

# Рак полового члена: современные позиции органосохраняющего лучевого лечения

Г.А.Паньшин, В.А.Титова, В.Ю.Петровский  
ФГБУ «Российский научный центр  
рентгенорадиологии» Минздрава России,  
Москва

В статье представлены варианты консервативного лечения рака полового члена в виде сочетания дистанционной лучевой терапии и брахитерапии низкоэнергетическими источниками  $^{60}\text{Co}$  и высокоэнергетическими  $^{192}\text{Ir}$ , а также самостоятельной конформной дистанционной лучевой терапии с локальным повышением доз на область первичной опухоли.

**Ключевые слова:** рак полового члена, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, источники  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ .

## Penile Cancer: Current Positions of Organ Sparing Radiation Treatment

G.A.Panshin, V.A.Titova, V.Yu.Petrovsky  
Russian Scientific Center of Roentgenology &  
Radiology of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Moscow

The article presents options for conservative treatment of penile cancer in the form of a combination of remote radiation therapy and brachytherapy with low-power  $^{60}\text{Co}$  sources and high-power  $^{192}\text{Ir}$  sources, as well as independent conformal remote radiation therapy with a local increase in doses to the area of the primary tumor.

**Keywords:** penile cancer, external beam radiation therapy, brachytherapy,  $^{60}\text{Co}$  and  $^{192}\text{Ir}$  sources.

### Введение

Рак полового члена (РПЧ), являющийся в более, чем 95% случаев агрессивным плоскоклеточным раком кожи головки или внутреннего слоя крайней плоти, в структуре онкологических заболеваний встречается достаточно редко, не превышая в России 2%, а в мире – 1,5% [1, 2], в связи с чем многие врачи не знакомы с его лечением. Из-за малого числа пациентов проспективные рандомизированные исследования не проводились, большая часть доступных клинических данных взята из небольших ретроспективных исследований; а более крупные исследования являются результатом ретроспективного многоцентрового сбора данных. Таким образом, в настоящее время уровень доказательств, достигнутых в отношении адекватного лечения РПЧ на основании данных литературы, неизменно низок. Касаясь риска развития РПЧ, следует отметить, что обрезание способствует трехкратному его снижению, если оно проводится в младенческом возрасте [3]. Тем не менее, было опубликовано несколько отчетов о редких

случаях развития РПЧ у мужчин после обрезания в младенчестве. Так, E.P.Saibishkumar и соавт. сообщают о трех случаях плоскоклеточной карциномы полового члена у мужчин, инфицированных *condylocaroma acuminatum* в анамнезе [4]. Фимоз до 50% случаев также может способствовать развитию рака [5]. Следует подчеркнуть, что 40–50% пациентов РПЧ являются носителями вируса папилломы человека (ВПЧ), причем наиболее распространенными типами являются ВПЧ16 и ВПЧ18 [6]. Из-за низкой частоты заболевания РПЧ и отсутствия крупных клинических исследований по адекватной лечебной тактике в зависимости от распространения опухолевого процесса и в то же время ожидаемого роста заболеваемости в связи с миграцией населения, высоким уровнем сексуальной активности, частым инфицированием половых партнеров вирусом папилломы человека с высокими титрами, представляется необходимым и своевременным проведение в настоящее время анализа существующей ситуации с обоснованием современной индивидуализации терапевтической стратегии по данному вопросу.

РПЧ исторически лечили хирургическим путем, главным образом, с помощью пенэктомии, которая, хоть и обеспечивает высокий уровень местного контроля, но, практически всегда, сопровождается значительными психосоциальными побочными эффектами. При этом, данные о лучевой терапии (ЛТ), как органосохраняющего метода специального лечения при РПЧ, являются весьма скудными, несмотря на то, что плоскоклеточный РПЧ является достаточно радиочувствительной опухолью, которую, в принципе, можно лечить с помощью дистанционной ЛТ или фокальной брахитерапии с достижением, по данным ряда авторов, весьма высоких показателей местного контроля, особенно при реализации этих методов в качестве альтернативы полной или частичной пенэктомии [7–12]. Возобновление интереса к органосохраняющему лечению РПЧ обусловлено современными возможностями ЛТ, обусловленными применением современного конформного высокоэнергетического облучения в условиях использования МРТ/КТ, ПЭТ-КТ диагностики, 3D дозиметрической топометрии, мониторинга результатов, а также индивидуализацией планирования с учетом факторов неблагоприятного прогноза на фоне проведения прямой дозиметрии для подтверждения тождественности предписанной, рассчитанной и реально подведенной дозы. На сегодняшний день имеется ряд сообщений о вариантах комбинированного и химиолучевого лечения РПЧ. При этом заметными достижениями в истории лечения РПЧ в нашей стране является опыт ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ по применению сочетанной ЛТ с использованием дистанционной гамма-терапии в статическом режиме с защитными блоками и низкоэнергетической брахитерапии источниками  $^{60}\text{Co}$  с повышенной активностью на концах [1, 13], а также ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», который предусматривал режим конформной дистанционной ЛТ на ЛУЭ-6 МэВ с «бустом» вместо брахитерапии и использованием дополнительных фиксирующих устройств и водного бокса, учитывая сложную топографическую анатомию и подвижность органов зоны облучения [14].

