

Обоснование применения органосохраняющих операций в комбинированном лечении больных инвазивным плоскоклеточным раком полового члена

Е.А. Белова¹, М.И. Школьник¹, А.Д. Белов¹, М.В. Одинцова¹, П.А. Карлов²

¹ФГУ РНЦ радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития России;

²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Контакты: Елена Александровна Арюпина aryupka@yandex.ru

Введение. Рак полового члена (РПЧ) — редкая злокачественная опухоль с заболеваемостью 0,1–0,9 на 100 тыс. мужчин в год в развитых странах.

Большинство больных обращается к врачам поздно, когда выполнить органосохраняющее лечение невозможно. Органосохраняющие операции ассоциированы с высокой частотой развития местных рецидивов, по сравнению с пенэктомией. Комбинированный метод — оптимальный в лечении больных РПЧ, обеспечивающий хорошие отдаленные результаты и сохранение функции органа.

Цель исследования — повышение эффективности лечения больных РПЧ путем выполнения органосохраняющих операций при комбинированном лечении.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных инвазивным РПЧ. В зависимости от вида лечения пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й ($n = 42$) проводили органосохраняющие операции, во 2-й ($n = 30$) — комбинированное лечение. Хирургическое лечение выполнено всем больным: резекция — 51 больному, циркумцизия — 12, локальное иссечение — 3. Дистанционная лучевая терапия проведена 30 пациентам.

Результаты. В 1-й группе рецидивирование отмечено в 52,4 %, во 2-й — в 13,3 % ($p < 0,01$). Длительность безрецидивного периода была в 4 раза выше в группе комбинированного лечения ($71,3 \pm 13,4$ мес) по сравнению с группой оперативного лечения ($17 \pm 5,7$ мес).

Выводы. Комбинированный метод лечения больных инвазивным РПЧ обеспечивает хорошие отдаленные результаты при сохранении функции органа.

Ключевые слова: инвазивный плоскоклеточный рак полового члена, органосохраняющие операции, комбинированное лечение

The use of organosparing operations in combined therapy for patients with invasive squamous penile cancer

E.A. Belova¹, M.I. Shkolnik¹, A.D. Belov¹, M.V. Odintcova¹, P.A. Karlov²

¹Russian Scientific Center of Radiology and surgical technologies, Saint-Petersburg;

²Municipal Oncological Center, Saint-Petersburg

Background. Penis cancer is rare malignant tumor with morbidity 0,1–0,9 on 100 000 male in year. Most patients come to a doctor late, when performance of organosparing treatment is impossible. Organosparing operations associate with high frequency of development of local recurrence as compared with penectomy. Combined method is optimal treatment for patients with invasive penile cancer and provides good long-term results and preservation organ's function.

Objectives. to increase of cure effectiveness by performance of organosparing operations into combined treatment.

Subjects and methods. The investigation was included 72 patients with invasive squamous penile cancer. Patients were divided into two groups subject to kind of treatment: I (42) — organosparing operations, II (30) — combined method. Surgical treatment was performing whole of 72 patients: 51 — resection, 12 — circumcision, 3 — local excision. Beam therapy was carrying out to 30 patients.

Results. The frequency of relapse in I group was 52,4 %, in II — 13,2 % ($p < 0,01$). Duration of period without relapse was four times higher in group of combined method — $71,3 \pm 13,4$ monthes as compared with group of surgical treatment — $17 \pm 5,7$.

Conclusion. The combined method of cure for patients with invasive squamous penile cancer provides good long-term results and preservation of organ's function.

Key words: invasive squamous penile cancer, organosparing operations, combined therapy

Введение

Рак полового члена (РПЧ) является редкой злокачественной опухолью. Заболеваемость данной патологией в 2006 г. в Европе составила от 0,1 до 0,9 случаев на 100 тыс. мужчин в год, в США — 0,7–0,9 [1]. В ряде развивающихся стран Азии, Африки и Южной Америки она достигает 19 на 100 тыс. мужчин в год [2]. В России РПЧ встречается нечасто и его распространенность

за последние 5 лет не превышает 2 %. В 2001 г. в нашей стране было зарегистрировано всего 366 новых случаев РПЧ [3].

