

Современное состояние проблемы комбинированного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака полового члена

1. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря

2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М Горького»

Рак полового члена (РПЧ) – злокачественная опухоль полового члена, которая встречается довольно редко, заболеваемость данной патологией составляет менее 1,0 на 100 000 мужчин. Статья содержит основную информацию об эпидемиологии, патоморфологии, классификации рака полового члена. В данном исследовании представлен обзор литературы о современных принципах, подходах и возможностях комбинированного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака полового члена.

Ключевые слова: Рак полового члена, паховая лимфаденэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, комбинированное лечение.

Рак полового члена – злокачественная опухоль, поражающая дерму, губчатые и пещеристые тела полового члена с инвазией в уретру или без нее [12]. Встречается довольно редко, заболеваемость данной патологией составляет менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [16, 25]. В отличие от развитых западных стран в некоторых регионах мира, таких как Южная Америка, Юго-Восточная Азия и страны Африки, заболеваемость РПЧ намного выше и может составлять 1-2% от всех злокачественных новообразований у мужчин [23]. Стандартизованная заболеваемость составляет 0,7–3,0 на 100 000 населения в Индии, 8,3 на 100 000 в Бразилии. Еще выше заболеваемость в Уганде, где РПЧ является наиболее часто выявляемой формой рака у мужчин [23, 92]. В России рак полового члена встречается нечасто, в 2020 году было зарегистрировано всего 637 новых случаев рака полового члена, показатель заболеваемости составил 0,94 на 100 000. Наибольший уровень заболеваемости приходится на больных старше 60 лет. [6]. Одним из ведущих факторов риска рака полового члена является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) [64]. ДНК вируса папилломы человека выявляется в 70-100% интраэпителиальных неоплазий и в 30-40% образцов ткани инвазивного рака полового члена, в 76% при базалоидном типе, 82% при смешанном бородавчато-базалоидном и 39% при бородавчатом плоскоклеточном РПЧ [107]. Чаще всего при РПЧ выявляются ВПЧ 16-го типа (72%), 6-го типа (9%) и 18-го типа (6%) [81]. Риск РПЧ повышен у больных с остроконечными кондиломами [87]. У больных с ВПЧ-положительным раком продемонстрирована статистически значимо более высокая пятилетняя канцероспецифическая выживаемость по сравнению с ВПЧ-отрицательным раком (93% и 78%) [69]. В преобладающем большинстве случаев РПЧ развивается на фоне фимоза, на участке, наиболее изолированном от внешней среды, - на головке, внутреннем листке крайней плоти. Циркумцизия способствует профилактике воспалительных заболеваний и как следствие - скоплению смегмы,

которая при длительном воздействии раздражает крайнюю плоть [3], хотя роль смегмы как канцерогена исключена [114]. Другие эпидемиологические факторы включают курение, низкий социально-экономический статус и низкий уровень образования, а также наличие в анамнезе различных кожных заболеваний, например псориаза, с использованием споралена и фототерапии (ультрафиолет А), что способствует повышению риска РПЧ в 9,51 раза после > 250 сеансов [62, 108]

Заболеваниями, спорадически ассоциированными с РЧП, являются кожный рог, боуэноподобный папулез полового члена и облитерирующий баланопостит (лихенизирующий склероз). Факторами высокого риска заболевания плоскоклеточным раком полового члена (до 30 % злокачественных трансформаций) являются интраэпителиальная неоплазия (carcinoma in situ), гигантская кондилома Бушке-Левенштейна, эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна и болезнь Педжета [53].

Плоскоклеточный рак (ПКР) составляет более 95% злокачественных новообразований полового члена. Описаны различные гистологические подтипы плоскоклеточного РПЧ, которые отличаются по характеру роста, агрессивности и связи с ВПЧ [3].

Типы плоскоклеточного рака, которые имеют наилучший прогноз, включают веррукозный, папиллярный, бородавчатый, псевдогиперпластический и спиналиому. Эти варианты плоскоклеточного РПЧ склонны к местной инвазии, редко метастазируют и связаны с очень низким риском смерти от рака. Варианты плоскоклеточного РПЧ высокого риска включают базалоидный, аденосквамозный и плохо дифференцированный тип. Другие злокачественные образования полового члена, не связанные с плоскоклеточным раком, включают меланомы, мезенхимальные опухоли, саркомы, лимфомы и вторичные опухоли (метастазы). Метастазы в половой член чаще встречаются при раке предстательной железы или

толстой кишки. Кроме того, описана агрессивная саркома различных типов [56].

Сама опухоль чаще всего локализуется на головке полового члена (48-82,9%) и крайней плоти (11,4-21%), несколько реже в патологический процесс вовлекается тело полового члена (5,7%). Различают 3 основных типа роста рака полового члена: поверхностный, узловой и веррукозный [77, 36].

Стадирование опухолей полового члена осуществляется в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2016 г.) [20]. В классификации UICC TNM по РПЧ 2016 г. внесен ряд изменений по сравнению с предыдущей версией. Категория T1 разделена на две прогностически различные группы риска в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии и степени злокачественности [21]. Стадия T2 соответствует инвазии губчатого тела, а стадия T3 определяется как инвазия кавернозного тела вследствие их различного прогноза [98, 65]. При РПЧ, в отличие от других опухолей, степень злокачественности входит в классификацию TNM для подразделения стадии T1: cT1a – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань без признаков лимфоваскулярной инвазии и не является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G1-2); cT1b – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань, имеет лимфоваскулярную инвазию, либо является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G3-4) [21].

