

Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Adriamycin の4者併用 動脈内注入療法が奏効した再発性陰茎癌の1例

(財)癌研究会附属病院泌尿器科 (副院長 河合恒雄)

続 真弘*, 川上 理**, 米瀬 淳二***
影山 進****, 吉村 耕治, 山内 民男
河 合 恒 雄

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN, VINCRIStINE, METHOTREXATE AND ADRIAMYCIN FOR RECURRENT PENILE CANCER: A CASE REPORT

Masahiro Tsuzuki, Satoru Kawakami, Junji Yonese,
Susumu Kageyama, Koji Yoshimura,
Tamio Yamauchi and Tsuneo Kawai

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

A 60-year-old man visited our hospital with a chief complaint of penile tumor on November 13, 1984. Circumcision of true phimosis was performed and biopsy of the 27×27 mm fixed tumor on the glans revealed well differentiated squamous cell carcinoma. Seventy Gy of electron irradiation to the penis revealed a complete response. On February 1, 1985 bilateral inguinal lymph node dissection was performed and revealed metastasis to a left inguinal node.

In May 1990, erosive changes occurred on the irradiated region, and local recurrence was confirmed. Since 2 courses of MBD (methotrexate, bleomycin, cisplatin) chemotherapy was not effective, additional wedge dissection was performed.

In January 1992, local recurrence was found. Four courses of intra-arterial chemotherapy (cisplatin, vincristine, methotrexate, adriamycin) was performed with a complete response.

No evidence of disease has been recognized for more than two years after completion of the treatment.

(Acta Urol. Jpn. 41: 301-304, 1995)

Key words: Penile cancer, Intra-arterial chemotherapy

緒 言

電子線照射により完全寛解 (CR) がえられた後、局所再発した陰茎癌に全身化学療法を行ったが完全治癒がえられず、その後も再発を繰り返す T2N1M0 陰茎扁平上皮癌に対し、cisplatin (CDDP), vincristine (VCR), methotrexate (MTX), adriamycin (ADM) の4者併用動脈内注入療法を行い、CR をえ

た症例を経験したので、9年以上にわたる治療経過を報告するとともに、若干の文献的考察を加えた。

症 例

患者：初診時60歳、男性

主訴：出血および疼痛を伴う亀頭部腫瘍。

既往歴：35歳時十二指腸潰瘍にて胃部分切除

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：生来真性包茎。1984年10月に亀頭部の腫瘍を自覚したが放置していたところ、出血および疼痛が出現したため11月13日に当科を初診した。

初診時現症：亀頭部左腹側の包皮下に拇指頭大の凹

* 現：東京医科大学泌尿器科学教室

** 現：東京都多摩老人医療センター泌尿器科

*** 現：東京医科歯科大学泌尿器科学教室

****現：公立甲賀病院泌尿器科

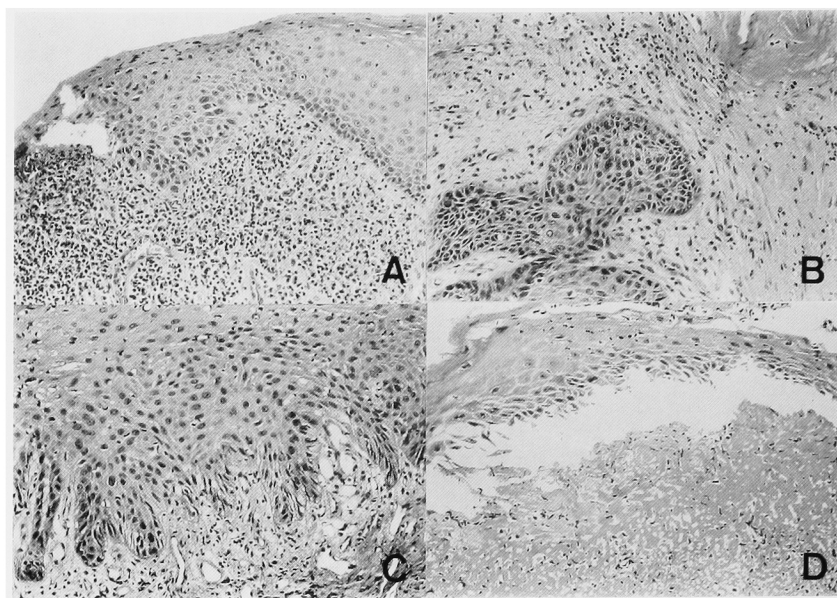


Fig. 1. Histological findings of the penile tumor. Before treatment, well differentiated squamous cell carcinoma (A). After two courses of MBD chemotherapy (B). Second recurrence (C). No cancer cells remained three course after intra-arterial chemotherapy (D). (H.E. stain, $\times 200$).

凸不整な腫瘍を触知し、排膿および圧痛を認めた。両側の鼠径リンパ節を触知したが炎症性の腫大が疑われた。

臨床経過：1984年11月19日、環状切除術を行い、亀頭部左腹側に可動性のない 27×27 mm 大の乳頭状隆起性腫瘍を認め、生検の結果は高分化型扁平上皮癌 (Fig. 1. A) であった。T2N0M0¹⁾ の臨床診断のもと12月より亀頭部に 70 Gy/35f/57d の電子線照射を行い原発巣は瘢痕治癒した。しかし、炎症性と思われた両側鼠径リンパ節腫大が縮小しないため、1985年2月1日に両側浅鼠径リンパ節清術を施行し、左側にリンパ節転移を1個 (1/8) 認め pN1 と診断した。

退院後社会復帰し、外来にて無治療で経過を観察した。1986年12月に照射部にびらんが出現したが、定期的なスミア細胞診では陰性のまま経過した。

5年5カ月後の1990年5月、びらんの拡大を認め、スミア細胞診で class IIIb となり再発と診断、MTX, bleomycin (BLM), CDDP の3者併用化学療法 (Table 1) を2コース施行したが肉眼的に効果を認めず、残存腫瘍を完全に楔状切除した。切除標本 (Fig. 1. B) では癌巣の構築に変化を認めず、組織学的効果判定は NC²⁾ であった。

1991年11月、切除創近傍にびらん (Fig. 2.A) が出現した。生検にて扁平上皮癌 (Fig. 1.C) の局所再発

Table 1. MBD chemotherapy

		Day			
		1	4	8	15
MTX	40 mg/m ²	⊙			⊙
BLM	10 mg/body	⊙		⊙	⊙
CDDP	50 mg/m ²		⊙		

The regimen was repeated every 21 days.

(Chiuten D, et al.: Surg Gyn & Obst 151: 659-662, 1980)

Table 2. Intra-Arterial COM(P)A chemotherapy

		Day				
		1	2	3	4	5
CDDP	15 mg/m ²				⊙	⊙
VCR	0.6 mg/m ²	⊙				
MTX	5 mg/m ²		⊙	⊙		
(PEP)	5 mg/body	⊙	⊙	⊙		
ADM	10 mg/m ²				⊙	

The regimen was repeated every 14 days.

CDDP: cisplatin, VCR: vincristine, MTX: methotrexate, PEP: peplomycin, ADM: adriamycin, BLM: bleomycin

が確認されたため、カテーテルを大動脈分岐部直上に留置して CDDP, VCR, MTX, ADM の4者併用動脈内注入療法 (Table 2) を開始した。びらんは徐々に縮小し、3コース後の生検でバイアブルな腫瘍細胞を認めず (Fig. 1. D)、4コースで終了した。

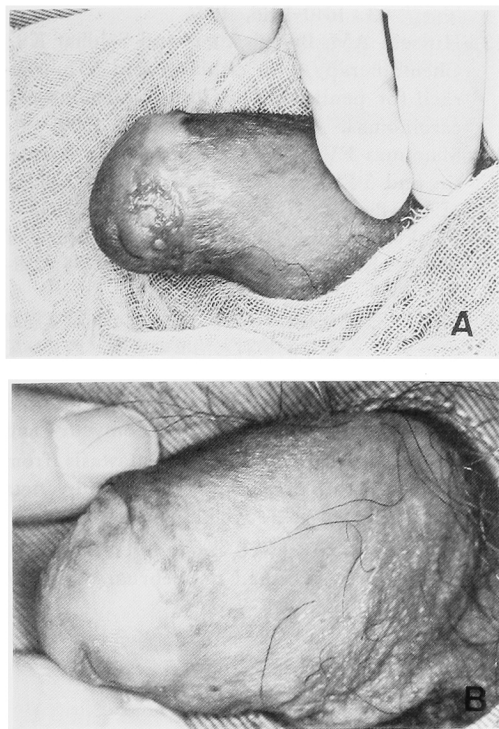


Fig. 2. Macroscopic appearance of the penis. Before intra-arterial chemotherapy (A) and 2 years after the treatment (B).

初回治療開始から9年7ヵ月、動注治療終了後2年3ヵ月を経た現在、再発の兆候を認めず (Fig. 2. B) 外来にて経過観察中である。

考 察

陰茎は男性機能および排尿機能はもちろん男性の象徴として特別な意味をもつ器官である。したがって、特に low stage (T1, T2) 陰茎癌症例では、BLM/peplomycin (PEP) を用いた化学療法あるいは放射線療法の単独^{3,4)}ないしは併用⁵⁾による陰茎温存が主流となっている。しかし、このような保存的治療後の局所再発が30~45%^{6,7)}と多いのは問題である。さらに、放射線治療後の再発に対する化学療法の効果については否定的な意見が多い。

放射線照射後に局所再発した自験例12例では、再照射を行った9例中5例 (56%) で陰茎温存が可能であったのに対し、BLMを全身投与した3例では全例で腫瘍が消失せず陰茎切断を要した⁶⁾。しかし、初回に相当量の放射線を照射されている例では、再照射による晩期障害の出現が懸念され、化学療法にその活路を見いだすことが期待される⁸⁾。

本症例でも初回再発時には放射線照射後であったこ

とを考慮し、BLM/PEPの単剤投与とせず、頭頸部扁平上皮癌で63%の有効率を示し⁹⁾、進行陰茎癌への応用が報告¹⁰⁾されている MTX, BLM, CDDP の3者併用化学療法 (MBD療法) を行ったが、臨床的にも組織学的にも効果を認めなかった⁸⁾。われわれはその原因を放射線治療による組織の線維化で薬剤の病巣への到達が不十分になるため¹¹⁾と考えた。そこで二度目の再発時には drug delivery system を考慮し重選択的動脈内注入療法を行った。原法は VCR, PEP, MTX の3剤により癌細胞の細胞周期を G2-M 期に同調させ、CDDP と ADM の殺細胞効果を高めるもので、浸潤性膀胱癌の術前補助療法、あるいは膀胱保存目的の集学的治療の一環として考案された COM-PA 動注療法¹²⁾である。本症例では初回再発時に行った MBD療法で BLM を全身投与されているため、このレジメンより PEP を省いて行った。

陰茎癌に対する多剤併用化学療法の報告は少ない。複数症例を検討したものでは、CDDP, 5-fluorouracil の2者併用^{13,14)}、MTX, CDDP, BLM^{15,16)}あるいは VCR, BLM, MTX¹⁷⁾ の3者併用などが散見されるが、現在まで確立されたレジメンはない。またリンパ節転移や遠隔転移を有する症例が多く全身投与が選択されるため、経動脈的に投与した報告はない。

本症例では放射線照射後の再発に対し全身化学療法を行ったが、無効であったため動注化学療法を行い組織学的に CR をえた。両者は薬剤・投与量ともに異なり単純に比較することはできないが、放射線治療後や全身化学療法が無効な例に対する動注化学療法の有効性が示唆され、今後も症例を重ねて検討する価値があると思われる。

本論文の要旨は、第494回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

文 献

- 1) UICC: Penis TNM Classification of Malignant Tumors. Fourth ed., 130-132, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987
- 2) 皮膚悪性腫瘍学会編: 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準 7-8, 金原出版, 東京, 1987
- 3) 木村正一: 陰茎癌. 化学療法. 日臨 47: 280-283, 1989
- 4) 河合恒雄, 山内民男, 立花裕一, ほか: 陰茎癌の放射線療法, 化学療法を含めて. 泌尿器外科 3: 221-225, 1990
- 5) Edsmyr F, Andersson L and Esposti P: Combined bleomycin and radiation therapy

- in carcinoma of the penis. *Cancer* 56: 1257-1263, 1985
- 6) 中尾日出男, 河合恒雄, 金田浩一: 陰茎癌の臨床的観察—とくにその遠隔予後について—. *日泌尿会誌* 67: 647-662, 1976
- 7) 原林 透, 野々村克也, 富樫正樹, ほか: 陰茎癌38例の臨床的検討. *日泌尿会誌* 81: 1045-1050, 1990
- 8) 小林 剛, 河合恒雄, 山内民男, ほか: 術前化学療法を行った陰茎癌の2例. *泌尿器外科* 6: 159-162, 1993
- 9) Chieuten D, Vogl SE, Kaplan B, et al.: Effective outpatient combination chemotherapy for advanced cancer of the head and neck. *Surg Gynecol Obstet* 151: 659-662, 1980
- 10) 郭 俊逸, 西尾恭規, 岡田裕作, ほか: 集学的治療により完全寛解が得られた進行陰茎癌の1例. *泌尿紀要* 34: 1051-1055, 1988
- 11) 河合恒雄, 中尾日出男: 陰茎癌の診断と保存的治療. *臨泌* 28: 113-123, 1974
- 12) 辻野 進, 山内民男, 國保昌紀, ほか: 浸潤性膀胱癌の選択的 COMPA 動脈内注入療法. *日泌尿会誌* 83: 1640-1646, 1992
- 13) Hussein AM, Benedetto P and Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer* 65: 433-438, 1990
- 14) Shamma FV, Ous S and Fossa SD: Cisplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Cancer of the Penis. *J Urol* 147: 630-632, 1992
- 15) Persky L and deKernion J: Carcinoma of the Penis. *CA A. Cancer J Clin* 36: 258-273, 1986
- 16) 斉藤史郎, 宮里朝矩, 住藤 健, ほか: 陰茎癌22例における疫学的検討と治療の変遷. *西日泌尿* 50: 515-519, 1988
- 17) 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 June 17, 1994)

(Accepted on February 6, 1995)