Karcinom penisa

Župan, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:386823

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dino Župan

Karcinom penisa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dino Župan

Karcinom penisa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju KB “Sestre milosrdnice” pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Davora Trnskog i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CT – kompjutorska tomografija

DNSB – „dynamic sentinel“ biopsija

Gr – nivo značajnosti

FNAC – fina aspiracijska citologija iglom

PET– pozitronska emisijska tomografija

PET – transuretralna resekcija prostate

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3.UVOD.....1

4. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA PENISA 2

5. EPIDEMIOLOGIJA.....5

6. ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA.....6

7. PATOGENEZA I PATOLOGIJA 8

8. TMN KLASIFIKACIJA 10

9. PATOFIZIOLOGIJA.....13

10. KLINIČKA SLIKA.....13

11. DIJAGNOSTIČKA OBRADA 14

11.1. Anamneza 14

11.2. Fizikalni pregled.....15

11.3. Biopsija 17

11.4. Laboratorijska obrada.....17

11.5. Ultrazvučna pretraga 17

11.6. CT i MR.....18

12. LIJEČENJE 19

12.1. Standardni tretmani koji se koriste pri liječenju karcinoma penisa.....19

12.1.1 Kirurgija 19

12.1.1.1 Kirurški tretman limfnih čvorovova kod karcinoma penisa.....21

12.1.2. Radioterapija.....27

12.1.3. Kemoterapija 28

12.2. Nove vrste liječenja karcinoma penisa još u fazi ispitivanja.....29

13. KONTROLNI PREGLED PACIJENTA S KARCINOMOM PENISA.....31

14. PROGNOZA PACIJENTA S KARCINOMOM PENISA.....32

15. KVALITETA ŽIVOTA PACIJENTA S KARCINOMOM PENISA.....32

16. PREVENCIJA KARCINOMA PENISA.....33

17. ZAKLJUČAK 34

18. ZAHVALE 35

19. LITERATURA.....36

20. ŽIVOTOPIS 41

1.Sažetak

Dino Župan

Karcinom penisa se može pojaviti bilo gdje duž osovine penisa, ali većina se pojavljuju na prepuciju ili glavi (glaviću). Karcinom obično sporo raste te je izlječiv ako se rano otkrije. Gotovo sve zloćudne bolesti penisa su zloćudne tvorbe kože, a najuobičajeniji je karcinom pločastih stanica, sličan karcinomu pločastih stanica na drugim dijelovima kože, kao što su lice i ruke. Neke vrste raka penisa su melanomi, koji se javljaju kao plavo-smeđe ravne mrlje i imaju tendenciju da se šire brže. Povremeno, iz dubokih tkiva penisa može se razviti rak, što je tipično za sarkom. Tumor se razvija u području kožice(perpucija) te se potom širi i postaje sve veći. U konačnici tumor zahvati duboka tkiva u tijelu penisa i širi se na limfne čvorove u preponama (ingvinalno područje) ili zdjelice. Karcinom penisa je, u određenom smislu, bolest loše higijene. Pretpostavlja se da propadaju stanice perpucija te dovode do iritacije koja vodi do razvoja raka. Karcinom penisa se obično pojavljuje kao podignuta kvržica ili lezija na penisu. Mogu se naći i neobjašnjive promjene u boji kože. Kao i mnoge vrste raka, karcinom penisa se dijagnosticira pomoću biopsije. Liječenje se određuje prema veličini tumora i stadija. Ako je tumor mali i lokalan, može se liječiti kirurški, kemijski, zračenjem ili laserom bez značajnih oštećenja pojave ili funkcije penisa. Ako se proširio u dublja tkiva penisa ili je velik, operacija je preferirani tretman za većinu muškaraca. Zračenje je opcija, ali rezultati su lošiji. Ako se tumor proširio na limfne čvorove, operacija ili zračenje se koristi kao terapija. Kemoterapija je od male vrijednosti kod liječenja opsežnog karcinoma penisa.

2. Summary

Dino Župan

Cancer of the penis can occur anywhere along the penile shaft, but most are on the foreskin or head (glans). It is usually a slow-growing cancer and is curable if discovered early. Nearly all penile malignancies are cancers of the skin, the most common being squamous cell carcinoma, similar to squamous cell carcinomas on other parts of the skin such as the face or hands. Some penile cancers are melanomas, which appear as blue-brown flat growths and tend to spread more rapidly and more widely. Occasionally, the deep tissues of the penis develop cancer, typically sarcomas. The tumor spreads gradually becoming larger in the area of the skin where it first develops. Ultimately, it spreads to deep tissues inside the body of the penis and to lymph nodes in the groin (inguinal area) or pelvis. Cancer of the penis is, in a sense, a disease of poor hygiene. It is believed that the decaying cells of the undersurface of the foreskin (smegma) produce irritation leading to cancer. Penile cancer typically begins as a raised lump or lesion on the penis. It can begin more as an area of unexplained change in the color of the skin. Like most cancers, this is diagnosed by means of a biopsy. Treatment is determined by the tumor size and staging. If the tumor is small and local, it can be treated surgically, chemically, or with radiation or laser without major damage to the appearance or function of the penis. If it has penetrated the deeper penile tissues or is large, surgery is the preferred treatment for most men. Radiation is an option but results are less certain. If the tumor has spread to lymph nodes, surgery or radiation is used. Chemotherapy is of little value in ex.

3. Uvod

Karcinom penisa je zloćudna novotvorevina koja potječe od glavića penisa, prepucija ili kože koja prekriva proksimalni dio muškog uda. Sam karcinom penisa je najčešće uzrokovan nedostatkom higijene, fimozom i zadržavanjem smegme unutar prepucija, kao i prisutnošću humanih papiloma virusa (HPV). Karcinomu mogu prethoditi promjene kao što su: pseudoepitelijalne keratoze, balanitis, balanitis xerotica obliterans i kondilomi. Ova bolest je najčešća u azijskim zemljama i pogađa muškarce starosne dobi od 50 do 60 godina. Započinje kao papula, pustule ili duboka ulceracija s pojavom simptoma poput iritacije i svrbeža. Budući da se kasno otkrije potrebna je dobra dijagnostička obrada i prijevremeno liječenje svakog bolesnika.

4. Anatomija i histologija penisa

Penis je muški kopulacijski organ, cijev kojom se izlučuju mokraća i spermiji. Cilindrična je oblika i visi ispod simfize, a ispred skrotuma u medijalnoj crti. Sastoji se od triju glavnih dijelova: korijena, **radix penis**, tijela, **corpus penis** i glave, **glans penis**. Corpus penis je slobodni dio penisa koji visi ispod simfize. Cilindričnog je oblika, a u erekcji je donekle prizmatičan. Gornja, prilično ravna strana tijela je **dorsum penis**. Donja strana je po sredini izbočena, a za tu izbočenost dva su žlijeba koji se protežu čitavom duljinom tijela. Takav oblik tijela penisa određuje njegova građa od triju dugih cilindričnih tijela uzdužno prislonjenih jedno uz drugo u zajednički snop. Dva veća, **corpora cavernosa penis**, leže uz dorzum jedno uz drugo. Ispod njih se nalazi treće, tanje cilindrično tijelo, **corpus spongiosum penis**, koje tvori izbočinu na donjoj strani penisa. Kroz njega prolazi mokraćna cijev, **urethra**. Zbog toga donju stranu penisa nazivamo **facies urethralis**. **Radix penis** je nešto proširen, i to zato što se tijela koja izgrađuju penis prema natrag nešto udaljuju jedan od drugoga. Dva se kavernozna tijela kod donjeg ruba simfize razilaze i svatko slijedi donju granu pubične kosti, za koju je i učvršćen. Taj učvršćeni dio naziva se **crus penis**. Corpus spongiosum penis ostaje u medijalnoj crti i dolazi straga do urogenitalne dijafragme. **Glans penis** je zadebljanje koje se nalazi na prednjem kraju penisa. Ima oblk konusa čiji je tupi vrh okrenut naprijed, a baza se nastavlja u tijelo penisa. Na vrhu se nalazi otvor u obliku pukotine položene okomito, vanjsko ušće mokraćne cijevi, **ostium urethrae externum**. Baza je glansa nešto šira na mjestu gdje prelazi u tijelo, pa ga obuhvaća kao prsten, **corona glandis**. Kad penis nije u erekciji, glans je pokriven kožnim naborom, **preputium penis**.

