

リンパ節転移を有する陰茎癌に対して術前 TIP 療法が有効であった 1 例

大分大学医学部腎泌尿器外科学講座

戸高雅広*・井上 享・三木大輔
高橋 剛・武井航平・甲斐博宜
岩崎和範・澁谷忠正・平井健一
安藤忠助・秦 聡孝・三股浩光

抄録:

症例は 58 歳, 男性。陰茎腫瘍を主訴に前医を受診した。陰茎亀頭部腫瘍性病変を認め, 陰茎癌の疑いで精査加療目的に当科紹介となった。MRI 検査では亀頭部に 59 mm 大の乳頭状の腫瘍を認め, CT 検査で右浅鼠径, 右外腸骨領域にそれぞれ 9 mm, 11 mm の不整なリンパ節腫大を認めた。亀頭部腫瘍生検の病理結果は Squamous Cell Carcinoma (SCC) であった。陰茎癌 cT1N3M0 と診断し, 術前補助化学療法として TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) 療法を 4 コース行った。

Grade 3 の好中球減少および肝障害を認めたが, 施行後陰茎癌およびリンパ節転移は縮小し, 陰茎部分切除術, 左右浅・深鼠径リンパ節郭清, 骨盤リンパ節郭清術を施行した。病理結果は SCC pT1p Grade 1, 摘出したリンパ節に viable cell は認めなかった。術後 12 カ月経過時点で, 明らかな再発, 転移は認めていない。

(西日泌尿, 82:308-312, 2020)

キーワード: 陰茎癌, TIP 療法, 術前化学療法, 陰茎切除術

結 言

リンパ節転移を有する陰茎癌に対する標準的な化学療法のレジメンは未だ確立されておらず¹⁾, 特に術前補助化学療法の有用性を示す報告は少ない。今回我々は, 術前補助化学療法として paclitaxel, ifosfamide, cisplatin の 3 剤による TIP 療法施行後に陰茎癌およびリンパ節転移の縮小を認め, 陰茎部分切除術および左右浅鼠径・深鼠径, 骨盤内リンパ節郭清術を一期的に施行した症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 58 歳, 男性

主訴 陰茎腫瘍

既往歴 2 型糖尿病, 関節リウマチ

家族歴 特記事項なし

生活歴 喫煙なし, 飲酒なし

現病歴 2017 年 8 月頃から陰茎に無痛性の腫瘍を自覚するも放置していたところ, 腫瘍が増大したため,

2018 年 8 月に前医を受診した。陰茎亀頭部にカリフラワー状の腫瘍を認め, 陰茎癌の疑いと診断され, 精査加療目的に同月当科紹介受診となった。

入院時現症 身長: 166.7 cm, 体重: 76.5 kg, BMI: 27.5 kg/m²。亀頭部背側に不良肉芽を伴うカリフラワー状の腫瘍あり (**Fig. 1A**)。包皮輪は狭く包皮は翻転できない。両鼠径リンパ節は触知せず。その他身体所見に特記事項なし。

入院時検査成績

生化学 CRP 0.11 mg/dL, TP 7.10 g/dL, ALB 3.93 g/dL, T.Bil 0.59 mg/dL, D.Bil 0.07 mg/dL, AST 26.1 U/L, ALT 30.2 U/L, ALP 314 U/L, GGTP 55.8 U/L, ChE 328 U/L, AMY 55 U/L, LDH 154 U/L, BUN 12.9 mg/dL, Cr 0.85 mg/dL, Na 137.0 mmol/L, K 4.09 mmol/L, Cl 101.3 mmol/L, Ca 8.85 mg/dL, IP 3.00 mg/dL, UA 5.78 mg/dL, Glu 228 mg/dL, CPK 41 U/L, TC 234.0 mg/dL, TG 294 mg/dL, HDL-C 41.1 mg/dL, SCC 1.6 ng/ml, HbA1c 7.3%

血算 WBC 6,840/ μ L (Eo 1.0% Bas 0.9% Neut 63.0% Lymph 28.2% Mono 6.9%), RBC 4.16×10^6 / μ L, Hb 13.3 g/dL, Hct 38.9%, Plt 23.2×10^3 / μ L

凝固系 PT (%) 100.9%, PT-INR 1.00, APTT (%)

* 〒 879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
TEL 097-586-5893, FAX 097-586-5899
E-mail: tdk1013@oita-u.ac.jp

