

УДК:616 – [616:66:006.6] (575.2) (04)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Д. Михайленко – соискатель

З.П. Камарли – докт. мед. наук, проф.

Э.К. Макимбетов – докт. мед. наук

Penile cancer is rare in most developed nations, including the developed countries, where the rate is less than 1 event per 100 000 men per year. Some studies associate human papillomavirus infection and penile cancer. Others suggest that male newborn circumcision promotes a decrease of penile cancer risk. At early diagnostics the penile cancer is highly curable, but for patients with late diagnostics are proposed new drugs, biological or surgical techniques.

Рак полового члена (РПЧ) является редкой формой злокачественных опухолей, особенно в развитых странах мира, включая США, где он встречается в 1 случае на 100 тыс. мужчин в год, или 0,4–0,6% от всех видов рака. Там ежегодно регистрируется около 1500 новых случаев РПЧ, составляя примерно 4% от всех опухолей мочеполового тракта мужчин. Обычно РПЧ встречается в возрасте 60 лет и старше. Однако в некоторых исследованиях показано, что РПЧ обнаружен в 22% случаев у мужчин моложе 40 лет и в 7% случаев – у мужчин моложе 30 лет. В некоторых странах, например в Парагвае, РПЧ составляет почти 50% всех опухолей половых органов! В Уганде у мужчин, не подвергшихся циркумцизии, РПЧ является наиболее частой формой злокачественных опухолей мочеполовой системы.

Некоторые изучения предполагают, что заболеваемость связана с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Доказательством этого являются данные о том, частота РПЧ за последние годы увеличивается у мужчин-гомосексуалистов, а также то обстоятельство, что у женщин, у которых сексуальными партнерами являются мужчины, имеющие рак полового члена, отмечается 3–8-кратный повышенный риск развития рака шейки матки [1–4]. Считают,

что ВПЧ имеет низкую концентрацию у мужчин, которые подверглись циркумцизии (относительный риск равен 0,37, с 95% доверительным интервалом ДИ=0,16–0,85) [5]. Есть несколько сообщений о том, что циркумцизия, проведенная у новорожденных, также уменьшает риск развития рака полового члена в последующей жизни [6, 7]. Используя литературные данные, Christakis и его коллеги установили, чтобы предотвратить один случай РПЧ необходимо выполнить 909 циркумцизий [8].

Также фактором риска РПЧ, по некоторым данным, являются больные, леченные по поводу псориаза. Возможным механизмом воздействия при этом является эффект препарата псорален и ультрафиолетового облучения. Немаловажную роль играет и отсутствие гигиены полового члена, поскольку сальные железы с их избыточной секрецией вызывают некроз и пролиферацию патологических клеток кожи пениса [12].

Учитывая, что пенис является уникальным органом, сочетающим в себе выполнение нескольких функций – экскреторной (выделение мочи) и репродуктивной (спермы), опухоль может поражать любые его отделы, начиная с кожи, заканчивая губчатыми веществ-

вами, уретрой, семенными железами и кавернозными телами. РПЧ часто поражает местные лимфоузлы, особенно паховые. Опухоль локализуется в 48% случаев в области головки члена, в 21% – в области крайней плоти, сочетанные поражения встречаются в 9% и в 6% случаев поражается коронарная уздечка. Редко поражается ствол члена – не более чем в 2% случаев.

Ранними симптомами РПЧ являются появление безболезненной язвы или язвенно-подобной ранки, особенно на коже головки, что создает ощущение ее отека. Любые подобные изменения кожи полового члена в виде волдырей, язв, опухолевидных образований, бородавок, покрасненных участков должны быть оценены специалистом онкологом. Надо помнить, что именно в начальных стадиях РПЧ полностью излечим. Однако 50% больных РПЧ обращается к специалистам лишь через год. Они длительно лечатся самостоятельно, используя различные кремы, мази и лосьоны, которые на первом этапе, на самом деле, могут иметь определенный лечебный эффект.

