

ФГБУ «Российский
научный центр радиологии
и хирургических
технологий»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ РНЦРХТ),
г. Санкт-Петербург

РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.И. Школьник

Рак полового члена — редкая опухоль в США и Европе, но является причиной высокой смертности во многих других странах. Диагностика и стадирование заболевания предполагают использование компьютерных методов визуализации в сочетании с биопсией. Лечение планируется, исходя из типа первичной опухоли (поверхностная, инвазивная, глубоко инвазивная), поражения лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов.

Введение

Рак полового члена является достаточно редким заболеванием в Европе и США. В связи с отсутствием ранней диагностики, пациенты часто обращаются за помощью на стадиях, при которых хирургического лечения уже недостаточно.

В 2010 году в США зафиксировано около 1250 новых случаев рака полового члена (РПЧ), из них умерло 310 человек, а уровень заболеваемости составил от 0,3 до 1,8 на 100000 человек [1, 2]. Наиболее часто РПЧ встречается в африканских, азиатских и южноамериканских странах, составляя до 10% от общего числа злокачественных новообразований [3, 4]. В частности, уровень заболеваемости в Парагвае и Уганде составляет 4,2-4,4 на 100000 чел., соответственно [4]. Самая низкая заболеваемость РПЧ у Израильских евреев (0,1/100000). В 74% РПЧ болеют мужчины в возрасте 50-70 лет, в возрасте <40 - 19% случаев, <30 - 7% [2]. Установлено, что плоскоклеточный рак полового члена встречается на 43% чаще у мужчин, проживающих в странах с низким социально-экономическим уровнем [2].

Факторы риска

Одним из основных факторов риска развития РПЧ является наличие необрезанной крайней плоти.

Maden et al. показали, что риск развития РПЧ в 3,2 раза выше у необрезанных мужчин по сравнению с мужчинами, которым циркумцизия была выполнена при рождении. Также у необрезанных риск заболеть РПЧ в 3 раза выше, чем у мужчин, которым обрезание было выполнено в неонатальном периоде [2, 3, 5].

Наличие фимоза в анамнезе является значимым фактором риска. У 25-60% пациентов с фимозом в анамнезе может развиваться РПЧ [3]. Hellberg et al. провели ретроспективное исследование 244 мужчин с РПЧ и 232, находящихся в контрольной группе, и показали, что относительный риск развития РПЧ у мужчин с фимозом в анамнезе значительно выше [2, 6]. Фимоз неизбежно приводит к накоплению смегмы, развитию хронического воспалительного процесса крайней плоти и головки полового члена (ПЧ) [4]. Частота встречаемости фимоза у мужчин с РПЧ довольно высока и колеблется в пределах от 44% до 85% [4, 7]. В то же время, нет существенных доказательств, подтверждающих канцерогенную роль непосредственно смегмы.

Одним из вероятных факторов риска является курение, но механизм этого до конца не ясен. В работах Tsen et al. было показано, что курение в анамнезе повышает шансы заболеть РПЧ (отношение шансов – 1:2,4 по сравнению с некурящими) [8]. Риск развития РПЧ тем больше, чем дольше стаж курения и чем больше сигарет в день выкуривается. Жевание табака является ещё более значимым фактором риска (отношение шансов 3,11).

Было установлено, что баланит и травмы полового члена повышают риск развития РПЧ [2, 5, 6]. Патофизиологический механизм развития РПЧ может быть таким же, как и у мужчин, страдающих фимозом. В одном ретроспективном исследовании показано, что мужчины, у которых в анамнезе хотя бы 1 раз был баланит, в 9,49 раз чаще болеют РПЧ, чем мужчины, у которых данная патология не встречалась [9].

Определенную роль в риске развития РПЧ имеют беспорядочные половые связи, наличие в анамнезе венерических заболеваний и генитальных кондилом [4, 10].

Другим, наиболее часто указываемым, фактором риска развития РПЧ является наличие вируса папилломы человека (ВПЧ).

ВПЧ наиболее часто выявляется у необрезанных мужчин [11]. В исследовании Rubin et al. была прослежена чёткая взаимосвязь между ВПЧ и различными гистологическими типами РПЧ, дисплазией и остроконечными кондиломами [12]. ДНК ВПЧ была обнаружена у 42% больных РПЧ, в 98% случаев дисплазии и в 100% у пациентов с остроконечными кондиломами. Наиболее часто при РПЧ встречаются 16 и 18 подтипы ВПЧ, что даёт основание считать их факторами риска развития данного онкологического заболевания. ВПЧ-16 ассоциирован с РПЧ в 25-94,7% случаев, ВПЧ-18 в 10,5-55,4% [13]. Тем не менее, среди здоровых мужчин ВПЧ-16 был обнаружен только у 12,1%, а ВПЧ-18 у 5,4% из них, что может свидетельствовать о низкой корреляции и отсутствии взаимосвязи между РПЧ и ВПЧ [14]. Потенциальный патогенетический механизм влияния ВПЧ до конца не ясен, но он может быть связан с синтезом продуктов репликации ВПЧ Е6 и Е7, ингибирующими транскрипционные факторы р53 и рRb, супрессирующие опухолевый рост [15]. На сегодняшний день не представляется возможным дифференцировать случаи, когда ВПЧ является причиной развития РПЧ, а когда является непатогенным фактором.