Необходимо отметить, что нет четкой гистологической классификации РПЧ. По данным литературы, посвященной данной патологии, нет и единого мнения о подразделении опухолей данной локализации на поверхностные и инвазивные формы.

Практически во всех работах приводятся методики лечения поверхностных и инвазивных форм отдельно, а что подразумевают под ними, не описывается.

В 2006 г. G. Micali и соавт. [4] дали наиболее четкое, на наш взгляд, определение форм опухолей полового члена. РПЧ подразделяют на поверхностные формы (карциномы *in situ*), когда опухоли исходят из плоского эпителия и ограничены им и не проникают в подлежащую дерму, и инвазивные (все категории Т).

Большинство больных РПЧ обращается за помощью к врачу поздно, когда органосохраняющие методы лечения выполнить невозможно [4, 5]. Это связано со стеснением и страхом пациента перед калечащей операцией. Несмотря на множество способов лечения данного заболевания, основным методом остается оперативный, чаще всего в объеме ампутации полового члена.

Долгое время ведущим методом лечения РПЧ была пенэктомия — операция, калечащая и сильно психологически травмирующая пациентов, в ряде случаев приводящая к депрессии. Учитывая это, стали изучать варианты органосохраняющего лечения, позволяющие улучшить функциональные результаты, не снижая выживаемости [6]. Выбор оптимального объема хирургического вмешательства, по данным ряда авторов, зависит от длины органа, расположения опухоли в органе и ее размеров, глубины инвазии и степени дифференцировки клеток [7–9]. При адекватном удалении первичного очага прогноз больше зависит от биологических характеристик опухоли (глубины инвазии, степени дифференцировки), чем от способа ее удаления.

Выполнение органосохраняющих операций при РПЧ ассоциировано с более высокой частотой развития местных рецидивов (32–50%) по сравнению с пенэктомией (0–7%) [6, 10]. С учетом высокой частоты рецидивов после сберегающих операций у больных РПЧ, а также ввиду стремления пациентов сохранить функции органа для лечения первичного опухолевого очага используют комбинированные методы лечения, сочетающие оперативные вмешательства, химио- и/или лучевую терапию (ЛТ). В связи с вышесказанным возникла необходимость оптимизации комбинированного метода, который обеспечивал бы повышение эффективности лечения, за счет снижения частоты рецидивов и увеличения длительности безрецидивного периода, что позволило бы онкологам чаще прибегать к органосохраняющим операциям.

Цель исследования — повышение эффективности лечения больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ путем выполнения органосохраняющих операций при комбинированном лечении.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных с гистологически верифицированным инвазивным плоскоклеточным РПЧ, которые получали лечение в ФГУ



Рис. 1. Рак головки полового члена. Опухоль указана стрелкой

РНЦРХТ Минздравсоцразвития и урологическом отделении ГУ ГКОД в период с 1973 по 2007 г. Возраст больных РПЧ варьировал от 27 до 74 лет, в среднем $57,6 \pm 10,8$ года.

В зависимости от вида лечения больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 42 пациента, которым выполнили органосохраняющие операции в моноварианте. Во 2-ю группу были включены 30 пациентов, получивших комбинированное лечение (органосохраняющая операция + ЛТ).

У большей части пациентов первичная опухоль располагалась на головке — 80,6% (рис. 1), у 15,3% — на крайней плоти, у 4,1% — на венечной борозде.

Все опухоли полового члена были разделены по характеру роста на 4 типа. В качестве прототипа использовали классификацию A. Cubilla (1993): поверхностный рост, вертикальный (инвазивный) рост, веррукозный (бородавчатый) рост. Кроме того, в классификацию была включена язвенная форма, которая преобладала у больных РПЧ (табл. 1).

