

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных раком полового члена, получавших лечение в широкой клинической практике

В.И. Широкоград¹, С.В. Кострицкий¹, Д.В. Семенов^{2,3}, Д.Д. Якубова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Цель исследования – оценить влияние факторов прогноза на показатели выживаемости больных раком полового члена (РПЧ) и выделить группы пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 197 больных РПЧ, которым проводилось лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Клинического онкологического диспансера (Омск) в период с 1997 по 2023 г.

Результаты. Статистически значимыми факторами прогноза, влияющими на показатели выживаемости пациентов с РПЧ, при однофакторном анализе (*log-rank*-тест, $p < 0,05$) и многофакторном регрессионном анализе Кокса являются клиническая стадия (I–IV), стадия Т (T1–T3), край резекции (R0–R1), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распространение метастаза в паховых лимфатических узлах, некроз первичной опухоли, поражение подвздошных лимфатических узлов. Факторами без значимого влияния на выживаемость являются морфологическая структура опухоли ($p = 0,73$), проведение лучевой терапии на первичную опухоль ($p = 0,38$), проведение химиотерапии ($p = 0,46$).

Заключение. Анализ клинико-патоморфологических факторов позволил выделить группу неблагоприятного прогноза у пациентов с РПЧ для персонализированного подхода в целях повышения показателей выживаемости.

Ключевые слова: рак полового члена, выживаемость, средняя продолжительность жизни, фактор риска

Для цитирования: Широкоград В.И., Кострицкий С.В., Семенов Д.В., Якубова Д.Д. Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных раком полового члена, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология 2024;20(3):117–29.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-117-129>

Prognostic factors affecting survival of patients with penile cancer receiving treatment in wide clinical practice

V.I. Shirokorad¹, S.V. Kostritskiy¹, D.V. Semenov^{2,3}, D.D. Yakubova¹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³City Clinical Oncological Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia

Contacts: Stanislav Viktorovich Kostritskiy Stas.medic@bk.ru

Aim. To evaluate the effect of prognostic factors on survival rates of patients with penile cancer and to identify groups of patients with favorable and unfavorable prognoses.

Materials and methods. Retrospective analysis of data of 197 patients with penile cancer who were treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 and Clinical Oncological Dispensary (Omsk) between 1997 and 2023 was performed.

Results. Statistically significant prognostic factors affecting survival rates of patients with penile cancer according to univariate analysis (*log-rank* test with $p < 0.05$) and multivariate Cox regression analysis are: clinical stage (I–IV), T stage (T1–T3), resection margin (R0–R1), N grade (N0–N3), lymphovascular invasion, extranodal extension of metastasis to the inguinal lymph nodes, necrosis of the primary tumor, iliac lymph node involvement. Factors without significant effect on survival are: morphological structure of the tumor ($p = 0.73$), radiation therapy of the primary tumor ($p = 0.38$), chemotherapy ($p = 0.46$).

Conclusion. Analysis of clinical and pathomorphological factors allowed to identify an unfavorable prognosis group in patients with penile cancer for a personalized approach to improve survival rates.

Keywords: penile cancer, survival rate, mean life expectancy, risk factor

For citation: Shirokorad V.I., Kostritskiy S.V., Semenov D.V., Yakubova D.D. Prognostic factors affecting survival of patients with penile cancer receiving treatment in wide clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):117–29. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-117-129>

Введение

Рак полового члена (РПЧ) является редким онкологическим заболеванием, встречается с частотой 0,1–7,9 случая на 100 тыс. мужского населения, составляет 1–2 % всех злокачественных новообразований мочеполовой системы [1–3]. Адекватное и своевременное лечение позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов, в том числе у пациентов с местно-распространенными формами заболевания. При этом выбор современных лечебных мероприятий у больных РПЧ остается актуальной проблемой, что обусловлено сравнительно нечастой выявляемостью заболевания, небольшим количеством наблюдений, малым количеством клинических рандомизированных исследований, а также значительной агрессивностью заболевания и его течением. В ряде клинических исследований установлено прогностическое значение категории Т, поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленных метастазов, а также размеров первичной опухоли [4]. Однако низкая заболеваемость пациентов РПЧ в мире в настоящее время не позволяет провести полноценный анализ и выявить основные прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости [4, 5].

Цель исследования — оценить влияние факторов прогноза на показатели выживаемости больных РПЧ и выделить группы пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы

С 1997 по 2005 г. в Клиническом онкологическом диспансере (Омск) и с 2005 по 2023 г. в Московской городской онкологической больнице № 62 проведены обследование и лечение 197 больных с морфологически верифицированным РПЧ. Средний возраст больных составил 63,3 (30–95) года. Первичная опухоль локализовалась на крайней плоти у 20 (10,2 %) пациентов, на головке — у 150 (76,1 %), на теле полового члена — у 27 (13,7 %).

По клиническим стадиям пациенты распределены следующим образом: I стадия — 25,9 % ($n = 51$); II стадия — 29,4 % ($n = 58$); III стадия — 23,9 % ($n = 47$); IV стадия — 20,8 % ($n = 41$).

При патоморфологическом исследовании среди 197 пациентов наличие вируса папилломы человека (human papillomavirus, HPV) не определяли (not otherwise specified (HPV-NOS) — без дополнительного уточнения) у 152 (77,2 %) больных, соответственно, у 45 (22,8 %) больных статус HPV был определен. У 26 (13,2 %) пациентов выявлен HPV-негативный РПЧ, у 19 (9,6 %) — HPV-ассоциированный РПЧ.

Стадия T1a установлена у 46 (23,4 %), T1b — у 12 (6,0 %), T2 — у 73 (37,1 %), T3 — у 66 (33,5 %) пациентов.

Всем 197 пациентам проведено хирургическое лечение, из них в сочетании с химиотерапией — 21 (10,7 %), с лучевой терапией — 66 (33,5 %), комбинированное лечение (хирургическое + химиотерапия + + лучевая терапия) — 10 (5,1 %) больным. Облучение первичной опухоли проводили фракциями по 2–3 Гр до средней суммарной очаговой дозы 54 (14–80) Гр. Неоадьювантная лучевая терапия на первичную опухоль проведена 36 (18,2 %) больным, из них со стадией T1 — 7 (3,55 %), со стадией T2 — 14 (7,1 %), со стадией T3 — 15 (7,6 %). Адьювантная лучевая терапия выполнена 30 (15,2 %) пациентам: со стадией T1 — 12 (6,0 %), со стадией T2 — 8 (4,0 %), со стадией T3 — 10 (5,0 %).