Рак полового члена, как правило, метастазирует лимфогенно. Метастазы опухолей в первую очередь поражают паховые лимфатические узлы, увеличение которых при пальпации выявляют у 40-80 % пациентов с РПЧ. Однако необходимо помнить, что у половины больных увеличение размеров лимфатических узлов обусловлено лишь воспалительной реакцией. При непальпируемых узлах метастазы выявляются в 20 % случаев. Отдаленное метастазирование наблюдается у 1-10 % больных, чаще всего поражаются легкие, печень, кости и головной мозг. В целом для РПЧ характерна быстрая опухолевая прогрессия; большинство пациентов, не получавших лечение, умирают в течение двух лет [3, 119]. Диссеминация опухолевого процесса развивается постепенно: в первую очередь поражаются паховые, затем – тазовые лимфоузлы, и лишь после этого появляются отдаленные метастазы [53].

В связи с низкой частотой РПЧ и отсутствием рандомизированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно оптимальной тактики лечения. Даже в клинических рекомендациях, одобренных научно-практическим Советом Минздрава РФ в 2020 году все рекомендации по лечению РПЧ имеют уровень достоверности доказательств 3-5, а уровень убедительности – В и С [7]. На сегодняшний день существует широкий спектр лечебных мероприятий, которые можно выполнять при данной патологии: хирургический метод, лазерная абляция, лучевая терапия, химиотерапия и комбинированные методы лечения [1, 2, 5, 67].

Определение тактики лечения при раке полового члена должно основываться на комплексной оценке клинко-морфологических факторов прогноза: продолжительности анамнеза заболевания, размера опухоли, формы роста, локализации, степени анаплазии опухоли, наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [7].

Основной метод лечения РПЧ – хирургический, который включает в себя удаление первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов. Выбор объема хирургического вмешательства на половом члене осуществлялся на основании оценки характеристик опухоли (размеров и локализации опухоли, характера (формы) ее роста, инвазии в подлежащие структуры) [3]. В последние годы отмечена тенденция к полному удалению опухоли при максимально возможном сохранении здоровой ткани. С этой целью предложено несколько методик: циркумизация, лазерная коагуляция, криодеструкция, местная химиотерапия и микрографическая хирургия по Мохсу.

Иссечение крайней плоти полового члена (циркумизация) выполняют только при начальном раке соответствующей локализации или в комбинации с консервативным методом лечения. В отдельных случаях операция необходима на диагностическом этапе, особенно при сопутствующем фимозе или парафимозе. При карциноме *in situ* в качестве лечения первой линии эффективна местная химиотерапия имиквимодом или 5-ФУ [75]. Перед применением топических препаратов рекомендуется выполнить обрезание. Из-за высоких показателей персистенции и/или рецидива требуется длительное и интенсивное наблюдение. Недостаточная эффективность может свидетельствовать об инвазивном процессе. В ряде случаев развивается выраженный воспалительный ответ [75, 104]. Частота полного ответа при карциноме *in situ* достигает 57% и 74% в случае проведения обрезания и терапии 5-ФУ [14]. При неэффективности топической терапии ее не рекомендуется повторять.

Эффективным методом лечения поверхностного неинвазивного рака (карцинома *in situ*) также является лазерная терапия с использованием неодимового иттрий-алюминий-гранат лазера (Nd:YAG) [17, 25, 47, 76] или лазера с диоксидом углерода (CO₂) [95, 101, 125]. Можно проводить фотодинамический контроль в сочетании с CO₂-лазером [91]. Для этой группы больных может также применяться электрокоагуляция. Для контроля эффективности лечения обязательно проводится повторная биопсия. В изученной литературе кумулятивный риск местного рецидива после лечения неодимовым и CO₂-лазером в течение 5 лет в одном из исследований составил 10% (карцинома *in situ*) и 16% (стадия T1) [17]. Частота местного рецидива варьирует от 14% для карциномы *in situ* и РПЧ стадии T1 до 23% (опухоли стадии T1). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 89%. Показатели смертности от РПЧ составили 2-9% [73, 103].

Тотальное или частичное удаление головки с реконструкцией проводится в качестве альтернативного метода первичного лечения карциномы *in situ* или повторного лечения при неэффективности топической химиотерапии или лазерной терапии. После удаления головки у пациентов с предполагаемым неинвазивным РПЧ в 20% случаев выявляется инвазивный рак [104].

При небольших и локализованных инвазивных опухолях рекомендуется проводить органосохраняющее лечение. Помимо вышеописанных методик, к такому типу лечения относится микрографическая хирургия по Мохсу — метод, по которому вокруг зоны иссечения удаляют ткани в геометрической форме для гистологического исследования. Методика широко не используется, первое описание техники опубликовано Фредериком Эдвардом Мохсом в 1992 г., включало 33 последовательных пациента, показатели излечения через 5 лет составили 79% [79]. В современных публикациях медиана наблюдения составила 37 месяцев, у 68% больных не развилось рецидива, у 32% выявлен местный рецидив, а у 8% — регионарный рецидив. В каждом исследовании одному больному выполнена вторичная ампутация полового члена, и по одному пациенту умерло от РПЧ. [72, 74, 106].

Одним из вариантов органосохраняющего подхода лечения считается лучевая терапия на первичную опухоль с хорошими результатами у определенной категории больных (T1-2, размер опухоли < 4 см в диаметре) [32,33,34]. В настоящее время для проведения лучевой терапии РПЧ выделяют две группы показаний, преследующих разные лечебные цели. Первое показание к проведению лучевой терапии — это органосохраняющее лечение у больных раком полового члена T1-2, с поражением головки или венозной борозды, опухолью менее 4 см, согласных на последующее тщательное наблюдение. Второе — паллиативная дистанционная лучевая терапия у больных с диссеминированным РПЧ, суммарная очаговая доза (СОД) 40-50 Гр [38,49,89].

