

Рекомендации по раку полового члена

O.W. Hakenberg (председатель), E. Comérat, S. Minhas, A. Necchi,
C. Protzel, N. Watkin

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: М.И. Волкова

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	История публикаций	4
1.2.	Конфликт интересов	4
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	4
2.1.	Литература	5
3.	ОПИСАНИЕ РПЧ	5
4.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
4.1.	Литература	6
5.	ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА	7
5.1.	Литература	8
6.	КЛАССИФИКАЦИЯ TNM И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	9
6.1.	Классификация TNM	9
6.2.	Патоморфология	10
6.2.1.	Биопсия полового члена	13
6.2.1.	Литература	14
7.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	15
7.1.	Первичный очаг	16
7.2.	Регионарные ЛУ	16
7.2.1.	Непальпируемые ЛУ	16
7.2.3.	Пальпируемые ЛУ	16
7.3.	Отдаленные метастазы	16
7.5.	Литература	17
8.	ЛЕЧЕНИЕ	18
8.1.	Первичная опухоль	18
8.1.1.	Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома <i>in situ</i>)	18
8.1.2.	Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория T _a /T _{1a})	19
8.1.2.1.	Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения	19
8.1.2.2.	Вводы по результатам методов хирургического лечения	20
8.1.2.3.	Результаты лучевой терапии при РПЧ стадии T ₁ и T ₂	20
8.1.3.	Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T ₂)	21
8.1.4.	Лечение рака с инвазией пещеристого тела и/или уретры (категории T ₂ и T ₃)	21
8.1.5.	Лечение местно-распространенного рака с инвазией прилежащих структур (категории T ₃ и T ₄)	21
8.1.6.	Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения	22
8.1.7.	Рекомендации по лечебной тактике при РПЧ в зависимости от стадии (табл. 8.2).	22
8.1.8.	Литература	23
8.2.	Регионарные ЛУ25	
8.2.1.	Клинически неизмененные паховые ЛУ (cN ₀)	25
8.2.1.1.	Наблюдение	26
8.2.1.2.	Инвазивное стадирование лимфоузлов	26

8.2.2.	Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)	26
8.2.2.1.	Радикальная паховая лимфодиссекция	27
8.2.2.2.	Тазовая лимфодиссекция	27
8.2.2.3.	Адъювантное лечение	28
8.2.3.	Фиксированные ЛУ (cN3)	28
8.2.4.	Рецидив поражения лимфоузлов	28
8.2.5.	Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива	28
8.2.7.	Литература	29
8.3.	Химиотерапия	32
8.3.1.	Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением ЛУ после радикальной паховой лимфодиссекции	32
8.3.2.	Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными ЛУ или регионарным рецидивом	32
8.3.3.	Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке	33
8.3.4.	Интраартериальная химиотерапия	33
8.3.5.	Таргетная терапия	33
8.3.6.	Литература	34
9.	НАБЛЮДЕНИЕ	35
9.1.	Когда и как наблюдать	36
9.3.	Регионарные рецидивы	36
9.5.	Литература	37
10.	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ	37
10.1.	Последствия лечения РПЧ	37
10.1.1.	Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения РПЧ	37
10.1.2.	Сексуальная активность после реконструкции головки	37
10.1.3.	Сексуальная активность после удаления головки	37
10.1.4.	Сексуальная функция после резекции полового члена	38
10.1.5.	Качество жизни после резекции полового члена	38
10.2.	Операции по тотальному восстановлению полового члена	38
10.3.	Специализированная помощь	38
10.4.	Литература	38
11.	СОКРАЩЕНИЯ	40

1. ВВЕДЕНИЕ

Группа по изучению рака полового члена (РПЧ) Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) подготовила это руководство в помощь специалистам в выборе тактики лечения при РПЧ. Его цель — обеспечить врачей детальной современной информацией, основанной на последних достижениях в понимании и лечении плоскоклеточного РПЧ. Однако следует особо подчеркнуть, что данное руководство дает обновленный, но еще не стандартизированный общий подход к ведению больных, и данные рекомендации не обладают юридической силой.

1.1. История публикаций

Впервые «Клинические рекомендации по лечению РПЧ» были опубликованы в 2000 г. с последующими полными обновлениями в 2001, 2004 и 2009 гг. В 2010 г. было проведено ограниченное обновление. Данные рекомендации представляют собой полное обновление текста от 2009 г. Ряд научных публикаций были опубликованы в научном журнале ЕАУ, Европейской урологии [1–30]. Литературный поиск включал публикации с августа 2008 г. по ноябрь 2013 г. Поводом для полного обновления через четыре года стало увеличение числа исследований по раку полового члена и изменения в тактике лечения с 2009 г. Перед публикацией настоящий документ прошел слепое рецензирование.

1.2. Конфликт интересов

Группа экспертов предоставила информацию о возможном конфликте интересов, которую можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.

2. МЕТОДОЛОГИЯ

Систематический поиск литературы по тематике РПЧ осуществлялся всеми участниками рабочей группы ЕАУ по изучению РПЧ в период с августа 2008 по ноябрь 2013 г. С самого начала проекта за каждым участником была закреплена 1 или 2 темы в соответствии с его квалификацией. Каждый участник работал в команде с другим участником рабочей группы, выступающим в качестве рецензента по данной тематике. Рабочая группа экспертов приняла решение исключить редкие формы заболевания и ограничиться только руководством по плоскоклеточному раку. С тех пор как в последние 3 года стали доступны новые публикации, результатом их прочтения и анализа стало появление в 2008 г. первого чернового варианта для обсуждения. Этот документ был доработан и обновлен группой экспертов и опубликован в сборнике «Клинических рекомендаций» ЕАУ и представлен в кратком (карманном) варианте на ежегодном Конгрессе ЕАУ в Стокгольме, Швеция. При подготовке издания 2010 г. результаты обновленного поиска, охватывающего период с декабря 2008 по декабрь 2009 г., осуществленного группой экспертов с целью последующей публикации данных результатов [1], были дополнены литературой, изданной по март 2010 г. включительно.

На сегодняшний день информация по лечению РПЧ для врачей, опубликованная Национальным институтом рака США (Bethesda, MD, USA) [2], остается единственным основанным на клинических данных и рецензированным специалистами документом. Не было опубликовано данных ни одного рандомизированного исследования или мета-анализа по обсуждаемой теме.

Работы, на которые имеются ссылки в тексте, представлены в соответствии с уровнем их научной достоверности (табл. 1.1), а рекомендации — согласно уровням рекомендаций Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1.2) [3]. Цель градации рекомендаций заключается в обеспечении прозрачности между предлагаемыми рекомендациями и данными, приводимыми в их поддержку. В условиях недостаточного количества рандомизированных исследований уровни доказательности данных и степени рекомендаций, приводимые в данном документе, являются низкими.

Для тех, кто хочет проконсультироваться в режиме онлайн, на специальном сайте (<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>) размещен список литературы.

Таблица 1.1. Уровни доказательности* (начало)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования

Таблица 1.1. Уровни доказательности* (окончание)

2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов.

*По Sackett и соавт. [1] с изменениями.

Таблица 1.2. Степень рекомендаций*

Степень	Основание рекомендаций
A	Требует не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
B	Требует наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
C	Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

*По Sackett и соавт. [1] с изменениями.

2.1. Литература

1. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsona E, Tana S, van der Poel H, Watkin NA. Eur Urol 2010 Feb 4. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163910>
2. National Cancer Institute. Penile Cancer Treatment (PDQ). Health Professional Version. US National Institutes of Health, 2008, p. 1–13.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/healthprofessional/allpages>
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date February 2009]

3. ОПИСАНИЕ РПЧ

РПЧ представлен преимущественно плоскоклеточным типом, хотя также есть другие гистологические варианты (см. главу 6, табл. 6.3). Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена. При этом выделяют несколько гистологических подтипов плоскоклеточного рака. РПЧ имеет сходные патоморфологические характеристики с плоскоклеточным раком ротоглотки, женских половых органов (шейки матки, влагалища и вульвы) и анального отверстия, и считается, что клиническое течение этих опухолей также схожее.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В западных странах РПЧ является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [1, 2]. Однако в Европе наблюдаются значительные различия в уровне заболеваемости (рис. 4. 1), с показателем более 1,0 на 100 000 [3]. В Северной Америке заболеваемость также зависит от расовой и этнической принадлежности [1]: наибольший уровень заболеваемости РПЧ выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют жители Аляски и ко-

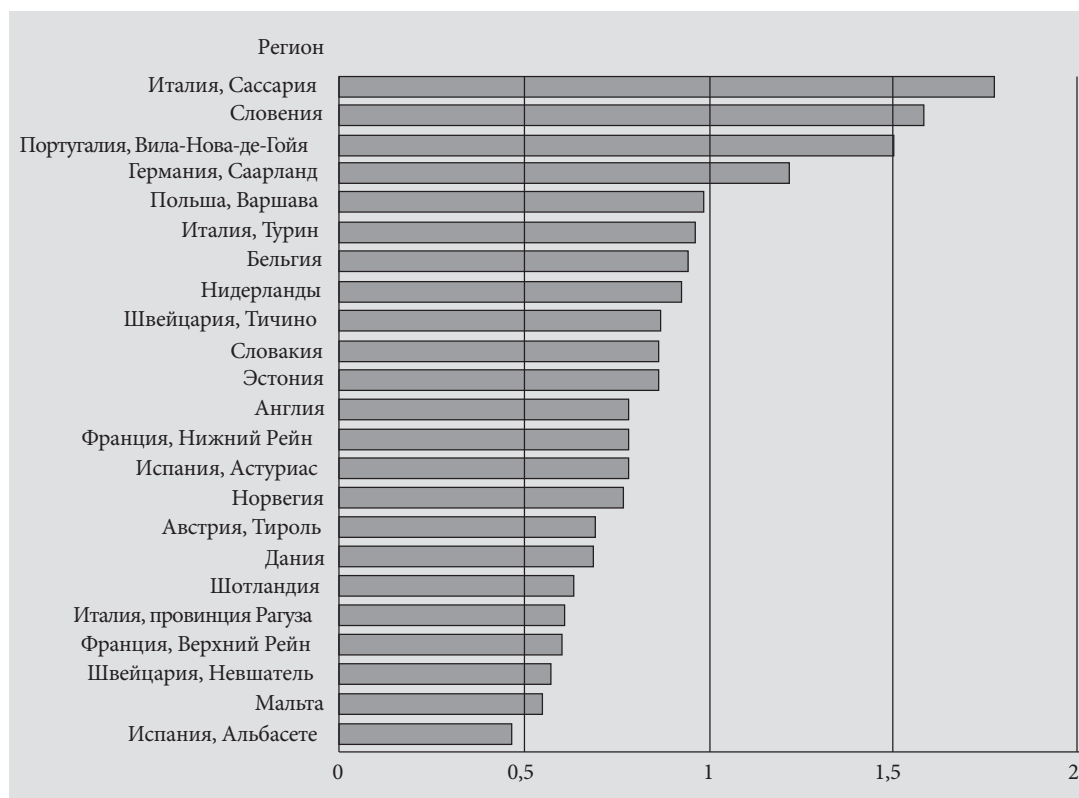
ренные американские индейцы (0,77 на 100 000), афроамериканцы (0,62 на 100 000) и белые мужчины (0,51 на 100 000).

В отличие от развитых западных стран, в некоторых регионах мира, таких как Южная Америка, Юго-Восточная Азия и страны Африки, заболеваемость РПЧ намного выше и может составлять 1–2% всех злокачественных новообразований у мужчин [3]. Заболеваемость РПЧ выше в странах с высокой распространенностью вируса папилломы человека [1]. Стандартизированная заболеваемость составляет 0,7–3,0 на 100 000 населения в Индии, 8,3 на 100 000 в Бразилии. Еще выше заболеваемость в Уганде, где РПЧ является наиболее часто выявляемой формой рака у мужчин [3, 4]. Многие данные по РПЧ получены из исследований в странах с высокой распространенностью заболевания.

Заболеваемость РПЧ связана с распространенностью ВПЧ в популяции, и этим могут объясняться различия в показателях, поскольку распространенность ВПЧ по всему миру значительно отличается. Есть также различия между странами Европы, хотя они менее выражены (см. рис. 4.1). Примерно 1/3 случаев РПЧ связано с канцерогенным влиянием ВПЧ. При этом отсутствуют данные о корреляции между РПЧ и ВИЧ или СПИДом.

В США уровень общей заболеваемости уменьшился с 0,84 на 100 000 в 1973–1982 гг. до 0,69 на 100 000 в 1983–1992 гг., с последующим снижением до 0,58 на 100 000 в 1993–2002 гг. [1]. В европейских странах уровень заболеваемости с 1980-х гг. был стабильным [2]. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости в Дании [5] и Великобритании. В продольном исследовании, проведенном в Великобритании, подтверждено увеличение заболеваемости на 21% за период с 1979 по 2009 г. [6].

Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом [2], с максимальными показателями в 60–70 лет. Тем не менее описаны случаи развития болезни у молодых людей [7].



