

Рекомендации по лечению рака полового члена

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

Перевод — В.А. Черняев,
научное редактирование — к.м.н. М.И. Волкова

EAU
European
Association
of Urology

РОУ
Российское общество онкоурологов

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	4
2.1.	Литература	4
3.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА	5
4.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
4.1.	Литература	6
5.	ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА	6
5.1.	Литература	7
6.	КЛАССИФИКАЦИЯ	8
6.1.	Классификация TNM	8
6.1.1.	Литература	9
6.2.	Патоморфологическая классификация	9
6.2.1.	Биопсия полового члена	10
6.2.2.1.	Патоморфологические категории	10
6.2.2.2.	Гистологическое строение рака полового члена и его метастазирование	11
6.2.3.	Литература	11
7.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	12
7.1.	Первичный очаг	12
7.2.	Регионарные лимфатические узлы	12
7.2.1.	Отток лимфы от полового члена	12
7.2.2.	Непальпируемые лимфоузлы	12
7.2.3.	Факторы риска	13
7.2.4.	Пальпируемые лимфоузлы	13
7.3.	Отдаленные метастазы	13
7.4.	Диагностика рака полового члена	14
7.5.	Литература	14
8.	ЛЕЧЕНИЕ	17
8.1.	Первичная опухоль	17
8.1.1.	Категории Tis и Ta	17
8.1.2.	Категория T1G1	17
8.1.3.	Категория T1G2—3	18
8.1.4.	Категория T2 (при поражении головки)	18
8.1.5.	Категория T2 (при вовлечении тела полового члена) и T3	18
8.1.6.	Категория T4	18
8.1.7.	Местный рецидив заболевания	18
8.1.8.	Некоторые технические аспекты хирургического лечения	19
8.1.8.1.	Консервативное лечение	19
8.1.8.2.	Частичная и полная ампутация полового члена	19
8.1.9.	Лучевая терапия	19
8.1.9.1.	Рекомендации по лучевой терапии	19
8.1.10.	Рекомендации по лечению первичной опухоли	20
8.2.	Регионарные лимфоузлы	21
8.2.1.	Непальпируемые лимфоузлы	21
8.2.1.1.	Наблюдение	21
8.2.1.2.	Прогностические факторы	21
8.2.1.3.	Биопсия сторожевого лимфоузла	21
8.2.2.	Тактика при пальпаторно определяемых лимфоузлах	22
8.2.2.1.	Паховая лимфаденэктомия	22
8.2.2.2.	Модифицированная паховая лимфаденэктомия	22
8.2.2.3.	Роль тазовой лимфодиссекции	22
8.2.2.4.	Видеоэндоскопическая паховая и тазовая лимфаденэктомия	23

	8.2.3.	Адьювантная химиотерапия	23
	8.2.4.	Тактика при фиксированных паховых метастазах или рецидиве заболевания в паховой области	23
	8.2.5.	Роль лучевой терапии	24
	8.2.6.	Рекомендации по лечению рака полового члена с метастазами в лимфоузлы	25
	8.3.	Литература	25
9.		ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	30
	9.1.	Методы наблюдения	30
	9.2.	Сроки наблюдения	31
	9.3.	Первичная опухоль	31
	9.4.	Регионарные рецидивы	31
	9.5.	Рекомендации по динамическому наблюдению за больными раком полового члена	32
	9.6.	Литература	32
10.		КАЧЕСТВО ЖИЗНИ	33
	10.1.	Сексуальная функция и фертильность после лечения рака полового члена	33
	10.1.1.	Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения рака полового члена	33
	10.1.2.	Сексуальная функция после резекции полового члена	33
	10.2.	Сексуальная травма, рецидивирование и смерть	33
	10.3.	Литература	34

1. ВВЕДЕНИЕ

Группа по изучению рака полового члена Европейской ассоциации урологов подготовила это руководство в помощь профессионалам в выборе тактики лечения при раке полового члена. Его цель — обеспечить врачей детальной современной информацией, основанной на анализе недавних исследований по лечению рака полового члена. Однако стоит подчеркнуть, что в настоящих рекомендациях дается лишь стандартизованный общий подход к ведению больных и данные рекомендации не обладают юридической силой.

2. МЕТОДОЛОГИЯ

Для обновления последних опубликованных рекомендаций 2004 г. сотрудниками группы по изучению рака полового члена осуществлен тщательный анализ медицинской литературы, опубликованной на PubMed, с октября 2003 по октябрь 2008 г. [1].

Работы, на которые имеются ссылки в тексте, отмечены соответственно уровню их научной доказательности (табл. 1), а рекомендации — согласно уровням доказательности Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 2) [3].

Таблица 1. Уровень доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Данные, полученные путем метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные, полученные на основании хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Данные, полученные на основании одного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Данные, полученные на основании по крайней мере одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Данные, полученные в ходе описательных исследований: исследований «случай—контроль», сравнительных исследований, корреляционных исследований и сообщений о клинических случаях
4	Данные заключений экспертных комитетов и мнения признанных специалистов

Таблица 2. Уровень рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Основаны на клинических исследованиях хорошего качества, включая хотя бы одно рандомизированное исследование
B	Основаны на хорошо организованных клинических исследованиях, не включающих рандомизированные клинические испытания
C	Сформулированы, несмотря на отсутствие качественных клинических исследований в данной области

2.1. Литература

1. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 2004;46(1):1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1518342>
2. National Cancer Institute. Penile Cancer Treatment (PDQ). Health Professional Version. US

National Institutes of Health, 2008, pp. 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]

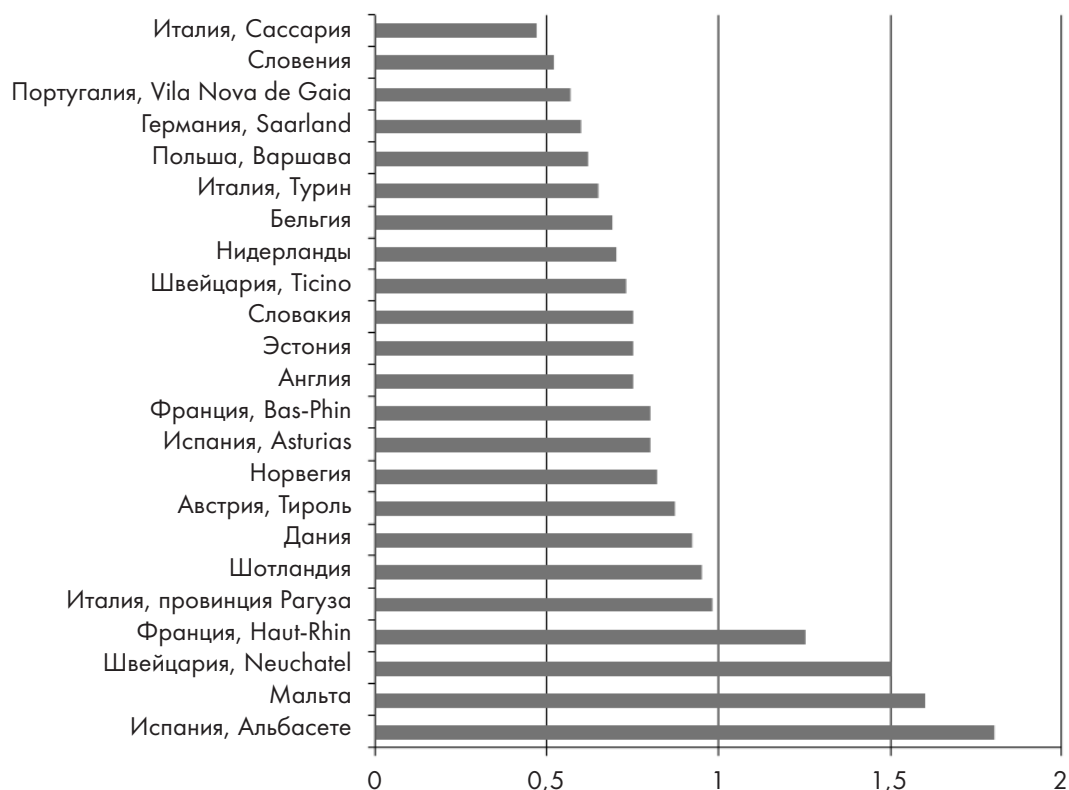
3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Рак полового члена — относительно редкий вид плоскоклеточного рака. Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена, имеет сходные патоморфологические проявления с плоскоклеточным раком ротоглотки, женских половых органов (шейки матки, влагалища и вульвы) и анального отверстия. Фимоз, неудовлетворительная личная гигиена и курение являются основными факторами риска развития рака полового члена. Было осуществлено типирование папилломавирусов человека, вызывающих передающиеся половым путем генитальные бородавки, остроконечные кондиломы, плоскоклеточный рак полового члена.

Прогресс в понимании естественного течения болезни, ранняя диагностика, совершенствование технологий, сотрудничество исследователей и сосредоточение пациентов в специализированных центрах позволили повысить эффективность лечения с 50% в 1990-х годах до 80% в 2008 г.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В западных странах рак полового члена является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [1, 2]. Однако в разных географических регионах данный показатель может варьировать. Например, в Северной Европе уровень заболеваемости превышает 1,0 на 100 000 мужского населения (см. рисунок). Заболеваемость также зависит от расовой и этнической принадлежности. В Северной Америке



Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе

[1] наибольший уровень заболеваемости раком полового члена выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют коренные (американские) индейцы (0,77 на 100 000), афро-американцы (0,62 на 100 000) и, наконец, белые мужчины (0,51 на 100 000). В отличие от развитых западных стран в остальном мире уровень заболеваемости раком полового члена намного выше и может составлять 10–20% от всех злокачественных новообразований у мужчин в соответствующих возрастных группах: от 0,7–3,0 на 100 000 населения в Индии до 8,3 на 100 000 в Бразилии.

Важными факторами риска являются социальная принадлежность, гигиенические и религиозные правила [4]. Рак полового члена редко встречается в странах, где распространено обрезание. Раннее обрезание (новорожденные, дети до полового созревания) снижает риск развития рака полового члена в 3–5 раз. Обрезание у взрослых не имеет профилактической ценности. В европейских странах уровень заболеваемости в 1980–1990-х годах был стабильным или увеличивался незначительно. В США уровень общей заболеваемости уменьшился с 0,84 на 100 000 в 1973–1982 гг. до 0,58 на 100 000 в 1993–2002 гг. Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом [2], однако известны случаи развития болезни у молодых людей и детей.

