

- its endotheliocyte migration and angiogenesis of human endothelial cells by suppressing the insulin like growth factor 1[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(3):489-501.
- [13] Liu X, Cheng Y, Yang J, et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1):245-255.
- [14] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. *Nature*, 2009, 460(7256):705-710.
- [15] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice; correlates with human disease[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12):1590-1598.
- [16] Wang YS, Wang HY, Liao YC, et al. MicroRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4):517-526.
- [17] Li P, Zhu N, Yi B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic Switch and vascular neointimal formation[J]. *Circ Res*, 2013, 113(10):1117-1127.
- [18] Iaconetti C, De Rosa S, Polimeni A, et al. Down-regulation of miR-23b induces phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):522-533.
- [19] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(1):131-139.
- [20] Peng Z, Li J, Li Y, et al. Downregulation of miR-181b in mouse brain following ischemic stroke induces neuroprotection against ischemic injury through targeting heat shock protein A5 and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1[J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(10):1349-1362.
- [21] Liu X, Li F, Zhao S, et al. MicroRNA-124-mediated regulation of inhibitory member of apoptosis-stimulating protein of p53 family in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(7):1973-1980.
- [22] Hwang JY, Kaneko N, Noh KM, et al. The gene silencing transcription factor REST represses miR-132 expression in hippocampal neurons destined to die[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(20):3454-3466.
- [23] Gubern C, Camós S, Ballesteros I, et al. miRNA expression is modulated over time after focal ischaemia; up-regulation of miR-347 promotes neuronal apoptosis[J]. *FEBS J*, 2013, 280(23):6233-6246.
- [24] Irmady K, Jackman KA, Padow VA, et al. Mir-592 regulates the induction and cell death-promoting activity of p75NTR in neuronal ischemic injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(9):3419-3428.
- [25] Qu Y, Wu J, Chen D, et al. MiR-139-5p inhibits HGTD-P and regulates neuronal apoptosis induced by hypoxia-ischemia in neonatal rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 63(3):184-193.
- [26] Stary CM, Xu L, Sun X, et al. MicroRNA-200c contributes to injury from transient focal cerebral ischemia by targeting Reelin[J]. *Stroke*, 2015, 46(2):551-556.
- [27] Sepramaniam S, Armugam A, Lim KY, et al. MicroRNA 320a functions as a novel endogenous modulator of aquaporins 1 and 4 as well as a potential therapeutic target in cerebral ischemia[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(38):29223-29230.
- [28] Wang Y, Huang J, Ma Y, et al. MicroRNA-29b is a therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(12):156.
- [29] Huang S, Zhou S, Zhang Y, et al. Association of the genetic polymorphisms in pre-microRNAs with risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117007.
- [30] Wang Y, Zhang Y, Huang J, et al. Increase of circulating miR-223 and insulin-like growth factor-1 is associated with the pathogenesis of acute ischemic stroke in patients[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14(1):1-7.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-03-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.041

阴茎癌的治疗进展

熊蔚综述, 吴小候[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[关键词] 阴茎肿瘤; 治疗; 进展

[中图分类号] R737.27

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)16-2279-04

阴茎癌是一种比较罕见的肿瘤,它在全球的分布和地域有很大的关系,在英国等发达国家地区,阴茎癌占全部肿瘤的0.4%~0.6%,但是在南美洲、非洲、亚洲部分地区比如印度,阴茎癌的发病率甚至占到全部肿瘤的20%。我国阴茎癌的发病率随着社会经济的发展、人民卫生条件的改善已经逐年下降

至与发达国家相似的水平。阴茎癌的危险因素主要有:包皮垢的长期刺激、包皮过长、包茎、不良卫生习惯、病毒感染等。Chaux等^[1]在对103例乌拉圭阴茎癌患者的研究中发现,阴茎癌的危险因素有:生活相对贫困、低收入患者、居住地位于城郊、大量吸烟、包皮过长、有不良的卫生习惯、有性传播疾病、性

