

Rozprawa doktorska

Analiza czynników rokowniczych z uwzględnieniem wybranych parametrów biologicznych u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka prącia

Wojciech Turyk

Cel pracy. Ocena znaczenia parametrów proliferacyjnych takich jak indeks antygenu Ki-67, indeks PCNA, liczba AgNoRs oraz ekspresja białka p53 dla rokowania w płaskonabłonkowym raku prącia.

Materiał. Grupa 98 chorych na płaskonabłonkowego raka prącia, leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach w latach 1951–1986. Określono: indeks antygenu Ki-67, indeks PCNA, liczbę AgNoRs oraz ekspresję białka p53 u badanych chorych.

Metoda. Przeprowadzono analizę jedno- i wielowariantową przeżyć całkowitych i wolnych od nowotworu w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania choroby, zastosowanego modelu leczenia, oraz od wartości markerów biologicznych u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka prącia.

Wyniki. 5-letnie przeżycia całkowite obserwowano u 80% badanych chorych (w I-II° wg UICC-TNM 95%, w III° – 69%), a 5-letnie przeżycia wolne od nowotworu u 71% (w I-II° wg UICC-TNM 83%, w III° – 62%). U chorych, u których przeprowadzono leczenie wznowy uzyskano 67% przeżyć 5-letnich.

Wnioski. 1. Niekorzystny wpływ na przeżycia całkowite i wolne od nowotworu mają następujące cechy kliniczne: cecha T3, cecha N2, III stopień klinicznego zaawansowania według UICC-TNM, wiek powyżej 53 lat, IV stopień klinicznego zaawansowania według klasyfikacji Jacksona oraz stopień zróżnicowania guza G3. 2. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia całkowitego są parametry biologiczne takie jak: indeks antygenu Ki-67 powyżej 45%, liczba AgNORs powyżej 7,95 i wartość indeksu białka p53 powyżej 35,5%. 3. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia wolnego od nowotworu są: indeks PCNA ponad 50%, liczba AgNORs większa niż 7,95 oraz wartość indeksu białka p53 ponad 35,5%. 4. Niepowodzenia leczenia płaskonabłonkowego raka prącia są spowodowane wysokim stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu u zgłaszających się chorych, zaawansowanym wiekiem, oraz zastosowaniem sposobu leczenia nie odpowiadającego faktycznemu zaawansowaniu choroby.

Analysis of prognostic factors including selected biological parameters in patients with advanced squamous cell carcinoma of the penis

Purpose of the study. Assessment of the significance of proliferating parameters as the index of Ki-67 antigen, PCNA index, the AgNoRs number and expression of p53 protein, for the prognosis in penile carcinoma.

Material. A group of 98 patients with penile carcinoma treated in the Centre of Oncology – Institute in Gliwice between the years 1951 – 1986. The Ki-67 index antigen, PCNA index, the AgNoRs number and p53 protein expression were determined.

Method. Single- and multi-variant analysis of total survivals and disease-free survivals, depending on the extent of clinical progression of the disease, applied model of treatment and the biological marker value in patients with advanced carcinoma penis.

Results: 5-year total survivals were observed in 80% of examined patients (in I-II° according to TNM 95%, and in III° – 69%), and 5-year neoplasm-free survivals in 71% (in I-II° according to UICC-TNM 83%, and in III° – 62%). In patients with recurrence 5-year survivals was achieved in 67%.

Conclusions. 1. The following elements have negative influence on complete survivals and neoplasm-free survivals: T3, N2 stage, III degree of clinical progression, according to UICC-TNM, age over 53, stage IV, according to Jackson's clas-

sification and G3. 2. The negative prognostic factors for complete survival are: Ki-67 antigen index over 45%, AgNORs number over 7,95 and of p53 protein index – over 35,5%. 3. The negative prognostic factors for a survival free from neoplasm are: PCNA index over 50%, AgNORs number larger than 7.95 and p53 protein index value over 35.5%. 4. The failures in penile carcinoma treatment are caused by advanced stage in the reported patients, advanced age and the application of inappropriate treatment for the actual stage of the disease.

Key words: penile carcinoma, biological markers, prognostic factors

Słowa kluczowe: penile carcinoma, biological markers, prognostic factors

Wstęp

Nowotwory prącia, spośród wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn, są stosunkowo rzadkie: zajmowały one w 1996 r. w Polsce 32 miejsce wśród nowotworów złośliwych [1]. Współczynnik zarejestrowanej zachorowalności na te nowotwory w Polsce w latach 1991-1996 wynosił od 0,7 do 1,0 na 100000.

Pod względem typu histologicznego spośród wszystkich nowotworów złośliwych prącia dominuje rak płaskonabłonkowy i stanowi około 86% przypadków, a wśród złośliwych nowotworów nabłonkowych 95% [2, 3].

Materiał

W Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach w latach 1951-1986 było badanych i leczonych 117 pacjentów z nowotworami złośliwymi prącia. Ostatecznie analizie poddano 98 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego prącia (RPP).

Badano parametry kliniczne, histopatologiczne, biologiczne oraz związane z leczeniem. Wiek pacjentów średnio wynosił 54,7 lat (29-90 lat), czas od początku wywiadu do rozpoczęcia leczenia wynosił średnio 18,1 miesięcy. Zaawansowanie procesu nowotworowego w badanej grupie 98 pacjentów określono według cechy T i N według klasyfikacji klinicznej UICC-TNM (1992 r.) oraz klasyfikacji Jacksona [4-6].

Przeważał II i III stopień zaawansowania klinicznego według UICC-TNM oraz stopnie III i IV według Jacksona (Tab. I). W momencie postawienia rozpoznania nie stwierdzono cechy N3 ani M1.

Tab. I. Ilościowy rozkład cechy T i N w badanej grupie (n=98)

| | N0 | N1 | N2 | Razem |
|-------|------------|------------|------------|------------|
| T1 | 12 | 3 | 9 | 24 (24,5%) |
| T2 | 12 | 17 | 16 | 45 (45,9%) |
| T3 | 4 | 6 | 19 | 29 (29,6%) |
| Razem | 28 (28,6%) | 26 (26,5%) | 44 (44,9%) | 98 (100%) |

Retrospektywnie określono stopień zróżnicowania guza (G) według klasyfikacji WHO, głębokość naciekania (pT) [7], indeks antygenu Ki-67 (13,0-83,3%) [8-14], indeks PCNA (15,0-82,6%) [11, 15-19], liczbę AgNORs (3,1-18,3) [20-33] i indeks białka p53 (0,5-75%) [10, 34-38]. W zależności od rodzaju przeprowadzonego leczenia ogniska pierwotnego wyodrębniono grupy chorych leczonych chirurgicznie, radioterapią i w sposób skojarzony. W postępowaniu z ogniskiem pierwotnym zastosowano: wycięcie guza wraz z napletkiem, częściową amputację prącia, całkowitą amputację prącia, częściową amputację prącia z jednoczasowym usunięciem węzłów chłonnych, całkowitą amputację z jednoczasowym usunięciem węzłów chłonnych, całkowitą amputację z odroczonego usunięciem węzłów chłonnych, radioterapię ogniska pierwotnego (Tab. II). W 21 przypadkach zastosowano leczenie oszczędzające narząd.