Предопухолевые заболевания полового члена (ПЧ)

Пенильная интраэпителиальная неоплазия (ПИН)

ПИН может быть оценена на основании её локализации и степени дисплазии на умеренную, среднюю и тяжёлую, или ПИН1, ПИН2, ПИН3 [16, 17]. ПИН2 характеризуют как бовеноидный папулёз, а ПИН3 – эритроплазию Кейра и болезнь Боуэна [17]. Бовеноидный папулёз наиболее часто встречается у молодых людей и в 73% заканчивается спонтанным регрессом [18]. Факторами риска, способствующими малигнизации ПИН, являются курение, иммунодефицитные состояния, ВПЧ высокого риска, а также генетическая предрасположенность [16]. Макроскопически бовеноидный папулёз представляет собою красно-коричневые папулы диаметром 2-10 мм на головке, теле ПЧ или области препуция. Эритроплазия Кейра и болезнь Боуэна чаще встречаются у мужчин старшего возраста и в 10-20% заканчиваются малигнизацией [19, 20]. Эритроплазия Кейра представляет собой яркие красные пятна диаметром 10-15 мм на головке ПЧ или крайней плоти. Болезнь Боуэна представляет собой единичное слабоокрашенное пигментное пятно 10-15 мм на коже гениталий.

Лечение ПИН включает лазерную абляцию и местную терапию. Местное лечение 5-фторурацилом (5-ФУ) или имиквимодом может быть использовано в качестве монотерапии [31]. 5-ФУ в виде крема самостоятельно и в комбинации с кортикостероидами использовался ранее, до появления различных абляционных методик [22]. Неодимовый иттрий-алюминиево-гранатовый (Nd: YAG)

лазер является прекрасным инструментом для абляции за счёт контролируемой деструкции тканей, минимальной глубины воздействия и слабого влияния на анатомию органа. Его воздействие сопоставимо по эффективности с криохирургией и электрокаутеризацией [23]. Эксцизионная биопсия позволяет достичь требуемого лечебного эффекта в сочетании с гистологической верификацией, но даёт плохие косметические результаты [23]. Процент рецидивов после лазерной вапоризации и эксцизионной биопсии колеблется от 0 до 33% [16].

Сопутствующие поражения кожи

Склеротический лишай (ксеротический облитерирующий баланит) обнаруживается у 28-50% больных РПЧ [24]. Этиология данного заболевания неизвестна, а предполагаемые факторы возникновения – хроническая инфекция, травма, аутоиммунные заболевания, гормональные факторы и генетическая предрасположенность. Склеротический лишай может проявляться дисурическими симптомами, жжением и зудом. Внешне он представляет собой склеротические плоские наросты цвета слоновой кости на головке ПЧ или препуции [16]. Диагноз устанавливается на основании данных биопсии для дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как эритроплазия Кейра, лейкоплакия, плоский лишай и склеродерма. Лечение зависит от выраженности местных и общих симптомов. Местное лечение кортикостероидами рекомендовано при зуде и жжении, а хирургическое лечение показано при фимозе и стенозе уретры [16].

Кожный рог встречается в 37% случаев у больных РПЧ [25]. В качестве метода лечения показана хирургическая эксцизия или лазерная абляция [26].

Проявления

РПЧ чаще всего представляет собой видимое или пальпируемое образование пениса в сочетании с лимфаденопатией или без неё; заболевание может проявляться болями, мокнутием, кровоточивостью или неприятным запахом [27]. Первичное поражение может иметь форму припухлости или узелка (47%), язвы (35%), эритематозного поражения (17%) или быть случайной находкой при циркумцизии (0,7%) [28]. Наиболее частой зоной поражения являются головка ПЧ (34,5%), препуциальная область (13,2%), ствол ПЧ (5,3%) и другие области (42,5%) [29]. Пациенты с распространёнными стадиями заболевания могут предъявлять жалобы на симптомы, связанные с метастатическим процессом, а также иметь выраженную слабость и снижение массы тела. Чаще всего между начальными симптомами заболевания и обращением к врачу существует значительная задержка. Nagayana et al. показали, что только 47% мужчин обратились за лечением в течение 6 месяцев с момента появления симптомов, 21% выжидали от 6 месяцев до 1 года, а 30% откладывали визит к врачу более года [30].

Диагностика

Правильность лечения РПЧ зависит от точности и своевременности установления диагноза, а также правиль-

ного стадирования заболевания. Первым шагом в постановке диагноза является физикальный осмотр. Жалобы на наличие первичного поражения ПЧ предъявляют 2/3 пациентов, приходящих к врачу [29]. При осмотре особое внимание следует уделить локализации, количеству, диаметру, цвету и форме поражения, а также его взаимоотношению с такими анатомическими структурами, как кавернозные тела, губчатое тело и уретра; немаловажным является измерение длины ПЧ. Физикальный осмотр должен быть дополнен ультразвуковым исследованием (УЗИ) для более точной оценки размера поражения, а также определения отношения новообразования к белочной оболочке, пещеристым телам и уретре [27]. Кроме того, в 2004 г. Европейской Ассоциацией Урологов (ЕАУ) УЗИ-диагностика была выбрана в качестве метода для определения глубины инвазии опухоли, в то время как компьютерная томография (КТ) не является методом выбора для стадирования РПЧ из-за плохой визуализации тканей [31].