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-Publication-No.-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 данных литературы 1966–2000 гг. исследователями Института Каролинска выделены факторы риска развития рака полового члена. Значимыми факторами риска являются (степень доказательности 2a):

- фимоз,
- хроническое воспаление, в том числе баланопостит,
- лечение с использованием споралена и фотохимиотерапии (ультрафиолет А).

Сексуальная жизнь (большое количество партнеров, раннее начало половой жизни) и наличие кондилом ассоциированы с 3–5-кратным увеличением вероятности развития рака полового члена. Курение также является фактором риска. Рак шейки матки у жены не увеличивает риск развития рака полового члена у мужа.

Во многих сериях наблюдений выявлено наличие ДНК вируса папилломы человека в 70–100% случаев интраэпителиальной неоплазии и в 40–50% случаев инвазивного рака полового члена. Эти данные были подтверждены исследованиями [2]. Среди мужчин, которым в детстве не выполнялось обрезание, фимоз строго коррелирует с развитием инвазивного рака полового члена (относительный риск [ОР] 11,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 5,0–25,9), курение сигарет повышает риск развития заболевания в 4,5 раза (95% ДИ 2,0–10,1). ДНК вируса папилломы человека обнаружена в 80% образцов опухоли, при этом в 69% случаев определяется вирус папилломы человека (HPV) типа 16 (уровень доказательности 2a).

Роль смегмы в качестве канцерогена полностью исключена [3]. Риск рака среди пациентов с остроконечными кондиломами повышен в отношении следующих локализаций:

вульвы, влагалища, полового члена, ануса [4] (уровень доказательности 2b). Вирус папилломы человека типов 16 и 18 в 70% случаев является причиной развития рака шейки матки, влагалища и анального отверстия, и около 30–40% — рака вульвы, пениса и ротоглотки. Одной папилломавирусной инфекции для развития рака, скорее всего, недостаточно. Вероятно, требуется наличие и других факторов.

В июне 2006 г. Федеральное агентство по лекарствам США (FDA US) разрешило к использованию первую вакцину для профилактики рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, у женщин. Вакцина препятствует инфицированию HPV-6, 11, 16 и 18, которые вместе являются причиной в 70% случаев рака шейки матки и в 90% — генитальных кондилом. Вирус папилломы человека передается чрезвычайно быстро. Пик заболеваемости приходится на период времени, наступающий вскоре после начала половой жизни. Рекомендуемый возраст вакцинации у женщин — 11–12 лет [7], повторная вакцинация рекомендуется женщинам 13–26 лет. Однако вакцинация не является заменой скринингу рака шейки матки, у вакцинированных женщин применение скрининга должно быть продолжено. Вакцинация против HPV также рекомендована и мужчинам [8]. Несмотря на это, проведенное исследование выявило, что женщины среднего возраста (25 лет и старше) в большей степени согласны на вакцинацию [9], а среди мужчин только 33% хотели бы сделать прививку, 27% — отказались, 40% — не решились [10].

Примечательно, что наличие высокой частоты выявления ДНК HPV при раке полового члена не влияет на прогноз. В раннем исследовании [11] не было выявлено различий в частоте метастазирования и 10-летней выживаемости между пациентами с наличием или отсутствием HPV. В более позднем исследовании [12] специфическая 5-летняя выживаемость составила 78% в HPV-негативной группе против 93% в HPV-позитивной группе (log rank test $p=0,03$). В связи с этим можно предположить, что наличие HPV связано с преимуществом в выживаемости пациентов, страдающим раком полового члена. Этот вирус играет важную роль в онкогенезе путем взаимодействия с онкогенами и антионкогенами (геном белка P53 и геном ретинобластомы Rb) [13].

5.1. Литература

1. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. 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. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116(4):606–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>
3. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1046–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256>
4. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006;119(4):888–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590>
5. Munoz N, Castelisague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S3/1–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995>
6. Huang CM. Human papillomavirus and vaccination. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):701–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533087>
7. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380109>
8. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007;107(2 Suppl

1):S24—S26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938015>

9. Ferris DG, Waller JL, Owen A and Smith J. Midadult women's attitudes about receiving the prophylactic human papillomavirus vaccine. J Low Genit Tract Dis 2007; 11(3):166—72.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596762>

10. Ferris DG, Waller JL, Miller J, Patel P, Jackson L, Price GA, Wilson C. Men's attitudes toward receiving the human papillomavirus vaccine. J Low Genit Tract Dis 2008; 12(4):276—81.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18820541>

11. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer 2001; 15;91(12):5—21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520>

12. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer 2006; 119(5):1078—81.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278>

13. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. Lancet Oncol 2007; 8(5):420—9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>

6. КЛАССИФИКАЦИЯ

6.1. Классификация TNM

В табл. 3 приведена классификация TNM рака полового члена 2002 г.

Таблица 3. Классификация TNM 2002 г.

T — Первичная опухоль:

Tx — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Карцинома in situ

Ta — Неинвазивная веррукозная (бородавчатая) карцинома

T1 — Опухоль растет в субэпителиальную соединительную ткань

T2 — Опухоль растет в губчатое или кавернозное тело

T3 — Опухоль растет в уретру или простату

T4 — Опухоль распространяется на другие окружающие структуры

N — Регионарные лимфатические узлы

Nx — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастатическое поражение одного пахового лимфатического узла

N2 — Имеются множественные или билатеральные метастазы в поверхностных лимфатических узлах

N3 — Имеются метастазы в глубоких паховых или тазовых лимфатических узлах, с одной или с обеих сторон

M — Отдаленные метастазы

Mx — Недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков наличия отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

Данная классификация нуждается в обновлении, особенно в определении категории T2, поскольку прогноз пациентов с опухолевой инвазией губчатого тела значительно лучше, чем у больных с опухолевой инвазией кавернозных тел [2, 3].

R. Rees и соавт. [2] описали 72 пациента с опухолью T2. При медиане наблюдения 3 года частота местных рецидивов (35% против 17%) и летальность (30% против 21%) были

выше у пациентов с вовлечением кавернозных тел (уровень доказательности 2b). Авторы предлагают выделить категорию T2a для случаев поражения только губчатого тела уретры и категорию T2b — для больных с вовлечением пещеристых тел.

Однако более детальный анализ привел к резкой критике и новым предложениям по классификации. Ретроспективный анализ данных 513 пациентов, получивших лечение с 1956 по 2006 г., подтвердил вышеупомянутые различия между опухолевой инвазией губчатого и кавернозных тел. Также не было выявлено различий отдаленной выживаемости между пациентами с категориями T2 и T3, категориями N1 и N2 по классификации 1987–2002 гг. (уровень доказательности 2a). Новая предложенная классификация рассматривает метастазы в забрюшинные лимфоузлы в качестве отдаленных метастазов (табл. 4). Новая классификация более адекватна, чем действующая TNM-классификация, но требуется ее утверждение Международным противораковым союзом.

Таблица 4. Предлагаемые изменения классификации TNM 1987–2002 гг. [3]

T — Первичная опухоль

- Tx, T0, Tis, Ta и T1 — Не меняются
- T2 — Опухоль вырастает в губчатое тело
- T3 — Опухоль вырастает в кавернозное тело
- T4 — Опухоль распространяется на другие окружающие органы (например, уретру, простату)

N — Регионарные лимфоузлы

- Nx и N0 — Не меняются
- N1 — Имеются метастазы в паховых лимфатических узлах с одной стороны, не спаянные с окружающими тканями
- N2 — Имеются метастазы в паховых лимфатических узлах с обеих сторон
- N3 — Имеются метастазы в паховых лимфатических узлах, спаянные с окружающими тканями, или метастазы в тазовых лимфатических узлах

6.1.1. Литература

1. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Philadelphia, PA: Wiley-Liss, 2002.
2. Rees RW, Freeman A, Borley N, Ralf DJ, Minhas S. PT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. Eur Urol Suppl 2008;7(3):111 (abstr 163).
3. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol 2008;180(3):933-8; discussion 938. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>

6.2. Патоморфологическая классификация

Плоскоклеточный рак составляет более 95% случаев злокачественных опухолей полового члена. Меланома и базально-клеточный рак встречаются гораздо реже. До сих пор неизвестно, насколько часто предраковые заболевания предшествуют развитию плоскоклеточного рака [1]. Предраковые заболевания полового члена приведены в табл. 5. Таким образом, плоскоклеточный рак является наиболее распространенным вариантом новообразований полового члена. Различные формы и варианты его роста представлены в табл. 6.

Таблица 5. Предраковые заболевания полового члена

Заболевания, в отдельных случаях связанные с развитием рака полового члена

- Роговая кератома полового члена
- Боуэноподобный папулез полового члена
- Облитерирующий ксеробаланит

Заболевания, ассоциированные с высоким риском развития плоскоклеточного рака

- Интраэпителиальная неоплазия полового члена (carcinoma in situ): эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна

Таблица 6. Плоскоклеточный рак полового члена

Типы:

- классический
- базалоидный
- веррукозный (бородавчатый) и его варианты [2]:
 - бородавчатая (кондиломатозная) карцинома
 - веррукозная карцинома
 - папиллярная карцинома
 - смешанная веррукозная карцинома
 - смешанный вариант (бородавчато-базалоидная, аденобазалоидная карцинома)
- саркоматоидный
- аденосквамозный

Варианты роста плоскоклеточного рака:

- поверхностное распространение
- угловой рост, или вертикальная фаза роста
- веррукозный (бородавчатый)

Системы градации дифференцировки клеток плоскоклеточного рака:

- система Бродера
- система Майха

6.2.1. Биопсия полового члена

Нет необходимости в биопсии, если:

- нет сомнений в диагнозе или
- лечение лимфоузлов будет отложено до лечения первичной опухоли или гистологического исследования сторожевых лимфоузлов.

Требуется гистологическое подтверждение, если:

- есть сомнения в происхождении заболевания (меланома, метастаз и т.д.),
- лечение лимфоузлов основано на дооперационном гистологическом заключении.