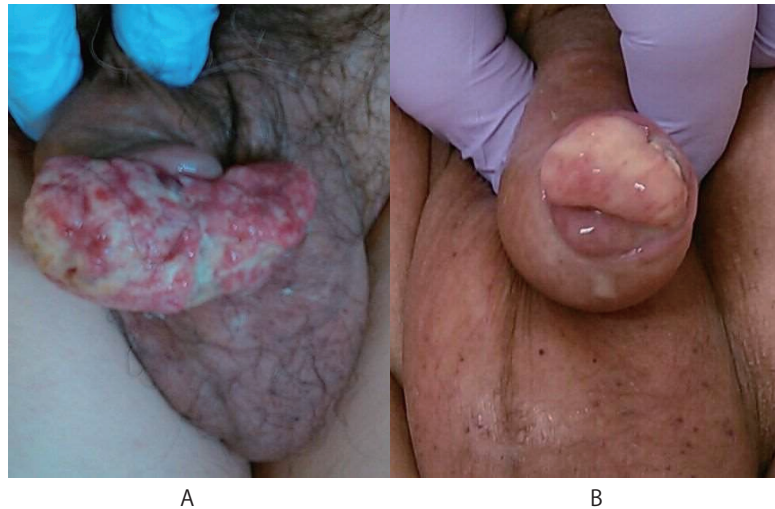


Fig. 1 Macroscopic findings of pre/post chemotherapy

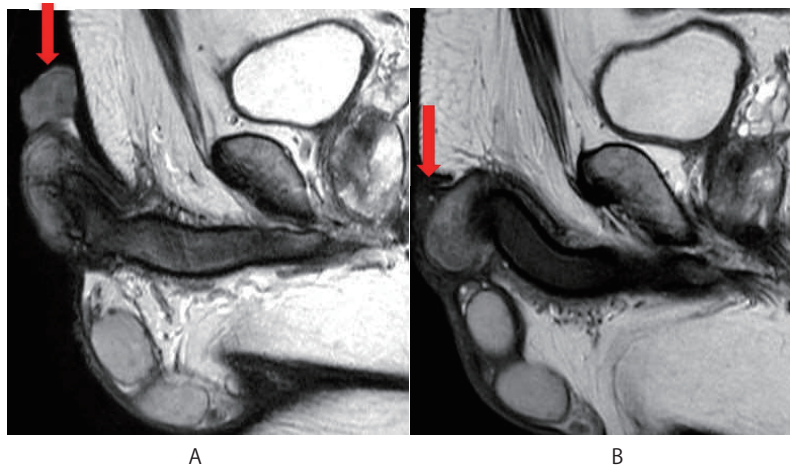


Fig. 2 MRI (T2WI) shows penile cancer without apparent invasion to the spongiosum before chemotherapy (2A) and marked reduction of penile cancer after chemotherapy (2B).

82.5%, 尿沈渣：RBC 1-4/HPF WBC 10-50/HPF, 尿細胞診：slightly atypical squamous cells

臨床経過 2018年8月に punch biopsy 施行, 病理組織結果は Squamous cell carcinoma (SCC) であった。MRI 検査では亀頭部に 59 mm 大の乳頭状の腫瘤を認めたが, 明らかな海绵体への浸潤は認めなかった (Fig. 2A)。同検査にて右外腸骨領域, 右浅鼠径にそれぞれ 12 mm, 13 mm 大のリンパ節腫大を認め, CT 検査においても右外腸骨領域に辺縁不整で境界明瞭な 12 mm 大のリンパ節腫大を認めた (Fig. 3A)。これら2箇所のリンパ節は ^{18}F -FDG PET/CT 検査においても, 異常集積を認め, 転移が強く疑われた (Fig. 3A)。その他遠隔転移は認めず, 陰茎癌 cT1N3M0 と診断した。十分なインフォームドコンセントの上, 術前補助化学療法として9

月より, paclitaxel (175 mg/m^2 , day 1), ifosfamide ($1,200 \text{ mg/m}^2$, day 1 ~ 3), cisplatin (25 mg/m^2 , day 1 ~ 3) の3剤による TIP 療法を開始した。1コース目 day 7に Grade 3の肝機能障害 (AST/ALT 119.7/320 U/L), Grade 1の血小板減少を認め, day 12に Grade 3の発熱性好中球減少症を発症し, 抗菌薬 (CFPM 4 g, 2/day) を5日間投与した。肝機能障害に対しては肝庇護薬を併用し day 16に改善した。2コース目以降は同有害事象を考慮し, 投与量を80%とし継続した。2コース目 day 8に Grade 2の肝機能障害と day 13に Grade 3の好中球減少を認めた。2コース施行後の ^{18}F -FDG PET/CT 検査では陰茎癌, 右外腸骨リンパ節, 右鼠径リンパ節への集積は減弱, 大きさはそれぞれ 59 mm → 24 mm, 12 mm → 10 mm, 13 mm → 11 mm まで縮小しており,

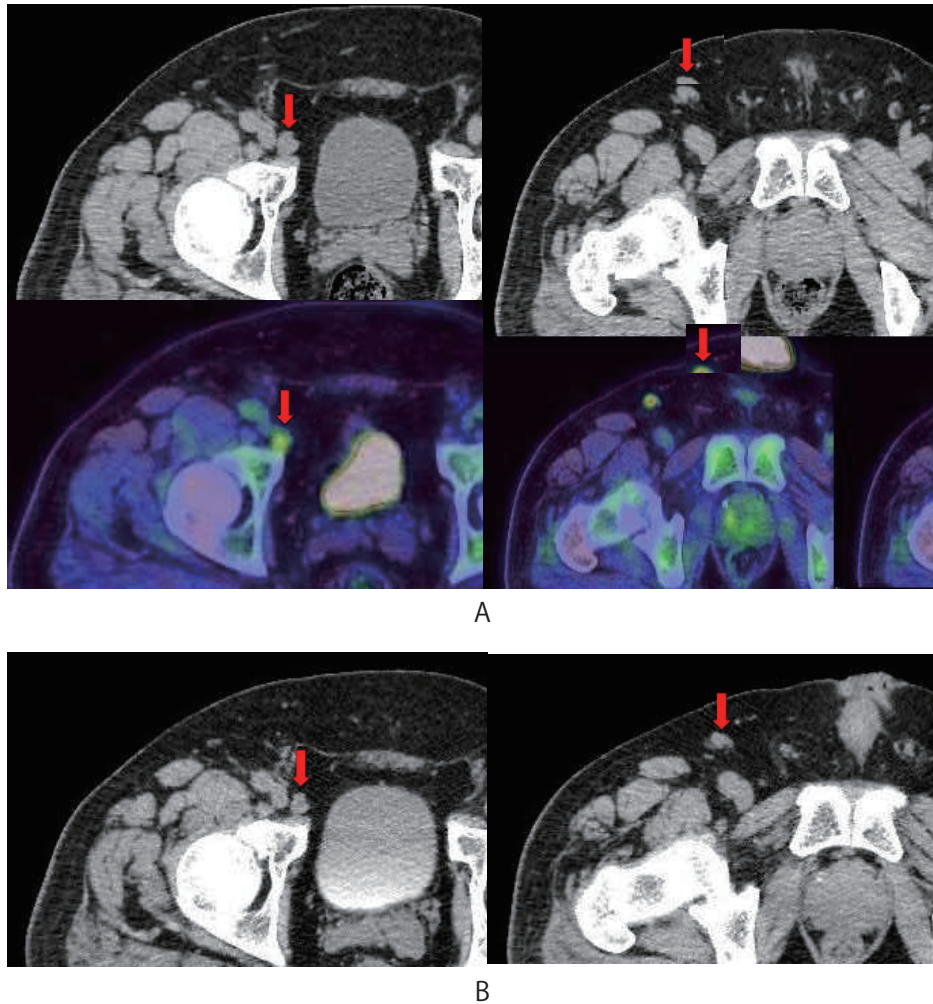


Fig. 3 CT and ¹⁸F-FDG-PET before (3A) /after (3B) chemotherapy show right external iliac and inguinal lymph-node swelling.

PRと判定した (RECIST v1.1)²⁾。

3および4コース目ではGrade 1の肝機能障害、Grade 4の好中球減少を認めたが、同様に対処しTIP療法計4コースを終了した。

2019年1月のMRI検査では、陰茎癌局所は21 mm大まで縮小 (**Fig. 2B**)、CT検査では右鼠径部リンパ節は7 mm、右外腸骨リンパ節は9 mm大にまで縮小しており (**Fig. 3B**)、PRと判定した (RECIST v1.1)²⁾。陰茎癌局所は視診上も明らかに縮小していた (**Fig. 1B**)。同月、陰茎部分切除術、浅鼠径・深鼠径リンパ節郭清、骨盤リンパ節郭清術を一次的に施行した。手術時間は8時間4分、出血量は250 mlであった。術後経過良好で、左右鼠径部に留置したドレーンからの排液は徐々に減少し、左側は術後7日目、右側は術後8日目に抜去し、術後12日目に退院となった。最終病理組織結果はSCC pT1pN0M0 Grade 1 (**Fig. 4**) (摘出した左右骨盤内お

よび鼠径リンパ節の計39個にviable cellなし)であった。術後18日目に左側鼠径リンパ漏を認めたが保存的に軽

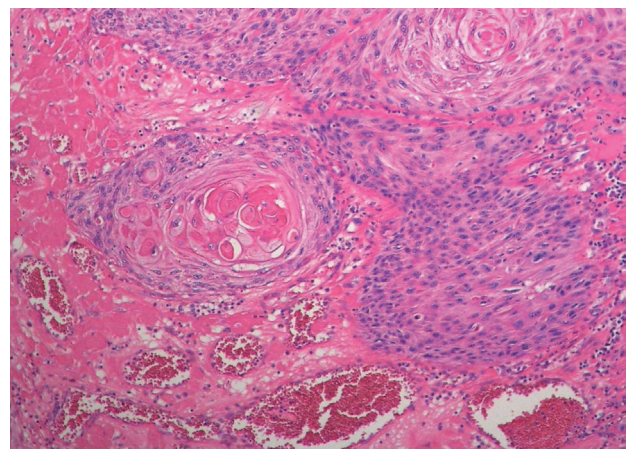


Fig. 4 H-E staining of resected penile tumor. (x200)

快した。術後12カ月時点で明らかな再発、転移を認めず経過している。

考 察

陰茎癌は稀な疾患である。男性悪性腫瘍の0.5%を占めるとされ、そのほとんどが扁平上皮癌である^{3) 4)}。好発年齢は50～70歳台であり、リスクファクターとしては包茎や慢性炎症、human papilloma virus感染などが報告されている⁵⁾。

陰茎に限局する症例はレーザー治療や陰茎部分切除を行うことで予後良好である²⁾。しかしリンパ節転移は重要な予後規定因子とされ、そのコントロールは重要である³⁾。N2以上の症例はN1以下の症例に比べて2倍以上癌死が多かったとの報告や⁶⁾、特に骨盤内転移を有する陰茎癌症例の予後は不良であり、その5年癌特異的生存率は、鼠径リンパ節転移単独(71.0%)と比較して低い(33.2%)との報告もある³⁾。進行陰茎癌に対する治療に関しては、陰茎切断術(部分切除もしくは全摘術)および浅鼠径・深鼠径および骨盤内リンパ節郭清が一般的であるが、リンパ節転移を有する症例に対する治療に関しては、未だ確立されたものがない。

本症例は右鼠径および右外腸骨リンパ節転移が強く疑われるcN3症例で、外科的切除のみでは予後不良である⁷⁾と考え、術前補助化学療法を施行した。2018年NCCNガイドライン⁸⁾ではN3症例に対しては術前化学療法を行い、SD以上の効果が得られた場合には手術時に鼠径リンパ節郭清を行うことを推奨している。また、以前はbleomycinを含むレジメンが多く用いられていたが^{9) 10)}、化学療法関連死を含む強い毒性から現在は推奨されていない⁸⁾。一方近年はtaxane系抗癌剤やcisplatinを使用するレジメンの有効性の報告が散見される。Xuら¹¹⁾は、stage N3症例に対する術前化学療法としてdocetaxel, cisplatin, ifosfamideの3剤を使用したレジメンの有用性(19例中12例PR, 5例SD)を報告している。

NCCN⁸⁾およびEAUガイドライン³⁾では、4コースのTIP療法(paclitaxel: 175 mg/m², day 1, ifosfamide: 1,200 mg/m², day 1～3, cisplatin: 25 mg/m², day 1～3, 21日周期)を推奨している。その背景となったPagliaroら¹²⁾の報告では、objective responseは50%(15/30)、病理学的にcomplete response (CR)は10%(3/30)、time to progression (TTP)の中央値は8.1カ月で、overall survival (OS)の中央値は17.1カ月であった。本症例では1コース目施行中にGrade3の好中球減少、肝酵素上昇を認めたが、Pagliaroら¹²⁾が報告したGrade