### Материал и методы

Разработка технологий органосохраняющего лечения РПЧ в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ насчитывает несколько десятилетий, однако охватывает небольшой клинический материал и включает несколько этапов развития методик ЛТ. Хотя размер нашей когорты

Рис. 1. Визуализация полового члена до лечения после циркумцизио и обнаружения плоскоклеточного неороговевающего рака



невелик, в целом, 21 больному плоскоклеточным РПЧ с различной степенью дифференцировки опухолевых клеток, в том числе 4 пациентам с низкодифференцированной формой злокачественного процесса, было реализовано органосохраняющее лечение с использованием ЛТ в виде дистанционной гамма-терапии фигурными полями с защитными экранами и брахитерапевтического ее проведения линейными источниками радионуклида  $^{60}\text{Co}$  по методике simple afterloading, в том числе у 16 пациентов – без применения хирургического вмешательства. При этом при-

менение дистанционной гамма-терапии в сочетании с низкоэнергетической брахитерапией штырьковыми источниками  $^{60}\text{Co}$  с повышенной активностью на концах у 11 больных с I стадией заболевания (T1N0M0) обеспечило 5-летнюю выживаемость у 10 пациентов (90,9%), что говорит о высокой радиобиологической составляющей данной методики радиотерапевтического лечения. В то же время, сочетание только дистанционной гамма-терапии с органосохраняющими операциями у 4 больных с I стадией заболевания (T1N0M0) способствовало достижению 5-летней безрецидивной выживаемости у 3 пациентов (75,0%). При РПЧ II стадии заболевания (T2N0M0) использование дистанционной гамма-терапии в сочетании с низкоэнергетической брахитерапией источниками  $^{60}\text{Co}$  с применением полихимиотерапии препаратами платины и 5-ФУ способствовало достижению 5-летней безрецидивной выживаемости у 75,0% больных.

После 2010 г. в РНЦРР разрабатывались технологии конформной дистанционной ЛТ на линейных ускорителях электронов (6-18МэВ) с использованием мультифоколимационных систем и средств сопровождения процесса облучения в виде формирующих устройств, масок, фиксаторов, вакуумных матрасов и других сопутствующих приспособлений, способствующих локальному увеличению суммарной очаговой дозы в области первичной опухоли (буст) или дополнению дистанционного компонента автоматизированной брахитерапией с малогабаритным источником  $^{192}\text{Ir}$  по методике remote afterloading.

Рис. 2. Изодозное распределение для ЛУЭ-6МэВ с мультифоколимацией в поперечной (а) и сагиттальной плоскости (б) с фиксирующим половой член устройством