Prepucij ima dva lista, vanjski se nastavlja u kožu glansa penisa,a unutarnji u kožu penisa. Vanjski listić prelazi u unutarnji na slobodnom rubu prepucija. Donju stranu glansa s unutarnjom stranom prepucija povezuje tanak kožni nabor, **frenulum preputii**. Penis učvršćuje dvije sveze, **lig. fundiforme penis** i **lig. suspensorium penis**. Lig fundiforme penis polazi s bijele crte, linea alba, i hvata se na dorzum penisa. Nastaje kao izdanak fascije prednje trbušne stijenke, stratum membranosum telae subcutaneae abdominis.

Sveza se na dorzumu penisa rasipa u dva kraka koja obuhvaćaju penis i s donje strane penisa nastavljaju se u septum scroti. Lig. suspensorium penis je kraći i deblji te se nalazi bliže površini. Polazi sa simfize i rasipa se na dorzumu penisa. Najveci dio mokraćne cijevi u penisu je obložen mnogoslojnim cilindričnim epitelom, a u području glansa penisa postaje mnogoslojno pločast. **Corpora cavernosa penis** i **corpus spongiosum penis** su građeni od erektilnog tkiva. To je tkivo s velikim brojem venskih prostora obložen endotelnim stanicama i odijeljenih trabekulama, koje se sastoje od vlakna vezivnoga tkiva i glatkih mišićnih stanica. Penis je, idući prema unutra, ovijen kožom, potkožnim tkivom i penisnom fascijom. **Koža** koja ovija penis nastavlja se prema natrag u kožu skrotuma i stidnog brežuljka, a na glansu tvori kožni nabor, preputium. Tanka je i tamna, nema potkožnog sala, a na uretralnoj strani ima pigmentiranu crtu, **raphe penis,** koja se straga nastavlja u **raphe scroti**. U svojoj stražnjoj četvrtini koža ima duge i rijetke dlake i dosta žlijezda lojnica i znojnica. Koža koja s unutarnje strane ovija prepucij nema dlaka ni žlijezda znojnica, ali ima nešto lojnica i znojnica. **Tela subcutanea penis** sastoji se od vrlo rijetkog vezivnog tkiva.

Pomična je i omogućuje veliku pokretljivost kože. Ima glatkih mišićnih vlakana, koje većinom idu kružno. Njihova kontrakcija steže površinske vene i pomaže erekciji. Fascia penis je tanka i čvrsta membrana koja je usko prirasla uz vezivnu ovojnicu kavernoznih i spužvastog tijela. Građena je uglavnom od elastičnih vlakana i može se prilagoditi promjenama volumena penisa. Arterijska opskrba penisa potječe od **unutrašnjih pudendalnih arterija**, koje daju ogranak za duboke arterije i dorzalne arterije penisa. Grananjem dubokih arterija nastaju nutritivne i arterije helicine. Nutritivne arterije opskrbljuju trabekule kisikom i hranjivim tvarima, a arterije helicine neposredno se ulijevaju u kavernozne prostore(erektilno tkivo). Između arterija helicina i duboke dorzalne vene postoje arterijsko-venske anastomoze. Venska krv iz penisa može otići na tri načina. Krv iz najvećeg dijela erektilnih tijela penisa, posebice iz glansa, izlijeva se u dubinsku dorzalnu venu, **v. dorsalis profunda penis**, a nakon toga u **prostatični venski splet**. Prostatični se splet ulijeva u unutarnju ilijačnu venu. **Vv. profundae penis** skupljanju krv iz krakova kavernoznih tijela i ulijevaju se u unutarnju pudendalnu venu. V. dorsalis superficialis penis ide između kože i vezivne ovojnice penisa te ulijeva u veliku safensku venu. Limfa iz penisa ide najvećim dijelom u **površinske ingvinalne čvorove** dok iz glansa penisa ide u **duboke ingvinalne čvorove**. Kožu i glans penisa inervira **n. pudendus**, svojom granom **n. dorsalis penis**. Kožu baze penisa inerviraju **nn. scrotales anteriores n. ilioinguinalis**, **nn. scrotales posteriores n. perinealis** i **rr. perineales n. cutanei femoris posterioris**. Kavernozna tijela inervira sakralni dio parasimpatičkog sustava preko **nn. splanhnici pelvici**. Simpatički vlakna iz **hipogastričnog spleta** inerviraju helicine arterije u erektilnim tijelima.

5. Epidemiologija

U zapadnim zemljama svijeta karcinom penisa je rijetka novotvorevina s incidencijom 1: 100000 muške populacije u Europi i u Sjedinjenim Američkim Državama, ali također postoje varijacije u pojedinim europskim državama gdje je incidencija i veća od 1:100000. Incidencija karcinoma penisa je također povezana s rasnom i etničkom skupinom u Sjevernoj Americi gdje je najveća incidencija pronađena kod Hispanoamerikanaca (1,01:100000), a potom ju slijede Eskimi i Indijanci (0,77:100000), zatim crnačka populacija (0,62:100000) te tek onda bijelačka populacija (0,51:100000).

U potpunoj su suprotnosti ne-Zapadne zemlje svijeta (Srednja i Južna Amerika, Azija, Afrika) gdje je incidencija karcinoma penisa u porastu, a sam karcinom čini 10-20% svih malignih bolesti muške populacije. Tako incidencija karcinoma penisa u Indiji iznosi 0,7-3 : 100000, u Brazilu 8,3:100000, dok je u Ugandi najveća.

Kod epidemiološke rasprostranjenosti karcinoma penisa su važni socijalne i kulturološke navike te higijena i religijska praksa. U zajednicama gdje se prakticira cirkumcizija (obrezivanje) nad novorođenčadi i predpubertetskom djecom incidencija karcinoma penisa je izrazito mala. Tu zajednicu čine židovska, muslimanska populacija te Ibosi u Nigeriji. Rana cirkumcizija smanjuje karcinom penisa 3-5 puta. Cirkumcizija u odraslih ne utječe na smanjenje incidencije.

Koliko smanjivanje faktora rizika utječe na incidenciju karcinoma penisa najbolje pokazuje podatak gdje je incidencija u Sjedinjenim Američkim Drzavama u razdoblju 1973-2002 u stalnom padu.

Tako je u razdoblju između 1973. i 1982. incidencija u SAD-u iznosila 0,89:100000, zatim se smanjuje između 1983. i 1992. na 0,69:100000, a između 1993. i 2002. na 0,58:100000. U europskim zemlja uglavnom stagnira.

Incidencija raste s životnom dobi, ali to ne isključuje pojavu i u mlađoj životnoj dobi.

