

鼠径リンパ節非触知 (cN0) 陰茎癌症例の リンパ節転移因子の検討

湯村 寧¹, 服部 裕介¹, 春日 純¹
高本 大路¹, 野口 和美¹, 佐々木 毅²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科

²東京大学医学部人体病理学・病理診断学分野

INVESTIGATION OF PROGNOSTIC FACTORS FOR OCCULT INGUINAL LYMPH NODE METASTASIS IN PENILE CANCER PATIENTS WITH NO PALPABLE OR VISIBLY ENLARGED INGUINAL LYMPH NODE (cN0)

Yasushi YUMURA¹, Yuusuke HATTORI¹, Jun KASUGA¹,
Daiji TAKAMOTO¹, Kazumi NOGUCHI¹ and Takeshi SASAKI²

¹The Department of Urology and Renal Transplantation, Yokohama City University, Medical Center

²The Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

We investigated the incidence of inguinal lymph node metastasis in 66 penile cancer patients with no palpable or visibly enlarged inguinal lymph nodes (cN0). Median followup interval was 35.7 months. During follow up, 14 patients (21.2%) had inguinal lymph node metastasis and 6 patients died of cancer. Five-year disease-free survival was 77.3%. Univariate analysis demonstrated that local tumor staging (T), differentiation, lymphovascular invasion (LVI), and tumor infiltration pattern (INF, Yamamoto-Kohama grading system) were associated with the incidence of inguinal lymph node metastasis. Multivariate analysis demonstrated that only LVI was associated with incidence of inguinal lymph node metastasis ($p = 0.008$, Hazard ratio 17.947). According to EAU risk classification, the incidence of inguinal lymph node metastasis in the low-risk group, intermediate risk group and high-risk group was 12.0, 17.6 and 55.6%, respectively. In conclusion, LVI is an independent prognostic factor for inguinal lymph node metastasis in cN0 penile cancer. Furthermore, EAU risk classification is valid judging from our cases and in incidence of inguinal lymph node metastasis. Either sentinel node biopsy or inguinal lymph node dissection is recommended in high and intermediate risk patient.

(Hinyokika Kiyō 60 : 469-474, 2014)

Key words : Penile cancer, Lymph node metastasis, EAU risk classification

緒 言

本邦における陰茎癌の頻度は10万人に対し0.4～0.5, 男性尿路悪性腫瘍の2～8%と稀である¹⁾。鼠径リンパ節転移の有無が予後を左右すると言われるが, 多くは鼠径部リンパ節が腫大していない clinical N0 (cN0) 症例である。このような症例に対して欧米の陰茎癌診療ガイドラインでは原発巣の病理所見から鼠径リンパ節転移の発生率を算出し, そのリスク別に分類を行い²⁾, リスクに応じて sentinel lymph node biopsy (SLNB) や鼠径部リンパ節郭清 (inguinal lymph node dissection: ILND) が推奨されている^{3,4)}。本邦でもこれらのガイドラインは徐々に導入されつつあるがまだ普及しているとはいえず, 自験例をみても合併症を考慮しているのか経過観察とされているものが多い。今回われわれは, 66例の鼠径リンパ節非触知

(cN0) 陰茎癌症例の病理所見・治療法, 臨床背景を調査し, 鼠径リンパ節転移因子について retrospective な検討を行った。さらに病理結果より患者を EAU ガイドラインに準じたリスク分類を行い, 鼠径リンパ節転移発生率を調査し, 本邦でもこの分類法は妥当なのかを検討した。結果に若干の考察を加え報告する。

対 象 と 方 法

1988年4月～2013年4月の間に横浜市立大学医学部泌尿器科の関連24施設において経験された陰茎癌症例108例のうち, 初診時に鼠径リンパ節を触知しなかった cN0 症例66例を対象とした。患者の平均年齢は70.5歳 (46～91歳) であり中央値は70歳であった。腫瘍の位置は亀頭部47例, 陰茎体部8例, 残り11例は包皮に腫瘍が認められた。腫瘍径の平均は3.19 cm であり最大で8.4 cm であった。病理組織は全例扁平上