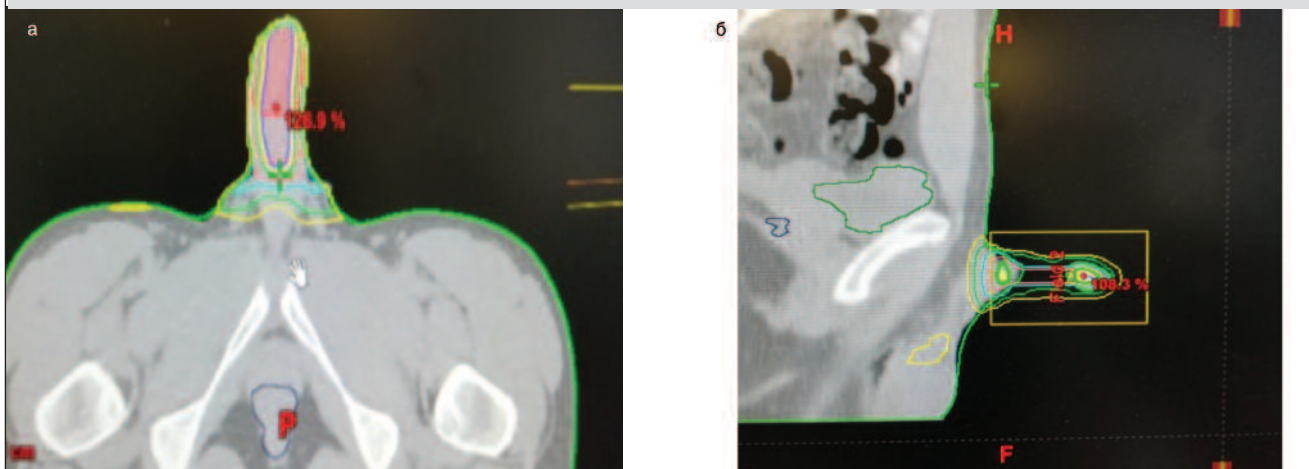


Рис. 3. Изодозное распределение на ЛУЭ-6МэВ для облучения регионарных лимфоузлов в поперечной (а) и сагиттальной (б) плоскости

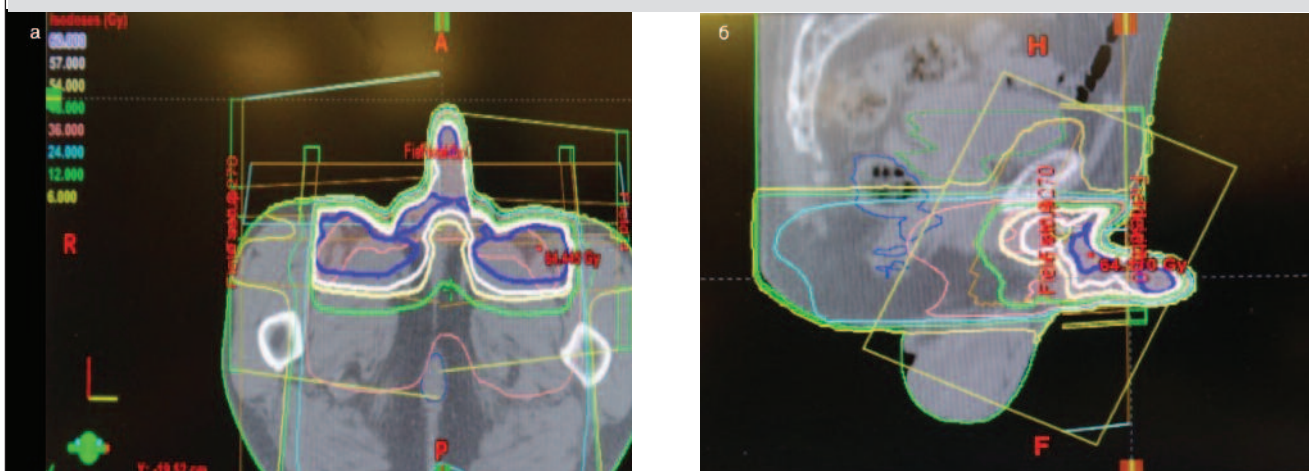
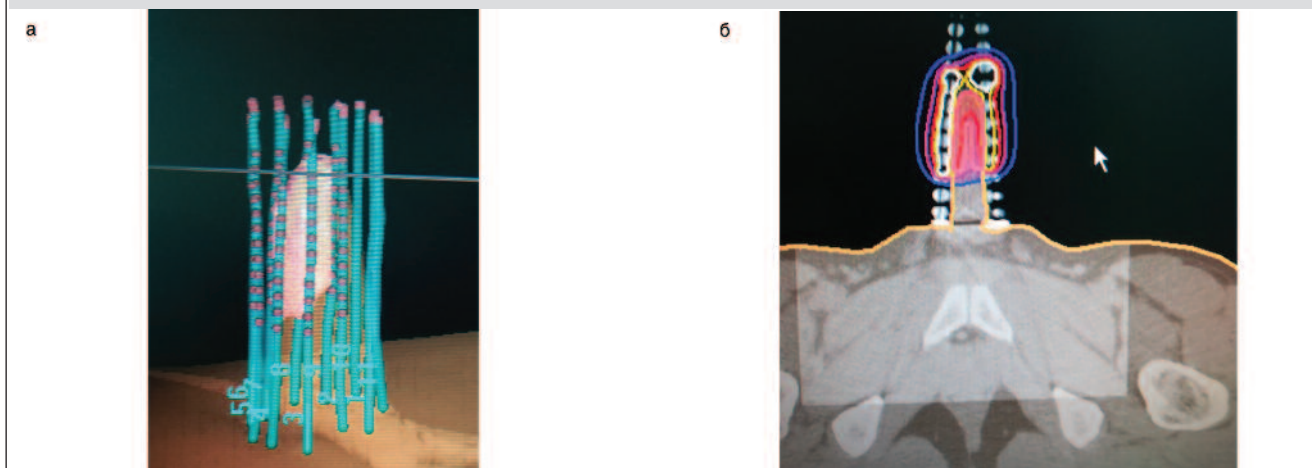