В диагностике важное значение придается цитологическим и гистологическим методам исследования. Ультразвуковые методы, компьютерная томография и ЯМР используются при распространении опухоли на область паха или таза.

При РПЧ, если диагностированы I–II стадии опухолевого процесса, выживаемость очень высокая. Она значительно уменьшается при III–IV стадиях опухоли. Поскольку в США и других развитых странах мира РПЧ встречается не так часто, клинические триалы или протоколы лечения распространены не совсем широко. Больные с III–IV стадией опухоли являются кандидатами для включения их в экспериментальные триалы с использованием новых лекарств, биологических веществ или новых хирургических протоколов с целью улучшения техники операций, а также для совершенствования профилактики локального рецидива и метастазов опухоли.

Выбор лечения зависит от размера, локализации инвазивности и стадии опухоли [9, 10].

Клеточная классификация

В целом все опухоли полового члена имеют чешуйчато-клеточный источник происхождения и часто их называют немеланомны-

ми новообразованиями кожи. Они включают следующие субтипы: верциформная карцинома; базалиоидная карцинома.

В дополнение также существует нейроэндокринная карцинома [11].

Стадирование

Стадия I – опухоль ограничена крайней плотью, не вовлекает ствол полового члена или кавернозные тела.

Стадия II – опухоль распространяется на кавернозные тела пениса, но не распространяется на лимфоузлы при клиническом обследовании.

Стадия III – клинически рак распространяется на региональные лимфоузлы паховой области. Исход лечения зависит от числа патологически вовлеченных лимфоузлов.

Стадия IV – стадия является истинно инвазивной формой рака с обширным поражением окружающих тканей. Процесс обычно неоперабельный с вовлечением неудаляемых лимфатических узлов и клетчатки в паховой области. Также в этой стадии могут быть отдаленные метастазы.

Американский координирующий комитет по раку предлагает также классификацию по TNM:

- T_x – первичная опухоль не определяется;
- T₀ – нет доказательств первичной опухоли;
- T in situ – неинвазивная карцинома;
- T₁ – опухоль ограничена субэпителиальной соединительной тканью;
- T₂ – опухоль поражает спонгиозную или кавернозную ткани;
- T₃ – опухоль вовлекает уретру или простату;
- T₄ – опухоль вовлекает другие соседние структуры;
- N₀: региональные метастазы отсутствуют;
- N₁: единичный поверхностный паховый лимфоузел;
- N₂: метастазы множественные односторонние или поверхностные, но двухсторонние паховые;
- N₃: метастазы в глубоких паховых или тазовых лимфоузлах, односторонние или двухсторонние;
- M_X: отдаленные метастазы определить невозможно;
- M₀: нет отдаленных метастазов;
- M₁: отдаленные метастазы.

Лечебные подходы

Существуют два лечебных подхода – это стандартный подход и подход, находящийся под клинической оценкой.

Лечение стадии I рака полового члена

Стандартный подход

T1, N0, M0 – это излечиваемая форма РПЧ:

– при поражении только крайней плоти адекватным методом лечения является широкое иссечение опухоли с циркумцизией;

– при карциноме *in situ*, а также при так называемой болезни Bowen's, или эритроплазии Queyrat, с вовлечением прилегающей кожи или без ее вовлечения, терапевтический подход включает местное лечение мазью флюороцил [12, 13]. Микроскопический контроль должен быть проведен хирургически, с помощью биопсии.

При инфильтрированных опухолях полового члена с вовлечением или без нее соседних участков кожи выбор лечебной тактики зависит от размера опухоли, степени инфильтрации, степени дифференцировки, деструкции нормальной ткани. Эквивалентный терапевтический подход включает ампутацию полового члена, облучение (близкофокусная лучевая терапия, брахитерапия). Микроскопический контроль, как обычно – хирургический.

Лечебный подход, находящийся под клинической оценкой.

Лазерная терапия предполагает хороший контроль с сохранением косметической и сексуальной функций. Использование криотерапии особенно эффективно при карциноме *in situ* [15, 16].