Наиболее чувствительным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании с фармакологически индуцированной эрекцией ПЧ [32]. Метод крайне удачен благодаря превосходной визуализации мягких тканей и синовиальных оболочек пениса [31]. Также для повышения качества МРТ снимков может применяться эндолюминальная катушка. Ранняя и точная диагностика предраковых заболеваний помогает в профилактике РПЧ [16]. На амбулаторном приёме около 25% диспластических предраковых заболеваний оцениваются как сугубо доброкачественный процесс, что приводит к задержке в лечении таких пациентов и прогрессированию опухолевого роста [33].

Следующим шагом в постановке диагноза должна быть биопсия образования ПЧ с гистологической верификацией заболевания. Согласно рекомендациям ЕАУ игольная (FNA), инцизионная или эксцизионная биопсия должна быть проведена с целью установки диагноза, стадии заболевания и выбора тактики лечения.

Определение поражения лимфатических узлов (л/у) при РПЧ – важный шаг в стадировании, лечении и прогнозировании течения заболевания. Высокочувствительное УЗИ в комбинации с цветным доплеровским исследованием может применяться с целью определения дефектов архитектоники, свойственных для васкуляризации пораженных л/у, тем не менее, использование данного метода ограничено чувствительностью и специфичностью в 75% [34]. КТ позволяет определить наличие и размеры л/у, однако не позволяет судить о вовлечении узла в опухолевый процесс [35]. Наиболее чувствительным и специфичным методом визуализации является диффузно-взвешенная МРТ.

В небольшом исследовании сочетание позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) показало высокую чувствительность и специфичность в определении первичной опухоли ПЧ, в то же время методика малоэффективна для стадирования заболевания [36]. Кавернозография позволяет успешно ста-

дировать опухоль, но её использование ограничено невозможностью стадирования заболевания за пределами кавернозных тел [37].

ЕАУ рекомендует использовать перекрёстные методы визуализации для стадирования пациентов с непальпируемыми л/у, тучных пациентов, а также пациентов, перенёвших операции в паховой области [39].

Стадирование

Градации степени дифференцировки опухоли ПЧ основана на явлениях клеточной анаплазии, когда G1 соответствует высокой степени дифференцировки, G2 – умеренной, а G3-G4 – низкой или недифференцируемой [40].

Классификация заболевания – это непрерывающийся, а порой и спорный процесс, основной целью которого является стандартизация информации о лечении и прогнозе заболевания. Американский Объединённый Комитет по Раку (АОКР) постоянно обновляет свою систему классификации РПЧ. Одним из последних важных нововведений стало разделение на субкатегории T1a и T1b, основанное на степени дифференцировки и статусе лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ). Это крайне важно для разделения пациентов на группы риска по вовлечению лимфатических узлов в патологический процесс. Теперь T1b относится ко второй стадии заболевания, а не к первой. Другие важные новшества связаны с изменением категории с T3 на T4 при инвазии РПЧ в предстательную железу, а вовлечение в процесс любых л/у означает III или VI стадию заболевания.

Стратификация пациентов по рискам поражения л/у была предложена Solsana et al. в 2001 году [41]. Так, в группе низкого риска (Tis или T1,G1) риск = 0%, в группе промежуточного риска (T1G2 или G3, или T2G1) = 35%, в группе высокого риска (T2G2 или T2-3 G3) = 81%. Первоначально ЕАУ использовала схожую систему стратификации рисков [39]. Считается, что обе системы одинаково точны в оценке вовлечения л/у в патологический процесс. Следует отметить, что по современным представлениям ЕАУ для оценки риска следует использовать специальные номограммы. [42].

Лечение

Основной задачей в лечении РПЧ является тотальное удаление опухоли. На сегодняшний день существуют методики, позволяющие добиться хороших косметических и психологических результатов без ущерба радикальности операции.

Лечение РПЧ основано на классификации первичного поражения ПЧ по TNM. В зависимости от степени первичного поражения принято разделять пациентов на 3 группы: пациенты с поверхностными формами РПЧ (Tis, Ta, T1a), с инвазивными (T1b, T2), пациенты с глубоко инвазивной опухолью (T3, T4). Отдельным аспектом рассматривается тактика лечения пациентов, имеющих поражение л/у и отдалённые метастазы.

Лечение первичной опухоли Поверхностные опухоли

Как правило, опухоль полового члена, стадиями Tis, Ta, и T1a, не имеет агрессивного роста и лечится с применением органосохраняющих методик. В то же время имеются данные, свидетельствующие о прогрессировании вышеуказанных форм заболевания в инвазивные формы за счёт нерадикальности лечения в 5-15% случаев [43]. Первичное лечение поверхностных форм РПЧ зависит от размера, локализации первичного очага, а также от подходов к лечению в каждом конкретном лечебном учреждении. На сегодняшний день нет доказательств уровня А, показывающих преимущества одного метода лечения перед другим – все они достаточно эффективны, но риск развития локального рецидива при щадящих методах лечения выше, чем при выборе более агрессивной хирургической тактики.

Один из вариантов лечения поверхностного РПЧ – местное лечение 5-ФУ кремом, который наносится непосредственно на пораженные участки в течение 4-6 недель, однако встречаются публикации, опровергающие эффективность этого метода [44].

