

Рак полового члена

Цитирование: Волкова М. И. Рак полового члена // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 91–94.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-91-94

Статья, отражающая основные положения доклада, содержит основную информацию об эпидемиологии, патоморфологии, классификации рака полового члена, современных принципах диагностики и лечения этого редкого заболевания, а также прогнозе заболевших.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак полового члена, паховая лимфаденэктомия, химиотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волкова Мария Игоревна – д.м.н., с.н.с. урологического отделения ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН; e-mail: mivolklova@rambler.ru

Рак полового члена – редкое онкологическое заболевание, встречающееся с частотой 0,1–7,9 на 100 000 мужского населения. В Европе его частота составляет 0,1–0,9 на 100 000, в США – 0,7–0,9 на 100 000; однако в некоторых регионах Азии, Африки и Южной Америки данный показатель достигает 19 на 100 000. В этих странах рак полового члена составляет 10–20% всех злокачественных опухолей у мужчин [1].

Развитию рака полового члена способствуют фимоз, расстройство мочеиспускания и, как следствие – плохое соблюдение правил личной гигиены. Доказана корреляция риска заболевания с вирусом папилломы человека 16 и 18 типов, который выявляется у 50% больных; при базалиоидном и веррукозном вариантах рака полового члена этот показатель достигает 90% [1]. Заболеваниями, спорадически ассоциированными с раком полового члена, являются кожный рог и боуэноподобный папулез полового члена. Умеренный риск развития рака полового члена имеют лица, страдающие облитерирующим баланитом. Факторами высокого риска заболевания плоскоклеточным раком полового члена (до 30% злокачественной трансформаций) являются интраэпителиальная неоплазия (carcinoma in situ), эритроплазия Кейра и болезнь Боуэна [2]. Более 95% злокачественных опухолей полового члена представлено плоскоклеточным раком. Злокачественные меланомы и базально-клеточные карциномы встречаются гораздо реже. Мезенхимальные опухоли пениса крайне редки, их частота едва достигает 3% (саркома Капоши, ангиосаркома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома). Описаны случаи метастазирования рака мочевого пузыря, простаты, почки и прямой кишки в половой член.

Выделяют следующие типы плоскоклеточного рака полового члена: 1. классический; 2. базалиоидный; 3. веррукозный; 4. саркоматоидный; 5. аденосквамозный. Различают три основных типа роста опухоли: поверхностный, узловой и веррукозный [3]. Существует 4 степени гистопатологической дифференцировки плоскоклеточного рака полового члена (G1 – хорошо дифференцированный, G2 – умеренно дифференцированный, G3 – плохо дифференцированный, G4 – недифференцированный).

Стадирование рака полового члена осуществляется по классификации TNM (2009) (таблица 1) [4].

Первичная опухоль чаще всего локализуется на головке полового члена (48%) и крайней плоти (21%), реже поражается тело полового члена. Рак полового члена, в основном, метастазирует лимфогенно. Отдаленные метастазы появляются казуистически редко, в 3% случаев, и являются результатом гематогенного распространения опухоли. Диссеминация опухолевого процесса развивается постепенно. При этом в первую очередь поражаются паховые, затем – тазовые лимфоузлы, и лишь после этого появляются отдаленные метастазы. Развитие тазовых и отдаленных метастазов при отсутствии поражения паховых лимфоузлов практически не встречается [5].

Пальпируемые паховые лимфоузлы имеются у 58% (20–96%) пациентов, при этом только у 17–45% из них имеются регионарные метастазы. У остальных больных увеличение лимфоузлов обусловлено лимфаденитом, вызванным персистенцией инфекционных агентов в первичной опухоли. В 20% случаев в непальпируемых паховых лимфоузлах обнаруживаются микрометастазы. Для рака полового члена характерно двухстороннее поражение лимфоузлов, что объясняется наличием многочисленных лимфатических коллатералей, перекрещивающихся у корня пениса. Метастазы в тазовые лимфоузлы выявляются у 22–56% пациентов, имеющих поражение двух и более паховых лимфоузлов [3, 5].

На ранних стадиях заболевание характеризуется наличием небольшого экзофитного или плоского очага на коже головки или крайней плоти полового члена, который постепенно инфильтрирует спонгиозное и/или кавернозные тела. Часто происходит инфицирование распадающейся опухоли, возможно появление уретральных свищей, развитие флегмоны мягких тканей промежности и сепсиса. Описаны кровотечения из первичной опухоли. При отсутствии лечения возможна аутоампутация полового члена.

