

Клинический случай лечения рака полового члена методом высокомогущностной брахитерапии (HDR)

М.А. Гаврилова¹, Е.В. Садыкова¹, А.В. Логвиненко¹, Н.А. Цапенков¹, В.Г. Знобищев², А.В. Лыков³, А.А. Кельн³, В.Н. Ощепков^{1,2}

¹ ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

² ГБОУ ВПО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень,

³ ОАО МСЧ «Нефтяник», Тюменская область, п. Патрушево

Сведения об авторах:

Гаврилова М.А. – врач, радиологическое отделение №2, МКМЦ «Медицинский город»;

Gavrilova MA. – MD, radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Садыкова Е.В. – врач, радиологическое отделение №2 МКМЦ «Медицинский город»;

Sadykova EV – MD, radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Логвиненко А.В. – заведующий радиологическим отделением №2 МКМЦ «Медицинский город»;

Logvinenko AV – chief of the radiology department №2, multidisciplinary clinical medical center (MCMC) "Medical city»;

Цапенков Н.А. – руководитель отдела медицинской физики, МКМЦ «Медицинский город»;

Tsapenkov NA – chief of the medical physics department multidisciplinary clinical medical center (MCMC) Medical city»;

Знобищев В.Г. – врач, кафедра онкологии с курсом урологии ТюмГУ;

Znobishchev VG – MD, Department of Oncology, with the urology course Tyumen State Medical University;

Лыков А.В. – к.м.н., заместитель руководителя Урологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник»;

Likov AV – Ph.D., Deputy Chief of Urology Center of MSU "Oilman";

Кельн А.А. – врач-уролог, онкологическое отделение Урологического центра ОАО МСЧ «Нефтяник»;

Keln AA – MD, Department of Oncology, Urology Center of MSU "Oilman";

Ощепков В.Н. – к.м.н., руководитель РТС МКМЦ «Медицинский город», доцент кафедры онкологии с курсом урологии ТюмГУ;

Oshchepkov VN, Ph.D., chief of RTS MCVС "Medical City", assistant professor of oncology with a course urology Tyumen State Medical University.

Рак полового члена (РПЧ) – относительно редкий вид плоскоклеточного рака. Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена. Фимоз, недостаточная личная гигиена, курение и инфицирование вирусом папилломы человека являются основными факторами риска развития РПЧ. В западной Европе и США РПЧ встречается редко – заболеваемость менее 1,0 на 100 000 мужчин [1, 2]. Наибольший уровень заболеваемости раком полового члена выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют коренные (американские) индейцы (0,77 на 100 000), афроамериканцы (0,62 на 100 000) и, наконец, белые мужчины (0,51 на 100 000). В отличие от развитых западных стран, в остальном мире уровень заболеваемости раком полового члена намного выше и достигает 10-20% от всех злокачественных новообразований у мужчин: от 0,7-3,0 на 100 000 населения в Индии до 8,3 на 100 000 – в Бразилии. В России заболеваемость

РПЧ в 2014 год составила 0,82 случая на 100 000 мужского населения и отмечен стабильный рост за последние 10 лет [3].

Важными факторами риска развития РПЧ являются низкое социальное положение, несоблюдение гигиенических мер и религиозные правила [4,5]. РПЧ редко встречается в странах, где распространено обрезание. Раннее обрезание (новорожденные, дети до полового созревания) снижает риск развития заболевания в 3-5 раз. Обрезание у взрослых не имеет значения с точки зрения профилактики РПЧ. Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом, однако известны случаи развития болезни у молодых людей и детей [4]. Выделяют следующие факторы риска развития РПЧ: фимоз, хроническое воспаление, в том числе баланопостит; лечение с использованием фотосенсибилизаторов и фотохимиотерапии (ультрафиолет А). Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни и наличие кондилом полового члена ассоциированы с 3-