Tab. II. Rozkład ilościowy w zależności od sposobu leczenia guza pierwotnego i postępowania z węzłami chłonnymi

| Sposób leczenia guza pierwotnego | Sposoby postępowania z węzłami chłonnymi | | | Razem (pts) |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| | Bez usunięcia węzłów (pts) | Jednoczasowe usunięcie węzłów (pts) | Odroczone usunięcie węzłów (pts) | |
| Miejscowe wycięcie guza | 9 | 1 | - | 10 |
| Częściowa amputacja | 18 | 26 | - | 44 |
| Całkowita amputacja | 9 | 14 | 3 | 26 |
| Radioterapia | 8 | - | 3 | 11 |
| Radioterapia + częściowa amputacja | 1 | - | 3 | 4 |
| Radioterapia + całkowita amputacja | 2 | - | 1 | 3 |
| Razem | 47 | 41 | 10 | 98 |

pts – pacjenci

Podejrzane klinicznie o obecność przerzutów regionalne węzły chłonne leczono chirurgicznie u 51 chorych. W zależności od zakresu zabiegu preparat operacyjny zawierał średnio 18 węzłów chłonnych pachwinowych i 9 biodrowych. Wśród pacjentów, u których usunięto węzły chłonne pachwinowe, u 17 potwierdzono badaniem mikroskopowym zmiany przerzutowe.

Wznowę miejscową stwierdzono u 16 pacjentów, natomiast przerzuty odległe u 12 pacjentów.

Cel pracy

Celem pracy było ustalenie znaczenia rokowniczego badanych parametrów klinicznych, histologicznych, biologicznych i związanych z przeprowadzonym leczeniem, oraz określenie przyczyn niepowodzeń leczenia.

Wyniki

W materiale własnym, na podstawie przeprowadzonej analizy wyników leczenia RPP oraz czynników klinicznych i patomorfologicznych, z uwzględnieniem aktywności proliferacyjnej, stwierdzono, że oprócz standardowych czynników rokowniczych, również markery biologiczne mogą być użyteczne w przewidywaniu przebiegu nowotworu, ustalaniu modelu leczenia i prognozowaniu rokowania.

W badanym materiale, na podstawie analizy jednowariantowej, przeżycia całkowite były znamienne statystycznie gorsze u pacjentów z następującymi cechami: wiek powyżej 53 lat, cecha T3, cecha N2, III° klinicznego zaawansowania według UICC-TNM, IV° klinicznego zaawansowania według Jacksona, cecha pT3, liczba AgNORs powyżej 7,95, indeks białka p53 powyżej 35,5%. Analiza wielowariantowa cech klinicznych wykazała, że niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżyć całkowitych są te same parametry kliniczne, jakie wynikają z analizy jednowariantowej to jest cecha T, N i wiek. W analizie wielowariantowej parametrów klinicznych i biologicznych dla przeżyć całkowitych spośród badanych parametrów biologicznych indeks antygenu Ki-67, indeks białka p53 oraz liczba AgNORs są istotnymi czynnikami rokowniczymi (Ryc. 1, 3, 4).

Analiza wielowariantowa cech klinicznych i parametrów związanych z zastosowanym leczeniem w badanej grupie wykazała, że leczenie oszczędzające narząd jest istotnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego.

Przeżycia wolne od nowotworu przedstawiały się znamienne statystycznie gorzej, odpowiednio, dla następujących cech takich jak: wiek powyżej 53 lat, cecha T3, cecha N2, III° klinicznego zaawansowania według UICC-TNM, IV° według Jacksona, cecha pT3, indeks PCNA powyżej 50%, indeks białka p53 powyżej 35,5%. Z analizy wielowariantowej, dla przeżyć wolnych od nowotworu, w zależności od branych pod uwagę cech wynika, że stopień zróżnicowania guza G3, indeks PCNA powyżej 50%, liczba AgNORs powyżej 7,95 oraz indeks białka p53 powyżej 35,5% są istotnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (Ryc. 2, 3, 4).

Należy podkreślić, że parametry biologiczne, jak indeks PCNA i indeks białka p53, są równie silnymi czynnikami rokowniczymi, jak kliniczne, w przewidywaniu niepowodzeń leczenia.

Liczba AgNORs oraz indeks białka p53 okazały się czynnikami rokowniczymi zarówno dla przeżyć całkowitych, jak i dla wolnych od nowotworu.

Analiza wielowariantowa cech klinicznych i parametrów związanych z zastosowanym leczeniem wykazała, że radioterapia jako samodzielna metoda leczenia, leczenie chirurgiczne oszczędzające narząd oraz leczenie bez usuwania regionalnych węzłów chłonnych, są istotnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia wolnego od nowotworu.

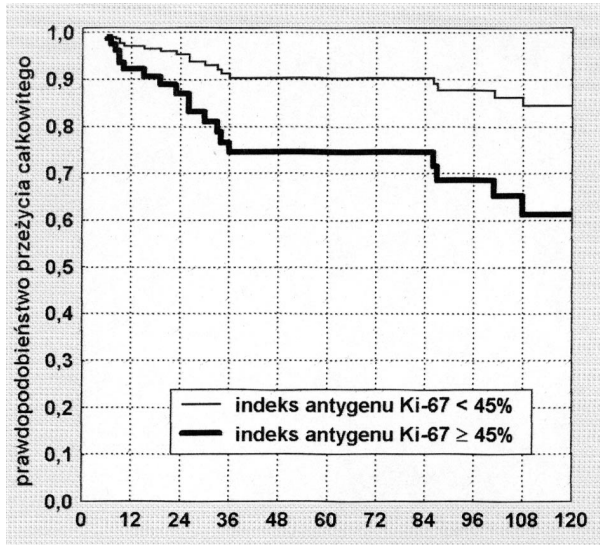
W grupie pacjentów, u których leczono operacyjnie regionalne węzły chłonne, analiza jednowariantowa wykazała, że niekorzystny wpływ na przeżycia całkowite mają: wiek powyżej 53 lat, cecha T3 i pT3, obecność przerzutów w pachwinowych węzłach chłonnych, a w tym liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych (>3) i ich odsetek (≥25%). W analizie wielowariantowej dla przeżyć całkowitych tylko wiek, cecha T i pN okazały się istotnymi, niezależnymi czynnikami rokowniczymi, silniejszymi od badanych parametrów biologicznych. Podobnie, w analizie wielowariantowej dla przeżyć wolnych od nowotworu, obecność przerzutów w pachwinowych węzłach chłonnych, a w tym liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych i ich odsetek oraz wiek powyżej 53 lat i cecha T3 są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.

