<i>PIN3 (1)</i>
	<i>SCC (3)</i>	<i>SCC (3)</i>
	<i>EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS (8)</i>	<i>SCC+MGLS (2)</i>
		<i>PIN3+MGLS (1)</i>
		<i>MGLS+ZB (1)</i>
		<i>MGLS+Łuszczyca (1)</i>
<i>MGLS (3)</i>		

5.5.4. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce PIN i SCC u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

U żadnego z badanych pacjentów z niespecyficznym obrazem klinicznym nie rozpoznano PIN i/lub SCC. Tylko w jednym badaniu (34) dysplazję niskiego i średniego stopnia stwierdzono u 6,7% chorych z niespecyficznym obrazem

klinicznym, w pozostałych badaniach odsetek chorych z dysplazją bądź inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym wyniósł 0% (37, 39, 41) (Tabela 5.5.7).

Opierając się na wynikach badań własnych oraz wynikach badań innych autorów możemy oszacować, iż częstość histopatologicznego rozpoznania PIN i SCC w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest rzadka (2,7%).

Tabela 5.5.7. Przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce PIN i SCC u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.

Badania (piśmiennictwo)	Niespecyficzny obraz kliniczny	PIN lub SCC	% PIN lub SCC
(34)	30	2	6,7
(41)	2	0	0
(39)	4	0	0
(37)	10	0	0
<i>Obecne badanie</i>	27	0	0
Ogółem	73	2	2,7

5.5.5. Czynniki ryzyka rozwoju PIN i SCC.

Do czynników ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego zalicza się stulejkę, urazy prącia, obecność przewlekłych stanów zapalnych (głównie MGLS), złą higienę osobistą z retencją maski, dużą liczbę partnerek seksualnych oraz uprawianie stosunków oralnych, promieniowanie UV (głównie PUVA terapia), palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu, a także współistniejące zakażenie wirusem HPV (17).

W badaniu Favorito L.A. i wsp. (129) obecność stulejki stwierdzono u 60% chorych z nowotworami prącia. Również Madsen B.S. i wsp. (130) podają, iż obecność stulejki wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka kolczystokomórkowego. Na uwagę zasługuje badanie Tseng H.F. i wsp (131), gdzie obecność stulejki była związana z większym ryzykiem rozwoju tylko inwazyjnego raka koczystokomórkowego, lecz nie PIN3. Według niektórych doniesień ryzyko rozwoju nowotworów jest mniejsze u pacjentów, u których obrzezanie wykonano w pierwszych latach życia, niż u obrzezanych w okresie dojrzewania (132).

Harish K. i Ravi R. (33) stwierdzili, iż palenie tytoniu (powyżej 5 papierosów dziennie przez okres powyżej 5 lat) przyczynia się do zwiększonego ryzyka rozwoju

SCC. W badaniu Teseng H.F. i wsp. (131) ryzyko rozwoju PIN i SCC u osób palących było 2,4 - krotnie większe w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły.

Uraz prącia jest kolejnym czynnikiem ryzyka. W badaniu Maden C. i wsp. (134) obecność uprzednich urazów prącia zwiększała ryzyko rozwoju raka kolczystkomórkowego 3,9 - krotnie.

W wielu badaniach zakażenie wirusem HPV zalicza się do czynników ryzyka rozwoju raka kolczystkomórkowego prącia, aczkolwiek HPV wysokiego ryzyka są przyczyną rozwoju SCC 10 - krotnie rzadziej, niż nowotworów szyjki macicy. Obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w nowotworach prącia waha się od 15% do 81% pacjentów, natomiast obecność HPV wysokiego ryzyka waha się od 25% do 94,7% (17).

Najczęstszymi czynnikami ryzyka rozwoju raka kolczystkomórkowego wśród badanych pacjentów były: duża liczba partnerek w ciągu życia (>5), uprawianie stosunków oralnych oraz współistniejące zakażenie wirusem HPV. Uzależnienie od tytoniu i alkoholu stwierdzono odpowiednio u 84,6% i 53,8% chorych. Zła higiena osobista z retencją maski była obecna u 61,5% pacjentów. U 3 pacjentów zmiany nowotworowe rozwinęły się na podłożu MGLS. U jednego chorego stwierdzono immunosupresję uwarunkowaną przewlekłym stosowaniem doustnych kortykosteroidów z powodu astmy oskrzelowej. Współistnienie 3 i więcej czynników ryzyka u jednego pacjenta stwierdzono u ponad 80% chorych, zaś u co drugiego pacjenta współistniało 6 i więcej czynników.

5.5.6. Ryzyko rozwoju SCC u chorych z PIN3.

Transformacja BP ma miejsce w 2,6% przypadków (128). Ryzyko to jest większe u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego oraz u osób starszych. Nieco większe ryzyko transformacji ma miejsce u pacjentów z BD (około 5%) (135). Jeszcze większe ryzyko rozwoju SCC dotyczy pacjentów z EQ (10-30%) (136,137). Wśród badanych osób rozwój SCC obserwowano u 1 pacjenta z EQ.

5.5.7. Leczenie.

Dostępne obecnie metody terapeutyczne leczenia śródnabłonkowego nowotworzenia prącia przedstawiono w **Tabeli 5.5.8**. Trzeba podkreślić, iż w każdym przypadku należy dążyć do całkowitego usunięcia zmian. Pojedyncze

ogniska z powodzeniem usuwa się chirurgicznie, natomiast miejscowa aplikacja imikwimodu lub 5-fluorouracylu (5-FU) jest szczególnie korzystna u chorych z licznymi zmianami. Kriochirurgia, ze względu na małą precyzję, naszym zdaniem nie powinna być stosowana w leczeniu PIN.

Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem PIN powinni być okresowo badani (co 3-6 miesięcy) i znajdować się pod stałą opieką dermatologa lub urologa. Ponadto, pacjenci ci zawsze muszą być diagnozowani pod kątem innych chorób przenoszonych drogą płciową, a ich partnerki powinny być pod kontrolą ginekologa ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka szyjki macicy.

Tabela 5.5.8. Metody terapeutyczne leczenia PIN.

Usunięcie chirurgiczne (w wybranych przypadkach mikrochirurgia Mohsa)
Obrzezanie
Kriochirurgia
Waporyzacja laserowa (laser CO ₂ oraz Nd:YAG)
5-FU
Imikwimod
Terapia fotodynamiczna

Wśród badanych osób leczenie chirurgiczne (jako terapię inicjującą) zastosowano u 2 osób; przy dłuższej obserwacji nie stwierdzono wznowy. Według niektórych autorów, chirurgia Mohsa jest bardziej przydatna w leczeniu PIN, niż chirurgia klasyczna, zwłaszcza u chorych z nieostrym klinicznym marginesem zmian (138, 139).

Zdaniem autora, alternatywę chirurgicznego leczenia PIN3, jak również PIN1 i PIN2, może stanowić miejscowa terapia imikwimodem 5% w kremie. U żadnego z 5 badanych pacjentów leczonych IM, w 3-33 - miesięcznej obserwacji nie stwierdzono wznowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaczerwienienie oraz tworzenie się nadżerek w miejscu aplikacji leku, jak również bolesność przy myciu. Dane z piśmiennictwa także donoszą o skutecznym leczeniu PIN3 za pomocą IM (140-142), jednak brakuje randomizowanych badań oceniających skuteczność tego leku na większej liczbie chorych.

5.5.8. Podsumowanie.

- częstość występowania dysplazji i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 2,16%,
- częstość występowania PIN1, PIN2 wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 1,4%,
- częstość występowania PIN wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 5,5%,
- częstość występowania SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 1,6%,
- przebieg PIN i SCC jest bezobjawowy,
- wśród chorych z PIN3 dominują pacjenci z EQ,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z EQ, BP i BD jest wysoka,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS mieści się w granicach 37,8%,
- u niektórych pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym PIN obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania PIN i SCC w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest rzadka i mieści się w granicach 2,7%,
- największe ryzyko transformacji złośliwej PIN dotyczy pacjentów z EQ,
- miejscowe stosowanie imikwimodu 0,5% w kremie w leczeniu PIN3 może być alternatywą dla innych metod terapeutycznych.

6. WNIOSKI

1. Dermatozy męskich narządów płciowych stanowią istotną grupę schorzeń o bardzo zróżnicowanym obrazie kliniczno-histopatologicznym, wśród których istotny odsetek stanowią zaburzenia potencjalnie złośliwe oraz nowotwory złośliwe.
2. Najczęściej występującym zaburzeniem potencjalnie złośliwym jest liszaj twardzinowy; częstość występowania pozostałych jednostek z ryzykiem nowotworowym jest przynajmniej 10-krotnie niższa.
3. Badanie histopatologiczne jest niezbędne w diagnostyce zaburzeń potencjalnie złośliwych u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.
4. Ryzyko progresji zaburzeń potencjalnie złośliwych jest największe w przypadku erytroplazji Queyrata oraz liszaja twardzinowego; w leukoplakii, liszaju płaskim, zapaleniu żołądki Zoona jest niepewne.
5. Nieprawidłowe leczenie i opóźnienie terapii są częstymi zjawiskami wśród mężczyzn z dermatozami narządów płciowych; w zaburzeniach potencjalnie złośliwych konieczna jest standaryzacja postępowania diagnostyczno-leczniczego i wprowadzenie do praktyki dermatologicznej odpowiedniego algorytmu.

