

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

湯村 寧, 高瀬 和紀, 諏訪 裕
太田 純一, 植木貞一郎, 河合 正記
藤川 敦, 横溝由美子, 森山 正敏
横浜市立市民病院泌尿器科

NEOADJUVANT AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH METHOTREXATE, CISPLATIN AND BLEOMYCIN FOR ADVANCED PENILE CANCER: A CASE REPORT

Yasushi YUMURA, Kazunori TAKASE, Hiroshi SUWA,
Junichi OHTA, Tei-ichiro UEKI, Masaki KAWAI,
Atsushi FUJIKAWA, Yumiko YOKOMIZO and Masatoshi MORIYAMA
The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

A 58-year-old male consulted our hospital because of penile swelling and pain with bilateral inguinal lymphadenopathy. Pathological examination of the penile tumor and right superficial inguinal lymph node biopsy demonstrated moderately differentiated squamous cell carcinoma with lymph node metastasis. We diagnosed the tumor inoperable radically and adjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin and bleomycin was administered, followed by partial penectomy and left superficial lymphadenectomy. The surgical specimens showed few viable tumor cells. This combination chemotherapy is suggested to be effective for the treatment of advanced penile cancer.

(Hinyokika Kyo 53 : 825-827, 2007)

Key words : Penile cancer, Chemotherapy

緒 言

進行陰茎癌に対する治療は手術療法・放射線療法・化学療法を組み合わせた集学的治療によって行われる。進行陰茎癌は症例数が少ないこともあり、ことに化学療法については未だ確立された regimen が少ないのが現状である。今回われわれは methotrexate (MTX)・cisplatin (CDDP)・bleomycin (BLM) による多剤併用化学療法を施行し、良好な成績が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 58歳, 男性

主訴 : 陰茎および両側鼠径部の腫脹・疼痛

既往歴 : 糖尿病

家族歴 : 息子が精巣腫瘍

現病歴 : 1998年9月初旬より陰茎および両側鼠径部の腫脹・疼痛が出現するも放置していたが徐々に増悪し、10月9日当科初診となった。抗生物質の投与により、陰茎・鼠径部の腫脹・疼痛は軽快するも、抗生物質を中止すると増悪するため、1999年1月4日精査加療目的で入院となった。

入院時現症 : 身長 170 cm, 体重 70 kg. Performance status 1. 陰茎包皮は翻転不能であった。陰茎亀頭部に有痛性硬結を触知し、同部の圧迫により包皮輪からの排膿を認めた。両側鼠径部には径 4 cm 大の有痛性のリンパ節腫脹がみられた。

入院時検査所見 : 末梢血および血液生化学検査では、軽度の白血球増多 ($9,500/\text{mm}^3$) と血糖値高値 (BS 208 mg/dl) 以外に異常を認めなかった。尿検査では、軽度の顕微鏡的血尿 (10~19/HPF) と膿尿 (50~99/HPF) がみられた。

組織学的所見 : 1999年1月4日包皮環状切除術・右鼠径リンパ節生検を施行した。病理診断は扁平上皮癌 (中分化型, 浸潤性), 右浅鼠径リンパ節転移 (4×3×2 cm) であった (Fig. 1)。

画像所見 : 骨盤部 MRI では、左浅鼠径リンパ節腫大を認めた。両側深鼠径リンパ節の腫大はみられなかった。陰茎部 MRI では、明らかな陰茎海綿体・尿道海綿体浸潤の所見を認めなかった。胸部 CT・骨シンチ上、転移所見はみられなかった。

治療経過 : 以上より, T1N2M0, Jackson 分類 stage III と診断した。根治的手術は困難との判断にて、1月25日より MPB 化学療法 (methotrexate 200

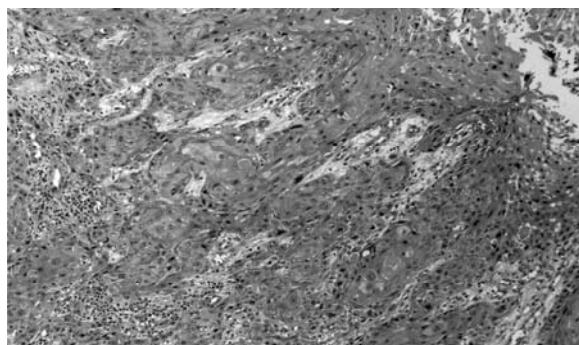


Fig. 1. Microscopic appearance of the penile tumor. Pathological diagnosis was moderate differentiated squamous cell carcinoma.



Fig. 2. Microscopic appearance of the penile tumor after neoadjuvant chemotherapy. The surgical specimens showed few viable tumor cells.

mg/m², day 1, 15, 22, cisplatin 20 mg/m², day 2~6, bleomycin 10 mg/m², day 2~6)を開始した。3月2日の骨盤部MRI上、左浅鼠径リンパ節腫大は不変であり、化学療法による治療効果は不変との判断にて、3月15日部分陰茎切斷術・左浅鼠径リンパ節切除術を施行した。

手術所見：陰茎は腫瘍辺縁から1 cm 離して切斷した。切斷断端は術中迅速病理診断で腫瘍浸潤を認めないことを確認した。左浅鼠径リンパ節は2個切除した。

病理所見：扁平上皮癌，左浅鼠径リンパ節転移（最

大径 4.5×3.5×3.0 cm）。亀頭およびリンパ節の腫瘍細胞のほとんどは器質化しており，viable tumor cellはわずかであった。腫瘍は陰茎海綿体まで浸潤していたが，ほとんどが器質化していた。尿道海綿体浸潤は認められなかった（Fig. 2）。以上より病理学的にはpT2pN2の診断と考えられ化学療法も有効であったと考えられた。

術後経過：4月5日より術後化学療法としてMPB化学療法を2コース施行。さらに，10月7日より維持療法としてMPBよりbleomycinを除いたMP化学療法（methotrexate 200 mg/m², day 1, 15, 22, cisplatin 20 mg/m², day 2~6）を1コース施行した。術前1コースも含め，計4コースの化学療法中に重篤な副作用は認められなかった。2007年2月1日（生検後8年1カ月，手術後7年11カ月）現在，明らかな再発所見を認めていない。

考 察

進行陰茎癌の治療には手術療法・放射線療法・化学療法を組み合わせた集学的治療が行われる。手術療法および放射線療法については病期別にはほぼ確立された見解が得られている¹⁾。すなわち，進行陰茎癌に対する手術療法については，陰茎切斷術（部分もしくは全）および浅・深鼠径および骨盤内リンパ節郭清が一般的である。また，放射線療法については，原発巣・リンパ節転移ともに単独治療による効果には限界があり，術前術後の補助療法として位置付けられている²⁾。

一方，化学療法に関しては未だ確立された regimenがないのが現状である。進行陰茎癌に対する化学療法は現在までに，MTX・CDDP・BLMを中心とした単独療法および多剤併用療法が報告されている（Table 1）^{3~7)}。各 regimenとも，一定の奏功率が得られているが，完全寛解が少ないこと，有効期間が短いなどの問題点を残しており，未だ十分とはいえない状況である。近年，EAUより陰茎癌に対する治療ガイドラインが報告されたが，その中でも抗癌剤化学療法は進行癌に対する治療の中で Option または現在調査中といった項目で取り扱われている⁸⁾。

Table 1. Results of chemotherapies for penile cancer in the literature

Regimen	Response rate	
	(CR+PR) (%)	CR (%)
Methotrexate	15 (2/14)– 61 (8/13)	7 (1/14)
Cisplatin	15 (4/26)– 50 (3/ 6)	0 (0/26)–17 (1/6)
Bleomycin	21 (3/14)	7 (1/14)
VBM (vincristine, bleomycin, and methotrexate)	60 (3/ 5)– 92 (11/12)	0 (0/5, 0/12)
Cisplatin and 5-fluorouracil	25 (2/ 8)–100 (6/ 6)	0 (0/ 8)–17 (1/6)
MPB (methotrexate, cisplatin, and bleomycin)	57 (12/21)	19 (4/21)

MPB 化学療法は単独投与で有効とされる MTX・CDDP・BLM の 3 剤を組み合わせた regimen である。1998 年に Corral らは 21 例の進行陰茎癌患者に MPB 化学療法を行い, partial response (PR) 8 例, complete response (CR) 4 例, 奏効率 57% (12/21)・CR 率 19% (4/21) を得たと報告している⁶⁾。また, MPB 化学療法後に手術療法や放射線療法を行った症例も含め, 6 例が disease-free に到達し, disease-free になった 6 例の生存期間 (中央値 27.8 カ月) は, disease-free にならなかった症例の生存期間 (中央値 6.7 カ月) より有意な延長を認めた。副作用については化学療法施行前より腫瘍に感染を認めた 1 例が好中球減少に伴う敗血症で死亡した以外には, 好中球減少 13%, 血小板減少 6%, 腎機能障害 7%, 口内炎 3% と軽度であった。以上より, MPB 化学療法は 50% 以上の奏効率が得られること, 副作用が軽度であることから, 進行陰茎癌の化学療法に有用な regimen と考えられるが, Neoadjuvant として本治療を施行した, という記載はなく, その術前治療の効果については明らかではない。さらに, MPB 化学療法単独での CR 率は低いこと, 長期の有効期間を得られないことなどは他の regimen と同様である。ただし, 手術療法や放射線療法を併用することにより disease-free に到達することができれば, 有意な予後の延長を期待し得る可能性があるだろう。

今回われわれは進行陰茎癌患者に対し, 術前に MTX・CDDP・BLM による MPB 化学療法を施行した。その結果, 組織学的にかなりの治療効果がみられ, 良好な結果が得られたと思われる。進行陰茎癌に対する術前化学療法について, 今までにもその有用性が報告されている。Pizzocaro らは 5 人の陰茎癌患者に術前化学療法を施行し, 3 人 (60%) が有効であったと報告している⁴⁾。また, さらにわれわれは, 本症例に術後 MPB 化学療法を 2 コース, 維持療法として BLM を除いた MP 化学療法を行い, 術後 7 年 11 カ月 (95 カ月) 現在, 明らかな再発を認めておらず, これは Corral らの症例でもっとも長期生存した症例 (87.0 カ月) より長期に生存していた。また, 陰茎の生検組織と, 切除後 (術前化学療法後) の組織を比較すると, 多くの癌組織が器質化しており, 術前化学療法の意義も十分あるのではないかと考えられた。

現行の進行陰茎癌に対する手術療法は, 陰茎切断に

よる機能障害, リンパ節郭清に伴う合併症¹⁾により, 術後の quality of life の大きな制限となることは否めない。有効な術前術後の化学療法の確立によっては, より侵襲の少ない術式の選択も可能になるかもしれないと思われる。また, リンパ節転移を有する陰茎癌症例, 骨盤内リンパ節転移を有する症例の 5 年生存率はそれぞれ 27, 0~38% と低く⁸⁾, 本症例のように長期生存できる症例も存在することを考えれば, 術前術後の化学療法を併用した集学的治療が生存率の向上にも寄与する可能性はあると思われる。しかし, 現在の段階ではまだ, 症例報告の域を出ておらず, 今後症例の集積と分析が必要であろう。

文 献

- 1) 藤目 真: 陰茎癌手術と QOL. 泌尿器外科 **5**: 997-1001, 1992
- 2) 坂田安之輔, 小松原秀一, 北村康男, ほか: 陰茎癌の放射線療法. 泌尿器外科 **6**: 309-314, 1993
- 3) Ahmed T, Sklaroff R and Yogoda A: Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. J Urol **132**: 465-468, 1984
- 4) Pizzocaro G and Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol **27**: 823-824, 1988
- 5) Fisher HA, Barada JH, Horton J, et al.: Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. J Urol **143**: A-653, 352A, 1990
- 6) 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
- 7) Mitropoulos D, Dimopoulos MA, Kiroudi-Voulgari A, et al.: Neoadjuvant cisplatin and interferon-alpha 2B in the treatment and organ preservation of penile carcinoma. J Urol **152**: 1124-1126, 1994
- 8) Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al.: EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol **46**: 1-8, 2004

(Received on February 22, 2007)

(Accepted on May 10, 2007)