В подобных случаях биопсия необходима. При выполнении биопсии требуется учитывать размеры полученного биоптата. Исследование образцов ткани, имеющих средний размер 1,1 см, показало, что:

- трудно оценить глубину распространения в 91% случаев;
- расхождение между оценкой биопсии и гистологическим заключением операционного материала в 30% случаев;
- ошибочное определение рака в 3,5% случаев [1];
- таким образом, пункционная биопсия может быть обоснованной при поверхностном поражении; предпочтительна эксцизионная биопсия.

6.2.2.1. Патоморфологические категории

Традиционно плоскоклеточный рак подразделяется на поверхностный и инвазивный. Однако А. Cubilla и соавт. [2] предлагают разделение рака полового члена на 4 категории:

- поверхностное распространение,
- вертикальный (инвазивный) рост,
- веррукозный (бородавчатый),
- мультицентрический.

Различные формы роста ассоциированы с различным прогнозом и разными путями диссеминации. Допустимые пределы хирургической резекции, таким образом, должны соответствовать типу роста опухоли, оцениваемому при гистологическом исследовании [4]. Если края резекции оцениваются в соответствии с этими критериями (включая уретральные и периуретральные ткани), то 3–4 мм свободной от опухоли ткани позволяют сделать заключение об отрицательном хирургическом крае [7]. Базалоидный плоскоклеточный рак — это

клеточный подтип, который лучше распознается в настоящее время. Базалоидный плоскоклеточный рак является высокоагрессивным [8].

6.2.2.2. Гистологическое строение рака полового члена и его метастазирование

Разные гистологические подтипы ассоциированы с различным риском развития метастатического поражения лимфоузлов:

- кондилломатозный — 18,2%
- плоскоклеточный рак — 56,7%
- саркоматоидный вариант — 89% [9]

Аналогично глубина инвазии [10] и сосудистая инвазия [10, 11] коррелируют с вероятностью выявления метастазов в лимфоузлах. В 23,1% случаев наличие положительных лимфоузлов ассоциировано с нодулярным, в 64,6% — с инфильтративным характером роста.

6.2.3. Литература

1. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004;12(2):139–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919>
2. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17(8):753–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>
3. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, ChOchile G, Algaba F, Palou J. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32(4):442–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412803>
4. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla 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;28(3):384–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302>
5. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the skin: A study of 256 cases. *Ann Surg* 1921;73(2):141–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17864409>
6. Maiche AG, Pyrhönen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new score system. *Br J Urol* 1991;67(5):522–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710163>
7. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005;96(7):1040–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
8. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9(2):111–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484498>
9. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol* 2001;25(5):673–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342782>
10. Guimaraes GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL, da Cunha IW, Soares FA. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology* 2006;68(1):148–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844455>
11. Busby JE, Pettaway CA. What's new in the management of penile cancer? *Curr Opin Urol* 2005;15(5):350–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093861>

7. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Первичная опухоль и регионарные лимфоузлы должны быть оценены корректно, что дает возможность проведения адекватного лечения.

7.1. Первичный очаг

Осмотр пациента с опухолью полового члена должен включать оценку следующих признаков:

- диаметр первичного очага и подозрительных областей,
- расположение первичного очага на пенисе,
- количество опухолей,
- макроскопическая характеристика роста опухоли: папиллярный, нодулярный, изъязвленный или плоский,
- взаимоотношение опухоли с другими структурами (подслизистый слой, белочная оболочка, уретра, губчатое и пещеристые тела),
- цвет и границы образования,
- размер пениса.

Точный гистологический диагноз, определение категории Т первичной опухоли и состояния регионарных лимфоузлов являются необходимым условием выработки правильной тактики лечения [1]. В маленьких сериях наблюдений показано, что адекватный физикальный осмотр показал большую надежность в оценке инфильтрации кавернозных и губчатого тел по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) [2]. Искусственная эрекция с простагландином E₁ (альпростадил) в комбинации с МРТ помогала в оценке глубины опухолевой инвазии кавернозных тел и решении вопроса об органосохраняющем лечении [3, 4].

7.2. Регионарные лимфатические узлы

7.2.1. Отток лимфы от полового члена

В первую очередь лимфа от пениса поступает в паховые лимфатические узлы. Недавнее исследование [5] показало, что сторожевые лимфоузлы располагаются в поверхностной и центральной паховых зонах и наиболее часто определяются в медиальной поверхностной зоне. Оттока лимфы от пениса в нижние области паха отмечено не было. Также не получено данных о наличии непосредственного оттока лимфы в тазовые лимфоузлы. Эти результаты подтверждаются и более ранними исследованиями [6–8].

7.2.2. Непальпируемые лимфоузлы

Тщательное исследование паховых лимфоузлов при физикальном осмотре является необходимым. При отсутствии пальпируемых узлов УЗИ-датчиком с частотой 7,5 МГц можно выявить изменения в лимфоузлах и выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию [9, 10]. Биопсия сигнального (сторожевого) лимфоузла не рекомендуется [8] из-за высокого уровня ложноотрицательных результатов [в среднем 25% (9–50%)] [11]. Однако недавние сообщения утверждают, что динамическая биопсия сторожевого лимфоузла (с использованием ^{99m}Tc) улучшает выживаемость по сравнению с выжидательной тактикой (уровень доказательности 3) и уменьшает частоту осложнений паховой лимфаденоэктомии [12, 13]. Проспективное исследование выявило, что динамическая биопсия сторожевого лимфоузла показала 100% специфичность и 70–80% чувствительность [14–18] (уровень доказательности 2a). Поскольку качество динамической биопсии сторожевого лимфоузла во многом зависит от опыта исполнителя, применение ее целесообразно только в профильных центрах [19]. Поскольку поражение подвздошных лимфатических узлов не встречалось при отсутствии паховых метастазов [19], выполнение компьютерной томографии (КТ) живота и таза не показано пациентам без метастазов в паховые лимфоузлы.

Стандартные КТ и МРТ не способны выявить микрометастазы [20]. Для подтверждения диагностических возможностей МРТ с наночастицами и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в отношении определения состояния регионарных лимфоузлов необходимы крупные исследования [21, 22].

7.2.3. Факторы риска

Факторами прогноза наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах являются категория T, степень анаплазии G, а также некоторые другие характеристики опухоли. В ретроспективных исследованиях были идентифицированы следующие факторы риска поражения регионарных лимфоузлов: патоморфологический подтип, периневральная и сосудистая инвазия, глубина инвазии, локализация, размер и характер роста опухоли, опухолевые клетки по краю резекции и инвазия уретры [23]. Наиболее важными неблагоприятными прогностическими факторами являются: периневральная инвазия, сосудистая инвазия и высокая степень анаплазии G [23]. Для оценки прогностической значимости клинических и патоморфологических данных могут быть использованы номограммы [23, 26].

7.2.4. Пальпируемые лимфоузлы

Пальпаторно определяемые лимфоузлы должны быть описаны следующим образом:

- консистенция узла,
- расположение узла,
- диаметр узла (или конгломерата узлов),
- одностороннее или двустороннее расположение,
- количество узлов, определяемых в паховой области с каждой стороны,
- подвижность узла (смещаемый или спаянный с окружающими тканями),
- взаимоотношение (инфильтрация, перфорация) окружающих структур (кожи или связки Купера), отек ноги или мошонки.

Наличие метастазов в пальпируемых лимфоузлах может быть подтверждено путем тонкоигольной аспирационной биопсии (цитологически или гистологически). При раке полового члена до 50% пальпаторно определяемых паховых лимфоузлов может быть увеличено за счет реактивной гиперплазии. И, напротив, в течение наблюдения приблизительно 100% увеличенных лимфоузлов оказываются метастатическими [28—30] (уровень доказательности 2a).

Таким образом, по истечении времени, необходимого для исчезновения воспалительной реакции (спустя несколько недель после лечения первичной опухоли), лимфоузлы должны быть вновь оценены. Гистологический диагноз должен быть поставлен на основании изучения биоптата, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии, столбиковой биопсии или открытой биопсии по согласованию с патоморфологом [31, 32] (уровень доказательности 2b). В случаях отрицательной биопсии и лимфоузлах, клинически подозрительных на опухолевое поражение, должна быть выполнена эксцизионная биопсия.

Использование инструментального обследования (КТ, МРТ) широко распространено, но полезно только для подтверждения метастатического поражения лимфоузлов. В настоящее время никакие инструментальные методики не позволяют диагностировать регионарные микрометастазы. Целесообразность использования ПЭТ требует дальнейших исследований [34, 35].

7.3. Отдаленные метастазы

У пациентов с подтвержденным наличием метастазов в паховых лимфоузлах следует проводить поиск отдаленных метастазов [36] (уровень доказательности 2b). Выполнение КТ живота и малого таза используется для оценки состояния тазовых и забрюшинных лимфоузлов. Хотя это не очень надежный метод, оценка тазовых лимфоузлов имеет большое значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания [39]. Общий анализ крови и рентгеновское исследование грудной клетки также выполняются, несмотря на то, что метастатическое поражение легких при данной патологии исключительно редко. Ценность определения антигена плоскоклеточного рака (SCC-антигена) для стадирования не ясна и не рекомендуется для рутинного использования [34]. Биологические исследования продолжаются [37]. Диагностический алгоритм при раке полового члена приведен в табл. 7.