6. Etiologija i faktori rizika

Uzrok nastanka karcinoma penisa je najčešće neadekvatna higijena, kod neobrezanih pacijenata i kronična iritacija. **Fimoza** se nalazi otprilike kod svakog drugog pacijenta kod ovog tipa tumora. Od prije nekoliko godina postoji jasna dokumentirana **povezanost** između **humanog papiloma virusa(HPV)** i **karcinoma penisa**, a pogotovo povezanost **HPV-a 16** i s **18** sa planocelularnim karcinomom penisa. U nekim je slučajevima bio izoliran HPV 16 u sjemenoj tekućini i obrisku uretre kod bolesnika s planocelularnim karcinomom glansa penisa. HPV 16 je ujedno najčešće detektirani virus kod primarnog karcinoma penisa te se pritom nalazi i u metastatskim lezijama. Koliko su HPV 16 i 18 opasni pokazuje činjenica da oba tipa HPV virusa uzrokuju **70 % karcinoma cerviksa, vagine i anusa** te **40-50 % karcinoma vulve i orofarinksa**. Sama infekcija HPV-om raste stalnim mijenjanjem seksualnih partnera, a s time i incidencija karcinoma penisa, sam rizik je povećan 3-5 puta. Karcinom penisa kolelira sa **životnom dobi** pacijenta što je i dodatni rizik za nastanak karcinoma, jer porastom životne dobi se povećava i sam rizik za nastanak karcinoma iako se ne može isključiti da se neće javiti i u mlađoj životnoj dobi.

Pušenje i žvakanje duhana također dovode do nastanka karcinoma penisa kao i karcinoma drugih organskih sustava. Karcinomu penisa mogu predhoditi promijene kao što su **pseudoepitelijalne keratoze, balantitis, balanitis xerotica obliterans, kondilomi**.

Cirkumcizija smanjuje rizik za nastanak karcinoma penisa što pokazuje da u pojedinim zemljama a pogotovo u Izraelu zbog vjerske tradicije, ali i u nekim islamskim zemljama ga gotovo nema ili je u tragovima, dok pak u pojedinim azijskim zemljama(Indija), gdje cirkumcizija nije prakticirana, incidencija karcinoma penisa je u porastu i sam karcinom čini 10-20 % svih karcinoma u nekim zemljama Srednje i Južne Amerike, Azije i Afrike. Unatoč tome cirkumcizija ne štiti penis od **prenosivih zaraznih bolesti** kao što su **herpes simplex tipa 2**, **gonoreje**, **sifilisa** koji također spadaju u rizike za nastanak karcinoma penisa. Sama cirkumcizija koja se primjenjuje nad novorođenčadi i predpubertetskom djecom smanjuje incidenciju nastanka karcinoma penisa, ali ne uječe na incidenciju kada se primjenjuje kod odrasle populacije. **Kombiniranje psoralena** i **fototerapije** pri liječenju psorijaze može biti jedan od faktora rizika kao i **trauma penisa** uzrokovana PUVA-om. **Oslabljeni imunološki sustav** bilo kojim uzrokom(AIDS, liječenje imunosupresivima, citostaticima) predstavlja opasnost za pojavu bilo kojeg tumora pa tako i karcinoma penisa.

7. Patogeneza i patologija

Postoje tri načina na koji se karcinom širi u tijelu.

Tri načina da se karcinom širi u tijelu su:

- Kroz tkiva. Karcinom zahvati okolno zdravo tkivo.
- Kroz limfni sustav. Karcinom zahvati limfni sustav i širi se kroz limfne žile na druga mjesta u tijelu.
- Kroz krv. Rak zahvati vene i kapilare i putuje krvlju na druga mjesta u tijelu.

Karcinom penisa započne kao **mala egzofitična** ili **ulcerativna lezija** koja se najčešće javlja na **glansu penisa** (21 %), **prepuciju** (9%), **koronarnom sulkusu** (6 %) i **trupu** (2 %). Potom probija Bucovu fasciju i tunica albuginea-u inflitrirajući corpora cavernosa penis.

Kada se stanice karcinoma penisa otrgnu od primarnog (izvornog) tumora onda putuju limfom i krvlju na druga mjesta u tijelu, formira se sekundarni karcinom, a proces se naziva metastaziranje.

Prve limfogene metastaze zahvate **površinske ingvinalne čvorove** te se onda šire na **duboke ingvinalne čvorove**, a zatim na **zdjelične limfne čvorove** , da bi onda zahvatio udaljene **abdominalne limfne čvorove** te limfne čvorove drugih regija. Hematogene metastaze zahvaćaju **jetru**, **pluća**, **kosti** i **mozak**. Sekundarni (metastatski) tumor ima iste značajke kao i primarni tumor.

Tablica 1: Premaligne lezije
Lezije sporadično udružene sa skvamocelularnim karcinomom (SCC) penisa · Kožni rog „cutaneus horn“ penisa · Bovenoidna papuloza penisa
Lezije sa srednjim rizikom · Balonitis xerotica obliterans (Lihen sklerosis et atrophicus)
Lezije sa visokim rizikom za nastanak SCC penisa · Penilna intaepitelijalna neoplazma (carcinoma in situ) · Eritroplasia de Queyrat i Bovenova bolest

Tablica 2: Patološka klasifikacija SCC penisa
Tipovi SCC • Klasični • „basaloid“ • Verukozni i varijante: „warty“ (kondilom) karcinom,verukozni karcinom, papilarni karcinom, hibridni verukozni karcinom, mešoviti karcinomi • Sarkomatoidni • Adenoskvamozni
Način rasta • Superficijalno širenje • Nodularno ili vertikalan rast • Verukozni
Sistem gradiranja • Broder-ov sistem gradiranja • Maiche scoring system

Skvamocelularni karcinom broji više od 95% slučajeva maligne bolesti penisa. Karcinom je građen od planocelularnih stanica različitog stupnja diferencijacije (od slabo diferenciranih do anaplastičnih stanica) s obiljem keratina. Odnos jezgra citoplazma je narušen, tako da postoje nejednakosti pa se stoga mikrosopski mogu vidjeti male hiperkromatske jezgre do velik nepravilnih jezgara koje zauzimaju gotovo čitavu citoplazmu kod anaplastičnih stanica. Stanice i jezgre u stanicama su nejednake veličine.

Verukozni karcinom se sastoji od ravnih papila sa rijetkim fibrovaskularnim tračcima. Baza karcinoma je kontinuirana, vidljiva i jasna. Nema znakova atipije.

Papilarni karcinom se sastoji od kompleksnih papila sa izraženim fibrovaskularnim tračcima. Baza samog papilarnog karcinoma je diskontinuirana, isprekidana. Ne nalaze se znakovi atipije.

Veliki kondilom se sastoji od zaobljenih neundulirajućih papila sa ispupčenim fibrovaskularnim tračcima. Baza kondiloma je ravna, kontinuirana. Postoji površinska atipija.

„Warty“ karcinom čine duge, undulirajuće papile sa ispupčenim fibrovaskularnim tračcima. Vide se znakovi atipije, baza samlog karcinoma je nepravilna i isprekidana.

8.TNM klasifikacija

Stadij karcinoma penisa se klasificira po TNM klasifikaciji.