Лучевая терапия с органосохраняющей целью может включать дистанционное облучение с минимальной СОД 60 Гр в сочетании с курсом брахитерапии или только брахитерапию [8,32,38]. Рекомендуется также проводить облучение паховых лимфоузлов с обеих сторон, разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, до достижения СОД 60–66 Гр. Могут быть использованы различные варианты брахитерапии, включая метод наружных аппликаций и различные виды инвазивной брахитерапии. Наилучшие результаты описаны при выполнении брахитерапии с уровнем местного контроля 70–90% [33,38]. Американское общество брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии — Европейское общество терапевтической лучевой онкологии (ABS-GEC-ESTRO) опубликовали согласительный документ по брахитерапии полового члена, в котором приводятся хорошие показатели местного контроля, приемлемый профиль осложнений и функциональное сохранение

органа при РПЧ стадии T1 и T2. Частота консервативного лечения составила 70–88%, с общей частотой сохранения полового члена 87% и 70% через 5 и 10 лет соответственно. В исследовании нового метода лечения — пульс-брахитерапии — частота местного рецидива составила 15% [35,39, 59].

В радиологическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина была усовершенствована и клинически апробирована технология «водного бокса» путем дополнительного использования вакуумного матраца, который позволяет максимально фиксировать половой член. ДЛТ проводили под контролем визуализации (IGRT) на линейном ускорителе электронов «Clinac 2300iX» с применением многолепесткового коллиматора «Mile nium 120», динамических клиновидных фильтров и с энергией фотонов 6 МэВ. Таким образом, обеспечивается соблюдение основных требований современной 3D-CRT в лечении пациентов с диагнозом РПЧ (точность, воспроизводимость, градиентность, конформность и гомогенность), а значит, и соблюдение принципов гарантии качества лечения [11].

В небольшом числе сравнительных исследований результаты хирургического лечения несколько выше, чем у лучевой терапии. По данным мета-анализа, посвященного сравнению хирургических вмешательств и брахитерапии, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 84% для первой группы и 79% для второй группы. Показатели сохранения полового члена после брахитерапии составили 74%, между группами отсутствовали различия в выживаемости. В случае развития рецидива после лучевой терапии возможно хирургическое лечение [15,54].

Стриктура уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз кавернозных тел являются наиболее частыми осложнениями лучевой терапии [78]. Самое частое осложнение брахитерапии — это меатостеноз, который развивается более чем в 40% случаев, но в современной серии из 73 пациентов его частота составила всего 6,6%. В этом исследовании 2,6% пациентов отмечали боль при половом акте, а у 5,3% развилась дизурия при длительности наблюдения 5 лет. В 6,8% случаев потребовалось выполнение ампутации полового члена по поводу некроза [30].

Консервативное органосохраняющее лечение РПЧ, как мы выяснили, дает более высокое качество жизни, однако, риск местного рецидива выше, чем после радикальной операции. Тотальное (глансэктомия) или частичное удаление головки с реконструкцией, резекция полового члена проводится в качестве радикального метода лечения инвазивного рака полового члена. В крупной когорте больных, которым проводилось консервативное хирургическое лечение, частота изолированного местного рецидива составила 8,9%, с 5-летней канцероспецифической выживаемостью 91,7%. Прогностическими факторами местного рецидива были степень злокачественности, стадия опухоли и наличие лимфоваскулярной

инвазии. В самой крупной когорте больных РПЧ, которым проводилось хирургическое лечение, 5-летние кумулятивные показатели местного рецидива после органосохраняющего лечения (включая лазерную терапию) составили 27% по сравнению всего с 3,8% в группе ампутации [45]. При этом 16% пациентов в группе консервативного лечения в последующем выполнена ампутация. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между двумя группами. Эти результаты свидетельствуют о более высоком риске рецидива после органосохраняющего лечения по сравнению с резекцией полового члена, который, тем не менее, не влияет на выживаемость.

В случаях местных рецидивов повторное органосохраняющее вмешательство может быть выполнено при отсутствии инфильтрации кавернозных тел [18,48,58]. Инфильтративный локальный рецидив и рецидивная опухоль больших размеров, поражение кавернозных тел с инвазией в уретру или без нее – служат показанием к резекции или ампутации полового члена. Когда опухоль поражает проксимальные отделы полового члена с переходом на соседние структуры оперативное пособие расширяется до ампутации полового члена на уровне лонного сочленения с промежностной уретропластикой или эмаскуляцией – включает удаление полового члена (пенектомию) в сочетании с удалением органов мошонки (орхиэктомией). У ряда пациентов с опухолями, врастающими в мошонку или кости лонного сочленения, возможно комбинированное применение неoadъювантной химиотерапии и расширенного хирургического вмешательства: гемипельвэктомии и гемикорпорэктомии [49,88, 94].

Выбор объема хирургического вмешательства на регионарных лимфатических узлах (л/у) осуществлялся на основании оценки их состояния и риска регионарного метастазирования у всех пациентов с РПЧ. Стратификация риска при лечении пациентов с непальпируемыми л/у зависит от стадии, степени злокачественности и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии первичной опухоли. К опухолям с низким риском метастазирования относятся поверхностный РПЧ (pTa, pTis) с низкой степенью злокачественности. Стадия pT1 представляет собой гетерогенную группу риска: опухоли относятся к группе низкого риска, если они хорошо дифференцированные (pT1G1), в противном случае их относят к группе промежуточного (pT1G2) [88,94] или высокого риска (pT1G3) вместе со всеми более высокими стадиями (T2–T4).

Поскольку ни один из методов визуализации не позволяет выявить микрометастазы, то при РПЧ стадии pT1 в группе промежуточного и высокого риска, а также при опухолях стадии T2–T4 рекомендуется проводить инвазивное стадирование [28,117]. Существует два стандартных инвазивных диагностических вмешательства с доказанной эффективностью: модифицированная паховая лимфодиссекция и динамическая биопсия сторожевых л/у [124].