Хирургическое лечение включало: иссечение крайней плоти — у 20 (10,2 %) пациентов, из них со стадией T1 — у 19 (9,6 %), со стадией T2 — у 1 (0,5 %); резекцию головки полового члена — у 31 (15,7 %), из них со стадией T1 — у 21 (10,6 %), со стадией T2 — у 7 (3,5 %), со стадией T3 — у 3 (1,5 %); ампутиацию полового члена — у 119 (60,4 %), из них со стадией T1 — у 18 (9,1 %), со стадией T2 — у 58 (29,4 %), со стадией T3 — у 43 (21,8 %); экстирпацию полового члена — у 27 (13,7 %), из них со стадией T1 — у 2 (1,0 %), со стадией T2 — у 7 (3,5 %), со стадией T3 — у 18 (9,1 %).

Из группы пациентов, которым выполнена ампутация полового члена, отведение мочи методом уретроперинеотомии выполнено в 5 (2,5 %) случаях. Экстирпацию полового члена выполнили 27 (13,7 %) больных, из них со стадией T1 — 2 (1,0 %), со стадией T2 — 7 (3,5 %), со стадией T3 — 18 (9,1 %). Группы больных, получивших органосохраняющее лечение и подвергнутых органосохраняющим операциям, были относительно сопоставимы по основным параметрам: возрасту, соматическому статусу, клинической стадии заболевания, морфологической дифференцировке опухоли и др.

Пахово-бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена) выполнена у 92 (46,7 %) пациентов, из них двусторонняя — у 89 (96,7) и односторонняя — у 3 (3,3 %). С 2017 г. начала применяться видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия, которая при РПЧ выполнена у 22 (23,9 %) пациентов, из них двусторонняя — у 20 (90,9 %) и односторонняя — у 2 (9,1 %).

Метастазы в регионарных ЛУ не выявлены (N0) у 135 (68,5 %), стадия N определена как N+ у 62 (31,5 %), из них N1 — метастаз (без выхода за капсулу ЛУ) в 1 или 2 паховых ЛУ выявлен у 14 (7,1 %), N2 — метастазы более чем в 2 паховых ЛУ с одной стороны или двустороннее поражение паховых ЛУ — у 13 (6,6 %), N3 — метастазы в 1 или нескольких тазовых ЛУ, односторонние или двусторонние метастазы в паховых ЛУ с экстранодальным распространением опухоли — у 35 (17,8 %) больных. Поражение паховых ЛУ с одной стороны диагностировано у 18 (34,0 %), с обеих сторон — у 35 (66,0 %) больных.

Средний диаметр измененных паховых ЛУ составил 2,5 (0,5–12,0) см, подвздошных — 2,25 (0,5–4,0) см. У 53 (85,5 %) из 62 больных наличие метастазов в ЛУ подтверждено при морфологическом исследовании. Экстранодальное распространение пораженных паховых ЛУ выявлено у 40 (75,5 %) больных, тогда как отсутствие экстранодального распространения имело место у 13 (24,5 %) пациентов. Поражение подвздошных ЛУ диагностировано у 9 (14,5 %) из 62 пациентов, поражение забрюшинных ЛУ — у 2 (3,2 %). При этом ЛУ таза и забрюшинные ЛУ подвергались хирургическому лечению только при наличии поражения паховых ЛУ. Среднее количество удаленных паховых ЛУ составило 13,9 (5–36) (85,5 %). Среднее количество пораженных паховых ЛУ, учитывая обе стороны поражения, составило 12,9 (85,5 %).

Из морфологических характеристик первичной опухоли лимфоваскулярная инвазия выявлена у 121 (61,4 %) больного, у 76 (38,6 %) пациентов лимфоваскулярная инвазия не подтверждена. Признаки некроза первичной опухоли наблюдались у 160 (81,2 %) пациентов, у 37 (18,8 %) больных некроза не выявлено.

После удаления первичной опухоли положительный хирургический край (R+) определили у 8 (4,1 %)

больных, отрицательный хирургический край верифицирован у 189 (95,9 %).

Результаты проведенного лечения оценивали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Продолжительность жизни и медиану общей выживаемости (ОВ) определяли с первого дня начала лечения до последнего дня наблюдения за пациентом или до смерти. Для оценки статистической значимости полученные данные подвергали обработке по χ^2 -критерию, статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$). Продолжительность жизни рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера. Для сравнения выживаемости использовали также *log-rank*-тест. Завершенным случаем считался летальный исход. Для выявления потенциального влияния факторов прогноза на риск наступления летального исхода использовали однофакторный анализ, непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Влияние факторов прогноза на ОВ оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса. Статистические расчеты проводили в программе Statistica 12 v.12.0.

Результаты

В результате лечения полный эффект достигнут в 155 (78,6 %) из 197 наблюдений, частичный — в 20 (10,2 %), стабилизация — в 9 (4,6 %), прогрессирование — в 13 (6,6 %). Рецидив заболевания отмечен у 16 (11,7 %) из 155 пациентов в среднем через 26,3 (0,58–88,3) мес после радикального хирургического вмешательства.

Из 197 пациентов, включенных в исследование, на данный момент живы 106 (53,8 %), из них 93 (48,2 %) без признаков прогрессирования, 13 (6,6 %) пациентов с признаками опухоли в настоящее время получают лечение; 91 (46,2 %) больной умер: 46 (23,4 %) — от прогрессирования опухолевого процесса, 10 (5,1 %) — от других причин с признаками болезни, 35 (17,8 %) — от других причин, не связанных с основным заболеванием, без признаков заболевания при среднем сроке наблюдения 42,6 (0,1–191,0) мес.

Оценивали влияние потенциальных факторов прогноза на результаты лечения больных РПЧ. Для выявления потенциального влияния данных факторов на риск наступления смерти использовали непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) (табл. 1).