Tablica 3: 2009 TNM klasifikacija stadija tumora
T – Primarni tumor Tx – primarni tumor se ne može utvrditi T0 – bez primarnog tumora Tis – carcinoma in situ Ta – neinvazivni verukozni karcinom, bez destruktivnih lezija T1 – tumor infiltrira subepitelno vezivno tkivo T1a – bez limfovaskularne invazije, dobro ili srednje diferenciran (T1G1-2) T1b – sa limfovaskularnom invazijom, slabo diferenciran/ne-diferenciran (T1 G3-4) T2 – tumor infiltrira spongiozno tijelo/ kavernozna tijela T3 – tumor infiltrira uretru T4 – tumor infiltrira okolne strukture
N – Regionalni limfni čvorovi Nx – ne može se utvrditi N0 – bez palpabilnog i vidljivog uvećanja ingvinalnih limfnih čvorova N1 – palpabilana pokretana unilateralna ingvinalnih limfnih čvorova N2 – palpabilni pokretni multipli ili bilateralni ingvinalni limfni čvorovi N3 – fiksirana ingvinalna masa ili zdjelična limfadenopatija, unilateralna ili bilateralna
M– Udaljene metastaze M0 – nema udaljenih metastaza M1 – udaljene metastaze

Tablica 4: 2009 TNM patološka klasifikacija (zasnovana na biopsiji ili kirurškoj eksciziji)
pN– regionalne limfnih čvorova
pNx – ne može se utvrditi
pN0 – bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
pN1 – intranodalna metastaza u jednom ingvinalnom čvoru
pN2 – metastaze u multiplim ili bilateralnim ingvinalnim čvorovima
pN3 – metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima, unilateralna ili bilateralna ili ekstranodalna ekstenzija regionalnih limfnih čvorova
pM – udaljene metastaze
pM0 – bez udaljenih metastaza
pM1 – udaljene metastaze
G – histopatološki gradus
Gx – gradus se ne može utvrditi
G1 – dobro diferenciran
G2 – srednje diferenciran
G3 – 4 slabo diferenciran/ne diferenciran

9. Patofiziologija

Patofiziološki se karcinom penisa očituje tek u uznapredovalom stadiju kada dublje prodire kroz penis te zahvati mokraćnu cijev. Tako začepljena mokraćna cijev dovodi do zastoja u mokrenju što se očituje i samim promjenama u mokraćnom sustavu. Tako dolazi do trabekulacije mokraćnog mjehura, dekompezacije detruzora. Javlja se hidroureter i hidronefroza koji dovode do oštećenja i zatajivanja bubrega. Također začepljenje mokraćnog sustava uzrokuje brzu sedimentaciju urina te pojavu kamenca u mokraćnom sustavu što je ujedno i podloga za stvaranje uroinfekcije i urosepse. Zbog jetrenih metastaza može doći do pojave portalne hipertenzije, oštećenja jetre, zatajivanja jetre, dok koštane metastaze uzrokuju frakture kostiju i pojavu bolova. Moždane metastaze uzrokuju neuralne ispade. Zbog metastaza se metabolizam ubrzava radi potrebe tumora pa dolazi do kataboličke razgradnje ugljikohidrata, masti, proteina što na koncu dovodi do kaheksije.

10. Klinička slika

Bolesnici s karcinomom penisa često odlažu javljanje liječniku i kada primjete prve promjene, uglavnom sami pokušavaju sanirati promjene različitim kremama i losionima. Tako odlažu pravu dijagnozu i po godinu dana. Bolest obično zahvaća glans penisa i prepucij, a vrlo rijetko se nalazi na tijelu penisa. Najčešće započinje kao bezbolna lezija koja se postupno širi te zahvaća dublja tkiva, kasnije se širi limfnim i krvnim žilama dajući pri tom metastaze. Lezije mogu biti različitog izgleda u vidu papule, pustule, velike izrasline ili duboke ulceracije.Može ih pratiti iscjedak i krvarenje.

Crvenilo, iritacija i svrbež također mogu biti znakovi karcinoma penisa. Metastatski stadij prate slabost, malaksalost, gubitak tjelesne težine,apetita, zamor. Zbog metastaza u jetri je prisutna i hepatomegalija. Otežano disanje se javlja zbog metastaza na plućima dok metastaze u kostima uzrokuju frakture i bolove.

11. Dijagnostička obrada

11.1 Anamneza

Prilikom uzimanja ciljane anamneze bitni podatci koji se nastoje izvući iz sami pacijenata su podatci o: osobnoj higijeni spolovila, mijenjanju seksualnih parntera, spolnim bolestima poglavito zarazom HPV-om. Pušenje je također bitan podatak jer je ono faktor rizika gotovo za sve vrste raka. Isto tako valja zabilježiti pacijentovo žaljene na simptome u području penisa kao što su iritacija, peckanje, krvarenje. Inače te anamnestičke podatke o spolovilu je ponekad teško dobiti jer sami pacijenti znaju prikrivati probleme kada su vezani za njihov intimni organ što zbog srama, kulturološkog ili vjerskog uvjerenja, što zbog straha da će netko drugi saznati ili pak od straha od same maligne pojave.

11.2 Fizikalni pregled

A)Opći

Opći znakovi zdravlja.

B) Specifični fizikalni pregled suspektnog karcinoma penisa mora sadržati:

• Dimenzije penilne lezije ili suspektnog polja (dijametar)

• Točnu lokaciju lezije

• Broj lezija

• Morfologiju lezije: papilarna, nodularna, ulcerozna ili ravna

• Odnos lezije sa ostalim strukturama: submukoza, tunika albuginea, uretra, spongiosno i kavernozno tijelo

• Boja i granice lezije

• Dužina penisa

Fizikalni pregled je pouzdan u procjeni infiltracije u kavernozno i spongiozno tijelo. Ako postoji sumnja u dubinu infiltracije ili proksimalne ekstenzije moguće je izvođenje magnetne rezonancije kod penisa u erekciji (injekcija prostaglandina E1).

C) Pregled limfnih čvorova

a) Nepalpabilni limfni čvorovi zahtjevaju aspiracijsku biopsiju s kojom ćemo dokazati prisutnost metastaza. Ukoliko se u limfnim čvorovima aspiracijskom biopsijom pronađu atipčne stanice koje histološki pripadaju karcinomu penisa tada je nalaz pozitivan i slijede daljne hitne pretrage.

b) Palpabilni limfni čvorovi

Prilikom palpacije limfnih čvorova se pregledava:

- konzistencija limfnih čvorova
- lokacija limfnog čvora
- veličina i masa limfnog čvora
- unilateralnih ili bilateralnih ingvinalnih čvorova
- broj zahvaćenih limfnih čvorova u ingvinalnoj regiji
- pomičnost ili fiksiranost zahvaćenih limfnih čvorova
- njihov odnos sa drugim strukturama u ingvinalnoj regiji
- prisutost edema nogu ili skrotuma

11.3 Biopsija

Potreba za histopatološkom verifikacijom zavisi od sljedećih elemenata:

- **Sumnja o točnoj prirodi lezije**
- **Tretman limfnih čvorova zasnovan na preoperativnom histopatološkom nalazu**

U ovim slučajevima adekvatna biopsija se savjetuje. Iako „punch“ biopsija može biti dovoljna za površinske lezije, ekscizija se preporučuje. Nema potrebe za biopsijom ukoliko:

- **Nema sumnje po pitanju dijagnoze**
- **Tretman limfnih čvorova je odložen nakon tretmana primarnog tumora i /ili histološkog ispitivanja „ sentinel čvora“ (prvog čvora kojeg je zahvatio tumor)**

11.4. Laboratorijska obrada

Laboratorijski testovi kod pacijenata sa karcinomom penisa su većinom uredni. Povremeno se javlja anemija, leukocitoza, hipoalbuninemija koji su karakterističniji za pacijente sa uznapredovalim stadijem karcinoma penisa te kod onih pacijenata gdje su zabilježene prve metastaze.

11.5. Ultrazvučna pretraga

Ultrazvuk je veoma koristan u dijagnostici karcinoma penisa jer se penis sastoji od mekog spužvastog tkiva koje omogućje lakše i dublje prodiranje uvz zraka te se na taj način otkrivaju dublje invazije karcinoma penisa.

11.6. CT i MR

Mogu otkriti limfogene metastaze koje su zahvatile duboke ingvinalne, zdjelične i abdominalne limfne čvorove.