В небольших исследованиях для успешного лечения болезни Боуэна и бовеноидного папулёза применялся крем «Имиквимод» [44]. Несмотря на хорошую переносимость, оба метода сопряжены с развитием местной воспалительной реакции, которая порой не позволяет оценить клиническую эффективность проводимого лечения. Вышеуказанные методы наименее агрессивны, и местная терапия приводит к излечиванию только в 52-70% случаев [17].

Другим органосохраняющим методом лечения неинвазивных форм РПЧ является лазерная терапия с использованием CO₂-лазера или Nd:YAG лазера. По данным многочисленных исследований, после лечения лазером вероятность развития рецидива составляет 18,3%. Тем не менее, местные рецидивы не оказывают влияния на опухоль-специфическую выживаемость и риск появления метастазов в л/у [45]. В урологической практике наиболее часто используется Nd:YAG лазер за счёт более глубокого подведения энергии по сравнению с CO₂-лазером.

Наиболее частым методом лечения поверхностного РПЧ является иссечение повреждённых тканей с циркумцизией или без неё. Обрезание высокоэффективно лишь при поверхностном РПЧ с локализацией на крайней плоти. По данным некоторых авторов, частота рецидивов после циркумцизии достигает 50% [46].

Другое направление минимально травматичного лечения – микрографическая хирургия Моха. Впервые операция такого типа была выполнена в 1930 году и в настоящее время применяется при различных онкологических заболеваниях, в том числе при РПЧ. Операционная техника предполагает использование тонких срезов тканей с немедленной их микроскопией для определения хирургического края резекции. Локальное иссечение и микрографическая хирургия Моха – методики, дающие хорошие результаты лечения РПЧ стадий Tis и Ta,

при условии отработанной техники проведения этих вмешательств [47].

Инвазивные опухоли

При опухолях категорий T1b и T2, как правило, используются методики, позволяющие произвести удаление опухоли при сохранении самостоятельного акта мочеиспускания и сексуальной функции.

В случаях небольших опухолей головки ПЧ может использоваться комбинированное лечение, сочетающее лазерную терапию с неoadъювантной химиотерапией, включающей винбластин, блеомицин и метотрексат [45].

Лучевая терапия может позволить сохранить орган, но имеет большую вероятность возникновения рецидива, чем хирургическое лечение [48].

Исследования показали, что общая 5-летняя выживаемость при применении дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) составляет 88%, но, в то же время, частота рецидивов выше, чем при выполнении пенэктомии. При сохранении полового члена в 86% случаев брахитерапия позволяет достичь общей выживаемости в 69-78% [49, 50].

Тем не менее, ДЛТ и брахитерапия сопряжены с множеством осложнений, таких как стриктуры уретры, фиброзирование и атрофия ПЧ, некроз ПЧ [51]. ЕАУ рекомендует применение ДЛТ и брахитерапии только в случаях категорий T1b-T2 РПЧ с локализацией на головке. При местно-распространённом процессе ДЛТ используется исключительно с паллиативной целью [51]. Хронические язвы и длительно незаживающие раны после ДЛТ следует рассматривать как рецидив заболевания, пока обратное не доказано [52].

На сегодняшний день пересмотрены стандартные подходы к хирургической резекции опухоли ПЧ. Допустимый отступ от видимых границ опухоли уменьшился до 5-10 мм, а в случаях небольших поверхностных опухолей – до 3 мм, по сравнению с принятым ранее 20 мм отступом.

Глубоко инвазивные опухоли

Опухоли категорий T3 и T4 встречаются нечасто. Основным подходом к их лечению является удаление полового члена с выведением уретры на промежность. В случаях опухолей категории T4 без распада с целью уменьшения размера опухоли может применяться неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением. Слабый ответ на химиотерапию говорит об агрессивном течении заболевания, в этом случае методом выбора является паллиативная лучевая терапия [42]. В связи с небольшим числом пациентов, участвующих в исследованиях с вышеуказанными стадиями заболевания, все применяемые методы лечения имеют низкий уровень доказательности, и выбор метода определяется индивидуально для каждого конкретного пациента.

Лимфаденопатия

Паховая лимфодиссекция (ПЛ) является стандартным хирургическим вмешательством у пациентов с метаста-

тическим поражением л/у и у пациентов с РПЧ высокого метастатического риска [53]. Высока вероятность развития осложнений после ПЛ — таких как лимфедема, некроз кожи, гематомы. Описаны случаи смерти пациентов после ПЛ из-за кровотечения и гнойно-септических осложнений [53]. Таким больным показаны предоперационное микробиологическое исследование некротически-изменённой опухолевой ткани и этиотропная антибактериальная терапия [53]. Таким образом, важно точно определить показания к лимфодиссекции посредством компьютерных методов визуализации и биопсии л/у, а также выполнить операцию как можно менее травматично в случае обнаружения поражённых л/у [54].

Наличие и степень метастатического поражения л/у у больных РПЧ играет важную роль в прогнозе заболевания [37]. Первоначальная оценка состояния л/у проводится при физикальном осмотре. Примерно 50% больных РПЧ имеют пальпируемые л/у, при этом только половина из них на самом деле оказываются метастазами [37]. Терапия антибактериальными препаратами в течение 2–6 недель стала обычной практикой для дифференцировки метастазов в л/у и воспалительной реакции [37]. В некоторых исследованиях показано, что пальпируемые л/у после курсового лечения антибиотиками в 90% случаев оказываются метастатически изменёнными [37]. Однако ряд авторов считает, что проведение биопсии пальпируемых л/у предпочтительнее длительной антибиотикотерапии [55].