Динамическая биопсия сторожевых л/у позволяет определить сторожевые л/у в паховой области с обеих сторон. За день до операции вокруг опухоли вводится нанокolloид технеция^{99m}, а непосредственно перед биопсией применяется синий краситель. Для интраоперационного выявления сторожевого л/у используется гамма-сканирование с чувствительностью 97%. Протокол стандартизирован для рутинного применения и имеет относительно короткую кривую обучения. В литературе показана высокая чувствительность динамической биопсии (90–94%)[79,113].

Модифицированная паховая лимфодиссекция является стандартным хирургическим методом в этой ситуации и включает ограниченную область с двусторонним удалением поверхностных паховых л/у как минимум от центральных и обеих верхних зон Даселера [67,111], с сохранением большой подкожной вены.

В ряде исследований показано, что ранняя паховая лимфодиссекция у пациентов с непальпируемыми л/у превосходит по отдаленной выживаемости терапевтическую лимфодиссекцию при развитии регионарного рецидива. В одном проспективном исследовании, в котором сравнивали двустороннюю лимфодиссекцию, лучевую терапию и наблюдение у пациентов с непальпируемыми л/у, выявлено, что 5-летняя общая выживаемость была статистически значимо выше после паховой лимфодиссекции по сравнению с немедленной лучевой терапией паховой области или наблюдением (74%, 66% и 63% соответственно) [55,61].

При наличии одно- или двусторонних пальпируемых л/у (cN1/cN2) имеется очень высокий риск метастатического поражения. В связи с этим рекомендовано выполнять радикальную пахово-бедренную лимфаденэктомию (операцию Дюкена). В ходе данной операции удаляют единым блоком: поверхностные паховые лимфатические узлы и окружающую клетчатку с участком прилежащей поверхностной фасции бедра и резекцией участка большой подкожной вены бедра, глубокие паховые лимфатические узлы с окружающей клетчаткой по ходу бедренной артерии и вены. При первичном обращении примерно у половины больных с пальпируемыми паховыми лимфатическими узлами увеличение л/у происходит из-за реактивных воспалительных изменений. Если увеличение л/у происходит в течение периода наблюдения после лечения первичного очага, то практически у 100% больных выявляется их метастатическое поражение. Таким образом, состояние незначительно увеличенных паховых л/у (до 10мм) целесообразно оценивать через 3–6 недель после операции по поводу первичного очага. При наличии у больного первичной опухоли и регионарных метастазов хирургическое лечение обеих локализаций проводится одномоментно [100,102].

Радикальная пахово-бедренная лимфаденэктомия остается эффективным методом лечения регионарных метастазов, однако оно ассоциировано

с высокой частотой осложнений из-за нарушения лимфатического оттока от нижних конечностей и плохого заживления раны, при повышении ИМТ частота осложнений может достигать 50%. Наиболее частые осложнения в последних исследованиях включают раневую инфекцию (1,2–1,4%), некроз кожи (0,6–4,7%), лимфедему (5–13,9%) и образование лимфоцеле (2,1–4%). [10,55,61,109,121]. Малоинвазивные методы (лапароскопическая и робот-ассистированная паховая лимфодиссекция) технически выполнимы, и в небольших исследованиях показано, что связаны с более низким риском послеоперационных осложнений, кроме частоты лимфоцеле [37,63,110,116].

При обнаружении двух и более пораженных л/у или прорастании метастатической опухоли капсулы л/у показана тазовая лимфаденэктомия. Эта рекомендация основана на результатах исследования, в котором частота положительных л/у составила 23% в случаях с двумя и более пораженными паховыми л/у и 56% у пациентов с более чем тремя пораженными паховыми л/у или при наличии экстракапсулярного прорастания в не менее чем одном паховом лимфатический узел. При тазовой лимфаденэктомии удаляются внутренние и наружные подвздошные и запирающие л/у (проксимальная граница: бифуркация общих подвздошных артерий, латеральная: подвздошно-паховый нерв, медиальная: запирающий нерв). Тазовую лимфодиссекцию можно выполнить симультанно или в виде второй операции после получения гистологического заключения. При наличии показаний к двусторонней тазовой лимфодиссекции ее можно проводить через срединный надлобковый экстраперитонеальный разрез [51,71,88,112].

Больным с фиксированными конгломератами паховых лимфатических узлов или с метастазами в тазовых л/у (по данным УЗИ, КТ или МРТ) лечение начинается с проведения индукционной химиотерапии. В качестве неоадъювантной терапии показано 3–4 курса T1P (Паклитакселом, Цисплатином и Изофосфамидом) или химиотерапия с содержанием Цисплатина и Фторурацила (PF). После чего в зависимости от ответа опухоли проводится радикальная либо паллиативная операция, либо лучевая терапия, а при достижении частичного или полного эффекта – радикальная пахово-подвздошная лимфаденэктомия. Отдаленная выживаемость при проведении неоадъювантной терапии с последующей лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапией при наличии ответа составляет 37% [19,44,66,90,96].

При появлении пальпируемых л/у в ходе диспансерного наблюдения возможны два варианта лечения: двусторонняя радикальная паховая лимфаденэктомия; или радикальная паховая лимфаденэктомия только на стороне развившихся метастазов (при длительном сроке предшествующей ремиссии) Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости у больных с рецидивом по-

сле радикальной паховой лимфодиссекции составляют 16% [97].