В обеих группах наибольший процент составили образования, имеющие язвенную форму — 45,8%. В меньшем проценте случаев встречались опухоли,

Таблица 1. Распределение больных в обеих группах в зависимости от роста опухоли (n = 72)

Характер роста опухоли	1-я группа (n = 42)		2-я группа (n = 30)		Итого, %
	n	%	n	%	
Поверхностный	7	16,7	1	3,3	11,2
Вертикальный (инвазивный)	15	35,7	10	33,4	34,7
Язвенный	17	40,5	16	53,3	45,8
Веррукозный (бородавчатый)	3	7,1	3	10,0	8,3

имеющие вертикальный (инвазивный) характер роста — у 34,7 %, поверхностный — 11,2 %, веррукозный — 8,3 %.

В обеих группах чаще всего встречались образования размерами от 1 до 3 см — в 76,4 % наблюдений. Опухоли менее 1 см отмечены у 11,1 %, более 3 см — у 12,5 % пациентов.

В обеих группах диагноз был установлен на основании физикального осмотра (локальный статус и состояние регионарных лимфатических узлов — ЛУ), ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Части больных были проведены лимфосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (в клинике РНЦРХТ). Всем пациентам на догоспитальном этапе выполняли мазки — отпечатки для цитологического подтверждения диагноза.

Категорию Т определяли по данным осмотра, пальпации полового члена, а также лучевыми методами (УЗИ, КТ, МРТ). Окончательно категорию Т устанавливали после получения гистологического заключения (инвазия в структуры пениса). Дооперационное стадирование Т совпадало с послеоперационным во всех случаях (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных РПЧ по категории Т (n = 72)

Стадия Т	1-я группа (n = 42)		2-я группа (n = 30)		Итого, %	p
	n	%	n	%		
T1	18	42,9	8	26,7	36,1	p < 0,01*
T2	20	47,9	14	46,6	47,2	
T3	4	9,5	8	26,7	16,7	

*Критерий Пирсона (χ^2)

Таблица 3. Особенность поражения регионарных лимфоузлов у больных раком полового члена

Категория N	1-я группа (n = 42)		2-я группа (n = 30)		Итого, %	p
	n	%	n	%		
N0	36	85,8	18	60,0	75	p < 0,01*
N1	3	7,1	4	13,3	9,7	
N2	3	7,1	6	20,0	12,5	
N3	—	—	2	6,7	2,8	

*Критерий Пирсона (χ^2)

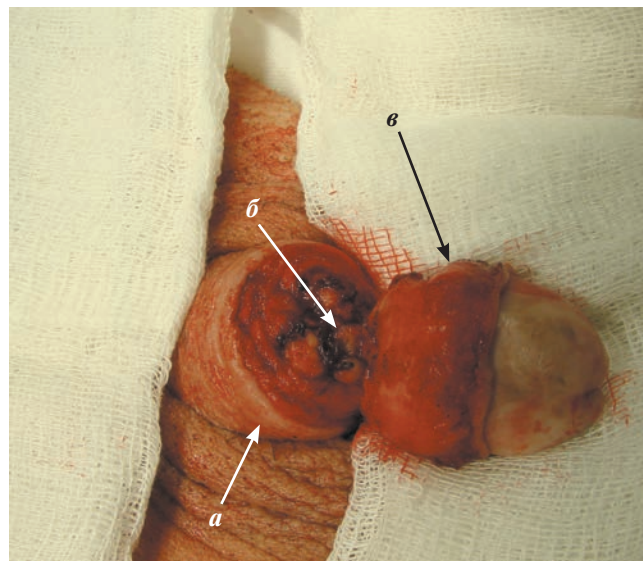


Рис. 2. Резекция полового члена (2 см отступая от края опухоли, уретра не пересекается): а — культя полового члена; б — уретра; в — головка полового члена с опухолью

Как видно из табл. 2, у больных обеих групп были инвазивные формы РПЧ. Категория Т1 установлена у 26 (36,1 %) больных. Прорастание в кавернозные тела (Т2) выявлено у 36 (47,2 %) пациентов, а поражение уретры (Т3) — у 12 (16,7 %).

Категорию N устанавливали по данным физикального осмотра и пальпации регионарных паховых ЛУ, УЗИ паховых и тазовых областей, КТ или МРТ малого таза, части пациентов выполнили нижнюю непрямую лимфосцинтиграфию (табл. 3).