УЗИ высокого разрешения с цветной доплерографией может быть использовано для оценки пальпируемых л/у и диагностики нарушений васкуляризации архитектоники [56]. При выполнении данного исследования обнаруживается, что метастатические л/у имеют периферическую васкуляризацию, в то время как л/у с реактивным воспалением имеют иную перфузионную картину [37]. Без использования FNA чувствительность и специфичность этого метода может быть недостаточной [37]. Сочетание биопсии и УЗИ показало 40% чувствительность и 100% специфичность, поэтому может быть предложено в качестве диагностического минимума для пациентов с пальпируемыми паховыми л/у и высоким риском узлового метастазирования [57].

Послойные методы визуализации, такие как КТ и МРТ, основываются исключительно на изменениях размеров л/у и не могут быть использованы для оценки метастатического поражения узлов [37]. Метод ПЭТ/КТ показал высокую диагностическую точность с 90% чувствительностью и 100% специфичностью в условиях цитологической верификации метастатического поражения л/у, но малоэффективен у пациентов с непальпируемыми л/у [58].

Для определения поражения л/у предложена методика лимфотропной, усиленной наночастицами МРТ (LNMR). Чувствительность этого метода составляет 100%, а специфичность 97%. Применение данной методики ограничено высокой сложностью интерпретации результатов исследования, а также отсутствием специальных наночастиц [38].

В этих же исследованиях показано, что LNMR может визуализировать метастазы в л/у даже в случае, если узлы у пациента не пальпируются [38]. Таким образом, изображение, полученное этим способом, может быть крайне не полезным для определения объёма лимфодиссекции [37]. К сожалению, данное исследование на сегодняшний день достаточно редкое, а его результаты требуют длительной интерпретации специалистом — радиологом. Кроме того, контрастный препарат на основе наночастиц пока не получил одобрения FDA [37].

Диффузно-взвешенная МРТ — это другой метод, позволяющий оценить структурную информацию о различных тканях. В сочетании с LNMR МРТ позволяет эффективно и быстро определить развитие метастазов в тазовых л/у [59].

Динамическая биопсия сторожевых л/у (DSNB) была внедрена в практику в качестве метода выбора для оценки метастатического поражения л/у у больных меланомой [37]. Первые исследования DSNB в оценке узлов у пациентов с РПЧ показали большое количество ложноотрицательных результатов — от 22 до 77%. Но после определённых технических изменений число ложноотрицательных ответов резко снизилось [37].

Паховая лимфодиссекция (ПЛ)

При выполнении ПЛ возможны серьёзные осложнения [53]. Таким образом, крайне важен тщательный отбор пациентов, нуждающихся в проведении данного вмешательства, посредством компьютерных методов построения изображения, биопсии и минимально инвазивных манипуляций для определения наличия метастазов [54].

Модифицированная (ограниченная) ПЛ состоит из небольшого кожного разреза с сохранением подкожной вены и подкожной клетчатки до Скарповой фасции, без диссекции латеральнее к бедренной артерии и каудальнее к овальной ямке, без транспозиции портняжной мышцы [57]. Тем не менее, при выполнении модифицированной ПЛ риск оставления скрытых метастазов на 5,5% выше, чем при выполнении радикальной лимфодиссекции (ЛД) [57].

Радикальная (полная) ЛД описана Daseler et al. [60] и может быть показана в случае метастатического поражения только паховых л/у [57].

Видеоэндоскопическая паховая лимфодиссекция (ВПЛ) — это новая, минимально травматичная операция, которая даёт меньшее количество осложнений без потери радикальности при более коротком периоде госпитализации [51, 57]. Недавние исследования показали, что при выполнении ВПЛ процент осложнений составляет около 15%, в то время как при стандартной ПЛ доходит до 70%. Кроме того, число удаляемых л/у сопоставимо при выполнении вышеуказанных методик, а безрецидивный период в среднем составляет 33 месяца [51].

Вопрос о двухсторонней ПЛ при обнаружении поражения л/у с одной стороны остаётся дискуссионным. Исследования показали, что при поражении л/у с одной

стороны, вероятность их поражения на контралатеральной стороне составляет 20-60% [57]. Недавно было высказано предположение, что при поражении 2 и более л/у существует 30%-ная вероятность наличия скрытых метастазов на контралатеральной стороне [57].

С другой стороны, известно, что размер сторожевого л/у при DSNB является единственным прогностически значимым фактором вовлечения следующих по коллектору л/у [57]. Спорным вопросом является проведение тазовой лимфодиссекции (ТЛ) при метастатическом поражении тазовых л/у [57]. Рекомендации для проведения ТЛ основываются на степени дифференцировки первичной опухоли, числе позитивных л/у после выполненной ПЛ и т.д. Для прогнозирования вероятности вовлечения тазовых л/у в процесс и необходимости ТЛ также изучается вовлечение в метастатический процесс узла Клоке (лимфатический узел, расположенный в овальной ямке на передней поверхности в верхней трети бедра) [57]. По последним данным, метастазирование в узел Клоке может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс тазовых л/у с чувствительностью метода 30% и специфичностью 94% [57].

Химиотерапия

Не существует масштабных рандомизированных исследований, сравнивающих различные схемы химиотерапии. Многообещающие результаты показала неоадьювантная ХТ в комбинированных схемах с блеомицином, метотрексатом и цисплатином [51]. Таргетные препараты, влияющие на ангиогенез или циклооксигеназу-2, могут иметь перспективы в лечении РПЧ [51]. В частности, цетуксимаб является эффективным препаратом в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Последние данные показали, что цетуксимаб обеспечивает значительное увеличение общей выживаемости. Ведётся несколько протокольных исследований с цетуксимабом при РПЧ, дающих весьма обнадеживающие результаты [61].

Распространённый РПЧ

Распространённый РПЧ с лимфаденопатией и размерами узлов более 3 см является показанием для пенэктомии и паховой лимфодиссекции [62]. В случае нерезектабельных л/у мультимодальный подход в лечении даёт наилучшие результаты [62]. Неоадьювантная химиотерапия может быть использована для уменьшения изначально нерезектабельных л/у и их последующего удаления [63]. При использовании монотерапии такими химиопрепаратами, как блеомицин, метотрексат, 5-фторурацил, изофосфамид и цисплатин, «ответ» опухоли составляет не более 20%. Тем не менее, в случае применения комбинированных схем лечения число положительных ответов на лечение возрастает до 25-72% [63].

Схема, включающая блеомицин, метотрексат и цисплатин, была изучена в проспективном клиническом исследовании. Уровень положительного ответа на лечение составил 32,5% с медианой ответа, длившейся 16 недель,

и медианой выживаемости от 28 недель [62]. Высокий уровень токсичности и низкая степень эффективности этой комбинации дают основание полагать, что данная схема не может быть рекомендована для адьювантной и неоадьювантной химиотерапии [62]. Недавние исследования показали, что неоадьювантная химиотерапия паклитакселом, изофосфамидом и цисплатином хорошо переносится пациентами и имеет высокий уровень ответа на лечение у пациентов с объёмными метастазами в л/у, достигая 36,7% безрецидивности. Также имеются сообщения об эффективности адьювантной химиотерапии на поздних стадиях заболевания комбинацией цисплатина, 5-фторурацила и доцетаксела [63]. Согласно последним рекомендациям EAU целесообразно сочетание неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством при лечении местно-распространённого РПЧ [64].

Лучевая терапия также может играть важную роль в первоначальном лечении нерезектабельных метастазов в л/у [62]. Информацию о лечении плоскоклеточного рака полового члена можно почерпнуть из крупных исследований по плоскоклеточному раку вульвы и анального канала [62]. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях показано, что комбинация химиолучевой терапии с хирургическим вмешательством является эффективным и хорошо переносимым пациентами методом лечения рака вульвы и ануса [62]. Применительно к РПЧ крупных рандомизированных исследований еще нет. Однако экстраполяция этих данных на лечение РПЧ позволяет предположить, что поздние стадии заболевания должны начинаться лечиться с химиолучевой терапии с последующей лимфодиссекцией [62].

Взаимосвязь между рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR) и плоскоклеточным раком таких областей, как голова и шея, была хорошо изучена, что позволило создать таргетные препараты, направленные на вышеуказанные рецепторы, что, в свою очередь, улучшило выживаемость и сделало проводимую лучевую терапию более эффективной [64]. Недавнее ретроспективное исследование Carthon et al. показало, что монотерапия эрлотинибом и цетуксимабом или сочетание цетуксимаба с цисплатином увеличили диапазон выживаемости с 2,8 до 48 месяцев, а медиану прогрессирования заболевания с 0,37 до 37 месяцев [64]. Достоинства неоадьювантной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами – ингибиторами EGFR – представляют большой клинический интерес; на сегодняшний день продолжается II фаза этих клинических исследований.

Заключение

РПЧ – редко встречаемое заболевание в США и Европе, но является причиной высокой смертности во многих других странах. Поэтому для снижения заболеваемости и повышения качества жизни необходимо принимать профилактические меры. Ранняя диагностика является крайне необходимой для контроля над заболеваемостью, а для диагностирования РПЧ должны быть использова-

ны все необходимые методы. Использование компьютерных методов визуализации в сочетании с биопсией – эффективное средство для определения и стадирования заболевания.

Подход к лечению первичного РПЧ должен быть основан на органосохраняющих методах, таких как хирургия Моха, использование CO₂ и Nd:YAG лазеров, а также химиотерапии и брахитерапии. ПЛЛ должна выполняться после надлежащей оценки метастазирования по л/у посредством DSNB в комбинации с FNA цитологическим исследованием. Использование МРТ, усиленного контрастированием наночастицами, является новым многообещающим методом для обнаружения метастазирования в л/у и представляется в будущем возможным стандартным подходом для оценки состояния паховых л/у. Объем ПЛЛ

напрямую зависит от количества вовлечённых в процесс л/у и степени дифференцировки первичной опухоли. ВПЛ оказалась эффективной методикой оперативного лечения с меньшим, чем при выполнении стандартного вмешательства, количеством осложнений.

