

陰 茎 癌 の 臨 床 的 検 討

東郷 容和¹, 福井 浩二¹, 中尾 篤¹, 古倉 浩次¹
 善本 哲郎², 青木 大³, 川口 理作³, 藪元 秀典⁴
 丸山 琢雄⁵, 山本 新吾⁵, 島 博基⁵
¹宝塚市立病院泌尿器科, ²市立川西病院, ³千船病院
⁴明和病院, ⁵兵庫医科大学泌尿器科学教室

CLINICAL STUDY OF CARCINOMA OF THE PENIS

Yoshikazu TOGO¹, Kouji FUKUI¹, Atsushi NAKAO¹, Kouji KOKURA¹,
 Tetsurou YOSHIMOTO², Dai AOKI³, Risaku KAWAGUCHI³, Hidenori YABUMOTO⁴,
 Takuo MARUYAMA⁵, Shingo YAMAMOTO⁵ and Hiroki SHIMA⁵
¹The Department of Urology, Takarazuka Municipal Hospital
²The Department of Urology, Kawanishi Municipal Hospital
³The Department of Urology, Chibune Hospital
⁴The Department of Urology, Meiwa Hospital
⁵The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

We retrospectively analyzed the records of 21 patients with penile carcinoma treated between January 1993 and February 2007. According to TMN classification (UICC 2002), 9, 8, 2 and 2 patients belonged to stages I, II, III and IV, respectively. During the follow up period of 4 to 144 months (median 15 months), the overall 5-year survival rate was 75.8%. All three patients having N2 died within one year. Lymph node metastasis ($p=0.001$) and organ metastasis ($p=0.007$) were found to be unfavorable prognostic factors for patients with penile cancer.

(Hinyokika Kyo 55 : 205-208, 2009)

Key words : Penile cancer, Clinical statistics, Prognosis

緒 言

本邦における陰茎癌の発生頻度は人口10万人あたり0.4~0.5人, 男子尿路性器悪性腫瘍の中では1.7~8.4%と稀な疾患である¹⁾. 今回われわれの関連施設において経験した原発性陰茎癌症例21例を集計し臨床的検討を含め報告する.

対 象 と 方 法

1993年1月から2007年2月までの15年間に兵庫医科大学およびその関連施設において経験した原発性陰茎癌症例21例を対象とし, 年齢, 主訴, 発生部位, 病期分類, 治療法, 予後について検討した. 生存率はKaplan-Meier で行い, 予後因子についてはStat Mate Ver 3.18 を使用し log-rank 検定にて解析を行った.

結 果

初診時の年齢は27~94歳 (平均63.4±16.6歳) で包茎は13例 (62%) 認めた. 主訴 (Table 1) は陰茎腫瘍15例, 潰瘍形成5例, 排尿困難4例, 陰茎部痛2例, 出血2例, 鼠径部腫瘍1例であり, 発生部位は亀頭13例, 陰茎体部5例, 冠状溝2例, 包皮1例であった.

Table 1. Chief complaints

主 訴	
陰茎腫瘍	15例 (52%)
潰瘍形成	5例 (17%)
排尿困難	4例 (14%)
陰茎部痛	2例 (7%)
出血	2例 (7%)
鼠径部腫瘍	1例 (3%)

Table 2. 2002 UICC TNM classification of penile cancer

臨床病期	UICC 分類 (2002)		
T1	N0	M0	9 例
T2	N0	M0	7 例
	N1	M0	1 例
N2	M0	1 例	
N2	M1	1 例	
T3	N1	M1	1 例
	N2	M0	1 例

TNM 分類 (Table 2) では T1 9 例, T2 10 例, T3 2 例であり, それらのうちN0 16 例, N1 2 例, N2 3 例

Table 3. Treatment according to clinical therapy

Stage	n	生検のみ	部分切除	部分切除+化学療法	全摘	全摘+化学療法+放射線療法
I	9	—	8	1	—	—
II	8	—	4	1	1	1
III	2	1	—	1	—	—
IV	2	—	—	1	—	2

であった。臨床病期としては stage I 9例, stage II 8例, stage III 2例, stage IV 2例であった。形状として papillary は12例, ulcer は5例であった。腫瘍径は1~12 cm (平均 3.3 ± 2.5 cm) であり自覚症状出現から初診までの期間は1~24カ月(中央値4.5カ月)であった。病理組織は全例扁平上皮癌(高分化型15例)であった。

Stage 別治療法を Table 3 に示す。陰茎部分切断術は16例, 陰茎全切断術は4例に施行され, リンパ節郭清は12例に行われた。術後早期合併症は外尿道口狭窄2例(いずれも部分切除後), 縫合不全1例, 精巣上体炎1例であった。Staging を目的として cN0 症例のうち T1 9例中4例(一次的3例, 二次的1例), T2 7例中4例(一次的3例, 二次的1例)にリンパ節郭清が行われたが, いずれも陰性であった。しかし, T2N0 症例の二次的施行例1例およびリンパ節郭清未施行例3例中1例に再発を認めた。cN1 症例2例中2例, cN2 症例3例中2例にリンパ節郭清が行われたがいずれも陽性であった。

Stage 別生存率を Fig. 1 に示す。Stage I, II に比較して stage III, IV は極度に予後不良で, 特に N2 症例は1年以内に全例死亡した。リンパ節転移の有無 ($P=0.001$), 遠隔転移の有無 ($P=0.007$) が予後不

良因子であった。

考 察

原発性陰茎癌は50~60歳代に多く, 亀頭部, 冠状溝, 包皮から多く発生するといわれている。包茎の合併率は諸家の報告に比べ62%とやや低かった。主訴としては陰茎腫瘍が多く, 包茎の合併率が高いとされる。治療法としては一般的には腫瘍の部位およびその浸潤の程度, 局所リンパ節転移の有無などにて決定されるが手術療法, 化学療法, 放射線療法などの単独もしくはその併用が用いられる。今回われわれの結果はまず部分切除, 全摘除などの手術療法を先行させ, 術後追加治療を施行した症例が多かった。5年生存率は70%程度とされており, われわれの結果とほぼ同様であった。

陰茎癌は2004年に出版された EAU のガイドライン²⁾によると, 生存率と最も強く相関している予後因子はリンパ節転移の有無, 転移リンパ節の数と位置およびリンパ節外転移である^{3,4)}, とされている。単変量および多変量解析では原発腫瘍のパラメータ(位置, 大きさ, 腫瘍の悪性度, 陰茎海綿体への浸潤)⁵⁻⁷⁾の他, このようなパラメータの複合が, リンパ節転移に対する重要な予測因子となっている⁸⁾。今回のわれ

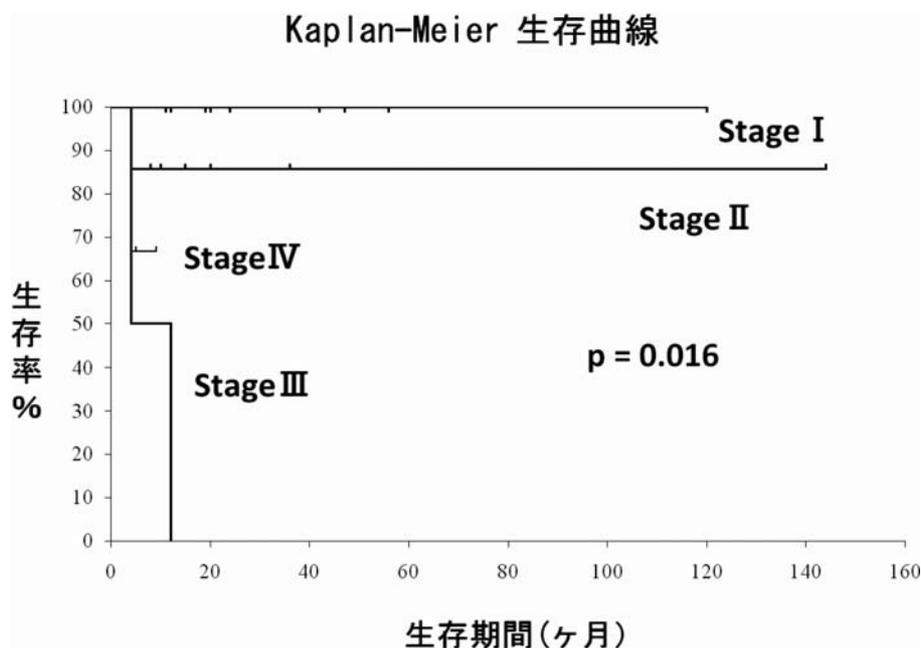


Fig. 1. Survival curves according to clinical stage.

われの集計結果および過去の諸家の報告をみても同様にリンパ節転移の有無が予後および再発の危険因子となっており, リンパ節転移の有無を確認することは重要である。

一方, 鼠径部リンパ節郭清は, リンパ浮腫, リンパ瘻, 血栓性静脈炎, 創部離開, 皮膚壊死などの合併症も多いため, センチネルリンパ節郭清¹¹⁾や modified LND¹²⁾の有用性についての報告も散見されている。

しかし, センチネルリンパ節生検による false negative が約20%にみられることから, まだ確立された地位は得られていない^{13,14)}。触知リンパ節の約半数が false positive であるため, 現在のところ4~6週間の抗生剤投与にて消失しないリンパ節に対してのみリンパ節郭清を行われることが一般的であり, この際のリンパ節転移陽性率は70~80%ともいわれている^{9,10)}。

非触知リンパ節に対してのリンパ節郭清については議論の分かれるところである。EAUのガイドラインでは原発巣のT分類および細胞異型によって pTis, pTa G1-2, pT1 G1 を low risk, pT1 G2 を intermediate risk, pT2 以上または G3 を high risk と定義している。Low risk は鼠径リンパ節の微小転移の可能性が16.5%に満たない^{8,15)}ため経過観察が強く勧められ, 定期的経過観察が不可能な場合は modified inguinal lymphadenectomy (以下 INLD) が適応とされる。Intermediate risk はセンチネルリンパ節生検にて陽性であれば modified INLD または radical INLD が推奨されている。High risk は潜伏転移が起こる確率は68~73%^{6,8,15)}と高いため modified INLD または radical INLD が適応であり, 術中迅速病理組織検査によりリンパ節転移が認められれば radical lymphadenectomy を行うことが推奨されている。われわれの集計ではEAUのガイドラインでの low および intermediate risk 8例中4例はリンパ節郭清(一次的3例, 二次的1例)を行ったが, 未施行例4例を含め術後再発・転移は認めていない。一方 high risk group 8例中4例はリンパ節郭清(一次的3例, 二次的1例)を行ったが二次的1例および未施行例4例中1例に再発・転移を認めた。今回われわれの集計では縫合不全1例であったが, low および intermediate risk の場合のリンパ節郭清施行の有無にかかわらず再発・転移などは認めていないため, 合併症の多いリンパ節郭清を行う意義は少ないと思われる。そのため非触知リンパ節のリンパ節郭清は原発巣が pT2 以上または G3 に限り, 一次的なリンパ節郭清および生検を行うべきではないかと思われる。

一方, 進行癌に対しての治療, 特に有効な化学療法レジメンは確立されていない。1998年 Corral¹⁶⁾らは進行陰茎癌患者に対して PMB 療法(CDDP, MTX, BLM)を使用し, 約60%の奏効率を得たとし

ている。耳鼻科領域における頭頸部扁平上皮癌進行例に対して広く使用されている TPF 療法(DOC, CDDP, 5-FU)にて高い奏効率を得たという報告もある。われわれの集計では, 進行陰茎癌3例に PMB 療法が施行されたが1例に PR を得たのみで, 十分に有効であったとは言い難い。また, PMB 療法が無効であった1例に TPF 療法が行われたが, 期待された効果は認められなかった。

今回のわれわれの集計において, 治療後の再発は21例中5例に認められた。局所再発後に再部分切除し disease free が得られた stage II の1例を除くと, その他4例は全例癌死しており, 術後再発進行癌に対する化学療法はほぼ無効であった。術前化学療法を含む集学的治療によって長期生存が得られたという報告¹⁷⁻¹⁹⁾も見られるため, 症例によっては手術前化学療法を考慮することも必要かもしれない。陰茎癌は絶対的な症例数が少なく, second または third line chemotherapy における有効な報告例がない現状においては, 同一プロトコールによる多施設共同研究を行い比較することによってエビデンスを得ていく必要がある。

結 語

原発性陰茎癌症例21例を集計したので文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は, 第96回日本泌尿器学会総会において発表した。

文 献

- 1) 河野 明, 前川浩次, 香川 征, ほか: 陰茎癌の臨床統計学研究. 日泌尿会誌 **76**: 392-400, 1985
- 2) Solsona E, Algaba F, Horenglas S, et al.: EAU Guidelines on penile cancer. Eur Urol **46**: 1-8, 2004
- 3) Horenblas S: Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penile. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int **88**: 473-483, 2001
- 4) Ravi R: Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol **72**: 817-819, 1993
- 5) Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al.: Tumour stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol **165**: 1138-1142, 2001
- 6) Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, et al.: Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol **32**: 5-15, 1997
- 7) Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al.: Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis

- of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* **156**: 1637-1642, 1996
- 8) Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al.: Prospective validation of the association of local tumour stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* **165**: 1506-1509, 2001
 - 9) Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al.: Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* **137**: 880-882, 1987
 - 10) Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* **151**: 1244-1249, 1994
 - 11) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* **39**: 456-466, 1977
 - 12) Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* **140**: 306-310, 1988
 - 13) Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, et al.: How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* **171**: 2192-2194, 2004
 - 14) Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al.: Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technic. *J Urol* **168**: 76-80, 2002
 - 15) Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al.: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* **155**: 1626-1631, 1996
 - 16) Corral DA, Sella A, Pettaway CA, et al.: Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. *J Urol* **160**: 1770-1774, 1998
 - 17) 湯村 寧, 高瀬和紀, 諏訪 裕, ほか: MTX・CDDP・BLMによる術前術後多剤併用化学療法が有効で長期生存している進行陰茎癌の1例. *泌尿紀要* **53**: 825-827, 2007
 - 18) 中野路子, 岩崎充晴, 嘉村康邦, ほか: 集学的治療が奏効し, 長期生存が得られた進行陰茎癌の1例. *日泌尿会誌* **98**: 776-780, 2007
 - 19) Pizzocaro G and Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastasis from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* **27**: 823-824, 1988

(Received on August 13, 2008)

(Accepted on December 10, 2008)