Адаптировано из [3]

Рис. 4.1. Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе (общие мировые показатели)

4.1. Литература

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary penile cancer. *Urol Oncol* 2007;25(5):361–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826651>

2. ENCR (European Network of Cancer Registries). Eurocim version 4.0. European incidence database V2.2 (1999). Lyon, France: IARC, 2001.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications. No. 155. Lyon, France: IARC, 2002.
<http://www.iarc.fr/en/Publications/PDFs-online/Cancer-Epidemiology/IARC-Scientific-PublicationNo.-155>
4. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5(4):240–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050955>

5. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА

На основании поиска публикаций за 1966–2000 гг. выявлены факторы риска развития РПЧ [1]. Значимые факторы риска [относительный риск (ОР) >10], выявленные в исследованиях «случай–контроль» (уровень доказательности 2a), приводятся в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Известные этиологические и эпидемиологические факторы риска развития РПЧ

Фактор риска	Значимость
Фимоз	ОР 11–16 по сравнению с отсутствием фимоза
Хронические воспалительные заболевания (баланопостит, связанный с фимозом). Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)	Риск [4]
Лечение различных кожных заболеваний, например псориаза с использованием споралена и фототерапии (ультрафиолет А)	Повышение риска в 9,51 раза после более 250 сеансов
Курение	Пятикратное повышение риска (95% ДИ: 2,0–10,1) по сравнению с некурящими [2, 3, 6]
ВПЧ и остроконечные кондиломы	22,4% при веррукозном плоскоклеточном раке [7]. 36–66,3% при бородавчато-базалоидном раке
Сельская зона, низкий социально-экономический статус, отсутствие семьи	[9-12]
Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни	Троекратное (пятикратное) повышение риска РПЧ [2, 3, 13]

- ВПЧ представляет собой важный фактор риска развития РПЧ. Наличие ДНК ВПЧ выявлено в 70–100% случаев интраэпителиальной неоплазии и 30–40% случаев инвазивного РПЧ (УД 2a). ВПЧ играет важную роль в онкогенезе посредством взаимодействия с онкогенами и опухоль-супрессорными генами (P53, Rb) [14]. Частота наличия ВПЧ различается между гистологическими подтипами РПЧ. Это свидетельствует о том, что ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе некоторых вариантов РПЧ, но при этом другие варианты с ним не связаны [7]. Эти результаты соответствуют более высокой заболеваемости РПЧ в странах с высокой распространенностью ВПЧ. Чаще всего при РПЧ выявляются 16 и 18 подтипы ВПЧ [15]. Риск РПЧ повышен у больных с остроконечными кондиломами [16] (УД 2b).
- Неизвестно, отличается ли прогноз при ВПЧ-ассоциированном и ВПЧ-неассоциированном РПЧ. В одном исследовании показана статистически значимо более высокая пятилетняя канцер-специфическая выживаемость у больных с ВПЧ-положительным раком по сравнению с ВПЧ-отрицательным раком (93 и 78%) [17], хотя в другом исследовании не было выявлено различий в частоте поражения лимфоузлов и 10-летней выживаемости [18].
- Рак шейки матки у женщин не увеличивает риск развития РПЧ у их партнеров, кроме связи с распространенностью ВПЧ [19, 20]. Также не увеличивает и риск развития рака шей-

ки матки у женщин наличие РПЧ у их партнеров. В настоящее время нет рекомендаций по проведению вакцинации против ВПЧ у мальчиков в связи с различным характером риска развития РПЧ и анального рака, связанных с ВПЧ. Кроме того, необходимо оценить эпидемиологическое влияние вакцинации и ее применимость у девочек, прежде чем можно будет дать какие-либо рекомендации [21, 22].

- Фимоз строго коррелировал с развитием инвазивного РПЧ [3, 9, 23, 24], возможно из-за наличия хронической инфекции, хотя роль смегмы как канцерогена исключена [23]. Другим фактором риска, выявленным в эпидемиологических исследованиях, было курение, которое повышало риск развития заболевания в 4,5 раза (95% ДИ 2–10,1) [24]. Распространенность ксеротического баланита у пациентов с РПЧ относительно высока, но он не коррелирует с неблагоприятными морфологическими характеристиками, включая карциному *in situ*.

Другие эпидемиологические факторы, связанные с РПЧ, включают низкий социально-экономический статус и низкий уровень образования [9].

Обрезание в неонатальном возрасте снижает частоту РПЧ в странах, где эта операция проводится на рутинной основе. Наименьшая распространенность РПЧ описана в Израиле среди иудеев (0,3/100 000 в год). Медицинское обрезание во взрослом возрасте не влияет на частоту РПЧ. При обсуждении протективного эффекта обрезания в неонатальном периоде необходимо учитывать, что оно позволяет убрать около 50% ткани, из которой развивается рак. Протективное влияние обрезания против РПЧ (ОР 0,41), которое не относится к карциноме *in situ* (ОР 1,0) намного слабее при включении в анализ только мужчин без наличия фимоза в анамнезе (ОР 0,79, 95% ДИ 0,29–2 [3]).

5.1. Литература

1. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;(205):189-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896>
2. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst 1993 Jan;85(1):19-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060>
3. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control 2001 Apr;12(3):267-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>
4. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012 May;(26 Suppl 3):22-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512677>
5. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol 2012;66(4): 553-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264671>
6. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol 1992 Jan;135(2):180-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142>
7. Stankiewicz E, Kudahetti SC, Prowse DM, et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. Mod Pathol 2009 Sep;22:1160-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901>
8. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control 2009 May;20(4):449-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746>
9. Koifman L, Vides AJ, Koifman N, et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. Int Braz J Urol 2011 Mar-Apr;37(2):231-40;discussion 240-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557840>
10. Thuret R, Sun M, Budaus L, et al. A population-based analysis of the effect of marital status on overall and cancer-specific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Cancer Causes Control 2013 Jan;24(1):71-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109172>

11. McIntyre M, Weiss A, Wahlquist A, et al. Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. *Can J Urol* 2011 Feb;18(1):5524-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333043>
12. Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 2008 Nov;113(10 Suppl): 2910-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980274>
13. Ulf-Møller CJ, Simonsen J, Frisch M. Marriage, cohabitation and incidence trends of invasive penile squamous cell carcinoma in Denmark 1978-2010. *Int J Cancer* 2013 Sep;133(5):1173-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404289>
14. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007 May;8(5):420-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>
15. Muñoz N, Castelisague X, de Gonzalez AB, et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006 Aug;24(Suppl 3):S3/1-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995>
16. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006 Aug;119(4):888-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590>
17. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006 Sep;119(5):1078-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278>
18. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 Jun;15;91(12):5-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520>
19. Philippou P, Shabbir M, Ralph DJ, et al. Genital lichen sclerosis/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int* 2013 May;111(6):970-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356463>
20. D'Hauwers KW, Depuydt CE, Bogers JJ, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosis and penile cancer: a study in Belgium. *Vaccine* 2012 Oct;30(46):6573-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939906>
21. Newman PA, Logie CH, Doukas N, et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89(7):568-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828943>
22. Fisher H, Trotter CL, Audrey S, et al. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2013;42(3):896-908.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620381>
23. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 Oct;20(9):1046-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256>
24. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005 Sep;116(4):606-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>

6. КЛАССИФИКАЦИЯ ТНМ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

6.1. Классификация ТНМ

В новой классификации РПЧ 2009 г. [1] категория Т1 разделена на две прогностически различных группы риска в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии и степени злокачественности (табл. 6.1). Кроме того, необходимо разделение категории Т2 в зависимости от инвазии только в губчатое тело, или с наличием инвазии как губчатого, так и кавернозных тел, поскольку показано, что в первом случае прогноз намного лучше [2, 3]. Важно, что классификация ТНМ 2009 г. определяет любое поражение паховых лимфоузлов с экстранодальным распространением как стадию рN3, учитывая его значительное неблагоприятное влияние на прогноз [1].

Поражение забрюшинных лимфоузлов классифицируется как поражение не регионарных, а отдаленных лимфоузлов, соответствующих клиническому течению заболевания.

Таблица 6.1. Клиническая и морфологическая классификация TNM РПЧ 2009 г. [1]

Клиническая классификация	
T – первичная опухоль	
Tx	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	первичная опухоль не определяется
Tis	карцинома <i>in situ</i>
Ta	неинвазивная карцинома
T1	опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань
T1a	опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань без признаков лимфоваскулярной инвазии и не является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G1–2)
T1b	опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань с лимфоваскулярной инвазией либо является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G3–4)
T2	опухоль врастает в губчатое и/или кавернозное тело
T3	опухоль прорастает в уретру
T4	опухоль распространяется на другие окружающие структуры
N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)	
Nx	недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
N0	нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых ЛУ
N1	имеется подвижный пальпируемый паховый ЛУ с одной стороны
N2	имеются множественные или двусторонние подвижные пальпируемые паховые ЛУ
N3	неподвижный конгломерат паховых ЛУ или увеличение тазовых ЛУ, одностороннее или двустороннее
M – отдаленные метастазы	
M0	нет признаков наличия отдаленных метастазов
M1	имеются отдаленные метастазы
Патоморфологическая классификация TNM РПЧ 2009 г.	
Патоморфологические категории T соответствуют клиническим категориям T. Категории pN основываются на данных биопсии или лимфодиссекции	
pN – регионарные ЛУ	
pNx	недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ
pN0	нет метастазов в регионарных ЛУ
pN1	интранодальный метастаз (без выхода за капсулу ЛУ) в одном паховом ЛУ
pN2	множественное или двустороннее поражение паховых ЛУ
pN3	метастаз в одном или нескольких тазовых ЛУ с одной или обеих сторон либо экстранодальное распространение метастаза пахового ЛУ
pM – отдаленные метастазы	
pM0	нет отдаленных метастазов
pM1	наличие отдаленных метастазов
G – гистологическая градация	
Gx	недостаточно данных для оценки гистологической дифференцировки
G1	высокодифференцированная опухоль
G2	умеренно дифференцированная опухоль
G3–4	низкодифференцированная или недифференцированная опухоль

6.2. Патоморфология

Плоскоклеточный рак составляет более 95% случаев злокачественных опухолей полового члена. Неизвестно, насколько часто предраковые заболевания предшествуют развитию плоскоклеточного рака (табл. 6.2) [4–7]. Хотя плоскоклеточный рак — самый частый тип РПЧ, описаны различные гистологические типы и формы роста с разной агрессивностью и связью с ВПЧ (см. табл. 6.2 и 6.3) [8–10].

Некоторые варианты первичного РПЧ, которые описаны к настоящему времени, не включены в классификацию ВОЗ (псевдогиперпластическая, веретенообразная, псевдогландулярная, бородавчато-базалоидная карциномы).

Существуют различные смешанные типы РПЧ, из которых наиболее часто встречается бородавчато-базалоидный тип (50–60%). Другие комбинации включают преимущественно верру-

козный (гибридный), преимущественно бородавчатый или преимущественно папиллярный рак, а также более редкие сочетания.

Другие злокачественные образования полового члена, не связанные с плоскоклеточным раком, включают меланомы, мезенхимальные опухоли, лимфомы и вторичные опухоли (метастазы). Они встречаются намного реже плоскоклеточного РПЧ. Также описана агрессивная саркома различных типов. Метастазы в половой член чаще встречаются при раке простаты или толстой кишки.

Таблица 6.2. Предраковые заболевания полового члена

<p>Заболевания, спорадически приводящие к развитию РПЧ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кожный рог полового члена • Бовеноидный папулез полового члена • Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)
<p>Заболевания, ассоциированные с высоким риском развития плоскоклеточного рака (до трети случаев трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенильная интраэпителиальная неоплазия III степени • Гигантская кондилома (Бушке–Левенштейна) • Эритроплазия Кейра • Болезнь Боуэна • Болезнь Педжета (интрадермальный невус)

Таблица 6.3. Гистологические подтипы РПЧ, их частота и прогноз

Подтип	Частота, % случаев	Прогноз
Классический плоскоклеточный рак	48–65	Зависит от локализации, стадии и степени злокачественности
Базалоидный	4–10	Плохой прогноз, часто раннее поражение паховых лимфоузлов [11]
Бородавчатый	7–10	Хороший прогноз, редко метастазирует
Веррукозный	3–8	Хороший прогноз, не метастазирует
Папиллярный	5–15	Хороший прогноз, редко метастазирует
Саркоматоидный	1–3	Очень плохой прогноз, ранние сосудистые метастазы
Смешанный	9–10	Гетерогенная группа
*Псевдогиперпластический	< 1	Крайняя плоть, связан с ксеротическим баланитом, хороший прогноз, метастазы не описаны
Веретеночклеточный	< 1	Вариант веррукозной карциномы, хороший прогноз, метастазы не описаны
Псевдогландулярный	< 1	Карцинома высокой степени злокачественности, рано метастазирует, плохой прогноз
Бородавчато-базалоидный	9–14	Плохой прогноз, высокий потенциал к метастазированию [12] (выше, чем при бородавчатом типе; ниже, чем при базалоидном типе)
Аденосквамозный	< 1	Центральная и перимеатальная часть головки, карцинома высокой степени злокачественности, высокий потенциал к метастазированию, но низкая смертность
Мукоэпидермоидный	< 1	Высокая агрессивность, плохой прогноз
Светлоклеточный вариант РПЧ	1–2	Крайне редкий вариант, связан с ВПЧ, агрессивный, рано метастазирует, плохой прогноз, зависит от локализации, часто поражает лимфоузлы [13]

Подготовка препарата

Срезы ткани определяют точность гистологического исследования. Небольшие опухоли должны быть полностью включены в препарат, а более крупные образования следует разделять на 3–4 блока. Лимфоузлы необходимо полностью включать в препарат для исключения наличия микрометастазов. Также следует полностью включать хирургические края.

Морфологическое заключение

Оно должно включать анатомическую локализацию первичной опухоли, гистологический тип/подтип, степень злокачественности, наличие периауретральной инвазии, глубину инвазии, сосудистую инвазию (венозную/лимфатическую), нерегулярный рост и сторону инвазии, наличие инвазии уретры, инвазии в губчатое/кавернозные тела и состояние хирургического края.

Определение степени злокачественности

Степень злокачественности опухоли включена в классификацию TNM из-за своей прогностической значимости. Тем не менее показано, что градирование РПЧ по классификации Бродера, которая больше не используется, а также по классификации ВОЗ зависит в большой степени от морфолога. Рекомендации по градированию по системе pTNM представлены в табл. 6.1.

Морфологические прогностические факторы

Карцинома, ограниченная крайней плотью, имеет более хороший прогноз и низкий риск развития регионарных метастазов [15]. Перинеуральная инвазия и гистологическая степень злокачественности — очень сильные прогностические факторы неблагоприятного прогноза и канцер-специфической смертности [16].

Степень злокачественности опухоли — прогностический фактор развития метастазов, но в гетерогенных опухолях ее определение может быть затруднительным. Лимфатическая инвазия также представляет собой независимый прогностический фактор развития метастазов. При распространённом процессе часто наблюдаются венозные эмболы.

