

影响阴茎癌患者预后的危险因素分析

常坤¹ 朱耀¹ 戴波¹ 瞿元元¹ 李健¹ 张桂铭¹
姚旭东¹ 张世林¹ 张海梁¹ 叶定伟¹

[摘要] 目的:分析影响阴茎癌患者预后的危险因素。方法:回顾性分析 SEER 数据库中 2004~2009 年诊断为阴茎癌的 1 090 例患者的临床资料,用 Kaplan-Meier 生存分析法计算出总体死亡率及肿瘤特异性死亡率,对随访数据进行单因素及 Cox 多因素回归分析,分析因素包括患者年龄、种族、婚姻状况、原发部位、TNM 分期、组织病理学分级。采用 Logistic 回归模型分析影响阴茎癌区域淋巴结转移的相关因素。结果:阴茎癌患者的 5 年总体死亡率为 51.2%,5 年肿瘤特异性死亡率为 24.5%。Cox 多因素回归分析得出区域淋巴结转移及远处转移是影响阴茎癌预后的独立影响因素。Logistic 回归分析显示组织病理学分级是影响阴茎癌区域淋巴结转移的重要因素。结论:区域淋巴结转移及远处转移是影响阴茎癌预后的独立影响因素,组织病理分级通过影响阴茎癌区域淋巴结转移而影响患者预后。

[关键词] 阴茎肿瘤;预后;区域淋巴结转移

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)12-0935-04

Analysis of prognostic factors for penile cancer

CHANG Kun ZHU Yao DAI Bo QU Yuanyuan Li Jian ZHANG Guiming
YAO Xudong ZHANG Shilin ZHANG Hailiang YE Dingwei

(Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: dwyeli@163.com

Abstract Objective: To study the independent prognostic factors for penile neoplasm. **Method:** The clinical data of a cohort of 1 090 patients was collected from 2004 to 2009 based on Epidemiology and End Results (SEER) database. Overall death rates and cancer-specific modality rates were calculated by Kaplan-Meier method. Univariable analysis and Cox regression model was used to analyze the relationship between the influencing factors and the prognosis. The relevant factors included age, race, marital status, primary site, TNM stage and tumor grade. Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of regional lymph node metastasis. **Result:** Five-year overall death rates and five-year cancer-specific modality rates were 51.2% and 24.5% respectively. Cox regression model showed that the independent predictive factors were regional lymph node metastasis and remote metastasis. High tumor grade was regarded as a prognostic factor of regional lymph node metastasis. **Conclusion:** Regional lymph node metastasis and remote metastasis have certain impacts on the prognosis of penile cancer. High tumor grade implies the inclination of regional lymph node metastasis.

Key words penile neoplasm; prognosis; regional lymph node metastasis

在西欧和美国,阴茎癌的发病率范围为 0.3~1.0/10 万,占恶性肿瘤的 0.4%~0.6%^[1,2]。由于其较低的发病率,目前尚缺乏对阴茎癌较为系统和完善的研究。本文搜集了 SEER 数据库 1 516 例阴茎癌患者的临床资料,现对影响其预后的相关因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过搜索 SEER 数据库,收集了 2004~2009 年诊断为阴茎鳞状细胞癌的 1 516 例患者临床资料,排除 TNM 分期、组织学分级不明确的病例 426 例,最终有 1 090 例患者入本研究组。统计资料包

括患者就诊时的年龄、种族、婚姻状况、肿瘤原发部位、TNM 分期、肿瘤组织学分级。患者平均年龄 66(25~106)岁,随访时间大于 1 年者 665 例(61.01%),大于 3 年者 263 例(24.13%)。阴茎癌患者分期参照 2004 年 AJCC 阴茎癌 TNM 分期,组织学分级参照 Broders 系统分为 G₁(高分化)、G₂(中分化)、G₃(低分化)。

1.3 统计方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。采用 Kaplan-Meier 生存分析曲线作出阴茎癌患者的肿瘤特异性死亡曲线及总体死亡曲线,并分别计算死亡率(图 1,图 2)。再把 SEER 数据库中可能影响阴茎癌预后的相关因素作为自变量进行编码,应用单因素分析及 Cox 多因素分析模型,计算出独立

¹复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科,复旦大学上海医学院肿瘤学系(上海,200032)

通信作者:叶定伟, E-mail: dwyeli@163.com

影响阴茎癌预后的相关因素,并作 Kaplan-Meier 生存分析曲线,并分别计算其生存率(图 3,图 4)。应用 logistic 分析影响区域淋巴结转移的相关因素。

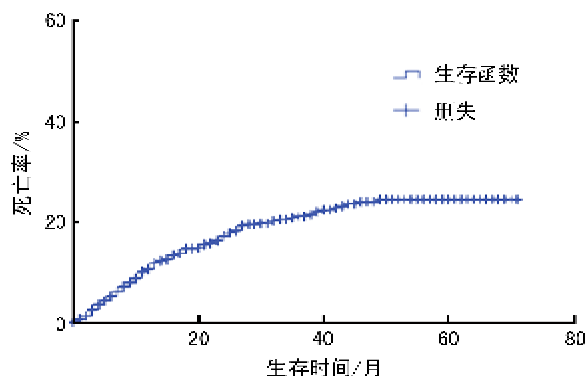


图 1 1 090 例阴茎癌患者肿瘤特异性死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

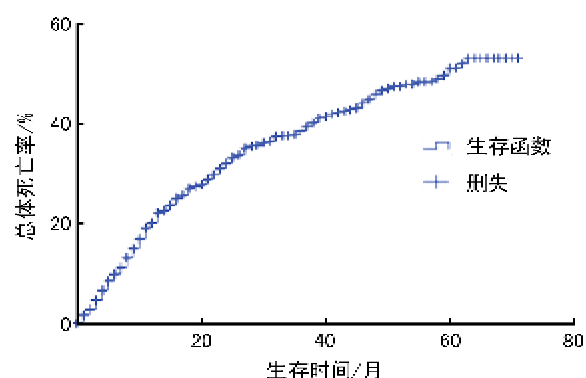


图 2 1 090 例阴茎癌患者总体死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

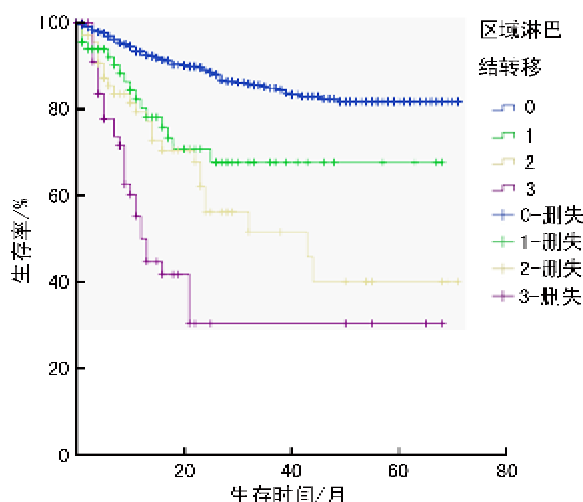


图 3 区域淋巴结转移患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2 结果

按照 Kaplan-Meier 生存分析法计算出 1 090 例阴茎癌患者的 3 年肿瘤特异性死亡率为 21.1%,5 年肿瘤特异性死亡率为 24.5%。3 年总体