Таблица 7. Диагностический алгоритм при раке полового члена

Уровень поражения	Процедура		
	Обязательно	Рекомендовано	Оптимально
Первичная опухоль	Физикальное обследование	Цитологическая или гистологическая верификация	МРТ УЗИ
Регионарные лимфоузлы	Непальпируемые лимфоузлы Пальпируемые лимфоузлы	Физикальный осмотр, УЗИ УЗИ + тонкоигольная аспирационная, биопсия цитологическая и гистологическая верификация	Динамическая биопсия сторожевого лимфоузла
Отдаленные метастазы	КТ малого таза, при поражении паховых лимфоузлов	КТ брюшной полости (рентгенография грудной клетки)	Сканирование костей у пациентов с соответствующей симптоматикой

7.4. Диагностика рака полового члена

	Уровень рекомендаций
Первичная опухоль	
<ul style="list-style-type: none"> • физикальное обследование, обязательно с оценкой морфологических и клинических характеристик опухоли 	B
<ul style="list-style-type: none"> • цитологическая или гистологическая верификация диагноза обязательна 	B
Поражение регионарных лимфоузлов	
<ul style="list-style-type: none"> • физикальный осмотр обязателен 	B
<ul style="list-style-type: none"> • использование тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвука при пальпаторно неопределяемых лимфоузлах 	B
<ul style="list-style-type: none"> • при отрицательных результатах тонкоигольной биопсии показана динамическая биопсия сторожевого лимфоузла 	B
<ul style="list-style-type: none"> • при пальпаторно определяемых лимфоузлах обязательна оценка их морфологических и клинических характеристик, а также выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии для гистологической верификации 	B
Отдаленные метастазы (кроме метастазов в паховых лимфоузлах)	
<ul style="list-style-type: none"> • при наличии метастазов в паховые лимфоузлы показана КТ малого таза 	B
<ul style="list-style-type: none"> • при обнаружении метастазов в тазовых лимфоузлах (по данным КТ) показано выполнение КТ живота и рентгенографии грудной клетки 	B
<ul style="list-style-type: none"> • сканирование костей целесообразно у пациентов с категорией M1 	C
<ul style="list-style-type: none"> • определение биологических маркеров рака полового члена 	Нет данных

7.5. Литература

1. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricó's JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001;165(5):1506—9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342906>

2. Horenblas S. The accuracy of ultrasound in squamous cell carcinoma. In: *The Management of Penile Squamous Cell Carcinoma. A Retrospective and Prospective Study*. Thesis. Amsterdam Zoetermeer: BV Export drukkerij, 1993, pp. 71–83.
3. Kayes O, Minhas S, Allen C, Harc C, Freeman A, Ralph D. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol* 2007;51(5):1313–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213>
4. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 2003;91(6):493–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>
5. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54(4):885–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502024>
6. Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands: a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynecol Obstet* 1948;87(6):679–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18120502>
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837331>
8. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988;140(4):306–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3418818>
9. Saisorn I, Lawrentschut N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastases without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006;97(6):1125–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>
10. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2005;95(4):517–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>
11. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 1995;154(6):1999–2003.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500444>
12. Horenblas S. Surgical management of carcinoma of the penis and scrotum. In: Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds). *Medical Radiology. Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Carcinoma of the Kidney and Testis, and Rare Urologic Malignancies*. Berlin: Springer-Verlag, 1999, pp. 341–54.
13. Pettaway CA, Jularbal FA, Babaian RJ, Dinney CPN, Pisters LL. Intraoperative lymphatic mapping to detect inguinal metastases in penile carcinoma: results of a pilot study. *J Urol* 1999;161:159 (abstr 612).
14. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urology* 2001;58(1):65–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445481>
15. Perdoná S, Gallo L, Claudio L, Marra L, Gentile M, Gallo A. [Role of crural inguinal lymphadenectomy and dynamic sentinel lymph node biopsy in lymph node staging in squamous-cell carcinoma of the penis. Our experience.] *Tumori* 2003;89(4 Suppl):276–9. [article in Italian]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12903620>
16. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168(1):76–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050496>
17. Wawroschek F, Vogt H, Bachter D, Weckermann D, Hamm M, Harzmann R. First experience with gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer. *Urol Res* 2000;28(4):246–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11011963>
18. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, Van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol* 2003;170(3):783–6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913697>

19. Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(1):170–7.
20. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):105–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
21. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 2005;174:923–7; discussion 927. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093989>
22. Scher B, Seitz M, Albinger W, Reiser M, Schlenker B, Stief C, Mueller-Lisse U, Dresel S. Value of PET and PET/CT in the diagnostics of prostate and penile cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;170:159–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18019625>
23. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2008 Sep 3. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766352>
24. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy *J Urol* 1996;156(5):1637–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863559>
25. Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. *J Urol* 2008;180(4):1354–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707720>
26. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G, Novara G, Galetti TP, Zattoni F; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph nodes involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175(6):1700–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697813>
27. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, Cho SI, Barreto JE, Soares F, Cubilla AL. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol* 2008;32(7):974–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460979>
28. Horenblas S, Van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993;149(3):492–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>
29. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151(5):1244–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
30. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. *Arch Ital Urol Androl* 1996;68(3):169–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767505>
31. Senthil Kumar MP, Ananthakrishnan N, Prema V. Predicting regional node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. *Br J Urol* 1998;81(3):453–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523669>
32. Skoog L, Collins BT, Tani E, Ramos RR. Fine-needle aspiration cytology of penile tumors. *Acta Cytol* 1998;42(2):1336–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568135>
33. Ravizzini GC, Wagner M, Borges-Neto S. Positron emission tomography detection of metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2001;165(5):1633–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342941>

34. Laniado ME, Lowdell C, Mitchell H, Christmas TJ. Squamous cell carcinoma antigen: a role in the early identification of nodal metastases in men with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2003;92(3):248–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887477>
35. Lopez A, Bezena AL, Pinto CA, Serrano SV, de Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol* 2002;168:81–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050497>
36. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY. 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;31:37–41.
37. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(5):420–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>
38. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007;177(3):947-52; discussion 952.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296384>

8. ЛЕЧЕНИЕ

Первичная опухоль и регионарные метастазы обычно подвергаются лечению отдельно. Важно избегать неоправданного «избыточного» лечения, которое может привести к побочным эффектам, и недостаточно агрессивного лечения, которое может уменьшать выживаемость.

8.1. Первичная опухоль

8.1.1. Категории Tis и Ta

Tis и Ta являются поверхностными поражениями, к которым могут быть применены различные консервативные методики:

- локальное применение 5-фторурацила при Tis [1];
- имиквимод 5% крем, модификатор иммунного ответа с хорошими косметическими и функциональными результатами при плоских опухолях;
- лазерная терапия с использованием углекислого (CO₂) или неодим:иттрий-алюминий-гранатового (Nd:YAG) лазеров [3, 4];
- фотодинамическая терапия [5];
- микрографическая хирургия Моха при Ta-опухолях [6, 7].

Однако консервативное лечение не приемлемо при множественных опухолях, которые в 15% случаев способны рецидивировать. С целью снижения риска рецидивирования рекомендуется воздействие на всю поверхность головки полового члена в сочетании с циркумцизией [4] (уровень рекомендации А). Излечение опухоли и вторичное заживление раневой поверхности было достигнуто в 94% случаев из 106 пациентов с категорией Tis, которым выполнялась экцизия CO₂-лазером. Однако у 5 больных развились рецидивы, что потребовало выполнения ампутации полового члена в 2 случаях [7]. Недавние работы по фотодинамической терапии сообщают, что из 10 пациентов на лечение ответили 7, но только у 4 не развились рецидивы при медиане наблюдения 35 мес [5]. Неинвазивная веррукозная карцинома (Ta) нуждается в корректной дооперационной диагностике во избежание ненужного расширенного хирургического лечения [6]. В недавнем исследовании применения микрографической хирургии Моха частота местных рецидивов при стадии Tis и веррукозной карциноме была сравнима с таковой при плоскоклеточном раке [7]. В заключение следует отметить, что лучшие результаты достигнуты при использовании лазерной хирургии (уровень доказательности 2b, уровень рекомендации B).

8.1.2. Категория T1G1

Для поражений, ограниченных (уровень доказательности 2a) крайней плотью и бороздкой, широкое иссечение опухоли с циркумцизией способно обеспечить адекватный ло-

кальный контроль злокачественного процесса. Рекомендуется гистологическая оценка состояния края хирургической резекции. Величина отступа от края опухоли 3—4 мм является достаточной [8]. Для T1-опухолей головки полового члена применение эксцизии CO₂-лазером в качестве основного метода лечения применялось у 86% из 78 пациентов с гистологически подтвержденным поверхностным поражением (≤ 1 мм) собственной пластинки [4]. Другие 40 пациентов имели более глубокую инфильтрацию (> 1 мм) с экзофитными бородавчатыми опухолями. Эти пациенты получили неоадьювантную химиотерапию в режиме VBM (винбластин, блеомицин и метотрексат), с полным курсом у 33 (82%) пациентов. Из 18 (15%) пациентов, у которых развились рецидивы, только 8 (7%) были подвергнуты ампутации полового члена и лучевой терапии (уровень доказательности 2b).

8.1.3. Категория T1G2—3

Для пациентов, которые гарантированно будут регулярно наблюдаться, рекомендовано органосохраняющее хирургическое лечение с обширной лазерной эксцизией в сочетании с реконструктивной хирургией [10, 11] или удаление головки полового члена [12—14] (уровень доказательности 2a). Выбор метода лечения зависит от размера опухоли, ее локализации на головке и возможных побочных эффектов лечения. Тщательное наблюдение необходимо с целью незамедлительного лечения при первых признаках местного рецидива заболевания.

Не получено данных, свидетельствующих о различии частоты местных рецидивов (15% или более) после использования лучевой терапии, лазерной терапии и широкого иссечения опухоли. Удаление головки пениса ассоциировано с вероятностью рецидивирования, составляющей менее 2% [13]. Для уменьшения частоты местных рецидивов при удалении головки пениса показана оценка состояния хирургического края [12, 13, 15] (уровень доказательности 2b).

Таким образом, ранняя диагностика местного рецидива позволяет избежать его отрицательного влияния на выживаемость [16] (уровень доказательности 3).

8.1.4. Категория T2 (при поражении головки)

Рекомендуется удаление головки полового члена [5, 14] (уровень доказательности 2a). Резекция головки может быть выполнена только очень тщательно отобранным пациентам с опухолью, занимающей менее половины головки, с последующим регулярным наблюдением [17] (уровень доказательности 2b).

8.1.5. Категория T2 (при вовлечении тела полового члена) и T3

Для опухолей, поражающих дистальный участок тела пениса, стандартом лечения является частичная ампутация полового члена [18, 19] (уровень доказательности 2a). Реконструктивная хирургия возможна только при отрицательном хирургическом крае (по данным срочного гистологического исследования) у тщательно отобранных пациентов (уровень доказательности 2b). Для больших опухолей, занимающих больше, чем дистальную часть тела пениса, стандартом лечения является ампутация полового члена (уровень доказательности 2b).