В результате высокой частоты микроскопического метастазирования в лимфатических узлах выборочная лимфодиссекция даже не вовлеченных ближайших лимфоузлов (негативных) с ампутацией полового члена должна быть показана только при низко дифференцированных опухолях. Надо помнить, рекомендуют клиницисты, что неоправданная лимфаденоэктомия может вызвать определенные патологические состояния, такие как воспаление раны, расхождение послеоперационной раны, некроз кожи, хронический отек и даже смертность. Эффект профилактической лимфаденоэктомии на выживаемость больных до

сих пор не установлен. Для этих причин существуют разные мнения [16, 17].

Лечение стадии II РПЧ

- T1N1M0
- T2N0M0
- T2N1M0

Стандартное лечение

Стадия II рака полового члена часто сопровождается ампутацией полового члена с локальным контролем. Ампутация может быть частичной, тотальной или радикальной, зависящей от степени распространенности ракового процесса. Лучевая терапия может быть альтернативой хирургическому методу при отказе больных от операции или противопоказаниях к нему.

Лечебные подходы, находящиеся под клиническим обследованием

При небольших поражениях полового члена возможно лазерное иссечение опухоли. Поскольку существует высокая частота микрометастазов в регионарных лимфоузлах, необходимо провести биопсию лимфоузлов. Далее, при низкодифференцированных опухолях показана лимфоадиоэктомия.

Стадия III РПЧ

- T1, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N0, M0
- T3, N1, M0
- T3, N2, M0

При этой стадии у больных РПЧ чаще и раньше возникает паховый лимфаденит, чем истинная раковая метастатическая лимфаденопатия. Если увеличенные паховые лимфоузлы существуют в течение 3 недель и более после проведения антибиотикотерапии по поводу воспалительной аденопатии, должна быть проведена двухсторонняя лимфаденоэктомия. Она также проводится при отсутствии отдаленных метастазов болезни.

Стандартный лечебный подход заключается в выполнении следующих процедур:

- 1) ампутация полового члена;
- 2) двухсторонняя паховая лимфаденоэктомия;
- 3) лучевая терапия паховой области, которая может быть альтернативой хирургической лимфодиссекции;
- 4) послеоперационное облучение может значительно уменьшить частоту местного рецидивирования.

Осложнения хирургического лечения включают в себя летальный исход (1–2%), инфекционные осложнения, рецидив опухоли (до 50% случаев), стеноз уретры, аномалии мочеиспускания, образование свищей, некроз тканей.

Лечебные подходы, находящиеся под клиническим наблюдением

Это использование клинических триалов с внедрением радиочувствительных или токсических веществ. Комбинация винкристина, блеомицина и метотрексата является эффективной как в качестве адьювантной, так и неoadьювантной терапии. Цисплатин (100 мг/м²) в качестве неoadьювантной химиотерапии в сочетании с 5-фторуоцилом также показал свою эффективность. Монохимиотерапия цисплатином в дозе 50 мг на м² оказалась не эффективной [17–20].

Стадия IV

- T4, любая N, M0
- Любая T, N3, M0
- Любая T, любая N, M1

В настоящее время не существует стандартного лечения для больных с IV стадией рака полового члена. Лечение обычно паллиативное, которое можно провести хирургическим или лучевым методом.

Хирургический метод при этом заключается в максимально возможном удалении опухоли даже с целью профилактики некроза, инфицирования и кровотечения. Может быть проведена паллиативная лучевая терапия региональных лимфоузлов или чаще по поводу костных метастазов.

Лечебные подходы, находящиеся под клинической оценкой

Клинические триалы в сочетании с паллиативными методами лечения включают использование химиотерапии с химиопрепаратами, показавшими эффективность при РПЧ: Винкристин, цисплатин, метотрексат и блеомицин. Эти комбинации могут быть эффективны в качестве адьювантного и неoadьювантного лечения [17, 21, 22].