7. STRESZCZENIE

Pacjenci z dermatozami męskich narządów płciowych stanowią istotną grupę chorych w praktyce dermatologicznej, a schorzenia zlokalizowane w tej okolicy często stwarzają trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Szczególnie istotną grupę wśród tych pacjentów stanowią chorzy z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi oraz nowotworami złośliwymi.

Do badania prospektywnego włączono 400 pacjentów płci męskiej w wieku od 3 do 91 lat, którzy zgłosili się do Poradni Dermatochirurgii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu zmian na zewnętrznych narządach płciowych. Badanie przeprowadzono w okresie 4 lat (2006-2009 r.). Wśród badanych osób wyodrębniono pacjentów z odmianami normy oraz pacjentów ze zmianami patologicznymi. W ostatniej grupie chorych wyróżniono pacjentów, u których rozpoznanie zostało postawione bez konieczności przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej oraz pacjentów wymagających przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej. Wskazaniem do badania histopatologicznego był niespecyficzny obraz kliniczny, jak również podejrzenie zaburzeń potencjalnie złośliwych i nowotworów złośliwych. Do zaburzeń potencjalnie złośliwych, oprócz ogólnie przyjętych jednostek chorobowych, wstępnie zaliczono pacjentów z liszajem płaskim oraz zapaleniem żołądki Zoona. Najczęstszym wskazaniem do przeprowadzenia badania histopatologicznego było stwierdzenie zaburzeń potencjalnie złośliwych (62,3% chorych), znacznie rzadziej powodem wykonania biopsji był niespecyficzny obraz kliniczny (20,8% chorych), jeszcze rzadziej (16,9% chorych) wycinek pobierano z powodu obecności zmian nowotworowych (izolowanych bądź rozwijających się na podłożu zaburzeń potencjalnie złośliwych).

Głównym celem pracy była analiza danych klinicznych i patologicznych pacjentów z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi i nowotworami złośliwymi; określono i oceniono wówczas:

- częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych, ich obraz kliniczny oraz zgodność z obrazem histopatologicznym,
- przydatność badania histopatologicznego w diagnostyce zaburzeń potencjalnie złośliwych i nowotworów złośliwych u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym,

- ryzyko transformacji nowotworowej zaburzeń potencjalnie złośliwych,
- wyniki leczenia pacjentów z uwzględnieniem danych klinicznych i patologicznych.

Zaburzenia potencjalnie złośliwe stwierdzono u 90 pacjentów, co stanowiło 69,2% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 24,5% pacjentów ze zmianami chorobowymi (w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym zaburzenia potencjalnie złośliwe wykryto u 22,2% pacjentów). Liszaj twardzinowy rozpoznano u 78 osób, liszaj płaski - u 7, zapalenie żołądki Zoona - u 6, leukoplakię - u 5, PIN - u jednego pacjenta. Wśród tych chorych współistnienie kilku zaburzeń potencjalnie złośliwych (ZB z MGLS) rozpoznano u 4 osób.

Raka kolczystokomórkowego rozpoznano u 12 osób, co wyniosło 9,2% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej oraz 3,3% pacjentów ze zmianami chorobowymi. PIN3 rozpoznano u 6 osób, SCC - u 5 pacjentów, współistnienie PIN3 i SCC - u jednego pacjenta. U 3 pacjentów rak kolczystokomórkowy (w jednym przypadku *in situ*, w drugim - inwazyjny) rozwinął się na podłożu liszaja twardzinowego.

Opierając się na wynikach badań własnych oraz badań innych autorów wyodrębniono najważniejsze tezy dla poszczególnych jednostek chorobowych:

Liszaj płaski:

- częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 5,4%,
- częstość występowania MGLP wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 8,2%,
- ocena częstości występowania poszczególnych odmian klinicznych nie jest możliwa,
- 30% pacjentów z MGLP zgłasza dolegliwości podmiotowe,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z MGLP mieści się w granicach 77,8%,
- u 51,7% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLP obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGLP w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGLP jest niepewne,
- miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% w maści w leczeniu MGLP może być skuteczną i bezpieczną alternatywą dla innych metod terapeutycznych.

Leukoplakia:

- jak dotychczas, brak jest definicji MGL,
- proponowana definicja MGL brzmi następująco: „biała tarczka z niepewnym ryzykiem przemiany nowotworowej przy wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów bądź to ryzyko jest minimalne”,
- częstość występowania MGL wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 1,36%,
- częstość występowania MGL, wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 3,85%,
- algorytm diagnostyczny OL może być przydatny w diagnostyce MGL,
- histopatologicznie potwierdzona MGL może przebiegać pod postacią leukoplakii, erytroleukoplakii oraz erytroplakii,
- ocena częstości występowania poszczególnych odmian klinicznych nie jest możliwa,
- przebieg MGL jest bezobjawowy,
- u 40% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGL obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGL w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 7%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGL, jak również częstość współwystępowania dysplazji nie są znane,
- metody terapeutyczne OL mogą być przydatne w leczeniu MGL,
- jedną z metod miejscowego leczenia MGL może być stosowanie tretinoiny 0,05% w kremie,
- wykonanie obrzezania wydaje się korzystne w leczeniu pacjentów z MGL, nieodpowiadających na leczenie miejscowe.