Типы плоскоклеточного рака, которые имеют наилучший прогноз, включают веррукозный, папиллярный, бородавчатый, псевдогиперпластический и спиналиому. Эти варианты плоскоклеточного РПЧ склонны к местной инвазии, редко метастазируют и связаны с очень низким риском смерти от рака. Варианты плоскоклеточного РПЧ высокого риска включают базалоидный, аденоквамозный и плохо дифференцированный тип. Наряду с местным деструктивным ростом такие опухоли обладают склонностью к раннему метастазированию, с высокими показателями смертности. Группа промежуточного риска включает обычный плоскоклеточный рак, смешанные формы и плеоморфную форму бородавчатой карциномы.

Опухоли стадии pT3 прорастают дистальный (гландулярный) отдел уретры (наблюдается в 25% случаев) и не коррелируют с неблагоприятным прогнозом [17]. Тем не менее инвазия более проксимальных отделов уретры, которые также относят к стадии pT3, связана с высокой агрессивностью РПЧ и плохим прогнозом (гистологические типы представлены в табл. 6.3).

Определение инвазии в губчатое и кавернозное тело в одну группу pT2 клинически проблематично, поскольку в этих группах сильно различается прогноз. Rees и соавт. [2] оценивали 72 пациентов с РПЧ стадии pT2; у больных с прорастанием белочной оболочки или кавернозных тел по сравнению с инвазией только головки были выше показатели местного рецидива (35 и 17%) и смертности (30 и 21%) (средний период наблюдения 3 года, УД 2b). Авторы предложили относить к стадии T2a прорастание губчатого тела, а к стадии T2b — инвазию белочной оболочки или кавернозного тела.

В ретроспективном анализе историй болезни 513 мужчин, которым проводилось лечение с 1956 по 2006 г., также выявлено статистически значимое различие [3].

Отдаленная выживаемость у пациентов с РПЧ стадии T2 и T3 статистически значимо не отличается от показателей у больных РПЧ стадии N1 и N2 (по классификации 1987— TNM 2002 г.) [3] (УД 2a).

Разработано две номограммы, которые можно использовать для определения прогноза РПЧ, но, как это характерно для данного заболевания, они основаны на небольшом числе больных. Solsona и соавт. Провели проспективную валидацию номограммы и обнаружили, что опухоли стадии pT1G1 относятся к группе низкого риска по канцер-специфической смертности, а опухоли pT2/3 G2/3 — к группе высокого риска, в то время как остальные опухоли имеют промежуточный риск. Метастазы в лимфоузлы выявляются в 0; 33 и 83% опухолей низкого, промежуточного и высокого риска соответственно [18]. Схожие результаты получены Hungerhuber и соавт., которые рекомендовали выполнение профилактической лимфодиссекции при опухолях высокого риска [19]. Chaux и соавт. предложили «прогностический индекс» на основании данных 193 пациентов, включающий несколько морфологических критериев, таких как степень злокачественности, глубина инвазии и перинеуральная инвазия. Авторы составили балльную систему, которую можно использовать для прогнозирования вероятности поражения паховых лимфоузлов и пятилетней выживаемости [20]. При низких показателях вероятность пятилетней выживаемости составляет 95%, при промежуточных — 65%, при высоких — 45%.

РПЧ и ВПЧ

В 1990-х гг. была показана корреляция между РПЧ и ВПЧ, и она отличается для различных гистологических подтипов рака. Высокая частота ВПЧ выявляется при базалоидном (76%), смешанном бородавчато-базалоидном (82%) и бородавчатом плоскоклеточном РПЧ (39%). Веррукозный и папиллярный плоскоклеточный виды рака относятся к ВПЧ-позитивным. При плоскоклеточном РПЧ чаще всего выявляется РПЧ 16-го типа (72%), 6-го типа (9%) и 18-го типа (6%).

В целом ВПЧ выявляется примерно в трети случаев плоскоклеточного РПЧ. У пациентов с ВПЧ диагностируются различные типы инфекции.

Молекулярная биология

К настоящему времени получено немного данных по корреляции между хромосомными нарушениями при плоскоклеточном РПЧ, биологическим поведением опухоли и результатами лечения [21]. Изменение числа копий ДНК при плоскоклеточном РПЧ встречается с такой же частотой, как и при плоскоклеточных видах рака других локализаций. Более низкое число копий и изменение числа при плоскоклеточном РПЧ коррелирует с неудовлетворительной выживаемостью. Изменения в локусе 8q24 играют важную роль и также участвуют в канцерогенезе других опухолей, например рака простаты [22, 23]. При инвазивном РПЧ наблюдается теломеразная активность [24]. Некоторые авторы показали, что изменение анеуплоидии зависит от степени злокачественности опухоли [25].

Также описаны эпигенетические изменения, касающиеся характера метилирования островков CpG в гене CDKN2A.

CDKN2A кодирует два опухоль-супрессорных протеина (p16INK4A и p14ARF), которые контролируют клеточный рост через сигнальные пути Rb и p53. По данным Poetsch и соавт., в 62% инвазивного плоскоклеточного РПЧ наблюдается потеря аллеля p16, а в 42% — гиперметилирование промотора. В опухолях, иммуногистохимически отрицательных на p16, гиперметилирование и/или LOH в области локуса p16INK4A. В этом исследовании отсутствие p16 коррелировало с наличием метастазов в лимфоузлы, а в другом исследовании — с прогнозом [26]. При РПЧ часто встречается потеря аллеля гена p53 (42%) [27], а экспрессия p53 связана с неблагоприятным прогнозом [28]. Другим фактором, влияющим на развитие метастазов в лимфоузлы, считается метастаз-супрессорный протеин KAI1/CD82, пониженная экспрессия которого повышает риск регионарных метастазов [29].

6.2.1. Биопсия полового члена

Зачастую диагноз РПЧ не вызывает сомнений, но в редких случаях воспалительные заболевания полового члена, не связанные с плоскоклеточным раком, могут затруднять диагностику. В связи с этим до проведения любого вида локального лечения необходимо провести верификацию путем биопсии.

В случаях, когда планируется радикальное лечение, до продолжения хирургического вмешательства можно выполнить исследование замороженных срезов с целью подтверждения диагноза. Во всех случаях, когда клинический диагноз неоднозначен и/или когда планируется нехирургическое лечение, обязательно проведение гистологической верификации.

При лечении РПЧ биопсия полового члена необходима, если:

- есть сомнения в природе поражения (например, карцинома in situ, метастаз или меланома);
- планируется местное лечение, лучевая терапия или лазерная хирургия;
- определение лечебной тактики по поводу ЛУ на основании дооперационного гистологического исследования (риск-адаптированная стратегия).

При выполнении биопсии важно учитывать размеры исследуемого биоптата. В ходе исследований показано, что при среднем размере образца ткани 0,1 см в 91% случаев сложно оценить глубину инвазии, в 30% случаев наблюдается расхождение между оценкой степени дифференцировки при биопсии и гистологическом исследовании после операции, а в 3,5% случаев не удается выявить наличие рака [4]. Таким образом, хотя пункционная биопсия и может быть достаточной при поверхностных образованиях, предпочтительна эксцизионная биопсия, которая должна быть достаточно глубокой для оценки степени инвазии и стадии процесса.

Интраоперационное исследование замороженных срезов

Целью любого хирургического вмешательства должно быть полное удаление опухоли полового члена с достижением отрицательного хирургического края. Ширина отрицательного хирургического края определяется риск-адаптированной стратегией на основании степени злокачественности опухоли. Отрицательные хирургические края необходимо подтверждать интраоперационно путем

исследования замороженных срезов [30]. Если хирургический край исследуется по этим критериям (включая ткань уретры и периуретральную ткань), достаточно всего 5 мм ткани, не содержащей опухоли, чтобы считать хирургический край отрицательным [31].

6.2.1. Литература

1. Sobin LH, Gospodariwics M, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 7th edition, Willy-Blackwell, 2009 Dec; 239-42.
<http://www.uicc.org/tnm/>
2. Rees RW, Freeman A, Borley N, et al. pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):111 (abstract #163).
[http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)60162-1/fulltext](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60162-1/fulltext)
3. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, et al. Evaluation of current (2002) TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):933-8;discussion 938.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>
4. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004 Apr;12(2):139-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919>
5. Velazquez EF, Cubilla AL. 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 Surg Pathol* 2003 Nov;27:1448-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478>
6. Teichman JM, Thompson IM, Elston DM. Non infectious penile lesions. *Am Fam Physician* 2010 Jan;81(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512>
7. Renand-Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Verola O, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Feb;62(2):284-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951>
8. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, et al. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993 Aug;17(8):753-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>
9. Chaux A, Soares F, Rodriguez I, et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinical pathologic features, differential diagnosis and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2010 Feb;34(2):223-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061934>
10. Ranganath R, Singh SS, Sateeshan B. Sarcomatoid carcinoma of the penis: clinic-pathological features. *Indian J Urol* 2008 Apr;24(2):267-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468412>
11. Cubilla AL, Lloveras B, Alemany L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the penis with papillary features: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2012 Jun;36(6):869-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367299>
12. Chaux A, Velazquez EF, Barreto JE, et al. New pathologic entities in penile carcinomas: an update of the 2004 world health organization classification. *Semin Diagn Pathol* 2012 May;29(2):59-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641954>
13. Mannweiler S, Sygulla S, Tsybrovskyy O, et al. Clear-cell differentiation and lymphatic invasion, but not the revised TNM classification, predict lymph node metastases in pT1 penile cancer: a clinicopathologic study of 76 patients from a low incidence area. *Urol Oncol* 2013 Oct;31(7):1378-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421354>
14. Gunia S, Burger M, Hakenberg OW, et al. Inherent grading characteristics of individual pathologists contribute to clinically and prognostically relevant interobserver discordance concerning Broders' grading of penile squamous cell carcinomas. *Urol Int* 2013;90(2):207-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108244>
15. Oertel J, Caballero C, Iglesias M, et al. Differentiated precursor lesions and low-grade variants of squamous cell carcinomas are frequent findings in foreskins of patients from a region of high penile cancer incidence. *Histopathology* 2011 May;58(6):925-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21585428>
16. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009 Apr;27:169-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766352>

17. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. *Mod Pathol* 2005 Jul;18(7):917-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920559>
18. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001 May;165(5):1506-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342906>
19. Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. *Urology* 2006 Sep;68(3):621-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979733>
20. Chaux A, Caballero C, Soares F, et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009 Jul;33(7): 1049-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384188>
21. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007 May;8(5):420-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>
22. Fromont G, Godet J, Peyret A, et al. 8q24 amplification is associated with Myc expression and prostate cancer progression and is an independent predictor of recurrence after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 2013 Aug;44(8):1617-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574779>
23. Alves G, Heller A, Fiedler W, et al. Genetic imbalances in 26 cases of penile squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001 May;31(1):48-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284035>
24. Alves G, Fiedler W, Guenther E, et al. Determination of telomerase activity in squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Oncol* 2001 Jan;18(1):67-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115540>
25. Kayes OJ, Loddo M, Patel N, et al. DNA replication licensing factors and aneuploidy are linked to tumor cell cycle state and clinical outcome in penile carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009 Dec; 15(23):7335-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920109>
26. Gunia S, Erbersdobler A, Hakenberg OW, et al. p16(INK4a) is a marker of good prognosis for primary invasive penile squamous cell carcinoma: a multi-institutional study. *J Urol* 2012 Mar;187(3):899-907.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245329>
27. Poetsch M, Hemmerich M, Kakies C, et al. Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. *Virchows Arch* 2011 Feb;458(2):221-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21085986>
28. Gunia S, Kakies C, Erbersdobler A, et al. Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. *J Clin Pathol* 2012 Mar;65(3):232-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135025>
29. Protzel C, Kakies C, Kleist B, et al. Down-regulation of the metastasis suppressor protein KAI1/ CD82 correlates with occurrence of metastasis, prognosis and presence of HPV DNA in human penile squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2008 Apr;452(4):369-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305955>
30. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004 Mar;28(3):384-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302>
31. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1040-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>

7. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

РПЧ можно радикально пролечить в 80% случаях, но при появлении метастазов это заболевание становится жизнеугрожающим с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, хотя местное лечение бывает радикальным, оно может оказывать крайне негативное влияние на психологическое самочувствие пациента. В связи с этим для определения оптимальной тактики лечения РПЧ требуются правильная диагностика и стадирование.

7.1. Первичный очаг

РПЧ часто определяется при осмотре, но он может быть прикрыт крайней плотью при фимозе. Физикальный осмотр должен включать пальпацию полового члена с оценкой степени инвазии.

УЗИ позволяет оценить прорастание кавернозных тел [1, 2]. МРТ на фоне искусственной эрекции, вызванной простагландином E1, применяется для исключения инвазии в кавернозные тела при планировании органосохраняющего лечения и определении тактики лечения [3, 4].

7.2. Регионарные ЛУ

В физикальное обследование пациентов с РПЧ должна входить тщательная пальпация паховой области для выявления увеличенных паховых лимфоузлов.

7.2.1. Непальпируемые ЛУ

При отсутствии пальпируемых узлов вероятность наличия микрометастазов составляет около 25%. Тем не менее современные методы визуализации недостоверны в определении микрометастазов.

УЗИ паховой области (частота 7,5 МГц) может выявить изменения в немного увеличенных ЛУ. Отношение продольного/поперечного диаметра и отсутствие ворот паховых лимфоузлов обладают достаточно высокой специфичностью [5]. Стандартные КТ и МРТ не способны достоверно выявить микрометастазы [6]. ПЭТ/КТ с 18ФДГ не позволяет определить метастазы в лимфоузлы размером <10 мм [7, 8]. В связи с этим методы визуализации не помогают в стадировании поражения паховых лимфоузлов при отсутствии клинических изменений. Исключение составляют пациенты с ожирением, у которых пальпация невозможна или затруднительна.

Последующий диагностический поиск у пациентов с неизменными лимфоузлами определяется морфологическими факторами риска. В ряде исследований показано, что лимфоваскулярная инвазия, местное распространение опухоли и степень злокачественности позволяют прогнозировать вероятность поражения лимфоузлов [9, 10]. Достоверность номограмм сомнительна, поскольку их чувствительность не превышает 80%. Пациентам с промежуточным и высоким риском поражения лимфоузлов требуется инвазивное стадирование (см. раздел 8.2).

7.2.3. Пальпируемые ЛУ

При наличии пальпируемых лимфоузлов необходимо исключить наличие метастазов. При физикальном обследовании следует обратить внимание на число пальпируемых лимфоузлов с каждой стороны и выяснить, фиксированы они или подвижны. Дополнительные методы визуализации не влияют на тактику лечения (см. раздел 8) и обычно не требуются.

Для оценки тазовых лимфоузлов можно выполнить КТ органов таза. 18ФДГ-ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью (88–100%) и специфичностью (98–100%) в подтверждении метастазов у пациентов с пальпируемыми паховыми лимфоузлами [8, 11].

7.3. Отдаленные метастазы

У пациентов с подтвержденным наличием метастазов в паховых ЛУ следует проводить поиск отдаленных метастазов [12–14] (УД 2b). Рекомендуется выполнение КТ органов брюшной полости и таза и обзорной рентгенографии органов грудной клетки, хотя КТ органов грудной клетки обладает более высокой чувствительностью. ПЭТ-КТ служит надежным методом выявления тазовых и отдаленных метастазов у пациентов с положительными паховыми ЛУ, и ее применение рекомендуется [15].

При РПЧ отсутствуют опухолевые маркеры. Уровень антигена плоскоклеточного рака (SCC Ag) повышен менее чем в 25% случаев. В одном исследовании его уровень не был прогностическим фактором наличия отдаленных метастазов, но хорошо коррелировал с выживаемостью без рецидива у пациентов с поражением лимфоузлов [16]. Диагностика и стадирование РПЧ схематично представлены в табл. 7.1.

Таблица 7.1. Рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ (начало)

Рекомендации	СР
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространенности и инвазии полового члена. МРТ на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	С

Таблица 7.1. Рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ (окончание)

Паховые ЛУ	
Физикальное обследование паховых областей с обеих сторон с описанием числа, стороны поражения и характеристик лимфоузлов: • если ЛУ не пальпируются, показано инвазивное стадирование у пациентов высокого риска (см. раздел 8); • если ЛУ пальпируется, показано КТ органов таза, также возможно выполнение ПЭТ/КТ	С
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых ЛУ для адекватного стадирования необходимо проведение КТ органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенографии органов грудной клетки	С
Пациентам с системным процессом или выраженными симптомами показано выполнение остеосцинтиграфии	

7.5. Литература

- Bertolotto M, Serafini G, Dogliotti L, et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom imaging* 2005 Jan-Feb;30(1):108-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759326>
- Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 2003 Apr;91(6):493-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>
- Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol* 2007 May; 51(5):1313-8;discussion 1318-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213>
- Petralia G, Villa G, Scardino E, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med* 2008 Jun;113(4):517-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188>
- Krishna RP, Sistla SC, Smile R, et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound* 2008 May;36(4):212-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822>
- Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol* 2008 Jan;18(1):105-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
- Leijte JA, Graafland NM, Valdes Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2009 Sep;104(5):640-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465>
- Schlenker B, Scher B, Tiling R, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol* 2012 Jan-Feb;30(1):55-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269>
- Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):742-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339>
- Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. *Urol Oncol* 2011 Nov- Dec;29(6):774-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332>
- Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, et al. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2012 Feb;187(2):493-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177157>
- Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993 Mar;149(3):492-7.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>
13. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994 May;151(5):1244-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
 14. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie* 2008 Feb;31(1-2):37-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397>
 15. Graafland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):339-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477581>
 16. Zhu Y, Ye DW, Yao XD, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. *J Urol* 2008 Nov;180(5):2019-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801542>

8. ЛЕЧЕНИЕ

8.1. Первичная опухоль

Цели лечения первичного очага РПЧ включают полное удаление опухоли и как можно более полное сохранение органа, но при этом не должна страдать радикальность лечения. Местный рецидив оказывает незначительное влияние на отдаленную выживаемость, поэтому органосохраняющие подходы считаются оправданными [1].

К настоящему времени не проводилось ни рандомизированных контролируемых исследований по какому-либо из видов хирургического лечения локализованного РПЧ, ни наблюдательных исследований, в которых бы сравнивали хирургические подходы, или исследований по сравнению хирургических и нехирургических методов лечения. В опубликованных исследованиях допущены одна или более методологических ошибок, включая отбор больных, выполнение операции, диагностику рака, потерю больных, находящихся под наблюдением, описание селективности. Таким образом, опубликованные данные имеют низкий уровень доказательности.

Сохранение полового члена дает более высокие функциональные и косметические результаты и его необходимо предлагать в качестве метода первичного лечения пациентам с локализованным РПЧ. Однако к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали органосохраняющие и радикальные методы лечения. Опубликованы только ретроспективные исследования с уровнем доказательности 3 и ниже.

Во всех случаях необходимо проводить гистологическую диагностику со стадированием местного процесса, особенно при планировании нехирургического лечения (УД С).

Первичная опухоль и регионарные метастазы обычно подвергаются лечению отдельно. В обоих случаях важно удалить весь объем опухоли в пределах здоровых тканей. Необходимо информировать больных обо всех доступных методах лечения.

В литературе описаны различные методы местного лечения при небольших и локализованных опухолях, включая иссечение опухоли, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию и лазерную абляцию, которые применяются при лечении местно-инвазивного рака.

8.1.1. Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома *in situ*)

При карциноме *in situ* в качестве лечения 1-й линии эффективна местная химиотерапия имиквимодом или 5-ФУ. Токсичность и нежелательные явления местной терапии относительно низкие, но их эффективность ограничена. Частота полного ответа при карциноме *in situ* достигает 57% [2]. Из-за высоких показателей персистенции и/или рецидива требуется длительное и интенсивное наблюдение. При неэффективности местной терапии не рекомендуется ее повторное применение.

При карциноме *in situ* также применяется лазерное лечение. Можно проводить фотодинамический контроль в сочетании с СО₂-лазером [3].

Тотальное или частичное удаление головки с реконструкцией проводится в качестве альтернативного метода первичного лечения карциномы *in situ* или повторного лечения при неэффективности местной химио- или лазерной терапии. Реконструкция головки — хирургический метод, включающий полное удаление железистого эпителия с закрытием головки расщепленным кожным лоскутом. После реконструкции головки у пациентов с предполагаемым неинвазивным РПЧ в 20% случаев выявляется поверхностно-инвазивный рак [4].

8.1.2. Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Ta/T1a)

При небольших и локализованных инвазивных опухолях (стадия Ta/T1a) рекомендуется проводить органосохраняющее лечение (степень рекомендаций С).

Перед проведением консервативного лечения обязательно следует выполнить биопсию с патоморфологической диагностикой (степень рекомендаций С). До проведения консервативного лечения непременно выполняется обрезание. При опухолях, ограниченных крайней плотью, радикальное обрезание может быть излечивающим, если патоморфологическое исследование подтверждает отрицательный хирургический край.

Для всех хирургических методов лечения рекомендуется проводить интраоперационное исследование замороженных срезов хирургического края (степень рекомендаций С), поскольку положительный хирургический край приведет к развитию местного рецидива [5]. Тотальное удаление головки (глансэктомия) и крайней плоти дает наименьшую частоту рецидива среди всех методов лечения небольших опухолей полового члена (2%) [5]. При проведении органосохраняющего лечения обязательно достижение отрицательного хирургического края (степень рекомендаций С), отступ от опухоли 5 мм считается онкологически безопасным [5, 6].

Выбор лечения зависит от размера опухоли, гистологического типа, стадии и степени злокачественности, локализации, особенно по отношению к меатусу, а также пожеланий больного, поскольку между хирургическим, лазерным лечением и лучевой терапией не наблюдается различий в частоте развития местного рецидива при длительных сроках наблюдения.

8.1.2.1. Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения

Результаты различных методов лечения описаны только в ретроспективных сериях. Опубликованные исследования крайне неоднородны, поэтому данные имеют низкое качество. До сегодняшнего дня не проводилось рандомизированных исследований по какому-либо из методов лечения.

Лазерная терапия

Лазерную абляцию можно проводить неодимовым или СО₂-лазером [7–12]. Фотодинамическая диагностика позволяет улучшить визуализацию.

Результаты использования СО₂-лазера описаны в трех исследованиях из одного института [7–9]. Лазерное лечение в комбинации с лучевой или химиотерапией проводилось при РПЧ стадии T1 или карциноме *in situ*. Медиана наблюдения во всех сериях составила 5 лет. Всего в три исследования включены 195 пациентов, учитывая наложение между когортами больных.

В этих исследованиях ни один из пациентов не умер от рака. Кумулятивный риск местного рецидива в течение 5 лет в одном из исследований составил 10% (106 пациентов с карциномой *in situ*) и 16% (78 больных РПЧ стадии T1) [7]. При анализе трех исследований частота местного рецидива варьировала от 14% для карциномы *in situ* и РПЧ стадии T1 [9] до 23% (опухоли стадии T1) [8]. Частота регионарного рецидива после использования СО₂-лазера составила 0% (0/11) и 4% (2/56) [8]. Через 10 лет вторичную резекцию полового члена выполнили 3 и 10% больных в зависимости от стадии (карцинома *in situ* и T1) и того, проводилось ли комбинированное лечение [7].

В четыре исследования с длительностью наблюдения не менее 4 лет, в которых изучали эффективность применения неодимового лазера [10–13], были включены 150 пациентов. Частота местного рецидива при последнем обследовании варьировала в четырех исследованиях от 10% (3/29) [10] до 48% (21/44) [11]. В одном из исследований 1-, 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 100; 95 и 89% соответственно. У 21% больных развился регионарный рецидив (9/44) [10]. Показатели смертности от РПЧ составили 2% (1/54) [13] и 9% (4/44) [11] соответственно. В трех исследованиях из четырех институтов, в которых, возможно, есть смешивание когорт больных, 4-летняя общая выживаемость по цензурированным и нецензурированным данным составила 100% [10], 7-летняя — 95% [12] и 85% [14]. Частота вторичной резекции полового члена после лазерного лечения варьировала от 4% (1/23) [12] до 45% (20/44) [11]. Только в одном исследовании (n=29) представлены данные по функции мочеиспускания и сексуальной функции, и в нем не отмечалось осложнений или изменений этих показателей после успешного лазерного лечения.

В других исследованиях получены данные по различным методам лазерного лечения с использованием как СО₂, так и неодимового лазера или их комбинации, а также КТФ-лазера [15–18], со средним периодом наблюдения 32–60 мес. Лазерное лечение проводилось при РПЧ стадии от карциномы *in situ* до T3. В четырех исследованиях представлены данные по 138 пациентам.

Показатели 5-летней канцер-специфической выживаемости, рассчитанной по методу Каплана–Майера, в одном исследовании составили 95% [16]. Эти данные соответствуют результатам другого исследования, в котором показатель канцер-специфической смертности был относительно

низким и составил 2% (1 из 44) при среднем периоде наблюдения около 5 лет [17]. Частота местного рецидива составила 11% (5/44), 19% (13/67) и 26% (5/19)[18]. В одном исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 88% [16].

Микрографическая хирургия по Мохсу

Микрографическая хирургия по Мохсу — метод, по которому вокруг зоны иссечения удаляют ткани в геометрической форме для гистологического исследования. Метод широко не используется. Опубликовано всего два исследования, включавшие 66 пациентов [19, 20]. Первое описание техники [19] включало 33 пациента (проспективный набор), которым проводилось лечение с 1936 по 1986 г. У 29 пациентов длительность наблюдения составила не менее 5 лет. В каждом исследовании одному больному выполнена вторичная ампутация полового члена, и по одному пациенту умерло от РПЧ. В серии микрохирургии по Мохсу показатели излечения через 5 лет составили 79% (23/29) [19]. В другом исследовании при медиане наблюдения 37 мес у 68% больных (17/25) не развился рецидив, а у 8% пациентов (2/25) наблюдался регионарный рецидив и они умерли от РПЧ [20]. В каждой серии по одному больному умерло от рака, а частота местного рецидива в одной из них составила 32% (8/25) [20].

Реконструкция головки

Результаты этого метода описаны в трех исследованиях, включавших всего 71 пациента с карциномой *in situ* или РПЧ стадии T1. Shabbir и соавт. Опубликовали результаты тотальной или частичной реконструкции головки [23]. Медиана наблюдения в трех исследованиях варьировала от 21 до 30 мес. Ни один из пациентов не умер от рака, а частота местного рецидива составила 0% (0/10) и 6% (2/33) [22] без данных о регионарном рецидиве. Ни в одном из исследований не наблюдалось осложнений.

Глансэктомия

Результаты другого достаточно нового метода, глансэктомии, описаны в трех исследованиях [5, 24, 25], Li и соавт. также опубликовали результаты хирургии с сохранением головки [25]. Всего было включено 68 больных, с периодом наблюдения 114 [24] и 63 мес [25]. У одного пациента развился местный рецидив (8%) [24], а у 6 пациентов [9%] — регионарный рецидив. Ни один из пациентов не умер от рака. В другом исследовании со средним периодом наблюдения 42 мес, включавшем 87 больных, наблюдалось 6 местных (6,9%), 11 регионарных (12,6%) и 2 системных рецидива (2,3%) [5].

Резекция полового члена

Результаты резекции полового члена описаны в 8 довольно неоднородных исследованиях [25–32], включавших 184 пациента с РПЧ стадии T1–T3. Период наблюдения составил от 40 до 194 мес. От 0 до 27% пациентов умерли от РПЧ, а частота местного рецидива варьировала от 4 до 50%. Показатели 5-летней общей выживаемости описаны в трех исследованиях и составили от 59 до 89% [28, 29, 32].

8.1.2.2. Вводы по результатам методов хирургического лечения

В настоящее время не получено достаточного количества данных о наличии различий в результатах разных органосохраняющих методов лечения, которые в целом дают хорошие онкологические результаты. Хотя консервативная хирургия позволяет улучшить качество жизни, риск местного рецидива выше, чем после радикальной хирургии, например резекции полового члена (5–12 и 5%). В наиболее крупной когорте больных, которым проводилось консервативное хирургическое лечение, частота местного рецидива составила 8,9%, с 5-летней канцер-специфической выживаемостью — 91,7%. Прогностическими факторами местного рецидива были степень злокачественности, стадия опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии. Осложнения и результаты местного лечения представлены в табл. 8.1.

8.1.2.3. Результаты лучевой терапии при РПЧ стадии T1 и T2

Лучевая терапия на первичную опухоль служит альтернативным органосохраняющим подходом с хорошими результатами у определенной категории больных (T1–2, размер опухоли < 4 см в диаметре) [33–38] (УД 2b). Лучевая терапия может включать дистанционное облучение с минимальной дозой 60 Гр в сочетании с закрепляющим курсом брахитерапии или только брахитерапию [34, 36]. Наилучшие результаты описаны при выполнении брахитерапии с уровнем местного контроля 70–90% [34, 36]). Американское общество брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии-Европейское общество терапевтической лучевой онкологии (ABS-GEC-ESTRO) опубликовали согласительный документ по брахитерапии полового члена, в котором приводятся хорошие показатели

местного контроля, приемлемый профиль осложнений и функциональное сохранение органа при РПЧ стадии T1 и T2 [39]. Уровень развития местных рецидивов после лучевой терапии больше, чем после резекции полового члена, но возможно последующее хирургическое лечение рецидивов [40]. При размере опухоли >4 см брахитерапия не показана.

Стриктура уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз пещеристых тел оказываются наиболее частыми осложнениями облучения [41] (УД 3). Наиболее частое осложнение брахитерапии — меатостеноз, развивающийся более чем в 40% случаев.

Таблица 8.1. Осложнения и онкологические результаты местного лечения*

Лечение	Осложнения	Местный рецидив, %	Регионарный рецидив, %	Канцер-специфическая смертность, %	Источник
Неодимовый лазер	Не описаны	10–48	21	2–9	[10–13]
СО2-лазер	Кровотечение, меатостеноз (частота обоих < 1%)	14–23	2–4	Не описана	[7–9]
Лазер (без указания типа)	Кровотечение (8%), местная инфекция (2%)	11–26	2	2–3	[15–18]
Микрографическая хирургия по Мохсу	Местная инфекция (3%), меатостеноз (6%)	32	8	3–4	[19, 20]
Реконструкция головки	Не описаны	4–6	Не описаны	Не описаны	[21–23]
Глансэктомия	Не описаны	8	9	Не описаны	[24, 25]
Резекция полового члена	Не описаны	4–13	14–19	11–27	[28–32]
Брахитерапия	Меатостеноз > 40%	10–30	Не описаны	Не описаны	[33, 34, 36]
Лучевая терапия	Стриктура уретры (20–35%), некроз головки (10–20%)	Не описаны	Не описаны	Не описаны	[35, 38, 39, 40, 41]

*Диапазон охватывает самую низкую и высокую частоту в различных сериях.

8.1.3. Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2)

Рекомендуется тотальное удаление головки с укрыванием окончаний тел полового члена или без него [42] (УД 3, степень рекомендаций C). Одним из вариантов лечения считается также лучевая терапия (см. раздел 8.1.7). Частичная ампутация полового члена может быть выполнена пациентам, не подходящим для реконструктивной операции [40] (степень рекомендаций C).

8.1.4. Лечение рака с инвазией пещеристого тела и/или уретры (категории T2 и T3)

Стандартом лечения служит частичная ампутация полового члена с отрицательным краем резекции [37] (степень рекомендаций C). Безопасным считается отступ на 5 мм [5, 6], но пациентам требуется тщательное наблюдение. Один из вариантов лечения — лучевая терапия.

8.1.5. Лечение местно-распространенного рака с инвазией прилежащих структур (категории T3 и T4)

Пациенты с данной стадией заболевания встречаются редко (5% в Европе и 13% в Бразилии) [6]. Стандартом хирургического лечения при опухолях стадии T3 считается ампутация полового члена с промежностной уретростомией [6] (степень рекомендаций C).

При более распространенной стадии заболевания (T4) рекомендуется неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением пациентов, у которых химиотерапия эффективна (см. раздел 8.2.4) (степень рекомендаций C). В противном случае показана адъювантная химиотерапия или паллиативная лучевая терапия (степень рекомендаций C, см. разделы 8.2.4 и 8.1.7).

8.1.6. Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения

При местном рецидиве РПЧ без инвазии кавернозных тел после органосохраняющего лечения возможно повторное применение консервативных методик [6, 37, 43, 44] (степень рекомендаций С). Однако при больших рецидивах или глубокой инвазии неизбежна частичная или полная ампутация полового члена [41] (степень рекомендаций С). В таких случаях следует рассмотреть возможность полной реконструкции головки [45, 46].

8.1.7. Рекомендации по лечебной тактике при РПЧ в зависимости от стадии (табл. 8.2).

Таблица 8.2. Лечебная тактика при РПЧ

Первичная опухоль	Следует по возможности применять консервативное лечение	УД	СР
Категории Tis, Ta, T1a (G1, G2)	Местная терапия 5-ФУ или имиквимодом при поверхностных образованиях с фотодинамическим контролем или без него	3	С
	Лазерная абляция CO ₂ или Nd:YAG-лазером		
	Реконструкция головки		
Категории Ta, T1a (G1, G2)	Широкое местное иссечение с обрезанием, CO ₂ или Nd:YAG-лазер с обрезанием	3	С
	Лазерная абляция CO ₂ или Nd:YAG-лазером		
	Реконструкция головки		
	Удаление головки с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него		
Категории T1b (G3) и T2 (только головка)	Дистанционная лучевая или брахитерапия при размере опухоли <4 см		
	Широкое местное иссечение с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	3	С
	Лазерная абляция с обрезанием		
Категория T2 (инвазия тел полового члена)	Удаление головки с обрезанием и реконструкцией окончаний тел полового члена		
	Дистанционная лучевая или брахитерапия при размере опухоли <4 см		
	Частичная ампутация с реконструкцией окончаний тел полового члена	3	С
Категория T3 (инвазия уретры)	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли <4 см		
	Резекция или ампутация полового члена с перинеальной уретростомией	3	С
Категория T4 (инвазия в другие прилежащие структуры)	Неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением при ответе на химиотерапию	3	С
	Альтернатива: паллиативная дистанционная лучевая терапия		
Местный рецидив после консервативного лечения	Хирургическое лечение рецидивов, при малых размерах рецидива — органосохраняющее лечение или частичная ампутация	3	С
	При больших размерах и высокой стадии рецидива — частичная или полная ампутации полового члена	3	С

Примечание. CO₂ — диоксид углерода; Nd:YAG — неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате. УД — уровень доказательности; СР — степень рекомендаций.

8.1.8. Лумепамыпа

1. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
2. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012 Nov;62(5):923-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>
3. Paoly J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
4. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol* 2011;59(1):142-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
5. Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012 Sep;188(3):803-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137>
6. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97(6): 487-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779>
7. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Penoscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):875-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
8. Colecchia M, Nicolai N, Secchi P, et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol* 2009 Jun;31(3):153-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702>
9. Piva L, Nicolai N, Di Palo A, et al. Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations. *Arch Ital Urol Androl* 1996 Jun;68(3):157-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503>
10. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol* 2002 Dec;168(6):2418-21;discussion 2421 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>
11. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69(4):759-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665>
12. Rothenberger KH, Hofstetter A. Laser therapy of penile carcinoma. *Urologe* 1994;33(4):291-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174>
13. Schlenker B, Tilki D, Seitz M, et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int* 2010 Sep;106(6):786-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106>
14. Schlenker B, Tilki D, Gratzke C, et al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer- oncological outcome and follow-up. *Urol Oncol* 2011 Nov-Dec;29(6):782-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945307>
15. Skeppner E, Windahl T, Andersson SO, et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):631-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>
16. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2118-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731>
17. Tietjen DN, Malek RS. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology* 1998 Oct;52(4):559-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071>
18. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1670-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
19. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992 May;19(2):291-304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820>

20. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007 Nov;178(5):1980-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
21. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int* 2006 Sep;98(3):532-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748>
22. Ayres BE, Lam W, Al-Najjar HM, et al. Glans resurfacing - a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. *Eur Urol Suppl* 2011;10(2):340, abstract 106.
23. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol* 2011 Jan;59(1):142-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
24. Austoni E, Guarneri A, Colombo F, et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):116, 183 (abstract)
25. Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology* 2011;78(5):1121-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385>
26. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, et al. Reconstructive surgery for invasive squamous cell carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1179-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
27. Morelli G, Pagni R, Mariani C, et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile cancer. *Int J Impot Res* 2009 Sep-Oct;21(5):311-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620>
28. Khezri AA, Dunn M, Smith PJ, et al. Carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1978 Jun;50(4):275-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753475>
29. Modig H, Duchek M, Sjödin JG. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol* 1993;32(6):653-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505090>
30. Persky L, deKernion J. Carcinoma of the penis. *CA Cancer J Clin* 1986 Sep-Oct;36(5):258-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013>
31. Piva L, Nicolai N, DiPalo A, et al. [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations.] *Arch Ital Urol Androl* 1996;68(3):157-61. [Article in Italian]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503>
32. Lümmer G, Sperling H, Pietsch M, et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis.] *Urologe A*. 1997 Mar;36(2):157-61. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199044>
33. Crook J, Grimard L, Pond G. MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Urology* 2007 Sept;70(3):161.
34. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy* 2010 Apr-Jun 9(2):151-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685>
35. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009;27:189-196
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264>
36. Crevoisier R de, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1150-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183>
37. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000 Sept;38(3):306-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
38. Ozsahin M, Jichlinski P, Weber DC, et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(3):674-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949770>
39. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013 May-Jun;12(3):191-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681>
40. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R*

- Coll Radiol) 2006 May;18(4):320-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750>
41. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(2):198-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146>
 42. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1179-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
 43. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1040-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
 44. Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
 45. Garaffa G, Raheem AA, Christopher NA, et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int* 2009 Sept;104(6):852-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449>
 46. Salgado C, Licata L, Fuller D, et al. Glans penis coronoplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. *Ann Plast Surg* 2009 Jun;62(6):690-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461287>

8.2. Регионарные ЛУ

Лимфогенные метастазы при РПЧ развиваются по нескольким анатомическим правилам. Регионарная дренажная система полового члена включает паховые и тазовые ЛУ. Поверхностные и глубокие паховые ЛУ представляют собой первую регионарную группу, в которую метастазы попадают лимфогенным путем. Поражение паховых лимфоузлов может быть одно- или двусторонним при любом первичном РПЧ [1].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) у пациентов с РПЧ показывает, что все паховые сторожевые ЛУ расположены в верхней и центральной паховой области, с наибольшим скоплением в медиальной верхней области [2]. Лимфатический отток от полового члена не идет к двум нижним областям паха и напрямую в тазовые ЛУ. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований [3, 4].

Вторая группа регионарных ЛУ включает ипсилатеральные тазовые ЛУ. Их поражение не возникает при отсутствии ипсилатерального поражения паховых ЛУ, и при РПЧ никогда не описывалось перекрестного поражения из паховых ЛУ с одной стороны на контралатеральные тазовые ЛУ. Дальнейшее поражение ЛУ после тазовых, включая парааортальные и паракавалльные, не относится к регионарной лимфатической системе и поэтому классифицируется как системное метастазирование.

Лечение регионарного рецидива очень важно для отдаленной выживаемости пациентов. При ограниченном поражении только ЛУ можно добиться излечения. Лимфодиссекция считается методом выбора для пациентов с метастазами в паховых ЛУ (степень рекомендаций В), но часто показано мультимодальное лечение с комбинацией операции и полихимиотерапии.

Лечение регионарного рецидива должно зависеть от стадии. При отсутствии пальпируемых ЛУ (cN0) риск наличия микрометастазов в ЛУ составляет около 25%, в зависимости от стадии и степени злокачественности. При наличии пальпируемых ЛУ (cN1/cN2) вероятность метастатического поражения очень высокая, поэтому не следует тратить время на антибактериальную терапию до выполнения лимфодиссекции. При увеличенных фиксированных паховых ЛУ (cN3) показано мультимодальное лечение с химиотерапией и лимфодиссекцией. Даже при наличии в одном ЛУ пенетрации капсулы и экстракапсулярного прорастания отмечается высокий риск прогрессирования и в таких случаях процесс относят к стадии pN3, и также показано мультимодальное лечение.

8.2.1. Клинически неизменные паховые ЛУ (cN0)

Стратификация риска при лечении пациентов с непальпируемыми ЛУ зависит от стадии, степени злокачественности и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии первичной опухоли [5]. К опухолям с низким риском метастазирования относят поверхностный РПЧ (pT_a, pT_{is}) с низкой степенью злокачественности. Стадия pT₁ представляет собой гетерогенную группу риска: опухоли относятся к группе низкого риска, если они хорошо дифференцированы (pT₁G₁), в противном случае их относят к группе промежуточного (pT₁G₂) [6] или высокого риска (pT₁G₃) вместе со всеми более высокими стадиями.

В ряде исследований показано, что ранняя паховая лимфодиссекция у пациентов с непальпируемыми ЛУ превосходит по отдаленной выживаемости терапевтическую лимфодиссекцию при развитии регионарного рецидива [7, 8]. В одном проспективном исследовании, в котором сравнивали двустороннюю лимфодиссекцию, лучевую терапию и наблюдение у пациентов с непальпируемыми ЛУ, выявлено, что 5-летняя общая выживаемость была статистически значимо выше после паховой лимфодиссекции по сравнению с немедленной лучевой терапией паховой области или наблюдением (74; 66 и 63% соответственно) [9].