Рис. 4. Схема размещения аппликатора в области первичной опухоли (а) и КТ-томограмма с распределением доз от брахитерапии в области дистанцированной первичной опухоли полового члена (б)



Лечение с использованием конформной ЛТ проведено 16 больным РПЧ, из которых у 10 пациентов диагностирована I стадия заболевания (T1N0M0) и у 6 – II–III стадии (T2–3N0–1M0). В течение 5 лет живы без рецидивов и метастазов 9 из 10 больных РПЧ I стадии (90%); среди пациентов РПЧ II стадии (T2N0M0) живы без прогрессирования 2 из 2 пациентов (100%) пролеченных с помощью дистанционной ЛТ с РОД 2 Гр до СОД 30–46 Гр в сочетании с брахитерапией (РОД 3 Гр, СОД 21–27 Гр) и 4 больных РПЧ III стадии (T3N1M0) после конформной ЛТ с использованием буста и полихимиотерапии живы в течение 3 лет.

#### Клинический пример 1

Больной Р-в, 33 лет. При поступлении в клинику Центра предъявлял жалобы на наличие опухоли в области головки полового члена.

Анамнез заболевания. Со слов больного опухоль первоначально проявила себя в виде поверхностной десквамации кожи. Проводилось консервативное лечение без эффекта. После удаления крайней плоти – морфологически диагностирован плоскоклеточный РПЧ. Специального лечения не получал. При контрольном МРТ-исследовании диагностирована лимфаденопатия лимфоузлов паховых областей, морфологически метастазы не подтверждены. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Форма головки полового члена сохранена, пальпация – болезненна в области бороздки. Визуально головка полового члена сохраняет форму, наружное отверстие мочеиспускательного канала не изменено, в проекции зоны операции имеется неравномерное уплотнение тканей в форме зернистости 1,5–8 мм (рис. 1). Паховые лимфатические узлы безболезненны при пальпации, относительно подвижны размерами 5–15 мм. Диагноз: С60.1 Рак головки полового члена T1NoMo. Морфологически плоскоклеточный рак, G1, I ст.

В связи с отказом больного от хирургического лечения проведена сочетанная лучевая терапия с реализацией на первом этапе конформной дистанционной ЛТ на область первичной опухоли (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) (рис. 2 а, б) и паховых лимфатических узлов с обеих сторон (РОД 3 Гр, СОД 39 Гр) (рис. 3 а, б) с последующим проведением второго этапа сочетанной ЛТ – брахитерапии аппликационным методом с использованием высокоэнергетического источника  $^{192}\text{Ir}$ , (РОД 3 Гр, СОД 21 Гр).

Рис. 3 иллюстрирует терапевтическое дозное распределение для облучения зон регионарного метастазирования в поперечной (а) и сагиттальной (б) плоскости с ежедневным подведением дозы 2 Гр. Область первичной опухоли ПЧ – дистанцирована.

После подведения запланированных доз от конформной ДЛТ осуществляли планирование брахитерапии малогабаритным источником  $^{192}\text{Ir}$ . Подготовленный аппликатор с имитаторами излучающих линий визуализировали на системе планирования брахитерапевтического аппарата (рис. 4 а) и КТ с частотой слайсов 0,3 мм (рис. 4 б). С помощью интегрированных данных определяли длину излучающих линий, шаг перемещения источника в каждом интрастате и времена облучения в каждой позиции, необходимые для подведения назначенной и рассчитанной в системе планирования разовой дозы 3 Гр.

При контрольном исследовании – сексуальная и социальная функции восстановлены полностью. Локально-нев्यраженные местные последствия проведенного специального лечения – атрофия легкой степени, рубцовые уплотнения фибротического характера (рис. 5 а, б).