Tablica 5: Vodič za dijagnozu karcinoma penisa	
	GR
Primarni tumor • Fizikalni pregled, zabilježiti morfološke i fizičke karakteristike lezija • Citološka i/ili histološka dijagnoza	**C**
Ingvinalni limfni čvorovi • Fizikalni pregled obe prepone, zabilježiti morfološke karakteristike nodusa •Ukoliko nodus nije palpabilan, DSNB je indiciran, ukoliko DSNB nije dostupan, preporučuje se ultrazvukom vođen FNAC • Ukoliko se nodus palpira, FNAC za citološku dijagnostiku	**C**
Regionalne metastaze (ingvinalni ili zdjelični limfni čvorovi) • CT zdjelice/PET-CT su indicirani u pacijenata sa metastazama u ingvinalnim limfnim čvorovima	**C**
Udaljene metastaze (pored ingvinalnih i zdjeličnih limfnih čvorova) • PET-CT daje dokaze o udaljenim metastazama • Ukoliko PET-CT nije dostupan, abdominalni CT i rtg prsnog koša se savetuju, u simptomatskih M1 pacijenata savetuje se i scintigrafija kostiju	**C**
Biološko-laboratorijski testovi za karcinom penisa se ne koriste u kliničke svrhe	**C**

12. Liječenje

Postoje različite vrste tretmana za pacijente s rakom penisa. Neki tretmani su standardni te se trenutno koriste, dok se neki još uvijek testiraju pri kliničkim ispitivanjima. Liječenje kliničkim ispitivanjem je u ujedno istraživački način liječenja karcinoma penisa kojim bi se poboljšao trenutni način liječenja ili pak dobile informacije o novim tretmanima za pacijente s maligno novotvorevinom na penisu. Kada klinička ispitivanja pokažu da je novi tretman je bolji od standardnog liječenja, tada novi tretman može prihvaćen kao standardni. Neke kliničke studije su otvorene samo za pacijente koji nisu započeli liječenje.

12.1. Standardni tretmani koji se koriste pri liječenju karcinoma penisa

12.1.1 Kirurgija

Kirurgija je najčešći tretman za sve stadije karcinoma penisa. Kirurg može ukloniti karcinom pomoću jednog od sljedećih postupaka:

- **Mohova mikrokirurgija**: postupak u kojem se tumor izrezuje iz kože u tankim slojevima. Tijekom operacije, rubovi tumora i svaki uklonjeni sloj tumora se promatra mikroskopom. Slojevi će biti uklonjeni onda kada se stanice karcinoma penisa više ne bi vidjele mikroskopom. Ovaj tip operacije često se koristi za uklanjanje bazocelularnog i planocelularnog karcinoma na koži.

- **Laserska kirurgija**: kirurški postupak gdje se laserske zrake (uski snop intenzivne svjetlosti) koriste kao nož kako bi pravili beskrvne rezova u tkivu ili za odstranijivanje površinskih lezija tumora. Laseri koji se najčešće primjenjuju pri liječenju karcinoma penisa su: **CO2 laser**, **argon laser**, **ND:Yag laser.** Pacijenti koji su kandidati za ovakvu vrstu kirugije su oni pacijenti čiji se karcinom nalazi u najnižem stadiju kao što su in situ i T1 stadij. Iako laserska terapija nudi prednost kao što su očuvanje organa, očuvana seksualna funkcija, zbog dubine prodiranja lasera kroz tkivo teško je histološki potvrditi histološko uništenje tumora, pa je potrebna duboka biopsija.

- **Kriokirurgija**: tretman pri kojem se koristi instrument za zamrzavanje da bi se njime uništio abnormalno tkivo. Ova vrsta liječenja se naziva se još i **krioterapijom**.
- **Cirkumcizija(obrezivanje)**: Kirurška metoda kojom se uklanja dio ili sva kožica penisa. To vrijedi za one pacijente s 20% lezijom u području prepucija. Ako je karcinom penisa mali, niskog stupnja, neinvazivan, uključuje samo prepucij, ne nalazi se u blizini koronarnom sulkusa i dopušta odgovarajuću marginu, onda se može postići potpuno uklanjanje tumora s obrezivanjem, iako iza samog obrezivanja slijedi 30 -50% recidiva. Dugoročno preživljavanje iznosi 90% , no zbog opasnosti od recidiva ovi bolesnici se moraju biti vrlo dobro pratiti.
- **Široki lokalna ekscizija**: Ovim načinom se uklanjaju zloćudna tvorba i normalno tkivo oko tvorbe.

- **Amputacija penisa**: kirurški postupak kojim se uklanjaju dio ili čitav penis. Ako se dio penisa ukloni, takav se postupak naziva **djelomična penektomija**, a kada je uklonjen čitav penis tada je riječ o **totalnoj penektomiji**. Amputacija penisa se koristi kod je uznapredovalih stadija tumora (stadijT3) pritom zahvativši dublji dio corpora cavernosa penisa, glansa penisa, i uretre. Za niže stadije, a poglavito za stadije Tis, Ta, T1 se nastoji izbjeći amputacija s ciljem očuvanja organa. **Djelomična penektomija** se najčešće se primjenjuje kod tumora koji su izrazito mali i nalaze se na vrhu penisa. Izvodi se tako da se odstrani terminalni kraj penisa sa tumorom, a batrljak se ostavi ta pacijent može uredno mokriti i ejakulirati. Nakon toga se pacijenti prate. Ova metoda se rijetko primjenjuje pri uklanjanju zahvaćenih limfnih čvorova. **Totalna ili radikalna** penektomija uključuje uklanjanje cijelog penisa i uretre.

  Ovaj postupak se koristiti za one zloćudne tumore penisa koji su veliki, a koji se još nalaze u sredini i/ili na bazi penisa. Isto tako, ovaj postupak se koristi kada je djelomična penektomija uspijeva, ali odgovarajuća duljina ne postiže. Uretra je preusmjerena na područje između skrotuma i rektuma (perinealna uretrostomija). Pacijenti moraju sjediti prilikom mokrenja i ne mogu ejakulirati. Testisi ostaju na svom anatomskom mjestu, tako je moguća reprodukcija , ali zbog nemogućnosti ejakulacije pacijenti moraju ići na in vitro oplodnju.

12.1.1.1 Kirurški tretman limfnih čvorovova kod karcinoma penisa

Izrazito bitan prognostički faktor kod pacijenata s karcinomom penisa su prisutnost metastaza u limfnim čvorovima preponske regije.

Taj podatak je bitniji od samog stadija tumora.

A) Nepalpabilni ingvinalni limfni čvorovi

1. **Niski rizik** (stadij: Tis, TaG1, T1G1): nadgledanje limfnih čvorova ili sentinel limfni čvor biopsija.

2. **Srednji rizik**(stadij: T1G2): traži se prisutnost limfovaskularne invazije te ukoliko nije prisutna invazija limfni čvorovi se samo nadgledaju ili se pak radi sentinel biopsija limfnog čvora, a ukoliko su invazija postoji onda se izvodi limfadenektomija ingvinalnih limfnih čvorova.

3. **Visok rizik** (stadij T2 ili G3): odmah se izvodi limfadenektomija limfnih čvorova ingvinalne regije.

B) Palpabilni ingvinalni limfni čvorovi

- **Unilateralni ingvinalni limfni čvorovi veličine manje od 4 cm**: napravi se citološka punkcija limfnog čvora i ukoliko nalaz bude negativan radi se ekcizijska biosija, a ako ponovno nisu pronađene limfogene metastaze tada se limfni čvorovi samo nadgledaju. Ako su pronađene limfogene metastaze u citološkoj punkciji ili u ekcizijskoj biopsiji izvodi se limadenektomija ingvinalnih limfnih čvorova.

- **Unilateralni ingvinalni limfni čvorovi veličine veći od 4 cm**: izvodi se limfadenektomija; ako se uklanjaju dva više od dva ingvinalna limfna čvora tada se uz ingvinalnu limfadenektomiju izvodi i limfadenektomija zdjeličnih limfnih čvorova.