Omówienie

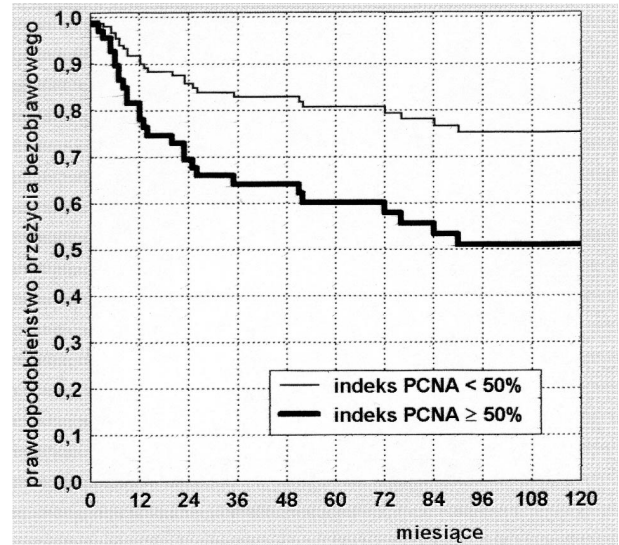
Postęp w różnych dziedzinach diagnostyki, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat i możliwości w zakresie postępowania terapeutycznego przyczyniły się do osiągnięcia znacznej skuteczności zasadniczych metod leczenia nowotworów. Świadczy o tym wzrastający odsetek wyleczeń miejscowych. Dyskutowany jest problem diagnostyki i leczenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz wpływu parametrów klinicznych, patomorfologicznych i biologicznych na rokowanie.

Dla RPP Autorzy z reguły przedstawiają prace retrospektywne, uwzględniające przypadki leczone według niejednorodnych schematów, odbiegających od obecnie rekomendowanych. Badając zagadnienie RPP, Autorzy analizowali różne liczbowo grupy pacjentów: Wajsman 115 pacjentów [39], Narayana 219 pacjentów [40], Srinivas 199 pacjentów [41], Fraley 58 pacjentów [42], Horenblas 118 pacjentów [4,43], Young 34 pacjentów [44]. W piśmiennictwie polskim największą liczbę 149 przypadków przedstawił w 1966 r. Koszarowski [45].

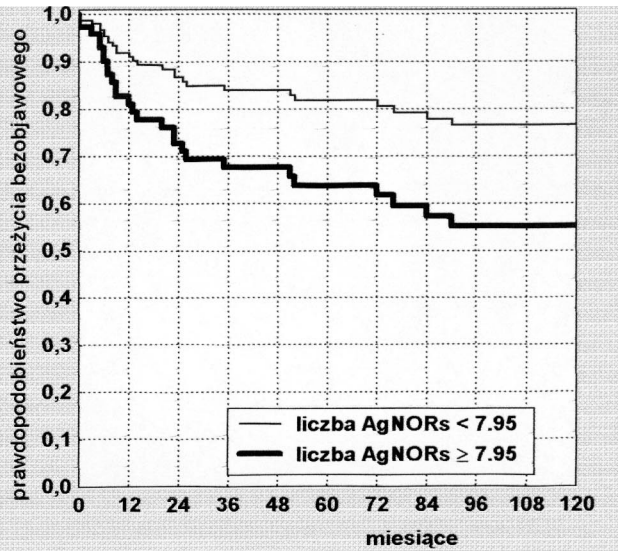
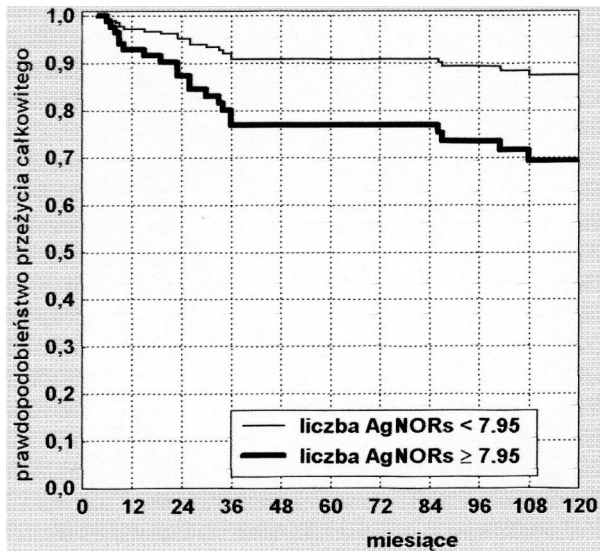
Opierając się na materiale Kliniki Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach analizie poddano 98 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego RPP. Badane parametry podzielono na trzy grupy: kliniczne, patomorfologiczne oraz związane z leczeniem. Retrospektywnie analizowano także parametry biologicz-



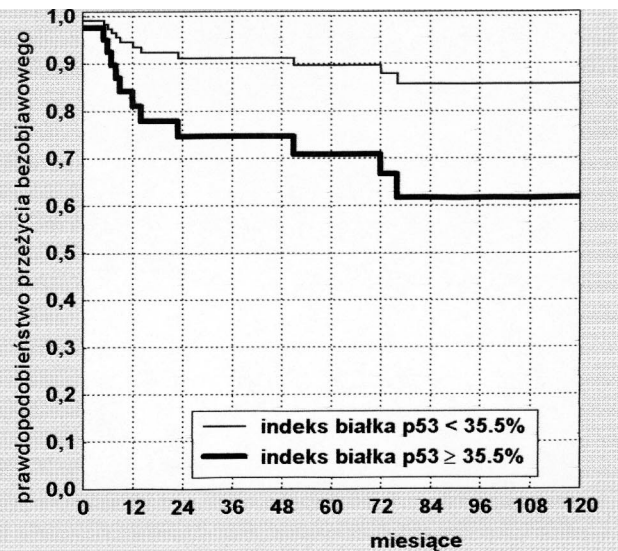
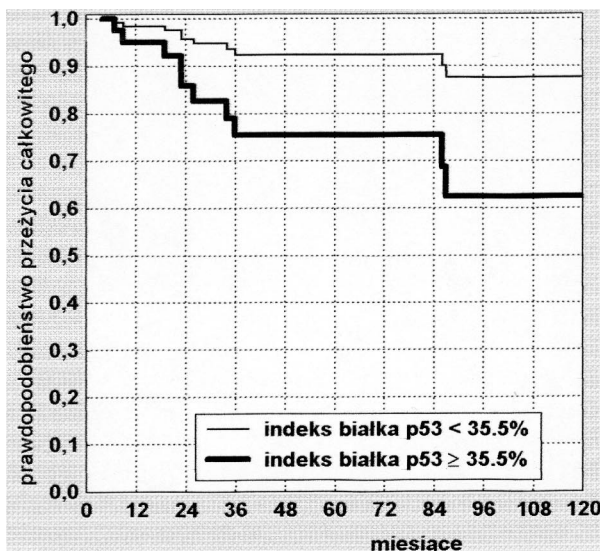
Ryc. 1. Krzywe przeżycia całkowitego dla całej grupy w zależności od wartości indeksu Ki-67 (na podstawie analizy Coxa)



Ryc. 2. Krzywe przeżycia wolnego od nowotworu w zależności od wartości indeksu PCNA (na podstawie analizy Coxa)



Ryc. 3. Krzywe przeżycia całkowitego i wolnego od nowotworu w zależności od liczby AgNORs (na podstawie analizy Coxa)



Ryc. 4. Krzywe przeżycia całkowitego i wolnego od nowotworu w zależności od wartości indeksu białka p53 (na podstawie analizy Coxa)

ne, dotyczące aktywności proliferacyjnej. Dotychczas przeprowadzono i opisano aktywność proliferacyjną w rakach płaskonabłonkowych między innymi dla jamy ustnej, krtań, przetyku, skóry i szyjki macicy. Nie spotkano takiego opracowania w odniesieniu do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego prącia.

W badanej grupie 98 pacjentów średnia wieku wynosi 54,7 lat. Większość z nich, 75,5% znajduje się w przedziale wiekowym od 40 lat do 69 lat. W materiale Wajsmiana [39] średni wiek pacjentów wynosił 61,7 lat, natomiast Kołodziejwski [46] i Dańczak-Ginalska [47] określili 6 dekadę życia u mężczyzn jako okres najczęstszego występowania RPP.

Ważnym czynnikiem, mającym wpływ na wyniki leczenia, jest długość wywiadu. W materiale własnym czas od wystąpienia pierwszego objawu do rozpoczęcia leczenia był stosunkowo długi, średnio około 18 miesięcy. W opracowaniu Kołodziejewskiego [46] czas ten wynosi średnio około 12 miesięcy. Tak długi wywiad można wytłumaczyć z jednej strony powolnym, początkowo prawie bezobjawowym przebiegiem RPP, niezdawaniem sobie sprawy z zagrożenia chorobą, a z drugiej strony zahamowaniami psychicznymi, związanymi z lokalizacją ogniska pierwotnego i kojarzeniem jego wystąpienia z chorobami wenerycznymi, jak również obawą przed okaleczającym leczeniem.

U każdego z pacjentów w analizowanej grupie zastosowano postępowanie z intencją wyleczenia. Wybór metody leczenia był uzależniony od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, oraz od zgody chorego na proponowane leczenie. Ognisko pierwotne u 80 pacjentów było leczone chirurgicznie, a u 18 zastosowano promieniowanie jonizujące. Zakres przeprowadzonego leczenia u pacjentów z badanej grupy, od wycięcia guza pierwotnego do całkowitej amputacji prącia z przeszczepieniem cewki moczowej do kroczu i usunięciem węzłów chłonnych pachwinowo-biodrowych, w części przypadków uzupełnionych radioterapią, odpowiada metodom leczenia proponowanym przez Narayanę [40], Wajsmiana [39], Horenblas [43, 48] i Dasa [49].

Wyodrębniono podgrupę chorych, u których leczenie RPP było przeprowadzone z intencją zachowania narządu, stanowili oni 21,4% badanej grupy 98 pacjentów. Chorzy ci, przeważnie z niskim stopniem klinicznego zaawansowania choroby leczenia byli miejscowym wycięciem guza, radioterapią oraz w sposób skojarzony. Horenblas [4, 43, 48, 50] podaje, że ryzyko wznowy miejscowej dla leczenia oszczędzającego narząd przy zaawansowaniu guza T1 wynosi 10%, natomiast dla T2 i T3 wynosi odpowiednio 32% i 100%. W materiale własnym częstość wznów miejscowych jest wyższa i wynosi dla T1 – 29%, a dla T2 – 67%. Według Horenblas [43] dla stopnia T1 wystarczające powinno być leczenie oszczędzające narząd, proponuje on również leczenie oszczędzające w grupie T2 w przypadku dobrze i średnioróżnicowanego guza, nie przekraczającego 3,5 cm średnicy. Ryzyko wznowy miejscowej dla leczenia oszczędzającego narząd w badanym przez mnie materiale, wynosi 38% w porównaniu z 10% dla leczenia nieoszczędzającego. Mohs [51], stosując technikę

mikrografii w ocenie marginesów cięcia miejscowo usuwanego guza, uzyskał, przy odpowiedniej kwalifikacji, 5-letnie przeżycia całkowite u 94% pacjentów leczonych tą metodą, a przeżycia wolne od nowotworu u 74% pacjentów. W badanym materiale własnym nie przeprowadzono zabiegów według Mohsa. Niepowodzenia w leczeniu według Autora [51] są wynikiem zaniżenia stopnia klinicznego zaawansowania, najczęściej przez pominięcie w ocenie naciekania cewki moczowej oraz niewykrycie zmian przerzutowych w regionalnych węzłach chłonnych.

Największe kontrowersje budzi kwalifikacja do leczenia i zakres usunięcia węzłów chłonnych. W materiale własnym, wśród 51 pacjentów leczonych usunięciem regionalnych węzłów chłonnych, u 17 pacjentów potwierdzono przerzuty (u 35% pacjentów w I i II stopniu klinicznego zaawansowania według UICC-TNM oraz u 32% pacjentów w III stopniu). Jako istotny element w kwalifikacji pacjentów do leczenia węzłów chłonnych Autorzy podają anatomiczne różnice w splotach chłonki [20, 42].

Ornellas [52] w swoim materiale uzyskiwał średnio 21-24 węzły chłonne pachwinowe i 23-37 węzłów pachwinowo-biodrowych po obustronnym usunięciu węzłów chłonnych, a w materiale własnym odpowiednio 18 i 27 węzłów. W piśmiennictwie nie spotkano ustalonego standardu dla RPP, określającego dostateczną liczbę usuniętych węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym, tak by zabieg można było uznać za radykalny.

Lopes [53] po analizie wyników leczenia węzłów chłonnych stwierdził, że ocena kliniczna jest obciążona wynikami fałszywie dodatnimi, jak i ujemnymi, odpowiednio w 39,2% i 41,4% przypadków. Przerzuty obserwuje w 20% niepowiększonych i w 50% powiększonych klinicznie węzłach chłonnych [54-56]. W materiale własnym odsetek wyników fałszywie dodatnich w ocenie klinicznej regionalnych węzłów chłonnych wynosił 66%, a fałszywie ujemnych 25%. Cabanas [57] celem potwierdzenia bądź wykluczenia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych proponuje biopsję węzła „wartowniczego” (SNB). Autorzy odnoszą się krytycznie do SNB ze względu na duże prawdopodobieństwo pobrania do badania innego węzła niż „wartowniczy” [44, 58-60]. Lubke [60] wykazał w materiale pooperacyjnym przerzuty u 66% pacjentów, leczonych jednoczasowym usunięciem węzłów chłonnych z cechą T2-T4 N0. Schmidt i Blandy [61] wykazali, że usuwając klinicznie niepowiększone węzły chłonne w I° klinicznego zaawansowania według Jacksona potwierdzono przerzuty u 5-10% pacjentów, natomiast w stopniu II odsetek ten wzrósł do 40%. Według Ayyappana [54] w przypadku RPP stopień zajęcia węzłów chłonnych pachwinowych wynosi 35-60%. W materiale własnym badanie pooperacyjne potwierdziło przerzuty w 33% u pacjentów z cechą T1, 26% z cechą T2 i 47% z cechą T3. Solsona [62] podaje, że w grupie pacjentów z cechą T1 i G1 nie stwierdzono zmian węzłowych, natomiast u pacjentów z cechą T2-3 i G2-3 przerzuty występowały w 80%, a u pacjentów z cechą T1 i G2-3 oraz T2 i G1 w 36,4%. Vapnek [63], porównując guzy wysoko- ze średnio- i niskoróżnicowanymi, stwierdził, że przerzuty w węzłach chłonnych występują, odpowiednio,

u 24% pacjentów vs 33% i 37%. Szymczyński [64] analizując dynamikę nowotworu podaje, że rak płaskonabłonkowy prząca niskozróżnicowany daje przerzuty w 40% przypadków, natomiast wysokozróżnicowany tylko w 20%. Fraley [42] potwierdza korelację między odsetkiem przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych a stopniem zróżnicowania guza. W materiale własnym nie wykazano znaczenia rokowniczego stopnia zróżnicowania guza dla przeżycia całkowitego i wolnego od nowotworu. Ma on jednak istotne statystycznie znaczenie dla wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, odpowiednio G1-15%, G2-36% i G3-78%. Guzy z niskim stopniem zróżnicowania częściej dają przerzuty ($p=0,005$). Z analizy wynika również, że istotnym czynnikiem rokowniczym dla występowania przerzutów w węzłach chłonnych jest wielkość usuniętych węzłów. W węzłach chłonnych o średnicy ponad 2 cm prawie trzykrotnie częściej potwierdzono badaniem histopatologicznym zmiany przerzutowe ($p=0,038$). Podobnie Ayyappan [54] wykazał, że istotnie więcej zmian przerzutowych potwierdzono w węzłach chłonnych o średnicy ponad 2 cm ($p=0,001$).

Wajzman [39] analizował wiek pacjentów, lokalizację, stopień zróżnicowania guza pierwotnego, pTNM oraz zależność przeżycia od tych parametrów. Wykazał znaczącą statystycznie różnicę w liczbie zajętych węzłów chłonnych ($p<0,0001$) dla guzów ograniczonych do żołądka i napletka, oraz istotnie statystycznie lepsze przeżycia u pacjentów, u których usuwano węzły chłonne. Ravi [65], analizując 5-letnie przeżycia po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych, uzyskał 95% przeżycie u pacjentów bez przerzutów i 76% u pacjentów z potwierdzonymi przerzutami. Burgers [2] podaje, że 5-letnie przeżycie obserwował u 27% pacjentów z przerzutami w węzłach chłonnych, natomiast u pacjentów bez przerzutów u 66%. Srinivas [41] badając korelację stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu w węzłach chłonnych i przeżycie wykazał, że stopień zajęcia węzłów chłonnych jest czynnikiem prognostycznym. 5-letnie przeżycie według Autora dla pacjentów z cechą pN1-2 wynosi 50-80%, a przy cesze pN3 – 12-40%. W materiale Lopesa [53] obecność przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych okazała się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Blandy [66], cytując wnioski Cabanasa, podaje, że 5-letnie przeżycie stwierdzono u 70% pacjentów przy zajęciu 1 węzła u ujścia żyły odpiszczelowej, u 50% przy zajęciu więcej niż 1 węzła oraz 20% przy licznych, przerzutowo zmienionych węzłach chłonnych. W materiale własnym 5-letnie przeżycia całkowite wykazało 91% pacjentów bez przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych, podobnie do wyników, jakie uzyskał Ravi [65]. Wyniki własne, dotyczące przeżyć u pacjentów z potwierdzonymi przerzutami, okazały się gorsze od wyników, jakie przedstawił Ravi [65], ale lepsze od Burgersa [2] i Lopesa [53]. Z analizy własnego materiału wynika, że przeżycia całkowite i wolne od nowotworu u pacjentów leczonych usunięciem węzłów chłonnych nie różnią się istotnie w stosunku do pacjentów, u których nie usuwano węzłów. Istotne statystycznie różnice dla przeżycia całkowitego i wolnego od nowotworu stwier-

dzono, badając zależność od liczby i odsetka zajętych węzłów chłonnych.

Ornellas [67] wykazał, że pacjenci z jednoczasowym usunięciem regionalnych węzłów chłonnych rokują znacznie statystycznie lepiej ($p<0,001$) w stosunku do pacjentów, u których wykonano odroczone usunięcie węzłów chłonnych (odpowiednio 62% i 8% pacjentów). Fraley [42] podaje odsetek 5-letnich przeżyć dla pacjentów z jednoczasowym usunięciem węzłów chłonnych wynoszący 88%, w porównaniu do 8% dla pacjentów z odroczone usunięciem węzłów. Johnson [68] również wskazuje na dużo gorsze wyniki 5-letnich przeżyć u pacjentów z odroczone usunięciem węzłów chłonnych. Fisher [69] zestawił wyniki obserwacji 5-letnich przeżyć dla pacjentów z jednoczasowym i odroczone usunięciem regionalnych węzłów – przeżycia te nie różniły się istotnie. W materiale własnym odsetek 5-letnich przeżyć dla pacjentów z jednoczasowym usunięciem węzłów chłonnych wynosił 75%, natomiast dla pacjentów z odroczone – 100%.

W materiale własnym u 51 pacjentów leczonych usunięciem regionalnych węzłów chłonnych 5-letnie przeżycie całkowite dla T1, T2, T3 wynosiło, odpowiednio 89%, 92% i 53%, co daje istotnie lepsze przeżycie dla pacjentów z cechą T1 lub T2 w porównaniu z cechą T3. Przeżycia dla pacjentów z cechą T1 i T3 są takie, jak w wynikach Horenblasa [50]. Analizując przeżycia w zależności od stopnia zróżnicowania guza nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, podobnie jak w wynikach Wajsmiana [39]. Istotny wpływ na przeżycia mają wiek, cecha T i cecha pN. Według Horenblasa [50] czynnikami prognostycznymi dla RPP są stopień zróżnicowania guza i cecha N.

Schmidt i Blandy [61] w oparciu o klasyfikację Jacksona podają, że 5-letnie przeżycia całkowite w pierwszym stopniu stwierdza się u 95% pacjentów, w drugim u 75% pacjentów, w trzecim u 20-30%, a w czwartym prawie nie spotyka się tak długich przeżyć. W materiale własnym wyniki 5-letnich przeżyć całkowitych w oparciu o tę samą klasyfikację (według Jacksona) okazały się lepsze, dla I-II° wynoszą 91%, dla III° wynoszą 80%, a dla IV° – 73%.

Kołodziejski [46] obserwował 5-letnie przeżycia wolne od nowotworu u 52% pacjentów leczonych chirurgicznie, podobny odsetek – 56% uzyskała Woźniakowska [70] po radioterapii, co mieściło się w granicach cytowanych przez innych Autorów [2, 41, 65-67]. W materiale własnym, w zależności od zastosowanego leczenia pierwotnego, uzyskano 72% 5-letnich przeżyć wolnych od nowotworu dla pacjentów leczonych chirurgicznie, 61% dla leczonych radioterapią i 78% dla leczenia skojarzonego.

W badaniach własnych przeprowadzono analizę aktywności proliferacyjnej RPP. Pod uwagę wzięto indeks antygenu Ki-67 i PCNA oraz liczbę AgNORs. Badano także, czy ekspresja białka p53 może być czynnikiem rokowniczym. Dla przeżyć całkowitych w analizie wielowariantowej parametrów biologicznych z klinicznymi zostały wyeksponowane: indeks białka p53 powyżej 35,5%, indeks antygenu Ki-67 powyżej 45% oraz liczba AgNORs powyżej 7,95 jako istotnie niekorzystne czynniki rokownicze.

cze, dające 3-5 krotnie większe ryzyko zgonu. Dla przeżyć wolnych od nowotworu, z analizy wielowariantowej tych samych parametrów wynika, że indeks PCNA powyżej 50%, liczba AgNORs powyżej 7,95, oraz indeks białka p53 powyżej 35,5% są istotnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W podgrupie pacjentów z usuniętymi węzłami chłonnymi, żaden z badanych parametrów biologicznych nie okazał się czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych.

Znaczenie markerów proliferacyjnych w przewidywaniu przebiegu nowotworu jest niejednoznaczne. Różni Autorzy przedstawiają odmienne lub częściowo zbieżne wyniki badań nad aktywnością proliferacyjną w rakach płaskonabłonkowych, nawet jeśli dotyczą one tych samych narządów. Kanitakis [18] neguje znaczenie indeksu PCNA i antygeny Ki-67 dla przewidywania przebiegu raków płaskonabłonkowych skóry. Podobnie Nylander [16, 35, 36] dla raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi. Zwracają jednak uwagę na tendencje w kierunku gorszych przeżyć w przypadku ekspresji białka p53. Z mojej analizy wynika, że ekspresja białka p53 koreluje z niekorzystnym rokowaniem. Szereg autorów, m.in. Sarbia [34] w raku płaskonabłonkowym przełyku, Lange [10] w raku jamy ustnej, negują znaczenie akumulacji białka p53 jako czynnika rokowniczego. Hirvikoski [37] przedstawia odmienne wyniki, twierdząc, że akumulacja białka p53 jest korzystnym czynnikiem rokowniczym w raku krtani. Według Welkoborskyego [71] w raku krtani indeks antygeny Ki-67 ma znaczenie prognostyczne tylko dla przeżycia wolnego od nowotworu, natomiast indeks PCNA tylko dla przeżycia całkowitego. Autorzy podają na podstawie analizy Coxa, że indeks antygeny Ki-67 i indeks PCNA okazały się czynnikami rokowniczymi, silniejszymi od rozpatrywanych parametrów klinicznych i histologicznych, u pacjentów chorych na raka krtani. W badanym materiale własnym u leczonych z powodu RPP, indeks antygeny Ki-67 okazał się czynnikiem rokowniczym, jednak słabszym od cechy klinicznej T dla przeżycia całkowitego, natomiast indeks PCNA okazał się równie silnym czynnikiem rokowniczym, jak cecha T i wiek dla przeżycia wolnego od nowotworu.

W przypadku liczby AgNORs Bernardi [72], Pich [21], Xie [25], Piffko [24], Yano [27], Morita [20] oraz Ikeguchi [23] podkreślają istotnie niekorzystne znaczenie rokownicze wysokiej liczby AgNORs dla przeżyć całkowitych, wolnych od nowotworu oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych u pacjentów z rakami płaskonabłonkowymi płuca, przełyku, jamy ustnej i gardła. W badaniach własnych na podstawie analizy wielowariantowej stwierdzono, że liczba AgNORs powyżej 7,95 jest istotnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla przeżyć całkowitych i wolnych od nowotworu, prawie 3-krotnie zwiększającym ryzyko zgonu i ponad 2-krotnie ryzyko nawrotu choroby. W analizie przeżyć wolnych od nowotworu cecha T okazała się silniejszym czynnikiem rokowniczym od liczby AgNORs.

Powikłania po leczeniu chirurgicznym były jedną z przyczyn przedłużenia pobytu w Klinice. Najczęściej stwierdzano martwicę brzegów rany operacyjnej i dalsze

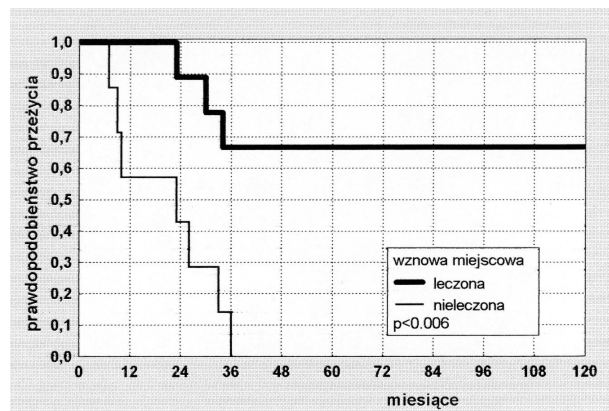
gojenie przez ziarninowanie u 36,7% operowanych. Lopes [53] po leczeniu operacyjnym węzłów chłonnych opisał w swoim materiale 89,7% powikłań, w związku z czym proponował opóźnienie w leczeniu węzłów chłonnych o 6 do 8 tygodni i operowanie po uprzednim przygotowaniu antybiotykami. W materiale własnym, po amputacji u 20% pacjentów wystąpiło zwężenie ujścia cewki moczowej, w tym u 16% po amputacji częściowej prącia i u 27% po amputacji całkowitej z przeszczepieniem cewki do kroczka. Po leczeniu chirurgicznym węzłów chłonnych obserwowano również obrzęk limfatyczny kończyn dolnych u 15% pacjentów i zakrzepowe zapalenie żył u 2% oraz u 6% przepukliny pachwinowe. Podobne powikłania dotyczące przebiegu pooperacyjnego opisał Ravi [73], tj. zakażenie rany operacyjnej u 2-20% pacjentów, martwica płatów skórnych w 6-44%, wyciek surowicy z rany w 5-23%, obrzęk limfatyczny kończyn w 20-23%. Sarin [74] opisał u 10,3% chorych leczonych chirurgicznie zwężenia cewki moczowej i u 17,2% obrzęk limfatyczny kończyn dolnych. Horenblas [48] podzielił powikłania pooperacyjne w swoim materiale na: wczesne i późne. Do wczesnych zaliczył wyciek surowicy z rany – 87%, infekcję rany operacyjnej – 70%, martwicę skóry – 36%, natomiast do późnych obrzęk limfatyczny kończyn – 66%, obrzęk moszny – 22% i przepuklinę pachwinową – 13%. Ornellas [52], wśród powikłań po leczeniu operacyjnym węzłów chłonnych, opisuje martwicę płatów skórnych u 72-82% pacjentów, obrzęk limfatyczny kończyn u 9-32%, natomiast przy zastosowaniu cięcia sposobem Gibsona obserwował znaczny spadek powikłań do 5% martwicy płatów skórnych i 16% obrzęków kończyn dolnych. Johnson [75] wykazał, że w okresie pooperacyjnym u 82% przypadków wystąpiły powikłania jakościowo i ilościowo zbliżone do podawanych przez innych wymienionych Autorów [48, 52, 53, 73, 74]. W materiale własnym nie stwierdzono zgonów pooperacyjnych.

Po zastosowanej radioterapii, według Gerbaulet [76], w zależności od pola i wielkości dawki, występują powikłania wczesne pod postacią silnej reakcji popromiennej, zapalenia błony śluzowej i obrzęku tkanki podskórnej, oraz późne jak martwica popromienna, zwłóknienie skóry, zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej, dotyczące około 40% pacjentów. Późne powikłania po radioterapii wymagają leczenia chirurgicznego do amputacji włącznie. W materiale własnym, u chorych po zastosowanej radioterapii, stwierdzono zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej u 11,1% pacjentów, reakcję popromienną u 16,7%. Delannes [77] podaje 45% odsetek zwężeń cewki moczowej po radioterapii, a zwłóknienia popromienne u 8% pacjentów, podobny odsetek powikłań podaje Daly [78]. Mazon [79] zaobserwował 16% zwężeń cewki moczowej i 6% martwicy popromiennej. Sarin [74] po zastosowanej teloradioterapii obserwował u 12,5% pacjentów zwężenie cewki moczowej i u 3,6% martwicę popromienną.

Niepowodzenia onkologiczne (wznowa miejscowa i/lub węzłowa) stwierdzono u 72,2% pacjentów leczonych radioterapią i u 12,5% leczonych chirurgicznie. Delannes [77], wśród leczonych Irydem 192, obserwował wznowy

miejscowe u 14%, natomiast Mazon [79] opisał 22% wznów miejscowych, odpowiednio, dla T1 – 11%, T2 – 22% i T3 – 29%. Wznovy były leczone chirurgicznie. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wznowy nowotworu w wysokim stopniu klinicznego zaawansowania, Fraley [80] proponuje amputację z jednoczasowym usunięciem regionalnych węzłów chłonnych, podkreśla on prze wagę leczenia chirurgicznego węzłów nad teleradioterapią.

W materiale własnym uzyskano 67% odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów, u których wznowa miejscowa była leczona, nieleczeni zmarli w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia, a 1 roku od stwierdzenia wznowy (Ryc. 5).



Ryc. 5. Przeżycia całkowite w zależności od postępowania ze wznową miejscową (według Kaplana-Meiera)

Rak prącia daje, pomimo silnego ukrwienia niski odsetek przerzutów drogą krwi [7]. W materiale własnym przerzuty odległe stwierdzono w trakcie obserwacji po leczeniu u 12,2% pacjentów. Lopes [76] w swoim opracowaniu podaje 4,8% przerzutów odległych, a Delannes [77] – 5,9%.

Wnioski

1. Istotnie niekorzystny wpływ na przeżycia całkowite i wolne od nowotworu mają następujące cechy kliniczne: cecha T3, cecha N2, III stopień klinicznego zaawansowania według UICC-TNM, wiek powyżej 53 lat, IV stopień klinicznego zaawansowania według klasyfikacji Jacksona oraz stopień zróżnicowania guza G3.
2. Istotnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia całkowitego są następujące parametry biologiczne, takie jak: indeks antygenu Ki-67 powyżej 45%, liczba AgNORs powyżej 7,95 i wartość indeksu białka p53 powyżej 35,5%.
3. Istotnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia wolnego od nowotworu są: wartość indeksu PCNA ponad 50%, liczba AgNORs większa niż 7,95 oraz wartość indeksu białka p53 ponad 35,5%.
4. Niepowodzenia leczenia raka płaskonabłonkowego prącia są spowodowane wysokim stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu u zgłaszających się chorych, zaawansowanym wiekiem, zastosowaniem spo-

sobu leczenia nie odpowiadającego faktycznemu zaawansowaniu choroby

Dr n. med. Wojciech Turyk
 Klinika Chirurgii Onkologicznej
 Centrum Onkologii–Instytut
 im. M. Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Gliwicach
 Wybrzeże Armii Krajowej 15
 44-10 Gliwice

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; Warszawa: 1999.
2. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2. 247-256.
3. Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2. 227-246.
4. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF i wsp. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 1991; 146: 1279-1283.
5. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP i wsp. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 10. 2099-2102.
6. Spiessl B, Behrs O H, Hermanek P. *Atlas TNM*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1992.
7. Bostwick D, Elbe J. *Urologic surgical pathology*. Mosby St.Louis 1997; 694-707.
8. Porschen R, Kriegel A, Langen Ch i wsp. Assessment of proliferative activity in carcinomas of the human alimentary tract by Ki-67 immunostaining. *Int J Cancer* 1991; 47: 686-691.
9. Lam K, Law SY, So MK i wsp. Prognostic implication of proliferative markers MIB-1 and PC10 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 7-13.
10. Lange D, Heyden A, Lie ES i ws. Lack of prognostic significance for p53-overexpression and Ki67-immunoreactivity in oral T1-2 squamous cell carcinomas. *Oncology Reports* 1997; 4: 737-742.
11. Sommer T, Olofsson J. Die Bedeutung von p53, PCNA und Ki67 für die Prognose von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. *Laryngo-Rhino-Otol* 1997; 76: 189-196.
12. Schwarting R. Little missed markers and Ki-67. *Laboratory Investigation* 1993; 68: 6. 597-599.
13. Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67. *Histopathology* 1990; 17: 489-503.
14. Chung TKH, Cheung TH, Wong FWS i wsp. Ki-67 and AgNORs staining in squamous cell carcinoma of the cervix: a comparison. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 127-129.
15. Liu M, Lawson G, Delos M i wsp. Evaluation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in supraglottic carcinoma. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 1997; 51: 129-135.
16. Nylander K, Schildt EB, Eriksson M, Roos G. PCNA, Ki67, p53, bcl-2 and prognosis in intraoral squamous cell carcinoma of the head and neck. *Analytical Cellular Pathology* 1997; 14: 101-110.
17. Mc Cormick D, Hall PA. The complexities of proliferating cell nuclear antigen. *Histopathology* 1992; 21: 591-594.
18. Kanitakis J, Narvaez D, Euvrard S i wsp. Proliferation markers Ki67 and PCNA in cutaneous squamous cell carcinomas: lack a prognostic value. *Br J Dermat* 1997; 136: 643-645.
19. Steinbeck RG, Heselmeyer KM, Moberger HB i wsp. The relationship between proliferating cell nuclear antigen (PCNA), nuclear DNA content and mutant p53 during genesis of cervical carcinoma. *Acta Oncologica* 1995; 34: 2. 171-175.
20. Morita M, Kuwano H, Matsuda H i wsp. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer regions in esophageal carcinoma. *Cancer Research* 1991; 51: 1. 5339-5341.
21. Pich A, Pisani P, Kzengli M i wsp. Argyrophilic nucleolar organizer region counts and prognosis in pharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 1991; 64: 327-332.
22. Derenzini M, Sirri V, Treré D. Review: nuclear organizer regions in tumor cells. *The Cancer Journal* 1994; 7: 2. 71-77.

23. Ikeguchi M, Katano K, Oka A i wsp. Number of argyrophilic nucleolar organizer regions is a good indicator of lymph node metastasis in patients with esophageal carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380: 197-202.
24. Piffko J, Bánkfalvi A, Öfner D i wsp. Prognostic value of histopathological factors (malignancy grading and AgNOR content) assessed at the invasive tumour front of oral squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 1997; 75: 1543-1546.
25. Xie X, Clausen OPF, Surbó J i wsp. Diagnostic and prognostic value of nucleolar organizer regions in normal epithelium, dysplasia and squamous cell carcinoma of oral cavity. *Cancer* 1997; 14: 2200-2208.
26. Xie X, Stenersen TC, Clausen OPF i wsp. Nucleolar organizer regions and prognosis in glottic squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 1997; 1: 20-26.
27. Yano K, Okamura T, Yoshida Y i wsp. Proliferative activity of esophageal carcinomas and their lymph node metastases: comparison using argyrophilic nucleolar organizer region staining. *Journal of Surgical Oncology* 1997; 65: 274-279.
28. Piffko J, Bánkfalvi A, Öfner D i wsp. Standardized AgNOR analysis of the invasive tumour front in oral squamous cell carcinomas. *J Pathol* 1997; 182: 450-456.
29. McLemore DD, Lord BA. Argyrophilic nucleolar organizer regions: an improved technique for visualisation. *The Journal of Histopathology* 1991; 14: 3: 187-189.
30. Underwood J. Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminants for malignancy. *J Pathol* 1988; 155: 95-96.
31. Walker RA. The histopathological evaluation of nucleolar organizer region proteins. *Histopathology* 1988; 12: 221-223.
32. Derenzini M, Treré D. Importance of interphase nucleolar organizer regions in tumor pathology. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1991; 61: 1-8.
33. Egan MJ, Crocker J. Nucleolar organizer regions in pathology. *Br J Cancer* 1992; 65: 1-7.
34. Sarbia M, Porschen R, Borchard F i wsp. p53 protein expression and prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 74: 8: 2218-2223.
35. Nylander K, Stenling R, Gustafsson H i wsp. p53 expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1995; 75: 87-93.
36. Nylander K, Nilsson P, Mehle C i wsp. p53 mutations, protein expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1995; 71: 826-830.
37. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Johansson R i wsp. P53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 9: 3111-3120.
38. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456.
39. Wajzman Z, Moore RH, Merrin CE i wsp. Surgical treatment of penile cancer. *Cancer* 1977; 40: 1697-1701.
40. Narayana AS, Olney LE, Loening S.A. i wsp. Carcinoma of the penis. *Cancer* 1982; 49: 2185-2191.
41. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW i wsp. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137: 880-882.
42. Fraley EE, Zhang G, Manivel C i wsp. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; 142: 1478-1482.
43. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JFM i wsp. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992; 147: 1533-1538.
44. Young MJ, Reda DJ, Waters WB. Penile carcinoma: a twenty-five year experience. *Urology* 1991; 38: 6: 529-532.
45. Koszarowski T, Werner-Brzezińska H, Nonnenmacher A. Carcinoma vulvae et carcinoma penis. *Nowotwory* 1966; 16: 285-290.
46. Kołodziejcki L. Czynniki rokownicze w chirurgicznym leczeniu raka pęca. Instytut Onkologii Oddział w Krakowie. Praca doktorska. 1982.
47. Dańczak-Ginalska Z. Leczenie śródtkankowe Irydem 192. Instytut Onkologii w Warszawie. Praca habilitacyjna 1975 r.
48. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JFM i wsp. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993; 149: 492-497.
49. Das S. Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 277-282.
50. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol* 1994; 15: 1239-1243.
51. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 291-304.
52. Ornellas AA, Seixas ALC, de Moraes JR. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 330-332.
53. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP i wsp. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996; 156: 1637-1642.
54. Ayyappan K, Ananthkrishnan N, Sankaran V. Can regional lymph node involvement be predicted in patients with carcinoma of the penis? *Br J Urol* 1994; 73: 549-553.
55. Schilling A. Therapie des peniskarzinoms: grenze zwischen organerhaltung und radikaler chirurgie. *Hautarzt* 1990; 41: 473-475.
56. Abi-Aad AS, deKernion JB. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 319-324.
57. Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 267-276.
58. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? *Urology* 1986; XXVIII: 4: 278-279.
59. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol* 1980; 124: 734-735.
60. Lubke WI, Thompson IM. The case for inguinal lymph node dissection in the treatment of T2-T4, N0 penile cancer. *Semin Urol* 1993; 11: 2: 80-84.
61. Schmidt JD, Blandy JP. Tumors of the penis and urethra. In: Moossa AR, Schimpff SC, Robson MC (eds.). *Comprehensive textbook of oncology*. Vol II. Baltimore, London, Tokyo: Williams & Wilkins; 1997, 1100-1105.
62. Solsona E, Iborra I, Ricós JV i wsp. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 115-118.
63. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 257-265.
64. Szymczyński GA. Rak pęca. *Postępy Andrologii* 1988; 2: 163-170.
65. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1993; 72: 817-819.
66. Blandy JP. Carcinoma of the penis. In: Veronesi U (ed.) *Surgical Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1989, 746-755.
67. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A i wsp. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151: 1244-1249.
68. Johnson DE, Lo RK. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-Year Results Following Therapeutic Groin Dissections. *Urology* 1984; 24: 4: 308-314.
69. Fisher HAG. Management of penile carcinoma: the case for selective application of inguinal lymph node dissection in stages T1-T4. *Semin Urol* 1993; 11: 2: 74-79.
70. Woźniakowska Z. Leczenie promieniami ogniska pierwotnego raka pęca. Instytut Onkologii Oddział w Gliwicach. Praca doktorska 1967.
71. Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP i wsp. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading, and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 503-510.
72. Bernardi F, Antonangelo L, Beyruti R i wsp. A prognostic model of survival in surgically resected squamous cell carcinoma of the lung using clinical, pathologic, and biologic markers. *Modern Pathology* 1997; 10: 992-1000.
73. Ravi R. Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. *Br J Urol* 1993; 72: 941-945.
74. Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997; 38: 4: 713-722.
75. Johnson DE, Lo RK. Complications of groin dissection in penile cancer. *Urology* 1984; 24: 4: 312-314.
76. Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 2: 325-332.
77. Delannes M, Malavaud B, Douchez J i wsp. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 19: 479-483.
78. Daly NJ, Douchez J, Combes PF. Treatment of carcinoma of the penis by iridium 192 wire implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1239-1243.
79. Mazeron JJ, Langlois D, Lobo PA i wsp. Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium 192 wires: the Henri Mondor experience [1970-1979]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1891-1895.
80. Fraley EE, Zhang G, Sazama R i wsp. Cancer of the penis. Prognosis and Treatment Plans. *Cancer* 1985; 55: 1618-162