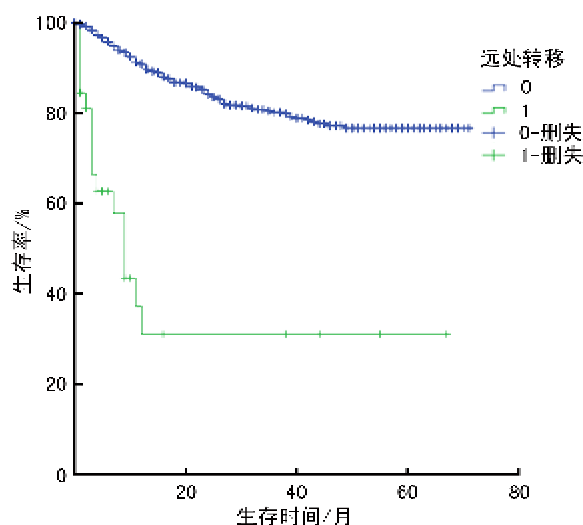


图 4 远处转移患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

死亡率为 39.6%,5 年总体死亡率为 51.2%。应用单因素分析得出阴茎癌组织学分级以及 T、N、M 分期对于阴茎癌的预后具有统计学意义 ($P < 0.05$),但经过 Cox 多因素分析显示仅有阴茎癌的区域淋巴结转移 ($P = 0.000$)及是否有远处转移 ($P = 0.000$)对阴茎癌预后具有统计学意义(表 1)。并以此作 Kaplan-Meier 生存曲线得出没有淋巴结转移的患者 5 年肿瘤特异性生存率可以达到 81.2%,而 N_1 、 N_2 、 N_3 患者的 5 年肿瘤特异性生存率分别为 69.5%、39.7%和 31.5%,没有发生远处转移的患者 5 年肿瘤特异性生存率可以达到 78.3%,而有远处转移的患者 5 年肿瘤特异性生存率仅为 32%。应用 logistic 回归分析显示组织学分级是影响区域淋巴结转移的重要因素 ($P = 0.000$)。

表 1 影响阴茎癌患者预后的单因素及 Cox 多因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	P 值	相对危险度	P 值	相对危险度
年龄/岁	0.666	1.002		
种族	0.333	0.807		
原发部位	0.749			
病理组织学分级				
Ⅱ级 vs Ⅰ级	0.015	1.655		
Ⅲ~Ⅳ级 vs Ⅰ级	0.000	2.235		
T 分期				
T ₂ vs T ₁	0.000	0.240		
T ₃ vs T ₁	0.022	0.417		
T ₄ vs T ₁	0.084	0.509		
N 分期				
N ₁ vs N ₀	0.000	2.637	0.001	2.493
N ₂ vs N ₀	0.000	4.073	0.000	3.714
N ₃ vs N ₀	0.000	7.904	0.000	6.066
M 分期	0.000	8.163	0.000	2.833

3 讨论

阴茎癌是一种较为罕见的泌尿生殖系统恶性肿瘤,主要发生于老年男性。患者平均年龄约60岁,年龄越大,发病可能性越高,在约70岁时发病率达到最高^[3,4]。由于阴茎癌较低的发病率,以往对阴茎癌术后的研究往往由于样本量较少,结果容易产生质疑。本研究通过查阅SEER数据库搜集了1516例患者,对于婚姻状况、TNM分期、病理分级不明确病例予以排除,对剩余1090例进行分析。由图1及图2Kaplan-Meier曲线图可以看到阴茎癌患者肿瘤特异性死亡率与总体死亡率有着显著差别,并且阴茎癌患者在术后3年内肿瘤特异性死亡率较高,然而3年以后死亡率相对稳定。因此,在后面的单因素及多因素分析中均以肿瘤特异性死亡作为研究的终点进行统计,这样避免了过度估计阴茎癌所导致的死亡。

阴茎癌的自然病程是渐进性地侵犯阴茎体,随后通过淋巴管扩散至腹股沟淋巴结,最终累及盆腔淋巴结。通过研究阴茎淋巴管造影照片显示阴茎癌淋巴转移途径为从腹股沟浅表到深部腹股沟淋巴结,最后转移到骨盆淋巴结,但并未发现淋巴跳跃性转移^[5]。若未经治疗,腹股沟淋巴结进一步扩大转移,将在局部皮肤上形成溃疡(导致感染)或肿瘤侵入邻近的血管并导致出血^[6]。在以往的研究中就有证实淋巴结转移的累及程度是预测阴茎癌患者预后的最重要指标。发生淋巴结转移的阴茎癌患者由于各自的阳性淋巴结数目、单侧或双侧腹股沟淋巴结转移、盆腔淋巴结受累和淋巴结外侵犯等情况的不同,其预后也不尽相同^[7]。根据2002年AJCC阴茎癌TNM分期系统,区域淋巴结分期一般分为N₀、N₁、N₂和N₃,单一浅层腹股沟淋巴结转移为N₁期。多发或者双侧表浅腹股沟淋巴结转移为N₂期,腹股沟深层或盆腔淋巴结转移,单侧或双侧为N₃。Pagliaro等在研究中发现N₁期的患者5年的无病生存率可高达80%,但是对于N₂/N₃期患者,这个比例就降到了10%,而对于淋巴结外侵犯的患者,其5年生存率甚至不足10%^[8]。Durgatosh Pandey等在随访了1987~1998年的128例中102例淋巴结阳性的阴茎癌患者后发现,这些患者中仅仅有腹股沟淋巴结转移的5年生存率达64.6%,然而当时诊断为有盆腔淋巴结转移的患者5年后无一人生存^[9]。在我们的研究中,区域淋巴结的分期的差异对于阴茎癌术后患者的总体预后有着至关重要的影响,从图3中可以看出,没有淋巴结转移的患者5年生存率可以达到81.2%,而N₁、N₂、N₃的患者5年生存率分别为69.5%、39.7%和31.5%。可以说明,有区域淋巴结转移患者的预后明显差于无淋巴结转移患者,并且患者的预后随着淋巴结转移分期的增加而变差。

