

G. Pizzocaro, F. Algaba, S. Horenblas, E. Solsona,
S. Tana, H. Van Der Poel, N. Watkin

Uvod

U skorašnje vreme stopa izlečenja od carcinoma penisa je porasla do 80%, usled novih saznanja o ovoj bolesti, rane detekcije, tehnoloških dostignuća i specijalizovane terapije u renomiranim centrima. Ovi vidici imaju za cilj da obezbede urolozima novine u odlučivanju, dijagnozi i terapiji pacijenata sa karcinomom penisa.

U zapadnim zemljama, primarni karcinom penisa se retko javlja, sa ukupnom incidencijom manjom od 1 na 100000 muškaraca u Evropi i SAD. Međutim u nekim zemljama u razvoju stopa incidencije carcinoma penisa je mnogo veća, čineći maksimum od 10% malignih bolesti u Ugandi. Incidencija takođe varira u odnosu na rasnu, etničku pripadnost i geografsku lokaciju.

Socijalne, kulturalne navike, higijena i religiozni običaji, značajno doprinose faktorima rizika. Od pre nekoliko godina postoji jasno dokumentovana povezanost između humanog papiloma virusa (HPV) i skvamocelularnog carcinoma (SCC). Vakcinacija je dostupna mladim ženama protiv HPV, koji se smatra odgovornim za najveći broj slučajeva cervikalnog carcinoma.

Vakcinacija će biti razmotrena i kada su muškarci u pitanju na osnovu rezultata dobijenih vakcinacijom žena.

Klasifikacija i patologija

Nova 2009 TNM klasifikacija za karcinom penisa uključuje promenu kada je u pitanju T1 kategorija (Tabela 1). Ova klasifikacija zahteva dalju dopunu, kako bi se definisala T2 kategorija.

Tabela 1: 2009 TNM klasifikacija stadijuma

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 infiltriše subepitelno vezivno tkivo

T1a – bez limfovaskularne invazije, dobro ili srednje diferentovan (T1G1-2)

T1b – sa limfovaskularnom invazijom, slabo diferentovan/ne-diferentovan (T1 G3-4)

T2* – tumor infiltriše spongiozno telo/ kavernoza tela

T3 – tumor infiltriše uretru

T4 – tumor infiltriše okolne strukture

N – Regionalne limfne žlezde
Nx – ne može se utvrditi
N0 – bez palpabilnog i vidljivog uvećanja ingvinalnih lgl
N1 – palpabilana pokretana unilateralna ingvinalna lgl
N2 – palpabilni pokretni multipli ili bilateralni ingvinalni lgl
N3 – fiksirana ingvinalna masa ili pelvična limfadenopatija, unilateralna ili bilateralna
M- Udaljene metastaze
M0 – nema udaljenih metastaza
M1 – udaljene metastaze

Tabela 2: 2009 TNM patološka klasifikacija (zasnovana na biopsiji ili hirurškoj eksciziji)
pN- regionalne limfne žlezde
pNx – ne može se utvrditi
pN0 – bez metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
pN1 – intranodalna metastaza u jednoj ingvinalnoj lgl
pN2 – metastaze u multiplim ili bilateralnim ingvinalnim lgl
pN3 – metastaze u pelvičnim lgl, unilateralno ili bilateralno ili ekstranodalna ekstenzija regionalnih lgl
pM – udaljene metastaze

pM0 – bez udaljenih metastaza
pM1 – udaljene metastaze
G – histopatološki gradus
Gx – gradus se ne može utvrditi
G1 – dobro diferentovan
G2 – srednje diferentovan
G3 – 4 slabo diferentovan/ne diferentovan

Patologija

Skvamocelularni karcinom broji više od 95% slučajeva maligne bolesti penisa. U Tabeli 3 je prikazana lista premalignih lezija dok u tabeli 4 su prikazani različiti tipovi penilne skvamocelularne neoplazije.

Tabela 3: Premaligne lezije
Lezije sporadično udružene sa Skvamocelularnim karcinomom (SCC) penisa
<ul style="list-style-type: none"> • Kožni rog „cutaneus horn“ penisa • Bovenoidna papuloza penisa
Lezije sa srednjim rizikom
<ul style="list-style-type: none"> • Balonitis xeroticus obliterans (Lihen sklerosis et atrophicus)
Lezije sa visokim rizikom za nastanak SCC penisa
<ul style="list-style-type: none"> • Penilna intaepitelijalna neoplazma (carcinoma in situ) • Eritroplasia de Queyrat i Bovenova bolest

Tabela 4.: 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

- Superficialno širenje
- Nodularno ili vertikalni rast
- Verukozni

Sistem gradiranja

- Broder-ov sistem gradiranja
- Maiche scoring system

Dijagnoza

Tačna histološka dijagnoza i stadijum primarnog tumora i regionalnih žlezdi su preduslov za postavljanje odluke o tretmanu (Tabela5).

