

Ю.Ю. Куранов
В.С. Сакало
В.В. Мрачковский
А.В. Кондратенко
А.В. Сакало
Г.П. Олійниченко

ГУ «Институт урологии
АМН Украины»

Киевская городская
онкологическая больница,
Киев, Украина

Ключевые слова: рак полового
члена, факторы прогноза,
тактика лечения.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Проанализировано влияние клинических и морфологических особенностей заболевания на продолжительность жизни больных (120) раком полового члена. Оценена их значимость как факторов оптимизации выбора лечебной тактики. Сделан вывод, что прогностически неблагоприятными являются размер опухоли > 2 см, эндифитная форма роста, степень анаплазии G_{3-4} , наличие регионарных метастазов, отсутствие или низкий уровень ответа на проведенное лечение. Перечисленные факторы следует учитывать также и при выборе лечебной тактики.

ВВЕДЕНИЕ

Выбор лечебных мероприятий у больных раком полового члена (РПЧ) остается актуальной проблемой, что обусловлено редкой выявляемостью, небольшим количеством наблюдений, значительной агрессивностью заболевания.

Цель исследования — изучение влияния на продолжительность жизни больных РПЧ клинических и морфологических прогностических факторов, а также возможности их использования в выборе лечебной тактики.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике онкоурологии Института урологии АМН Украины на базе Киевской городской онкологической больницы наблюдали 120 больных РПЧ. Возраст больных — от 34 до 93 лет, в среднем — 56,4 года. Предопухольные поражения кожи полового члена (ПЧ) в анамнезе отмечены у 29 (24,17%) человек. Наличие фимоза сопровождало заболевание в 54 (45,0%) случаях. От появления жалоб до обращения к врачу проходило от 0,5 до 16 мес, в среднем — 4,6 мес.

Диагноз РПЧ устанавливали на основании данных осмотра, цитологической и гистологической верификации. Стадию заболевания определяли при помощи данных сонографии и компьютерной томографии органов малого таза, паховых, подвздошных, забрюшинных лимфоузлов (ЛУ), печени и рентгенографии органов грудной полости.

Первичную опухоль выявляли на внутреннем листке крайней плоти у 21 (17,5%), на головке ПЧ — у 89 (74,2%), на теле ПЧ — у 10 (8,3%) больных. Размер первичного очага < 2 см был у 25 (20,8%), 2–4 см — у 57 (47,5%), > 4 см — у 38 (31,7%) больных. По критерию Т установлено: T_{is} — у 2 (1,7%), T_1 — у 21 (17,5%), T_2 — у 68 (56,7%), T_3 — у 26 (21,6%), T_4 — у 3 (2,5%) пациентов.

Метастазы в регионарных ЛУ не выявлены (N_0) у 85 (70,8%), выявлены (N_+) у 35 (29,2%), из ко-

торых N_1 — у 24 (68,6%), N_2 — у 9 (25,7%), N_3 — у 2 (5,7%) человек. Поражение паховых ЛУ с одной стороны диагностировано у 21 (60,0%), с обеих сторон — у 12 (34,3%) больных. Метастатические изменения в подвздошных ЛУ выявлены у 2 (5,7%) пациентов. Средний диаметр измененных паховых ЛУ составил 2,5 см (от 0,5 до 12 см), подвздошных — 2,25 см (от 0,5 до 4 см).

У всех больных гистологически установлен плоскоклеточный рак: ороговевающий — у 117 (97,5%) и неороговевающий — у 3 (2,5%) больных. Степень G_1 выявлена у 19 (15,8%), G_2 — у 63 (52,5%), G_{3-4} — у 38 (31,7%) пациентов.

По характеру проведенного лечения больные распределены на группы: только хирургическое — 28 (23,3%), хирургическое в сочетании с химиотерапией (ХТ) — 33 (27,5%), хирургическое с лучевой терапией (ЛТ) — 39 (32,5%), комбинированное (хирургическое + ХТ + ЛТ) — 20 (16,7%) больных. Хирургическое лечение у перечисленных пациентов включало: иссечение крайней плоти с резекцией головки — 41, частичная ампутация головки — 43, полная ампутация — 36 больных. Паховая лимфаденэктомия (ЛАЭ) выполнена у 52 пациентов, из них двусторонняя ЛАЭ — у 22 и модифицированная ЛАЭ — у 32 больных. Индукционная ХТ включала 3–4 курса цисплатина и флуороурацила.

Результаты лечения оценивали согласно рекомендациям ВОЗ. Продолжительность жизни определяли с первого дня лечения до последнего дня наблюдения или смерти. Степень достоверности полученных данных оценивали по критерию χ^2 , достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$). Продолжительность жизни вычисляли по методу Kaplan — Meier.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Специфическая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость больных, составила 95,0; 85,0; 71,7% соответственно. В настоящий момент практически здоровы 74 пациента (61,7%). С относительно неблагопри-

ятым прогнозом на начало лечения пребывало 21 человек (28,8%), в том числе с метастазами в регионарных ЛУ — 10 (13,5%), с инвазивной формой РПЧ — 11 (14,9%).

У 18 (24,3%) пациентов с полной клинической ремиссией от 3 до 18 мес (в среднем — 8 мес) отмечали прогрессирование заболевания. Рецидив опухоли наблюдали у 4 (5,4%), метастазирование в подвздошные ЛУ — у 14 (18,9%) больных. Из 120 наблюдаемых больных неудовлетворительный результат лечения установлен у 46 (38,3%). Из них неблагоприятный прогноз в начале лечения отмечен у 26 (56,5%) человек. У этих больных выявлена или инвазивная форма опухоли, или регионарные или отдаленные метастазы. Частичный эффект от лечения диагностировали у 32 (69,6%), прогрессирование — у 14 (30,4%) пациентов.

5-летняя выживаемость в группе больных в возрасте моложе 40 лет и среднего возраста (57,1 и 63,4% соответственно) ниже по сравнению с пациентами старшего возраста (88,1%), хотя разница оказалась недостоверной ($\chi^2 = 0,5$; $p > 1,8$). 5-летняя выживаемость больных с поражением крайней плоти была недостоверно выше, чем у пациентов с новообразованием, располагавшимся на головке и теле ПЧ (95,2; 65,2 и 80,0% соответственно; $\chi^2 = 2,8$; $p < 1,2$). Отмечено уменьшение продолжительности жизни при увеличении размеров опухоли. 5-летняя выживаемость больных с первичным новообразованием < 2 см в диаметре и от 2 до 4 см была недостоверно больше, чем при диаметре опухоли > 4 см — 88,0 и 75,4% соответственно ($\chi^2 = 2,4$; $p < 1,4$).

Отмечено уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения распространенности процесса Т: 5-летняя выживаемость больных с $T_{is}-T_1$ составила 100%, с T_2 — 70,6%, с T_{3-4} — 51,7% ($\chi^2 = 7,3$; $p < 0,03$). Наличие метастазов в регионарных ЛУ достоверно уменьшало продолжительность жизни: показатель 5-летней выживаемости у пациентов без поражения ЛУ был выше (81,2%), чем у больных с регионарными метастазами (48,6%) ($\chi^2 = 8,2$; $p < 0,03$).

5-летняя выживаемость также зависела от проведения органосохраняющего или органоуносящего лечения. Из 41 (34,2%) пациента, которым было проведено органосохраняющее лечение, 5 лет прожили 37 (90,2%) человек. Необходимо отметить, что органосохраняющее лечение проводили больным с заведомо меньшей стадией заболевания и более оптимистичным прогнозом. Удаление органа выполнено у 79 (65,83%) больных, из них прожили 5 лет 49 (62,0%) человек ($\chi^2 = 8,96$; $p < 0,05$).

Несомненно одним из важнейших определяющих 5-летней выживаемости является эффект от проводимого лечения. Полный эффект отмечали у 74 (61,7%) человек. Все больные прожили 5 лет и более. Стабилизацию отмечали у 32 (26,7%), из них 5 лет прожили 12 (33,3%) ($\chi^2 = 27,7$; $p < 0,001$). Прогрессирование заболевания наблюдали у 16 (11,7%) человек. Все эти больные умерли до 5 лет.

Из 50 (41,7%) пациентов, у которых во время лечения и наблюдения выявлен местный рецидив или метастазирование опухоли в регионарные ЛУ и которые потребовали продолжения лечения, 5 лет прожили только 12 (24,0%) человек. В случае отсутствия прогрессирования заболевания (56 человек (46,5%)) 5 лет прожили все больные.

Экзофитная форма роста РПЧ являлась прогностически более благоприятной: 5-летняя выживаемость у этих больных составила 80,3%, тогда как при эндофитной форме — 53,9%.

Разница в 5-летней выживаемости у больных с высокой степенью дифференцировки практически отсутствовала: при G_1 — 78,0, G_2 — 77,8%; в то же время выживаемость снижалась у пациентов с G_{3-4} — до 57,9%. Выживаемость больных в зависимости от прогностических факторов представлена в таблице.

Таблица
5-летняя выживаемость больных РПЧ в зависимости от возраста, характеристики опухоли и эффективности лечения

Прогностический фактор	Частота фактора		5-летняя выживаемость с данным фактором		p для данного фактора
	абс.	%	абс.	% ± m	
Возраст:					
младше 40 лет	7	5,83	4	57,14 ± 4,9	> 1,8
40–65	71	59,17	45	63,38 ± 4,8	
старше 65 лет	42	35,0	37	88,09 ± 3,2	
Локализация опухоли:					
крайняя плоть	21	17,5	20	95,24 ± 2,1	< 1,2
головка	89	74,17	58	65,17 ± 4,8	
тело ПЧ	10	8,33	8	80,0 ± 4,0	
Диаметр опухоли:					
< 2 см	25	20,83	22	88,0 ± 3,2	< 1,4
2–4 см	57	47,5	43	75,43 ± 4,3	
> 4 см	38	31,67	21	55,26 ± 5,0	
Форма роста опухоли:					
экзофитная	81	67,5	65	80,25 ± 4,0	< 0,03
эндофитная	39	32,5	21	53,85 ± 5,0	
Категория Т:					
$T_{is}-T_1$	23	19,16	23	100,00 ± 0,0	< 0,03
T_2	68	56,67	48	70,59 ± 4,6	
T_{3-4}	29	24,17	15	51,72 ± 5,0	
Степень анаплазии:					
G_1	19	15,83	15	78,95 ± 4,1	< 0,03
G_2	63	52,50	49	77,78 ± 4,1	
G_{3-4}	38	31,67	22	57,89 ± 5,0	
Регионарные метастазы:					
N_0	85	70,84	69	81,18 ± 4,0	< 0,03
N_+	35	29,16	17	48,57 ± 5,0	
Категория N:					
N_1	24	68,57	11	45,83 ± 5,0	< 0,03
N_2	9	25,71	6	66,67 ± 4,7	
N_3	2	5,72	0	0	
Вид лечения:					
органосохраняющее	41	34,17	37	90,19 ± 5,0	< 0,05
органоуносящее	79	65,83	49	62,03 ± 4,9	
Эффект лечения:					
полный	74	61,67	74	100,00 ± 0,0	< 0,05
частичный	32	26,67	12	33,34 ± 4,7	
отсутствие эффекта	16	11,66	0	0	
Рецидив, метастазы:					
был	50	41,67	12	24,0 ± 4,3	< 0,03
нет	56	46,47	56	100,0 ± 0,0	

Как видно из таблицы, достоверными прогностическими факторами, влияющими на выживаемость

мость, являются размер опухоли, форма роста, степень анаплазии, наличие метастазов в регионарных ЛУ и эффект от проводимого лечения. Адекватное лечение позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов даже у пациентов с местно-распространенными формами заболевания.

Следует отметить, что с целью выявления признаков, влияющих на выживаемость больных РПЧ, проводили многочисленные исследования [3, 7–10]. Наличие регионарных метастазов при РПЧ несомненно является одним из наиболее неблагоприятных факторов прогноза. Так, опухолевое поражение ЛУ снижает 5-летнюю выживаемость с 53–100% до 20–86% [1, 4]. Показано достоверное влияние стадии Т на продолжительность жизни [1, 3, 4, 10]. В ряде работ 5-летняя выживаемость больных в стадии Т₁ составила 83,3%, Т₂ — 60,4%, Т₃ — 39,5% [7].