8.2.1.1. Наблюдение

Динамическое наблюдение за регионарными ЛУ несет риск регионарного рецидива, развивающегося из микрометастазов. Выживаемость пациентов после ранней лимфодиссекции превышает 90%, а после выполнения лимфодиссекции при развитии регионарного рецидива составляет менее 40% [10, 11]. Необходимо учитывать этот риск при выборе динамического наблюдения и информировать о нем пациентов. Наблюдение рекомендуется только у пациентов с карциномой *in situ* или РПЧ стадии pTa и при опухолях стадии pT1G1 у информированных о риске пациентах [10, 11, 12]. Обязательными условиями для наблюдения должны быть информирование больного и приверженность схеме наблюдения.

8.2.1.2. Инвазивное стадирование лимфоузлов

Стадирование пациентов с РПЧ при непальпируемых паховых ЛУ (cN0) требует инвазивных вмешательств, поскольку все методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) недостаточно достоверны для выявления небольших и микрометастазов. Хотя для ретроспективного выявления поражения ЛУ установлены КТ-критерии, помимо размера, они проспективно не валидированы [13]. Номограммы недостаточно достоверны, поскольку вероятность прогнозирования поражения ЛУ не превышает 80% [10, 14, 15] (УД 2b). ТАБ не позволяет достоверно исключить микрометастазы (низкая специфичность) и не рекомендуется. В связи с этим для стратификации больных с непальпируемыми ЛУ необходимо использовать морфологические факторы риска [8, 16] (УД 2b).

Существует два инвазивных диагностических вмешательства с доказанной эффективностью: модифицированная паховая лимфодиссекция и динамическая биопсия сторожевых ЛУ. Оба метода в настоящее время считаются стандартными подходами к инвазивной диагностике поражения непальпируемых паховых ЛУ.

Модифицированная паховая лимфодиссекция — стандартный хирургический метод, в этой ситуации и он включает ограниченную область с двусторонним удалением поверхностных паховых ЛУ, как минимум, от центральных и обеих верхних зонах Даселера [1, 17] (УД 3), с сохранением большой подкожной вены.

Динамическая биопсия сторожевых ЛУ — метод, основанный на гипотезе, что первичный лимфатический отток при РПЧ идет в один паховый ЛУ на каждой стороне, который, тем не менее, может иметь различную локализацию в зависимости от индивидуальной анатомии. Нанокolloид технеция-99m вводится вокруг опухоли за день до операции, а синий краситель применяется непосредственно перед биопсией. Гаммасканирование используется интраоперационно для выявления сторожевого ЛУ с чувствительностью 97%. Протокол стандартизирован для рутинного применения, а кривая обучения относительно короткая [18] (степень рекомендаций В). Некоторые группы показали высокую чувствительность динамической биопсии, составляющую 90–94% [18, 19] (УД 2b). В объединенном мета-анализе 18 исследований комбинированная чувствительность составила 88% с увеличением до 90% при дополнительном использовании синего красителя [20].

При использовании обоих методов инвазивного стадирования ЛУ при РПЧ стадии cN0 пропуск микрометастазов приводит к более позднему регионарному рецидиву с выраженным снижением отдаленной выживаемости [7]. Частота ложноотрицательных результатов биопсии может достигать 12–15% даже в специализированных центрах [11, 12]. Частота ложноотрицательных результатов модифицированной паховой лимфодиссекции неизвестна. Перед определением метода стадирования необходимо объяснить больному риск ложноотрицательного результата и его влияние на прогноз.

При выявлении поражения ЛУ показано выполнение ипсилатеральной паховой лимфодиссекции.

8.2.2. Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)

При наличии одно- или двусторонних пальпируемых ЛУ (cN1/cN2), отмечается очень высокий риск метастатического поражения. В связи с этим старые рекомендации назначать антибактери-

альную терапию на несколько недель, поскольку увеличение ЛУ может быть связано с инфекцией, больше не имеют силы. Вместо этого нельзя тратить время на неоправданные задержки и необходимо провести соответствующую онкологическую диагностику и лечение до развития дальнейшего метастазирования. При сомнительных случаях можно провести ТАБ под УЗ-контролем [21].

При пальпируемых увеличенных паховых ЛУ дополнительные методы стадирования не дают ценной информации. УЗИ, КТ или МРТ не приносят дополнительной информации о паховых ЛУ, кроме больных с выраженным ожирением. Однако КТ или МРТ могут дать информацию о состоянии тазовых ЛУ. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ позволяет выявить дополнительные метастазы у пациентов с поражением ЛУ [22]. Динамическая биопсия сторожевых ЛУ не обладает достоверностью у пациентов с пальпируемыми увеличенными паховыми ЛУ и подозрением на их поражение, поэтому ее не следует применять [23] (УД 3).

8.2.2.1. Радикальная паховая лимфодиссекция

При непальпируемых ЛУ показано хирургическое стадирование путем тазовой лимфодиссекции. Для подтверждения метастазов в ЛУ в случаях, когда требуется ипсилатеральная радикальная паховая лимфодиссекция, можно проводить интраоперационное исследование замороженных срезов [7, 8].

Радикальная паховая лимфодиссекция связана со значительными осложнениями из-за нарушения лимфатического оттока от нижних конечностей и плохого заживления раны. Хотя при повышении ИМТ частота осложнений может достигать 50% [24], а транспозиция портняжной мышцы считается статистически значимым фактором риска, в других центрах недавно опубликованы результаты с частотой осложнений около 25% [25, 26] (УД 2b). Терапевтическая радикальная лимфодиссекция может сохранить жизнь, но ее применяют недостаточно из-за опасений высокой травматичности [27]. Плотность ЛУ — прогностический фактор [28].

Хирургическая техника должна быть деликатной в отношении обращения с тканями, и необходимо учитывать, что стенка лимфатических сосудов не содержит гладких мышц. В связи с этим лимфатические сосуды не удается закрыть электрокоагуляцией. Вместо этого следует использовать лигирование или клипирование [16, 29]. Дополнительные способы профилактики послеоперационного лимфостаза и лимфорееи включают компрессионный трикотаж, бинтование ног, давящую повязку на паховую область или вакуумный дренаж [30]; также снизить послеоперационные осложнения помогает профилактическое назначение антибиотиков. При распространенном процессе для первичного заживления раны часто требуется реконструктивная операция.

Наиболее частые осложнения в последних исследованиях включают раневую инфекцию (1,2–1,4%), некроз кожи (0,6–4,7%), лимфедему (5–13,9%) и образование лимфоцеле (2,1–4%) [25, 26].

Ряд групп показали выполнимость лапароскопической и робот-ассистированной паховой лимфодиссекции. К настоящему времени неизвестно, дают ли эти подходы преимущество [31–34].

8.2.2.2. Тазовая лимфодиссекция

У пациентов с поражением тазовых ЛУ прогноз менее благоприятный, чем у больных с метастазами только в паховых ЛУ (5-летняя канцер-специфическая выживаемость 71,0 и 33,2%) [35]. В этом же исследовании, включавшем 142 пациента с поражением ЛУ, статистически значимые факторы риска метастазов в тазовых ЛУ включали число пораженных паховых ЛУ (порог 3 мм), диаметр паховых лимфоузлов (порог 30 мм) и наличие экстракапсулярного прорастания. Риск наличия метастазов в тазовых ЛУ при отсутствии этих факторов риска составляет 0%, а при наличии всех трех факторов — 57,1% [35].

При одностороннем поражении двух и более ЛУ или одного ЛУ с экстракапсулярным прорастанием (pN3) показана ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция. Прямой лимфатический отток от опухолей полового члена к тазовым ЛУ отсутствует [2], поэтому тазовая лимфодиссекция не показана при отсутствии поражения паховых ЛУ на этой стороне. Эта рекомендация основана на результатах исследования, в котором частота положительных ЛУ составила 23% в случаях с двумя и более пораженными паховыми ЛУ и 56% у пациентов более чем с 3 пораженными паховыми ЛУ или при наличии экстракапсулярного прорастания в не менее чем одном паховом ЛУ [8, 36] (УД 2b).

Тазовую лимфодиссекцию можно выполнить симультанно или в виде второй операции после получения гистологического заключения. При наличии показаний к двусторонней тазовой лимфодиссекции ее можно проводить через срединный надлобковый экстраперитонеальный разрез. При наличии показаний к лимфодиссекции важно избегать ненужной задержки в лечении [37].

8.2.2.3. Адъювантное лечение

У пациентов с РПЧ стадии pN2/pN3 рекомендуется адъювантная химиотерапия [38] (степень рекомендаций C) (см. раздел 8.3.1). Эта рекомендация основана на результатах одного ретроспективного исследования, в котором отдаленная безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ, которым проводили адъювантную химиотерапию после радикальной лимфодиссекции, составила 84% по сравнению с историческим контролем без химиотерапии после лимфодиссекции, с отдаленной безрецидивной выживаемостью всего 39% [38].

Опубликованные данные по адъювантной лучевой терапии после паховой лимфодиссекции этой комбинации очень ограничены, и она обычно не рекомендуется (см. раздел 8.2.5). В литературе нет данных по адъювантной химиолучевой терапии в этой группе больных.

8.2.3. Фиксированные ЛУ (сN3)

Наличие метастазов в этих случаях не вызывает сомнений. Дополнительные методы диагностики не влияют на тактику немедленного лечения, но показано стадирование с выполнением КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза для оценки поражения тазовых ЛУ и отдаленных метастазов. При клинически сомнительных случаях гистологическая верификация не требуется. В редких случаях с обоснованными сомнениями можно выполнить экцизионную или толстоигольчатую биопсию.

У этих пациентов неблагоприятный прогноз и маловероятно, что одно только хирургическое лечение может привести к излечению. Проведение хирургического лечения в первую очередь не рекомендуется (степень рекомендаций B), поскольку оно нерадикально и очень травматично. Рекомендуется мультимодальное лечение, включающее неoadъювантную химиотерапию с последующей радикальной лимфодиссекцией при получении клинического ответа [39–41]. Отдаленная выживаемость при проведении неoadъювантной терапии с последующей лимфодиссекцией при наличии ответа составляет 73% [39]. В некоторых случаях могут быть индивидуальные показания к первоначальному выполнению операции с последующей адъювантной терапией.

8.2.4. Рецидив поражения лимфоузлов

Тактика лечения пациентов с регионарным рецидивом после наблюдения должна быть такой же, как и у больных с первичной стадией cN1 или cN2 (см. раздел 8.2.2). У пациентов с регионарным рецидивом после инвазивного стадирования путем биопсии или модифицированной паховой лимфодиссекции нарушается анатомия лимфатического оттока, и их нужно относить к группе высокого риска нерегулярного метастатического прогрессирования. Показатели 5-летней канцер-специфической выживаемости у больных с рецидивом после радикальной паховой лимфодиссекции составляют 16% [42].

К настоящему времени не получено данных о наилучшем методе лечения в таких случаях, но рекомендуется неoadъювантная и/или адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции.

8.2.5. Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива

Использование лучевой терапии при регионарном рецидиве варьирует в различных странах Европы и, по-видимому, следует скорее традициям и практике отдельных клиник, чем принципам доказательной медицины. Хотя в некоторых странах для лечения регионарных метастазов при РПЧ применяется лучевая терапия, в литературе практически нет данных о ее эффективности.

Ни неoadъювантная, ни адъювантная лучевая терапия не улучшают онкологические результаты при РПЧ с поражением ЛУ [43]. В одном проспективном исследовании, в котором сравнивали паховую лучевую терапию с паховой лимфодиссекцией, показано превосходство хирургического лечения [9]. Franks и соавт. обнаружили низкую отдаленную выживаемость после адъювантной лучевой терапии паховой области и таза [44]. В одном ретроспективном исследовании выявлено, что адъювантная химиотерапия намного эффективнее лучевой терапии после радикальной паховой лимфодиссекции у пациентов с поражением ЛУ [38]. Анализ базы данных Национального онкологического института «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) включил данные 2458 пациентов с РПЧ, которым проводилось только хирургическое лечение или его комбинация с дистанционной лучевой терапией. Многофакторный анализ показал, что адъювантная лучевая терапия «не приносит ни вреда, ни пользы» в отношении канцер-специфической выживаемости [45].

Из-за отсутствия доказательств лучевая терапия при регионарном рецидиве РПЧ не рекомендуется. Профилактическая лучевая терапия при стадии cN0 также не показана. Адъювантная лучевая терапия паховой области может рассматриваться у отдельных пациентов с экстракапсулярным прорастанием (сN3) или в виде паллиативного лечения при неоперабельном поражении лимфоузлов. Рекомендации по лечению представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	Лечебная тактика	УД	СР
Паховые ЛУ не пальпируются (сN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	2a	B
	> T1G2: инвазивное стадирование путем паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	2a	B
Паховые ЛУ пальпируются (сN1/сN2)	Радикальная паховая лимфодиссекция		
Пациенты с фиксированными ЛУ (сN3)	Неoadъювантная химиотерапия с последующей радикальной паховой лимфодиссекцией при наличии ответа		
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция показана при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярном прорастании (pN3)	2a	B
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2–3 после радикальной лимфаденэктомии	2b	B
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ		

8.2.7. Литература

1. Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of inguinal and iliac lymph glands: a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynecol Obstet 1948 Dec;87(6):679-94. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18120502>
2. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol 2008 Oct;54(4):885-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18120502>
3. Riveros M, Garcia R, Cabanas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. Cancer 1967 Nov;20(11):2026-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6061637>
4. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977 Feb;39(2):456-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837331>
5. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. Eur Urol 2010 Nov;58(5):742-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339>
6. Hughes BE, Leijte JAP, Kroon BK, et al. Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer: a two-centre experience. Eur Urol 2010 Apr;57(4):688-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647926>
7. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol 2008 Jul;54(1):161-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
8. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol 2008 May;97(6): 487-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779>
9. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. Eur Urol 1994;26(2):123-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957466>
10. Zhu Y, Zhang HL, Yao XD, et al. Development and evaluation of a nomogram to predict inguinal lymph node metastasis in patients with penile cancer and clinically negative lymph nodes. J Urol 2010 Aug;184(2):539-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620414>

11. Kirrander P, Andrén O, Windahl T. Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: initial experiences at a Swedish referral centre. *BJU Int* 2013 Mar;111(3 Pt B):E48-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928991>
12. Djajadiningrat RS, Teertstra HJ, Van Rhijn BW, et al. Value of dynamic sentinel node biopsy, ultrasound and fine needle aspiration in the detection of metastatic lymph nodes in penile cancer. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e394
13. Graafland NM, Teertstra HJ, Besnard AP, et al. Identification of high risk pathological node positive penile carcinoma: value of preoperative computerized tomography imaging. *J Urol* 2011 Mar;185(3):881-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239014>
14. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, et al; G.U.O.N.E. Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006 May;175(5):1700-4;discussion 1704-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600735>
15. Bhagat SK, Gopalakrishnan G, Kekre NS, et al. Factors predicting inguinal node metastasis in squamous cell cancer of penis. *World J Urol* 2010 Feb;28(1):93-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19488760>
16. Protzel C, Alcatraz A, Horenblas S, et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1075-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390>
17. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001 Sep;88(5):473-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589660>
18. Leijte JA, Hughes B, Graafland NM, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009 Jul;27(20):3325-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414668>
19. Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):657-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153743>
20. Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, et al. Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011 Jul;18(7):2026-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308487>
21. Saisorn I, Lawrentschut N, Leewansangtong S, et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastases without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006 Jun;97(6):1225-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>
22. Rosevear HM, Williams H, Collins M, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. *Urol Oncol* 2012 Sep;30(5):723-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396850>
23. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 2001 Sep;88:467-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659>
24. Stuijver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, et al S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol* 2013 Sep;64(3):486-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
25. Koifman L, Hampl D, Koifman N, et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol* 2013 Dec;190(6):2086-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135>
26. Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol* 2010 Aug;184(2):546-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415>
27. Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA. Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy. *Urol Clin N Am* 2010 Aug;37(3):421-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697>
28. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al. The relationship between lymph node ratio and cancer-specific survival in a contemporary series of patients with penile cancer and lymph node metastases. *BJU Int* 2013 Oct 15. doi: 10.1111/bju.12510. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128128>

29. Thuret R, Sun M, Lughezzani G, et al. A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011 Feb;18(2):439-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061>
30. La-Touche S, Ayres B, Lam W, et al. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl* 2012 Jul;94(5):344-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943231>
31. Tauber R, Schmid S, Horn T, et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013 Mar;66(3):390-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107617>
32. Pahwa H, Misra S, Kumar A, et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)-a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013 Feb 22;11:42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432959>
33. Zhou XL, Zhang JF, Zhang JF, et al. Endoscopic inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma and genital malignancy: a preliminary report. *J Endourol* 2013 May;27(5):657-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268699>
34. Matin SF, Cormier JN, Ward JF, et al. Phase 1 prospective evaluation of the oncological adequacy of robotic assisted video-endoscopic inguinal lymphadenectomy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2013 Jun;111(7):1068-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551693>
35. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Mar;177(3):953-7;discussion 958.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386>
36. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph-nodes and pelvic lymph-node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single-institutional experience. *J Urol* 2013 Nov. pii: S0022-5347(13)05978-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.140. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>
37. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010 Oct;184(4):1347-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934>
38. Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* 2009 Dec;85(7):527-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061>
39. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27(6b):823-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471>
40. Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):488-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
41. Barmejo C, Busby JK, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1335-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
42. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):546-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992>
43. Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol* 2011 Mar;185(3):888-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009>
44. Franks KN, Kancherla K, Sethugavalur B, et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *J Urol* 2011 Aug;186(2):524-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700296>
45. Burt LM, Shrieve DC, Tward JD. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Jan;88(1):94-100
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119832>

8.3. Химиотерапия

8.3.1. Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением ЛУ после радикальной паховой лимфодиссекции

Мультимодальное лечение позволяет улучшить результаты при опухолях различных локализаций. Адъювантная химиотерапия после удаления метастазов в ЛУ при РПЧ описана в ряде небольших и неоднородных серий [1–5]. Сравнение различных исследований с небольшой выборкой связано с большими трудностями.

Важность адъювантной химиотерапии после радикальной тазовой лимфодиссекции при поражении ЛУ показана итальянской группой, которая получила отдаленную выживаемость без рецидива, составляющую 84%, у 25 последовательных пациентов, получавших 12 еженедельных курсов винкристина, блеомицина и метотрексата (VBM) с 1979 по 1990 г., и сравнила эти результаты с историческим контролем (38 последовательных больных с поражением ЛУ, которым проводили радикальную лимфодиссекцию с адъювантной лучевой терапией или без нее), в котором безрецидивная выживаемость составила всего 39% [2].

Эта группа также опубликовала результаты адъювантной химиотерапии после радикальной лимфодиссекции при стадии pN2–3, включавшей три цикла цисплатина и 5-ФУ, которые пациенты получали с 1991 г. Токсичность химиотерапии была ниже, а эффективность даже выше, чем у VBM [4] (УД 2b). Та же группа использует адъювантную химиотерапию таксанами с 2004 г. [цисплатин, 5-ФУ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом (TRF)] у 19 пациентов с поражением ЛУ стадии pN2–3. После лимфодиссекции больные получали 3–4 цикла химиотерапии. Из них при медиане наблюдения 42 мес у 52,6% больных не было рецидива, а переносимость лечения была хорошей. Проведение адъювантной химиотерапии паклитакселом и цисплатином также улучшает исходы [6].

Рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии, особенно при назначении триплетной комбинации с целью излечения (УД 2b).

К настоящему времени не получено данных по адъювантной химиотерапии при РПЧ стадии pN1, поэтому ее проведение рекомендуется только в рамках клинических исследований.

8.3.2. Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными ЛУ или регионарным рецидивом

Выраженное увеличение паховых лимфоузлов (cN3) говорит об обширном метастатическом поражении, поэтому первичная лимфодиссекция обычно не рекомендуется (степень рекомендаций В), поскольку полное хирургическое удаление маловероятно, и операция в виде монотерапии эффективна только у небольшой части больных.

Неoadъювантная химиотерапия перед паховой лимфодиссекцией представляет собой привлекательную парадигму, поскольку она позволяет провести раннее лечение вероятного системного процесса, а также уменьшить стадию поражения ЛУ. В случае хорошего клинического ответа становится возможным полное хирургическое удаление. Тем не менее к настоящему времени доступны ограниченные данные по этому виду лечения.

В небольших ретроспективных исследованиях, включавших от 5 до 20 пациентов, описано применение блеомицин-винкристин-метотрексата (BVM) и блеомицин-метотрексат-цисплатина (BMP) [7–9]. Несмотря на перспективные первоначальные результаты, показаны только умеренная эффективность и неприемлемая токсичность этого режима с летальными исходами из-за блеомицина. В подтверждающем исследовании BMP Юго-Восточной онкологической группы получены схожие результаты с небольшой эффективностью и высокой токсичностью [10].

Химиотерапия цисплатином/5-ФУ (PF) дает показатели ответа 25–50% и более приемлемую токсичность [11, 12]. Leijte и соавт. описали 20 пациентов, которые получали пять различных режимов неoadъювантной химиотерапии, правда, в течение более 30 лет [13]. Пациентам, у которых наблюдался ответ, проводили лимфодиссекцию, и показатели отдаленной выживаемости составили 37%. Исследование EORTC 30992 включало 26 пациентов с местно-распространенным или метастатическим РПЧ, которые получали иринотекан и цисплатин. В этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка (частота ответа), но в трех случаях отмечалась полная морфологическая ремиссия [14].

В исследовании II фазы оценивали эффективность четырех циклов неoadъювантной химиотерапии паклитакселом, цисплатином и изофосфамидом (TRP). Объективный ответ наблюдался у 15 из 30 пациентов, включая три полных морфологических ответа, которые были слабыми, но статистически значимыми прогностическими факторами выживаемости. Установленная медиана времени до прогрессирования в этом исследовании составила 8,1 мес, а медиана общей выживаемости — 17,1 мес [15] (УД 2a).

На основании гистологических и других схожих характеристик плоскоклеточного РПЧ и рака головы и шеи считается, что клинический ответ на системное лечение может быть эквивалентным. В связи с этим при РПЧ оцениваются режимы химиотерапии с доказанной эффективностью при раке головы и шеи. Таким образом, несколько групп ввели таксаны в химиотерапию РПЧ. Комбинация цисплатина и 5-ФУ в сочетании с таксанами применялась в виде неoadъювантной и адъювантной терапии [5]. Частота объективного ответа у 28 пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, составила 44%, включая полный морфологический ответ у 14% (УД 2b).

Также и в британском онкологическом исследовании II фазы по TPF (использовался только доцетаксел) частота объективного ответа составила 38,5% у 29 пациентов с местно-распространенным или метастатическим процессом, с показателем, не соответствующим первичной конечной точке. Тем не менее лечение было связано со значительной токсичностью [16] (УД 2a).

Все вместе эти результаты поддерживают проведение адъювантной химиотерапии у пациентов с фиксированными, неоперабельными ЛУ, особенно с применением триплетных комбинаций, включающих цисплатин и таксаны, если это возможно (УД 2a; степень рекомендаций В).

В литературе практически нет данных по химиолучевой терапии в комбинации с лимфодиссекцией. Опубликованные результаты очень старые и описывают небольшое число больных или отдельные случаи. В связи с этим не рекомендуется проводить химиолучевую терапию вне рамок клинических исследований [17].

8.3.3. Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке

В недавно проведенном ретроспективном исследовании 140 пациентов с распространенным плоскоклеточным РПЧ показано, что наличие висцеральных метастазов и показатель общего состояния по шкале ECOG >1 балла — независимые прогностические факторы, а у пациентов, получающих химиотерапию на основе цисплатина, результаты лучше, чем при химиотерапии без цисплатина после поправки на прогностические факторы [18] (УД 3).

В клинической практике наблюдаются значительные различия в используемых режимах химиотерапии. До появления таксанов данные были ограничены небольшим числом пациентов, неоднородностью характеристик и ретроспективным характером исследований (кроме исследования EORTC [14]), что затрудняет интерпретацию данных и сравнение результатов. Во всех исследованиях частота первоначального ответа варьирует от 25 до 100%, с небольшой длительностью ответа и крайне небольшим числом больных с долгой выживаемостью. Считается, что появление таксанов в химиотерапии РПЧ увеличило активность и эффективность применяемых режимов [6–16, 19].

В настоящее время практически нет данных по химиотерапии 2-й линии при РПЧ. В одной публикации описано применение монотерапии 2-й линии паклитакселом, с первоначальным ответом менее 30%, что может быть приемлемым вариантом. Тем не менее ни один из пациентов не остался в живых [20] (УД 2a; степень рекомендаций В). В нескольких случаях отмечалась эффективность комбинации цисплатина и гемцитабина [21] (УД 4).

8.3.4. Интраартериальная химиотерапия

В небольших сериях показан клинический ответ при использовании интраартериальной химиотерапии у пациентов с местно-распространенным раком, включая ряд препаратов, особенно цисплатин и гемцитабин [22–25]. Кроме ограниченного клинического ответа, не получено доказательств статистически значимого улучшения результатов.

8.3.5. Таргетная терапия

В некоторых случаях в качестве 2-й линии терапии используются таргетные препараты. На основании данных о том, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) почти всегда экспрессируется при плоскоклеточном РПЧ [22, 26], и принимая во внимание схожесть с плоскоклеточным раком головы и шеи, в пилотных исследованиях изучалась анти-EGFR монотерапия [23, 24]. В этих исследованиях показана некоторая активность, особенно при использовании анти-EGFR моноклональных антител панитумумаба и цетуксимаба, но результаты еще не прошли стадию подтверждения гипотезы и необходимо провести дальнейшие исследования (УД 4). Также сообщалось о некоторой активности ингибиторов тирозинкиназ [25]. Эти таргетные препараты могут применяться в виде монотерапии в случае резистентности к стандартной химиотерапии. Рекомендации по химиотерапии РПЧ представлены в табл. 8.4.

Таблица 8.4. Химиотерапия рака полового члена

Рекомендации	УД	СР
Адьювантная химиотерапия (3–4 цикла TPF) считается вариантом лечения при стадии pN2–3 [5]	2b	С
Неоадьювантная химиотерапия (4 цикла на основе цисплатина и таксанов) с последующей радикальной операцией рекомендуется пациентам с неоперабельным или рецидивным поражением регионарных ЛУ [5, 14]	2a	В
Химиотерапия при системном процессе применима у пациентов с небольшим числом/объемом метастазов	3	С

8.3.6. Литература

1. Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C, et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol* 2013 May;24(5):1179-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293117>
2. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27(6b):823-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471>
3. Maiche AG. Adjuvant treatment using bleomycin in squamous cell carcinoma of penis: study of 19 cases. *Br J Urol* 1983 Oct;55(5):542-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194844>
4. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32(1):5-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225>
5. Giannatempo P, Paganoni A, Sangalli L, et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol* 2014, Suppl (ASCO abstract 2014) (suppl 4, abstr 377).
<http://meetinglibrary.asco.org/content/124205-142>
6. Noronha V, Patil V, Ostwal V, et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann* 2012 Sep;4(3):150-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520>
7. Leijte JA, Kerst JM, Bais E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):488-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
8. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006 Dec;98(6):1225-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480>
9. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1335-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
10. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999 Jun;161(6):1823-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445>
11. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1990 Feb;65(1):433-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297633>
12. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992 Mar;147(3):630-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538445>
13. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul; 54(1):161-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
14. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 2008 Jul;19(7):1304-07.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417462>

15. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010 Aug;28(24):3851-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118>
16. Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer* 2013 Nov;109(10):2554-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169355>
17. Eliason M, Bowen A, Hazard L, et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol* 2009 Aug;145(8): 950-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438>
18. Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol*. 2013 Dec 12. pii: S1078-1439(13)00447-X. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.10.007. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646>
19. Salvioni R, Necchi A, Piva L, et al. Penile cancer. *Urol Oncol* 2009 Nov-Dec;27(6):677-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879479>
20. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E661-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571>
21. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1280-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710>
22. Power DG, Galvin DJ, Cuffe S, et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):187-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122>
23. Gou HF, Li X, Qiu M, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma *PLoS One* 2013 Apr 24;8(4):e62175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637996>
24. Necchi A, Nicolai N, Colecchia M, et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2011 Aug;29(22): e650-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632506>
25. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2013 Sep 5. doi: 10.1111/bju.12450. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151>
26. Zhu Y, Li H, Yao XD, et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int* 2010;85(3):334-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980789>

9. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение после радикального лечения РПЧ, как и при любой злокачественной опухоли, чрезвычайно важно по двум причинам.