Как видно из табл. 3, более чем у половины больных в обеих группах не выявлено поражения ЛУ (75 %). Изменения в поверхностных паховых ЛУ (N1, N2) наблюдали у 16 (22,2 %) пациентов, а N3 — у 2 (2,8 %) из 72 больных.

Из табл. 2 и 3 видно, что у больных группы комбинированного лечения были более высокие категории Т и N, чем у больных группы оперативного лечения (p < 0,01).

Хирургические вмешательства выполняли всем больным, включенным в исследование. В 1-й группе — в моноварианте, во 2-й — как этап комбинированного лечения. Выбор объема хирургического вмешательства на половом члене осуществлялся на основании оценки характеристик опухоли (размеров и локализации опухоли, характера (формы) ее роста, инвазии в подлежащие структуры). Из 72 пациентов резекция пениса выполнена 51 (70,8 %) больному (рис. 2), циркумцизия — 12 (16,7 %), локальное иссечение — 3 (4,2 %). Резекция полового члена с двусторонней лимфаденэктомией (ЛАЭ) первично потребовалась 6 (8,3 %) больным.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена всем 30 пациентам 2-й группы: 29 (96,7 %) — в адьювантном режиме, 1 (3,3 %) — до и после операции.

Конвенциональную ДЛТ проводили на высокоэнергетических установках: γ -терапевтическом аппарате «Рокус-М» (1,25 МэВ) и линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) SL-75-5 (6 МэВ) и SL-20 (6–18 МэВ) в режиме электронов или тормозного излучения. Облучение операционной культы полового члена на аппарате «Рокус-М» осуществляли прямыми открытыми полями в режиме обычного фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю (10 Гр в неделю), до суммарной очаговой дозы (СОД) 58–70 Гр. При облучении культы полового члена на ЛУЭ SL-20 использовали электроны с энергией 6–8 МэВ, в режиме обычного фракционирования РОД 2 Гр, до достижения СОД 60–66 Гр, в зависимости от степени проявления лучевых реакций. При подтверждении инвазии опухоли в уретру и глубоко ее залегании в культ использовали поля под углом (315° и 45°), модифицированные универсальным клином (60°), облучение производили в режиме тормозного излучения. Пути регионарного метастазирования (паховые области) облучали с отдельных полей, РОД 3 Гр, до достижения СОД 60–66 Гр.

Результаты и обсуждение

Анализ местных реакций и осложнений в обеих группах показал, что из 42 пациентов 1-й группы осложнения возникли только у 1 (2,3 %) больного, после паховой ЛАЭ развился лимфостаз паховой области с обеих сторон. Частота развития осложнений и их характер были значительно ниже данных литературы [11]. Это может быть связано с тем, что ранее выполняли операцию Дюкена. Мы же выполняли модифицированную ЛАЭ, которая сопровождается меньшим количеством осложнений.

Во 2-й группе у 11 (36,7 %) больных были диагностированы лучевые реакции и осложнения. В 2 (6,7 %) случаях после лечения развилась стриктура уретры. В литературе описаны случаи возникновения стриктур после проведения ЛТ, но частота их развития не указана [13]. Еще у 1 (3,3 %) пациента развился кожно-уретральный свищ. У остальных 8 (26,7 %) больных выявили эпидермит различной степени тяжести. Таким образом, осложнения, не оказывающие существенного влияния на прогноз заболевания, в данной группе выявили у 3 (10 %) больных.

Анализ результатов лечения больных РПЧ показал, что наиболее часто рецидивирование встречалось в 1-й группе — у 22 (52,4 %) больных, т. е. более чем у половины. В группе комбинированного лечения частота рецидивирования составила 13,3 %. Таким образом, при использовании в лечении РПЧ только 1 ме-

тода (оперативного) рецидивы возникали в 4 раза чаще, чем при комбинированном лечении ($p < 0,01$).

По данным литературы, частота развития рецидивов после органосохраняющего лечения варьирует от 32 до 50 % [6, 10]. Наши результаты соответствуют данным литературы.