作者简介:熊蔚(1989—),硕士,主要从事泌尿系统肿瘤研究。△

通讯作者, Tel:(023)89012919; E-mail:wuxiaohou80@hotmail.com。

伴侣过多、感染人乳头瘤病毒(HPV)、长期慢性炎症等,其中 HPV 与阴茎癌的病理组织关系密切,既往感染 HPV 的患者组织学级别较高。鳞状细胞癌(SCC)是阴茎癌最常见的组织病理学类型,占总体的 95%,少数为:基底细胞癌、黑色毒瘤、肉瘤、PAGET 病。有文献报道阴茎癌最常见于阴茎头(48%),其次为包皮(21%),阴茎头和包皮同时出现(9%),冠状沟(6%),还有少量为孤立肿瘤(小于 2%)。对阴茎癌的确诊主要靠病理检查结果,CT、MRI、B 超等可以协助确定病灶范围和转移情况。英国 1 项研究显示,MRI 能准确地对阴茎癌进行分期,在 55 例活检报告确诊阴茎癌的患者中,用前列腺素 E 诱导海绵体勃起然后行 MRI 检查,敏感性和专一性分别为:T1 (85%、83%),T2 (75%、89%),以及 T3 (88%、98%)^[2]。MRI 的分期和组织学的分期有很好的关联性(κ - $\text{pa}=0.75, P<0.01$),且 MRI 检查没有并发症。阴茎癌的治疗。

1 手术治疗

阴茎癌的治疗方式主要有手术治疗、放疗、化疗。由于阴茎是男性的性器官且由于社会、心理、生理等因素,阴茎癌的手术治疗应遵循在切除病灶的同时尽可能小的损伤阴茎,同时尽可能维持阴茎原有形状和功能。病变仅限于包皮或阴茎头部或 T1 期之前的肿瘤可行包皮环切术或局部切除,术后需密切观察随访。T1 期的局限于阴茎、无淋巴结转移的肿瘤可行阴茎部分切除术。浸润性阴茎癌或者肿瘤侵犯整个阴茎 1/2 长度以上的应行阴茎全切术。与保留阴茎的术式相比,阴茎全切术虽然能够更好的清除病灶,但是常常会导致患者性功能丧失,伴发各种心理疾病影响患者正常社交、生活等,严重降低了患者的生活质量。因此,近年来许多医务工作者都在尝试在清除病灶的同时尽可能地保留阴茎的形态和功能。Djajadinigrat 等^[3]通过分析当地 1952~2012 年 859 例接受手术治疗的阴茎癌患者的肿瘤分期、手术方式、复发率和生存率等数据发现,尽管保留阴茎的手术方式的复发率较阴茎全切术高,但是与其 5 年生存率无明显相关性。在遵循治疗原则的基础上应尽可能地保留患者的阴茎以提高患者的生存质量。

关于是否行腹股沟淋巴结清扫术,传统治疗方式为切除原发肿瘤后给予抗炎治疗 4 周,若淋巴结不缩小或继续增大,则认为是转移所导致,需行腹股沟淋巴结清扫术。也有医生主张术前或术中行腹股沟淋巴结活检或者常规行腹股沟淋巴结清扫。为了评估阴茎癌患者中前哨淋巴结活检(SNB)诊断的准确性,Jakobsen 等^[4]回顾了由 1 名瑞士医生在 2000~2010 年完成的 222 例患者 409 例淋巴结活检,发现淋巴结活检的敏感性为 89.2%,约 13%的患者术后出现感染、淋巴回流障碍等并发症。

为了进一步提高疗效,为是否行淋巴结清扫制订指导方案,有国外学者试图通过免疫组织化学来明确是否需要行淋巴结清扫术。Minardi 等^[5]试图用 CD44 来判断阴茎癌患者是否需要行腹股沟淋巴结清扫术,他们通过对 1987~2008 年 39 例行阴茎癌部分或全部切除术的患者的研究发现,在这 39 例患者中,有 14 例行了双侧腹股沟淋巴结清扫术,其中有 8 例淋巴结活检阳性。通过免疫组织化学和实验性自身免疫性色素层炎风险分类分析,研究人员发现在上述患者中只有在肿瘤内 CD44 有升高,CD44 不能判断阴茎癌患者是否需要行腹股沟淋巴结清扫术,实验性自身免疫性色素层炎风险分类分析可以判断阴茎癌患者是否需要行腹股沟淋巴结清扫术,但是尚需大规模的统计学调查来进一步证明。Chaux^[6]通过比较 12 例高级别的表浅肿瘤和 29 例低级别的深度肿瘤发现高级别的表浅

