

陰 茎 癌 35 例 の 臨 床 的 検 討

加藤 卓¹, 江原 英俊², 高木 公暁², 堀江 憲吾²
 服部 慎一², 中根 慶太², 清家 健作², 菅原 崇²
 後藤 高広², 増栄 成泰², 玉木 正義², 伊藤 康久²
 出口 隆¹

¹岐阜大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野, ²岐阜陰茎癌研究グループ

CLINICAL ANALYSIS OF 35 CASES OF PENILE CANCER

Taku KATO¹, Hidetoshi EHARA², Kimiaki TAKAGI², Kengo HORIE²,
 Shinichi HATTORI², Keita NAKANE², Kensaku SEIKE², Takashi SUGAWARA²,
 Takahiro GOTO², Naruyasu MASUE², Masayoshi TAMAKI², Yasuhisa ITO²
 and Takashi DEGUCHI¹

¹The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

²Gifu Penile Cancer Study Group

We retrospectively reviewed the records of 35 patients with penile cancer, who had been treated at Gifu University Hospital and its affiliated hospitals between July 1994 and January 2009. The mean values of follow-up periods, ages, serum squamous cell carcinoma levels and maximum diameters of the tumor were 23.7 ± 28.0 months, 72.3 ± 10.5 year-old, 4.5 ± 4.3 ng/ml, and 4.0 ± 2.6 cm, respectively. Systemic chemotherapy and local radiotherapy were performed in six, and three cases, respectively. Ten patients died of penile cancer. By univariate analyses, maximum tumor diameter (≤ 4.3 cm vs > 4.3 cm), T factor ($< T3$ vs $\geq T3$) and N factor ($< N2$ vs $\geq N2$) were significantly associated with cancer-specific survival. The five-year survival of stage N2 cases (28.6%) were significantly lower than that of stage N0 and N1 cases (68.4%) ($p = 0.0003$). By multivariate analyses N factor ($< N2$ vs $\geq N2$) was significantly associated with cancer specific survival ($p = 0.020$). We concluded that the development of effective systemic chemotherapy might be crucial to improve the prognosis of patients with metastatic diseases.

(Hinyokika Kiyo 57 : 363-366, 2011)

Key words : Penile cancer, Clinical analysis

緒 言

陰茎癌は欧米では男性人口10万人あたり0.1~0.9人の悪性腫瘍の1%と稀な疾患とされているが、アフリカやアジア、南アメリカでは男性人口10万人あたり19人と頻度が高い¹⁾。

地域により発生率に差がある悪性腫瘍であるが、本邦においては人口10万人あたり0.4~0.5人、男子尿路性器感染症の中では1.7~8.4%と稀な疾患とされている²⁾。

今回われわれは、本邦における陰茎癌症例の背景、予後、予後に影響を与える因子について検討を行った。

対 象 と 方 法

岐阜大学医学部附属病院および関連10施設において、1994年7月から2009年1月までの15年間に経験した原発性陰茎癌症例35例を対象に、年齢、主訴、診断時 SCC、包茎の有無、腫瘍の局在、腫瘍最大径、鼠

径リンパ節腫脹、治療法、病期分類および予後について検討した。

生存率は Kaplan-Meier 法を用い Log rank 法にて有意差を検定し、Cox-proportional hazard regression model を用いて独立因子となりうるかを検討した。統計ソフトは SPSS® を用いた。 $p < 0.05$ の場合、統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

追跡期間の平均値は 23.7 ± 28.0 カ月 (1.3~108.5)、平均年齢 72.3 ± 10.5 歳 (中央値 73, 46~88) で主訴は陰茎腫瘍が13例と最も多く、包茎を25例に認めた (Table 1)。腫瘍径が測定された症例は27例あり、平均 4.0 ± 2.6 cm (中央値 3.0, 1.0~11.0) であった。鼠径リンパ節腫脹は19例に認め、うち16例に抗生剤投与が施行されていた。初診時 SCC は25例測定されており、平均 4.5 ± 4.3 ng/ml (中央値 2.8, 0.5~18.0) であった。