- Раннее выявление рецидива позволяет провести радикальное лечение. При эффективном лечении местный рецидив статистически значимо не снижает отдаленную выживаемость, в то время как поражение паховых ЛУ значительно уменьшает вероятность длительной канцер-специфической выживаемости.
- Определение и купирование осложнений, связанных с лечением.

Местный рецидив и рецидив поражения паховых лимфоузлов чаще всего развиваются в течение 2 лет после первичного лечения. Интервал между обследованием и объем наблюдения пациентов с РПЧ определяются методом лечения первичной опухоли и регионарных ЛУ. В многоцентровом исследовании [1] в течение первых двух лет было выявлено 74,3% всех рецидивов, включая 66,4% местных, 86,1% регионарных рецидивов и 100% отдаленных метастазов. В этом же исследовании 92,2% всех рецидивов наблюдалось в течение первых 5 лет после лечения, более чем через 5 лет после лечения определялись только местные рецидивы или новые первичные опухоли [1].

Таким образом, в течение первых 2 лет рационально более интенсивное наблюдение с уменьшением частоты наблюдений в дальнейшем. У хорошо информированных пациентов с высоким уровнем мотивации наблюдение может быть прекращено спустя 5 лет, однако они должны продолжать регулярное самообследование [1].

9.1. Когда и как наблюдать

У пациентов без поражения паховых ЛУ после местного лечения наблюдение должно включать физикальное обследование полового члена и паховой области для выявления местного и/или регионарного рецидива. Клиническая значимость дополнительных методов визуализации не подтверждена.

Наблюдение должно также зависеть от метода лечения первичной опухоли. После лазерной абляции или местной химиотерапии необходимо выполнить биопсию головки для подтверждения отсутствия опухоли.

После потенциально радикального лечения при метастазах в паховые ЛУ рекомендуется в течение первых двух лет каждые 3 мес проводить КТ или МРТ для выявления отдаленных метастазов, поскольку в этой группе больных эффективна химиотерапия.

Несмотря на то что описаны случаи поздних местных рецидивов, целесообразно прекратить регулярное наблюдение через 5 лет, при условии, что пациент обратится сразу же после появления местных изменений [2]. Этот подход рекомендуется, учитывая низкую вероятность появления жизнеугрожающих регионарных и отдаленных метастазов через 5 лет после лечения. Пациентам, которые вряд ли будут проводить самообследование, может потребоваться длительное наблюдение.

9.3. Регионарные рецидивы

В течение первых 2 лет после лечения пациентов с поражением лимфоузлов регулярное наблюдение обязательно, поскольку большинство регионарных рецидивов развивается в течение этого времени независимо от того, применялись ли динамическое наблюдение, биопсия сторожевого ЛУ или модифицированная паховая лимфаденэктомия. Регионарные рецидивы могут также развиваться позднее, хотя и редко, поэтому рекомендуется продолжать интенсивное наблюдение этой группы больных. Регионарные ЛУ могут развиваться внезапно, поэтому пациентам крайне важно проводить самообследование.

Пациенты, у которых применялась наблюдательная тактика, имеют более высокий риск развития рецидива (9%), чем пациенты, которым выполнялось инвазивное стадирование ЛУ путем модифицированной паховой лимфодиссекции или динамическая биопсия сторожевого ЛУ (2,3%).

Использование УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) при подозрении на рецидив позволяет улучшить раннее выявление регионарного рецидива [5, 6, 7]. В настоящее время не получено данных, свидетельствующих о необходимости выполнения КТ или МРТ для наблюдения за регионарными ЛУ.

У больных, которым выполнялась лимфаденэктомия по поводу подтвержденных метастазов в ЛУ, риск развития регионарного рецидива увеличивается до 19% [1]. Регионарные рецидивы требуют своевременного лечения с проведением радикальной тазовой лимфодиссекции и адъювантной терапии (разд. 8). Рекомендации по динамическому наблюдению за больными представлены в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Динамическое наблюдение за больными РПЧ

	Интервал наблюдения		Методы обследования	Минимальная длительность наблюдения, лет	СР
Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения					
Органосохраняющее лечение	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование Повторная биопсия после топического или лазерного лечения по поводу карциномы <i>in situ</i>	5	С
Ампутация полового члена	3 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5	С
Рекомендации по наблюдению за паховыми ЛУ					
Наблюдательная тактика	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5	С
pN0	3 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору	5	С
pN+	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору, КТ/МРТ по выбору.	5	С

9.5. Литература

1. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
2. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005 Mar;173(3):816-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
3. Horenblas S, Newling DW. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol* 1993 Dec;72(6):976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171>
4. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al. Penile sparing surgery in penile cancer: does it affect survival? *J Urol* 2013 Dec 24. pii: S0022-5347(13)06140-5. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.038. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799>
5. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):517-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>
6. Krishna RP, Sistla SC, Smile R, et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound* 2008 May;36(4):212-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822>
7. Djajadiningrat RS, Teertstra HJ, van Werkhoven E, et al. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology: Useful in Followup of the regional nodes in penile cancer? *J Urol* 2014 Mar;191(3):652-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372>

10. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

10.1. Последствия лечения РПЧ

По мере увеличения выживаемости больных РПЧ очевидно, что сексуальная дисфункция, нарушения мочеиспускания и косметические недостатки должны считаться негативными последствиями лечения, оказывающими влияние на качество жизни пациентов [1].

10.1.1. Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения РПЧ

В ретроспективном исследовании из Швеции проводилось анкетирование 58 пациентов, которые остались живы (из 67 больных, получавших лазерное лечение по поводу карциномы *in situ*). Средний возраст составил 63 года. У 46 больных, которые согласились участвовать в анкетировании, отмечалось значительное уменьшение использования некоторых сексуальных приемов, таких как мануальная стимуляция или ласки и фелляция, но общее удовлетворение жизнью и показатели других доменов качества жизни, включая сексуальную жизнь, было аналогичным таковому в общей популяции. В Швеции в крупном исследовании по лечению РПЧ СО₂-лазером, включавшем 224 пациентов, ни у одного из пациентов после лечения не отмечалось проблем с эректильной или сексуальной функцией [3]. В другом исследовании у 19 больных, которым проводилось лечение, не развилось сексуальной дисфункции [4].

10.1.2. Сексуальная активность после реконструкции головки

В исследовании, включавшем 10 пациентов, 7 больных заполнили опросники через 6 мес наблюдения [Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) и невалидированный опросник, включающий 9 вопросов] [5]. Медиана показателя МИЭФ-5 составила 24 балла, что указывает на отсутствие эректильной дисфункции. Все больные, которые были сексуально активны до операции, восстановили сексуальную активность в течение 3–5 мес после лечения. Согласно невалидированному опроснику, все 7 пациентов отметили, что чувствительность на конце головки не отличалась или была лучше, чем до операции, а эрекции стали появляться через 2–3 нед после вмешательства. Шесть из семи больных жили половой жизнью в течение 3 мес после лечения, а 5 из 7 отметили улучшение сексуальной жизни. Общий уровень удовлетворенности был высоким.

10.1.3. Сексуальная активность после удаления головки

В двух исследованиях изучали сексуальную функцию после удаления головки [6, 7]. В одном исследовании с неопределенной методологией [6] у 54 из 68 пациентов (79%) не выявлено различий

в частоте/качестве спонтанных эрекции, ригидности и способности к пенетрации до и после операции, а оргазм восстановился у 51 из 68 больных (75%). В другом исследовании [7] все 12 больных вернулись к «нормальной» сексуальной активности в течение 1 мес после операции. Средние показатели МИЭФ через 1 мес после операции показали, что в среднем пациенты вернулись к уровню сексуальной функции и удовлетворения, который у них был до лечения.

10.1.4. Сексуальная функция после резекции полового члена

Сексуальная функция после резекции полового члена изучалась в трех исследованиях [8–10]. Бразильскими исследователями с помощью МИЭФ был проведен опрос 18 больных, средний возраст пациентов которых составил 52 года [8]. Эрекция, достаточная для пенетрации влагалища, сохранялась у 55,6% пациентов. Основной причиной, из-за которой 50% пациентов не вернулись к половой жизни, было чувство стыда, обусловленное небольшим размером полового члена и отсутствием головки. В 33,3% случаев причиной были хирургические осложнения. Из тех пациентов, которые вернулись к половой жизни, 66,7% утверждали о таких же уровне и частоте половых актов, что и до хирургического лечения. В 72,2% случаев респонденты продолжали испытывать оргазм и эякуляцию при каждом половом акте. Тем не менее только 33,3% сохранили частоту половых актов, соответствующую таковой до операции, и были удовлетворены сексуальными взаимоотношениями с половыми партнерами. Показатели качества половой жизни после резекции полового члена были статистически хуже по сравнению с дооперационным по всем доменам сексуальной жизни.

D'Ансона и соавт. [9] провели анкетирование 14 из 18 пациентов, которые согласились заполнить опросник «Общее качество половой жизни». Медиана времени после лечения составила 11,5 мес [6–72]. До операции у всех пациентов была нормальная эректильная функция, и они занимались половой активностью не менее 1 раза в месяц. Суммарные результаты показали, что у 9 из 14 больных половая активность была «нормальной» или «немного сниженной», а 3 из 14 пациентов не вернулись к половой жизни после операции.

Аlei и соавт. [10] показали, что средние показатели МИЭФ у 10 пациентов через 1 и 40 мес после резекции полового члена составили 15 и 19,7 балла, что свидетельствует об улучшении эректильной функции спустя некоторое время.

10.1.5. Качество жизни после резекции полового члена

D'Ансона и соавт. также использовали ряд качественных и количественных инструментов для оценки «психологического поведения и его изменений», а также «социальной активности» в качестве показателей качества жизни [9]. Для «психологического поведения и его изменений» качественные данные показывают боязнь увечья, потерю удовольствия от половой жизни, страх смерти, а также последствий для семьи. Поддержка членов семьи и партнера помогает преодолеть сложности, связанные с хирургией. Согласно данным опросника GHQ-12 (опросник по состоянию здоровья) и шкалы HAD (госпитальная шкала тревожности и депрессии), которые использовали в этом исследовании, у пациентов не отмечалось значимого уровня тревоги или депрессии, а «социальная активность» оставалась на том же уровне, что и до операции в отношении условий жизни, жизни семьи и взаимоотношений с другими людьми.

10.2. Операции по тотальному восстановлению полового члена

После тотальной или субтотальной ампутации полового члена в отдельных случаях можно провести тотальное восстановление. Опубликованы несколько случаев и небольшие серии по опыту проведения сложных реконструктивных операций [11–13]. Но, хотя и можно достичь приемлемых косметических результатов, эти методики не дают функционального восстановления.

10.3. Специализированная помощь

В настоящее время могут быть излечены около 80% больных РПЧ. Резекция полового члена оказывает отрицательное влияние на самооценку и сексуальную функцию пациентов. С накоплением опыта лечения РПЧ становится очевидным, что органосохраняющее лечение позволяет добиться лучшего качества жизни и сексуальной функции и его необходимо проводить всем пациентам при отсутствии противопоказаний. Рекомендуется направлять пациентов с РПЧ в специализированные центры, и очень важно оказывать больным психологическую поддержку.

10.4. Литература

1. Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005;523-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430>

2. Skeppner E, Windahl T, Andersson S, et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):631-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>
3. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):875-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
4. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1670-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
5. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int* 2006 Sep;98(3):532-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748>
6. Austoni E, Guarneri A, Colombo F, et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):116,183 (abstract)
7. Li J, Zhu Y, Zhang SL, Wang CF, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology* 2011 Nov;78(5):1121-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385>
8. Romero FR, Romero KR, Mattos MA, et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology* 2005 Dec;66(6):1292-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459>
9. D'Ancona CA, Botega NJ, De Moraes C, et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology* 1997 Oct;50(4):593-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338738>
10. Alei G, Letizia P, Sorvillo V, et al. Lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma. Our experience with partial penectomy and reconstruction with ventral fenestrated flap. *Ann Ital Chir* 2012 Jul-Aug;83(4):363-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759475>
11. Gerullis H, Georgas E, Bagner JW, et al. Construction of a penoid after penectomy using a transpositioned testicle. *Urol Int* 2013;90(2):240-2,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734>
12. Hage JJ. Simple, safe, and satisfactory secondary penile enhancement after near-total oncologic amputation. *Ann Plast Surg* 2009 Jun;62(6):685-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461286>
13. Garaffa G, Raheem AA, Christopher NA, et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int* 2009 Sep;104(6):852-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449>
14. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 2008 Sep;180(3):933-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>

11. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

ВПЧ – вирус папилломы человека
ДИ – доверительный интервал
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
КТ – компьютерная томография
ЛУ – лимфатические узлы
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОР – относительный риск
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РПЧ – рак полового члена
СР – степень рекомендаций
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ВМР – цисплатин, метотрексат и блеомицин
FDA – Федеральное агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США
ПЕФ – Международный индекс эректильной функции
Nd:YAG – неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате
РФ – цисплатин + 5-фторурацил
TNM – опухоль, лимфатический узел, метастаз (классификация)
VBM – винбластин, блеомицин, метотрексат

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по раку полового члена предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.