- **Bilateralni ingvinalni limfni čvorovi veličine veći od 4 cm**: napravi se citološka punkcija limfnog čvora i ukoliko nalaz bude negativan radi se ekcizijska biosija, a ako ponovno nisu pronađene limfogene metastaze tada se limfni čvorovi samo nadgledaju. Ako su pronađene limfogene metastaze u citološkoj punkciji ili u ekcizijskoj biopsiji pacijenti se podvrgavaju kemoterapiji.

Detaljnije o limfadenektomiji kod stadija T2-T4:

1) Kada su limfni čvorovi normalne veličine u obje ingvinalne regije izvodi se **bilateralna površinska limfadenektomija**, a u slučaju da je biopsijski nalaz izvađenih limfnih čvorova pozitivan pridodaju još **ipsilateralna limfadenektomija dubokih ingvinalni čvorova** i **zdjeličnih limfnih čvorova**.
2) Ako su unilateralni limfni čvorovi povećani, a manji od 4 cm izvodi se **ipsilateralna površinska i duboka limfadenektomija, zdjelična limfadenektomija** te ju prati **kontralalteralna površinska limfadenektomija.** U slučaju da biopsijski nalaz bude pozitivan nastavlja se **ipsilateralna duboka limfadenektomija** i **zdjelična limfadenektomija**.
3) Kod povećanih do 4 cm bilateralnih limfnih čvorova se radi **aspiracijska citologija sa tankom iglom** i u koliko nalaz bude pozitivan tada se izvodi **bilateralna ilioingvinalna limfadenektomija** uz **neadjuvantnu kemoterapiju**.

Ukoliko su **ingvinalni limfni čvorovi veći od 4cm** bilo pomični ili fiksirani te ako su usput zahvaćeni zdjelični limfni čvorovi u pravilu se liječenje započinje s kemoterapijom. Ako se zaustavio rast tumora ili se smanjio onda slijedi agresivna resekcija tumora i **limfadenektomija ingvinalnih** i **zdjeličnih limfnih čvorova**. Ukoliko je tumor i dalje progresivan slijedi palijativno zračenje i kemoterapija.

Sentinel limfni čvor biopsija nakon operacije karcinoma penisa

Sentinel limfni čvor biopsija

Sentinel limfni čvor je prvi limfni čvor kojeg zahvate stanice širućeg karcinoma penisa. Sam proces se izvodi tako da se radioaktivna tvar i/ili plava boja ubrizgava u blizini tumora. Tvar ili boja teče kroz limfne kanale u limfne čvorove. Prvi limfni čvor koji prima supstancu ili boju je sentinel limfni čvor te biva uklonjen. Patolog tada pregledava tkivo pod mikroskopom tražeći stanice raka. Ako se stanice raka ne pronađu, nema potrebe za uklanjanjem više limfnih čvorova.

Najčešće komplikacije limfadenoktomija kod karcinoma penisa su:

1. nekroza kože: 2.5- 64%
2. raspadanje rane: 38-61%
3. infekcija rane: 3-70%
4. serom: 5- 87%
5. limfokela: 2.5-87%
6. limforeja: 33%

7. limfedem nogu: 5-100%

8. duboka venska tromboza/tromboflebitis:6-9%

9. infarkcija miokarda: 9%

10. femoralna neuropraksija: 2%

11. smrt: 1.3-3%

Tablica 6: Vodič za liječenje regionalne limfadenopatije kod karcinoma penisa			
Regionalni limfni čvorovi	Liječenje regionalnih limfnih čvorova je ključno u tretmanu karcinoma penisa	**LE**	**GR**
Ne-palpabilni ingvinalne limfni čvorovi	Tis, Ta G1, T1G1: praćenje	**2a**	**B**
	≥ T1G2: DSNB (ingvinalna LAD ukoliko je histologija pozitivna)	**2a**	**B**
	Ukoliko DSNB nije dostupan: faktori rizika/nomogrami u donošenju odluke	**3**	**C**
Palpabilni ingvinalni limfni čvorovi	Ultrazvukom vođen FNAB (DSNB je neodgovarajuća metoda kada su u pitanju palpabilni nodusi)	**2a**	**B**
	Negativna biopsija: praćenje (ponoviti biopsiju)		
	Pozitivna biopsija: ingvinalna LAD		
	NB: modificirani LAD mora uključiti centralnu zonu i obe gornje Daseler-ove zone (Daseler-ova zona se sastoji od pet polja napravljenog od horizontalnih i veritakalnih linija u ingvinalnoj regiji koje prolaze kroz fossu ovalis)		

Zdjelični limfni čvorovi	Zdjelična LAD u slučaju: ekstranodalnih metastaza, >od dva pozitivna ingvinalna limfna čvora	**2a**	**B**
	Unilateralna zdjelična LAD u slučaju unilateralnih limfogenih metastaza sa proširenom ingvinalnom incizijom	**2a**	**B**
	Bilateralna zdjelična LAD kod bilateralnih limfogenih metastaza	**2a**	**B**
Adjuvantna kemoterapija	U pacijenata sa >1 intranodalne metastaze (pN2, pN3) nakon radikalne LAD,adjuvantna terapija poboljšava preživljavanje (3 ciklusa cisplatina, fluorouracil [PF])	**2a**	**B**
Pacijenti sa fiksiranim ili relapsom u limfnim čvorovima	Neo-adjuvantna terapija se obavezno preporučuje za pacijente sa neresektabilnim ili ponovljenim metastazama u limfnim čvorovima	**2a**	**B**
	Taksani poboljšavaju efikasnost standardne PF hemioterapije (ili karboplatine)	**2a**	**B**
Radioterapija	Kurativna radioterapija može se primijeniti kod primarnih tumora glansa ili sulkusa penisa < 4 cm, ili kao palijacija	**2a**	**B**
	Profilaktička radioterapija u klinički N0 pacijenata nije indicirana	**2a**	**B**

Čak i ako se i ukloni čitava tvorba koja se može vidjeti za vrijeme operacije, kod nekih se pacijenata još primjenjuju radioterapija i kemoterapija kako bi se smanjio rizik recidiva. Takav način liječenja se zove **adjuvantna terapija**.

12.1.2. Radioterapija

Prilikom liječenja karcinoma penisa radioterapijom se koriste visoko-energetske x-zrake ili druge vrste zračenja koje inaktiviraju zloćudne stanice te se na taj način zaustavlja rast tumora, a sama veličina tumora se poslije smanjuje. Postoje dvije vrste terapije zračenjem. Kod **vanjskog zračenja** se koristi stroj izvan tijela za slanje zraka prema tumoru. Samo vanjsko zračenje ima nekoliko prednosti kao što su široka dostupnost te ne zahtjeva posebne vještine kao pri unutarnjem zračenju. Doze koje se primjenju pri zračenju su 60 Gy u 25 frakcija tokom pet tjedana ili 74 Gy u 37 frakcija tokom sedam tjedana. Kod **unutarnjeg zračenja ili brahiterapije** se koriste radioaktivne tvari koje se nalaze u iglicama, sjemenkama, žicama, ili kateterima koji se smještaju izravno u ili blizu raka.

Radioaktivne tvari koje se najčešće primjenjuju kod brahiterapije pri liječenju karcinoma penisa su radioizotopi: **radij-226, iradij-192, cezij-137**. Doze zračenja koje se pri tom primjenjuju su 50-60 Gy. I vanjsko i unutarnje zračenje ovisi o vrsti i stadiju karcinoma. Radioterapija je uspješna za T1 i T2 stadije karcinoma penisa manje od 4cm bilo da je riječ o vanjskom ili unutarnjem zračenju. Zračenju prethodi obavezno cirkumcizija da se izbjegnu moguće infekcije, prepucijski edem i maceracija.