5-кратным увеличением вероятности развития рака полового члена. Курение также является фактором риска. Многими авторами наличие ДНК вируса папилломы человека отмечено в 70-100% случаев интраэпителиальной неоплазии и в 40-50% случаев инвазивного РПЧ [4, 5]. В диагностике первичного очага важное значение имеет физикальное обследование. Для определения опухолевой инвазии могут быть полезны ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) на фоне индуцированной медикаментозно эрекции. При оценке распространенности процесса определенную пользу может иметь позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-DG. Биопсия первичной опухоли показана в следующих случаях: сомнения в точной природе поражения (метастатическое поражение, меланома и др.); если в процессе лечения не предполагается получение гистологического материала (лучевая терапия, лазерная хирургия и др.); если имеются сомнения в отношении ме-

гастатической природы поражения паховых лимфоузлов. Возможно использование различных методов биопсии: эксцизионная, инцизионная, щипковая, игольчатая аспирация, взятие мазков-отпечатков.

В связи с низкой частотой РПЧ и отсутствием рандомизированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно оптимальной тактики ведения этой категории больных. Выбор метода лечения определяется локализацией, размерами и типом роста первичной опухоли, стадией T, N, M и степенью дифференцировки G.

Основным методом лечения первичной опухоли полового члена является хирургический. У некоторых больных возможно местное применение химиопрепаратов, а также проведение лучевой терапии совместно или без системного лечения. В случаях местных рецидивов повторное органосохраняющее вмешательство может быть выполнено при отсутствии инфильтрации кавернозных тел [1, 6]. Инфильтративный локальный рецидив и рецидивная опухоль больших размеров служат показанием к резекции или ампутации полового члена. Пациентам с неоперабельными местными рецидивами проводят химиотерапию с последующей попыткой хирургического лечения в случае регрессии опухоли. Паховая лимфаденоэктомия остается эффективным методом лечения регионарных метастазов [6-8]. Данное вмешательство ассоциировано с высокой частотой осложнений (расхождение краев раны, лимфостаз, нагноение раны). Это ограничивает широкое использование паховой лимфодиссекции при клинически негативных лимфоузлах с профилактической целью.

Применение лучевой терапии на первичную опухоль является альтернативным подходом органосохраняющего лечения, что позволяет добиться хороших результатов у определенной категории больных (T1-2, размер опухоли менее 4 см в наибольшем измерении). При РПЧ могут приме-

няться дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия (БТ) или сочетанная лучевая терапия.

Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапии (ABS) наилучшими кандидатами на лечение методом брахитерапии являются пациенты с локализованной опухолью полового члена без признаков инфильтрации подлежащих тканей, имеющей размер не более 2 см в наибольшем измерении [9]. Рекомендуется также проводить облучение паховых лимфоузлов с обеих сторон. Могут быть использованы различные варианты брахитерапии, включая метод наружных аппликаций и различные виды инвазивной брахитерапии.

На сегодняшний день отсутствуют проспективные рандомизированные исследования для оценки эффективности различных вариантов лучевой терапии для лечения РПЧ. Полный эффект ДЛТ достигается в 60%, БТ – в 70-90% случаев [4,10,11]. Однако сравнение результатов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии не всегда корректно, поскольку пациентам с большими опухолями (более 4 см) БТ не проводится. К тому же, использование различных доз в разных ретроспективных исследованиях, делает весьма сложным сравнение результатов разных видов лечения и их побочных эффектов.

Для достижения необходимого местного эффекта необходимо использование высоких доз облучения, что может служить причиной развития ятрогенных осложнений. Стеноз уретры (20-35%), некроз головки полового члена (10-20%) и поздний фиброз являются наиболее серьезными вариантами лучевых реакций. После лучевой терапии сохранить половой член удается приблизительно в 80% случаев. Согласно данным литературы частота местного контроля опухоли после БТ составляет 90% с сохранением полового члена в 87% наблюдений [12, 13, 14].

В настоящее время для лучевой терапии РПЧ выделяют две группы показаний, преследующих разные лечебные цели:

- органосохраняющее лечение у больных раком полового члена T2, поражением головки или венечной борозды, опухолью менее 4 см, согласных на последующее тщательное наблюдение. Для подведения необходимой дозы (более 60 Гр) может быть использована сочетанная лучевая терапия (ДЛТ в сочетании с БТ);

- паллиативная лучевая терапия у больных диссеминированным РПЧ с целью паллиативного местного лечения методом выбора является ДЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 40-50 Гр.