Традиционно частичная ампутация выполняется с отступом от края опухоли на 2 см. Однако все же необходимо гистологическое подтверждение отсутствия опухоли по краю резекции. По некоторым данным, хирургический край в 5—10 мм также является безопасным [15, 20, 21] (уровень доказательности 2b).

8.1.6. Категория T4

Глубокая опухолевая инфильтрация с вовлечением окружающих структур часто имеет место при диссеминированном заболевании и короткой ожидаемой продолжительности жизни. В подобных ситуациях может быть целесообразна паллиативная помощь. В некоторых случаях химиотерапия может предшествовать ампутации пениса. Альтернативой служит хирургическое лечение в сочетании с адьювантной лучевой терапией (уровень доказательности 3).

8.1.7. Местный рецидив заболевания

При местном рецидиве рака полового члена после органосохраняющего лечения без инвазии кавернозных тел возможно повторное применение консервативных методик [22]

(уровень доказательности 2b). Однако при больших рецидивах или глубокой инвазии строго рекомендуется частичная или полная ампутация полового члена. Органосохраняющее лечение ассоциировано с высокой частотой местных рецидивов, однако, как правило, они хорошо поддаются лечению, не оказывая влияния на выживаемость. Местный рецидив после ампутации полового члена сопряжен с плохим прогнозом [23]. Нет данных об использовании комбинированной химиолучевой терапии при местных рецидивах рака полового члена.

8.1.8. Некоторые технические аспекты хирургического лечения

8.1.8.1. Консервативное лечение

Наиболее важными факторами при выборе консервативной тактики являются простота, побочные эффекты процедуры и опыт хирурга. При иссечении небольшого объема эпителиальной оболочки не требуется дополнительных реконструктивных манипуляций. При эксцизии больших размеров укрывание дефекта обеспечивает лучшие косметические результаты за более короткое время (уровень доказательности 3).

8.1.8.2. Частичная и полная ампутация полового члена

Стеноз вновь сформированного наружного отверстия уретры или уретростомы имеет место приблизительно в 7–10% случаев. Орхидэктомия в плановом порядке выполняться не должна.

8.1.9. Лучевая терапия

При раке полового члена могут применяться дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия (БТ) или сочетанная лучевая терапия. ДЛТ проводится с использованием фотонов большой энергии (4–6 MV). Могут быть использованы различные варианты БТ, включая наружный изотопный метод, низкодозную, пульс- или высокодозную БТ.

Применение лучевой терапии на первичную опухоль является альтернативным подходом органосохраняющего лечения, что позволяет добиться хороших результатов у определенной категории больных (T1–2, размер опухоли менее 4 см в диаметре; уровень доказательности 2a). На сегодняшний день не ведется проспективных рандомизированных исследований для оценки различных вариантов лучевой терапии.

Полный эффект ДЛТ достигается в 60%, БТ — в 70–90% случаев [24–28]. Однако сравнение результатов ДЛТ и БТ не всегда корректно, поскольку пациентам с большими опухолями (более 4 см) БТ не проводится. К тому же использование различных доз в разных ретроспективных исследованиях, даже в пределах одной клиники, делает весьма сложным сравнение результатов разных видов лечения и их побочных эффектов.

Частота местных рецидивов после лучевой терапии выше, чем после частичной пенэктомии. При местном рецидивировании рака полового члена после лучевой терапии проводится «спасительное» хирургическое лечение [28, 29]. Для достижения необходимого местного эффекта необходимо использование высоких доз облучения, что может служить причиной развития ятрогенных осложнений. Стеноз уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз являются наиболее серьезными вариантами лучевых реакций.

После лучевой терапии сохранить половой член удастся приблизительно в 80% случаев. Согласно последним сообщениям частота местного контроля опухоли после БТ составляет 90% с сохранением полового члена в 87% наблюдений [29]. Из-за постлучевых изменений (некроз, рубцевание, изъязвление) весьма сложно дифференцировать последствия лучевой терапии и рецидив заболевания, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение.

8.1.9.1. Рекомендации по лучевой терапии

Лучевая терапия применяется у двух групп пациентов с двумя различными целями:

- органосохраняющее лечение: у больных раком полового члена T1–2, поражением головки или венечной борозды, опухолью менее 4 см, согласных на последующее тщательное наблюдение. Для подведения необходимой дозы (более 60 Гр) может быть использована сочетанная лучевая терапия (ДЛТ в сочетании с БТ);
- паллиативная лучевая терапия: у больных диссеминированным раком полового члена с целью паллиативного местного лечения методом выбора является ДЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр.

8.1.10. Рекомендации по лечению первичной опухоли

Первичная опухоль	Рекомендации по лечению	УД	УР
Tis и Ta	Консервативное лечение: рекомендовано применение CO ₂ - или Nd:YAG-лазеров	2a	B
Мультифокальные поражения и инфекция HPV-16	Полная обработка поверхности головки и циркумцизия	2a	B
T1G1	T1G1 опухоли подходят для органосохраняющего лечения	2a	B
	При поражении головки адекватным является применение CO ₂ -лазера	2a	B
	При опухолях крайней плоти и бороздки адекватным является широкое местное иссечение с циркумцизией и срочным гистологическим исследованием краев резекции	2a	B
	Глубокая инвазия может потребовать проведения адьювантной химиотерапии	2a	B
T1G2–3	Показано органосохраняющее лечение с расширенной местной лазерной эксцизией (с последующим тщательным наблюдением) или ампутиация головки полового члена	2a	B
	Срочное гистологическое исследование хирургического края для уменьшения риска местного рецидива	2b	B
	При этой стадии рано диагностированный местный рецидив не оказывает отрицательного влияния на выживаемость	2b	C
T2 (головки)	Ампутация головки, с (или без) укрыванием верхушки кавернозных тел	2a	B
	Резекция головки у пациентов с опухолью, занимающей менее половины поверхности головки, с последующим тщательным наблюдением	2b	B
	Рассматривается целесообразность частичной ампутации полового члена у пациентов, не подходящих для наблюдения	2b	B
T2 (пещеристых и губчатого тел) и T3	Показана частичная ампутация полового члена при опухолях, вовлекающих только дистальную треть тела пениса	2a	B
	Частичная или полная ампутация полового члена при опухолях, занимающих больше, чем дистальную часть органа	2a	B
	Обычно частичная ампутация выполняется отступя на 2 см от макроскопически определяемого края опухоли; достаточным является отступ от гистологически верифицированного края опухоли на 5–10 мм	2b	B
T4	Глубокая инвазия с инфильтрацией окружающих тканей обычно сочетается с диссеминацией опухоли. Для пациентов в тяжелом состоянии и с низкой ожидаемой продолжительностью жизни целесообразно проведение паллиативной лучевой терапии	2a	C
	Для некоторых пациентов целесообразно проведение неоадьювантной химиотерапии перед хирургическим лечением. Альтернативой служит проведение адьювантной ДЛТ при невозможности хирургического лечения	2a	B
Местный рецидив после органосохраняющего лечения	Риск местного рецидива выше при использовании органосохраняющего, чем органосохраняющего лечения. Местный рецидив после органосохраняющего лечения обычно поддается лечению	2a	B
	Продолжение консервативного лечения показано строго при отсутствии инвазии кавернозных тел	2a	B
	При больших рецидивах, сопровождающихся глубокой инвазией, показано выполнение частичной или полной ампутации полового члена	2a	B
	Местные рецидивы после ампутации полового члена ассоциированы с плохим прогнозом	2a	B
Основные цели проведения лучевой терапии	Органосохраняющее лечение у больных раком полового члена T1–2, опухолями головки или венечной бороздки менее 4 см	2b	B
	Паллиативная помощь при распространенных формах или у пациентов с наличием метастазов, не ответивших на химиотерапию	2b	B

Примечание. УД — уровень доказательности, УР — уровень рекомендации.

8.2. Регионарные лимфоузлы

Лимфаденэктомия является необходимой частью хирургического лечения пациентов с метастазами в паховые лимфоузлы. Билатеральная лимфаденэктомия часто влечет за собой длительную лимфорею, что может привести к лимфатическому отеку ноги и мошонки. Другими хирургическими осложнениями могут быть некроз кожи, раневая инфекция и кровотечение из обнаженных бедренных сосудов.

Данная процедура требует бережного обращения с кожей, тщательной лимфодиссекции, профилактической антибиотикотерапии, компрессионного бинтования нижних конечностей и ранней активизации пациента после операции. Описанные осложнения имеют место у 30–70% пациентов. Лимфаденэктомия должна выполняться только в тех случаях, когда удаление метастатически измененных лимфоузлов представляется технически возможным.

8.2.1. Непальпируемые лимфоузлы

8.2.1.1. Наблюдение

В прошлом пациенты с ранними стадиями заболевания и клинически неопределяемыми паховыми лимфоузлами подвергались наблюдению. Рекомендации Европейской урологической ассоциации 2004 г. строго говорят, что наблюдение показано только пациентам с поверхностными и высоко- и умеренно дифференцированными опухолями: Tis, TaG1–2, T1G1 и T1G2, с поверхностным ростом и без сосудистой инвазии [30]. Этот подход был поставлен под сомнение в связи с результатами более позднего исследования, которое показало, что 82% из 100 пациентов подверглись ненужной профилактической лимфаденэктомии [31].

8.2.1.2. Прогностические факторы

В течение долгого времени во внимание принимались такие факторы риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы, как категория T и степень анаплазии G. Двусторонняя паховая лимфаденэктомия выполнялась во всех случаях рака полового члена pT3–T4 или G3. В старых сериях наблюдений [32] метастазы в лимфоузлах диагностировались у 100% пациентов со стадиями pT3–4, 82% — pT2 и 23% — pT1. В частности, в 16,5% случаев метастазы были выявлены у пациентов с pT1G1 и в 60% — pT1G2–3. Не регистрировались метастазы в лимфатические узлы у больных раком полового члена Ta или Tis. В недавно проведенных исследованиях метастазы в лимфоузлы обнаруживались у 12% пациентов со стадией pT1G2, впоследствии названной группой «промежуточного риска». Низкая степень дифференцировки, перинеуральная инвазия [21] и глубина инвазии [34] являются статистически значимыми факторами риска развития метастазов в лимфоузлах. Номограмма [34] в качестве предикторов метастазов в лимфоузлах выделила такие признаки, как пальпируемые паховые лимфоузлы, сосудистая и лимфатическая инвазия. В настоящее время разрабатываются новые номограммы, основанные на анализе больших серий пациентов.