Местный рецидив рака полового члена должен подвергнуться оперативному или лучевому методу лечения. Обычно первичное лечение больных РПЧ без операции заключается в проведении только лучевой терапии. При таком рецидиве естественно показана ам-

путация полового члена, далее – сочетанная химиолучевая терапия.

Литература

1. Del Mistro A., Chieco Bianchi L. HPV-related neoplasias in HIV-infected individuals // *Eur J Cancer*. – 2001. – V. 37 (10). – P. 1227–1235.
2. Griffiths T.R., Mellon J.K. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer // *BJU Int*. – 1999. – V. 84 (5). – P. 579–586.
3. Poblet E., Alfaro L., Fernander-Segoviano P. et al. Human papillomavirus-associated penile squamous cell carcinoma in HIV-positive patients // *Am J Surg Pathol*. – 1999. – V. 23 (9). – P. 1119–1123.
4. Frisch M., van den Brule A.J., Jiwa N.M. et al. HPV-16-positive anal and penile carcinomas in a young man-anogenital 'field effect' in the immunosuppressed male? // *Scand J Infect Dis*. – 1996. – V. 28 (6). – P. 629–632.
5. Castellsagué X., Bosch F.X., Muñoz N. et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. // *N Engl J Med*. – 2002. – V. 346 (15). – P. 1105–1112.
6. Schoen E.J., Oehrli M., Colby C. et al. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer // *Pediatrics*. – 2000. – V. 105 (3). – P. 36.
7. Christakis D.A., Harvey E., Zerr D.M. et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision // *Pediatrics*. – V. 105 (1 Pt 3). – P. 246–249.
8. Herr H.H., Dalbagni G., Bajorin D.F. Cancer of the urethra and penis / In: DeVita V.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A., eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 1480–1490.
9. Harty J.I., Catalona W.J. Carcinoma of the penis / In: Javadpour N. ed.: *Principles and Management of Urologic Cancer*. 2nd ed. – Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1983. – P. 581–597.
10. Theodorescu D., Russo P., Zhang Z.F. et al. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes // *J Urol*. – 1996. – V. 155 (5). – P. 1626–1631.
11. Lindegaard J.C., Nielsen O.S., Lundbeck F.A. et al. A retrospective analysis of 82 cases of cancer

- of the penis // *Br J Urol.* – 1996. – V. 77 (6). – P. 883–890.
12. *Lynch D.F., Pettaway C.A.* Tumors of the penis / In: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D., et al., eds.: *Campbell's Urology*. 8th ed. – Philadelphia: Saunders, 2002. – P. 2945–2947.
 13. *Fisher H.A., Barada J.H., Horton J. et al.* Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. [Abstract] *J Urol* 143(4 Suppl): A-653, 352A, 1990.
 14. *Pizzocaro G., Piva L.* Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis // *Acta Oncol* 27 (6b). – 1988. – P. 823–824.
 15. *Ornellas A.A., Seixas A.L., Marota A. et al.* Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases // *J Urol.* – 1994. – V. 151 (5). – P. 1244–1249.
 16. *Young M.J., Reda D.J., Waters W.B.* Penile carcinoma: a twenty-five-year experience // *Urology.* – 1991. – V. 38 (6). – P. 529–532.
 17. *Pizzocaro G., Piva L.* Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis // *Acta Oncol.* – 1988. – V. 27 (6b). – P. 823–824.
 18. *Ahmed T., Sklaroff R., Yagoda A.* Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer // *J Urol.* – 1984. – V. 132 (3). – P. 465–468.
 19. *Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella A. et al.* Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract // *J Urol.* – 1991. – V. 146 (5). – P. 1284–1287.
 20. *Fisher H.A., Barada J.H., Horton J. et al.* Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis // *J Urol.* – 1999. – V. 143 (4 Suppl). – P. 653, 352A.
 21. *Hussein A.M., Benedetto P., Sridhar K.S.* Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas // *Cancer.* – 1990. – V. 65 (3). – P. 433–438.