Несмотря на низкие показатели заболеваемости и смертности, выбор метода лечения больных РПЧ остается серьезной проблемой, так как радикальное оперативное лечение сопряжено с тяжелой психологической травмой пациента. И если для начальных форм заболевания применимы органосохраняющие хирургические методики, то для T1b-T2 опухолей общепринятым считается частичная или полная ампутация полового члена [15,16]. Альтернативный подход – применение лучевой терапии, эффективность которой в отечественной литературе освещается лишь в единичных работах [16-18].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной П. 57 лет, при поступлении в клинику предъявлял жалобы на наличие новообразования на головке полового члена в течение 1 года. Наблюдался в КВД у венеролога, где проводилось консервативное лечение, без эффекта. В этой связи было заподозрено наличие злокачественного новообразования и пациент был направлен на консультацию к онкологу, где диагноз рака полового члена был верифицирован гистологически: метаплазия плоскоклеточного эпителия с выраженным дискератозом 2-3 степени, плоскоклеточная карцинома in situ. Установлен диагноз: рак полового члена T1N0M0. Сопутствующий диагноз: ИБС, хроническая сердечная недостаточность ФК 3, атеросклеротический кардиосклероз, постоянная

форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, артериальная гипертензия 3 степени, 3 стадии, риск 4, дискуляторная энцефалопатия 1 степени сложного генеза, хронический гастродуоденит в стадии неполной ремиссии, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H.pylori*, вне обострения. Из семейного анамнеза установлено, что у отца был выявлен рак поджелудочной железы. Больной отрицал наличие вредных привычек.

При объективном осмотре было установлено, что крайняя плоть не сужена, на головке полового члена вокруг наружного отверстия уретры имеется экзофитное образование до 1,5 см в диаметре, возвышающееся над головкой на 4-5 мм, хрящевой плотности. Лимфатические узлы паховой области при пальпации эластической консистенции, размером до 1,0 см, подвижные, безболезненные, кожа над л/узлами не изменена. При УЗИ лимфатических узлов: в паховой области с обеих сторон единичные л/узлы 17x9 мм неизменной структуры, овальной формы, без видимых патологических изменений.

Учитывая клинические проявления, результат морфологического заключения, данные инструментальных исследований, сопутствующие заболевания, принято решение провести курс брахитерапии опухоли головки полового члена. На первом этапе лечения выполнено обрезание крайней плоти.

Для визуализации мишени и планирования выполнена КТ-топо-

метрия с занесением сканов в планирующую систему «HDR plus», составлен план лечения в формате 3D (рис. 1) Были изготовлены индивидуальные решетчатые шаблоны для фиксации эндостатов в необходимой позиции. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером. Согласно The Paris dosimetric rules system in HDR brachytherapy [19] по шаблону были установлены 4 полимерных игольчатых эндостата диаметром 1,65 мм и длиной 150 мм. По макету в асептических условиях установлены 4 игольчатых импланта: 2 – через головку полового члена проксимальнее образования на расстоянии 2 см друг от друга, 2 – проведены касательно у наружного отверстия уретры на расстоянии 2 см друг от друга (рис. 2). Конструкция оставлена на весь период лечения. Все манипуляции осуществлялись под местной анестезией.

Был проведен курс брахитерапии на головку полового члена: разовая очаговая доза – 3 Гр, 18 сеансов облучения (2 раза в день с интервалом 6 часов, суточная доза составила 6 Гр), суммарная очаговая доза – 54 Гр, режим фракционирования 5 раз в неделю на аппарате «MultiSource» с источником ^{60}Co . Первый сеанс брахитерапии был проведен через 6 дней после циркумцизии. Весь курс лучевого лечения занял 11 дней. Продолжительность каждого сеанса составила около 4 мин. Для изоляции органов мошонки и здоровых окружающих тканей были применены защитные экраны. Пациент перенес лечение удовлетворительно.