8.2.1.3. Биопсия сторожевого лимфоузла

Многообещающим методом оценки состояния регионарных лимфоузлов представляется динамическая биопсия сторожевого лимфоузла [36–39]. Принцип данного метода обследования основан на пошаговой и последовательной прогрессии опухолевого процесса от лимфоузла первого порядка (сторожевого) к лимфоузлам второго порядка. Возможно наличие более чем 1 сторожевого лимфоузла. Для определения сторожевого лимфоузла за день до операции вокруг опухоли полового члена внутрикожно выполняются инъекции радиофармпрепарата ^{99m}Tc. Интраоперационно с помощью гамма-сканера определяется локализация сторожевого лимфоузла, который удаляется и отправляется на срочное гистологическое исследование. При выявлении опухолевой ткани в сторожевом лимфоузле выполняется стандартная лимфодиссекция.

Данная техника была апробирована в нескольких специализированных центрах. На этапе освоения метода группа исследователей из Института онкологии в Нидерландах

сообщала о высоком уровне ложноотрицательных результатов [36]. Однако при последующем усовершенствовании техники частота ложноотрицательных результатов снизилась до 4,8% [39]. Недостатком данной методики, как заявляют исследователи, является сложность обучения: хирург должен совершать минимум 20 подобных процедур в год [40] (уровень доказательности 2a).

8.2.2. Тактика при пальпаторно определяемых лимфоузлах

У пациентов с опухолью полового члена умеренно увеличенные лимфоузлы, не сливающиеся в неподвижный конгломерат, могут быть признаком метастатического поражения, а могут и не содержать опухолевых клеток. Частота выявления ложноположительных узлов составляет 30—50% [41, 42]. Точным, быстрым и простым способом выявить метастатическое поражение лимфоузла является тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ-контролем. При подозрении на ложноотрицательный результат биопсия должна быть повторена. Динамическая биопсия сторожевого лимфоузла не является методом выбора у данной группы пациентов и не рекомендована к рутинному применению [43, 44].

Таким образом, все пациенты с пальпируемыми лимфоузлами должны быть подвергнуты ранней лимфаденэктомии [45, 46]; стандартом является двусторонняя лимфодиссекция. При непальпируемых лимфоузлах с контралатеральной стороны для точного стадирования процесса показано выполнение динамической биопсии сторожевого лимфоузла или лимфодиссекции (уровень доказательности 2a).

8.2.2.1. Паховая лимфаденэктомия

Описаны следующие серьезные осложнения паховой лимфаденэктомии: раневая инфекция, некроз кожи, расхождение краев раны, лимфатический отек и лимфоцеле [47, 48]. Тщательная диссекция кожных лоскутов является наиболее важным фактором, позволяющим предотвратить развитие осложнений. В запущенных случаях для адекватного укрывания раны следует использовать кожные и кожно-мышечные лоскуты [49] (уровень доказательности 2b).

8.2.2.2. Модифицированная паховая лимфаденэктомия

Эта манипуляция сопряжена с меньшим риском развития осложнений, чем стандартная лимфодиссекция [50, 51]. У пациентов, подвергшихся модифицированной лимфаденэктомии, частота ранних осложнений составляет 6,8% (против 41,4%), поздних осложнений — 3,4% (против 43,1%) [51]. Однако уменьшение объема резекции ассоциировано с увеличением риска ложноотрицательных результатов (уровень доказательности 2b).

Высокая вероятность ложноотрицательных результатов, описанная Lopes и соавт., объясняется недавно открытыми особенностями оттока лимфы в верхнюю латеральную зону Даселера, лимфодиссекция в которой при использовании модифицированной техники не выполняется [53, 54]. Основываясь на знаниях об особенностях лимфооттока от полового члена, следует заключить, что при современных модификациях лимфодиссекции должны удаляться лимфоузлы, расположенные в центральной и двух верхних зонах паховой области Даселера (уровень рекомендации B).

8.2.2.3. Роль тазовой лимфодиссекции

Непосредственного оттока лимфы от полового члена в тазовые лимфоузлы нет [54, 55]. Таким образом, при отсутствии вовлечения в патологический процесс паховых лимфоузлов выполнение тазовой лимфодиссекции нецелесообразно. И напротив, если поражены узел Клокэ или 2 любых паховых лимфоузла с одной стороны, одновременно должна выполняться тазовая лимфодиссекция (доступ должен быть осуществлен путем расслаивания мышц, без их пересечения). Патоморфологическими предикторами возможного вовлечения тазовых лимфоузлов у пациентов с паховыми метастазами являются количество пораженных паховых лимфоузлов и наличие экстракапсулярного распространения опухоли [56] (уровень доказательности 2a).

Тазовая лимфаденэктомия может быть выполнена вторым этапом. Если паховая двусторонняя лимфодиссекция подтвердила наличие метастазов, выполняется тазовая лимфодиссекция. При этом используется нижнесрединный внебрюшинный доступ. Метастазы в тазовые лимфоузлы выявляются в 23% случаев при 2 и менее пораженных паховых лимфоузлах и в 56% наблюдений — при метастатическом поражении более 2 паховых лимфоузлов или наличии экстракапсулярного распространения опухоли хотя бы в одном паховом лимфоузле [57—59].

В случае агрессивного гистологического подтипа рака полового члена (т.е. базалоидного) или при высокой экспрессии p53 следует рассматривать целесообразность выполнения тазовой лимфаденэктомии при поражении хотя бы одного пахового лимфоузла [60] (уровень рекомендации В).

8.2.2.4. Видеоэндоскопическая паховая и тазовая лимфаденэктомия

Эта недавно описанная техника оценена лишь в малых пилотных исследованиях [61, 62]. Данный метод ассоциирован с меньшим риском развития осложнений со стороны кожи, но более высокой частотой развития лимфоцеле по сравнению с открытым доступом. Опубликованная частота осложнений составила 23% [63]. Преимущества эндоскопического доступа в отношении скорости реабилитации еще не оценены (уровень доказательности 4).

Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия с двух сторон может являться стандартом только в том случае, если тщательность лимфодиссекции сравнима с открытым доступом.

8.2.3. Адьювантная химиотерапия

Применение адьювантной химиотерапии после удаления метастатически измененных лимфоузлов было описано в нескольких сериях наблюдений. На сегодняшний момент только одна группа исследователей опубликовала окончательные результаты применения адьювантной химиотерапии у пациентов категорий N+ [64, 65]. Больные (n=25) с удаленными метастатически измененными лимфоузлами (плоскоклеточный рак полового члена) получали 12-недельный курс VBM (винкристин, блеомицин, метотрексат) с 1979 по 1990 г. Все пациенты подверглись пахово-подвздошной лимфодиссекции. Только в 4 случаях (16%) развились рецидивы. В 21 наблюдении зарегистрированы долгосрочные ремиссии (безрецидивная выживаемость — 84%). Результаты данного исследования сравниваются с данными предыдущей работы, включившей 31 пациента, подвергнутого пахово-подвздошной лимфодиссекции с или без последующей лучевой терапии с 1960 по 1978 г. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данной серии составила только 37%. Среди 31 пациента поражение одного пахового лимфоузла (без выхода опухоли за капсулу лимфоузла) было ассоциировано с хорошим прогнозом. Напротив, у пациентов, получавших VBM, только двустороннее поражение паховых или вовлечение тазовых лимфоузлов достоверно коррелировало с плохим прогнозом, 4 из 8 пациентов умерли от прогрессирования рака полового члена (уровень доказательности 2a).

С 1991 г. больные раком полового члена pN2—3 получали 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме цисплатин + 5-фторурацил. Из 30 пациентов только у 2 (6,7%) развился рецидив [65] (уровень доказательности 2a).

8.2.4. Тактика при фиксированных паховых метастазах или рецидиве заболевания в паховой области

Четырнадцать пациентов, страдающих местно-распространенным раком полового члена или имеющих метастазы в паховые лимфоузлы, получали химиотерапию по схеме VMP (цисплатин, метотрексат, блеомицин) [66]. Токсичность была выраженной. Только 3 из 8 пациентов подверглись хирургическому лечению, еще у 2 развилась полная ремиссия. В исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG) [67] только 6 из 40 пациентов получили полный курс химиотерапии. Зарегистрировано 5 полных и 8 частичных ремиссий, при этом летальность, обусловленная осложнениями лечения, составила 11%, частота тяжелой токсичности — 17%.

В другом исследовании [68], включившем 13 пациентов, получавших ВМР, полных ремиссий зарегистрировано не было; 1 больной умер от последствий лечения (уровень доказательности 2a).

В обзоре результатов лечения 20 пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию в 5 различных режимах с 1972 по 2005 г. по поводу неудаляемых метастазов в лимфоузлы, объективный ответ зарегистрирован в 12 из 19 случаев. Девяти больным в дальнейшем удалось выполнить хирургическое удаление опухоли. Восемь из них жили длительное время без признаков рецидива. Токсичность, обусловленная химиотерапией, стала причиной смерти 3 из 10 пациентов, получавших ВМР (уровень доказательности 2b).

В Онкологическом центре Андерсона (Хьюстон, штат Техас, США) [70] 10 пациентов подверглись хирургическому лечению на фоне стабилизации, частичного или полного ответа, достигнутых после 4–5 курсов химиотерапии в следующих режимах: паклитаксел, ифосфамид и цисплатин (ИТР; n=5); паклитаксел и карбоплатин (РС; n=2) и ВМР (n=3). У 3 из 5 пациентов, получавших ИТР, зарегистрирован морфологически подтвержденный полный эффект, двое живы в течение длительного времени. Двое пациентов, получавших РС, достигли полного эффекта после постхимиотерапевтического хирургического лечения. У 3 пациентов, получавших ВМР, развилась тяжелая токсичность, все умерли от основного заболевания.

Доказать возможность хирургического лечения у исходно неоперабельных пациентов, достигших эффекта химиотерапии, было основной целью последних двух исследований [69, 70] (уровень доказательности 2a).

Предварительные результаты исследования комбинации таксанов с цисплатином и 5-фторурацилом (ТРФ) у 6 пациентов с нерезектабельными метастазами плоскоклеточного рака полового члена в паховые лимфоузлы или рецидивом заболевания в паховой области показали более высокую эффективность данного режима по сравнению с РТ (цисплатин + 5-фторурацил) [71]. Аналогичные результаты получены в 3 рандомизированных исследованиях по лечению плоскоклеточного рака головы и шеи [72–74].

Таким образом, адьювантная химиотерапия рекомендована строго пациентам с рN2–3. Неоадьювантная химиотерапия с включением таксанов может быть эффективной при нерезектабельных метастазах в лимфоузлы или рецидивных опухолях в паховой области (уровень доказательности 2a, уровень рекомендации B).

8.2.5. Роль лучевой терапии

Профилактическая лучевая терапия у пациентов с cN0 не может быть рекомендована по следующим причинам:

- лучевой терапии недостаточно для профилактики развития метастазов в лимфоузлах [75];
- из-за побочных эффектов лучевой терапии [76];
- наблюдение затруднено из-за развития постлучевых фиброзных изменений.

Предоперационная лучевая терапия у пациентов с фиксированным конгломератом лимфоузлов может сделать лимфоузлы операбельными, однако в подобной ситуации исходная причина увеличения лимфоузлов (воспалительная реакция или злокачественный рост) остается неизвестной [75, 76]. Адьювантная лучевая терапия может улучшить местный контроль у пациентов с распространенными метастазами или признаками распространения опухоли за капсулу лимфоузла. Однако имеют место серьезные побочные эффекты, такие как отек конечности и боль.

8.2.6. Рекомендации по лечению рака полового члена с метастазами в лимфоузлы

Регионарные лимфоузлы	Лечебная тактика	УД	УР
Паховые лимфоузлы не пальпируются	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	2a	B
	>T1G2: динамическая биопсия сторожевого лимфоузла (при положительном результате — паховая лимфаденэктомия)	2a	B
	Если динамическая биопсия сторожевого лимфоузла недоступна: принятие решения о целесообразности паховой лимфаденэктомии на основе номограмм/факторов риска	3	C
Паховые лимфоузлы пальпируются	Тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ-контролем (при пальпируемых лимфоузлах динамическая биопсия сторожевого лимфоузла не выполняется) Отрицательная биопсия: наблюдение (повторная биопсия) Положительная биопсия: паховая лимфаденэктомия со стороны поражения (модифицированная лимфаденэктомия должна включать центральную зону и 2 верхних зоны по Даселеру)	2a	B
Тазовые лимфоузлы	Тазовая лимфаденэктомия выполняется, если: есть экстракапсулярное распространение опухоли в паховых лимфоузлах; поражен узел Клокэ; поражено более 2 паховых лимфоузлов	2a	B
	Односторонняя тазовая лимфаденэктомия при выявлении метастазов с той же стороны при расширенной паховой лимфаденэктомии	2b	B
	Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия при выявлении метастазов в паховых лимфоузлах с двух сторон	2a	B
Адьювантная химиотерапия	У пациентов с двумя и более метастазами в лимфоузлах (pN2pN3) после радикальной лимфаденэктомии выживаемость улучшают 2—3 курса PF	2b	B
Пациенты с фиксированными метастазами или рецидивом в паховых лимфоузлах	Неoadьювантная химиотерапия строго показана пациентам с неудаляемыми метастазами или рецидивом в паховых лимфоузлах Таксаны увеличивают эффективность режима PF	2a	B
Лучевая терапия	Лечебная лучевая терапия может быть использована при первичной опухоли головки и венечной бороздки <4 см или для паллиативной помощи	2a	B
	Профилактическая лучевая терапия пациентам с cN0 не показана	2a	B

Примечание. УД — уровень доказательности; УР — уровень рекомендации.

8.3. Литература

- Goette DK, Carson TE. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil. *Cancer* 1976;38(4):1498—502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/991073>
- Taliaferro SJ, Cohen GF. Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 2008;7(5):483—5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505144>
- van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001;166(5):1670—1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
- Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, Lo Vullo S, Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N, Salvioni R, Lezzi V, Stefanon B, De Palo G. Peniscopically controlled CO₂ laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol* 2008;54(4):875—84.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
5. Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418–21.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
6. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Löwenstein tumors of the penis. *Urology* 2001;57(5):966–9.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337304>
7. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ, Brandes SB. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007;178(5):1980–5.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
8. Penile Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version. National Cancer Institute, US National Institutes of Health, 2008, pp. 6–7.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/healthprofessional/allpages/print>
9. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int* 2006;98(3):532–6.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748>
10. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol* 2002;168(6):2418–21.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>
11. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow up. *J Urol* 2003;169(6):2118–21.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731>
12. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, Hanash KA. Multiinstitutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol* 2003;169(2):500–2.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544296>
13. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki, Perry MJA, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive surgery for invasive squamous cell carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007;52(4):1179–85.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
14. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. *Urology* 1999;53(2):386–92.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933060>
15. Algaba F, Arce Y, López-Beltán A, Montironi R, Mikuz G, Bono AV. Intraoperative frozen section diagnosis in Urological Oncology. *Eur Urol* 2005;47(2):129–36.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661406>
16. Gotsadze D, Matveev, B, Zak, B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38(3):306–12.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
17. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005;96(7):1040–3.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
18. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151(5):1244–9.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
19. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 2006;176(2):575–80;discussion 580.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813892>
20. Velázquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla AL. Positive resection margins in partial penectomies. Sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squa-

- mous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):384–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302>
21. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, Boon TA, Moonen LMF, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147(6):1533–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593683>
 22. Koch MO, Smith JA Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1994;21(4):739–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974902>
 23. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38(3):306–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
 24. Sarin R, Norman AR, Steel GG. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):713–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240637>
 25. Kiltie AE, Elwell C, Close A, Ash DV. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: The Cookridge Hospital Experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(1):25–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749016>
 26. Azrif M, Logue GP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(4):320–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750>
 27. Rozan R, Albuisson E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J, Hoffstetter S, Gerbaulet A, Chinet-Charrot P, Goupil A et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol* 1995;36(2):83–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501816>
 28. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichilinski P, Mirimanoff RO, Ozsahin M. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001;37(2):198–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146>
 29. Crook JM, Grimard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Brachytherapy* 2007;6:82.
 30. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004;46(1):1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183542>
 31. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006;98(3):526–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925747>
 32. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. [Treatment of lymphatic metastases for squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan.] *Arch Ital Urol Androl* 1996;68(3):169–72. [article in Italian]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767505>
 33. Hughes B, Leijte J, Shabbir M et al. Lymphnode metastasis in intermediate risk penile squamous cell cancer. A multicentre experience. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):110 (abstract 160).
 34. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G, Novara G, Galetti TP, Zattoni F; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph nodes involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175(6):1700–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697813>
 35. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. *J Urol* 1988;140(2):306–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3398125>
 36. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000;163(1):100–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604324>

37. Perdoná S, Autorino R, Gallo L, Di Lorenzo G, Cascini GL, Lastoria F, Marra L, De Sio M, Damiano R, Gallo A. Role of dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: our experience. *J Surg Oncol* 2006;93(3):181–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482606>
38. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid falsenegative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2191–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126783>
39. Leijte JAP, Kroon BK, Valdes Olmos RD, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(1):170–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316967>
40. Ficarra V, Galfano A. Should the dynamic sentinel node biopsy (DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma?. *Eur Urol* 2007;52(1):17–19; discussion 20–1. Epub 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376585>
41. Persky L, deKernion J. Carcinoma of the penis. *CA Cancer J Clin* 1986;36(5):258–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013>
42. Velasquez EF, Ayala C, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, Cho SI, Barreto JE, Soares F, Cubilla AL. Histologic grade and perineal invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastases in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol* 2008;32(7):974–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460979>
43. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 2001;88:467–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659>
44. Preis E, Jakse G. [The significance of inguinal lymphadenectomy in carcinoma of the penis.] *Urologe A* 2006;45(Suppl 04):176–80. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933120>
45. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid falsenegative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2191–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126783>
46. Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief CG, Schneede P. Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. *World J Urol* 2006;24(3):319–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688459>
47. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173(3):816–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
48. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9th edn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.
49. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001;88(5):473–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589660>
50. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2002;167(4):1638–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912379>
51. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004;45(6):761–5; discussion 765–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149749>
52. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, Morini S. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cancer* 1996;77(10):2099–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640676>

53. 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;87(6):679–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18120502>
54. Leijte JAP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile cancer with SPECT-TC: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54(4):885–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502024>
55. Cabanas RM. An approach for treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837331>
56. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007;177(3):947-52; discussion 952.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296384>
57. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151(5):1244–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
58. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):359–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853775>
59. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int* 2000;86(6):690–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069378>
60. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY. 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;31(1-2):37–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397>
61. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. 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;177(3):953–7; discussion 958.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386>
62. Tobias-Machado M, Tavares A, Silva MN, Molina Jr WR, Forseto PH, Juliano RV, Wroclawski ER. Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients?. *J Endourol* 2008;22(8):1687–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657031>
63. Sotelo R, Sanchez-Salas R, Carmona O, Garcia A, Mariano M, Neiva G, Trujillo G, Novoa J, Cornejo F, Finelli A. Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. *J Endourol* 2007;21(4):364–7; discussion 367.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451323>
64. 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>
65. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32(1):5–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225>
66. Dexeus F, Logothetis C, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991;146(5):1284–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719241>
67. Haas G, Blumenstein B, Gagliano R, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, Wolf M, Crawford ED. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999;161(6):1823–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445>

68. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006;98(6):1225–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480>
69. Lijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(2):488–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
70. Barmejo C, Busby JK, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177(4):1335–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
71. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2008 Jul 14. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992>
72. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8636–45.
<http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/23/34/8636>
73. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–15.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/357/17/1705>
74. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/357/17/1695>
75. 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>
76. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1994;74(5):646–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530129>

9. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При раке полового члена наблюдение является чрезвычайно важным по нескольким причинам:

- наблюдение позволяет рано диагностировать рецидивы. Это важно потому, что большинство местных и локорегионарных рецидивов являются потенциально излечимыми;
- наблюдение позволяет оценить эффект проведенного лечения и предотвратить ранние и поздние осложнения;
- наблюдение также важно для образования и адаптации пациента.