Таким образом, при проведении корреляционного анализа по Спирмену получены следующие результаты. Из перечисленных факторов прогноза статистически значимое влияние на риск наступления смерти оказывали возраст, клиническая стадия I–IV, край резекции R0–R1, стадия T (T1–T3), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распро-

Таблица 1. Влияние факторов прогноза на риск летального исхода у больных раком полового члена
Table 1. Effect of prognostic factors on the risk of death in patients with penile cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	Коэффициент Спирмена (R) Spearman's coefficient (R)	p
Возраст Age	−0,186	0,0088
Клиническая стадия I–IV Clinical stage I–IV	−0,3538	0,0000003
Объем операции Surgical volume	−0,0390	0,586
Край резекции (R0–R1) Resection margin (R0–R1)	−0,14608	0,04
Стадия Т (Т1–Т3) T stage (T1–T3)	−0,01308	0,06
Категория N (N0–N3) N grade (N0–N3)	−0,3859761	0,00000002
Категория М (M0–M1) M category (M0–M1)	−0,089695	0,21004
Морфологическая структура опухоли Morphological structure of the tumor	−0,079	0,2661
Наличие вируса папилломы человека Human papillomavirus infection	−0,1737	0,0146
Лимфоваскулярная инвазия: нет/есть Lymphovascular invasion: absent/present	−0,18806	0,0081
Экстранодальное распространение метастаза Extranodal extension of metastasis	0,27430	0,000095
Некроз первичной опухоли Primary tumor necrosis	−0,1622	0,02270
Количество удаленных паховых лимфатических узлов при операции Дюкена Number of resected inguinal lymph nodes during Duken's operation	−0,148130	0,0377
Поражение подвздошных лимфатических узлов Iliac lymph node involvement	−0,15284	0,0320
Лучевая терапия (неоадьювантная на первичную опухоль) Radiotherapy (neoadjuvant aimed at the primary tumor)	0,1949689	0,00604
Химиотерапия (адьювантная) Chemotherapy (adjuvant)	0,0153317	0,8306

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия Спирмена, для которых $p < 0,05$.
Note. Spearman's coefficient values with $p < 0.05$ are shown in bold.

странение метастаза, наличие HPV, некроз первичной опухоли, количество удаленных ЛУ при операции Дюкена, поражение подвздошных ЛУ, лучевая терапия (неоадьювантная на первичную опухоль) ($p < 0,05$). Остальные факторы не оказывали статистически значимого влияния на риск наступления смерти.
Факторы прогноза и их влияние на ОВ оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 2).

При многофакторном регрессионном анализе Кокса статистически значимое влияние на ОВ оказывали следующие параметры: возраст, клиническая стадия I–IV, край резекции R0–R1, стадия Т (Т1–Т3), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распространение метастаза, некроз первичной опухоли, поражение подвздошных ЛУ ($p < 0,05$). Остальные проанализированные факторы прогноза не оказывали статистически значимого влияния на ОВ.

Таблица 2. Влияние факторов прогноза на общую выживаемость с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса у больных раком полового члена

Table 2. Effect of prognostic factors on overall survival of patients with penile cancer evaluated using the multivariate Cox regression analysis

Фактор прогноза Prognostic factor	<i>p</i>
Возраст Age	0,0003
Клиническая стадия I–IV Clinical stage I–IV	0,00016
Объем операции Surgical volume	0,6
Край резекции (R0–R1) Resection margin (R0–R1)	0,004
Стадия Т (Т1–Т3) T stage (T1–T3)	0,019
Категория N (N0–N3) N grade (N0–N3)	0,00001
Категория М (M0–M1) M category (M0–M1)	0,16
Морфологическая структура опухоли Morphological structure of the tumor	0,88
Наличие вируса папилломы человека Human papillomavirus infection	0,48
Лимфоваскулярная инвазия: нет/есть Lymphovascular invasion: absent/present	0,000004
Экстранодальное распространение метастаза Extranodal extension of metastasis	0,01
Некроз первичной опухоли Primary tumor necrosis	0,000001
Количество удаленных паховых лимфатических узлов при операции Дюкена Number of resected inguinal lymph nodes surging Duken's operation	0,9
Поражение подвздошных лимфатических узлов Iliac lymph node involvement	0,013
Лучевая терапия (неoadъювантная на первичную опухоль) Radiotherapy (neoadjuvant aimed at the primary tumor)	0,29
Химиотерапия (адъювантная) Chemotherapy (adjuvant)	0,47

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия, для которых $p < 0,05$.
Note. Criterion values with $p < 0.05$ are shown in bold.

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 4 группы в зависимости от клинической стадии (I–IV), в каждой из которой проанализированы показатели выживаемости (рис. 1).

Представленные на рис. 1 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОБ пациентов с I стадией ($n = 51$; 25,88 %) составила 65,0 мес (интерквартильный размах 26,0–114,0 мес), средняя продолжительность жизни – 77,8 (6,0–233,0) мес (95 % до-

верительный интервал (ДИ) 49,0–72,8); медиана ОБ пациентов со II стадией ($n = 58$; 29,44 %) – 58,5 мес (интерквартильный размах 20,0–98,0 мес), средняя продолжительность жизни – 65,5 (1,0–216,0) мес (95 % ДИ 43,8–63,5); медиана ОБ пациентов с III стадией ($n = 47$; 23,85 %) – 43,0 мес (интерквартильный размах 6,0–115,0 мес), средняя продолжительность жизни – 60,3 (2,0–223,0) мес (95 % ДИ 42,3–78,3); медиана ОБ пациентов с IV стадией ($n = 41$; 20,8 %) –

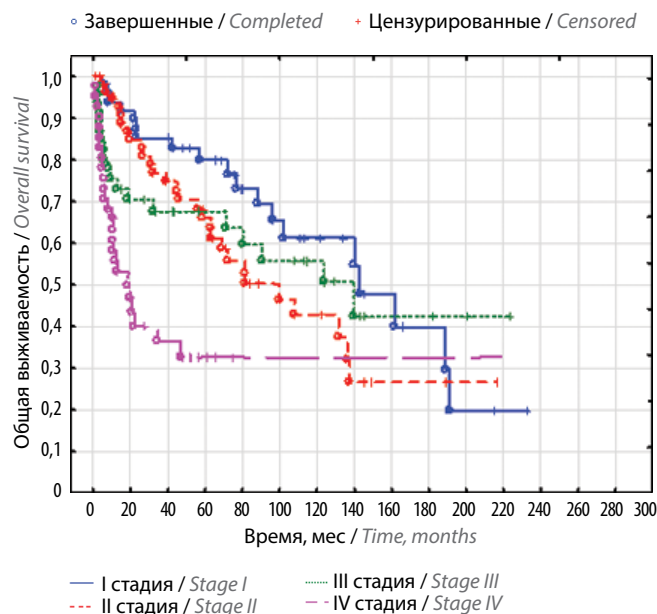


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от клинической стадии (I–IV)
Fig. 1. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on the clinical stage (I–IV)

13,0 мес (интерквартильный размах 26,0–114,0 мес), средняя продолжительность жизни – 27,0 (6,0–233,0) мес (95 % ДИ 61,3–94,3). Результаты анализа выживаемости по методу Каплана–Майера продемонстрировали наличие статистически значимых различий в показателях медианы ОВ в стратифицированных подгруппах больных ($\log\text{-rank } p = 0,000005$).

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 3 группы в зависимости от категории T: T1 – инвазия в субэпителиальную соединительную ткань ($n = 58$; 29,4 %); T2 – опухоль, врастающая в губчатое тело ($n = 73$; 37,1 %); T3 – опухоль, врастающая в кавернозное тело ($n = 66$; 33,5 %). Проведен подгрупповой анализ показателей ОВ (рис. 2).

Представленные на рис. 2 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с T1 составила 56,5 мес (интерквартильный размах 22,0–102,0 мес), средняя продолжительность жизни – 68,1 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 47,8–69,3); медиана ОВ пациентов с T2 – 58,0 мес (интерквартильный размах 15,0–97,0 мес), средняя продолжительность жизни – 63,9 (1,0–216,0) мес (95 % ДИ 45,3–62,9); медиана ОВ пациентов с T3 – 19,5 мес (интерквартильный размах 6,0–57,0 мес), средняя продолжительность жизни – 46,8 (2,0–223,0) мес (95 % ДИ 49,5–70,1). Таким образом, отмечено уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения стадии T. Результаты подгруппового анализа по методу Каплана–Майера продемонстрировали наличие статистически значимых различий в показателях медианы ОВ в подгруппах больных ($\log\text{-rank } p = 0,00005$).

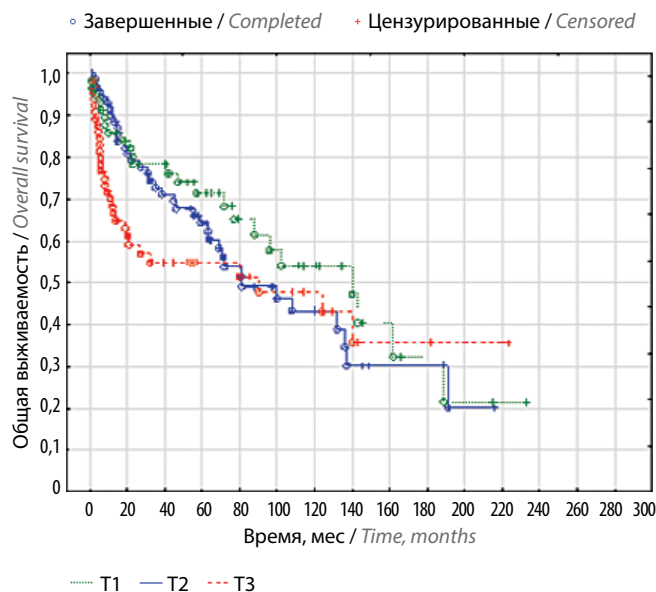


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории T (T1–T3)
Fig. 2. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on T category (T1–T3)

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 4 группы в зависимости от категории N: N0 ($n = 135$; 68,5 %), N1 ($n = 14$; 7,1 %); N2 ($n = 13$; 6,6 %); N3 ($n = 35$; 17,8 %). Анализ ОВ в данных группах методом Каплана–Майера представлен на рис. 3.

Представленные на рис. 3 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с N0 составила 62,0 мес (интерквартильный

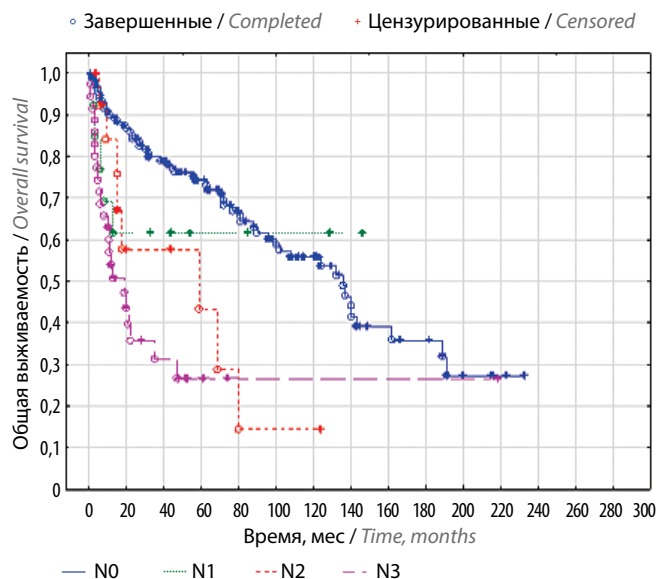


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории N (N0–N3)
Fig. 3. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on N category (N0–N3)

размах 23,0–112,0 мес), средняя продолжительность жизни – 72,3 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 31,3–50,7); медиана ОВ пациентов с N1 – 33,0 мес (интерквартильный размах 8,0–54,0 мес), средняя продолжительность жизни – 45,4 (2,8–146,0) мес (95 % ДИ 34,4–79,2); медиана ОВ пациентов с N2 – 16,5 мес (интерквартильный размах 9,0–59,0 мес), средняя продолжительность жизни – 34,6 (4,0–124,0) мес (95 % ДИ 26,0–57,8); медиана ОВ пациентов с N3 – 12,0 мес (интерквартильный размах 5,0–28,0 мес), средняя продолжительность жизни – 24,9 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 31,3–50,7).

По результатам анализа Каплана–Майера наличие метастазов в паховые ЛУ при РПЧ оказывает статистически значимое влияние на ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,00005$), при этом показатели медианы ОВ пациентов без поражения ЛУ были статистически значимо выше, чем у больных с метастазами, у пациентов с N3 медиана ОВ составила всего 12,0 мес.

Выполнен анализ показателей ОВ у пациентов, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных метастазов: M0 – пациенты без отдаленных метастатических очагов ($n = 190$; 96,4 %); M1 – пациенты с отдаленными метастазами ($n = 7$; 3,6 %) (рис. 4).

Представленные на рис. 4 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с M0 составила 46,5 мес (интерквартильный размах 13,0–96,0 мес), средняя продолжительность жизни – 60,6 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 51,5–63,0); медиана ОВ пациентов с M1 – 20,0 мес (интерквартильный размах 10,0–56,0 мес), средняя продолжительность жизни – 28,0 (6,0–65,0) мес (95 % ДИ 15,1–51,7).

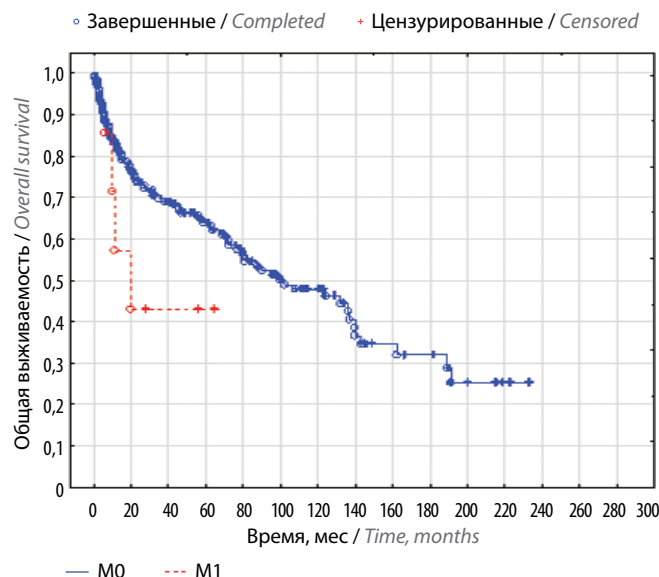


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории M (M0–M1)
Fig. 4. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on M category (M0–M1)

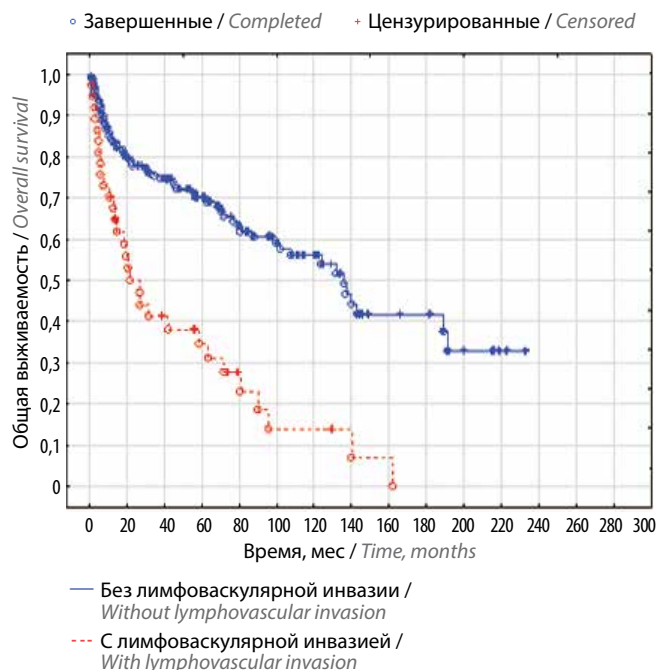


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от лимфоваскулярной инвазии
Fig. 5. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on lymphovascular invasion

По результатам анализа Каплана–Майера категория M при РПЧ оказывает статистически значимое влияние на ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,02$).

Проведен анализ влияния патоморфологических признаков на выживаемость пациентов с РПЧ. Пациенты стратифицированы на 2 группы в зависимости от лимфоваскулярной инвазии при патоморфологическом исследовании первичной опухоли: без лимфоваскулярной инвазии ($n = 121$; 61,4 %) и с лимфоваскулярной инвазией ($n = 76$; 38,6 %) (рис. 5).

Анализ данных показал, что медиана ОВ пациентов без лимфоваскулярной инвазии составила 56,0 мес (интерквартильный размах 15,0–108,0 мес), средняя продолжительность жизни – 68,0 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 53,1–68,7); медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией – 24,5 мес (интерквартильный размах 9,0–73,0 мес), средняя продолжительность жизни – 45,7 (1,0–191,0) мес (95 % ДИ 40,5–55,7). Отмечена статистически значимая зависимость ОВ пациентов от наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли ($\log\text{-rank } p = 0,000005$).

В следующем анализе пациенты с метастазами в паховые ЛУ были стратифицированы на 2 группы в зависимости от инвазии капсулы ЛУ метастазом (экстранодального распространения метастаза): без экстранодального распространения ($n = 11$; 5,6 %) и с экстранодальным распространением ($n = 38$; 19,3 %).

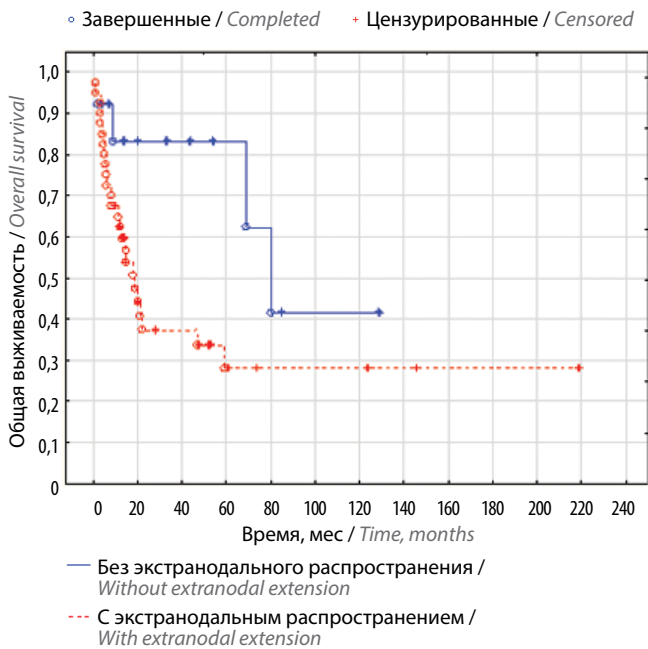


Рис. 6. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от экстранодального распространения метастаза
Fig. 6. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on extranodal extension of metastasis

Представленные на рис. 6 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов без экстранодального распространения составила 33,0 мес (интерквартильный размах 9,0–69,0 мес), средняя продолжительность жизни – 41,6 (2,0–129,0) мес (95 % ДИ 27,3–68,8); медиана ОВ пациентов с экстранодальным распространением – 15,0 мес (интерквартильный размах 6,0–47,0 мес), средняя продолжительность жизни – 31,7 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 36,5–57,9). По результатам анализа Каплана–Майера экстранодальное распространение метастаза в паховых ЛУ оказывает статистически значимое влияние на показатели ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,005$).

Далее был проведен анализ влияния HPV на выживаемость пациентов с РПЧ. Пациенты были стратифицированы на 3 группы в зависимости от результатов патоморфологического исследования на наличие HPV: пациенты с HPV-NOS ($n = 152$; 77,2 %), пациенты с HPV-негативным РПЧ ($n = 26$; 13,2 %), пациенты с HPV-ассоциированным РПЧ ($n = 19$; 9,6 %).

Представленные на рис. 7 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с HPV-NOS составила 48,5 мес (интерквартильный размах 13,5–96,5 мес), средняя продолжительность жизни – 61,2 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 13,5–96,5); медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ – 56,5 мес (интерквартильный размах 13,0–111,0 мес), средняя продолжительность жизни – 70,0 (1,0–215,0) мес (95 % ДИ 51,3–90,3); медиана ОВ пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ – 19,0 мес (интерквартильный

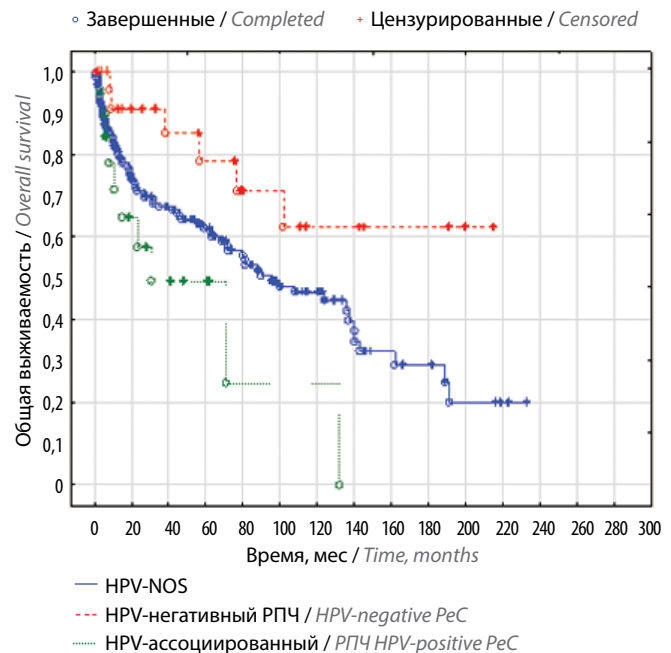


Рис. 7. Общая выживаемость больных раком полового члена (РПЧ) ($n = 197$) в зависимости от наличия вируса папилломы человека (human papillomavirus, HPV). NOS – без дополнительного уточнения
Fig. 7. Overall survival of patients with penile cancer (PeC) ($n = 197$) depending on human papillomavirus (HPV) infection. NOS – not otherwise specified

размах 7,0–48,0 мес), средняя продолжительность жизни – 37,0 (3,0–132,0) мес (95 % ДИ 24,7–48,3). По результатам анализа Каплана–Майера наличие HPV оказывает статистически незначимое влияние на показатели ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,06$), но при этом стремится к статистической достоверности. Стоит отметить, что медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ в 3 раза выше, чем у пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ.

Также проанализированы показатели 3- и 5-летней ОВ пациентов с РПЧ в стратифицированных группах (табл. 3).

Представленные данные табл. 3 иллюстрируют, что лучевая терапия на первичную опухоль как в адъювантном, так и в неoadъювантном режиме статистически значимо не влияет на ОВ пациентов ($p = 0,38$). Также статистически значимо не различалась 3- и 5-летняя ОВ пациентов в группах адъювантной и неoadъювантной лучевой терапии, но при этом была численно выше, чем у пациентов, не получавших лучевое лечение.

Представленные данные ОВ в группах, стратифицированных в зависимости от края резекции, иллюстрируют, что медиана ОВ в группе пациентов с отрицательным хирургическим краем составила 47,0 мес, в группе больных с положительным хирургическим краем – 13,5 мес, при этом разница была статистически значима ($p = 0,005$).

У пациентов с РПЧ, получавших лечение в зависимости от объема хирургического пособия, также

Таблица 3. Показатели выживаемости больных раком полового члена (n = 197)

Table 3. Survival rates of patients with penile cancer (n = 197)

Фактор прогноза Prognostic factor	Средняя продолжительность жизни, мес Mean life expectancy, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	p	3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %
Клиническая стадия: Clinical stage:					
I	77,8	65,0	0,000005	80,0	74,0
II	65,5	58,5		62,0	58,0
III	60,3	43,0		58,0	61,0
IV	27,0	13,0		32,0	28,0
Стадия T: T stage:					
T1	68,1	56,5	0,00005	78,0	72,0
T2	63,9	58,0		72,0	65,0
T3	46,8	19,5		55,0	55,0
Морфологическая структура опухоли: Morphological structure of the tumor:					
HPV-NOS	61,2	48,5	0,06	90,0	62,0
HPV-негативный HPV-negative	70,0	56,5		69,0	79,0
HPV-ассоциированный HPV-associated	37,0	19,0		50,0	50,0
Градация N: N grade:					
N0	72,3	62,0	0,00005	80,0	75,0
N1	45,4	33,0		58,0	62,0
N2	34,6	16,5		62,0	58,0
N3	24,9	12,0		31,0	28,0
Метастазирование: Metastasis:					
M0	60,6	46,5	0,02	70,0	40,0
M1	28,5	20,0		42,0	64,0
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:					
нет present	68,0	56,0	0,000005	75,0	70,0
есть absent	24,5	45,7		41,0	35,0
Экстранодальное распространение метастаза: Extranodal extension of metastasis:					
с распространением with extension	31,7	15,0	0,005	38,0	28,0
без распространения without extension	41,6	33,0		84,0	85,0
Некроз первичной опухоли: Primary tumor necrosis:					
с некрозом with necrosis	39,8	21,0	0,00003	40,0	35,0
без некроза without necrosis	63,9	50,5		75,0	70,0

Окончание табл. 3
 End of table 3

Фактор прогноза Prognostic factor	Средняя продолжительность жизни, мес Mean life expectancy, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	<i>p</i>	3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %
Объем операции: Surgical volume:					
циркумцизио circumcision	63,8	52,0	0,025	80,0	66,0
резекция полового члена resection of the penis	58,6	42,0		72,0	70,0
ампутация полового члена amputation of the penis	62,0	49,0		72,0	70,0
экстирпация полового члена extirpation of the penis	45,7	19,0		41,0	40,0
Край резекции: Resection margin:					
R0	60,98	47,0	0,005	70,0	65,0
R1	23,25	13,5		25,0	24,0
Лучевая терапия: Radiotherapy:					
без лучевой терапии without radiotherapy	50,7	39,0	0,38	65,0	60,0
неоадъювантная лучевая терапия neoadjuvant radiotherapy	70,9	57,0		75,0	71,0
адъювантная лучевая терапия adjuvant radiotherapy	69,5	83,5		72,0	64,0
Химиотерапия: Chemotherapy:					
без химиотерапии without chemotherapy	59,4	48,0	0,46	70,0	65,0
адъювантная химиотерапия adjuvant chemotherapy	60,0	44,5		65,0	60,0
Поражение подвздошных лимфатических узлов: Iliac lymph node involvement:					
нет absent	61,1	47,5	0,012	72,0	64,0
есть present	23,2	23,0		32,0	10,0

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия, для которых $p < 0,05$. HPV – вирус папилломы человека; NOS – без дополнительного уточнения.

Note. Criterion values with $p < 0.05$ are shown in bold. HPV – human papillomavirus; NOS – not otherwise specified.

статистически значимо различалась выживаемость ($p = 0,025$). Отмечено уменьшение продолжительности жизни при увеличении объема операции, что связано с распространенностью первичной опухоли.

Обсуждение

В связи с низкой частотой встречаемости РПЧ и практически отсутствием рандомизированных

и стратифицированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно прогностических факторов риска у больных этой категории и выбора объема лечения и дальнейшей тактики ведения данных пациентов [4, 6].

В последние годы наблюдался прогресс в органосохраняющих методах, таких как резекция полового члена, частичная ампутация или лучевая терапия

в целях сохранения органа. Большинство случаев РПЧ выявляются как небольшие и дистальные опухоли. По нашим данным, резекция полового члена (в случае инвазии в субэпителиальную соединительную ткань либо в губчатое тело) является вполне осуществимым первичным хирургическим методом с такими же онкологическими исходами, что и ампутация полового члена, однако качество жизни пациентов и их психологическое состояние при этом различны [5, 7]. Одно из самых больших ограничений органосохраняющих методов лечения — потенциальный риск как локального рецидива, так и прогрессирования заболевания. Так, 3-летняя ОВ пациентов, которым выполнена резекция полового члена, составила 72,0 %, медиана ОВ — 42,0 мес, что сопоставимо с 3-летней ОВ пациентов, которым выполнена ампутация полового члена, — 72,0 %, при медиане ОВ 49,0 мес. По данным P. Li и соавт., медиана ОВ при органосохраняющих операциях составила 26,5 мес [8]. В работе H.F. O'Kane и соавт. медиана ОВ пациентов после ампутации полового члена составила 28 мес [9].

В нашем исследовании не обнаружено статистически значимого влияния на выживаемость при использовании дистанционной лучевой терапии на первичную опухоль как в адъювантном, так и в неадъювантном режиме. Так, 3-летняя ОВ в группе адъювантной лучевой терапии составила 65,0 %. При этом, по данным P. Khurud и соавт., применение дистанционной лучевой терапии в адъювантном режиме увеличивает выживаемость: 2-летняя ОВ составляла 70,8 % [10].

Одним из основных неблагоприятных прогностических факторов, оказывающих отрицательное влияние на показатели выживаемости у пациентов с РПЧ, является наличие метастазов в паховых ЛУ [1, 6, 11–16]. В нашей работе был выявлен фактор риска метастазов в паховых ЛУ — стадия выше T1. По нашим данным, среди пациентов со стадией T1a число больных с поражением ЛУ составило 3 (1,5 %), со стадией T1b — 3 (1,5 %), со стадией T2 — 17 (8,6 %), со стадией T3 — 30 (15,2 %). Паховые ЛУ являются не только первым местом распространения метастазов, но и решающим прогностическим фактором при РПЧ. Так, по данным O.W. Hakenberg и соавт., метастатическое поражение паховых ЛУ снижает 5-летнюю ОВ до 46,0 % [17]. Z. Li и соавт. проанализировали выживаемость пациентов по количеству пораженных ЛУ. Согласно действующей классификации, 5-летняя выживаемость больных РПЧ с pN1, pN2 и pN3 составила 85,8; 39,0 и 19,7 % соответственно [18]. По нашим данным, больные с метастазами в регионарных паховых ЛУ имеют статистически значимую более низкую 5-летнюю ОВ. У больных РПЧ с pN1, pN2 и pN3 5-летняя ОВ составила 62,0; 58,0 и 28,8 % соответственно ($p = 0,0005$).

Полученные нами результаты не оставляют сомнений, что отсутствие некроза, лимфоваскулярной инва-

зии и отрицательный хирургический край в первичной опухоли являются благоприятными статистически значимыми прогностическими факторами, влияющими на выживаемость пациентов. По нашим данным, лимфоваскулярная инвазия существенно снижает медиану ОВ и 5-летнюю ОВ в 2 раза. Медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией составила 35,0 мес, 5-летняя ОВ — 70,0 %, без лимфоваскулярной инвазии — 70,0 мес, 5-летняя ОВ — 35,0 %. Наши результаты не имели существенных отличий от данных зарубежных коллег [7, 16, 19]. Так, в работе N. Pinkheaw и соавт. медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией составила 16,4 мес, а 5-летняя ОВ — 35,4 % [20].

Также обращает на себя внимание влияние патоморфологической дифференцировки первичной опухоли. Применяемая до 2016 г. классификация первичной опухоли включала плоскоклеточную ороговевающую и плоскоклеточную неороговевающую морфологические формы РПЧ. С 2016 г. онкоурологическим сообществом стала использоваться международная морфологическая классификация опухолей полового члена (классификация Всемирной организации здравоохранения 2016 г.). По данным исследований, морфологический подтип первичной опухоли является одним из важных предикторов выживаемости пациентов с РПЧ. Как показал анализ ретроспективного обзора J. Chipollini и соавт., который насчитывал 1224 пациента, HPV-статус не был предиктором ОВ ($p = 0,13$). Независимыми предикторами местно-агрессивного заболевания были только дифференцировка опухоли, лимфоваскулярная инвазия и оценка эффективности лечения [21]. Наши наблюдения также не выявили статистически значимой разницы в показателях ОВ пациентов с HPV-негативным и HPV-ассоциированным РПЧ ($\log\text{-rank } p = 0,06$), при этом медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ в 3 раза выше, чем пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ, — 56,5 и 19,0 мес соответственно.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании, базирующемся на ретроспективном анализе данных 197 больных РПЧ, с использованием $\log\text{-rank}$ -теста и многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены основные клинические и патоморфологические факторы, способные предопределять неблагоприятный прогноз, а также оказывающие статистически значимое влияние на показатели выживаемости. К ним относятся более высокая клиническая стадия (III, IV), более высокая категория T (T2 и T3), положительный хирургический край резекции (R1), степень дифференцировки опухоли (G2 и G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и некроз первичной опухоли, поражение паховых и подвздошных ЛУ, экстранодальное распространение метастаза в паховых ЛУ ($p < 0,05$).

Также при использовании *log-rank*-теста к неблагоприятным факторам, оказывающим статистически значимое влияние на выживаемость ($p < 0,05$), относятся наличие отдаленных метастатических очагов, тогда как при использовании многофакторного регрессионного анализа Кокса данный фактор прогноза не имел статистической значимости для показателей

выживаемости. Остальные исследуемые факторы – морфологическая структура опухоли ($p = 0,73$), проведение лучевой терапии на первичную опухоль ($p = 0,38$), проведение химиотерапии ($p = 0,46$) – не имели статистической значимости, хотя показатели выживаемости в стратифицированных группах больных были различны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак полового члена, 2020–2021–2022 (31.01.2023). Утверждены Минздравом РФ. Clinical guidelines. Penile cancer, 2020–2021–2022 (31.01.2023). Approved by the Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Волкова М.И. Рак полового члена. Злокачественные опухоли 2015;4(специальный выпуск 2):91–4. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-91-94 Volkova M.I. Penile cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2015;4(special issue 2):91–4. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-91-94.
4. Халафьян Э.А., Волкова М.И., Гурарий Л.Л. и др. Факторы прогноза при раке полового члена. Онкоурология 2005;1(3):55–60. Доступно по: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-3-55-60> Khalafyan E.A., Volkova M.I., Gurariy L.L. et al. Factors of prognosis in cancer of the penis. Onkourologiya = Cancer Urology 2005;1(3):55–60. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-3-55-60>
5. Куранов Ю.Ю., Сакало В.С., Мрачковский В.В. и др. Факторы прогноза у больных раком полового члена и их значение при выборе тактики лечения. Онкология 2010;12(1). Kuranov Yu.Yu., Sakalo V.S., Mrachkovskiy V.V. et al. Prognostic factors in patients with penile cancer and their role in choosing the treatment tactics. Onkologiya = Oncology 2010;12(1). (In Russ.).
6. Li Z.S., Ornellas A.A., Schwentner C. et al. A modified clinicopathological tumor staging system for survival prediction of patients with penile cancer. Cancer Commun (Lond) 2018;38:68. DOI: 10.1186/s40880-018-0340-x
7. Thomas W.F., Philippe E.S., Neeraj A. Penile Cancer, Version 1. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022.
8. Li P., Song N., Yin C. et al. Glans-preserving surgery for superficial penile cancer. J Androl 2012;33(3). DOI: 10.2164/jandrol.111.013896
9. O’Kane H.F., Pahuja A., Ho K.J. et al. Outcome of glansectomy and skin grafting in the management of penile cancer. Adv Urol 2011;2011:240824. DOI: 10.1155/2011/240824
10. Khurud P., Gupta A., Krishnatry R. et al. Optimizing target volume for adjuvant radiation therapy in penile cancer. Pract Radiat Oncol 2023;13(3):e270–7. DOI: 10.1016/j.prro.2022.11.001
11. Ravi P., Pagliaro L.C. Multimodal therapy in the management of advanced penile cancer. Urol Clin North Am 2016;43:469–79. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.06.008
12. Chahoud J., Kohli M., Spiess P.E. Management of advanced penile cancer. Mayo Clin Proc 2021;96:720–32. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.031
13. Pecoraro A., Elst L., Roussel E. et al. Impact of the standardization of penile cancer care on the quality of care, outcomes, and academic-driven centralization in a single eUROGEN referral center. Eur Urol Focus 2023:S2405–4569(23)00175-X. DOI: 10.1016/j.euf.2023.07.003
14. Kamel M.H., Khalil M.I., Davis R. et al. Management of the clinically negative (cN0) groin penile cancer patient: a review. Urology 2019;131:5–13. DOI: 10.1016/j.urology.2019.05.005
15. Zhang W., Gao P., Gao J. et al. A clinical nomogram for predicting lymph node metastasis in penile cancer: a SEER-based study. Front Oncol 2021;11:640036. DOI: 10.3389/fonc.2021.640036
16. Ficarra V., Akduman B., Bouchot O. et al. Prognostic factors in penile cancer. Urology 2010;76(2):S66–73. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.008
17. Hakenberg O.W., Dräger D.L., Erbersdobler A. et al. The Diagnosis and treatment of penile cancer. Dtsch Arztebl Int 2018;115(39):646–52. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0646
18. Li Z., Guo S., Wu Z. Proposal for reclassification of N staging system in penile cancer patients, based on number of positive lymph nodes. Cancer Sci 2018;109(3):764–70. DOI: 10.1111/cas.13484
19. Zekan D.S., Dahman A., Hajiran A.J. et al. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. Int Braz J Urol 2021;47(5):943–56. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0959
20. Pinkheaw N., Sathitruangsak C., Tanthanuch M., Bejrananda T. Real world data of recurrent and survival rates of penile cancer patients in Songklanagarind hospital: tumor stage as a predictor for disease-free survival. Int J Urol 2024;31(2):144–53. DOI: 10.1111/iju.15326
21. Chipollini J., Pollock G., Hsu C.H. et al. National trends and survival outcomes of penile squamous cell carcinoma based on human papillomavirus status. Cancer Med 2021;10(21):7466–74. DOI: 10.1002/cam4.4258

Вклад авторов

В.И. Широкоград: сбор материала, разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Д.В. Семенов: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Д.Д. Якубова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.I. Shirokorad: accumulation of materials, developing the research design, article editing;
S.V. Kostritskiy: accumulation of materials, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
D.V. Semenov: analysis of the obtained data, article editing;
D.D. Yakybova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Д.Д. Якубова / D.D. Yakubova: <https://orcid.org/0000-0002-6783-9519>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department.