臨床病期を Table 2 に示す。12例 (28.6%) にリン

Table 1. Patient characteristics①

	症例数 (%)
主 訴	
陰茎腫瘍	13 (37.1)
陰茎痛	6 (17.1)
陰茎からの排膿	3 (8.6)
包 茎	2 (5.7)
排尿時痛	2 (5.7)
頻 尿	2 (5.7)
肉眼的血尿	2 (5.7)
尿線分裂	1 (2.9)
発 熱	1 (2.9)
陰茎の悪臭	1 (2.9)
陰茎皮疹	1 (2.9)
陰茎出血	1 (2.9)
包 茎	
有	25 (71.4)
無	5 (14.3)
環状切開後	2 (5.7)
不 明	4 (11.4)
腫瘍局在	
亀 頭	25 (71.4)
亀頭-陰茎	5 (14.3)
陰 茎	4 (11.4)
包 皮	1 (2.9)
鼠径リンパ節腫脹	
有	19 (54.3)
無	16 (45.7)

Table 2. Clinical stage

Stage 0	T0	N0	M0	1 例
	Ta	N0	M0	1 例
Stage I	T1	N0	M0	11例
Stage II	T1	N1	M0	1 例
	T2	N0	M0	8 例
	T2	N1	M0	1 例
Stage III	T2	N2	M0	1 例
	T3	N2	M0	5 例
Stage IV	T4	N2	M1	2 例
分類不能	TX	N2	M0	2 例
	TX	NX	MX	1 例

パ節転移を認めた。

治療法は全身状態不良のため未治療が1例あり、局所手術としては陰茎部分切断術が21例と最も多く、陰茎全切断術9例、環状切開術3例、全除精術1例であり、鼠径リンパ節郭清術は11例に施行されていた。7例に化学療法、7例に放射線治療が施行されていた。転帰は癌なし生存が22例、癌死10例、他因死3例であった。再発は11例に認めたが環状切開術後の局所再発に対し陰茎部分切断術を施行した1例を除いた10例は癌死した (Table 3)。化学療法の内容は MTX, CDDP, BLM の3剤併用療法 (MPB 療法) が4例と

最も多く、その他は CDDP+5FU 1例, PEP 1例, BLM 1例であった。放射線治療は2例が局所にそれぞれ 30 Gy と 71.6 Gy, 4例はリンパ節転移に対し 30~60 Gy, 1例は局所に 60 Gy とリンパ節転移に対し 46 Gy 照射されていた。

病理学的診断は高分化型扁平上皮癌15例, 中分化型扁平上皮癌4例, 低分化型扁平上皮癌4例, adeno-squamous carcinoma 1例であり, 11例は詳細不明であった。

全体の5年非再発率は54.1%, 5年癌特異生存率は57.3%であり, 単変量解析の結果, 腫瘍最大径 4.3 cm 以上, T3 以上, N2 以上, stage III 以上の症例の5年癌特異生存率はそれぞれ, 50.9, 34.3, 28.6, 28.6%であり, そうでない症例の68.6, 61.4, 68.4, 67.4%と比べ有意に癌死が多かった (Table 4)。また5年非再発率はそれぞれ44.4% : 74.7%, 19.1% : 56.6%, 25.0% : 60.5%, 25.0% : 60.5%であった ($p < 0.05$)。T2 と T3 との間に有意差を認めず ($p = 0.3459$)。N0 と N1 との間に有意差を認めなかった ($p = 0.6379$)。N1 以上の症例は N0 の症例と比べ有意に癌死が多かった ($p = 0.015$)。放射線治療の有無, 化学療法の有無は予後に対する影響を認めなかった。

多変量解析に関して, 解析因子から腫瘍最大径, T 因子, stage はリンパ節転移と強い相関を認めたため, 除外して検討した。その結果, N2 以上の症例は N1 以下の症例に比べ有意に癌死が多かった ($p = 0.020$, Table 5)。

考 察

本邦における陰茎癌の臨床統計は湯村ら³⁾と Yamada ら⁴⁾のそれぞれ59症例の報告が最大の症例数であり, まとまった報告は少ない。彼らは予後因子として陰茎切断の有無, 静脈浸潤³⁾, リンパ節転移, stage⁴⁾ が予後に影響を与えるとしている。また病理学的な分類でも予後に差が生じ, 特に sarcomatoid carcinoma は予後不良とされている⁵⁾。われわれは多施設共同研究であり, 病理所見の詳細な review が得られず, 病理学的所見に関する検討を行うことはできなかった。しかしわれわれの検討でも, stage III 以上, リンパ節転移陽性例は予後不良であり, 過去の報告と同様の結果であった。陰茎全切断術や全除精術を施行した症例は, それ以外の症例に対し, 再発が多かったが, これはそのような症例の stage が高かったためと考える。