Рациональная схема наблюдения основывается на понимании механизмов развития рецидива. Желательно, чтобы наблюдение осуществлялось в рамках рандомизированного исследования. Опубликована программа [1] наблюдения пациентов с раком полового члена, основанная на результатах ретроспективного исследования.

9.1. Методы наблюдения

Целью наблюдения является выявление местных и регионарных рецидивов, поскольку они являются излечимыми. Наличие отдаленных метастазов часто фатально для пациента [2]. Небесполезна также стратификация риска рецидива. В настоящее время традиционные методики наблюдения пересмотрены. Современное УЗИ рассматривается как вспомогательный метод. Ожидаются результаты использования относительно новых методик визуализации, таких как ПЭТ и МРТ [3].

9.2. Сроки наблюдения

Интервалы и режим наблюдения пациентов с опухолью полового члена зависят от использованных методов лечения первичной опухоли и наличия регионарных метастазов. В многоцентровом исследовании [1] в течение первых 2 лет наблюдения зарегистрировано:

- 74,3% всех рецидивов,
- 66,4% местных рецидивов,
- 86,1% регионарных рецидивов,
- 100% отдаленных метастазов.

При этом 92,2% всех рецидивов развились в течение первых 5 лет после лечения [1]. Спустя 5 лет зарегистрированы только местные рецидивы или новые первичные опухоли. Таким образом, рациональной является программа интенсивного наблюдения в течение первых 2 лет с уменьшением частоты наблюдений в дальнейшем. У хорошо мотивированных адекватных пациентов наблюдение может быть прекращено спустя 5 лет, однако они должны продолжать совершать регулярные самостоятельные осмотры.

9.3. Первичная опухоль

Среди пациентов, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение, в течение первых двух лет после лечения рецидивы развились у 30% больных. Местные рецидивы развивались после всех видов местного лечения, т.е. резекции, лазерной терапии, брахитерапии и комбинированного лечения [1, 4]. Однако в отличие от регионарных рецидивов, местные рецидивы не влияют на выживаемость [1, 4].

Местные рецидивы легко обнаруживаются самим пациентом, его половым партнером или доктором. Образование пациента является важной составной частью программы наблюдения. Больной должен быть мотивирован явиться на контрольный осмотр к специалисту при изменениях собственного состояния. Несмотря на то что описаны факты отсроченных (поздних) местных рецидивов, целесообразно прекращать наблюдение через 5 лет, при этом пациент должен немедленно сообщать об изменениях в самочувствии [5]. Это возможно, поскольку жизнеугрожающие региональные и отдаленные метастазы не развиваются спустя столь длительный срок, в то время как местные рецидивы жизнеугрожающими не являются.

У пациентов, которые не способны осуществлять самостоятельный контроль, наблюдение следует продолжать в течение длительного времени.

После органосохраняющего лечения в течение первых 2 лет обязательны визиты к врачу каждые 3 мес. Затем интервал наблюдения увеличивается до 6 мес при условии, что пациент правильно инструктирован о необходимости самоконтроля.

После ампутации полового члена интервал наблюдения составляет 6 мес. Риск местного рецидива не превышает 5% [1, 4].

9.4. Регионарные рецидивы

Обязательным является наблюдение в течение 2 лет после хирургического лечения. Это связано с тем, что большинство регионарных рецидивов развивается в течение первых 2 лет независимо от того, применялось ли динамическое наблюдение, динамическая биопсия сторожевого лимфоузла или паховая лимфаденэктомия.

Исследование паховых областей при контрольном обследовании является обязательным. Опыт использования динамического наблюдения и динамической биопсии сторожевого лимфоузла показал, что, несмотря на тщательное наблюдение, регионарные рецидивы развивались внезапно. УЗИ и последующая тонкоигольная аспирационная биопсия должны помочь в обнаружении скрытых метастазов [6, 7], поэтому целесообразно использовать этот метод в дополнение к стандартному УЗИ и физикальному осмотру.

Пациенты, у которых применяется тактика динамического наблюдения, имеют более высокий риск развития рецидива (9%), чем пациенты, которым выполняется лимфодиссекция или динамическая биопсия сторожевого лимфоузла (2,3%). Данное утверждение применимо только для пациентов, у которых гистологически не подтвердились метастазы в лимфоузлы.

У больных, которым выполнялась лимфаденэктомия по поводу патоморфологически подтвержденных метастазов в лимфоузлы, риск развития рецидива увеличивается до 19% [1]. На основании этого рекомендована следующая тактика наблюдения. Для пациентов из группы динамического наблюдения и больных с подтвержденными метастазами в лимфоузлы обязательным является выполнение УЗИ паховых областей каждые 3 мес в течение 2 лет, поскольку именно в этот период наиболее вероятно развитие рецидива. УЗИ может быть заменено на КТ-исследование. В настоящее время преимущество других методов визуализации не доказано.

Сканирование костей и другие методы специального обследования могут быть рекомендованы пациентам с соответствующей симптоматикой. Роль ПЭТ-сканирования не ясна, поэтому метод не может быть рекомендован в качестве рутинного.

9.5. Рекомендации по динамическому наблюдению за больными раком полового члена

	Интервал наблюдения, годы		Методы обследования	Максимальный срок наблюдения	УР
	1 и 2	3, 4 и 5			
<i>Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения</i>					
Органосохраняющее лечение	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самоконтроль	5 лет	С
Ампутация полового члена	6 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самоконтроль	5 лет	С
<i>Рекомендации по наблюдению за паховыми лимфоузлами</i>					
Динамическое наблюдение	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самоконтроль; УЗИ + ТАБ	5 лет	С
pN0	6 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самоконтроль; УЗИ + ТАБ	5 лет	С
pN+	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самоконтроль; УЗИ + ТАБ	5 лет	С

Примечание. УР — уровень рекомендаций; ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия.

9.6. Литература

- Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. 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;54(1):161–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
- Horenblas S, van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993;149(3):492–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>.
- Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 2006;176(2):575–80;discussion 580.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813892>
- Horenblas S, Newling DW. Local recurrence tumour after penis-conserving therapy. A plea for longterm follow-up. *Br J Urol* 1993;72(6):976–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171>
- Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173(3):816–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
- Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int*

2005;95(4):517–21.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>

7. Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R. Sonography: An underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. Clin Ultrasound 2008;36(4):212–7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822>

10. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

10.1. Сексуальная функция и фертильность после лечения рака полового члена

Адекватное лечение рака полового члена обеспечивает прекрасную выживаемость, но сексуальная дисфункция и бесплодие оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов [1].

10.1.1. Сексуальная активность и качество жизни

после лазерного лечения рака полового члена

В ретроспективном исследовании, включившем 67 пациентов из Швеции, получавших лазерное лечение по поводу локализованного рака полового члена с 1986 по 2000 г. [2], 58 оставались живы к 2006 г. Средний возраст — 63 года. Сорок шесть (79%) из 58 больных согласились на анкетирование. Все пациенты смогли вспомнить первые симптомы заболевания, при этом 37% больных обратились за медицинской помощью через 6 мес и более после появления жалоб. Пациенты имели большее количество сексуальных партнеров в течение жизни и чаще болели инфекциями, передающимися половым путем, чем в среднем в шведской популяции. Некоторые больные не обращались за медицинской помощью в течение длительного периода времени, несмотря на наличие местных симптомов заболевания. Мужчины, получавшие лазерное лечение по поводу локализованного рака полового члена, в значительной степени восстановили свою сексуальную активность.

10.1.2. Сексуальная функция после резекции полового члена

Бразильскими исследователями проведен опрос 18 больных, подвергнутых резекции полового члена по поводу рака, с помощью Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF), позволяющего оценивать эректильную функцию, качество оргазма, половое влечение, общее удовлетворение сексуальной жизнью [3]. Средний возраст пациентов составил 52 года. Средняя длина полового члена после резекции была равна 4 см в незарегистрированном состоянии. 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, обусловленного маленьким размером пениса и отсутствием его головки. Хирургические осложнения, не позволяющие вернуться к сексуальной жизни, описаны у 33,3% больных. Однако 66,7% пациентов утверждали о таких же уровне и частоте полового влечения, что и до хирургического лечения. В 72,2% случаев респонденты продолжали испытывать оргазм и эякуляцию при каждом половом акте или стимуляции. Тем не менее только 33,3% сохранили частоту половых взаимоотношений, соответствующую таковой до операции, и были удовлетворены взаимоотношениями с половыми партнерами. Уровень качества половой жизни после резекции полового члена был статистически хуже по сравнению с дооперационным по всем анкетированным параметрам.

10.2. Сексуальная травма, рецидивирование и смерть

В настоящее время около 80% больных раком полового члена могут быть полностью излечены. При лечении этой редкой опухоли важно наличие опыта. В связи с этим рекомендовано направлять подобных пациентов в специализированные центры.

Для пациентов, страдающих данным заболеванием, чрезвычайно важна психологическая поддержка. Органосохраняющее лечение, бесспорно, позволяет добиться лучшего качества жизни, чем ампутация полового члена, и обязательно должно применяться при отсутствии противопоказаний к его использованию.

10.3. 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, Fugl-Meyers KS. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. Eur Urol 2008;54(3):631—9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>
3. Romero FR, Romero KR, Mattos MA, Garcia CR, Fernandes Rde C, Perez MD. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. Urology 2005;66(6):1292—5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459>
4. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol 2008;180(3):933—8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>

Клинические рекомендации
онкоурологические заболевания

Выпускающий редактор — Э.Б. Санай
Корректоры — А.Ф. Матвейчук, Т.С. Овчинникова
Верстка — Р.Р. Саргсян

Подписано в печать 11.09.09

Формат 60х90/8

Печ. л. 47

Бумага мелованная

Печать офсетная

Тираж 1200 экз.

Отпечатано в ЗАО «Графика»

Заказ № 229

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
125009, Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15