Korektivna penoktomija kadkad se izvodi nakon obavljenog zračenja zbog prezistirajućeg tumora ili pak zbog nekrotičnog tkiva koje nastaje kao posljedica zračenja tumora. Samo zračenje ingvinalnih limfnih čvorova nije efektivno kao njihovo kirurško odstranjenje. Jedina prednost radijacijske terapije je da se očuva anatomska struktura penisa. **Nedostaci radioterapije** su da je **karcinom penisa relativno radiorezistentan** i da postoji visoka stopa komplikacija kao što su **fistule**, **suženja**, **edemi**, **površinske nekroze**, i **bol**. Približno 30-50% bolesnika će zahtijevati naknadnu penektomiju.

12.1.3. Kemoterapija

Kemoterapijom se sa citostaticima nastoji zaustaviti rast stanica, na način da se uništavaju stanice ili da im se zaustaviti dijeljenje. Kad kemoterapija se uzima oralno ili injekcijski tako da se ubrizgava u venu ili mišić.Bilo oralno ili injekcijski, lijekovi ulaze u krvotok i može doći do stanice karcinoma u cijelom tijelu. Takvu kemoterapiju nazivamo **sustavnom kemoterapijom**.

Kad kemoterapija se stavlja izravno na kožu ili u lumbalnu regiju, organa ili tijela šupljine, kao što su trbušna šupljina, onda takvu kemoterapiju nazivamo **regionalnom kemoterapijom** jer lijekovi uglavnom djeluju na stanice raka u tim područjima.

Način kemoterapije daje ovisi o vrsti i stadiju raka koji se liječi. Način primjene kemoterapije može biti: **monoterapija** i **polikemoterapija**.

Pri monoterapji najviše se primjenjuju: cisplatin, metotreksat. Bleomicin se nastoji izbjegavati zbog svoje toksičnosti. Kombinacije citostatika koje se koriste u polikemoterapiji su po **Shammasu 1992** fluouracil i cisplatin svaka 3-4 tjedna, po **Theodoreu 2008** irontecan i cisplatin svaka četiri tjedna, po **Pagilaro i Crooku 2009** paclitaxel, ifosfamid, cisplatin svaka tri tjedna. Kod **adjuvantne kemoterapije** pacijentima se daju kombinacija vinkristina, bleomicina i metotreksata.Topički kemoterapija se može koristiti za liječenje početnog stadija raka penisa. Kemoterapija može biti od pomoći u bolesnika u uznapredovalom stadiju karcinoma penisa s opipljivom, glomaznom, bilateralnom preponskom limfadenopatijom s dokazanom biopsijom te za pacijente koji imaju visok rizik za pojavu lokalnih recidiva i udaljenih metastaza. Kemoterapija se može dati prije disekcije limfnih čvorova i odstranjenja primarnog tumora da bi kirurški proces bio lakši.

12.2. Nove vrste liječenja karcinoma penisa još u fazi ispitivanja

A) Biološka terapija

Biološka terapija je liječenje pri kojem se koristi imunološki sustav pacijenta u borbi protiv raka. Tvari od strane tijela ili one koje su sintetizirane u laboratoriju se koriste za jačanje, usmjeravanje, ili vraćanje prirodne obrane organizma protiv raka.

Ova vrsta liječenja raka još se zove **bioterapija** ili **imunoterapija**. Klinički se ispituje topička biološka terapija u liječenju 0 faze karcinoma penisa.

B) Radiosenzitori

Radiosenzitori – kemijska sredstva koja selektivno senzitiraju hipoksične radiorezistetne tumorske stanice smanjujući pri tom veličinu tumorske mase. **Misonidazol** je jedan od radiosenzitora.

Tablica 7: Vodiči za liječnje karcinoma penisa			
Primarni tumor	**Kada je god to moguće treba razmotriti konzervativni tretman**	**LE**	**GR**
Tis, Ta, T1a (G1, G2)	CO2 ili Nd: YAG laser, široka lokalna ekscizija, resekcija glansa, zavisno od veličine i lokacije tumora	**2b**	**B**
	„Mohs“ mikrografska operacija ili fotodinamska terapija za dobro diferencirane površinske lezije (Tis, G1, Ta)	**3**	**C**
T1b (G3) i T2 (samo glans)	Glansektomija, sa ili bez amputacijom ili rekonstrukcijom	**2b**	**B**
T2 (invazija korpusa)	Parcijalna amputacija	**2b**	**B**
T3 invazija uretre	Totalna amputacija s perinealnom uretrostomijom	**2b**	**B**
T4	Podobni pacijenti: neadjuvantna terapija praćenja operacijom kod onih koji su pokazali odgovor.	**3**	**C**

Lokalni recidiv Bolesti nakon konzervativne terapije	Spašavajuća operacija, koja se sastoji u poštednoj operaciji penisa kada su u pitanju mali recidivi	**3**	**C**
	Veliki recidiv: bilo koji oblik amputacije	**2b**	**B**
Radioterapija	Prezervirajuća opcija u selektiranih pacijenata sa T1-2 glansa ili koronalnog sulkusa, lezije < 4 cm	**2b**	**B**
Kemioterapija	Neoadjuvantna kemoterapija	**3**	**C**
	Palijacija u uznapredovaloj ili metastatskoj bolesti	**3**	**C**

13. Kontrolni pregledi pacijenata s karcinomom penisa

Preporuke za praćenje primarnog tumora

- **Tretman prezervacije penisa:** u prve dvije godine pacijenti dolaze na kontrolni pregled svaka 3 mjeseca i u koliko je status uredan iduće tri, četiri, pet godina i na dalje pacijenti dolaze na kontrolu svakih 6 mjeseci.

- **Amputacija penisa:** pacijenti s amputacijom penisa dolaze na kontrolni pregled u prve dvije godine svakih šest mjeseci, a poslije se javljaju svakih godinu dana.

Preporuke za praćenje ingvinalne limfadenopatije

- **„ Čekanje i promatranje“ :** u prve dvije godine pacijentima se preporučuje da dođu na kontrolni pregled svaka tri mjeseca, nakon toga svakih šest mjeseci.
- **pN0:** pacijenti bi trebali doći na pregled u prve dvije godine svakih šest mjeseci, a poslije svkih godinu dana.
- **pN+ :** pacijentima se preporučuje da dođu u prve dvije godine svaka tri mjeseca, poslije svakih šest mjeseci.

14. Prognoza pacijenata s karcinomom penisa

Prognoza pacijenata s karcinomom penisa prvenstveno ovisi o vremenu kada je otkriven te u o stadiju u kojem je otkriven. Pojava limfogenih i hematogeni metastaza odigrava značajnu ulogu preživljenju pacijenata s karcinom penisa. Pa tako je petogodišnje preživljenje pacijenata s karcinomom penisa prvog i drugog stadija 85 % , trećeg stadija 59% , a dok je u četvrtom stadiju preživljenje je tek 11 % .

15. Kvaliteta života pacijenta s karcinomom penisa

Danas se blizu 80% pacijenata sa karcinomom penisa može izlječiti. Što više ljudi doživi dugogodišnje preživljavanje nakon karcinoma uočava se pojačana pojava seksualne disfunkcije

i infertiliteta kao negativna posljedica. Poštedna kirurgija penisa omogućava bolji kvalitet života za razliku od totalne amputacije penisa i mora biti razmatrana kad god je to moguće.

Neophodna je psihološka podrška ovim pacijentima.

16. Prevencija karcinoma penisa

Pri prevenciji karcinoma penisa je najvažnije smanjiti rizične faktore koji uzrokuju sam karcinom penisa. Najvažnije je prije svega redovito održavati higijenu penisa, pogotovo područja gdje se dodiruju glans i perpucij. Kod pojave fimoze koje se ne može riješiti treba napraviti cirkumciziju, a kada se radi cirkumcizija treba je napraviti u što ranoj dobi. Također prilikom spolnog odnosa se treba koristiti zaštitna sredstva od spolno zaraznih prenosivih bolesti, a pogotovo od HPV koji jedan od glavnih faktora rizika za nastanak karcinoma penisa. Svakako treba napomenuti da u svijetu, pa tako u Hrvatskoj da postoje dvije vakcine protiv HPV-a: četverovalentno cjepivo protiv četiriju najčešćih HPV DNK-tipova(HPV DNK 6,11,16 i 18) i dvovalentno protiv HPV 16 i 18.

Unatoč cijepivu ne smije se zanemariti ostali aspekti poput edukacije, odgovornog ponašanja te primjene spolne zaštite.

Pušenje kao i druge faktore rizika koji izazivaju karcinomske tvorbe u drugim organima, a ne samo na penisu valja isto izbjegavati.

17. Zaključak

Karcinom penisa je rijetka zloćudna tvorba koja se može pojaviti duž čitavog penisa. Najčešće je zahvaćeno područje između glansa penisa i perpucija. Koliko je rijetka pojava karcinoma penisa u odnosu na druge maligne bolesti u zapadnim zemljama svijeta govori njegova incidencija koja iznosi svega 1:100000 muškaraca. Takva incidencija nije tako mala samo zbog toga jer je karcinom izrazito rijedak već i zbog toga što je stanovništvo zapadnih zemalja i educiranije, a sama edukacija je važna za suzbijanje tog karcinoma. Kada je riječ o edukaciji bitnu ulogu uklanjanje faktora rizika koji pogoduju razvoju samog karcinoma. Tako je na prvom mjestu važno održavati higijenu spolnog uda jer samo neodržavanje higijene najčešće uzrokuje karcinom penisa u onim područjima gdje je stanovničvo manje educirano. Zemlje koje imaju veću incidenciju pojave karcinoma penisa gdje on čak čini i 10-20% svih zloćudnih novotvorevina su zemlje Azije, Afrike, Srednje i Južne Amerike. Uz higijenu glavni problem tog stanovništva predstavljaju spolno zarazne prenosive bolesti, a poglavito ako je riječ o infekciji s HPV , kojem i već dokazno da uzrokuje karcinome ženskog spolovila prvenstveno vrata maternice i stidnice. Uz faktore rizika koji predstavljaju opasnost za bolesnike su i kasna dijagnoza karcinoma penisa koji se otkrije u uznapredovalom stadiju. Takva kasna dijagnoza nastaje kao posljedica neuočavanja promjena na spolnom udu ili pak zbog nelagode samog pacijenta na kojeg pak utječe kulturološka, socijalna i vjerska sredina. Stoga bolja edukacija, izbjegavanja faktora rizika, te ranija dijagnoza značajno bi pridonijeli i u prvenciji i u liječenju samog karcinoma penisa.

18. Zahvale

Iskreno zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Davoru Trnskom i dr. Igoru Tomaškoviću na savjetima, pomoći, strpljenju i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala kolegama i prijateljima s kojima je bilo zanimljivije i ljepše studirati.

19. Literatura

• Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija: Bolesti muškog spolnog sustava.

Zagreb, Medicinska naklada; 2011. 721. str.

• Drust-Živković Bosiljka. Praktikum iz histologije: Muški spolni sustav. Zagreb,

Školska knjiga; 2007. 164. str.

• Mihael Skerlev. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, muškarci i HPV-vakcina: novi obzori. Medicus. 2009; 18: 49-52. Str.

•Internetska stranica:

http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Penile_Cancer_LR%20II.pdf

Pristupljeno: 30. studeni 2013.

• Internetska stranica:

http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Penis/Penilecancer.asp

x

Pristupljeno: 1. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.medicinenet.com/penis_cancer/article.htm

Pristupljeno: 1. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.nhs.uk/conditions/Penile-cancer/Pages/Introduction.aspx

Pristupljeno: 1. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/patient

Pristupljeno: 2. prosinca 2013.

•Internetska stranica:

http://www.cancer.org/cancer/penilecancer/detailedguide/penile-cancer-what-is-penile-cancer

Pristupljeno: 2. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/penile-cancer/

Pristupljeno: 2. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.urologyhealth.org/urology/index.cfm?article=38

Pristupljeno: 4. prosinca 2013.

•Internetska stranica:

http://www.webmd.com/cancer/tc/ncicdr0000438960-general-information-about-penile-cancer

Pristupljeno: 4. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.patient.co.uk/doctor/penile-cancer

Pristupljeno: 5. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.patient.co.uk/health/penile-cancer-cancer-of-the-penis

Pristupljeno: 5. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.cancer.net/cancer-types/penile-cancer

Pristupljeno: 7. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.healthline.com/health/cancer-penis

Pristupljeno: 7. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.fccc.edu/cancer/types/genitourinary/penile.html

Pristupljeno: 9. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.ucurology.org/areas-of-specialization/penile-cancer

Pristupljeno: 9. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/penile/overview/?region=bc

Pristupljeno: 11. prosinca 2013.

•Internetska stranica:

http://www.healthcentral.com/encyclopedia/408/454.html

Pristupljeno: 11. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://columbiaurology.org/health_library/urologic_cancers/penile-cancer.html

Pristupljeno: 12. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/penile.pdf

Pristupljeno: 12. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://hkua.org/download/EAUsymposium/Ficarra_penile_cancer.pdf

Pristupljeno: 13. prosinca 2013.

•Internetska stranica:

http://www.cancersupportcommunity.org/MainMenu/About-Cancer/Types-of-Cancer/Penile

Pristupljeno: 14. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.uroweb.org/gls/pockets/serbian/Penile%20Cancer%202011%20pocket.pdf

Pristupljeno: 21. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.zdravstveni.com/rak_penisa.php

Pristupljeno: 21. prosinca 2013.

• Internetska stranica:

http://www.simptomi.rs/index.php/bolesti-m/17-tumori-i-maligne-bolesti/692-rak-karcionom-penisa-glansa-prepucijuma-maligni-planocelularni-metastaze-prognoza-prezivljavanje-simptomi-bolesti-uzrok-posledica-lecenja-beograd-srbija

Pristupljeno: 4. siječnja 2014.

• Internetska stranica:

http://www.mojezdravlje.net/Bolesti/175/bolesti-i-stanja-kod-muskaraca/Karcinom-penisa-Rak-penisa.aspx

Pristupljeno: 5. siječnja 2014.

• Internetska stranica:

http://www.stetoskop.info/Rak-penisa-Karcinom-penisa-972-c37-sickness.htm

Pristupljeno: 5. siječnja 2014.

• Janquera JC, Carnerio J. Osnove histologije - Udžbenik i atlas prema desetome američkom izdanju: Muški spolni sustav. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 446. str.

• Krmpotić J, Marušić A. Anatomija čovjeka: Unutrašnji muški spolni organi. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 363. str.

•Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P. Penile Cancer, international consultation on penile cancer. Santiago: Société Internationale d'Urologie; 2008. 1-193. str.

• Vidović M. Urologija, priručnik za medicinare: Penis. Zagreb: Školska knijga; 2008. 110. str.

• Wien, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell - Walsh urology tenth edition: Male genitalia. Philadelphia: Elsevier; 2011. 934-955. str.

20. Životopis

Rođen sam 24.10.1989. u Zadru. Osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju sam pohađao i završio u Zadru. U akademskoj godini 2008/2009. sam upisao Medicinski fakultet u Zagrebu.