リンパ節腫脹例に関しては50%が偽陽性であり, 全例でリンパ節郭清を必要とせず, 数週間の経過観察にて炎症の影響がなくなった後にリンパ節腫脹が残存する場合にリンパ節郭清を行うことが一般的である⁶⁾。今回のわれわれの検討でもリンパ節腫脹のあった19例

Table 3. Patients' outcome

治療の有無	初期治療	リンパ節郭清 施行症例数	再発症 例数	再発に対す る追加治療	転帰
未施行 (1)					癌死 (1)
施行 (34)	環状切開術 (2)	0	1	陰茎部分切断術 (1)	癌なし生存 (2)
	陰茎部分切断術 (17)	5	2	陰茎全切断術 (1), 化学療法 (1)	癌なし生存 (13), 癌 死 (2), 他因死 (2)
	陰茎全切断術 (8)	3	5	化学療法 (3), 追加 治療なし (2)	癌なし生存 (2), 癌死 (5), 他因死 (1)
	環状切開術 + 放射線治療	0	0		癌なし生存 (1)
	陰茎部分切断術 + 化学療法 + 放射線治療 (2)	0	0		癌なし生存 (2)
	陰茎部分切断術 + 放射線治療 (1)	1	0		癌なし生存 (1)
	陰茎部分切断術 + 化学療法 (1)	0	1	放射線治療 (1)	癌死 (1)
	陰茎全切断術 + 放射線治療 (1)	1	0		癌なし生存 (1)
	全除精術 + 放射線治療 (1)	1	1	追加治療なし (1)	癌死 (1)

Table 4. Predictive factor of cancer specific survival
(Univariate analyses, log rank test)

	<i>p</i>
年齢 > 70歳	0.9723
診断時 SCC 抗原 > 3.05 ng/ml	0.3092
腫瘍径 > 4.3 cm	0.0442
T3 以上	0.0038
N2 以上	0.0003
Stage III 以上	0.0005
放射線治療の有無	0.4185
化学療法の有無	0.2987

Table 5. Predictive factor of cancer specific survival
(Multivariate analyses, Cox proportional
hazard regression model)

	HR	<i>p</i>	95% CI
年 齢	1.018	0.623	0.947-1.094
診断時 SCC	0.958	0.683	0.781-1.176
N2 以上	15.449	0.020	1.528-156.246

に対し16例に抗生剤投与が行われており, そのうちリンパ節腫脹の残存した11例にリンパ節郭清が施行されていた. リンパ節郭清は創感染や, 皮膚壊死, 創離開, リンパ浮腫などの合併症の発生率が高く⁷⁾, 慎重な適応の選択が必要である. 最近では核種を用いた sentinel リンパ節生検が感度91%, 特異度97.5%と良好な結果であったと報告されている⁸⁾. 陰茎癌は細胞異型によって G1~G3 に分類されるが, 臨床的にリンパ節転移が陰性と判断される症例でも病理学的に G2, 3 である症例は, 経過中にリンパ節転移を生じる症例が有意に多いとの報告もあり⁹⁾, リンパ節郭清の適応の判断材料の1つとなるであろう.