Описание частоты возникновения рецидивов после проведения комбинированного лечения в доступной нам литературе встретилось лишь в 1 работе, она варьировала от 2,6 до 9,5 % [12]. Наши данные (13,3 %) превышают этот показатель, что, возможно, связано с большими стадиями первичных опухолей у больных, которым проводили комбинированное лечение в нашей клинике.

В 1-й группе возникновение только местного рецидива отметили у 5 (11,9 %) больных, изменения в регионарных ЛУ — у 16 (38,1 %), а в регионарных ЛУ и костях — у 1 (2,4 %) пациента. Таким образом, наиболее часто после оперативного лечения рецидивы возникали в регионарных ЛУ. Из 30 больных 2-й группы местный рецидив развился у 2 (6,7 %) пациентов, у 1 (3,3 %) — местный и поражение регионарных ЛУ. Метастазы в регионарные ЛУ были выявлены у 1 (3,3 %) больного. В группе комбинированного лечения наиболее часто возникали местные рецидивы, что соответствует данным литературы [11, 13–16].

В группе оперативного лечения рецидивы возникли в 10 (23,9 %) случаях у больных со II стадией заболевания. Из них местный рецидив — у 1 (2,4 %) пациента, у 8 (19,1 %) — в регионарных ЛУ, у 1 (2,4 %) — в регионарных ЛУ и костях. Из всех больных первичное поражение паховых ЛУ выявили у 4 (9,6 %) пациентов. У остальных 8 пациентов с выявленным рецидивом в регионарных ЛУ были I стадия ($n = 5$; 11,9 %) и III стадия ($n = 3$; 9,1 %) заболевания. Местный рецидив возник у 5 (11,9 %) из 42 пациентов, причем у 3 из них первоначально была I стадия РПЧ. Рецидивы в группе комбинированного лечения возникали при всех стадиях заболевания, при этом у 2 больных с I стадией заболевания. В литературе не найдено работ, в которых бы проводилась оценка корреляция возникновения рецидивов и стадии заболевания.

Была изучена также зависимость возникновения рецидивов от категории G первичной опухоли. У больных 1-й группы наиболее часто рецидивы возникали при низкой степени дифференцировки опухоли (G_3) — у 13 (59,1 %) пациентов. У 3 (10 %) из 4 пациентов группы комбинированного лечения была категория G_3 , у 1 (3,3 %) — категория G_2 . Наши данные несколько ниже результатов исследований, описанных в литературе [17].

Впервые были проанализированы размеры и форма роста первичных опухолей у больных с рецидивами. В 1-й группе у больных с рецидивами опухоли

Таблица 4. Влияние различных факторов на развитие рецидива (многофакторный анализ)

Фактор	Влияние различных факторов на рецидив (MFA.sta)				
Effect	SS	Degr. Of Freedom	MS	F	p
Intercept (свободный член)	1,44545	1	1,445451	6,559211	0,013012
Характер роста	0,48712	3	0,162373	0,73682	0,002426
Локализация	0,2586	3	0,086199	0,391159	0,759795
Категория G	2,26459	2	1,132296	5,138169	0,008768
Размеры	1,04078	4	0,260195	1,180722	0,328641
Операция	6,843441	3	2,281147	1,30354	0,874937
Характер роста + локализация + G + размеры опухоли	80,879	2	40,44	5,2234	0,007101
Еггог (ошибка)	73,00181	59	0,22037		

имели размеры от 1 до 3 см, во 2-й группе — до 2 см. Таким образом, размеры опухолей от 1 до 3 см оказывают влияние на последующее рецидивирование. Наиболее часто рецидивы возникали у больных с опухолями, имеющими язвенный и вертикальный (инвазивный) характеры роста: в 1-й группе — язвенная форма определена у 10 пациентов, инвазивная форма — у 7; во 2-й группе — язвенная форма была у 3 пациентов, инвазивная — у 1. Кроме того, в обеих группах рецидивы чаще развились при локализации первичной опухоли на головке: в 1-й группе — у 18 из 22 пациентов, во 2-й — у 1 из 4.

Мы также изучили длительность безрецидивного периода в обеих группах: она оказалась в 4 раза выше в группе комбинированного лечения ($71,3 \pm 13,4$ мес) по сравнению с больными группы оперативного лечения ($17 \pm 5,7$ мес).