В процессе проведения лучевого лечения наблюдали умеренно выраженную лучевую реакцию в виде гиперемии кожи головки полового члена, отека и экссудации в области опухоли, образование струпа. Пациент отмечал жжение и дискомфорт в области облучения, ко-



Рис. 3. Вид после удаления эндостатов

торые не потребовали применения анальгетиков. Зону облучения после каждого сеанса обрабатывали раствором антисептика. Шаблоны с эндостатами сняты в день последнего сеанса облучения (рис. 3). Рана после циркумцизии зажила первичным натяжением.

Через 2 недели после окончания лучевого лечения пациент отметил появление лучевой реакции средней степени выраженности, сопровождавшейся частичной десквамацией эпителия головки полового члена. После проведенного консервативного лечения в течение 10 дней, включавшего обработку головки полового члена растворами антисептиков, явления баланита

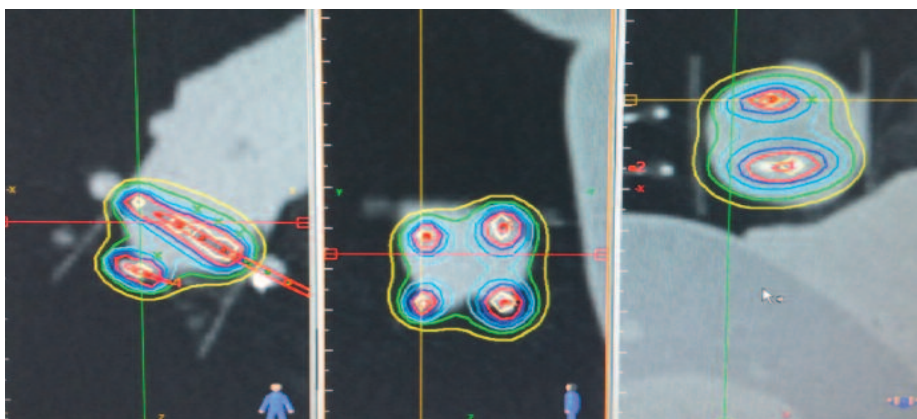


Рис. 1. Дозиметрическое планирование



Рис. 2. Ход установки эндостатов

заметно уменьшились до полного исчезновения. При контрольном осмотре через 3 месяца пациент не предъявлял жалоб. Также не было отмечено затруднения при мочеиспускании. При осмотре были выявлены точечные рубцы в месте стояния эндостатов и незначительное сужение наружного отверстия уретры. Воспалительных изменений не было зарегистрировано. Данных за опухолевый рост не выявлено (рис. 4). Пациент возобновил половую жизнь.



Рис. 4. Вид через 3 месяца после окончания лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате лечения больного РПЧ методом высокодозной брахитерапии удалось достичь ремиссии с хорошим косметическим эффектом. Таким образом, высокодозная брахитерапия является эффективным альтернативным методом лечения РПЧ. Качество жизни при использовании данного метода лечения выше, чем при хирургическом. ■

Ключевые слова: рак полового члена, плоскоклеточная карцинома, брахитерапия.

Key words: penile cancer, squamous cell carcinoma, brachytherapy.

Резюме:

Рак полового члена – редкое онкологическое заболевание, встречающееся с частотой 0,1-7,9 на 100 000 мужского населения. В России заболеваемость за 2014 год составила 0,82 случая на 100 000 мужского населения и продолжает стабильно расти в динамике за последние 10 лет. Клинически заболевание характеризуется наличием экзофитного или плоского очага на коже головки или крайней плоти полового члена, который постепенно инфильтрирует губчатое и/или кавернозные тела. На сегодняшний день нет рандомизированных исследований посвященных проблеме лечения рака полового члена. По этой же причине нет и единого мнения относительно доз и способом для лечения этого заболевания. Приведенный клинический случай демонстрирует возможности высокодозной брахитерапии в качестве органсберегающего лечения локализованной формы рака головки полового члена. Был проведен курс высокодозной брахитерапии, с использованием источника ^{60}Co на область головки полового члена. С учетом молодого возраста пациента был реализован в достаточной степени агрессивный дозиметрический план гипо-гиперфракционирования: разовая очаговая доза – 3 Гр, 18 сеансов облучения (2 раза в день с интервалом 6 часов, суточная доза составила 6 Гр) до суммарной очаговой дозы – 54 Гр, в режиме фракционирования 5 раз в неделю. Проведенное лечение обеспечило хороший косметический результат. У больного восстановилась сексуальная жизнь через 1 месяц после лечения. Не было зарегистрировано тяжелых ранних лучевых реакций. Данный случай представляет ценность для специалистов в области онкоурологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