Table 1. Patient clinical characteristic

Age	Median	70
	Mean	70.2 ± 10.9 (46-90)
No of pateints		
Location	Glans	47
	Shaft	8
	Foreskin	11
Tumor size (cm)	Median	3.0
	Mean	3.19 ± 1.45 (0.25-8.4)
No of pateints		
EAU risk classification	Low/Intermediate/ High	25/17/24
No of pateints		
Amptation	Total penectomy	9
	Partial penectomy	51
	Total emasculation	1
Conservation	Tumor resection	2
	Circumcision	2
	Laser	1
SLNB	Not done	61
	Done	5
EBRT	Not done	61
	Done	5
Chemotherapy	Not done	54
	Adjuvant only	10
	Neoadjuvant only	1
	Neo + adjuvant	1

LND: lymph node dissection. SLNB: Sentinel lymph node biopsy.

Table 2. Patient pathological characteristics

		No of pateints
pT	1a/1b/2/3/4	39/6/17/3/1
Nuclear grade	1/2/3	24/32/10
Differentiation	Well/Mod/Por	36/23/7
Broders grade	1/2/3/4	27/21/10/8
INF	A/B/C	15/44/7
YK grading system	G1/G2/G3/G4	2/19/30/15
LVI	Present/Absent	13/53
Koilocytosis	Present/Absent	39/27

LVI: lymphovascular invasion.

皮膚癌であった。66例の臨床所見，治療法についての内訳を Table 1，病理学的所見についての内訳を Table 2 に示す。

病理所見については，施設間で病理医のコメントの程度に差があり，多変量解析を行うにはデータの欠損が多すぎるため，各施設からプレパラートを借用し 1

名の経験ある病理医がすべて再度調査を行った。検査項目は，深達度・分化度・核異型度・human papilloma virus (HPV) の感染細胞 (koilocyte) の有無・皮膚癌で用いられる Broders 分類・脈管浸潤の有無 (lymphovascular invasion: LVI)・腫瘍浸潤形態 (INF, Yamamoto-Kohama (YK) grading system) であった。なお，TNM 分類については2009年版を用いた⁵⁾。加えて2004年の EAU の鼠径リンパ節転移 risk 分類に準じて患者を低リスク群，中間リスク群，高リスク群に分類し²⁾鼠径リンパ節転移頻度を調査した。

手術を含めた初期治療終了後，3～6 カ月ごとに follow up を行った。検査項目は施設によって差があるが大多数の施設は CT のみ施行し，鼠径リンパ節転移の有無を確認していた。観察期間については，手術日から起算し，2013年10月までとした。66症例の鼠径リンパ節転移の有無および転移に関与すると思われる因子（年齢・腫瘍の大きさ・術式・病理学的所見・追加治療の有無など）について統計解析を行った。転移出現率は Kaplan-Meier 法で算出し Log rank 法で有意差を検定し，有意差があった因子については cox-proportional hazard model を用いて独立した転移の因子となりうるかを検討した。

EAU の鼠径リンパ節転移 risk 分類は深達度 (T)，分化度をもとに決定されるため²⁾，他の因子と重複することから転移発生率は単変量解析のみにとどめ log rank 法で有意差を検定した。なお統計ソフトは SPSS ver 20 を用いた。

結 果

追跡期間の平均値は60.7 ± 63.2カ月 (mean ± SD : 3.1～302.2カ月) であり，中央値は35.7カ月であった。

全例 cN0 症例であるが5例に SLNB を行った。ただし SLNB は Dynamic SLNB (DSNB) ではなく，腫瘍に色素 (インジゴカルミン) 1～5 ml を注射し鼠径部を切開し青く染まったリンパ節を摘出する方法である⁶⁾。SLNB を施行したこの5例は鼠径リンパ節転移はみられず，その後経過観察のみ行っているが，現在に至るまで再発はみられていない。

術式では51例が陰茎切断術を施行されており，部分切除などの温存術施行例は5例であった。また腫瘍径の大きな症例，深達度の高い症例については施設によって術前後に抗癌剤治療や放射線を追加していた。施行基準は特に術前に設けているわけではなくその施設での判断で行われた。術後化学療法は11例に施行され，BLM 単剤投与が5例，多剤併用療法が6例，うち4例が MTX, BLM, CDDP による3剤併用，BLM と CDDP の2剤併用療法と MTX, BLM, CDDP, etoposide による4剤併用治療が1例ずつ施行