Распространённый РПЧ имеет неблагоприятный прогноз, и подход к лечению данной патологии должен включать комбинированные схемы неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим пособием. В отдельных случаях лучевая терапия позволяет уменьшить объёмные нерезектабельные л/у, что позволяет в дальнейшем провести их хирургическое удаление. Наиболее эффективная схема химиотерапии, которая хорошо переносится пациентами, – это сочетание паклитаксела, изофосфамида и цисплатина.

Список литературы

1. Penile Cancer // National Cancer Institute / <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/penile>.
2. Epidemiology and natural history of penile cancer / Pow-Sang M. R., Ferreira U., Pow-Sang J.M., Nardi A.C., Destefano V. // J. Urol. – 2010. – Vol.76 (2, supplement 1) – P.2-6.
3. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. // Campbell-Walsh Urology. 9th edition. Philadelphia, Pa, USA: Saunders-Elsevier – 2006.
4. Bleeker M.C., Heideman D.A., Snijders P.J., Horenblas S., Dillner J., Meijer C.J. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention // World J. Urol. – 2009. – Vol.27(2). – P.141-150.
5. Maden C., Sherman K.J., Beckmann A.M. et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer // J. Nat. Canc. Inst. – 1993. – Vol.85(1). – P.19-24.
6. Minbas S., Manseck A., Watya S., Hegarty P.K. Penile cancer-prevention and premalignant conditions // J. Urol. – 2010. – Vol.76(2, suppl.1). – P.24-35.
7. Dillner J., Von Krogh G., Horenblas S., Meijer C.J. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2000. – Vol.34(205). – P.189-193.
8. Tsen H.F., Morgenstern H., Mack T., Peters R.K. Risk factors for penile cancer: Results of a population based case-control study in Los Angeles County (United States) // Cancer Causes Control. – 2001. – Vol.12. – P.267-277.
9. Hellberg D., Valentin J., Eklund T., Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) – 1987. – Vol.259. – P.1306-1308.
10. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G. et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease // Int. J. Canc. – 2005. – Vol.116(4). – P.606-616.
11. Lajous M., Muller N., Cruz-Valdez A. et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military man // Canc. Epidemiol. Biomark. Prev. – 2005. – Vol.14. – P.1710-1716.
12. Rubin M.A., Kleter B., Zhou M. et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol.159 – P.1211-1218.
13. Castellsagué X., Bosch F.X., Mucoz N. et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners // New Eng. J. Med. – 2002. – Vol.346(15). – P.1105-1112.
14. Dunne EF, Nielson CM, Hagensee ME. et al. HPV 6,11,16,18 seroprevalence in men in two US cities // Sex Trans. Dis. – 2009. – Vol.36. – P.671-674.
15. Werness BA, Levine AJ, Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53 // Science. – 1990. – Vol.248. – P.76-79.
16. Crispin P.L., Mydlo J.H. Penile intraepithelial neoplasia and other premalignant lesions of the penis // Urol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol.37 – P.335-42.
17. Porter W.M., Francis N., Hawkins D., Dinneen M., Bunker C.B. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol.147 – P.1159-1165.
18. Bleeker M.C., Heideman D.A., Snijders P.J., Horenblas S., Dillner J., Meijer C.J. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention // World J. Urol. – 2009. – Vol.27. – P. 141-50.
19. Cubilla A.L., Velazquez E.F., Young R.H. Epithelial lesions associated with invasive penile squamous cell carcinoma: a pathologic study of 288 cases // Int. J. Surg. Pathol. – 2004. – Vol.12 – P.351-364.
20. Malek R.S., Goellner J.R., Smith T.F., Espy M.J., Cupp M.R. Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis // Urology. – 1993. – Vol.42 – P.159-170.
21. Horenblas S., von Krogh G., Cubilla A.L., Dillner J., Meijer C.J., Hedlund P.O. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions // Scand J. Urol. Nephrol. Suppl. – 2000. – Vol.205ю – P.187-188.