A clinical case of a penile cancer therapy by method of high doses brachytherapy (HDB)

Penile cancer is a rare oncological disease, occurring with a frequency of 0,1-7,9 per 100 000 male population. In Russia, the incidence in 2014 was 0.82 cases per 100 000 male population, and continues to grow steadily in the dynamics of the past 10 years. Clinically, exophytic or flat lesions on the skin of the glans penis characterize the disease or foreskin of the penis, which can infiltrates spongy and / or cavernous corpuses. Now no standard of treatment penile cancer and no consensus concerning radiation therapy. This case demonstrates the capabilities of brachytherapy in the organ-sparing treatment of localized cancer of the glans penis. Patient has been underwent an aggressive protocol: 54 Gy hypo-hyperfractionized ^{60}Co HDR brachytherapy 3 Gy twice a day and five times weekly. Good cosmetic result and sexual rehabilitation have been provided within one month. No severe early complications have been observed. This case report draws for professionals of oncurology.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001;11(3):299-304.
- Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Boon TA, Moonen LM, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147(6):1533-1538.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой] МНИОНИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2016. С. 16
- Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9(2):111-120.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5(4):240-247.
- Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001;15;91(12):5-21.
- Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54(4):885-890.
- Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165(5):1506-1509.
- Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazeron JJ, Martinez AA, Rivard MJ. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(3):191-198.
- Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(4):320-325.
- Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 2006;176(2):575-580.
- Crook JM, Grimard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Brachytherapy* 2007;6(2):82.
- Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis. *Eur J Cancer* 2001;37(2):198-203.
- Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(1):142-150.
- Hasan S, Francis A, Hagenauer A, Hirsh A, Kaminsky D, Traugher B, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 2015;14(4):517-524.
- Каприн А.Д., Замятин О.А., Ананьев А.П., Подшивалов А.В. Рак полового члена. Возможно ли сохранение органа? *Лечащий врач* 2000;(8):63-64.
- Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И. и соавт. Органосохраняющее лечение рака полового члена. *Урология и нефрология* 2004;(8):26-30.
- Миленин К.Н. Сочетанная лучевая терапия при органосохраняющем лечении рака полового члена: автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2006, 22 с.
- Hoskin PJ, Rembowska A. Dosimetry rules for brachytherapy using high dose rate remote afterloading implants. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(4):226-230

REFERENCES (3, 16-18)

- Zlokachestvennyie novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost i smertnost) [Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. [Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]. [Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. MNIIONI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii. M., 2016. P. 16. (In Russian)
- Kaprin A.D., Zamyatin O.A., Ananiev A.P., Podshivalov A.V. Rak polovogo chlena. Vozmozhno li sohranenie organa? [Penile cancer. Is it possible to preserve the organ?] *Lechaschiy vrach* 2000.-N 8.-S.63-64. (In Russian)
- Matveev V.B., Halafyan E.A., Volkova M.I. i soavt. Organosohranyuschee lechenie raka polovogo chlena. [Penis conserving treatment for penile cancer]. *Urologiya i nefrologiya* 2004;(8):26-30. (In Russian)
- Milenin K.N. Sochetannaya luchevaya terapiya pri organosohranyayuschem lechenii raka polovogo chlena. [Combined radiotherapy for organ-preserving treatment of penile cancer] Cand.Med.Sci [thesis]. M.; 2006. 22 p. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



- **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru