

EAU2014：阴茎癌治疗指南

约 80% 的阴茎癌可治愈，但一旦发生转移，预后不良。治疗对于患者身心均有破坏性影响，所以需要仔细诊断，准确分期，且尽可能多保留器官。如今在保留器官的局部疗法、淋巴结清扫以及淋巴转移的综合疗法方面又有了新的进展。因此，[欧洲泌尿外科协会（EAU）更新了相关指南](#)。

点击下载>>[EAU 阴茎癌指南（2014 版）](#)

一、流行病学和危险因素

阴茎癌多为鳞状细胞癌（SCC），其他类型少见。阴茎癌好发于包皮内板和阴茎头，有多种组织学亚型，病理学方面上与其他组织来源的鳞状细胞癌相似。

欧洲和北美的阴茎癌发病率低（<1/10 万），且随年龄增长而增加。发病高峰年龄为 60 岁，年轻男性也有发生。在南美、东南亚和非洲部分地区，阴茎癌发病率较高，占男性恶性肿瘤的 1%-2%。

在美国，总年龄调整发病率从 1973 年的 0.84/10 万降到 2002 年的 0.58/10 万。阴茎癌发病率有种族差异，其中西班牙裔美国人最高。欧洲的发病率较平稳，但丹麦和英国发病率有所上升。

在人类乳头状瘤病毒（HPV）流行的地区，阴茎癌发病较多。这一现象说明，HPV 可能是导致这一地理差异的原因。三分之一的病例归因于 HPV 相关的致癌作用。目前尚无数据表明阴茎癌与 HIV 或 AIDS 有关。

30%-40% 病例的阴茎癌组织中可检测出 HPV 的 DNA，且在不同组织学亚型中不同：基底细胞样鳞状细胞癌（76% 阳性），湿疣样 - 基底细胞样混合亚型鳞状细胞癌（82% 阳性），湿疣样癌（39% 阳性）。疣状阴茎鳞状细胞癌则为 HPV 阴性。HPV 可能是某些阴茎鳞癌亚型的共同致癌因素。

阴茎鳞状细胞癌中最常见的 HPV 类型是 HPV 16（72%）、HPV 6（9%）和 HPV 18（6%）。尖锐湿疣患者患阴茎癌的风险更高。HPV 阳性对比 HPV 阴性病例后发现，前者有更高的肿瘤特异性生存率（93% vs 78%），但结果并不一致：阴茎癌发病率与宫颈癌无明显相关。

包茎与阴茎癌发病明显相关（比值比 [OR]：11.4），包皮垢则并非致癌因素。其他流行病学危险因素包括：吸烟（发病风险增加 4.5 倍）、教育程度低和社会经济状况差。阴茎癌病例中硬化性苔藓（干燥闭塞性龟头炎）发生率相对较高，但与不利因素无联系。

新生儿包皮环切术可降低阴茎癌的发病率，而成人包皮环切术则不行。据报道，以色列犹太人阴茎癌发病率最低（0.3/10 万）。包皮环切术可移除 50% 阴茎癌起源的组织。新生儿包皮环切术的保护作用（OR：0.41）对于原位癌（CIS；OR：1.0）无效，且对本无包茎男性的保护作用较弱（OR：0.79）。

二、病理学及分级

阴茎癌癌前病变有多少转化为鳞状细胞癌仍未知（表 1）。

表 1-阴茎癌癌前病变
与阴茎 SCC 有关的偶发病变
• 阴茎皮角
• 鲍恩样丘疹病
• 硬化性苔藓（闭塞性干燥性龟头炎）
癌前病变（超过 1/3 转化为侵袭性 SCC）
• 上皮肉瘤样病变 3 级
• 巨大尖锐湿疣（Buschke-Lowenstein 瘤）
• 凯拉增生性红斑
• 鲍恩病
• 佩吉特病

不同组织学类型有不同的生长模式、临床侵袭程度和 HPV 相关性，且已区分（表 1、2）。还有为数众多的混合型存在。

表 2：阴茎癌各组织学分型、频率和预后		
亚型	频率（%）	预后
寻常 SCC	48-65	基于肿瘤位点、分期、分级
基底细胞样癌	4-10	预后差，频发早期腹股沟淋巴转移

湿疣样癌	7-10	预后良好，转移罕见
疣状癌	3-8	预后良好，无转移
乳头状癌	5-15	预后良好，转移罕见
癌肉瘤	1-3	预后极差，早期血管转移
混合型癌	9-10	异质性群体
假增生癌	<1	包皮，与硬化性苔藓相关，转移未见报道
隧道型癌	<1	疣状癌变种，预后良好，转移未见报道
假腺管型癌	<1	高分级肿瘤，早期转移，预后差
疣-基底细胞混合癌	9-14	预后差，高潜在转移可能（高于湿疣样癌，低于基底细胞样癌）
腺鳞状癌	<1	高分级肿瘤，高潜在转移可能，但死亡率低
粘液表皮样癌	<1	高侵袭性，预后差
阴茎癌透明细胞型	1-2	极度罕见，与 HPV 有关，侵袭性，早期转移，预后差，常淋巴转移

TNM 分期依据淋巴管浸润程度和分级将 **T1** 分为两个组（表 3）。向囊外扩展的淋巴结转移被分为 **pN3**。腹膜后淋巴结转移被划分为器官外远处转移。

表 3：阴茎癌分期	
原发肿瘤（T）	
TX	原发肿瘤不能评估
T0	未发现原发肿瘤
Tis	原位癌
Ta	非浸润性癌
T1	肿瘤侵犯皮下结缔组织
T1a	侵犯皮下结缔组织而无淋巴血管浸润，且非分化不良或未分化（T1G1-2）
T1b	侵犯皮下结缔组织合并淋巴血管浸润，且分化不良或未分化（T1G3-4）
T2	肿瘤侵犯海绵体
T3	肿瘤侵犯尿道

T4	肿瘤侵犯相邻组织
局部淋巴结（N）	
NX	局部淋巴结不能评估
N0	未发现局部淋巴结转移
N1	单个局部淋巴结转移
N2	多个或双侧表浅腹股沟淋巴结转移
N3	单侧或双侧深腹股沟或盆腔淋巴结转移
远处转移（M）	
M0	无远处转移
M1	远处转移
病理学分期	pT 分类与临床 T 分类一致。pN 分类基于活检或手术切除
局部淋巴结（pN）	
pNX	局部淋巴结不能评估
pN0	无局部淋巴结转移
pN1	单一腹股沟淋巴结内转移
pN2	多个或双侧腹股沟淋巴结转移
pN3	盆腔淋巴结转移，单侧或双侧或淋巴结外转移
远处转移（pM）	
pM0	无远处转移
pM1	远处转移
组织病理学分级（G）	
GX	分化分级无法评估
G1	分化好
G2	中等分化
G3-4	分化不良或无分化

尽管侵犯尿道海绵体和阴茎海绵体的局部复发率（**35% vs 17%**）和死亡率（**30% vs 21%**）有差异，但均为 pT2。T2 和 T3 期、N1 和 N2 期肿瘤的长期生存率并无显著差异。另外，pT3 侵犯远端尿道的肿瘤预后并非更差。

三、活检和组织学

阴茎癌的诊断常无疑问，但在遇到疑难病例或实施非根治性治疗时，必须要有组织学确诊。小病变需全部取出，大病变处则至少需取 3 到 4 块，淋巴结及手术边缘需全部取样。病理学报告需包括组织学分型、分期、神经周和血管侵犯情况以及手术切缘情况。

活检取样大小平均为 0.1cm，91% 情况下评估侵犯深度有难度。尽管针取活检组织已足够，但仍建议切除活检。手术切缘范围需取决于肿瘤分级及风险评估，且切缘 5mm 内无肿瘤方认为足够。

四、预后因素

神经周和淋巴侵犯程度及病理分级都是阴茎癌的预后因素。肿瘤分级高度依赖于观察者。一些阴茎癌预后良好，如疣性、乳突状、疣状、假增生型和隧道型癌。这类阴茎癌会造成局部损害，但极少转移。高危阴茎癌为基底细胞样、肉瘤样、腺鳞癌和低分化型等，这类则会早期转移。中危阴茎癌的包括寻常鳞癌、混合型和多形性疣状癌。局限于包皮的阴茎癌预后更好。

五、分子生物学

少量的数据将阴茎鳞状细胞癌的染色体畸变与生物学行为相联系。阴茎鳞癌 DNA 拷贝数的改变与其他组织鳞癌相似。低拷贝数变化与低存活率相关。位于 8q24 位点的基因改变起重要作用。

目前已发现 CpG 岛上 CDKN2A 甲基化导致的表观遗传学改变，它编码了两种肿瘤抑制蛋白（p16INK4A 和 p14ARF）。62% 的侵袭性阴茎癌有 p16 等位基因的缺失，这一改变与淋巴结转移和预后有关；p53 等位基因缺失则在 42% 的侵袭性阴茎癌病例中出现，且提示预后不良。

六、诊断和分期

体检包括阴茎和腹股沟区触诊。人工勃起下超声或磁共振（MR）可提供肿瘤浸润程度的信息。阴茎癌临床表现常明显，但也可能被包茎掩盖。

正常腹股沟淋巴结出现微转移癌的可能性约 25%。当前成像技术检测这类微转移可信度较低。超声（7.5MHz）、CT、磁共振和 18F- 氟代脱氧葡萄糖 PET-CT 显像（18F-FDG-PET/CT）均不能准确检测出这类隐匿转移，唯一例外的是触诊无阳性发现的肥胖患者。

正常腹股沟淋巴结的诊断性治疗需依据病理学危险因素，包括淋巴管浸润、分期和分级，而列线图并不可靠。对于具有中、高风险淋巴转移可能的患者，需明确其淋巴浸润分期。

对于巨大腹股沟淋巴结患者，出现淋巴转移的可能性很大。体检时无论淋巴结是否可移动，均应注意其数量。骨盆淋巴结分期和全身性疾病则需依靠腹部骨盆 CT 和胸部 X 片或 CT 确定。对于可触及的腹股沟淋巴结，18F-FDG-PET/CT 可确诊有无转移。

阴茎癌无肿瘤标志物。不足 25% 病例 SCC 抗原增加，且无法预示肿瘤转移性疾病的发生，但可能提示淋巴结阳性患者的无瘤生存期。

七、原发性肿瘤治疗

治疗目标为彻底清除肿瘤组织，且尽可能保留器官。其局部复发对长期生存率几乎无影响，所以保留器官方法是合理的。

至今仍缺乏不同疗法的临床对照试验，且现有证据总体级别较低。保留阴茎的做法在保留功能和美观方面更好。当考虑非手术治疗时，必须要有组织学诊断的局部分期。

在治疗上，原发性肿瘤和局部淋巴结对手术分期。

7.1 表皮非侵袭性癌治疗

对于原位癌，首选咪喹莫特或 5- 氟尿嘧啶（5-FU）进行局部化疗，这一疗法毒性低且完全反应率高达 57%。随后需密切随访，治疗失败时不能再次化疗。其他疗法有激光治疗、完全或部分龟头表皮重建（完全移除头表皮，行刃厚皮片移植）。20% 病例的肿瘤具有侵袭性，故需组织学确诊。

对于低度侵袭损害（Ta/T1a），建议保留阴茎。对于局限于包皮的肿瘤，仅需行包皮环切术。

推荐术中对切缘行冷冻切片病检。对于较小的阴茎癌，包皮和阴茎头切除在所有方法中局部复发率最低（2%），切缘 5mm 内阴性可以认为足够。

治疗方法选择需依据肿瘤大小、组织学、分期分级、相对于尿道口的位置以及患者意愿。激光疗法可用掺钕 - 钇铝石榴石激光（Nd: YAG）或二氧化碳激光，可通过光动力学诊断增强肿瘤可见性。二氧化碳激光治疗 CIS/T1 的局部复发率为 14-23%，Nd: YAG 激光治疗复发率为 10-48%。完全或部分阴茎头表皮重建的局部复发率为 0~6%，阴茎头切除术则为 7~8%。

保留阴茎的不同手术预后是否不同，目前没有足够证据。包括重建手术在内的保留器官治疗，可提高生活质量，但其复发风险较阴茎部分切除术高（5-12%vs 5%）。保留器官手术的局部复发仅对远期生存率影响很小。

7.2 T1/T2 期的放射疗法

对于 T1-2 期直径 <4cm 的肿瘤，给予外放射放疗联合近距离放射疗法或仅近距离放射疗法效果较好。近距离放射疗法的局部控制率达 70-90%。尽管局部复发率比部分阴茎切除术高，通过补救性手术可控制复发。并发症较为常见，20-35% 病例出现尿道狭窄，10-20% 出现阴茎头坏死；在应用近距离放射疗法中，金属所致狭窄发生率超过 40%。

7.3 局部淋巴结清扫

局部淋巴结清扫决定了患者长期生存率。局部淋巴结转移可治愈。根治性腹股沟淋巴结切除术（ILND）可作为治疗选择之一，但常用疗法为多方式化疗。

任何原发性阴茎癌的淋巴扩散可以是单侧或双侧的。最先扩散至腹股沟浅表和深部淋巴结群，以中上和中间部位最常受累。其次扩散至同侧骨盆淋巴结。目前尚无交叉转移扩散的报告，若无同侧腹股沟淋巴结受侵犯，骨盆淋巴结则不受影响。腹主动脉旁和腔静脉旁淋巴结受侵犯则提示肿瘤全身转移。

淋巴结阴性的患者采取预防性 ILND 相较于局部肿瘤复发而采取治疗性 ILND 的患者，其生存率更高（分别为 >90%、<40%）。将分别用 ILND 与腹股沟区放疗、保守疗法治疗淋巴结阴性患者的结果作对比，发现总体生存率最高的是手术治疗（分别为 74%、66%、63%）。

因 25% 的患者有隐匿转移，故对临床上正常的淋巴结采取保守治疗有复发的风险。正常淋巴结清扫需依据病理学分期分级以及有无淋巴管浸润。pTa/pTis 期和低分级癌转移风险较低。相反，分化较好的 pT1 却有中度风险。pT2 或更高分期以及所有 G3 期癌为高风险。因此，保守治疗仅适用于患有低风险阴茎癌且淋巴结正常的患者。除隐匿转移外，针吸细胞学结果均不可靠。

对于中高风险且淋巴结难触及的患者，有两种侵入性诊断方法：改良 ILND 和动态前哨淋巴结活检（DSNB）。改良 ILND 清扫区域局限，清扫范围至少为 Daseler 区中央和双侧上方腹股沟区域的浅表淋巴结。DSNB 的提出基于以下观察现象而作出的假设：阴茎淋巴管引流总是引入一个腹股沟淋巴结，而该淋巴结又在解剖上与其他相独立。

在 97% 的病例中，可通过向肿瘤区注入锝 99 标记胶体或 γ 探针检测前哨淋巴结。据报告，此法有 90-94% 的高灵敏度。在一项包含 18 项研究的混合 Meta 分析中，单用此法灵敏度为 88%，而加用专利蓝后灵敏度为 90%。

这两种方法均可遗漏隐匿转移癌。即使是在有经验的医疗中心，DSNB 假阴性率仍可高达 12-15%，而改良 ILND 假阴性率尚未知。通过任一方法发现淋巴转移，则需行同侧根治性 ILND。

可触及的腹股沟淋巴结（cN1/cN2）极有可能发生转移。不应使用预防性抗生素，而应采取超声引导下针吸细胞学。另外，对盆腔淋巴结作出分期亦有帮助。对于淋巴结阳性的患者，18F-FDG-PET/CT 可识别肿瘤转移。对于有增大淋巴结的患者，动态前哨淋巴结活检不可靠而不应使用。

淋巴结阳性患者应采取根治性 ILND。ILND 在淋巴引流和伤口愈合并发症方面有很高的发生率。发病率高达 50% 且较高的体重指数为其重要危险因素，最新报道显示其并发症发生率约 25%。根治性 ILND 治疗效果好，但因并发症发病率高，可能导致应用减少。淋巴结密度大小可作为并发症的预兆。

组织切除及淋巴管截断的手术操作需谨慎。淋巴管截断无法使用电熔术，应作结扎或使用夹子。另外，如腹股沟区加压包扎、真空吸引和使用预防性抗生素均可降低术后并发症发生率。报道中最常见并发症为伤口感染（1.2-1.4%）、皮瓣坏死（0.6-4.7%）、淋巴水肿（5-13.9%）和淋巴囊肿形成（2.1-4%）。

曾有使用腹腔镜下和机器人辅助的 ILND 报道，但是否更好尚不清楚。

发现两个或以上的淋巴结阳性或者一个囊外扩展的淋巴结（pN3），需行同侧盆腔淋巴结清扫术。

2 个以上腹股沟淋巴结阳性的病例中有 23% 有盆腔淋巴结阳性，3 个腹股沟淋巴结阳性或发生囊外转移的病例中则有 56% 为盆腔淋巴结阳性。

若盆腔淋巴结为阳性，其预后要比单纯腹股沟淋巴结转移差（5 年肿瘤特异性生存率分别为 71.0% 和 33.2%），可同时或之后再行盆腔淋巴结清扫术。若决定手术，应尽可能避免不必要的等待时间。

pN2/pN3 期患者，建议辅助化疗。该结论基于一项回顾性研究，研究表明辅助化疗生存率比未应用辅助化疗的历史对照组更高（84%vs39%）。

出现大块固定的腹股沟淋巴结，毫无疑问已有转移，不必同时活检行组织学确诊。疑似病例需行切除活检或中心穿刺活组织检查。此类患者预后较差，难以达到治愈效果。不建议直接手术，推荐新型辅助化疗后行根治性 ILND，其长期生存率可达 37%。

7.4 淋巴结复发的处理

局部复发的治疗同原发性 cN1/cN2 期癌。这类局部复发、无侵袭分期患者的淋巴结构紊乱且有高风险的不规则转移可能。行治疗性根治性 ILND 后若腹股沟淋巴结复发，则预后很差，5 年生存率为 16%。目前尚无最佳疗法，仍建议新型辅助化疗和根治性淋巴结清扫。

7.4.1 淋巴结转移的放疗

因缺乏可靠证据，不建议对腹股沟淋巴结转移采取放疗。对淋巴结阳性患者，辅助放疗或新型辅助放疗均无肿瘤学方面改善的报道。一项比较腹股沟放疗与根治性 ILND 的前瞻性试验表明，手术的效果更好。另一项回顾性病例研究显示，淋巴结阳性患者行辅助化疗效果优于辅助放疗。

一项包括 2458 位患者的流行病学检测和最终结果分析显示，无论是单纯手术治疗还是手术联合放疗，均不认为辅助放疗可提高肿瘤特异生存率。对于手术无法切除的病例，腹股沟辅助放疗可作为姑息治疗的选择。

7.4.2 化疗

淋巴结转移行辅助化疗可提高生存率。若为治疗性措施，需应用顺铂在内的药物三联疗法。可使用长春新碱、博来霉素和甲氨蝶呤（VBM 疗法），顺铂和 5-FU 亦可取得相同疗效，且毒性更低。

以紫杉烷为基础的疗法（顺铂、5-FU 联合紫杉酚、多西紫杉醇）可使无瘤生存率高达 52%，紫杉酚 - 顺铂方案亦可取得同样疗效。尚无证据支持在 pN1 期应用辅助化疗，此法仅限制于临床试验使用。

较大腹股沟淋巴结（cN3）的新型辅助治疗，建议采用包括顺铂和紫杉烷的三联疗法。据报道，其中位生存时间为 17 个月。

在肿瘤进展期病例中，肿瘤内脏转移的出现和美国东部肿瘤协作组提出的全身功能状态评分 ≥ 1 均为独立的预后因素。基于顺铂的疗法比无顺铂疗法的疗效更好，且紫杉烷类可增强疗效。仅一项报告提出，应用单一应用紫杉酚的二线方案可有 30% 的反应率而非生存率。

表皮生长因子受体（EGFR）几乎在所有阴茎 SCC 中表达，应用帕木单抗和西妥昔单抗的抗 EGFR 靶向治疗也已取得一定成功。酪氨酸激酶抑制剂亦可取得同样效果。

7.5 随访

74% 的复发常出现于初次治疗两年内，66% 的局部复发、86% 的局部复发和 100% 的远处复发亦发生于这两年内。总体来说，92.2% 的复发出现在治疗后第一个 5 年内，5 年后则均为局部复发或新原发灶。

治疗后第一个两年内的密切随访极有必要，且随后至少应再随访五年。之后也应继续随访，对于经常去体检的患者可免去。

对于淋巴结阴性患者，随访应包括阴茎和腹股沟体检，做影像学检查则无意义。激光治疗或局部化疗后，需获取组织学结果以确定无瘤状态。腹股沟淋巴结转移行治疗性措施的患者，术后 2 年内需每 3 个月做一次 CT 或 MRI。

7.5.1 复发

保留器官的手术更可能出现局部复发，且复发率在术后 2 年内高达 27%。部分阴茎切除术的局部复发率为 4-5%。应教育患者常做体检。

保守治疗的局部复发率最高（9%），而有淋巴结受侵但淋巴结阴性的病例中最低（2.3%）。对有疑问的病例，应用超声和针吸细胞学可提高局部复发的早期诊出率。对于淋巴结阳性应用 ILND 且无辅助疗法的病例，局部复发率为 19%。

7.6 生活质量

对于可长期生存的患者，性功能障碍、排尿问题和美观问题均为治疗后的难题。关于激光治疗结果的研究报告中，其中一份显示患者性行为显著减少但生活质量大体满意；另一份报告则提出没有患者表示有勃起或性功能障碍。

阴茎头切除术后，79% 患者表示在自发性勃起、硬度或插入能力方面并无不同。部分阴茎切除术后，55.6% 的患者在性交中勃起功能尚可，但满意度下降。阴茎全部或部分切除术后，某些病例可行阴茎完全重建。

八、结论

约 80% 的阴茎癌可治愈。部分阴茎切除术对患者自尊和性功能有负面影响。随着治疗的方法进步，保留器官方案因在改善生活质量和性功能方面的优势而被认可。如果条件允许，均应推荐保留器官方案。推荐将患者转诊到有经验的诊疗中心救治，对患者进行心理支持也非常重要。