肿瘤更容易发生腹股沟淋巴结转移,在肿瘤的复发率和各个死亡相关并发症的发生率上没有明显差别。高级别的浅表肿瘤可常规行腹股沟淋巴结清扫术。说明阴茎癌的病理检查报告可作为是否行腹股沟淋巴结清扫术的参考指标。对于是否应该行腹股沟淋巴结清扫术,全世界的学者从不同方向做了多种研究,但是尚未形成统一认识,笔者认为在其未制订金标准之前,术前淋巴结活检的并发症虽然较高,但是其高敏感性仍不失为决定手术方式的一项重要指标。

阴茎癌患者盆腔淋巴结转移预后差,是否常规行盆腔淋巴结清扫术尚存争议,Djajadinigrat 等^[7]通过对 79 例阴茎癌患者的回顾性研究发现,常规行盆腔淋巴结清扫术后病检结果提示盆腔淋巴结阳性的比例为 24%,但是常规行清扫术后患者的生存率仍然不高。虽然目前没有证据表明清扫盆腔淋巴结能够提高生存率,但是从理论上讲,切除盆腔淋巴结能够一定程度上阻断其淋巴转移途径,对延长患者的生存时间仍有一定帮助。

阴茎癌晚期往往伴有淋巴结外器官侵犯,其愈后较差。Wang 等^[8]通过回顾 31 例经历过腹股沟淋巴结清扫的化疗患者,发现淋巴结活检呈阳性的患者中有 51.8%存在淋巴结外侵犯,总生存期的中位数为 18 个月,5 年生存率为 23%。淋巴结外侵犯等级为 2 度与生存率有显著的关系。另外,Li 等^[9]分析了 2002~2012 年 146 例阴茎癌患者资料发现,淋巴结清除数目大于 16 个会显著提高其生存率。

肿瘤患者术后的生存质量一直是手术医生关心的一个重点,Kieffer 等^[10]调查了 147 例术后患者发现,是否行淋巴结清扫术和阴茎癌切除方式对患者的性生活和生活质量影响不明显,主要表现为对性高潮、自身形象和排尿的影响。

最近还有文献报道了单孔腹腔镜在腹股沟淋巴结清扫术中的应用,结果显示单孔腹腔镜淋巴结清扫术和传统的腹腔镜淋巴结清扫术一样安全可靠并且能有效保留大隐静脉,减少下肢水肿,创伤更小^[11]。

除了手术清除转移淋巴结,放疗也是治疗转移淋巴结的重要手段,淋巴结清扫联合术前或者术后腹股沟盆腔淋巴结化疗可降低淋巴结清扫难度,减少远处转移概率,提高治疗效果,但是也有皮肤湿疹样化、白细胞减少等并发症。随着治疗技术的提高,对于有淋巴结转移的患者应该早发现、早治疗,尽可能延长其寿命、提高生活质量。

2 放疗

阴茎癌的治疗以手术治疗为主,为了尽可能保留阴茎形态和功能和提高生存率,术前、术后辅以放疗是一种十分必要的治疗手段。由于不同医生对疾病的认识和处理方法不同,放疗的方式也有差异。国内有医生用“阴茎癌浸水式外照射装置”对 26 例患者进行了术后外放疗,结果发现其 5 年生存率达到 85.71%,并且有能随意调节填充物厚度、水中照射连接紧密、剂量分布均匀、不良反应小、操作简便、重复性好等优点^[12]。

近距离放疗(IBT)因其可以保留完整的器官故而常常用于治疗 T₁~T₂ 期的阴茎癌患者,大多数文献推荐使用低剂量率 IBT,也有少量使用高剂量率 IBT 的文献报道。Sharma 等^[13]报道了 2010~2013 年 14 例使用高剂量率 IBT 的 T₁~T₂ 期阴茎癌患者的治疗情况。在 22 个月的随访中,有 2 例患者出现局部复发,3 年总体生存率为 83%,有 93%的患者保留了阴茎。所有的患者都出现了急性 III 级皮肤毒性损伤,但是都在伤后的 6~8 周恢复。14 例患者中无一例出现尿道狭窄和组织坏死。有 4 例患者出现轻度无症状的纤维化。大约有 10 例患者在最后的随访中表示能获得满意的性生活。