Большинство больных РПЧ обращаются за помощью к врачам поздно, когда органосохраняющие методы лечения выполнить практически невозможно. У пациентов с местнораспространенным процессом показано выполнение эмаскуляции, расширенной эмаскуляции (+ резекция симфиза, гемипельвэктомия и гемикорпорэктомия, неклассифицируемые операции). Однако в последние десятилетия, в связи с обострением внимания к вопросам качества жизни, все чаще речь идет о проведении органосохраняющего лечения первичной опухоли при раке полового члена. С этой целью используются и изучаются комбинированные методы лечения [1,2,67.], сочетающие оперативные вмешательства, химио- и/или лучевую терапию. Основной задачей комбинированного лечения является снижения частоты рецидивов и увеличения длительности безрецидивного периода, предотвращение прогрессирования заболевания, повышение качества жизни больных и, конечно, увеличение продолжительности их жизни [2,4,5,115].

Адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции при стадии pN2-3 рекомендуется проводить всем пациентам для достижения ремиссии, однако решение о проведении химиотерапии принимают с учетом возраста, физического состояния, наличия обусловленной заболеванием симптоматики и предпочтений больного. В связи с низкой заболеваемостью РПЧ в развитых странах крупных исследований, посвященных вопросам лекарственного лечения РПЧ, не проводилось. В небольших сериях наблюдений и отдельных клинических случаях продемонстрирована эффективность полихимиотерапии, основанной на Цисплатине. Наиболее изученной является комбинация T1P (Цисплатин 25 мг/м² в/в 1-3 дни, Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1 день, Ифосфамид 1200 мг/м² в/в 1-3 дни, 3-4 курса, интервал между курсами 3 нед) [90]. Исторической альтернативой режиму T1P является комбинация PF (Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1 день, Фторурацил 1000 мг/м² в/в в 1 день, 3-4 курса, интервал между курсами 3 недели), которая оказалась эффективна у ряда пациентов, однако частота нежелательных явлений, ассоциированных с лечением, часто служила показанием к редукции доз в опубликованных сериях наблюдений. Применение режимов, основанных на Блеомицине (VBM), у пациентов с РПЧ приводит к высокой частоте неприемлемой токсичности [40,52]. Отдаленная безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением л/у, которым проводили адъювантную химиотерапию после радикальной лимфодиссекции, составила 84% по сравнению с 39% в группе исторического контроля без адъювантной химиотерапии. К настоящему времени не получено данных по адъювантной химиотерапии при РПЧ стадии pN1, поэтому ее проведение рекомендуется только в рамках клинических исследований [70,84,86,105]

Проведении неoadъювантной терапии с последующей лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапией проводится больным с фиксированными конгломератами паховых л/у или с метастазами в тазовых л/у. Первичная лимфодиссекция, как правило, не рекомендуется, поскольку полное хирургическое удаление маловероятно и операция в виде монотерапии эффективна только у небольшой части больных [19,44,66,96]. Рекомендуется проведение химиолучевой терапии пациентам с РПЧ и увеличенными тазовыми л/у, не являющимися кандидатами для хирургического лечения для достижения ремиссии [26,46,93,122].

Системная химиотерапия рака полового члена также показана при наличии отдаленных метастазов. Химиотерапию рекомендуют начинать с применением триплетных комбинаций, включающих препараты платины и таксаны, если это возможно. Висцеральные метастазы и показатель общего состояния по шкале ECOG >1 балла — независимые прогностические факторы, а у пациентов, получающих химиотерапию на основе Цисплатина, результаты лучше, чем при химиотерапии без Цисплатина после поправки на прогностические факторы. Во всех исследованиях частота первоначального ответа варьирует от 25 до 100%, с небольшой длительностью ответа и крайне небольшим числом больных с долгой выживаемостью. Схемы полихимиотерапии, первая линия: Паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в 1 день, Ифосфамид 1200 мг/м² в/в в течение 2 часов 1-3 дни, Цисплатин 25 мг/м² в/в, в течение 2 часов 1-3 дни; интервал между курсами 3 нед. Цисплатин 100 мг/м² в 1-й день с гипергидратацией, Фторурацил 1000 мг/м² (внутривенно в виде непрерывной 96-часовой инфузии); интервал между курсами 3 недели. При противопоказаниях к Цисплатину допустима его замена на Карбоплатин (внутривенно капельно, AUC 4-5, каждый 21 или 28 день) [26,57].

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, Фторурацилом, Иринотеканом, Метотрексатом, Паклитакселом. В одной публикации описано применение монотерапии 2-й линии Паклитакселом, с первоначальным ответом менее 30%, что может быть приемлемым вариантом. Тем не менее, ни один из пациентов не остался в живых [43]. В некоторых случаях в качестве второй линии терапии используются таргетные препараты. Они могут применяться в виде монотерапии в случае резистентности к стандартной химиотерапии. Поскольку рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется при плоскоклеточном РПЧ и принимая во внимание схожесть с плоскоклеточным раком головы и шеи, в пилотных исследованиях изучалась анти-EGFR монотерапия. Кроме того, в других работах оценивали эффективность анти-EGFR моноклональных антител Панитумумаба и Цетуксимаба. Также описана

некоторая активность ингибиторов тирозинкиназы [42,50,83,85]. На основании вышеизложенного, в качестве второй и последующих линий терапии у кандидатов для цитотоксического лечения РПЧ для достижения ремиссии возможно назначение следующих режимов: монотерапия Паклитакселом в/в в дозе 175 мг/м² в 1-й день каждый 21 день. Количество лечебных циклов определяется индивидуально [4]; монотерапия Цетуксимабом в/в в дозе 400 мг/м² (далее 250 мг/м²) в 1-й день каждые 7 дней или в/в в дозе 400 мг/м² (далее 500 мг/м²) в 1-й день каждые 14 дней. Количество лечебных циклов определяется индивидуально [24,73,82,120].

В небольших сериях показан клинический ответ при использовании интраартериальной химиотерапии у пациентов с местно-распространенным раком, включая ряд препаратов, особенно Цисплатин и Гемцитабин [50,82]. Кроме ограниченного клинического ответа, не получено доказательств статистически значимого улучшения результатов. Альтернативный подход комбинированного лечения предложен в Донецком Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря, где была разработана методика эндолимфатической химиотерапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке полового члена. Первичный анализ результатов лечения больных с РПЧ показывает, что данный способ введения химиопрепаратов позволяет обеспечить как регионарное, так и системное длительное действие высокой концентрации химиопрепаратов при аналогичных дозах, снижение токсичности, побочных реакций и улучшения результатов лечения.

Зарубежные результаты работ, посвященных неoadъювантному и адъювантному облучению при инвазивном раке полового члена и поражении лимфатических узлов, противоречивы, они не рекомендуют рутинное применение дистанционной лучевой терапии, как в неoadъювантном так и в адъювантном режиме на зоны регионарного метастазирования у пациентов с РПЧ, так как не получено достоверных различий в увеличении общей выживаемости [99,118]. Отечественные ученые предлагают облучение операционной культи полового члена (на линейном ускорителе электронов, используют электроны с энергией 6–8 МэВ, в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, до достижения СОД 60–66 Гр, в зависимости от степени проявления лучевых реакций) и пути регионарного метастазирования (РОД 3 Гр, до достижения СОД 60–66 Гр) в комбинированном лечении больных инвазивным плоскоклеточным раком полового члена с применением органосохраняющих операций. Выполнение лучевой терапии в послеоперационном периоде у больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ позволяет существенно расширить контингент больных, которым показаны органосохраняющие операции. Комбинированный метод лечения инвазивного РПЧ, включающий выполнение органосохраняющих операций в сочетании с адъювантной лучевой терапией, позволяет существенно снизить частоту ре-

цидивов по сравнению только с хирургическим методом лечения (52,4 % против 13,3 %), увеличить длительность безрецидивного периода ($71,3 \pm 13,4$ мес против $17,0 \pm 5,7$ мес), улучшить показатели безрецидивной выживаемости (3-летняя — 73 % против 55 %, 5-летняя — 43% против 27%). Адъювантная лучевая терапия в составе комбинированного лечения больных инвазивным плоскоклеточным РПЧ не оказывает существенного влияния на развитие осложнений (10 % против 2,7 %) [1,2]. В анализ базы данных Национального онкологического института «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) включены результаты лечения 2458 пациентов с РПЧ, которым проводилось только хирургическое лечение или его комбинация с дистанционной лучевой терапией. По его результатам, адъювантная лучевая терапия «не приносит ни вреда, ни пользы» в отношении канцероспецифической выживаемости [22]. По данным ретроспективного исследования, у пациентов с поражением л/у адъювантная химиотерапия после радикальной паховой лимфодиссекции намного эффективнее лучевой терапии [70]. Рекомендуется назначение адъювантной химиолучевой терапии пациентам с высоким риском прогрессирования РПЧ (категория N>N1, наличие клеток опухоли по краю хирургического разреза) после хирургического лечения, а также пациентам с неоперабельными регионарными метастазами РПЧ для продления жизни пациента. Исследований эффективности и безопасности химиолучевой терапии у пациентов с РПЧ не проводилось. Некоторые авторы указывают на возможность заимствования схем радиомодифицирующей химиотерапии из протоколов лечения пациентов с раком анального канала и вульвы: Цисплатин 40 мг/м в/в еженедельно, всего 6 введений (но не более 70 мг на введение суммарно); Цисплатин 60 мг/м в/в в 1-й и 29-й дни + Фторурацил 1000 мг/м /день в/в 24-часовая инфузия в 1–4-й и 29–32-й дни; Митомицин 12 мг/м в/в в 1-й день (но не более 20 мг на введение суммарно) + Фторурацил 1000 мг/м /день в/в 24-часовая инфузия в 1–4-й и 29–32-й дни; Капецитабин 1650 мг/м /день внутрь в дни лучевой терапии в течение всего курса лучевой терапии [27,31,68, 80, 82].

Заключение. Наиболее эффективным методом лечения РПЧ является комбинированное и комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство, химиотерапию и / или лучевую терапию. Основным прогностическим фактором при раке полового члена является состояние регионарных лимфатических узлов. Согласно литературным данным, у больных с высоким риском метастазирования в регионарные л/у, одновременно с радикальным удалением первичного очага необходимо выполнять паховую лимфаденэктомию и ПХТ и/или ДЛТ. У больных с низким и умеренным риском – показан индивидуальный подход к лимфаденэктомии и лучевой терапии с учетом прогностических факторов и регулярным диспансерным наблюдением. При наличии метастазов в паховых лимфатических узлах (пози-

тивными результатами биопсии) стандартом лечения является радикальная паховая лимфаденэктомия. При обнаружении двух и более пораженных л/у или прорастании метастатической опухолью капсулы л/у показана тазовая лимфаденэктомия. Адъювантная химиотерапия рекомендуется при наличии двух и более пораженных л/у или при прорастании метастатической опухолью капсулы л/у. Больным с фиксированными конгломератами паховых л/у или с метастазами в тазовых л/у (по данным УЗИ, КТ или МРТ) показана индукционная химиотерапия либо предоперационная лучевая терапия, которая, однако, может увеличивать риск послеоперационных осложнений. При достижении частичного или полного эффекта проводится радикальная пахово-подвздошная лимфаденэктомия. В качестве неoadъювантной терапии показано начинать химиотерапию с применением триплетных комбинаций, включающих препараты платины и таксаны. Предложенная в Донецком Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря методика эндолимфатической химиотерапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке полового члена может служить альтернативой для системной химиотерапии и требует изучения результатов дальнейших исследований.

Список литературы.

1. Belova E.A. Rationale for the use of organ-sparing operations in the combined treatment of patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis.//Abstract. diss. Candidate of Medical Sciences S-P., 2010. p. 2-21.
2. Volkova M.I. The choice of tactics for the treatment of penile cancer, depending on the clinical and morphological prognostic factors // Mater.konf. "Tumors of the genital organs in men" part III, N. Novgorod, 2007.
3. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh., Velsher L.Z. etc. Oncology: textbook. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020. - 920 p.
4. Kaprin A.D., Zamyatin O.A., Podshivalov A.V. Cancer of the penis. Methods of treatment and prospects // Andrology and genital surgery, 2001, No. 1, pp. 88-94.
5. Kaprin A.D., Milenin K.N. Combined and complex treatment of penile cancer // Andrology and Genital Surgery, 2005, No. 3, pp. 21-25.
6. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) - M.: MNIOI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMTs Radiology" of the Ministry of Health of Russia, - 2021. - ill. – 252.
7. Kaprin A.D., Matveev V.B., Alekseev B.Ya. etc. Clinical recommendations. Cancer of the penis. - Moscow: 2020. - 56 p.
8. Karlov P.A., Karlov A.P., Dubinsky V.Ya., Peshekhonov K.S. Urological statements. – 2017. – V. 7. – No. 1. – P. 30–32. doi:10.17816/uroved7130-32

9. Milenin K.N. Combined radiation therapy in organ-preserving treatment of penile cancer. // Abstract. diss. . Candidate of Medical Sciences M., 2006. p. 2-20.
10. Pravosudova N. A. et al. Features of postoperative complications in the department of oncurology and oncogynecology // Medical almanac. – 2016. – no. 3 (43).
11. Khachatryan A.V., Bulychkin P.V. Combined organ-preserving treatment for penile cancer (case report). Oncurology. 2015;11(2). doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-2
12. Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology: a national guide. Short edition. - M.: GEOTAR-Media, 2017. - 576 p.
13. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(16):1914-21.
14. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol, 2012. 62: 923.
15. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18: 320.
16. Backes, D.M., et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control, 2009. 20: 449.
17. Bandieramonte, G., et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol, 2008. 54: 875.
18. Baumgarten A., Chipollini J., Yan S. et al. Penile Sparing Surgery for Penile Cancer: A Multicenter International Retrospective Cohort. Journal Urology. 2018;199(5):1233-1237.
19. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol, 2007. 177: 1335.
20. Brierley J.D., Gospodorawicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8 ed. International Union Against Cancer, Wiley-Blackwell, 2016:188-9.
21. Brierley, J., et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016.
22. Burt, L.M., et al. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 94.
23. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Vol. Vol III. 2002, The International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.
24. Carthon B. C. et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis // BJU international. – 2014. – T. 113. – №. 6. – C. 871-877.
25. Chaux, A., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 861.
26. Chhabra A., Schwartz D., Leaf A., et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for curative treatment of penile squamous cell carcinoma. Case Rep Oncol Med. 2014;2014:479376.
27. Chung T. S. et al. Synchronous penile metastasis from a rectal carcinoma // International journal of colorectal disease. – 2008. – T. 23. – №. 3. – C. 333-334.
28. Colecchia, M., et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. Anal Quant Cytol Histol, 2009. 31: 153.
29. Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015. 27: 387.
30. Cordoba, A., et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single institution study (73 patients). Radiat Oncol, 2016. 11: 96.
31. Crook J., Ma C., Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World Journal of Urology. 2009;27(2):189-96.
32. Crook, J., et al. MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. Urology, 2007. 70: 161.
33. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. Brachytherapy, 2010. 9: 151.
34. Crook, J., et al. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol, 2009. 27: 189.
35. Crook, J.M., et al. American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. Brachytherapy, 2013. 12: 191.
36. Cubilla A.L., Reuter V., Velazquez E. et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. International Journal of Surgical Pathology. 2001;9(2):111-120.
37. Cui, Y., et al. Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 363.
38. de Crevoisier, R., et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1150.
39. Delaunay, B., et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. Brachytherapy, 2014. 13: 380.
40. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. BJU International. 2012;110(11 Pt B):E661-6.
41. Di Lorenzo G., Federico P., Buonerba C. et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer. final results of a phase 2 study. European Urology. 2011;60:1280- 1284.

42. Di Lorenzo, G., et al. Cytosolic phosphorylated EGFR is predictive of recurrence in early stage penile cancer patients: a retrospective study. *J Transl Med*, 2013. 11: 161.
43. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*, 2011. 60: 1280.
44. Dickstein, R.J., et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int*, 2016. 117: 118.
45. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol*, 2014. 192: 120.
46. Eliason M., Bowen G., Bowen A. et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol*. 2009;145(8):950-2.
47. Frimberger, D., et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol*, 2002. 168: 2418.
48. Gonzaga-Silva L.F., Lima G.R.M., Tavares J.M. et al. Locally advanced penile carcinoma: classic emasculation or testis-sparing surgery? *International Brazilian Journal of Urology*. 2012;38(6):750-759.
49. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*, 2000. 38: 306.
50. Gou, H.F., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2013. 8: e62175.
51. Graafland, N.M., et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 1347.
52. Haas G.P., Blumenstein B.A., Gagliano R.G. et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *Journal of Urology*. 1999;161(6):1823-5.
53. Hakenberg O.W., Compérat E., Minhas S. et al. Guidelines on Penile Cancer. *EAU 2017*:20-21.
54. Hasan, S., et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy*, 2015. 14: 517.
55. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 421.
56. Iorga L, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):91-96.
57. Joerger M., Warzinek T., Klaeser B. et al. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. *Urology*. 2004;63(4):778-80.
58. Kamel M.H., Bissada N., Warford R. et al. Organ Sparing Surgery for Penile Cancer: A Systematic Review. *Journal Urology*. 2017;198(4):770-779.
59. Kamsu-Kom, L., et al. Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and
60. Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015. 27: 387.
61. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*, 2013. 190: 2086.
62. Koifman, L., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 231.
63. Kumar, V., et al. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int*, 2017. 119: 530.
64. Lebelo, R.L., et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. *J Med Virol*, 2014. 86: 257.
65. Leijte, J.A., et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 933.
66. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 488.
67. Leijte, J.A., et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 161.
68. Lestrade L. et al. Radiochemotherapy and brachytherapy could be the standard treatment for anal canal cancer in elderly patients? A retrospective single-centre analysis // *Medical Oncology*. – 2013. – T. 30. – № 1. – С. 402.
69. Lont, A.P., et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*, 2006. 119: 1078.
70. Lucky, M.A., et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect*, 2009. 85: 527.
71. Lughezzani, G., et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile 107 squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol*, 2014. 191: 977.
72. Lukowiak TM, Perz AM, Aizman L, et al.. Mohs micrographic surgery for male genital tumors: Local recurrence rates and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):1030-1036. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.060.
73. Luo W.X., He J.P., Li X., Liu J.Y. Neoadjuvant chemotherapy with cetuximab for locally advanced penile cancer. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(4):1041.
74. Machan, M., et al. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2016. 42: 936.
75. Manjunath, A., et al. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol*. 2017 Oct;6(5):803-808. doi: 10.21037/tau.2017.06.24.
76. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 2007. 69: 759.
77. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001;11(3):299-304.

