

## TPF (Paclitaxel, Cisplatin, 5-fluorouracil) 療法を施行した進行性陰茎癌の1例

高本 大路, 春日 純, 湯村 寧, 小泉 充之  
花井 孝宏, 石田 寛明, 服部 裕介, 寺西 淳一  
三好 康秀, 近藤 慶一, 野口 和美  
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

### NEOADJUVANT AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH PACLITAXEL, CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL FOR ADVANCED PENILE CANCER: A CASE REPORT

Daiji TAKAMOTO, Jun KASUGA, Yasushi YUMURA, Mituyuki KOIZUMI,  
Takahiro HANAI, Hiroaki ISHIDA, Yusuke HATTORI, Jyunichi TERANISHI,  
Yasuhide MIYOSHI, Keiichi KONDO and Kazumi NOGUCHI  
*The Department of Urology, Yokohama City University Medical Center*

A 54-year-old male was introduced to our hospital in January 2012 for surgical treatment and chemotherapy. The pathological examination revealed well differentiated squamous cell carcinoma of the penis. Computed tomography and magnetic resonance imaging indicated right inguinal and pelvic lymphadenopathy. We diagnosed the tumor to be unresectable radically and administered paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) as neoadjuvant chemotherapy. After 3 courses of chemotherapy, the size of lymphadenopathy had become small enough to allow curative surgical treatment. Partial penectomy and lymph node dissection were performed after neoadjuvant chemotherapy. For 12 months after this radical treatment, the patient has been healthy with no local recurrence and no distant metastatic lesion. TPF chemotherapy for unresectable nodal metastasis from squamous cell carcinoma of penis was suggested to be effective.

(Hinyokika Kiyo 60 : 95-98, 2014)

**Key words :** Penile carcinoma, TPF chemotherapy

#### 緒 言

本邦における陰茎癌の発生頻度10万人あたり0.5人であり, 男性尿路性器腫瘍の中でも比較的稀な疾患である. 進行性陰茎癌の治療法は, 手術療法に関しては陰茎部分切除または全摘除に浅・深鼠径リンパ節郭清および骨盤内リンパ節郭清を施行するのが一般的である. 化学療法に関してはいまだに系統だった regimen がなく, 各施設で試行錯誤されているのが現状である. 今回われわれは TPF 療法 (paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil : 以下 PTX, CDDP, 5-FU) を用いて良好な成績をおさめている1例を経験したので報告する.

#### 症 例

患 者 : 54歳, 男性

主 訴 : 陰茎腫瘍

現病歴 : 2011年9月頃より包皮の腫瘍を触知するも放置していた.

2012年1月に前医受診し, 生検施行され陰茎癌の診断となった. 前医での生検病理結果は高分化扁平上皮

癌 pT2, INF  $\alpha$ , broders grade 2, YK grade 2, 核異型度 3, 静脈浸潤 (-), リンパ管浸潤 (+), HPV の感染を疑う koilocytosis は認められなかった. 手術, 化学療法の可能性も検討し2012年2月当科紹介受診された.

既往歴 : 糖尿病, 高血圧.

現 症 : 身長 173 cm, 体重 76 kg, 血圧 132/88 mmHg.

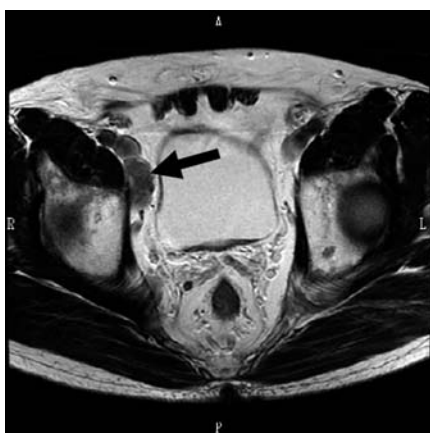
陰茎には直径 4 cm 大の腫瘍を認める. 包皮翻転は不可であった. 右の鼠径部に 3×1.5 cm の可動性不良なリンパ節を触知した. なおリンパ節の穿刺吸引細胞診などの検査は行っていない.

血液検査所見 : 軽度肝機能障害を認める以外特記すべき異常を認めなかった. 腫瘍マーカーでは SCC 2.6 ng/ml (正常値 1.5 ng/ml 以下) と軽度 SCC の上昇を認めた.

画像所見 : 胸腹部 CT : 他臓器転移を示唆する所見は認めなかった. 骨盤部 MRI では陰茎腫瘍は認められるものの進達度は不明であった. 右の鼠径部に 33×27×42 mm, 右の閉鎖神経領域に 30×16×31 mm



**Fig. 1.** Rt. inguinal lymphnode swelling.



**Fig. 2.** Rt. obturator lymphnode swelling.

のリンパ節腫大を認めたため、TxN3M0 の診断となった (Fig. 1, 2).

入院後経過：リンパ節転移を認めたため neoadjuvant chemotherapy 施行し、反応を見てから追加治療を検討した。当院では以前までは MPB 療法 (MTX, CDDP, BLM) を行っていたが肺毒性が強く、BLM を含まない化学療法を検討していた。TPF 療法は Pizzocaro らにより報告された化学療法で、neoadjuvant chemotherapy として施行したところ良好な治療効果が得られている<sup>1)</sup>。ガイドラインでの記載はないが、海外でも他の癌と同様に neoadjuvant chemotherapy として施行されており当院化学療法委員会へ提出したところ倫理委員会への提出を勧められた。本邦の報告例も提出当時はなかったため Pizzocaro らの報告をベースに申請を行い承認された。患者さんにも本方法はガイドラインには記載がなく、TPF 療法も当時本邦で施行例はないが陰茎癌自体の症例数が少なく治療に対するエビデンスが少ないこと、TPF 療法は海外では有効だったという報告があることを説明し、十分なインフォームドコンセントを行い同意を得た。

2012年2月より neoadjuvant chemotherapy として TPF 療法 (PTX 120 mg/m<sup>2</sup> day 1, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>



**Fig. 3.** Rt. inguinal lymphnode swelling after 3 courses TPF chemotherapy.

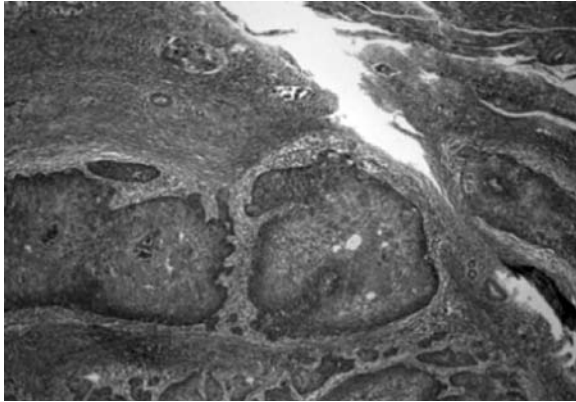


**Fig. 4.** Rt. obturator lymphnode swelling after 3 courses of TPF chemotherapy.

day 1, 2, 5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup> day 2~5) を3コース施行した。1コース目は full dose で行ったが2, 3コース目は軽度腎機能障害・悪心、嘔吐症状などから70% dose で投与した。有害事象は悪心 grade II~III, 汎血球減少 grade III であった。3コース終了時のMRIでは右鼠径リンパ節は82%, 右骨盤内リンパ節は73%縮小を認め RECIST ガイドラインより partial response (PR) という効果判定を得た (Fig. 3, 4)。

抗癌剤治療終了後2012年5月に陰茎部分切除術ならびに両側鼠径リンパ節廓清術、両側骨盤内リンパ節廓清術を施行した。鼠径部リンパ節郭清は両側共に深鼠径リンパ節まで行い、リンパ節腫大のある右側は大腿動静脈の外側まで郭清する“radical” inguinal lymph-node dissection (ILND) を行い、左鼠径は画像上では明らかな転移指摘できないため大腿動静脈の外側を外縁とする“modified” ILND を施行した。術後病理所見では原発腫瘍は包皮に存在し直径2cmに縮小していた。抗癌剤の治療効果は Ef 2 であり viable cell を認めた (Fig. 5)。右鼠径リンパ節は3個に転移を認め、右閉鎖リンパ節では1個に転移を認めた。