#### Клинический пример 2

Больной С-в, 72 лет. При поступлении в клинику Центра предъявлял жалобы на наличие ярко-красного поверхностного образования в основании головки полового члена. Пациент, многие годы страдающий псориазом, в течение нескольких месяцев предъявлял жалобы на очаговую гиперемию слизистой в основании головки полового члена, первоначальными размерами 5 мм. Специалистами-дерматологами клиническая картина была расценена как проявление основного заболевания (псориаз), в результате чего длительное время проводилось консервативное лечение на фоне прогрессирующего увеличения плоскостных размеров очагового поражения, достигнувших, в конечном итоге, 5 см со стелющимся характером распространения, с приобретением выраженного ярко-красного гиперемического вида с очаговым развитием некротических белесоватых пленок (рис. 6).

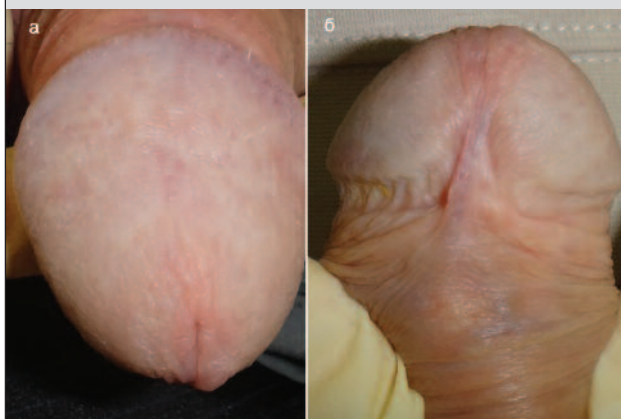
При МРТ-исследовании была диагностирована опухоль головки полового члена с интенсивным накоплением парамагнетика на участке 10×16×10 мм.

При морфологическом исследовании установлен диагноз плоскоклеточного рака головки полового члена. При дальнейшем клиническом исследовании данных за наличие отдаленного метастазирования получено не было.

Клинический диагноз: С60.1 Рак головки полового члена T1NoMo. Морфологически плоскоклеточный рак, G1, I ст.

На первом этапе сочетанной лучевой терапии проводилась конформная дистанционная ЛТ одновременно на первичный очаг (в индивидуальном фиксирующем боксе) и регионарные паховые лимфати-

Рис. 5. Результат органосохраняющего лечения через 2,5 года после сочетанной лучевой терапии: атрофия кожи головки полового члена 1-й степени (а) и рубцовые изменения в области уздечки полового члена (б)



ческие узлы с обеих сторон (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр). После купирования проявлений местной лучевой реакции 2-й степени выраженности на фоне проведения комплексной сопроводительной терапии через 2 нед. была продолжена ЛТ в виде высокоэнергетической автоматизированной аппликационной на первичный очаг с использованием индивидуального 9 канального аппликатора с малогабаритным источником  $^{192}\text{Ir}$ , РОД 3 Гр на слизистую пениса по 100% изодозе до СОД 15 Гр. Результирующая СОД на головку полового члена составила 64 Гр и на область регионарных лимфатических узлов – 46 Гр.

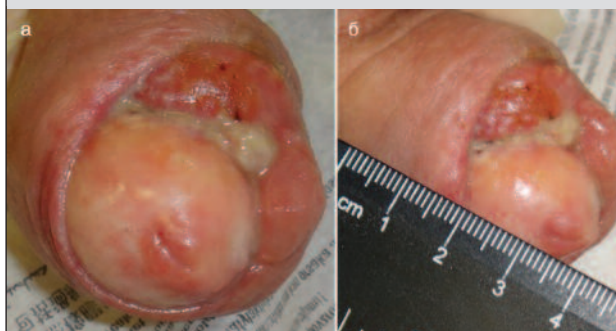
В течение 2 лет жалоб не предъявлял. Стул и мочеиспускание не нарушены. По ПЭТ-КТ данных за прогрессирование основного заболевания в течение 2 лет не получено.

Осмотр: кожа полового члена без дефектов, мозаичной расцветки за счет телеангиэктазий и зон сниженной васкуляризации (поздние лучевые изменения тканей 1–2 степени выраженности). При пальпации всех отделов: половой член – эластичный с наличием небольших рубцовых локальных изменений в области крайней плоти до 4 мм.

### Обсуждение результатов

На представленных клинических примерах констатировали достаточно высокую радиочувствительность плоскоклеточного РПЧ, позволяющего рекомендовать для пациентов с ранними стадиями РПЧ T1–2N0M0 органосохраняющий вариант специализированного лечения в форме сочетанного метода радиотерапевтического воздействия, в виде дистанционной ЛТ и брахитерапии, что позволяет достигать высоких показателей местного контроля и сохранения органа. С нашей точки зрения, органосохраняющее лучевое лечение при локализованных формах РПЧ с морфологической верификацией заболевания и выполнением с биопсией удаления крайней плоти позволяет избежать функциональной инвалидности и психологических расстройств, вызванных полной или частичной потерей органа и, очевидно, является предпочтительным методом специального лечения, который способствует достижению контрольных уровней эффективности, сопоставимых с радикальным хирургическим вмешательством. Методики кон-

Рис. 6. Большой С-в, 72 лет. РПЧ – визуализирована головка ПЧ с фиксированным наружным отверстием мочеиспускательного канала и дополнительной тканью в области левой половины ПЧ (а) с некротическим налетом (б)



формной ЛТ, фракционирование и результирующие дозы должны уточняться, возможно с интенсификацией режима фракционирования. Противовирусная и противовоспалительная терапия являются необходимым медикаментозным сопровождением ЛТ злокачественных опухолей ПЧ.

### Литература

- Каприн А.Д., Замятин О.А., Миленин К.Н., Костин А.А.. Комплексное органосохраняющее лечение рака полового члена. Журнал Онкоурология. – 2006. – № 4. – С. 50–52. / Kaprin A.D., Zamyatin O.A., Milenin K.N., Kostin A.A.. Kompleksnoe organosokhranyayushchee lechenie raka polovogo chlena. Zhurnal Onkourologiya. 2006; 4: 50–52. [in Russian]
- Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И., Гурарий Л.Л., Романов В.А. Органосохраняющее лечение рака полового члена. Уролог. и нефролог. – 2004. – № 2. – С. 26–30. / Matveev V.B., Khalafyan E.A., Volkova M.I., Gurarij L.L., Romanov V.A. Organosokhranyayushchee lechenie raka polovogo chlena. Urolog. i nefrolog. 2004; 2: 26–30. [in Russian]
- Daling J.R. et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papilloma virus and smoking in in-situ and invasive disease. Int J Cancer. 2005; 116: 606–626.
- Saibishkumar E.P., Crook J., Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous carcinoma of the penis: a report of 3 cases and review of the literature. – 2008.
- Derakhshani P. et al. Results and 10 year follow up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol. Int. 1999; 62: 238–244.
- Miralles-Guri C. et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. J. Clin. Path. 2009; 62: 870–878.
- Manjunath A., Brenton T., Wylie S., et al. Topical therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. Transl. Androl. Urol. 2017; 6: 803–808.
- Shabbir M., Muneer A., Kalsi J., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur. Urol. 2011; 59: 142–147.
- Crook J., Ma C., Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol. 2009; 27: 189–196.
- Li J., Zhu Y., Zhang S.L., et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. Urology. 2011; 78: 1121–1124.
- Crook J., Grimard L., Pond G., et al. Penile brachytherapy: results for 60 patients. Urology. 2007; 70: 161–165.
- Escande A., Haie-Meder C., Mazeran R., et al. Brachytherapy for conservative treatment of invasive penile carcinoma: prognostic factors and long-term analysis of outcome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017; 99: 563–570.
- Миленин К.Н. Сочетанная лучевая терапия при органосохраняющем лечении рака полового члена. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: 2006. – 125 с. / Milenin K.N. Sochetannaya lucheovaya terapiya pri organosokhranyayushchem lechenii raka polovogo chlena. Avtoreferat diss. kand. med. nauk. M.: 2006; 125. [in Russian]
- Медведев С.В., Хачатурян А.В., Бульчкин П.В.. Комбинированное органосохраняющее лечение рака полового члена (случай из практики). Журн. Онкоурология. – 2015. – № 2. – С. 96–98. / Medvedev S.V., Khachaturyan A.V., Bulychkin P.V. Kombinirovannoe organosokhranyayushchee lechenie raka polovogo chlena (sluchaj iz praktiki). Zhurn. Onkourologiya. 2015; 2: 96–98. [in Russian]

### Сведения об авторах:

**Паншин Георгий Александрович** – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

**Титова Вера Алексеевна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

**Петровский Владимир Юрьевич** – к.м.н., научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва