

К. Джианнакопулос  
К. Чаралабопулос  
А. Батистату  
А. Каракоста  
Д. Стагикас  
Н. Софикитис

Университет Янины, Янина,  
Греция

**Ключевые слова:**  
плоскоклеточная карцинома,  
пенис, лимфаденэктомия.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С КАРЦИНОМОЙ ПЕНИСА

**Резюме.** Проанализирована роль лимфаденэктомии (ЛАЭ) у пациентов с плоскоклеточной карциномой пениса. Поскольку обсуждаемые в литературе данные имеют противоречивый характер, тазовую ЛАЭ на сегодня широко не используют. Отмечено, что после определения стадии заболевания в большинстве случаев применяют химиотерапию, а не оперативное удаление пораженных метастазами лимфатических узлов.

Наличие метастазов в лимфоузлах (ЛУ) — неблагоприятный прогностический фактор для больных с плоскоклеточной карциномой пениса (ПКП). Медицинский осмотр и другие методы обследования являются зачастую недостаточными для определения наличия метастазов в паховых ЛУ. У 10–20% больных с ПКП с клинически негативными паховыми ЛУ выявляют скрытые микрометастазы [1–4]. Удаление сторожевых ЛУ, выявленных с помощью динамической лимфосцинтиграфии, не исключает получения ложноотрицательных результатов и требует прохождения тщательного повторного обследования пациентами с клинически негативными ЛУ [2, 5–8]. В настоящее время единственно возможной процедурой для ранней диагностики микрометастазов у больных с ПКП является проведение радикальной паховой лимфаденэктомии (ЛАЭ). Эта процедура имеет неоспоримые терапевтические преимущества, что подтверждается значительным повышением выживаемости больных, которым была проведена радикальная паховая ЛАЭ, по сравнению с теми, которым ЛАЭ проводили после появления метастазов [4, 9–16]. Применение ранней ЛАЭ способствует продлению жизни до 5 лет у больных с микрометастазами в паховых ЛУ, как и у больных с гистологически негативными паховыми ЛУ. Последние данные литературы свидетельствуют о 60–100% 5-летней выживаемости при применении ранней ЛАЭ по сравнению с 8–38% — при применении отсроченной ЛАЭ [1, 3, 9–12, 17].

Главное ограничение ранней паховой ЛАЭ для больных с ПКП — высокий риск возникновения осложнений после хирургического вмешательства без каких-либо клинических преимуществ. Последние данные свидетельствуют о том, что примерно у 50% (24–87%) больных выявляют серьезные послеоперационные осложнения, основные причины которых инфицирование ран в 3–70% (в среднем — 26%) случаев, некроз и раневое растрескивание в 8–54% (41%), кистозная лимфангиома в 9–70% (21%) и умеренно-острая лимфоэдема в 27–100% (55%) [1, 9, 12, 18–20]. Смертность при этом не превышала 3% [1, 9]. Для уменьшения количества случаев клинически негативных ЛУ (пациенты, нуждающиеся

в профилактической паховой ЛАЭ) должны быть сформированы подгруппы с различным потенциальным риском клинически негативных метастазов. Патоморфологическое и гистологическое определения стадии и степени дифференцировки опухоли являются основными патологическими показателями, используемыми для диагностики метастазирования в паховые ЛУ [9, 11–15, 21–25].

Частота возникновения положительных ЛУ у больных с ПКП, инвазирующей в субэпителиальную соединительную ткань, составляет от 5 до 11% случаев. И наоборот, когда ПКП инфильтрует ткань выпрямляющей мышцы, губчатое тело или уретру, частота повышается до 60–75% [2, 12, 17, 19, 26–28]. Вероятность появления метастазов в ЛУ у больных с ПКП при G1 существенно ниже, чем при G2-3. Частота появления позитивных паховых ЛУ при G1 составляет 4–24%, при G2 — 46–79% и при G3 — 82–100%. Комплексное использование патоморфологического и гистологического типирования может быть эффективным для предотвращения распространения метастазов по паховым ЛУ [1–3, 9, 10, 18]. E. Solsona и соавторы [28] в 1992 г. на основе рутинного типирования неоплазии определили три категории риска: группа низкого включает пациентов с опухолями T1G1, умеренного — с опухолями T1G2-3 и T2G1, высокого — с опухолями T2-3 G2-3. Результаты исследования J.M. Rippenrot и соавторов [10] свидетельствуют, что уровень метастазирования в ЛУ после ранней ЛАЭ составил 0,33 и 83% для указанных выше групп. На основе приведенных клинических данных сделали вывод, что ранняя паховая ЛАЭ у больных с ПКП с клинически негативными ЛУ является обязательной процедурой для группы высокого риска и необязательна для группы низкого. Тем не менее в группе умеренного риска при проведении ЛАЭ отсутствует терапевтический эффект у 67% больных с pN0-стадией ПКП. Поэтому некоторые авторы проанализировали возможность использования при дополнительной диагностике других гистологических факторов: особенности роста опухоли, наличие лимфатического и венозного эмболизма, моноцитарной и эозинофильной инфильтрации, кариотипического анализа, степени дифференцировки опухоли, пloid-

ности ДНК и инфицированности вирусом папилломатоза человека (ВПЧ) [2, 9, 21, 29, 30].

При вертикальнорастущей ПКП (в соответствии с классификацией Cubilla) выявляют более высокую частоту вовлечения в процесс паховых ЛУ по сравнению с горизонтальнорастущей опухолью [31]. Данные, опубликованные группой Fundacion Puigvert в 1997 г., свидетельствуют, что уровень позитивных ЛУ составлял 35% в группе с горизонтальнорастущими опухолями и 100% — в группе с вертикальнорастущими ПКП [24]. Таким образом вертикальный рост опухоли может быть выбран новой гистопатологической характеристикой, указывающей на необходимость применения ранней паховой ЛАЭ. Значимость лимфатического и венозного эмболизма как диагностического показателя вовлеченности ЛУ была предложена V. Ficarra и соавторами [30], которые выявили наличие метастазов в ЛУ у 63,5% больных с лимфатическим эмболизмом и у 30,6% — где этот гистопатологический фактор отсутствовал. В случае венозного эмболизма эти показатели составили 77,8 и 44% соответственно [7, 9, 24]. Последующие исследования подтвердили значение сосудистой инвазии для распространения метастазов по ЛУ [12, 18, 30]. Недавно J.W. Slaton и соавторы выделили этот признак как возможно специфический для больных с pT2 ПКП относительно вовлечения ЛУ в процесс метастазирования [17]. Согласно результатам их исследований примерно 25% опухолей pT2 без васкулярной инвазии метастазировали в ЛУ. При этом у пациентов, у которых в подгруппе выявляли прорастание сосудов в тело опухоли, уровень метастазирования в ЛУ повышался до 71%. Эозинофильная и моноцитная инфильтрация может быть проявлением воспалительного процесса, возникшего в организме для борьбы со злокачественным ростом и предупреждения распространения опухоли [17]. Следует отметить, что в 1996 г. A. Lopes и соавторы [32] подчеркивали важную диагностическую роль этих гистологических факторов при статистическом анализе, этот спорный вопрос еще активно обсуждается. Другим диагностически значимым параметром, изученным сравнительно недавно, является уровень дифференцировки опухоли. Принимая эти сведения во внимание и применив одно- и мультифакторный статистический анализ, C. Pettaway и соавторы [33] установили 50% порог для возможности выявления метастазов в паховых ЛУ. В группе пациентов со значениями ниже этого порога частота метастазирования составила 15 против 61% у больных со значениями выше порогового уровня. Пloidность опухолевых клеток, возможное присутствие последовательностей вирусов папилломы человека (ВПЧ) в геноме опухолевых клеток не являются важными показателями риска вовлечения ЛУ в метастазирование. У больных с ВПЧ<sup>+</sup>-опухольями вероятность возникновения паховых метастазов практически та же, что и у больных с ВПЧ<sup>-</sup>-опухольями [33, 34]. На основании данных литературы и Рекомендации Европейс-

кой ассоциации урологов считают профилактическую раннюю паховую ЛАЭ обязательной процедурой для всех больных с низкой дифференцированной ПКП (G3) стадии T2-3. Больным со стадией Ta-T1 и степенью дифференцировки G1-2 необходимо тщательное онкологическое наблюдение.

Другим аспектом, иногда обсуждаемым в литературе, является необходимость проведения билатеральной ЛАЭ. Крайняя плоть, головка полового члена и лимфатические сосуды у корня члена могут дренировать поверхностные ЛУ с обеих сторон тела [7, 30, 35]. Более того, для пациентов с высоким риском двусторонних микрометастазов и невозможностью определения стороны локализации скрытых микрометастазов абсолютно необходимо проведение билатеральной паховой ЛАЭ. Паховую лимфаденопатию диагностируют у 13-60% больных с ПКП. У 50-70% пациентов этот клинический показатель свидетельствует о наличии неоплазии [6, 9, 13, 15, 25, 37, 38]. Пункционная биопсия подозрительного ЛУ может объяснить природу лимфопатии (воспалительный или неопластический характер) в 85% случаев [1, 9, 39-42]. Лечение в этом случае базируется на двухсторонней паховой ЛАЭ и последующей химио- или лучевой терапии. Комбинирование химиотерапевтической и оперативной терапии рекомендуют при четком выявлении метастазов в паховых ЛУ (N3). В такой ситуации паховая ЛАЭ может быть более сложной с точки зрения онкологии, нерадикальной и с высоким риском развития послеоперационных осложнений [4, 6, 9, 43-46]. Показатели 5-летней выживаемости больных, которым осуществляли ЛАЭ с целью ликвидации метастатической лимфаденопатии, зависят от дальнейшего вовлечения ЛУ. Тем не менее клиническая картина лучше, чем у больных, не проходивших хирургического лечения. При этом 5-летняя выживаемость составляет 50-80% у больных со стадией pN1, 9-30% — со стадией pN2, 0-15% — в случае inpN3 [44, 46].

Частота поражения тазовых ЛУ больных с ПКП — около 4% при минимальных паховых патологиях и повышается до 30% у больных с более обширным поражением ЛУ. Прогнозирование течения заболевания у пациентов с поражениями тазовых ЛУ крайне осложнено [1, 6, 9]. У пациентов, подвергнутых подвздошно-паховой ЛАЭ, 5-летняя выживаемость около 15%. У больных, не получивших оперативное лечение, выживаемость менее 2 лет [2, 9, 10, 18, 26, 47]. Результаты последних исследований, опубликованных A. Lopes и соавторами [48], свидетельствуют о терапевтической эффективности тазовой ЛАЭ только у больных, у которых были выявлены единичные метастазы в тазовых ЛУ. Большинство авторов признают успешность сочетания тазовой ЛАЭ вместе с/после двухсторонней паховой ЛАЭ при наличии метастатического поражения в паховых ЛУ [1, 9, 15, 25, 32, 47, 48].

Таким образом, на сегодня использование тазовой ЛАЭ как первичного этапа лечения больных с

ПКП широко не применяют. При поражении тазовых ЛУ в первую очередь проводят химиотерапию, а не паховую абластику. Обзор данных литературы свидетельствует, что при наличии клинически позитивных подвижных паховых ЛУ соответствующая подвздошно-паховая ЛАЭ или хирургическое удаление паховых ЛУ, позволяющее отсрочить тазовую ЛАЭ, являются наиболее корректной стратегией.

Кроме того, клинические результаты, свидетельствующие о поражении тазовых ЛУ после предварительной тазовой ЛАЭ, не обязательно указывают на необходимость применения химиотерапии, особенно при наличии двухсторонних твердых и неподвижных паховых ЛУ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: Diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 2001; **88**: 467–72.
- Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 2005; **174**: 923–7.
- Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; **89**: 43–50.
- Bouchot O, Auvigne J, Peuvrel P, et al. Management of regional lymph nodes in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1989; **16**: 410–5.
- Kossow JW, Hotchkiss RS, Morales PA. Carcinoma of the penis treated surgically. Analysis of 100 cases. *Urology* 1973; **2**: 169–72.
- Kulkarni JH, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1994; **26**: 123–8.
- Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Uptodate management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; **32**: 5–15.
- Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? *Urology* 1986; **28**: 278–9.
- Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: The role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001; **88**: 473–83.
- Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 2004; **101**: 1357–63.
- D'Ancona CA, De Lucena RG, Querne FA, et al. Long-term follow-up of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol* 2004; **172**: 498–501.
- Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis — a review. *Int Urol Nephrol* 2003; **35**: 215–25.
- Maiche AG, Pyrhonen S. Clinical staging of cancer of the penis: by size? By localization? Or by depth of infiltration? *Eur Urol* 1990; **53**: 16–22.
- Gursel EO, Georgountzos C, Uson AC, et al. Penile cancer. *Urology* 1973; **1**: 569–78.
- Johnson DE, Lo RK. Complications of groin dissection in penile cancer. Experience with 101 lymphadenectomies. *Urology* 1984; **24**: 312–4.
- Yamada Y, Gohji K, Sugiyama T, et al. Long-term follow-up study of penile cancer. *Int J Urol* 1998; **5**: 247–51.
- Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001; **165**: 1138–42.
- Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. *Int Urol Nephrol* 2002; **34**: 245–50.
- Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, et al. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Int* 1999; **62**: 238–44.
- Wawroschek F, Vogt H, Bachter D, et al. First experience with gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer. *Urol Res* 2000; **28**: 246–9.
- Berdjic N, Meye A, Nippgen J, et al. Expression of Ki-67 in squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2005; **96**: 146–8.
- Hall MC, Sanders JS, Vuitch F, et al. Deoxyribonucleic acid flow cytometry and traditional pathologic variables in invasive penile carcinoma: assessment of prognostic significance. *Urology* 1998; **52**: 111–6.
- Hoofnagle RF Jr, Kandzari S, Lamm DL. Deoxyribonucleic acid flow cytometry of squamous cell carcinoma of the penis. *WV Med J* 1996; **92**: 271–3.
- Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, et al. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; **32**: 442–7.
- Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002; **168**: 1386–9.
- Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. *Arch Ital Urol Androl* 1996; **68**: 169–72.
- Ornellas AA, Seixas AL, De Moraes JR. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol* 1991; **146**: 330–2.
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; **22**: 115–8.
- Martins AC, Faria SM, Cologna AJ, Suaid HJ, Tucci S Jr. Immunoeexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. *J Urol* 2002; **167**: 89–92.
- Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al. Penile Cancer Project. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 2005; **103**: 2507–16.
- Lichtenauer P, Scheer H, Louton T. On the classification of penis carcinoma and its 10-year survival. *Recent Results Cancer Res* 1977; **60**: 110–9.
- Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariable analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996; **156**: 1637–42.
- Pettaway CA, Vuitch F, Savino D, McConnell JD. Penile squamous carcinoma, DNA flow cytometry versus histopathology for prognosis. *J Urol* 1991; **145**: 367A.
- Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995; **154**: 1999–2003.
- Giannakopoulos X, Basioukas K, Dimou S, Agnantis N. Squamous cell carcinoma of the penis arising from balanitis xerotica obliterans. *Int Urol Nephrol* 1996; **28**: 223–7.
- Johnson DE, Lo RK. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissections. *Urology* 1984; **24**: 308–11.
- Soto Delgado M, Arredondo Martinez F, Pedrero Marquez G, et al. Penile cancer. Review of 18 cases. *Actas Urol Esp* 2003; **27**: 797–802.
- Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. *J Urol* 2003; **169**: 1349–52.
- Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 267–76.

40. **Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, et al.** Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; **21**: 270–4.

41. **Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JF, et al.** Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 1991; **146**: 1279–83.

42. **Banon Perez VJ, Nicolas Torralba JA, Valdelvira Nadal P, et al.** Malignant neoplasms of the penis. *Actas Urol Esp* 2000; **24**: 652–8.

43. **El-Demiry MIM, Oliver RTD, Hope-Stone HF, Blandy JP.** Reappraisal of the role of radiotherapy and surgery in the management of carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1984; **56**: 724–8.

44. **Fowler JE Jr.** Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. *Urology* 1984; **23**: 352–3.

45. **Fossa SD, Hall KS, Johannessen NB, et al.** Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974–85. *Eur Urol* 1984; **13**: 372–7.

46. **Brkovic D, Kalble T, Dorsam J, et al.** Surgical treatment of invasive penile cancer — the Heidelberg experience from 1968 to 1994. *Eur Urol* 1997; **31**: 339–42.

47. **Luciani L, Pisciole F, Scappini P, Pusioli T.** Value and role of percutaneous regional node aspiration cytology in the management of penile carcinoma. *Eur Urol* 1984; **10**: 294–302.

48. **Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS.** Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int* 2000; **86**: 690–3.

## LYMPHADENECTOMY IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE PENIS

*X. Giannakopoulos, K. Charalabopoulos, A. Batistatou, A. Karakosta, D. Stagikas, N. Sofikitis*

**Summary.** *In the present review article the role of lymphadenectomy in cases of squamous cell carcinoma of the penis is discussed in detail. Data published in the literature until now some times being controversial, is presented. However, the use of the pelvic lymphadenectomy as a preliminary step in the lymph nodes management does not find many supporters. Staging approach rather leads to chemotherapy than a surgical inguinal debulking.*

**Key Words:** squamous cell carcinoma, penis, lymphadenectomy.

### Адрес для переписки:

Charalabopoulos K.A.  
13 Solomou Street  
452 21 Ioannina  
Greece, GR  
E-mail: kcharala@cc.uoi.gr