22. Singh S, Bunker C. Male genital dermatoses in old age // Age Ageing. – 2008. – Vol.37. – P. 500-504.
23. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma // Curr. Opin. Urol. – 2001. – Vol.11. – P. 299-304.
24. Senba M, Kumatori A, Fujita S, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand // J. Med. Virol. – 2006. – Vol.78 – P.1341–1346.
25. Mastrolorenzo A, Tiradritti L, Locunto U, Carini M. Incidental finding: a penile cutaneous horn // Acta. Derm. Venereol. – 2005. – Vol.85. – P.283-284.
26. Raghavaiah N.V., Soloway M.S., Murphy W.M. Malignant penile horn // J. Urol. – 1977. – Vol.118. – P. 1068-1069.
27. Barocas DA, Chang S.S. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis, and staging // Urol. Clin. North Am. – 2010. – Vol.37(3). – P.343-352.
28. Huben R, Sufrin G. Benign and malignant lesions of the penis. Adult and pediatric // Urology. – 1991. – P.1643.
29. Hernandez B.Y., Barnholtz – Sloan J., German R.R. et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the US, 1998-2003 // Cancer. – 2008. – Vol.113.
30. Narayana A.S., Olney L.E., Loening S.A. Carcinoma of the penis. analysis of 219 cases // Cancer. – 1982. – Vol.49(10). – P.2185-2191.
31. Stewart S.B., Leder R.A., Inman B.A. Imaging tumors of the penis and urethra // Urol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 37(3). – P. 353-367.
32. Petralia G, Villa G, Scardino E. et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection // Radiol. Med. – 2008. – Vol.113(4). – P. 517-528.
33. Tietjen D.N., Malek R.S. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis // Urology. – 1998. – Vol.52. – P.559-565.
34. Crawshaw J.W., Hadway P, Hoffland D. et al. Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound – guided fine needle aspiration in penile carcinoma // Brit. J. Radiol. – 2009. – Vol.82. – P.41-48.
35. Singh A.K., Saokar A., Habn P.F. Imaging of penile neoplasms // Radiographics. – 2005. – Vol.25 – P.1629-1638.
36. Scher B., Seitz M., Reiser M. et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol.46(9). – P.1460-1465.
37. Stewart S.B., Leder R.A., Inman B.A. Imaging tumors of the penis and urethra // Urol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 37(3). – P.353-367.
38. Tabatabaei S, Harisinghani M. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer // J. Urol. – 2005. – Vol.174. – P.923-927.
39. EAU Guidelines on Penile cancer / European Association of Urology // 2004. – Vol.46. – P.1-8.
40. Slaton J.W., Morgenstern N., Levy D.A. et al. Tumor stage,vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer // J. Urol. – 2001. – Vol.165. – P.1138-1142.
41. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J.L. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes // J. Urol. – 2001. – Vol.165. – P.1506-1509.
42. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S. et al. EAU penile cancer guidelines 2009 // Eur. Urol. – 2010. – Vol.57 –P. 1002-12.
43. Obalek S, Jablonska S, Orth G. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia // J. Am. Acad. Dermatol. – 1986. – Vol.14. – P.433-444.
44. Micali G, Nasca M.R., Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod // Clin. Exp. Dermatol. – 2003. – Vol.28.
45. Windabl T, Andersson S.O. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup // J. Urol. – 2003. – Vol.169. – P.2118-2121.
46. Davis J.W. et al. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma // Urology. – 1999. – Vol.53. – P.386-392.
47. Shindel A.W., Mann M.W., Lev R.Y. et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long – term followup // J. Urol. – 2007. – Vol.178. – P.1980-1985.
48. Zoubair A, Coucke P.A. et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous- cell carcinoma of the penis? // Europ. J. Cancer. – 2001. – Vol.37. – P.198-203.
49. Azrif M, Logue J.P., Swindell R, Cowan R.A., Wylie J.P., Livsey J.E. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma // Clin. Oncol. – 2006. – Vol.18(4). – P.320-325.
50. Crook J.M., Jezioranski J, Grimard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 49 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol.62(2). – P.460-467.
51. Rossari J.R., Vora T, Gil T. Advances in penile cancer management // Curr. Opin. Oncol. – 2010. – Vol.22(3). – P. 226-235.
52. Shabbir M, Hughes B.E., Swallow T, Corbisley C., Perry M.J., Watkin N. Management of chronic ulceration after radiotherapy for penile cancer // J. Urol. – 2008. – Vol.179(4). – P.785.
53. Spiess P.E., Hernandez M.S., Pettaway C.A. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications // World J. Urol. – 2009. – Vol.2(2). – P.205-212.

54. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J. et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *New Eng. J. Med.* – 2006. – Vol.354(6). – P.567-578.
55. *Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton D.M.* Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma // *Brit. J. Urol. Int.* – 2006. – Vol.97(6). – P.1225-1228.
56. *Steinkamp HJ, Mueffelmann M, Бучк J.C., Thiel T, Kenzel P, Felix R.* Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour doppler ultrasound // *Brit. J. Radiol.* – 1998. – Vol.71. – P.828-833.
57. *Heyns C.F., Flesbner N., Sangar V., Schlenker B., Yuwaraja T.B., Van Poppel H.* Management of the lymph nodes in penile cancer // *Urology.* – 2010. – Vol.76 (2, suppl.1). – P.43-57.
58. *Leijte JA, Graafland N.M., Valdüs Olmos RA, Van Boven H.H., Hoefnagel CA, Horenblas S.* Prospective evaluation of hybrid F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma // *Brit. J. Urol. Int.* – 2009. – Vol.104(5). – P.640-644.
59. *Horenblas S, Kruger R, Gallee M.P., Newling D.W.W., Van Tinteren H.* Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis; a useful addition to clinical staging? a comparison of ultrasound with histopathology // *Urology.* – 1994. – Vol.43(5). – P.702-707.
60. *Daseler E.H., Anson B.J., Reimann A.F.* Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based // *Surg., gyn. & obstet.* – 1948. – Vol.87(6). – P.679-694.
61. *Gold KA, Lee H.Y., Kim E.S.* Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* – 2009. – Vol.115(5). – P.922-935.
62. *Pagliari L.C., Crook J.* Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? // *World J. Urol.* – 2009. – Vol.27(2). – P.221-225.
63. *Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N.* Penile cancer // *Urol Oncol.* – 2009. – Vol. 27(6) – P. 677-685.
64. *Trabulsi EJ, Hoffman-Censits J.* Chemotherapy for penile and urethral carcinoma // *Urol. Clin. North Am.* – 2010. – Vol.37(3). – P. 467-474.