3以上の有害事象は、好中球減少、貧血、虚血性心疾患、血小板低下などであった。paclitaxel, ifosfamideは肝代謝性薬物であるため、Grade3以上の肝機能障害も起こりうると考えられるが、本症例では肝庇護剤を用い軽快し、2コース目以降は80% doseに投与量を減量することで、計4コースを完遂できた。さらに陰茎癌に関しても、著明な縮小効果を認めたため、癌周囲まで十分切除することが可能であった。本邦では、鼠径リンパ節転移を有する陰茎癌への術前TIP療法の有効性については、2015年に久保田ら¹⁾が初めて報告しており、画像上両側鼠径リンパ節転移(右鼠径リンパ節は40 mmに腫大)を有するcN3症例に対して、術前TIP療法を行い、リンパ節は著明に縮小、その後の両側鼠径リンパ節および両側骨盤内リンパ節郭清術ではpN0であった。この報告では、Grade2の嘔気、Grade3の好中球減少の有害事象を認めた。その後の松田ら¹³⁾の2例報告ではcN2, cN3の症例に対してそれぞれ術前TIP療法を2コース、5コース施行し、いずれもPR、両側鼠径リンパ節および両側骨盤内リンパ節郭清術を施行しいずれもpN0であり、有害事象としてはGrade4の好中球減少を認めるのみであった。

本症例はリンパ節転移を有する陰茎癌に対して術前TIP療法が有効であった本邦4例目の報告であるが、今後症例の蓄積と共にその有効性、安全性が検討される必要がある。

結 語

リンパ節転移を伴う陰茎癌に対して術前補助化学療法としてTIP療法を施行し、術後12カ月経過するが再発および転移を認めず、有用性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 久保田恵章・他：TIP (Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin) 療法が著効した鼠径リンパ節転移を有する陰茎癌の1例。泌尿紀要. **61**: 33-37, 2015.
- 2) Eisenhauer, E. A. et al.: New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1) Eur J Cancer. Jan; **45**: 228-247, 2009.
- 3) Hakenberg, O. W. et al.: EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur. Urol. **67**:142-150, 2015.
- 4) Pettaway, C. A. et al.: Tumors of the penis. In: Wein, A. J. et al. ed. Campbell-Walsh Urology, 9th ed.: 959, 2007.
- 5) Pow-Sang, M. R. et al.: Epidemiology and

- natural history of penile cancer. *Urology* **76**: S2-6, 2010.
- 6) 加藤 卓・他：陰茎癌 35 例の臨床的検討. 泌尿紀要. **57**: 363-366, 2011.
 - 7) Marconnet, L. et al.: Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J. Urol.* **183**: 2227-2232, 2010.
 - 8) NCCN Guidelines Version 2. 2018 update Penile Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/penile.pdf
 - 9) 湯村 寧・他：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.
 - 10) Corral, D. A. 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.
 - 11) Xu, J. et al.: Neoadjuvant docetaxel, cisplatin and ifosfamide (ITP) combination chemotherapy for treating penile squamous cell carcinoma patients with terminal lymph node metastasis.: *BMC Cancer.* **19**: 625, 2019.
 - 12) Pagliaro, L. C. et al.: Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* **28**: 3851-3857, 2010.
 - 13) Matsuda, Y. et al.: Clinical features of 4 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy for the locally advanced penile cancer. *Int. Canc. Conf. J.* **6**: 76-79, 2017.
- (2020 年 4 月 14 日受理)

PREOPERATIVE TIP THERAPY FOR PENILE CANCER WITH LYMPH NODE METASTASIS : A CASE REPORT

MASAHIRO TODAKA, TORU INOUE, DAISUKE MIKI,
GO TAKAHASHI, KOHEI TAKEI, HIRONORI KAI,
KAZUNORI IWASAKI, TADAMASA SHIBUYA, KENICHI HIRAI,
TADASUKE ANDO, TOSHITAKA SHIN AND HIROMITSU MIMATA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

Abstract:

The case was a 58-year-old man. He had consulted a previous physician because of a penile mass. He was then referred to our department for suspected penile cancer. MRI showed a 59 mm papillary mass on the glans, and CT showed irregular lymph node enlargements of 9 mm and 11 mm in the right superficial inguinal and right external iliac areas, respectively. A punch biopsy was performed for the mass on the glans and the pathological result was SCC. After diagnosis of penile cancer cT1N3M0, 4 courses of TIP (Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin) therapy were given as preoperative adjuvant chemotherapy. Although Grade 3 neutropenia and hepatic impairment were observed, a total of 4 courses were completed. After chemotherapy, the penile cancer and lymph node metastasis were reduced, and partial penectomy, left and right shallow inguinal, deep inguinal lymphadenectomy, and pelvic lymphadenectomy were performed. Pathological results were SCC pT1, Grade 1. No obvious recurrence or metastasis has been observed during the 12 months after the operation.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 308-312, 2020)

key words : penile cancer, TIP therapy, preoperative chemotherapy, penectomy