



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
рака полового члена**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Волкова М.И., Матвеев В.Б., Носов Д.А., Ткачев С.И.**

Эпидемиология

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].

Этиология и патогенез

Развитию рака полового члена способствуют фимоз, расстройства 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].

Классификация

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 опухолей 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 рака полового члена: поверхностный, узловой и веррукозный [3].

Классификация TNM (2009) [4]

Клиническая классификация TNM

T – первичная опухоль

T_x – первичная опухоль не может быть оценена

T₀ – нет признаков первичной опухоли

T_{is} – *carcinoma in situ*

T_a – неинвазивная веррукозная карцинома без деструктивной инвазии

T₁ – опухоль, инвазирующая субэпителиальную соединительную ткань

T_{1a} – без лимфоваскулярной инвазии, хорошо/умеренно дифференцированная (T1G1-2)

T_{1b} – с лимфоваскулярной инвазией, низко- или недифференцированная (T1G3-4)

T₂ – опухоль, инвазирующая спонгиозное и/или кавернозные тела

T₃ – опухоль, инвазирующая уретру

T₄ – опухоль, инвазирующая другие соседние структуры

N – регионарные лимфоузлы

N_x – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N₀ – нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых лимфоузлов

N₁ – подвижный пальпируемый увеличенный паховый лимфоузел с одной стороны

N₂ – подвижные пальпируемые множественные или двухсторонние паховые лимфоузлы

N₃ – фиксированные паховые или увеличенные тазовые лимфоузлы с одной/обеих сторон

M – отдаленные метастазы

M₀ – нет отдаленных метастазов

M₁ – отдаленные метастазы

Патологическая классификация TNM

pT – первичная опухоль

Категория pT соответствует категории cT

pN – регионарные лимфоузлы

Категория pN основывается на данных биопсии или хирургического удаления лимфоузлов

pN_x - регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

pN₀ – нет метастазов в регионарные лимфоузлы

pN₁ – внутриузловой метастаз в один паховый лимфоузел

pN₂ – множественные/двухсторонние метастазы в паховые лимфоузлы

pN₃ – метастазы в тазовый/тазовые лимфоузлы с одной или двух сторон; экстранодальное распространение метастазов в паховые лимфоузлы

pM – отдаленные метастазы

pM₀ – нет отдаленных метастазов

pM₁ – отдаленные метастазы

G – гистопатологическая степень дифференцировки

G_x - степень дифференцировки не может быть оценена
G₁ – хорошо дифференцированная
G₂ – умеренно дифференцированная
G₃₋₄ – плохо дифференцированная/недифференцированная

Рост и метастазирование

Первичная опухоль чаще всего локализуется на головке полового члена (48%) и крайней плоти (21%), реже поражается тело органа. 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].

Клинические признаки и симптомы

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 могут 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.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

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 анаплазии 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 УЗИ и/или МРТ.

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. У 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. КТ и МРТ позволяют оценить категорию N у пациентов с увеличенными лимфоузлами, однако не играют роли в раннем выявлении регионарных метастазов. Роль ПЭТ 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.

Лечение

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, табл. [3; 7; 8].

Таблица 1

Принципы лечения первичной опухоли при раке полового члена.

Первичная опухоль		УД	УР
Tis, Ta, T _{1a} (G ₁ ,G ₂)	Органосохраняющее лечение: <ul style="list-style-type: none"> • 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
T _{1b} (G ₃) и T ₂ (опухоль головки)	Удаление головки с/без реконструкции Лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия)	2b	B
T ₂ (инвазия спонгиозного/кавернозных тел)	Резекция полового члена Лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия) с/без конкурентной химиотерапии	2b	B
T ₃ , 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	2b	B

	При невозможности радикального удаления опухоли – неоадьювантная химиотерапия + хирургическое лечение при эффективности лечения Дистанционная лучевая терапия		
--	--	--	--

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].

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 (табл. 2) [].

Таблица 2

Показания к паховой и тазовой лимфаденэктомии при раке полового члена.

Регионарные лимфоузлы	Лечебная тактика	УД	УР
Паховые лимфоузлы не пальпируются	Tis, TaG ₁ , T ₁ G ₁ : наблюдение	2a	B
	>T ₁ G ₂ : 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	Тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ	2a	B

пальпируются	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)		
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 лимфаденэктомии 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

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

Больным с неоперабельными первичными опухолями T₄, 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.

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, которая увеличивает отдаленную выживаемость до 69% [10].

При появлении отдаленных метастазов возможна попытка проведения химиотерапии или паллиативного лечения, что определяется соматическим статусом пациента.

В первой линии терапии рекомендуется использовать режим ТР. Альтернативой может служить комбинация цисплатина и 5-фторурацила, эффективная у некоторых пациентов; однако токсичность может потребовать коррекции доз (таблица). Химиотерапия, основанная на блеомицине, при раке полового члена не должна использоваться в связи с высокой токсичностью. 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 [11-15].

Таблица

Режимы химиотерапии, рекомендованные для лечения рака полового члена

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 Митомицин С Митомицин С, 5-фторурацил Капецитабин			

Прогноз

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 [8] являются местные осложнения опухолевого процесса (инфекция, кровотечение).

Литература

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001;11(3):299-304.
2. 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.
3. Pizzocaro G., Algaba F., Solsona E., et al. Guidelines on Penile Cancer. EAU 2012. pp.20-21.
4. Sobin, L H; Gospodarowicz, M K (Mary K); Wittekind, Ch (Christian); International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. 2009.
5. 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.
6. 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.
7. Матвеев Б.П., Халафьян Э.А., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака полового члена.// Урология. 2004. - № 2. – стр. 26-30.
8. 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.
9. NCCN Guidelines Version 1.2013 Penile Cancer.// http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
10. Horenblas S. Neo-adjuvant and adjuvant treatment in penile squamous cell carcinoma. *Acta Urol Belg* 1996;64(2):99-101.
11. Pizzocaro, G., Nicolai, N. and Milani, A. (2009) Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 55: 546–551.
12. Pagliaro, L.C., Williams, D.L., Daliani, D., et al. (2010) Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 28: 3851–3857.
13. Pizzocaro, G., Piva, L., Bandieramonte, G. and Tana, S. (1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 32: 5–15.
14. 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.
15. 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.