

TIP (Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin) 療法が著効した 鼠径リンパ節転移を有する陰茎癌の 1 例

久保田恵章¹, 仲野 正博³, 永井 真吾¹, 松岡 加恵²
荒川 裕貴², 堀江 憲吾³, 出口 隆³, 加藤 久和⁴

¹トヨタ記念病院泌尿器科, ²トヨタ記念病院薬剤科

³岐阜大学附属病院泌尿器科, ⁴岐阜大学附属病院形成外科

DRAMATIC RESPONSE OF PENILE CANCER WITH INGUINAL LYMPH NODE METASTASES TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH PACLITAXEL, IFOSFAMIDE AND CISPLATIN: A CASE REPORT

Yasuaki KUBOTA¹, Masahiro NAKANO³, Shingo NAGAI¹, Kae MATSUOKA²,
Hirotaka ARAKAWA², Kengo HORIE³, Takashi DEGUCHI³ and Hisakazu KATO⁴

¹The Department of Urology, TOYOTA Memorial Hospital

²The Department of Pharmacy, TOYOTA Memorial Hospital

³The Department of Urology, Gifu University School of Medicine

⁴The Department of Plastic surgery, Gifu University School of Medicine

Carcinoma of the penis is rare, and the prognosis of penile cancer with inguinal metastases is extremely poor. Standard chemotherapy for advanced penile cancer has not been established because of its rarity. A case of penile cancer with inguinal metastases that responded well to neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) is described. A 55-year-old Japanese male visited our hospital for a penile tumor and fixed, 4 cm, right inguinal lymph nodes. Computed tomography and ¹⁸F-FDG-PET imaging showed not only right but also left inguinal lymphadenopathy. Penile cancer (clinical stage T3N3M0, 7th edition TNM classification) was diagnosed, and partial penectomy and right inguinal biopsy were performed. The pathological examination revealed squamous cell carcinoma of the penis with right inguinal lymph node metastasis. The inguinal metastases were judged to be unsuitable for radical resection; and, paclitaxel 60 mg/m² (day 1), ifosfamide 1,200 mg/m² (days 1-3), and cisplatin 60 mg/m² (days 1-3) were given at 3-week intervals as neoadjuvant chemotherapy. After 4 courses of chemotherapy, the inguinal metastases were markedly reduced. He had neutropenia (grade 3) during each course and peripheral neuropathy after 2 courses, but there were no severe complications. The patient underwent bilateral inguinal and pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy. Pathological examination revealed no viable cells in the resected specimens. The patient remains alive and well with no evidence of recurrence 8 months after this radical treatment. TIP chemotherapy appears to be effective for advanced penile cancer. (Hinyokika Kijo 61 : 33-37, 2015)

Key words : Penile cancer, Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin

緒 言

陰茎癌は稀な悪性腫瘍で、鼠径リンパ節転移を有する症例の予後はきわめて不良である。罹患率が低いことから、標準の化学療法は確立していない。今回、われわれは鼠径リンパ節転移を有する進行性陰茎癌に対して、ネオアジュバントとしてパクリタキセル、イホスファミド、シスプラチンの TIP 療法を施行し、著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳，男性。
既往歴：高血圧症，胆石症

喫煙歴：30本/日×30年

現 症：身長 164 cm, 体重 69 kg, 体表面積 1.7 m²。

現病歴：仕事で東南アジアに赴任中であった。数年前から陰茎に腫瘤を自覚するも放置していた。2013年4月、日本に一時帰国した際に当院泌尿器科外来を受診した。陰茎亀頭部に4 cmの腫瘍を認めた。腫瘍より出血、排膿は認めなかった。右鼠径部に4 cmの可動性のない石様硬のリンパ節腫大を認めた (Fig. 1)。左鼠径リンパ節は触知しなかった。血清 SCC は 8.0 ng/ml (正常値：1.5 ng/ml 以下) と高値であった。

造影腹部 CT 検査で右鼠径部に造影効果を伴う 4 cm のリンパ節腫大を認め、¹⁸F-FDG-PET 検査でも同

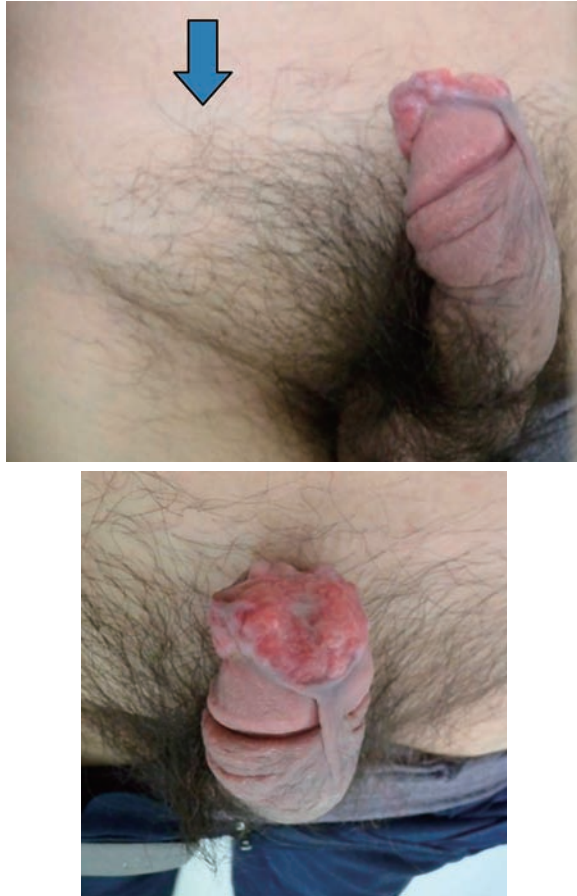


Fig. 1. Penile tumor and right inguinal lymph node swelling.

部位に異常集積を認めた (Fig. 2). 造影 CT 検査で左鼠径部に 13 mm のリンパ節腫大を 2 個認めた. 骨盤内にリンパ節腫大は認めなかった. 治療前の骨盤 MRI 検査では, 外尿道口より 6 cm の尿道海綿体まで腫瘍浸潤を認めた (Fig. 3). 陰茎癌, 臨床病期 T3N3M0 (TNM 分類第 7 版) と診断した.

2013年 6 月, 陰茎部分切除術, 右鼠径リンパ節生検を施行した. 陰茎は腫瘍辺縁から約 1 cm 離して切断し, 迅速病理で断端陰性を確認した. 病理組織診断では, 陰茎, 右鼠径部ともに高分化扁平上皮癌との診断で, 尿道海綿体への浸潤を認め, 原発巣は pT3 であった.

右鼠径リンパ節転移部は, 直径が 4 cm がかつ可動性がなく, 節外浸潤している可能性が高く左鼠径リンパ節転移も存在している可能性が高いと判断したため, ネオアジュバンド化学療法としてパクリタキセル ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1}$), イホスファミド ($1,200 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-3}$), シスプラチン ($25 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-3}$) の 3 剤を使用した TIP 療法を施行した¹⁾. 本化学療法は当院倫理委員会での承認を得た上で実施した. TIP 療法は 21 日ごとに繰り返し, 4 コース施行した. イホスファミドによる出血性膀胱炎予防にメスナ ($1,200 \text{ mg day 1-3}$) を使用した. 制吐対策としてグラニセ

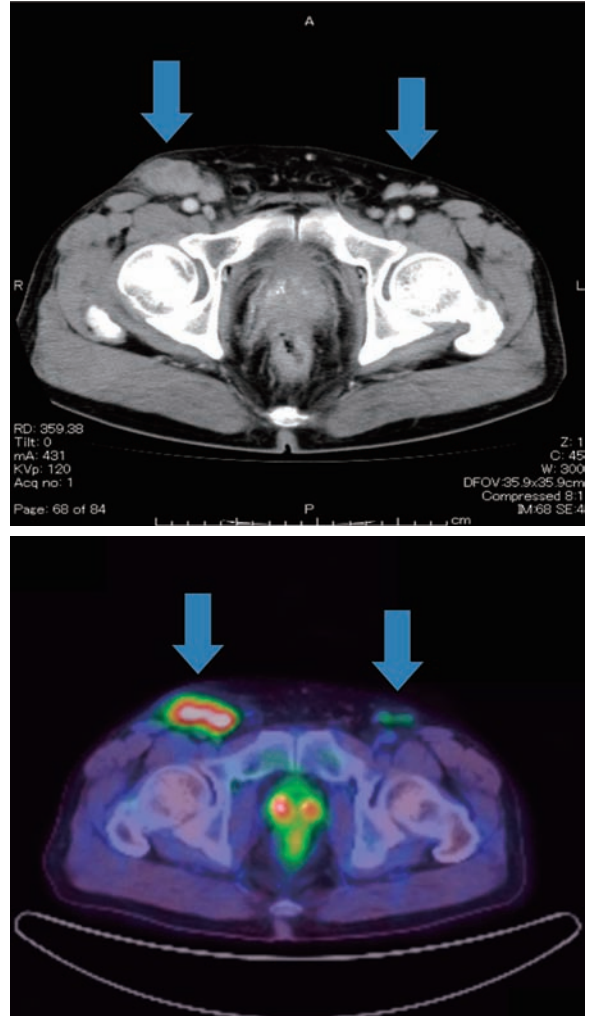


Fig. 2. CT scan and F18-FDG-PET scan show bilateral inguinal lymph node swelling.

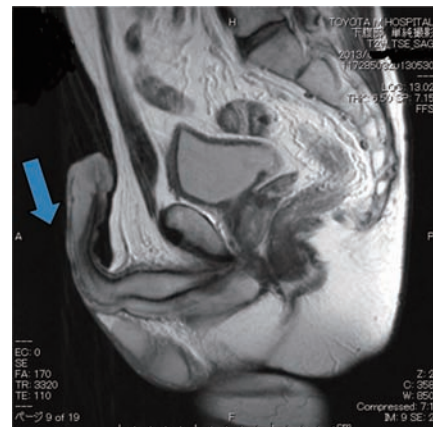


Fig. 3. Pelvic MRI shows tumor invasion to the corpus spongiosum.

トロン ($40 \mu\text{g/kg day 1-3}$), デキサメタゾン (8 mg day 1-3) を使用した. 各コースで grade 2 (CTCAE ver 4.0) の嘔気を認めた. Grade 3 (CTCAE ver 4.0) の好中球減少を認めた場合, G-CSF $100 \mu\text{g}$ 使用した. TIP 療法 4 コース終了後の ^{18}F -FDG-PET 検査では右鼠径リンパ節は 4 cm から 1 cm まで縮小し, 左鼠径

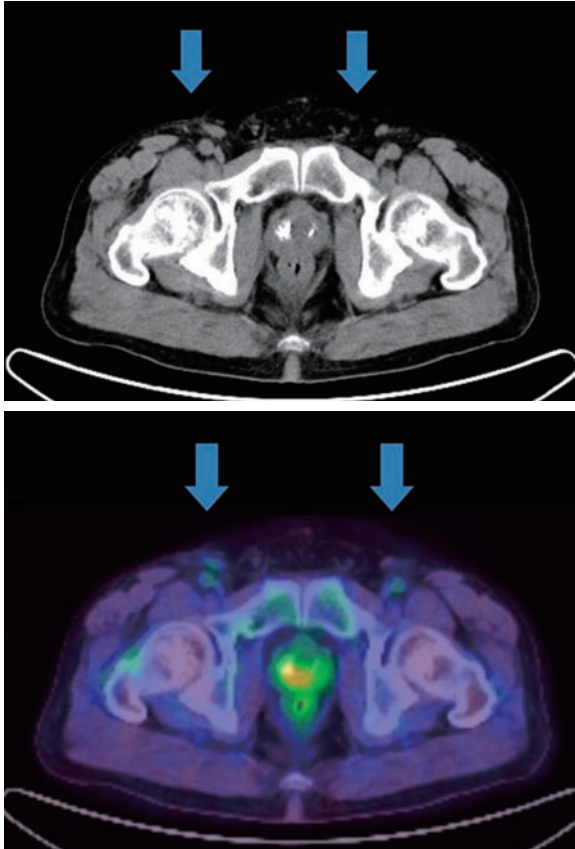


Fig. 4. CT scan and F18-FDG-PET scan show marked reduction of inguinal metastasis after neoadjuvant chemotherapy.

部リンパ節は7 mm まで縮小した (Fig. 4). 1 コース終了頃から頭髪の脱毛を認めた. 2 コース終了頃から下肢末梢にしびれを自覚したが保存的対処が可能であった. この他, 重篤な合併症は認めず, 減量することなく84日間で4 コース投与を終了した. 4 コースの

化学療法後に血清 SCC は 0.5 ng/ml と低値となった (Fig. 5).

2013年10月, 両側鼠径リンパ節郭清術, 両側骨盤内リンパ節郭清術を施行した. 手術時間は6時間59分, 出血量は175 ml であった. 皮膚縫合の際, 鼠径部皮膚辺縁壊死予防のため, ICG 蛍光血管造影を併用した. ICG 25 mg を静脈注射後, 赤外線モニターで観察し, 創部皮膚辺縁の ICG 造影不良域を切除した後に皮膚縫合した. 術後は右鼠径部にリンパ嚢腫形成し, 数回穿刺吸引したが, その後軽快した. 縫合部の皮膚壊死は認めなかった. 鼠径部および骨盤リンパ節郭清術の病理組織結果では残存腫瘍は認めなかった. 右浅鼠径リンパ節には泡沫細胞浸潤を認め, TIP 療法の治療効果を認めた.

リンパ節郭清術後8カ月の¹⁸F-FDG-PET 検査では再発を認めず, 血清 SCC は正常値で推移している. 術後9カ月が経過した現在, 両側下肢の軽度浮腫を認めるが, 右鼠径部リンパ嚢腫の再発は認めていない. また, 下肢末梢に軽度しびれ感持続しているが, 日常生活に支障なく, 社会復帰している.

考 察

陰茎癌は非常に稀な疾患で, 男性悪性腫瘍の0.5%とされ, ほとんどが扁平上皮癌である²⁾. また, 好発年齢は50~70歳代, リスクファクターとしては包茎や慢性炎症, human papilloma virus 感染などが報告されている³⁾. 陰茎に限局する症例の予後は良好であるが, リンパ節転移を有する症例は予後不良である. Marrconnet らの報告⁴⁾によると術前化学療法を施行せずリンパ節郭清のみを施行した陰茎癌症例114人の5年生存率は, pN2 (多発または両側性鼠径リンパ節転

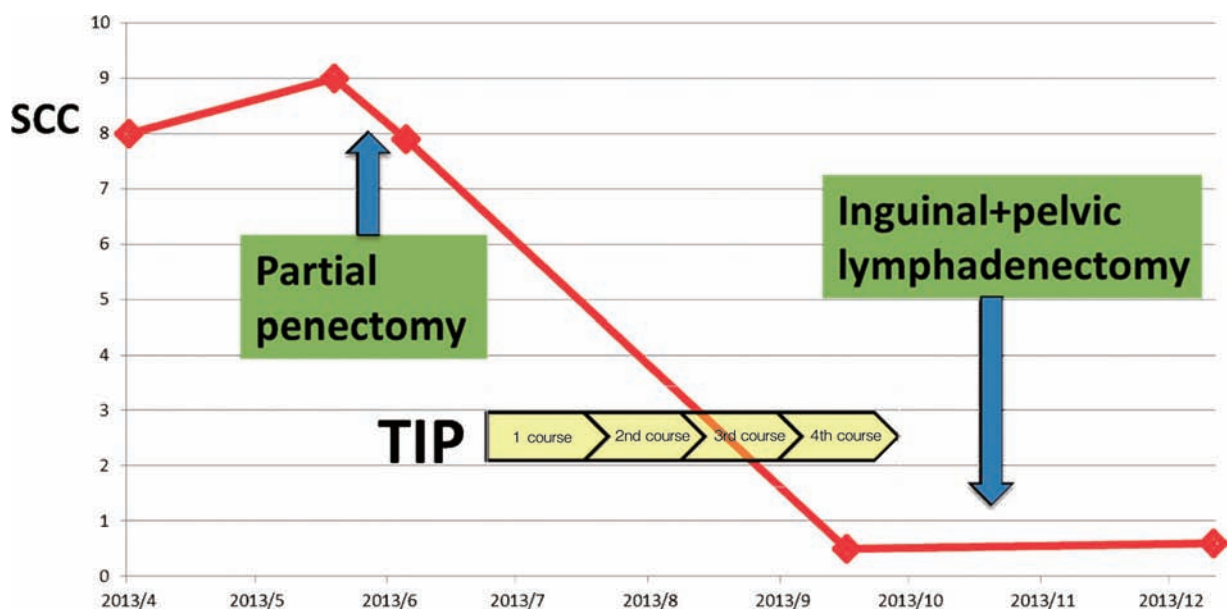


Fig. 5. The changes in the serum SCC level in the treatment of neoadjuvant chemotherapy and surgery.

移)で30%, pN3 (リンパ節外進展または骨盤リンパ節転移)で0%と非常に不良である。本邦では、加藤ら⁵⁾が、N2以上の症例はN1以下の症例に比べ有意に癌死が多かったと報告している。本症例は右鼠径リンパ節が4 cm以上で可動性なく(リンパ節外進展)、さらに左鼠径リンパ節も腫大あり、外科的切除のみでは予後不良例(N3)であると推測した。

一方、陰茎癌は鼠径リンパ節転移があっても転移個数が少ない場合、鼠径リンパ節郭清を行えば根治性が期待できる症例もある⁶⁾。

2014年のNCCNガイドライン⁷⁾では鼠径リンパ節転移が4 cm以上の場合、一側性か両側性か、あるいは可動性の有無で治療方針が異なっている。一側性かつ可動性(N2)であれば、両側鼠径リンパ節郭清を行う。両側性や可動性がない場合(N3)はネオアジュバンド化学療法を行い、その効果を見た上で鼠径リンパ節郭清を行う。鼠径リンパ節が腫脹している場合は疑陽性的の場合も多いため、吸引細胞診や開放生検の実施を推奨しているが、治療開始が遅れることから抗菌剤投与による経過観察は推奨していない。NCCNのガイドラインでは、鼠径リンパ節、骨盤リンパ節に複数の転移を認めた場合、リンパ節転移の節外進展を認めた場合などの手術困難例には化学療法に併用して放射線治療も推奨している。

ネオアジュバンド化学療法としてはシスプラチンを主体にした化学療法が推奨されている。ブレオマイシンを含むレジメンはかつて多くの症例で使用されたが、化学療法関連死を含む強い毒性からもはや推奨されていない⁷⁾。ブレオマイシン、メソトレキセート、シスプラチンを使用したレジメンの1999年のHaasらの報告⁸⁾によると奏効率は32.5%で、40例中、5例に治療関連死を認めている。

2014年のNCCNガイドライン⁷⁾では4コースのTIP療法(パクリタキセル: 175 mg/m² day 1, イホスファミド: 1,200 mg/m² day 1~3, シスプラチン: 25 mg/m² day 1~3 21日周期)¹⁾、次いで5-FU+シスプラチン療法⁹⁾を推奨している。近年、頭頸部扁平上皮癌においてTaxan系の薬剤の有効性が報告され¹⁰⁾、同じ扁平上皮癌である陰茎癌にも使用されるようになった。

NCCNのガイドラインでTIP療法を推奨する根拠となったのは、PagliaroらのTIP療法の報告¹⁾である。PagliaroらはN2またはN3の陰茎癌30例を対象にTIP療法をネオアジュバンドとして施行した前向きな研究を報告している。重篤な合併症はほとんどなく、50%の奏効率が得られたと報告した。30例のうち、22例にリンパ節郭清が行われ、3例にcomplete responseが得られた。生存期間は中央値で17カ月であったと報告している。同じくTIP療法を施行した

本症例でもgrade 2の嘔気とgrade 3の汎血球減少を認めたが、重篤な副作用は認めず、complete responseを得ている。本邦では高本ら¹¹⁾が進行性陰茎癌に対してパクリタキセルを使用したTPF(パクリタキセル、シスプラチン、5-FU)療法の1例を報告しているが、進行性陰茎癌に対するTIP療法の本邦での報告例は本症例が初めてである。

陰茎癌の診療ガイドラインはNCCN⁷⁾やEAU¹²⁾から発表されているが、化学療法に関しては根拠となる報告の症例数が少ないことからエビデンスレベルの高いものはない¹³⁾。進行性陰茎癌の予後は不良であるが、集学的治療で根治の可能性がある症例が存在する。罹患率の低さからエビデンスレベルの高い臨床試験などは実施困難であるため、治療方針の確立のために個々の症例報告の蓄積が重要である。

結 語

TIP療法が著効した鼠径リンパ節転移を有する陰茎癌症例を経験した。進行性陰茎癌に対する化学療法はTIP療法が有用な選択肢となりえると考える。

文 献

- 1) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al.: Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* **28**: 3851-3857, 2010
- 2) Pettaway CA, Lynch D and Davis J: Tumors of the penis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. ed. *Campbell-Walsh urology*, 9th ed. 959, 2007
- 3) Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al.: Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* **76**: S2-6, 2010
- 4) Marconnet L, Rigaud J and Bouchot O: Long-term follow-up of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol* **183**: 2227-2232, 2010
- 5) 加藤 卓, 江原英俊, 高木公暁, ほか: 陰茎癌35例の臨床的検討. *泌尿紀要* **57**: 363-366, 2011
- 6) Horenblas S: Lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Clin North Am* **38**: 459-469, 2011
- 7) NCCN Guidelines Version 1.2014 update Penile Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/penile.pdf
- 8) Hass GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al.: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: A Southwest Oncology Group study. *J Urol* **161**: 1823-1825, 1999
- 9) Shamma FV, Ous S and Fossa SD: Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* **147**: 630-632, 1992
- 10) Pizzocaro G, Nicolai N and Milani A: Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*

- 55 : 546-551, 2009
- 11) 高本大路, 春日 純, 湯村 寧, ほか : TPF (Paclitaxel, Cisplatin, 5-fluorouracil) 療法を施行した進行性陰茎癌の 1 例. 泌尿紀要 **60** : 95-98, 2014
- 12) Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. : EAU Penile cancer guidelines 2009. Eur Urol **57** : 1002-1012, 2010
- 13) 仲野正博, 出口 隆 : ガイドラインからみた陰茎癌に対する治療方針. 泌尿器外科 **26** : 917-926, 2013

(Received on July 10, 2014)
(Accepted on September 2, 2014)