Biopsija

Potreba za histopatološkom verifikacijom zavisi od sledećih elemenata:

- Sumnja o tačnoj prirodi lezije
- Tretman limfnih žlezdi zasnovan na preoperativnom histopatološkom nalazu.

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

- Nema sumnje po pitanju dijagnoze
- Tretman limfnih žlezda je odložen nakon tretmana primarnog tumora i /ili histološkog ispitivanja „ sentinel node“ (prve žlezde u koje se širi maligna bolest).

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled suspektnog karcinoma penisa mora sadržati:

- Dimenzije penilne lezije ili suspektnog polja
- Tačnu lokaciju lezije
- Broj lezija
- Morfologiju lezije: papilarna, nodularna, ulcerozna ili ravna
- Odnos lezije sa ostalim strukturama: submukoza, tunika albuginea, uretra, spongiosno i kavernožno telo.
- Boja i granice lezije
- Dužina penisa

Imidžing tehnike

Fizikalni pregled je pouzdan u proceni infiltracije u kavernožno i spongiozno telo. Ako postoji sumnja u dubinu infiltracije ili proksimalne ekstenzije preporučuje se izvođenje magnetne rezonancije kod penisa u erekciji (± injekcija prostaglandina E1).

Tabela 5: Vodiči za dijagnozu karcinoma penisa	
	GR
Primarni tumor <ul style="list-style-type: none"> Fizikalni pregled, morfo zabeležiti morfološke i fizičke karakteristike lezija Citološka i/ili histološka dijagnoza 	C
Ingvinalne limfne žlezde <ul style="list-style-type: none"> Fizikalni pregled obe prepone, zabeležiti morfološke karakteristike nodusa – Ukoliko nodus nije palpabilan, DSNB je indikovano, ukoliko DSNB nije dostupan, preporučuje se ultrazvukom vođen FNAC – Ukoliko se nodus palpira, FNAC za citološku dijagnostiku 	C
Regionalne metastaze (ingvinalni ili lgl pelvisa) <ul style="list-style-type: none"> CT karlice/PET-CT su indikovani u pacijenata sa metastazama u ingvinalnim lgl 	C
Udaljene metastaze (pored ingvinalnih i pelvičnih lgl) <ul style="list-style-type: none"> PET-CT daje dokaze o udaljenim metastazama Ukoliko PET-CT nije dostupan, abdominalni CT i Rtg grudnog 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

CT-kompjuterizovana tomografija, DSNB-„dynamic sentinel“ biopsija, Gr-nivo značajnosti, FNAC-fina aspiraciona citologija iglom, PET-pozitron emisiona tomografija.

Lečenje

Primarni tumor i regionalni limfni čvorovi se obično tretiraju odvojeno (Tabela 6). Tačan stejdžing je ključan za adekvatan tretman. Limfadenektomija (LAD) je obavezna kod pacijenata sa dokazanim metastazama u ingvinalnim limfnim čvorovima.

Tabela 6: Vodiči za lečenje karcinoma penisa			
Primarni tumor	Kada je god to moguće treba razmotriti konzervativni tretman	LE	GR
Tis, Ta, T1a (G1, G2)	CO ₂ 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 diferentovane površne lezije (Tis, G1, Ta)	3	C
T1b (G3) i T2 (samo glans)	Glanssektomija, sa ili bez amputacijom ili rekonstrukcijom	2b	B
T2 (invazija korpusa)	Parcijalna amputacija	2b	B
T3 invazija uretre	Totalna amputacija sa perinealnom uretostomijom	2b	B

T4	Podobni pacijenti: neadjuvantna terapija praćenja operacijom kod onih koji su pokazali odgovor. Alternative: spoljašnje zračenje	3	C
Lokalni recidiv bolesti nakon konzervativne terapije	Spašavajuća operacija, koja se sastoji u poštudnoj operaciji penisa kada su u pitanju mali recidivi	3	C
	Veliki recidiv: bilo koji oblik amputacije	2b	B
Radioterapija	Prezervirajuće opcija u selektovanih pacijenata sa T1-2 glansa ili koronalnog sulkusa, lezije < 4 cm	2b	B
Hemioterapija	Neoadjuvantna, pre operacije	3	C
	Palijacija u uznapredovaloj ili metastatskoj bolesti	3	C