Viable cell あり、という診断を受け adjuvant chemo-



**Fig. 5.** Microscopic appearance of the penile tumor after neoadjuvant chemotherapy. Pathological diagnosis was well differentiated squamous cell carcinoma.

therapy を施行する方針とし、2012年6月より TPF 療法を2コース施行した。容量は前回同様の70% dose とした。有害事象は悪心 grade III, 汎血球減少 grade II であり合併症もなく退院した。

2013年7月、治療後12カ月経過したが明らかな転移、再発は認めていない。

## 考 察

陰茎癌のリンパ節転移の有無は非常に重要な予後因子である<sup>2-4)</sup>。当院での検討でも転移の有無により5年生存率は大きく異なる<sup>3,5)</sup>。リンパ節転移を認める進行症例では化学療法、放射線療法、手術療法といった集学的治療により治療を行うことが必要である。進行陰茎癌に対する化学療法は様々な regimen が使用されてきた。単剤での使用よりも多剤併用療法が多く報告されている<sup>6-10)</sup>。主に使われている抗癌剤は CDDP, VCR, BLM, MTX, 5-FU などがある。

そのうち MPB 療法 (MTX, CDDP, BLM) は1998年に Corral らが奏効率57% (PR 38%, CR 19%) であったと報告し、これ以降進行性陰茎癌の化学療法として多用されてきた<sup>9)</sup>。

われわれの施設でも当初、進行性陰茎癌症例に対して MPB 療法を行ってきた。進行癌症例に対し、手術療法と組み合わせることで長期生存を得ている症例も経験し報告している<sup>11)</sup>。しかし副作用について grade III または IV の好中球減少が13%, 血小板減少, 腎障害6.7%, ほか、肺毒性で重篤な副作用が発症することがある<sup>9,12)</sup>。また、BLM の投与量により、治療サイクルが限定されること、再発症例については効果が低いという報告や治療関連死の報告もあり<sup>9,12,13)</sup>、これに代わる regimen を探していた。

近年、頭頸部扁平上皮癌において taxan 系の抗癌剤が多用され、陰茎癌にも応用されるようになってきた。重篤な副作用も少なく、BLM の様に容量限界を

考える必要がないので数コースに渡り使用することが可能である。

その中の TPF 療法 (PTX, CDDP, 5-FU) は Pizzocaro らにより報告された regimen である<sup>1)</sup>。彼らの報告では6例の切除不能 (2例)・再発陰茎癌 (4例) に対し CR 4例, PR 1例, 有効率は83.3%という成績を納めた。手術、放射線併用療法例も含め3例が disease-free で現在も生存し、CR の4例の生存期間平均値は17.3カ月であった。副作用としての悪心・嘔吐、腎機能障害・血液毒性などがかなり高頻度である。しかし、それ以外の副作用については重篤なものではなく比較的安全に進められる治療法であると思われる。また治療効果も治療後のリンパ節縮小率が73~82%であることから、十分に neoadjuvant chemotherapy の任は果たしており、手術と組み合わせることと有効な治療となりえると考えられる。

まだ1例ではあるが今後さらに症例を増やしてその効果を検討していきたい。

## 結 語

進行性陰茎癌に対して術前術後 TPF 療法を施行し良好な経過をたどった1例を経験したので報告する。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Yamada Y, Gohji K, Hara I, et al.: Long-term follow up study of penile cancer. *Int J Urol* **5**: 247-251, 1998
- 3) 高本大路, 湯村 寧, 花井孝宏, ほか: 当院における陰茎癌14例の検討. *泌尿器外科* **25**: 2237-2241, 2012
- 4) Protzel C and Hakenberg OW: Chemotherapy in patients with penile cancer. *Urol Int* **82**: 1-7, 2009
- 5) 湯村 寧, 高瀬和紀, 春日 純, ほか: 化学療法と放射線治療. *泌尿器外科* **26**: 947-952, 2013
- 6) Ahmed T, Sklaroff R and Yogoda A: Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. *J Urol* **132**: 465-468, 1984
- 7) Pizzocaro G and Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of penis. *Acta Oncol* **27**: 823-824, 1988
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Hakenberg OW, Nippgen JBW, Froehner M, et al.: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int **98**: 1225-1227, 2006
- 13) Haas 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

(Received on August 26, 2013)  
(Accepted on October 15, 2013)