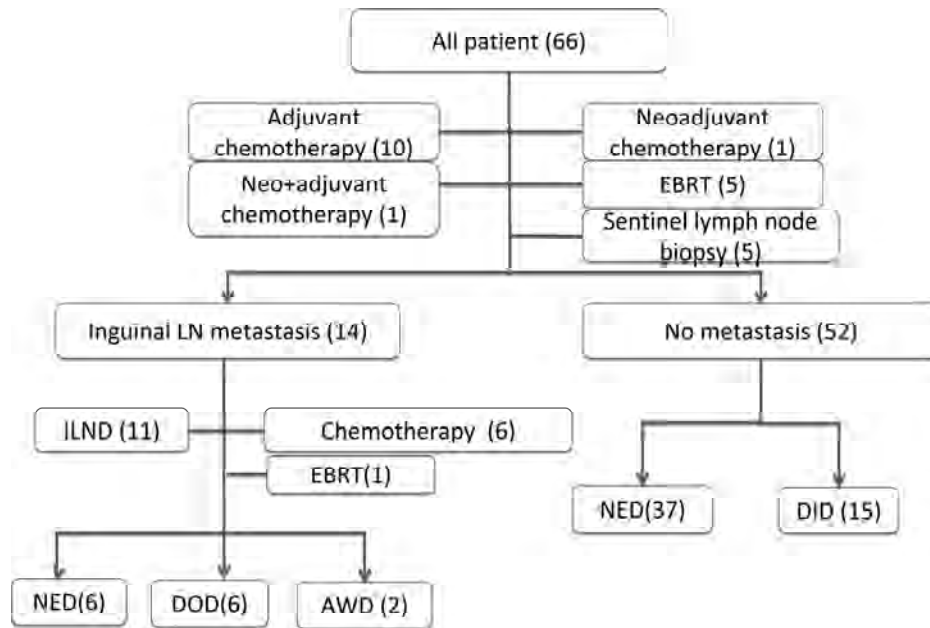


Fig. 1. Clinical course of our 66 cases. ILND: Inguinal lymph node dissection. NED: no evidence of disease. AWD: alive with disease. DOD: died of disease. DID: died of intercurrent disease.

されていた。術前化学療法を施行されたのは2例であり、BLMの単剤投与が1例、MTX、BLM、CDDP、etoposideによる4剤併用治療が1例であった。放射線治療は5例に施行されており、全例局所に照射しており1例のみ鼠径部へも追加照射していた。線量は47～60 Gyであった。EAUガイドラインによるrisk分類に準じて症例を分けると低リスク群25例、中間リスク群17例、高リスク群24例であった (Table 1)。

66例の治療法・転帰について Fig. 1 に示す。観察期間中に21.2%にあたる14例で follow up の CT において鼠径リンパ節転移が確認された。自験例ではリンパ節転移なしに遠隔転移を来した症例はいなかった。再発後の治療を行うも6例が癌死した。5年無病生存期間は77.3% (Fig. 2) であり転移出現時期は14例のうち13例が術後1年以内であった。なお、化学療法、放射線治療を施行後にリンパ節転移を来した症例はい

ずれも高リスク群症例であった。

まず単変量解析でrisk分類別に転移発生率を検討したところ、深達度、分化度、LVI、腫瘍浸潤形態 (INF, YK grading system) の5因子で転移出現率に有意差を認めた (Table 3)。これらの因子に対して多変量解析を行ったところ、LVIにのみ有意差を認めた (hazard ratio 17.947, $p = 0.008$, 95% CI 2.138～150.678, Table 4)。

EAUガイドラインのrisk分類別のリンパ節転移発

Table 3. Univariate analysis of inguinal lymph node metastasis

Univariate analysis (logrank)		
Variable	Categorries	p value
Age	<70, ≥70	0.681
Size	<3.0, ≥3.0	0.996
Penectomy	Done/Not done	0.255
T	T1a/T1b, T2, T3, T4	0.003
Differentiation	Well, Mod/Poor	0.004
Nuclear grade	G1, G2/G3	0.104
Koilocytosis	Present/Absent	0.288
Broders	G1/G2, G3, G4	0.288
INF	A, B/C	0.006
YK grading system	G1, G2, G3/G4	0.035
LVI	Present/Absent	<0.0001
Adjuvant	Done/Not done	0.495
Neoadjuvant	Done/Not done	0.466
EBRT	Done/Not done	0.96
SLNB	Done/Not done	0.246
EAU classification	Low, Intermediate/High	0.052

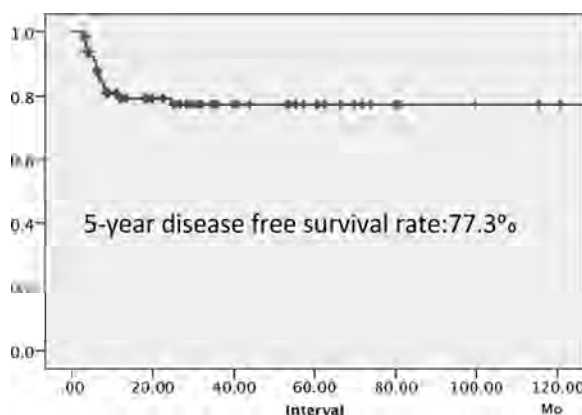


Fig. 2. Disease-free survival (all patients).

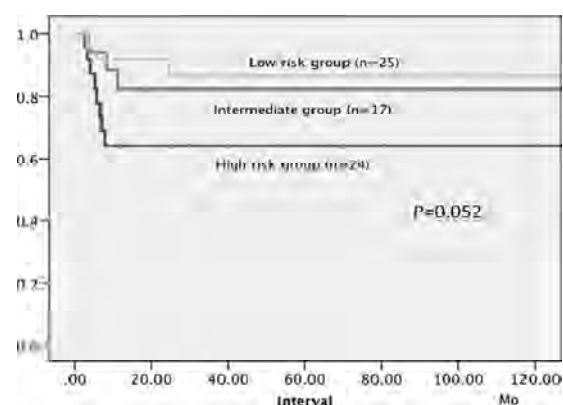
Table 4. Multivariate analysis of inguinal lymph node metastasis

Multivariate analysis (Cox's hazard model)						
Variable	Favorable	Unfavorable	Hazard ratio	P-value	95% CI	
T	T1a	T1b, T2, T3, T4	1.247	0.847	0.085	7.543
Differentiation	Well mod	Poor	1.071	0.924	0.258	4.44
INF	A, B	C	1.587	0.633	0.239	10.523
YK grading system	G1, G2, G3	G4	1.616	0.588	0.109	3.509
LVI	Absent	Present	17.947	0.008	2.138	150.678

Table 5. Incidence of inguinal lymph node metastasis according to EAU risk classification

Risk group	Low	Intermediate	High
Criteria (EAU)	Tis, Ta, T1G1	T1G2	G3, T $\geq$ 2
Our cases: n = 66	25 (3)	17 (3)	24 (8)

Number given in parentheses means the number of patients who had inguinal lymph node metastasis.

**Fig. 3.** Disease-free survival (according to EAU risk classification).

生率は低リスク群12.0%, 中間リスク群17.6%, 高リスク群33.3%が鼠径リンパ節転移を来した (Table 5). 各リスク group の5年無病生存期間は低リスク群で86.3%, 中間リスク群で82.4%, 高リスク群の5年無病生存期間は64.2%でありリスクとともにリンパ節転移率は上昇していたが有意差はなかった ($p = 0.052$, Fig. 3).

考 察

陰茎癌において鼠径リンパ節転移の有無は非常に重要な予後因子である²⁻⁴⁾. リンパ節転移は通常最初に浅鼠径リンパ節, その後深鼠径, 骨盤内リンパ節へと転移してゆくため, 鼠径部のリンパ節腫大の有無を確認する事が必要である. ただし鼠径部にリンパ節を触知しても実際にそれが転移である可能性は40~50%と言われており現在では腫大したリンパ節の吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology: FNAC) で転移の有無を確認することが推奨されている^{3,4)}.

本邦の陰茎癌症例の多くは鼠径にリンパ節を触れな

いいわゆる cN0 症例である⁷⁻⁹⁾. 自験例でもわれわれの関連施設の登録症例108例のうち66例と半数以上の症例が cN0 症例であり, SLNB を行った5例以外は鼠径には外科的処置は加えられていなかった. しかし, 66例の症例のうち14例 (21.2%) はその後鼠径リンパ節転移を来し, 6例が癌死した. 文献上でも cN0 症例の25%以上に鼠径リンパ節の micrometastasis を認めた報告もあること⁴⁾, 初診時にリンパ節転移が触知出来なかった症例で, 予防的郭清を行い微小転移のあったグループと予防的郭清を行わずあとから転移が出現したために郭清を行ったグループでは前者の予後が良好であったことなど¹⁰⁾から, リンパ節が触知できない症例でも, リンパ節転移のリスクが高いと考えられる場合は何らかの鼠径部に対する病理学的検索が必要であるとされる.

自験例においては単変量解析で深達度, 分化度, LVI, 腫瘍浸潤形態 (INF, YK grading system) の5因子で転移出現率に有意差を認めた. 多変量解析では LVI のみ有意差を認めた. 以上より, 初診時にリンパ節腫脹を認めない症例に対しても病理学的にこれらの因子, 特に LVI が認められるものには鼠径部に対する病理学的検索が必要であると考えられた.

cN0 症例に対する鼠径リンパ節転移の予測としては EAU が2004年に発表したガイドラインに記されたリスク分類が用いられる事が多い. これは局所の病理所見から鼠径リンパ節転移の可能性を予測しリスク分類を行うもので²⁾その概要を Table 3 に示すが, 低リスク群は, Ta, Tis, T1 G1, 中間リスク群は T1G2, 高リスク群は T2 以上または G3 と定義されている. この分類には LVI は含まれないが近年では LVI を含むリスクグループ分類も見られている^{11,12)}. われわれの知る限り本邦ではこのリスク分類に準じてリンパ節の転移出現率を調査した報告はない.

自験例の cN0 症例の鼠径リンパ節転移発生率は低リスク群で12.0%, 中間リスク群で17.6%, 高リスク群では33.3%であった.

3群のリンパ節転移発生率に有意差は見られなかったがリスクが上がるにつれ鼠径リンパ節転移の確率は上昇している. また諸家の報告での鼠径リンパ節転移発生率は低リスク群で10~16.5%, 中間リスク群で

18%, 高リスク群では68~73%¹²⁾で高リスク群の発生率が低くはあるがEAUのリスク分類は自験例においても矛盾しない結果であると思われる。このリスク分類はLVIを反映していないが、これにLVIの有無を加えることでさらに鼠径リンパ節転移の予測が確実になると思われる。Hagartyらは本リスク分類にLVIを追加して鼠径リンパ節転移リスクを報告している¹¹⁾。その分類では低リスクに変更はないが中リスク群にT2G1-2を追加、LVIを有する症例をすべて高リスクとしている。これによると高リスク群での鼠径リンパ節転移率は50%を上回り^{3, 11-13)}LVIが鼠径リンパ節転移に対し重要な因子となっていることが言えると思われる。

鼠径部への対処として、低リスク群はEAU, NCCNいずれも経過観察でよいとしている^{3, 4)}。EAUのガイドラインでは中間・高リスク症例に、NCCNガイドラインでは中間リスク群でLVIのないものは経過観察、中間リスク群でLVIを認めるものと高リスク群はdynamic sentinel node biopsy (DSNB)またはILNDを推奨している。その場合には術中迅速診断が必要になる。迅速診断で転移があった場合には大腿三角全域と深鼠径リンパ節を含めて切除するradical ILNDを推奨している。DSNBは放射性同位体(Tc-99)と色素法を併用してsentinelリンパ節を生検するもので従来のSLNBは偽陰性率が25%と高く²⁾その意義が疑問視されていた。DSNBは偽陰性率5%, 感度100%, 特異度95%と良好な成績を得ている¹⁴⁾。また、DSNBを行ったgroupは行わず経過観察を行ったgroupよりも再発率が低いことも報告されており¹⁵⁾、早期に転移を見つけ、再発率を低下させるというメリットがある。ILNDのような下肢の浮腫や感染、リンパ瘻といった合併症も少なく非常に有効な治療であると思われる。本邦でも、積極的に行っており合併症も少なく良好な成績を収めている施設もあるが¹⁶⁾、設備の問題などからどの施設でも行えるというのではなく、われわれの施設も含めて色素法のみや部位のみを頼りとする生検も行われているのが現状である。またNCCNガイドラインではDSNBは年間20症例以上の実施が見込まれる施設で行うことを推奨している⁴⁾。陰茎癌発生率の低い本邦ではそのような施設を設置することは困難であるが治療成績向上のためにはDSNBを普及させ施行可能な施設を増やしてゆくことが必要であると思われる。

一方ILNDであるがこの場合の郭清は鼠径三角のうち大腿動静脈より内側のみを郭清するmodified ILND¹⁷⁾または浅鼠径リンパ節のみを郭清するsuperficial ILNDのみでもよいとされる。ILNDは下肢浮腫、リンパ液の貯留、皮膚の壊死といった種々の合併症を来す可能性が高いこと、症例数が少ないため経

験したことのある医師が少ない、と言った理由から敬遠されがちである。しかし予防的にILNDを行った患者は転移が出現してからILNDを行った患者よりも予後は良い¹⁰⁾。さらにmodified ILNDやsuperficial ILNDは合併症も少なく、安全に行える治療法であると思われる。DSNBが普及していない現在ではmodified, superficial ILNDを施行することもやむを得ないのかもしれない。以上の結果を踏まえ、今後われわれは中間リスク群、高リスク群にはDSNBの施行を、出来ない場合にはmodified, superficial ILNDの施行を検討してゆく方針である。

また、自験例では化学療法を術前に施行したものが2例、術後に施行したものが10例、放射線治療を施行したものが5例認められるが、今回の結果からは再発率に有意な差はなく、現状ではリンパ節転移を予防出来ていないと考えられた。抗癌剤については転移予防に対し一定のregimenは現在のところない⁴⁾。また各ガイドラインにおいてcN0症例は術前術後に抗癌剤治療を行う適応にはならない^{3, 4)}。放射線治療についてはILNDが不十分、または施行されていない場合両側の鼠径、骨盤リンパ節への照射が推奨されている⁴⁾。その場合の線量は45~50.4 Gyとされているが自験例では局所にかけているものがほとんどであり、鼠径の管理が不十分である。化学療法、放射線治療、いずれもretrospectiveな調査であるためやむを得ない部分もあるが、今後施行する場合にはガイドラインに沿った治療が必要であると思われる。

文 献

- 1) 守殿 貞夫: 陰茎癌の臨床—治療の現況について—。日泌尿会誌 **83**: 1-15, 1992
- 2) Solosona E, Algaba F, Horenblas S, et al.: EAU guideline on penile cancer. Eur Urol **46**: 1-8, 2004
- 3) Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al.: EAU penile cancer guideline 2009. Eur Urol **57**: 1002-1012, 2012
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Penile Cancer, Ver 1, 2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
- 5) Leijte JA, Gallee M, Antonini N, et al.: Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol **180**: 933-938, 2008
- 6) Leijte JA, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, et al.: Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol **54**: 885-890, 2008
- 7) 湯村 寧, 森山正敏, 佐々木 毅, ほか: 陰茎癌59症例の臨床的検討。日泌尿会誌 **98**: 809-825, 2007
- 8) 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
- 9) Ymada Y, Gohji K, Hara I, et al. : Long-term follow-up study of penile cancer. *Int J Urol* **5** : 247-251, 1998
- 10) Horenblas S: Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1 : Diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* **88** : 467-472, 2001
- 11) Hagarty PK, Dinney CP and Pattaway CA : Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin N Am* **37** : 421-434, 2010
- 12) Graafland NM, Lam W, Leijte JAP, et al. : Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup : a two institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* **58** : 742-747, 2010
- 13) Pompeo ACL, Klein EA, Bressan D, et al. : 1st ICU-SIU consultation on penile cancer. *Urology* **76** : Supple 2A S1-S74, 2010
- 14) Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, et al. : Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* **52** : 170-177, 2007
- 15) Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, et al. : Management of clinically node negative penile carcinoma : improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol* **170** : 783-786, 2003
- 16) 秦 聡孝, 佐藤文憲, 三股浩光 : 特集 陰茎癌の診断と治療 局所診断と病期診断—Dynamic sentinel node biopsy を含めて—. *泌尿器外科* **26** : 911-916, 2013
- 17) 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
- (Received on February 24, 2014)
(Accepted on June 10, 2014)