При раке полового члена нередко отмечается увеличение паховых лимфоузлов, обусловленное наличием метастазов или инфекционным лимфаденитом. Пораженные лимфоузлы мо-

Таблица 1.
Классификация рака полового члена TNM (2009) [4]

Категория	Клиническая (с)	Патоморфологическая (р)
Tis	Carcinoma in situ	
Ta	Неинвазивная веррукозная карцинома, без инвазии с деструкцией	
T1 – T1a – T1b	Инвазия субэпителиальной соединительной ткани – без лимфоваскулярной инвазии, T1G1–2 – лимфоваскулярная инвазия, T1G3–4	
T2	Инвазия кавернозных и/или спонгиозного тела уретры	
T3	Инвазия уретры	
T4	Инвазия простаты и других органов	
N0	Нет регионарных метастазов	Нет регионарных метастазов
N1	Пальпируемые односторонние паховые лимфоузлы	Внутриузловой метастаз в 1 паховый лимфоузел
N2	Пальпируемые подвижные >1 или 2-сторонние паховые лимфоузлы	>1 или 2-сторонние метастазы в паховые лимфоузлы
N3	Фиксированные паховые или тазовые лимфоузлы с 1 или 2 сторон	Метастазы в тазовые лимфоузлы или экстракапсулярная экстензия
M0	Нет отдаленных метастазов	
M1	Есть отдаленные метастазы	

гут сливаться между собой, образуя конгломераты, прорастающие кожу с формированием наружных свищей с гнойным отделяемым. Нарушение оттока лимфы от нижних конечностей может повлечь за собой развитие отеков.

Появление отдаленных метастазов вызывает развитие симптомов, соответствующих их локализации.

На диагностическом этапе необходима оценка первичной опухоли, а также зон регионарного и отдаленного метастазирования. При подозрении на рак полового члена проводится физикальное обследование, дающее возможность определить размер, локализацию, цвет, границы, количество, характер роста и соотношение с подлежащими структурами очагов поражения. До начала лечения обязательно получение цитологической или гистологической верификации диагноза, целью которой является определение типа опухоли и оценка степени ее дифференцировки G для определения тактики лечения первичного очага, а также оценки принадлежности к той или иной группе риска регионарного метастазирования. Морфологический материал может быть получен путем открытой, столбчатой, аспирационной биопсии, а также методом соскоба или отпечатка. При небольших опухолях дистальной локализации (крайняя плоть, головка пениса) допустимо полное удаление опухоли для первичной верификации диагноза. С целью уточнения глубины инвазии опухоли, особенно в отношении поражения кавернозных тел, возможно использование ультразвукового (УЗИ) и/или магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследований.

Всем больным раком полового члена должна проводиться тщательная пальпация паховых областей. При непальпируемых регионарных лимфоузлах у пациентов, не имеющих неблагоприятных факторов прогноза ($pT > 1$, $G > 1$, ангиолимфатическая инвазия), использование методов визуализации и гистологическое исследование паховых лимфатических узлов не показано. Больным, у которых выявлены факторы неблагоприятного прогноза регионарного метастазирования, рекомендуется хирургическое удаление паховых лимфоузлов и морфологическое стадирование pN. В настоящее время биопсия сторожевого лимфоузла по Cabanas не используется в связи с частотой ложно-отрицательных ответов 25% (9–50%) [3]. Опубликованы удовлетворительные результаты динамической биопсии сторожевого лимфоузла с использованием изосульфана синего и/или коллоидной серы, меченой ^{99m}Tc , позволяющей выявлять регионарные метастазы со специфичностью 100% и чувствительностью 78–80% [6].

У пациентов с пальпируемыми паховыми лимфоузлами необходимо оценить сторону поражения, количество, размер, подвижность увеличенных лимфоузлов, их связь с кожей, паховой связкой, наличие отеков ног и мошонки. Около 50% больных, не получавших лечения по поводу первичной опухоли, увеличение лимфоузлов обусловлено лимфаденитом. Напротив, почти 100% пальпируемых лимфатических узлов, выявляемых в процессе наблюдения за пролеченными пациентами, являются метастатически-пораженными. В связи с этим рекомендуется повторное обследование паховых областей через несколько недель после окончания лечения первичной опухоли, после стихания инфекционно-воспалительного процесса. Для верификации диагноза возможно выполнение аспирационной, столбчатой и открытой биопсии. В случае негативного результата первичной биопсии показана повторная биопсия. Компьютерная томография (КТ) и МРТ позволяют оценить категорию N у пациентов с увеличенными лимфоузлами, однако не играют роли в раннем выявлении регионарных метастазов. Роль позитронно-эмиссионной томографии изучается. Поиск отдаленных метастазов рекомендуется только при категории N+ и включает КТ таза и живота для идентификации метастатического поражения тазовых и забрюшинных лимфоузлов, а также рентгенографию грудной клетки для исключения метастазов в легкие. Скенирование костей показано больным, предъявляющим соответствующие жалобы. Чувствительных молекулярных маркеров рака полового члена не выделено.

В связи с низкой частотой рака полового члена и отсутствием рандомизированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно оптимальной тактики ведения этой категории больных. Выбор метода лечения определяется локализацией, размерами и типом роста первичной опухоли, категориями T, N, M и степенью анаплазии G. Основным методом лечения первичной опухоли является хирургический. У отобранных больных возможно местное применение химиопрепаратов, а также проведение лучевой терапии с или без конкурентного системного лечения (таблица 2) [3, 7, 8].

В случаях местных рецидивов повторное органосохраняющее вмешательство может быть выполнено при отсутствии инфильтрации кавернозных тел. Инфильтративный локальный рецидив и рецидивная опухоль больших размеров служат показанием к резекции или ампутации полового члена. Пациентам с неоперабельными местными рецидивами проводится химиотерапия с последующей попыткой хирургического лечения в случае регрессии опухоли [3, 9].

Таблица 2.
Принципы лечения первичной опухоли при раке полового члена [цит. по 3, с изменениями]

Первичная опухоль		УД	УР
Tis, Ta, T1a (G1, G2)	Органосохраняющее лечение: • лазерная абляция (углекислый (CO₂) лазер, неодимовый (Nd-YAG) лазер) • криотерапия • фотодинамическая терапия • аппликации 5-фторурацила (крем) • хирургическое/микрохирургическое удаление (Moh) с циркумцизией • удаление головки	2b	B
T1b (G3) и T2 (опухоль головки)	Удаление головки с/без реконструкции Лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия)	2b	B
T2 (инвазия спонгиозного/кавернозных тел)	Резекция полового члена Лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия) с/без конкурентной химиотерапии	2b	B
T3, инвазия уретры	Ампутация полового члена с промежностной уретростомией Лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия) с/без конкурентной химиотерапии	2b	B
T 4	Ампутация полового члена с цистостомией, иссечением тканей, вовлеченных в опухоль При невозможности радикального удаления опухоли – неoadъювантная химиотерапия + хирургическое лечение при эффективности лечения Дистанционная лучевая терапия	2b	B

УД – уровень доказательности; УР – уровень рекомендаций

Таблица 3.
Показания к паховой и тазовой лимфаденэктомии при раке полового члена

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 не доступна: 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 больше 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 паховые лимфоузлы с двух сторон	2a	B

Паховая лимфаденэктомия – эффективный метод лечения регионарных метастазов. Стандартными границами паховой лимфодиссекции являются паховая связка, мышца, отводящая бедро и портняжная мышца, глубина лимфаденэктомии ограничена бедренными артерией и веной. Данное вмешательство ассоциировано с высокой частотой осложнений (расхождение краев раны, лимфостаз, нагноение раны). Это ограничивает широкое использование паховой лимфодиссекции при клинически негативных лимфоузлах с профилактической целью. Рациональная формулировка показаний к лимфаденэктомии требует тщательного исследования зон регионарного метастазирования и учета

факторов прогноза лимфогенной диссеминации опухоли (таблица 3) [3, 9].

В группе пациентов, имеющих регионарные метастазы при первичном обращении, удаление первичного опухолевого очага и лимфодиссекция выполняются симультанно.

Больным с неоперабельными первичными опухолями T 4, а также фиксированными паховыми и/или тазовыми лимфоузлами может быть проведена неoadъювантная химиотерапия. Эффективность предоперационной лучевой терапии сомнительна. Радикальное хирургическое вмешательство или паллиативная лучевая терапия назначаются в зависимости от эффекта неoadъювантного лечения.

Режимы химиотерапии, рекомендованные для лечения рака полового члена

Таблица 4.

Режим/агент	Доза	Путь введения	Дни
ТР (каждый 21 день)			
Паклитаксел	175 мг/м ²	в/в в течение 3 часов	1 день
Ифосфамид	1200 мг/м ²	в/в в течение 2 часов	1–3 дни
Цисплатин	25 мг/м ²	в/в, в течение 2 часов	1–3 дни
РФ (каждые 21–28 дней)			
5-фторурацил	1000 мг/м ²	непрерывная в/в инфузия	1–5 дни
Цисплатин	100 мг/м ²	в/в в течение 2 часов	1 день

Радиосенсибилизирующие агенты и режимы химиотерапии (для использования конкурентно с лучевой терапией):

Цисплатин
Цисплатин, 5-фторурацил
Митомидин С
Митомидин С, 5-фторурацил
Капецитабин

Целесообразность адъювантного лечения не доказана. Принято считать, что адъювантную химиотерапию следует назначать при вовлечении в опухолевый процесс более 1 пахового лимфоузла, метастазах в тазовые лимфоузлы и капсулярной инвазии. Существуют работы, свидетельствующие об эффективности адъювантной лучевой терапии увеличивающие отдаленную выживаемость до 69% [10].

При появлении отдаленных метастазов возможна попытка проведения химиотерапии или паллиативного лечения, что определяется соматическим статусом пациента. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) в первой линии терапии рекомендует использовать режим ТР. Альтернативой, по мнению рабочей группы NCCN, может служить комбинация цисплатина и 5-фторурацила, эффективная у некоторых пациентов; однако токсичность данного режима может потребовать коррекции доз (таблица 4). Химиотерапия, основанная

на блеомицине, при раке полового члена не должна использоваться в связи с высокой токсичностью [9]. European Association of Urology (EAU) в качестве стандарта первой линии терапии рекомендует использовать режим РФ, отмечая, что введение в комбинацию таксанов, вероятно, может улучшить результаты лечения; допускается замена цисплатина на карбоплатин [3]. Стандартов второй линии лечения не разработано. В зависимости от агентов, использованных в первой линии, при резистентных опухолях в качестве паллиативного лечения может использоваться монотерапия капецитабином, карбоплатином, доцетакселом, 5-фторурацилом, иринотеканом, метотрексатом, паклитакселом, ингибиторами тирозинкиназ сунитинибом и сорафенибом, ингибито-

ром эпидермального фактора роста панитумумабом [11, 12]. Общая 5-летняя выживаемость больных раком полового члена составляет 52%. В ранних сериях наблюдений 3- и 5-летняя летальность пациентов, не получавших лечения, составляла 93.7% и 97.4% соответственно. Размеры первичной опухоли и категория Т не влияют на продолжительность жизни. Наиболее значимыми факторами прогноза выживаемости при раке полового члена являются категория N, количество и локализация пораженных лимфоузлов, а также опухолевая пенетрация капсулы лимфоузлов. Среди пациентов с категорией N0 5 лет переживает 53–100%, N1–2 – 27%, N3–0 – 38,4%. Пятилетняя выживаемость больных с поражением 1 лимфоузла составляет 50%, 2 и более – 7%. В большинстве наблюдений опухоль прогрессирует медленно. Основными причинами смерти являются местные осложнения опухолевого процесса (инфекция, кровотечение) [8, 13].

ЛИТЕРАТУРА

- Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol 2001;11(3):299–304.
- Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001;9(2):111–120.
- Pizzocaro G., Algaba F., Solsona E., et al. Guidelines on Penile Cancer. EAU2012. pp.20–21.
- Sobin, L H; Gospodarowicz, M K (Mary K); Wittekind, Ch (Christian); International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. 2009.
- Матвеев Б.П., Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И. Регионарные метастазы при раке полового члена: какова оптимальная тактика лечения?// Урология. 2004. – № 4. – стр. 19–23.
- Perdonà S, Gallo L, Claudio L, Marra L, et al. 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):276–279.
- Матвеев Б.П., Халафьян Э.А., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака полового члена.// Урология. 2004. – № 2. – стр. 26–30.
- Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous Cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151(5):1244–1249.
- NCCN Guidelines Version 1.2013 Penile Cancer.// http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
- Horenblas S. Neo-adjuvant and adjuvant treatment in penile squamous cell carcinoma. Acta Urol Belg 1996;64(2):99–101.
- DiLorenzo, G., Federico, P., Buonerba, C., et al. (2011) Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer. final results of a phase 2 study. Eur Urol 60: 1280–1284.
- Zhu, Y., Li, H., Yao, X.D., et al. (2010) Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. Urol Int 85:334–340.
- Халафьян Э.А., Волкова М.И., Гурарий Л.Л., Захарова Т.И. Факторы прогноза при раке полового члена.// Онкоурология. 2005. – № 3. – стр. 55–59.