

nebo HPV-indukované degradace, vede k maligní transformaci buňky. Virový protein E7 pak inaktivuje Rb1 protein, což vede k overexpresi genu Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 A (CDKN2A), jehož produktem je p16 protein, vysoce exprimovaný v HPV-asociovaných dysplaziích a karcinomech (27). CDKN2A je tumor supresorový gen, jeho produkt p16 protein se váže na cyklin dependentní kinázu 4 (CDK4) a inhibuje její interakci s cyclinem D. Tato inhibice brání fosforylaci Rb1 a výsledkem je narušený přechod buněčného cyklu z G1 (dělicí) fáze do S (klidové) fáze – toto vyústí ve zvýšenou proliferaci a vznik nádorové buňky. Stejně jako u SCC hlavy a krku nebo SCC vulvy, HPV-asociovaný SCC souvisí s nediferencovanou skvamózní intraepiteliální lézí (SIL) a expresí onkoproteinu p16. Pozitivní imunohistochemie p16 je spolehlivým a robustním znakem HPV asociovaných SCC (27).

HPV-negativní SCC (asi polovina nádorů) je asociovaný s diferencovanou dysplazií (d-PeIN), chronickým zánětem, špatnou hygienou genitálu a některými environmentálními faktory (chudoba, kouření). Chronický zánětlivý proces pak vede k produkci volných radikálů a oxidačnímu genotoxickému stresu, ke vzniku nádoru pak pravděpodobně vede kumulace mnohočetných sporadických mutací (28).

Ačkoliv je role HPV v karcinogenezi nádorů penisu jednoznačná, prognostický význam samotného HPV statutu je u SCC penisu (na rozdíl od karcinomů hlavy a krku) sporný. Gunia et al. popisují v kohortě 102 pacientů příznivý prognostický vliv p16 (HPV) pozitivita s pětiletým přežitím 73 % versus 57 %, $p = 0,011$ (29). Ferrándiz-Pulido et al. dokumentují na 82 nemocných nesignifikanční trend příznivější prognózy u p16+ karcinomů (30). Steinestel et al. na 58 pacientech rovněž nenašli signifikantní vliv HPV na přežití (31), stejně tak ani Tang et al. na 119 nemocných (32) ani naše studie analyzující expresi p16 imunohistochemicky (15).

NÁDOROVÝ BUDDING

Nádorový budding znamená „odkapávání“ či „pučení“ jednotlivých nádorových buněk nebo malých

skupin (méně než 5 buněk) do okolního stromatu, většinou na invazním čele nádoru. Budding pravděpodobně představuje mechanismus, kterým se nádorové buňky dostávají do lymfatických a krevních cév na začátku metastatického procesu. Budding byl popsán v roce 2002 u kolorektálního karcinomu jako nepříznivý prognostický faktor (33). U kolorektálního karcinomu byl roku 2016 standardizován jako levný a efektivní prognostický marker, který má být obligátní součástí histopatologického nálezu (34). V řadě studií je nádorový budding popsán jako nepříznivý prognostický faktor dalších nádorů, např. jícnu, pankreatu nebo děložního čípku.

U karcinomu penisu je literatura zaměřená na budding zatím chudá. Nádorový budding popsal Derani et al. v asociaci s metastatickým postižením regionálních lymfatických uzlin na souboru 109 pacientů (35). V naší studii byl zkoumán vliv nádorového buddingu na OS a CSS. Byla použita standardní metoda používaná u kolorektálního karcinomu (34), kdy patolog hledá zorné pole 20x s největším počtem nádorových „budů“, tedy jednotlivých buněk nebo shluků obsahujících < 5 buněk (Obr. 5).

Při rozdělení dvoustupňovou (low budding < 5 nádorových buněk versus high budding ≥ 5 nádorových buněk) a třístupňovou (low budding [0–4] vs. moderate budding [5–9] vs. high-grade budding [> 9]) škálou byl zjištěn negativní prognostický vliv na OS u dvoustupňového (střední doba přežití = 5,5 vs. 8,1 roku, HR = 1,94, $p = 0,0067$) i třístupňového (střední doba přežití = 4,0 vs. 8,1 vs. 6,7 roku, $p = 0,011$) systému. High budding v dvoustupňovém systému byl asociovaný s kratším OS i CSS (HR = 2,87, $p = 0,008$) v univariantské i multivariantské analýze. High budding byl významně asociovaný s lymfatickou, žilní i perineurální invazí, pokročilým pT a pN stadiem, vysokým gradem a p53 mutovaným profilem (viz dále) (15) (Obr. 6).

Ačkoliv studií zaměřených na budding u SCC penisu je málo a metaanalýzy chybí, doporučujeme zařazení tumor buddingu do základního histopatologického vyšetření, protože v naší práci koreloval s prognózou více než pT stage a histopatologický grade.