为了比较低剂量率近距离放疗法和高剂量率近距离放疗法的疗效, Petera 等^[14]通过比较发现, 高剂量率近距离放疗法急性反应主要包括阴茎水肿及 2 级放射性黏膜炎, 并且在治疗后 8 周好转, 未见放射性坏死或尿道狭窄。与低剂量率近距离放疗法相比, 高剂量率近距离放疗法有更高的生物学效应, 但是需要大型的前瞻性研究来进一步评估其价值。另有学者比较了低剂量率近距离放疗(LDR)和治疗脉冲剂量率近距离放疗(PDR)的疗效, 通过对 27 例使用治疗脉冲剂量率近距离放疗的患者和既往使用低剂量率近距离放疗的数据比较, 其治疗功效和细胞毒性没有明显差别^[15]。

最近, Sallami 等^[16]报道了 1 例 51 岁的阴茎癌患者接受放疗后出现阴茎坏死的病例。该患者因发现阴茎溃烂 7 个月入院, 入院后诊断阴茎鳞状细胞癌 T₂N₀M₀。在给予 20 d 的每天 3 min 的 10 Gy 的放射治疗后, 患者阴茎出现坏死。在紧急给予阴茎全切并且治疗 5 个月后, 该患者死亡。该报道提醒我们在放疗前应该谨慎评估其有效性和相关并发症。

放疗作为手术外另一种局部病变的治疗方式, 其疗效随患者和肿瘤对放疗的敏感性和放疗方法、剂量、时间、疗程的差异而变化。作为新辅助治疗的手段之一, 放疗可以缩小肿瘤体积, 减少手术范围, 但是增加了治疗费用, 其并发症的发生率也较高, 对放疗无效的患者可能会延误治疗时间、增加治疗难度。

3 化 疗

局部的疾病可以通过手术治疗(阴茎全切或者阴茎部分切)或者放疗。具有较高的 T 分期和分级或者腹股沟淋巴结阳性的患者可行淋巴结清扫术。有非区域淋巴结转移或者有远处转移(如肺、肝、脑、和骨)的则可以行化疗。化疗能够减轻阴茎癌远处转移患者的痛苦, 也能作为一种治疗方法治疗处于局部进展期的阴茎癌患者, 但是由于阴茎癌发病率低, 目前并没有大规模的文献报道来指导日常化疗的用药方案, EORTC 研究表明阴茎癌对单独使用顺铂的反应率约为 23%。20 世纪 90 年代后顺铂联合 5-氟尿嘧啶被广泛应用于阴茎癌的治疗并且逐步成为阴茎癌化疗的标准的治疗方案。3 个独立研究机构在 1992 年对 19 例阴茎癌患者的研究中发现阴茎癌对顺铂联合 5-氟尿嘧啶的总体反应率为 63%。2012 年的一项回顾性研究提示阴茎癌对顺铂联合 5-氟尿嘧啶的总体反应率为 32%。2004 年有文献第一次报道了用顺铂和紫杉醇治疗 1 例局部进展期阴茎癌患者。随后有文献报道了将顺铂、紫杉醇和异环磷酰胺联合应用于阴茎癌的治疗并且对早期进展性阴茎癌有较好的疗效。2007 年有报道指出顺铂、多烯紫杉醇、5-氟尿嘧啶联合应用在治疗阴茎癌位于阴茎头的患者的生存率要明显高于顺铂联合 5-氟尿嘧啶。有机构回顾性分析了 6 例用顺铂、多烯紫杉醇、5-氟尿嘧啶联合治疗的阴茎癌伴淋巴结转移的患者, 其中有 5 例治疗有效, 3 例得到了病理学的完全缓解。另有机构指出顺铂、多烯紫杉醇、5-氟尿嘧啶联合应用(TPF)的有效率为 44%。

但是, Nicholson 等^[17]在 2013 年对 29 例局部浸润性或者伴有转移的阴茎鳞状细胞癌的研究中发现, 在使用 TPF 方案(多烯紫杉醇 75 mg/m² 第 1 天, 顺铂 60 mg/m² 第 2 天, 5-氟尿嘧啶 750 mg/m² 第 3~8 天, 每 3 周后), 患者的总体反应率为 38.5%(根据 Fleming-A' Hern design 总体反应率应大于 60%或者更高)。有 2 例局部进展期的患者得到了完全缓解, 65.5%的患者发生了 3~4 级的不良事件。2015 年的一篇文章^[18]报道, 在 26 例使用 2008~2012 年使用多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶联合治疗晚期阴茎癌的患者中, 有一例患者达到完全缓解, 2 年的为 12%, 对化疗有反应的患者生存

率显著高于对化疗无反应的患者。尽管很多患者对多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶有反应, 他们的研究提示 TPF 方案并没有达到预期的反应率, 并且 TPF 方案的细胞毒性作用非常显著, 在日常临床工作中应该谨慎使用。Dickstein 等^[19]报道了化疗对局部晚期阴茎癌患者的治疗效果, 通过分析 61 例接受化疗的患者发现约 65%的患者对化疗有反应, 5 年后约有 7.7%的患者病情出现进展, 约 33%的患者疾病得到很好的控制。淋巴结清扫联合围术期化疗的 5 年生存率约为 50%。

由于阴茎癌发病率低, 其多种化疗方案的疗效均未得到大量样本来支持, 且不良反应较多, 疗效不明显。

4 靶向治疗

自 20 世纪 80 年代末以来, 癌症分子生物学的发展极大地促进了人们对肿瘤生物学的理解。科学家和临床医生开始将治疗方法转向利用特定的分子靶点。肿瘤的生长和发展取决于一系列细胞膜表面受体, 细胞内信号转导通路的控制。其中一个重要的途径为表皮生长因子受体(EGFR)。表皮生长因子和其他配体结合并结合表皮生长因子受体以激活信号通路, 调节细胞的增殖、迁移、黏附、分化、凋亡。Lavens 等^[20]通过研究发现, 阴茎癌患者会过度表达 EGFR, 这些患者的癌旁组织邻近正常鳞状上皮细胞也会表达 EGFR。Cartho 等^[21]通过回顾 2002~2009 年美国安德森癌症中心的 24 例使用 EGFR 靶向治疗的阴茎癌患者发现, 约有 67%的患者使用一种或多种细胞毒性药物联合西妥昔单抗的治疗方案。最常见的不良反应是皮疹(约 71%)。治疗相关的疾病进展时间和总体生存期的中间值为 11.3 周(1~40 周)和 29.6 周(2~205 周), 伴有内脏或者骨转移的患者的总体生存期(24.7 周)要显著短于不伴远处转移的患者(49.9 周)。有 17 例患者的治疗方案是单独使用西妥昔单抗或者联合顺铂使用, 其中 1/4 的患者对该方案有反应, 包括 2 例对化疗抵抗的患者。该研究提示, 西妥昔单抗在阴茎癌伴转移的患者中有抗肿瘤活性的功能并且能增强以顺铂为基础的化疗效果。

5 预 后

阴茎癌生存率的评估主要依靠常规组织病理学参数例如: 组织分期、分期、淋巴管侵犯等, 但是对其准确性并没有进行系统系统的评估。目前, 有研究者试图证实免疫组织化学检测增值相关生物标记物来评估外科治疗的生存率的准确性, 但是鲜有成果而且结果相互矛盾。May 等^[22]通过对 158 例阴茎癌外科治疗的患者的研究发现, 用免疫组织化学检测增值相关生物标记物如: Ki-67、小型染色体维持蛋白 2(MCM2)和联合蛋白在癌组织中水平较高, 但是并不能独立的作为预后参考指标, 也不能从免疫组织化学水平准确的描述布罗德的分级分类。而常规组织病理学参数的准确率达到了 82%。

基质重塑(SR)已经在数种不同类型的肿瘤被报道, 有研究者通过检测 90 例阴茎癌患者和其对照组的 SR 发现阴茎癌患者中 SR 的检出率和对对照组有显著不同, 5 年内死亡的阴茎癌患者中 SR 的未检出率为 24%, 检出率为 46%。检测出 SR 的阴茎癌患者的死亡风险是未检出 SR 的阴茎癌患者的 3.76 倍。提示 SR 可作为阴茎癌愈后和鉴别诊断的依据, 但是未见有更进一步的研究报道^[23]。

综上所述, 阴茎癌的发病率较低, 但是对男性生活影响十分严重。随着诊断技术的进步、手术方式的改善、腹腔镜的应用、新的放疗方法和化疗药物、靶向药物的应用, 阴茎癌的生存率较前有了很大的提高。现应在挽救患者生命的同时尽可能地保留阴茎形态和功能, 提高患者的生命质量。医务工作者需加强阴茎癌的发病机制的研究, 同时加强科普其危险因素, 继

续探索新的治疗方法,做到早诊断、早治疗,进一步改善患者的生命体验。

参考文献

- [1] Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma[J]. *World J Urol*, 2013, 31(4): 861-867.
- [2] Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer [J]. *Eur Urol*, 2007, 51(5): 1313-1319.
- [3] Djajadiningrat RS, Werkhoven EV, Meinhardt W, et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? [J]. *J Urol*, 2014, 192(1): 120-126.
- [4] Jakobsen JK, Krarup KP, Sommer P, et al. DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at four tertiary referral centres-a national study from denmark[J]. *BJU Int*, 2016, 117(2): 235-243.
- [5] Minardi D, Lucarini G, Simonetti O, et al. Is it possible to predict the need of inguinal lymphadenectomy in patients with squamous cell carcinoma of the penis? A clinical and a pathological study[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2015, 87(1): 33-37.
- [6] Chaux A. Clinicopathologic and outcome features of superficial high-grade and deep low-grade squamous cell carcinomas of the penis[J]. *Springer Plus*, 2015, 4(1): 1-6.
- [7] Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Horenblas S. Prophylactic pelvic lymph node dissection in patients with penile cancer[J]. *J Urol*, 2015, 193(6): 1976-1980.
- [8] Wang JY, Zhu Y, Tang SX, et al. Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(3): 437-441.
- [9] Li Z, Yao K, Chen P, et al. Disease-specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer: Prediction by lymph node count and density[C]//*Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations Elsevier*, 2014, 32(6): 893-900.
- [10] Kieffer JM, Djajadiningrat RS, van Muilekom EA, et al. Quality of life for patients treated for penile cancer[J]. *J Urol*, 2014, 192(4): 1105-1110.
- [11] Yuan JB, Chen MF, Qi L, et al. Preservation of the saphenous vein during laparoendoscopic single-site inguinal lymphadenectomy: comparison with the conventional laparoscopic technique[J]. *BJU Int*, 2015, 115(4): 613-618.
- [12] 杨波, 秦丽娟, 赵于天, 等. 俯卧位外照射治疗早期阴茎癌 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(19): 59-62.
- [13] Sharma DN, Joshi NP, Gandhi AK, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for T1-T2-stage penile carcinoma: Short-term results[J]. *Brachytherapy*, 2014, 13(5): 481-487.
- [14] Petera J, Sirák I, Kašáová L, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma-first experience[J]. *Brachytherapy*, 2011, 10(2): 136-140.
- [15] Kamsu-Kom L, Bidault F, Mazon R, et al. Clinical experience with pulse dose rate brachytherapy for conservative treatment of penile carcinoma and comparison with historical data of low dose rate brachytherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(7): 387-393.
- [16] Sallami S, Dahmani A, Ben RS, et al. A case of genital radionecrosis The forgotten complication[J]. *Tunis Med*, 2014, 92(6): 419-420.
- [17] Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001)[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10): 2554-2559.
- [18] Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(1): 44-49.
- [19] Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy[J]. *BJU Int*, 2016, 117(1): 118-125.
- [20] Lavens N, Gupta R, Wood L A. EGFR overexpression in squamous cell carcinoma of the penis[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(1): 4-6.
- [21] Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis[J]. *BJU Int*, 2014, 113(6): 871-877.
- [22] May M, Burger M, Otto W, et al. Ki-67, mini-chromosome maintenance 2 protein (MCM2) and geminin have no independent prognostic relevance for cancer-specific survival in surgically treated squamous cell carcinoma of the penis[J]. *BJU Int*, 2013, 112(4): 383-390.
- [23] Gunia S, Jain A, Albrecht K, et al. Diagnostic and prognostic impact of peritumoral stromal remodeling in patients with surgically treated invasive penile squamous cell cancer[J]. *Human Pathol*, 2014, 45(6): 1169-1176.

(收稿日期: 2015-12-15 修回日期: 2016-02-09)

(上接第 2267 页)

- [13] Kypreos KE, Zafirovic S, Petropoulou PI, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase and high-density lipoprotein quality by estradiol in cardiovascular pathology [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(3): 256-268.
- [14] Mulders AC, Mathy MJ, Meyer Zu Heringdorf D, et al.

Activation of sphingosine kinase by muscarinic receptors enhances NO-mediated and attenuates EDHF-mediated vasorelaxation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1): 50-59.

(收稿日期: 2015-12-14 修回日期: 2016-02-27)