78. Modig, H., et al. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol*, 1993. 32: 653.
79. Mohs, F.E., et al. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 291.
80. Montana G.S., Thomas G.M., Moore D.H. et al. Pre-operative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;48(4):1007-13.
81. Munoz, N., et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/1.
82. NCCN guidelines version 2.2019 Penile Cancer
83. Necchi, A., et al. Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 231.
84. Necchi, A., et al. Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 518.
85. Necchi, A., et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol*, 2011. 29: e650.
86. Nicolai, N., et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 323.
87. Nordenvall, C., et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*, 2006. 119: 888.
88. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*, 2008. 97: 487.
89. Ozsahin, M., et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66: 674.
90. Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3851.
91. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86: 418.
92. Parkin, D.M., et al. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/11.
93. Pedrick T.J., Wheeler W., Riemenschneider H. Combined modality therapy for locally advanced penile squamous cell carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 1993;16(6):501-5.
94. Philippou, P., et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*, 2012. 188: 803.
95. Piva, L., et al. [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations]. *Arch Ital Urol Androl*, 1996. 68: 157.
96. Pizzocaro, G., et al. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol*, 1988. 27: 823.
97. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*, 2009.55: 546.
98. Rees, R.W., et al. pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 111.
99. Robinson R., Marconi L., MacPepple E. et al. Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. *European Urology*. 2018;74(1):76-83.
100. Rosevear, H.M., et al. Utility of (1)(8)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. *Urol Oncol*, 2012. 30: 723.
101. Rothenberger, K.H., et al. [Laser therapy of penile carcinoma]. *Urologe A*, 1994. 33: 291.
102. Saisorn, I., et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 97: 1225.
103. Schlenker, B., et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 786.
104. Shabbir, M., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011.59: 142.
105. Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 496 e17.
106. Shindel, A.W., et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*, 2007. 178: 1980.
107. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*, 2009. 22: 1160
108. Stern, R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 66: 553.
109. Stuijver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 486.
110. Tauber, R., et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. 66: 390.

111. Tietjen, D.N., et al. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology*, 1998. 52: 559.
112. Tobias-Machado, M., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 953.
113. Van Bezooijen, B.P., et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*, 2001. 166: 1670.
114. Van Howe, R.S., et al. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20: 1046.
115. Veeratterapillay, R., et al. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology*, 2015. 85: 1097.
116. Weldrick, C., et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40: 1391.
117. Windahl, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol*, 2003. 169: 2118.
118. Winters B.R., Kearns J.T., Holt S.K. et al. Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database. *Urology Oncology*. 2018;36(3):92.e11-92.e16.
119. Winters, B.R., et al. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Urology*, 2016. 96: 29.
120. Wu J., Cheng K., Yuan L. et al. Recurrent Penile Squamous Cell Carcinoma Successfully Treated With Cetuximab, Chemotherapy, and Radiotherapy. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2016 Feb;14(1):e135-7.
121. Yao, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol*, 2010. 184: 546.
122. Zargar-Shoshtari K., Djajadiningrat R., Sharma P. et al. Establishing Criteria for Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection in the Management of Penile Cancer: Lessons Learned from an International Multicenter Collaboration. *Journal of Urology*. 2015;194(3):696-701.
123. Zhu, Y., et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int*, 2010. 85: 334.
124. Zou, Z.J., et al. Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 2001.
125. Zreik A, Rewhorn M, Vint R, Khan R, Hendry D. Carbon dioxide laser treatment of penile intraepithelial neoplasia. *Surgeon*. 2017 Dec;15(6):321-324. doi: 10.1016/j.surge.2016.11.001.

A. A. Anishchenko^{1,2}, A. V. Basheev^{1,2}, A. A. Riazantsev¹, A. N. Kryukov¹, A. A. Khachatryan¹

Current state of the problem of combined treatment of local advanced squamous cell cancer of the penis

1. G. V. Bondar Republican Cancer Center

2. State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

Penile cancer is a malignant tumor of the penis, which is quite rare, the incidence of this pathology is less than 1.0 per 100,000 men. The article contains basic information about the epidemiology, pathomorphology, classification of penile cancer. This study presents a review of the literature on modern principles, approaches and possibilities of combined treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the penis.

Key words: Penile cancer, inguinal lymphadenectomy, radiation therapy, chemotherapy, combination therapy.