远处转移发生在阴茎癌的晚期,往往只在淋巴结广泛受累的情况下才会出现,最常见的转移部位是肺、骨骼、肝脏。患者往往因为转移灶的出现而严重影响了其生存时间,在我们的研究中没有远处转移患者的5年生存率可以达到78.3%,而有远处转移患者的5年生存率仅为32%,说明出现远处转移的患者往往较早死亡,预后较差。另外,从图4中可以看出,发生远处转移的患者前两年内死亡率较高,以后逐步趋于稳定。

在本研究中,组织学分级在单因素分析中有统计学意义($P<0.05$),但是在多因素分析中没有意义,这说明组织学分级不是阴茎癌预后的独立影响因素,推测其可能通过影响阴茎癌的淋巴结转移来影响阴茎癌患者的预后。应用logistic回归分析显示组织学分级对于阴茎癌的区域淋巴结转移有显著影响($P=0.000$)。这在之前的研究也被证实,Ibrahim Alkatout等通过对72例阴茎癌患者的病理结果研究后发现组织分级为G₂/G₃的患者更容易发生区域淋巴结转移,并且这种相关性是有统计学意义的^[10]。Ficarra等通过搜索过去研究阴茎癌的相关文献后认为,阴茎癌的组织学亚型、病理累及范围以及组织学分级是重要的影响阴茎癌区域淋巴结转移的重要因素^[11]。Elsa F. Velazquez等在研究了134例阴茎癌患者后分析发现高的组织学分级对于区域淋巴结转移的影响是有统计学意义的,8%的G₁期患者有淋巴结转移,52%的G₂期患者出现淋巴结转移,而G₃期患者淋巴结转移达到63%($P=0.001$)^[12]。因此,可以认为组织分级较高的阴茎癌患者更容易出现区域淋巴结转移,从而影响患者的预后。

因此区域淋巴结转移及是否有远处转移与阴茎癌患者的预后密切相关,而阴茎癌的组织学分级又可以影响区域淋巴结转移范围,因此,阴茎癌的早期诊断与治疗对于改善阴茎癌患者的预后是十分必要的。

[参考文献]

- 1 Ficarra V, Zattoni F, Cunico S C, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis; Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data[J]. Cancer, 2005, 103(12): 2507-2516.
- 2 Kattan M W, Ficarra V, Artibani W, et al., Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis[J]. J Urol, 2006, 175(6): 2103-2108; discussion 2108.
- 3 Barnholtz-Sloan J S, Maldonado J L, Pow-sang J, et

- 1986, 79: 499—502.
- 16 Takenawa J, Sasaki M, Ueno Y, et al. Metastatic penile tumor from lung cancer; a case report (in Japanese) [J]. *Acta Urol Jpn*, 1987, 33: 1281—1284.
 - 17 Palfi Z, Zana J, Vilagosi C, et al. Carcinoma of the penis as a metastasis[J]. *Acta Chir Hung*, 1988, 29: 323—326.
 - 18 Cansado AO, Alonso PG, Alvarez YE, et al. Metastasis en cuerpos cavernosos del pene como primera manifestacion de un carcinoma epidermoide de pulmon (in French)[J]. *Med Clin (Barc)*, 1988, 91: 159.
 - 19 Yokoi K, Miyazawa N, Muraki J, et al. Penile metastasis from lung cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1992, 22: 297—299.
 - 20 Danno S, Okada H, Mikami O, et al. Metastatic tumor to the penis from lung cancer; report of two cases (in Japanese)[J]. *Acta Urol Jpn*, 1997, 43: 61—63.
 - 21 Belville WD, Cohen JA. Secondary penile malignancies; the spectrum of presentation[J]. *J Surg Oncol*, 1992, 51: 134—137.
 - 22 Bonaminio A, Shingleton WB. Squamous cell carcinoma of the lung with metastasis to the penis[J]. *South Med J*, 1995, 88: 761—762.
 - 23 Fujimoto N, Hiraki A, Ueoka H, et al. Metastasis to the penis in a patient with squamous cell carcinoma of the lung with a review of reported cases [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34: 149—152.
 - 24 Sofikerim M, Gülmez I, Tokat F, et al. Epidermoid carcinoma of the lung with isolated penile metastasis [J]. *Can J Urol*, 2007, 14: 3643—3645.
 - 25 Haliloglu AH, Haliloglu N, Akpınar EE, et al. Erectile dysfunction; initial symptom of a patient with lung cancer[J]. *J Sex Med*, 2011, 8: 3511—3514.
 - 26 Chaux A, Amin M, Cubilla AL, et al. Metastatic tumors to the penis; a report of 17 cases and review of the literature[J]. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19: 597—606.
 - 27 Wei D, Wang SH, Wang B, et al. A case of squamous cell carcinoma of the lung with metastasis to the penis [J]. *Chin J Urol*, 1995, 16: 320.
 - 28 Li R, Wang L, Liu XF, et al. A case of squamous cell carcinoma of the lung with metastasis to adrenal gland and the penis was treated by Gefitinib[J]. *Chin Clin Oncol*, 2006, 11: 639.
 - 29 Yu L, Li HF, Zhang SP. A case of lung cancer with initial metastasis to the corpora cavernosa penis[J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2011, 5: 5836—5837.
 - 30 Paquin AJ Jr, Roland SI. Secondary carcinoma of the penis; a review of the literature and a report of nine new cases[J]. *Cancer*, 1956, 9: 626—632.
 - 31 Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. Clinical and sonographic finding in carcinoma of the penis[J]. *J Clin Ultrasound*, 2000, 28: 399—406.
 - 32 Kendi T, Batislam E, Basar MM, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) in penile metastases of extragenitourinary cancers[J]. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38: 105—109.
 - 33 Cherian J, Rajan S, Thwaini A, et al. Secondary penile tumours revisited[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2006, 3: 33.

(收稿日期:2013-04-15)

(下转第 937 页)

- al. Incidence trends in primary malignant penile cancer [J]. *Urol Oncol*, 2007, 25(5): 361—367.
- 4 Pukkala E, Weiderpass E. Weiderpass, Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971—95[J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(6): 643—648.
- 5 Cabanas R M. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes[J]. *Urol Clin North Am*, 1992, 19(2): 267—276.
- 6 Burgers J K, Badalament R A, Drago J R. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging[J]. *Urol Clin North Am*, 1992, 19(2): 247—256.
- 7 Graafland N M, van Boven H H, van Werkhoven E, et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 184(4): 1347—1353.
- 8 Pagliaro L C, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer; when and which treatments[J]? *World J Urol*, 2009, 27(2): 221—225.
- 9 Pandey D, Mahajan V, Kannan R R. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(2): 133—138.
- 10 Alkatout I, Naumann C M, Hedderich J, et al. Squamous cell carcinoma of the penis; predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(6): 774—781.
- 11 Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, et al. Prognostic factors in penile cancer[J]. *Urology*, 2010, 76(2 Suppl 1): S66—73.
- 12 Velazquez E F, Ayala G, Liu H, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(7): 974—979.

(收稿日期:2013-06-21)