По данным К.Н. Миленина [12], медиана продолжительности ремиссии при выполнении комбинированного лечения составляла 32,7–41 мес. Как в зарубежных, так и в отечественных источниках мы не обнаружили результатов анализа длительности ремиссии у больных после оперативного лечения, так как оценивали только частоту рецидивирования.

Безрецидивная выживаемость больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ была также выше в группе комбинированного лечения: 3-летняя выживаемость — 73 % против 55 %, 5-летняя — 43 % против 27 % в группе монотерапии ($p < 0,05$).

С помощью многофакторного дисперсионного анализа мы оценивали влияние различных факторов на развитие рецидивов (табл. 4).

Наряду с показателем Intercept ($p = 0,013$) значимое влияние на развитие рецидива имели: категория G

($p = 0,008$), характер роста ($p = 0,002$) и комбинация признаков: характер роста + локализация + категория G + размеры опухоли ($p = 0,007$). Объем первичного оперативного вмешательства не влиял на развитие рецидива ($p = 0,87$). Таким образом, данные факторы наиболее значимо влияют на рецидивирование РПЧ.

Выводы

- Выполнение ЛТ в послеоперационном периоде у больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ позволяет существенно расширить контингент больных, которым показаны органосохраняющие операции.

- Комбинированный метод лечения инвазивного РПЧ, включающий выполнение органосохраняющих операций в сочетании с адъювантной ЛТ, позволяет существенно снизить частоту рецидивов по сравнению только с хирургическим методом лечения (52,4 % против 13,3 %), увеличить длительность безрецидивного периода ($71,3 \pm 13,4$ мес против $17,0 \pm 5,7$ мес), улучшить показатели безрецидивной выживаемости (3-летняя — 73 % против 55 %, 5-летняя — 43 % против 27 %).

- Размеры, локализация, характер роста и дифференцировка опухоли влияют на вероятность возникновения рецидивов, что необходимо учитывать при планировании вида и объема органосохраняющих операций.

- Степень дифференцировки ткани опухоли повышает вероятность развития рецидивов: с уменьшением степени дифференцировки частота рецидивирования увеличивается.

- Адъювантная ЛТ в составе комбинированного лечения больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ не оказывает существенного влияния на развитие осложнений (10 % против 2,7 %).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mobilio G., Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *J Curr Opin Urol* 2001;11:299–304.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2000 году. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2002.
4. Micali G., Nasca M.R. Penile cancer. *J Am Acad Derm* 2006;54:369–91.
5. Каприн А.Д., Миленин К.Н. Комбинированное и комплексное лечение рака полового члена. Андрол и генитал хир 2005;3:21–5.
6. Sufrin G., Huber R. Bening and malignant lesions of the penis. *Adult and Ped Urol* 1991;2:1643–81.
7. Emerson R.E. et al. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Scand J Urol Neph* 2001;205:189–93.
8. Novara G., Galfano A., Marco V. et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(3):140–6.
9. Sarin R., Norman R., Steel G. et al. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;38(4):713–22.
10. Brkovic D., Kalble T., Dorsam J. et al. Surgical treatment of invasive penile cancer — the Heidelberg experience from 1968 to 1994. *J Eur Urol* 1997;31:339–42.
11. Delannes M., Malavaud B., Douchez J. et al. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:479–83.
12. Миленин К.Н. Сочетанная лучевая терапия при органосохраняющем лечении рака полового члена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
13. Malloy T.R., Wein A.J., Carpinello V.L. Carcinoma of penis treated with neodymium YAG laser. *J Urology* 1988;31(1):26–9.
14. McDougal W.S. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the historical grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urology* 1995;154:1364–6.
15. McLean M., Akl A.M., Warde P. et al. The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;25:623–8.
16. Mohs F.E., Snow S.N., Larson P.O. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992;19(2):291–304.
17. Волкова М.И. Выбор тактики лечения рака полового члена в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза. Материалы конференции «Опухоли половых органов у мужчин». Ч. III, Н. Новгород, 2007.