Zapalenie żołądki Zoona:

- częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 3,9%,
- częstość występowania ZB wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 9,9%,
- przebieg ZB jest bezobjawowy,
- najczęściej stwierdza się równoczesne zajęcie żołądki i napletka (*balanoposthitis plasmacellularis*),
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z izolowanymi zmianami w przebiegu ZB ma miejsce u 90,7% chorych,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z ZB na podłożu MGLS ma miejsce u 50% chorych,
- u 5,3% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym ZB obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,
- częstość histopatologicznego rozpoznania ZB w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest bardzo rzadka (1,4%),
- ryzyko transformacji złośliwej ZB jest niepewne,

- miejscowe stosowanie takrolimusu 0,1% w maści w leczeniu ZB może być alternatywą do innych metod terapeutycznych.

Liszaj twardzinowy:

- częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 10,3%,
- częstość występowania MGLS wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, mieści się w granicach 33,6%,
- obraz kliniczny MGLS jest typowy,
- obraz kliniczny jednostek chorobowych współistniejących bądź rozwijających się na podłożu MGLS często jest niespecyficzny,
- około 30% pacjentów z MGLS nie zgłasza dolegliwości podmiotowych,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z klinicznie rozpoznany MGLS mieści się w granicach 97,3%,
- jedynie u 7,6% pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym MGLS obraz kliniczny jest niecharakterystyczny bądź przemawia za innymi jednostkami chorobowymi,
- częstość histopatologicznego rozpoznania MGLS w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym mieści się w granicach 12,3%,
- ryzyko transformacji złośliwej MGLS szacuje się na 3,8%,
- kortykosteroidy z najsilniejszej grupy pozostają lekiem z wyboru w leczeniu MGLS u chorych ze szczególnie nasilonymi zmianami zapalnymi,
- stosowanie takrolimusu 0,1% w maści wydaje się korzystne w leczeniu MGLS u chorych z miernie nasilonymi zmianami zapalnymi, tak w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi metodami.

Dysplazja i rak kolczystokomórkowy:

- częstość występowania dysplazji i SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych mieści się w granicach 2,16%,
- częstość występowania PIN1, PIN2 wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 1,4%,
- częstość występowania PIN wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 5,5%,
- częstość występowania SCC wśród pacjentów ze zmianami na narządach płciowych poddanych diagnostyce histopatologicznej mieści się w granicach 1,6%,
- przebieg PIN i SCC jest bezobjawowy,
- wśród chorych z PIN3 dominują pacjenci z EQ,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z EQ, BP i BD jest wysoka,
- zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym u chorych z EQ, BP bądź SCC na podłożu MGLS mieści się w granicach 37,8%,
- u niektórych pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym PIN obraz kliniczny jest niecharakterystyczny,

- częstość histopatologicznego rozpoznania PIN i SCC w grupie chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym jest rzadka i mieści się w granicach 2,7%,
- największe ryzyko transformacji złośliwej PIN dotyczy pacjentów z EQ,
- miejscowe stosowanie imikwimodu 0,5% w kremie w leczeniu PIN3 może być alternatywą dla innych metod terapeutycznych.

Analiza wyników przeprowadzonych badań upoważnia do sformułowania następujących wniosków:

- Dermatozy męskich narządów płciowych stanowią istotną grupę schorzeń o bardzo zróżnicowanym obrazie kliniczno-histopatologicznym, wśród których istotny odsetek stanowią zaburzenia potencjalnie złośliwe oraz nowotwory złośliwe.
- Najczęściej występującym zaburzeniem potencjalnie złośliwym jest liszaj twardzinowy; częstość występowania pozostałych jednostek z ryzykiem nowotworowym jest przynajmniej 10-krotnie niższa.
- Badanie histopatologiczne jest niezbędne w diagnostyce zaburzeń potencjalnie złośliwych u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym.
- Ryzyko progresji zaburzeń potencjalnie złośliwych jest największe w przypadku erytroplazji Queyrata oraz liszaja twardzinowego; w leukoplakii, liszaju płaskim, zapaleniu żołądki Zoona jest niepewne.
- Nieprawidłowe leczenie i opóźnienie terapii są częstymi zjawiskami wśród mężczyzn z dermatozami narządów płciowych; w zaburzeniach potencjalnie złośliwych konieczna jest standaryzacja postępowania diagnostyczno-leczniczego i wprowadzenie do praktyki dermatologicznej odpowiedniego algorytmu.

8. PIŚMIENICTWO

1. Michajłowski I., Sobjanek M., Michajłowski J. i wsp. Wybrane dermatozy męskich zewnętrznych narządów płciowych. W: Dermatochirurgia / pod red. Adama Włodarkiewicza. Wrocław : Cornetis, 2009, 280-298.
2. Bochenek A., Reicher M. Anatomia człowieka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
3. Michalik A.J., Ramotowski W. Anatomia i fizjologia człowieka. Wydawnictwo: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
4. Velazquez E.F., Barreto J.E., Cold C.J. i wsp.. Penis and Distal Urethra. In: Mills SE, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:955-80.
5. Hricak H., Marotti M., Gilbert T.J. i wsp. Normal penile anatomy and abnormal penile conditions: evaluation with MR imaging. Radiology. 1988; 169:683-90.
6. Cold C.J., Taylor J.R. The prepuce. BJU Int. 1999;83:34-44.
7. Bunker K.B. Male genital skin disease. Saunders, 2004.
8. Edwards L. Genital dermatology atlas. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
9. Banik R., Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to sex and age. Dermatologica 1987;174:180-3.
10. Agrawal S.K., Bhattacharya S.N., Singh N. Pearly penile papules: a review. Int J Dermatol 2004;43:199-201.
11. Massmanian A., Sorni Valls G., Vera Sempere F.J. Fordyce spots on the glans penis. Br J Dermatol 1995;133:498-500.
12. Cullen S.I. Incidence of nevi. Report of survey of the palms, soles, and genitalia of 10,000 young men. Arch Dermatol 1962;86:40-3.
13. Collier J.G., Dornhorst A.C. Bier's spots--evidence that they are mediated by an intravascular vasoconstrictor substance. J Physiol 1970;209:12P+.
14. Gupta G., Bilslund D. A prospective study of the impact of laser treatment on vascular lesions. Br J Dermatol 2000;143:356-9.
15. Hoekx L., Wyndaele J.J. Angiokeratoma: a cause of scrotal bleeding. Acta Urol Belg 1998;66:27-8.

16. Wein A.J. Campbell-Walsh Urology. Elsevier, 2007.
17. Pompeo A.C.L., Heyns C.F. Abrams P. Penile cancer. Société Internationale d'Urologie (SIU). Santiago, Chile, 2008.
18. Cubilla A.L., Meijer C.J., Young R.H. Morphological features of epithelial abnormalities and precancerous lesions of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;(205):215-9.
19. Cibulla A.L., Dillner J., Schellhammer P.F. i wsp. Malignant epithelial tumors. In: Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. i wsp. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARS Press; 2004:281-90.
20. Bain L., Geronemus R. The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:413-7.
21. Wörheide J., Bonsmann G., Kolde G. i wsp. Squamous epithelial carcinoma at the site of lichen ruber hypertrophicus of the glans penis. Hautarzt 1991;42:112-5.
22. Leal-Khoury S., Hruza G.J. Squamous cell carcinoma developing within lichen planus of the penis. Treatment with Mohs micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:272-6.
23. Cox N.H. Squamous cell carcinoma arising in lichen planus of the penis during topical cyclosporin therapy. Clin Exp Dermatol 1996;21:323-4.
24. Alvarez Alvarez C., Mejjide Rico F., Rodríguez González L. i wsp. Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion? Actas Urol Esp 2006;30:90-2.
25. Hoshi A., Usui Y., Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. Urology 2008;71:816-7.
26. Divakaruni A.K., Rao A.V., Mahabir B. Erythroplasia of Queyrat with Zoon's balanitis: a diagnostic dilemma. Int J STD AIDS 2008;19:861-3.
27. Davis-Daneshfar A., Trüeb R.M. Bowen's disease of the glans penis (erythroplasia of Queyrat) in plasma cell balanitis. Cutis 2000;65:395-8.
28. Starritt E., Lee S. Erythroplasia of Queyrat of the glans penis on a background of Zoon's plasma cell balanitis. Australas J Dermatol 2008;49:103-5.

29. Joshi U.Y. Carcinoma of the penis preceded by Zoon's balanitis. *Int J STD AIDS* 1999;10:823-5.
30. Warnakulasuriya S., Johnson N.W., van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.
31. Arumainayagam J.T., Sumathipala A.H. Value of performing biopsies in genitourinary clinics. *Genitourin Med* 1990;66:407.
32. Abdullah A.N., Drake S.M., Wade A.A., Walzman M. Balanitis (balanoposthitis) in patients attending a department of genitourinary medicine. *Int J STD AIDS* 1992;3:128-9.
33. Hillman R.J., Walker M.M., Harris J.R. i wsp. Penile dermatoses: a clinical and histopathological study. *Genitourin Med* 1992;68:166-9.
34. Birley H.D., Walker M.M., Luzzi G.A. i wsp. Clinical features and management of recurrent balanitis; association with atopy and genital washing. *Genitourin Med* 1993;69:400-3.
35. Fornasa C.V., Calabrö A., Miglietta A. i wsp. Mild balanoposthitis. *Genitourin Med* 1994;70:345-6.
36. Khoo L.S., Cheong W.K. Common genital dermatoses in male patients attending a public sexually transmitted disease clinic in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:505-9.
37. Mallon E., Ross J.S., Hawkins D.A. i wsp. Biopsy of male genital dermatosis. *Genitourin Med* 1997;73:421.
38. Mallon E., Hawkins D., Dinneen M. i wsp. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol* 2000;136:350-4.
39. David N., Tang A. Efficacy and safety of penile biopsy in a GUM clinic setting. *Int J STD AIDS* 2002;13:573-6.
40. Alessi E., Coggi A., Gianotti R. Review of 120 biopsies performed on the balanopreputial sac. from zoon's balanitis to the concept of a wider spectrum of inflammatory non-cicatrical balanoposthitis. *Dermatology* 2004;208:120-4.
41. Palamaras I., Hamill M., Sethi G. i wsp. The usefulness of a diagnostic biopsy clinic in a genitourinary medicine setting: recent experience and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:905-10.

42. Lisboa C., Ferreira A., Resende C. i wsp. Noninfectious balanitis in patients attending a sexually transmitted diseases clinic. *Int J Dermatol* 2009;48:445-6.
43. Arndt K. Lichen planus. W: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K. i wsp. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 1987: 967-973.
44. Michajłowski I., Sobjanek M., Sokołowska-Wojdyło M. i wsp. Potencjalne złośliwe stany i zmiany błony śluzowej jamy ustnej. W: *Dermatochirurgia / pod red. Adama Włodarkiewicza*. Wrocław : Cornetis, 2009, 310-318.
45. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-6.
46. Vas'kovskaya G.P., Mirkhodzhaeva I.R. Simultaneous lichen ruber planus lesion of the oral and genital mucosa. *Vestn Dermatol Venerol* 1974;48:25-30.
47. Carbone M., Arduino P.G., Carrozzo M. i wsp. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15:235-43.
48. Petruzzi M., De Benedittis M., Pastore L. i wsp. Peno-gingival lichen planus. *J Periodontol* 2005;76:2293-8.
49. Reich H.L., Nguyen J.T., James W.D. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:595-9.
50. Matsunaga T., Tanino C. Case report of lichen planus annularis. *Rinsho Derma (Tokyo)* 1990;32:79-83.
51. Itin P.H., Hirsbrunner P., Büchner S. Lichen planus: an unusual cause of phimosis. *Acta Derm Venereol* 1992;72:41-2.
52. Aste N., Pau M., Ferreli C. i wsp. Lichen planus in a child requiring circumcision. *Pediatr Dermatol* 1997;14:129-30.
53. Cribier B., Ndiaye I., Grosshans E. Peno-gingival syndrome. A male equivalent of vulvo-vagino-gingival syndrome? *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993;94:148-51.
54. Rogers R.S. 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003;21:91-8.

55. Krasowska D., Bogaczewicz J., Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus. *Eur J Dermatol* 2007;17:447-8.
56. Petropoulou H., Kontochristopoulos G., Kalogirou O. i wsp. Effective treatment of erosive lichen planus with thalidomide and topical tacrolimus. *Int J Dermatol* 2006;45:1244-5.
57. Shurman D., Reich H.L., James W.D. Lichen planus confined to a radiation field: the "isoradiotopic" response. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:482-3.
58. Kirby B., Whitehurst C., Moore J.V. i wsp. Treatment of lichen planus of the penis with photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999;141:765-6.
59. Hahn J.M., Meisler D.M., Lowder C.Y. i wsp. Cicatrizing conjunctivitis associated with paraneoplastic lichen planus. *Am J Ophthalmol* 2000;129:98-9.
60. Alinovi A., Barella P.A., Benoldi D. Erosive lichen planus involving the glans penis alone. *Int J Dermatol* 1983;22:37-8.
61. Günther S. Effect of retinoic acid in lichen planus of the genitalia and perianal region. *Br J Vener Dis* 1973;49:553-4.
62. Weyandt G.H., Vetter-Kauczok C.S., Becker J.C. i wsp. Successful dexamethasone pulse therapy for widespread erosive perianal lichen planus. *Hautarzt*. 2007;58:241-2, 244-5.
63. Tanei R., Yokono H., Motoori T. i wsp. Microchimerism seems uninvolved in the pathogenesis of idiopathic lichen planus. *Dermatology* 2000;201:373-4.
64. Pérez Alfonzo R., Weiss E., Piquero Martín J. i wsp. Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide. Report of a case and review of the literature. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987;15:321-6.
65. Schmitt E.C., Pigatto P.D., Boneschi V. i wsp. Erosive lichen planus of the glans penis. Treatment with cyclosporin A. *Hautarzt* 1993;44:43-5.
66. Porter W.M., Dinneen M., Hawkins D.A. i wsp. Erosive penile lichen planus responding to circumcision. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:266-8.
67. López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Salazar-Sanchez N. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med* 2009 [Epub ahead of print].

68. Goldstein A.T., Thaçi D., Luger T. Topical calcineurin inhibitors for the treatment of vulvar dermatoses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:22-9.
69. Kramer I.R., Lucas R.B., Pindborg J.J. i wsp. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
70. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009;45:317-23.
71. Cabay R.J., Morton T.H. Jr., Epstein J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007;36:255-61.
72. Weyers W., Ende Y., Schalla W. i wsp. Balanitis of Zoon: a clinicopathologic study of 45 cases. *Am J Dermatopathol* 2002;24:459-67.
73. Kumar B., Narang T., Dass Radotra B. i wsp. Plasma cell balanitis: clinicopathologic study of 112 cases and treatment modalities. *J Cutan Med Surg* 2006;10:11-5.
74. Pastar Z., Rados J., Lipozencić J. i wsp. Zoon plasma cell balanitis: an overview and role of histopathology. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004;12:268-73.
75. Zoon J.J. Chronic circumscribed balanitis with plasma cell infiltration. *Ned Tijdschr Geneesk* 1950;94:1529-30.
76. Zoon J.J. Chronic benign circumscribed plasmocytic balanoposthitis. *Dermatologica* 1952;105:1-7.
77. Kumar B., Sharma R., Rajagopalan M. i wsp. Plasma cell balanitis: clinical and histopathological features--response to circumcision. *Genitourin Med* 1995;71:32-4.
78. Tang A., David N., Horton L.W. Plasma cell balanitis of Zoon: response to trimovate cream. *Int J STD AIDS* 2001;12:75-8.
79. Petersen C.S., Thomsen K. Fusidic acid cream in the treatment of plasma cell balanitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:633-4.
80. Altmeyer P. *Therapielexicon. Dermatologie und Allergologie*. Berlin, Springer, 1997.

81. Retamar R.A., Kien M.C., Chouela E.N. Zoon's balanitis: presentation of 15 patients, five treated with a carbon dioxide laser. *Int J Dermatol* 2003;42:305-7.
82. Hague J., Ilchyshyn A. Successful treatment of Zoon's balanitis with topical tacrolimus. *Int J Dermatol* 2006;45:1251-2.
83. Santos-Juanes J., Sanchez del Rio J., Galache C. i wsp. Topical tacrolimus: an effective therapy for Zoon balanitis. *Arch Dermatol* 2004;140:1538-9.
84. Hernandez-Machin B., Hernando L.B., Marrero O.B. i wsp. Plasma cell balanitis of Zoon treated successfully with topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:588-9.
85. Moreno-Arias G.A., Camps-Fresneda A., Llaberia C. i wsp. Plasma cell balanitis treated with tacrolimus 0.1%. *Br J Dermatol* 2005;153:1204-6.
86. Roé E., Dalmau J., Peramiqel L. i wsp. Plasma cell balanitis of zoon treated with topical tacrolimus 0.1%: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:284-5.
87. Stinco G., Piccirillo F., Patrone P. Discordant results with pimecrolimus 1% cream in the treatment of plasma cell balanitis. *Dermatology* 2009;218:155-8.
88. Bardazzi F., Antonucci A., Savoia F. i wsp. Two cases of Zoon's balanitis treated with pimecrolimus 1% cream. *Int J Dermatol* 2008;47:198-201.
89. Kiss A., Kiraly L., Kutasy B. i wsp. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005;22:305-8.
90. Tasker G.L., Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128-33.
91. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178:2268-76.
92. Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet* 1999;353:1777-83.
93. Depasquale I., Park A.J., Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000;86:459-65.
94. Hengge U.R., Krause W., Hofmann H. i wsp. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006;155:1021-8.

95. Riddell L., Edwards A., Sherrard J. Clinical features of lichen sclerosus in men attending a department of genitourinary medicine. *Sex Transm Infect* 2000;76:311-3.
96. Neill S.M., Tatnall F.M., Cox N.H. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002;147:640-9.
97. Michajłowski I., Michajłowski J., Matuszewski M. i wsp. Liszaj twardzinowy i zanikowy męskich narządów płciowych. *Urol Pol* 2008; 61: 10-14.
98. Meyrick Thomas R.H., Ridley C.M., Black M.M. Clinical features and therapy of lichen sclerosus et atrophicus affecting males. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:126-8.
99. Staff W.G. Urethral involvement in balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol* 1970;42:234-9.
100. Nasca M.R., Innocenzi D., Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:911-4.
101. Barbagli G., Palminteri E., Mirri F. i wsp. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006;175:1359-63.
102. Campus G.V., Alia F., Bosincu L. Squamous cell carcinoma and lichen sclerosus et atrophicus of the prepuce. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:962-4.
103. Wallace H.J. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
104. Velazquez E.F., Cubilla A.L. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1448-53.
105. Perceau G., Derancourt C., Clavel C. i wsp. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003;148:934-8.
106. Powell J., Robson A., Cranston D. i wsp. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001;145:85-9.
107. Pietrzak P., Hadway P., Corbishley C.M. i wsp. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? *BJU Int* 2006;98:74-6.

108. Bunker C.B., Neill S., Staughton R.C. Topical tacrolimus, genital lichen sclerosis, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004;140:1169.
109. Fischer G., Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:329-31.
110. Bilenchi R., Poggiali S., De Padova L.A. i wsp. Human papillomavirus reactivation following topical tacrolimus therapy of anogenital lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2007;156:405-6.
111. Dahlman-Ghozlan K., Hedblad M.A., von Krogh G. Penile lichen sclerosis et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:451-7.
112. Ebert A.K., Rösch W.H., Vogt T. Safety and tolerability of adjuvant topical tacrolimus treatment in boys with lichen sclerosis: a prospective phase 2 study. *Eur Urol* 2008;54:932-7.
113. Bunker C.B. Male genital lichen sclerosis and tacrolimus. *Br J Dermatol* 2007;157:1079-80.
114. Das S., Tunuguntla H.S. Balanitis xerotica obliterans - a review. *World J Urol* 2000;18:382-7.
115. Długosz M. Liszaj twardzinowy i zanikowy jako najczęstsza przyczyna nabytej stulejki. *Urol Pol* 2002;55:68-70.
116. Khezri A.A., Dounis A., Dunn M. Balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol* 1979;51:229-31.
117. Campus G.V., Ena P., Scuderi N. Surgical treatment of balanitis xerotica obliterans. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:652-7.
118. Barbagli G., Lazzeri M., Palminteri E. Lichen sclerosis [sic] of male genitalia involving interior urethra. *Lancet* 1999;354:429.
119. Barbagli G., Palminteri E., Balo S. i wsp. Lichen sclerosis of the male genitalia and urethral stricture diseases. *Urol Int* 2004;73:1-5.
120. Secrest C.L. Staged urethroplasty: indications and techniques *Urol Clin North Am* 2002;29:467-75.

121. Dubey D., Sehgal A., Srivastava A. Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques. *J Urol* 2005;173:463-6.
122. Rippentrop J.M., Joslyn S.A., Konety B.R. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 2004;101:1357-63.
123. Krajka K. Rak prącia. *Przew Lek* 2001;4:96-98.
124. Porter W.M., Francis N., Hawkins D. i wsp. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1159-65.
125. Markos A.R. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. *Int J STD AIDS* 2003;14:314-9.
126. Paoli J., Ternesten Bratel A., Löwhagen G.B. i wsp. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86:418-21.
127. Bandieramonte G., Colecchia M., Mariani L. i wsp. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol* 2008;54:875-82.
128. Michajłowski I., Michajłowski J., Matuszewski M. i wsp. Agonista receptora toll-podobnego 7 w leczeniu bowenoid papulosis. *Przeegl Dermatol* 2008;95:565-569.
129. Favorito L.A., Nardi A.C., Ronalsa M. i wsp. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol* 2008;34:587-91.
130. Madsen B.S., van den Brule A.J., Jensen H.L. i wsp. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis--population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2683-91.
131. Tseng H.F., Morgenstern H., Mack T. I wsp. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles Country (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:267-77.
132. Brinton L.A., Li J.Y., Rong S.D. i wsp. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer* 1991;47:504-9.
133. Harish K., Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995;75:375-7.

134. Maden C., Sherman K.J., Beckmann A.M. i wsp. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24.
135. Lucia M.S., Miller G.J. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 1992;19:227-46.
136. Micali G., Innocenzi D., Nasca M.R. i wsp. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:432-51.
137. Kaye V., Zhang G., Dehner L.P. i wsp. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology* 1990;36:479-82.
138. Shindel A.W., Mann M.W., Lev R.Y. i wsp. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007;178:1980-5.
139. Cuevas J., de Eusebio E., Diez E. i wsp. Mohs micrographic surgery: application of this technique to penile neoplasms. *Actas Urol Esp* 2007;31:1076-81.
140. Matuszewski M., Michajłowski I., Michajłowski J. i wsp. Topical treatment of bowenoid papulosis of the penis with imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:978-9.
141. Taliaferro S.J., Cohen G.F. Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 2008;7:483-5.
142. Micali G., Nasca M.R., De Pasquale R. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:901-3.