CO₂ – ugljen dioksid, Nd:YAG- „neodymium: yttrium-aluminum-garnet“

Tabela 7: Vodiči za lečenje regionalne limfadenopatije kod karcinoma penisa			
Regionalne limfne žlezde	Lečenje regionalnih limfnih žlezda je ključno u tretmanu karcinoma penisa	LE	GR
Ne-palpabilne ingvinalne lgl	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
Palpabilne ingvinalne lgl	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: modifikovani LAD mora uključiti centralnu zonu i obe gornje Daseler-ove zone)		

Pelvične lgl	Pelvični LAD u slučaju: ekstranodalnih metastaza, > od dve pozitivne ingvinalne lgl, involvirana Cloquet lgl	2a	B
	Unilateralni pelvični LAD u slučaju unilateralnih lgl metastaza sa proširenom ingvinalnom incizijom	2a	B
	Bilateralni pelvični LAD kod bilateralnih lgl metastaza	2a	B
Adjuvantna hemioterapija	U pacijenata sa >1 intranodalne metastaze (pN2, pN3) nakon radikalne LAD, adjuvantna terapija poboljšava preživljavanje (3 ciklusa cisplatina, fluorouracil [PF])	2b	B
Pacijenti sa fiksiranim ili relapsom u lgl	Neo-adjuvantna terapija se obavezno preporučuje za pacijente sa neresektabilnim ili ponovljenim metastazama u lgl	2a	B
	Taksani poboljšavaju efikasnost standardne PF hemioterapije (ili karboplatine)		

Radioterapija	Kurativna radioterapija može se primeniti kod primarnih tumora glansa ili sulkusa penisa < 4 cm, ili kao palijacija	2a	B
	Profilaktička radioterapija u klinički N0 pacijenata nije indikovana	2a	B

LAD – limfadektomija, FNAC – fina aspiraciona biopsija iglom, DNSB – „dynamic sentinel node“ biopsija

Praćenje

Cilj praćenja je detekcija lokalnog i/ili regionalnog recidiva u ranom izlečivom stadijumu. Udaljene metastaze su fatalne. Stratifikacija rizika za recidiv bolesti je korisna. Tradicionalne metode praćenja su inspekcija i fizikalni pregled. Moderan ultrazvuk ili PET-CT su korisni. Intervali praćenja i strategije za pacijente sa karcinomom penisa zavise od inicijalnog tretmana primarne lezije i regionalnih limfnih čvorova (Tabela 7). Oko 92% svih recidiva se dešava tokom 5 godina i oni mogu biti neo pojava. Praćenje može da se završi nakon 5 godina kod obučanih i motivisanih pacijenata, koji su navikli da se samopregledaju.

Tabela 8: Kontrolni pregledi kod karcinoma penisa – praćenje

	Intervali praćenja	
	1 i 2 godina	3, 4 i 5 godina
<i>Preporuke za praćenje primarnog tumora</i>		
Tretman prezervacije penisa	3 meseca	6 meseci
Amputacija	6 meseci	Godinu dana
<i>Preporuke za praćenje ingvinalne limfadenopatije</i>		
„Čekati i posmatrati“	3 meseca	6 meseci
pN0	6 meseci	Godinu dana
pN+	3 meseca	6 meseci

Ispitivanja i pretrage	Maksimalna dužina praćenja	GR
Regularni fizikalni i samo-pregled	5 godine	C
Regularni fizikalni i samo-pregled	5 godine	C
Regularni fizikalni i samo-pregled	5 godine	C
Regularni fizikalni i samo-pregled	5 godine	C
Regularni fizikalni i samo-pregled, ultrazvuk sa FNAB	5 godine	C
Regularni fizikalni i samo-pregled, ultrazvuk sa FNAB	5 godine	C

Kvalitet života

Danas se blizu 80% pacijenata sa karcinomom penisa može izlečiti. Što više ljudi doživi dugogodišnje preživljavanje nakon karcinoma uočava se pojačana pojava seksualne funkcije i infertiliteta kao negativna konsekvenca. Poštedna hirurgija penisa omogućava bolji kvalitet života za razliku od totalne amputacije penisa i mora biti razmatrana kad god je to moguće. Psihološka podrška ovim pacijentima je neophodna.