治療方針に関して EAU のガイドラインでは, Tis-1 の症例では腫瘍の大きさや数に応じて環状切開術や

核出術といった陰茎の温存治療が可能であり, T2 以上の症例では陰茎切断を推奨している (推奨グレード B). リンパ節転移を有する症例に対しては両側の鼠径リンパ節郭清を施行し, 可能であれば化学療法を施行することを推奨している (推奨グレード B)⁶⁾. 局所病変切除後リンパ節郭清を行った症例の予後は cN0-N3 の症例で 5 年非再発率は 93.4, 83.7, 32.0, 0%と報告されており¹⁰⁾, 化学療法の重要性が示唆されるが, 確立された化学療法はいまだにない. 今回のわれわれの検討でも N2 以上の症例, つまり手術での根治的切除が困難な症例で癌死が多かった. Protzel らは陰茎癌の化学療法について review しており¹¹⁾, 様々な regimen が試みられている. 中でも症例数は少ないものの paclitaxel を用いた regimen が 50~83% の奏効率と, 良好な治療効果を示しており, 今後の治療成績の改善が期待される. 本邦での化学療法の効果に関しての評価は, 陰茎癌の症例数が少ないため, 将来的には多施設共同研究の必要があろう. 今回のわれわれの検討では, 化学療法施行症例は 6 例と少なかったが, これは N3 や M1 といった進行癌症例が少なかったことと, N1~N2 の症例に関しては, 高齢などを理由に鼠径リンパ節郭清術後, 追加治療は行わず, 経過観察されている症例が多いためと思われる. リンパ節腫脹があり遠隔転移を有しない症例に関しては, リンパ節郭清を施行し, リンパ節転移陽性の場合, 化学療法もしくは放射線治療を施行することが option として挙げられており⁷⁾, われわれの検討でも N2 以上の症例では癌死が多く, 多発リンパ節転移陽性症例に関してはより積極的に化学療法を施行する必要があると考える.

放射線治療に関しては, 外照射と brachytherapy が挙げられる. 局所陰茎癌の放射線治療での予後に関しては 5 年非再発率, 5 年陰茎温存率が 35~60 Gy の外照射でそれぞれ 58~86, 44~69.7%, 40~70 Gy の

brachy therapy で72~88, 70~88%と報告されている¹³⁾。しかしながら放射線治療は局所再発率が16~40%と高く、種々の合併症や、放射線治療後は壊死組織と腫瘍の鑑別が困難になることから¹³⁾、局所治療の第一選択とは成り難く、進行癌症例や化学療法困難症例に施行することが現実的である。

陰茎癌は本邦では稀な疾患であり、本研究でも多施設研究にも関わらず、15年間で35症例と少数であった。陰茎癌に対する治療戦略の樹立のためにも、今後也多施設での共同研究を進め症例数を蓄積する必要がある。

結 語

原発性陰茎癌35例について検討した。N2以上の症例で有意に癌死が多く、進行陰茎癌に対する全身化学療法の確立が必要である。そのためにも、多施設での共同研究を進め症例数を蓄積する必要がある。

謝 辞

今回の調査にご協力いただきました、関連施設の諸先生に感謝いたします。

[協力施設]

揖斐厚生病院、大垣市民病院、掛川市立総合病院、岐阜県総合医療センター、岐阜大学医学部附属病院、トヨタ記念病院、長浜赤十字病院、羽島市民病院、中濃厚生病院、彦根市立病院

文 献

- 1) Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al.: EAU guidelines on penile cancer. *Eur Urol* **46**: 1-8, 2004
- 2) 河野 明, 前川浩二, 香川 征, ほか: 陰茎癌の臨床統計研究. *日泌尿会誌* **76**: 392-400, 1985
- 3) 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**: 819-825, 2007
- 4) Yamada Y, Gohji K, Hara I, et al.: Long-term follow-up study of penile cancer. *Int J Urol* **5**: 247-251, 1998
- 5) Guimaraes CG, Cunha WI, Soares AF, et al.: Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol* **182**: 528-534, 2009
- 6) Giorgio P, Ferran A, Simon H, et al.: EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* **57**: 1002-1012, 2009
- 7) Protzel C, Alcazas A, Horenblas S, et al.: Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* **55**: 1075-1088, 2009
- 8) Jensen BJ, Jensen MK, Ulhoi BP, et al.: Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* **103**: 1199-1203, 2008
- 9) Ramkumar A, Seshadri AR, Narayanaswamy K, et al.: Risk factors for lymph node metastasis in clinically node-negative penile cancer patients. *Int J Urol* **16**: 383-387, 2008
- 10) Juanita C, Clement M, Lavel G, et al.: Radiation therapy in the management of primary penile tumor: an update. *World J Urol* **27**: 189-196, 2009
- 11) Protzel C and Hakenberg OW: Chemotherapy in patients with penile cancer. *Urol Int* **82**: 1-7, 2009
- 12) Louis M, Jerome R and Olivier B: Long-term follow up of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol* **183**: 2227-2232, 2010
- 13) Culkin JD and Beer MT: Advanced penile cancer. *J Urol* **170**: 359-365, 2003

(Received on January 24, 2011)
(Accepted on April 1, 2011)