Согласно данным литературы степень анаплазии опухоли существенно влияла на продолжительность жизни. Так, 5-летняя выживаемость при 1 степени гистопатологической дифференцировки составила 90,3%, при 2 — 58,6%, при 3 — 16,7% [1, 6]. 5-летняя выживаемость при экзофитных образованиях достоверно выше, чем при эндофитных (96,2 и 58,6% соответственно) [7].

По данным F. Algaba размер первичной опухоли > 4 см ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [2]. Молодой возраст до 30 лет является неблагоприятным фактором прогноза при РПЧ [1, 2, 9].

Среди больных, подвергшихся органосохраняющему лечению, достоверно более высокая выживаемость была зарегистрирована у пациентов, которым была удалена первичная опухоль [7]. Отдаленная выживаемость больных, получавших ХТ, была выше, чем в группе пациентов, которым ХТ не проводили (93,3 и 82,5% соответственно) [8]. Другими благоприятными факторами прогноза при РПЧ являются полный эффект от лечения и отсутствие рецидива заболевания [1].

Согласно данным наших исследований важно сочетание приведенных выше факторов. Например, сочетание стадии Т и степени анаплазии может позволить достаточно точно предсказать наличие поражения регионарных ЛУ [1, 4]. Больных РПЧ предлагают разделять на группы низкого (Т₁G₁), умеренного (Т₁G₂₋₃, Т₂G₁) и высокого (Т₂₋₃G₂₋₃) риска. Частота наличия метастазов в регионарных ЛУ в данных когортах составляет 0; 33 и 83% соответственно [9]. Проводят исследования по использованию молекулярных маркеров в качестве прогностических факторов. Однако достоверных результатов пока не найдено [5].

ВЫВОДЫ

1. При выборе лечебной тактики у больных РПЧ необходимо учитывать факторы прогноза и их сочетание.

2. У больных РПЧ достоверными прогностическими факторами, наличие которых ухудшает про-

гноз, являются размер опухоли, форма роста, степень анаплазии, наличие метастазов в регионарных ЛУ и эффект от проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халафьян ЭА, Волкова МН, Гурарий ЛЛ и др. Факторы прогноза при раке полового члена. Москва: Онкоурология 2005; 3: 56–9.
2. Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro-Luigi Piva G, et al. EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 2002; 42 (3): 199–203.
3. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994; 151 (5): 1239–43.
4. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996; 156: 1637.
5. Morgenstern NJ, Slaton JW, Levy DA, et al. Vascular invasion and tumor stage are independent prognosticators of lymph node (LN) metastasis in squamous penile cancer (SPC). J Urol 1999; 161: 608, 158.
6. Puras-Baez, Rivera-Herrera J. Invasive carcinoma of the penis: management and prognosis. Urologic oncology / Ed: JE Oesterling, HP Pichie / USA: WB Saunders Company, 1997: 604–17.
7. Sarin R, Norman AR, Steel GG, et al. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38 (4): 713–22.
8. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monometric study with a conservative policy. Ann Oncol 1997; 9: 1089–98.
9. Solsona E, Jborra J, Ricos JV, et al. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph metastases. Eur Urol 1992; 22: 115–8.
10. Villavicencio H, Rubio J, Regalado R, et al. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. Eur Urol 1997; 32: 442.

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH PENILE CANCER AND THEIR ROLE IN CHOOSING THE TREATMENT TACTICS

Y. Y. Kuranov, V. S. Sakalo, V. V. Mrachkovsky,
A. V. Kondratenko, A. V. Sakalo, G. P. Oliynichenko

Summary. *The impact of clinical and morphological specifics on the life expectancy of patients with penile cancer (120) was analyzed. They were evaluated in terms of their value as optimization factors in treatment tactics. It is concluded that the prognosis is unfavorable in the presence of the following factors: tumor size > 2 cm, endophytic form, anaplasia of grades 3–4, regional metastases, lacking or low response to treatment. The above-mentioned factors should be taken into account in choosing the treatment tactics.*

Key Words: penile cancer, prognostic factors, treatment tactics.

Адрес для переписки:

Сакало В.С.
04053, Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9А
ГУ «Институт урологии АМН Украины»