

術前診断が困難であった尿道癌の2例

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

鑑野 秀一*・見附 明彦・坂口 大・井口 智生・松下 良介

吉野 裕史・西村 博昭・山田 保俊・榎田 英樹

(受付日: 2021 年 8 月 1 日, 受理日: 2021 年 11 月 24 日)

抄録:

症例 1 は 78 歳, 男性。前医から陰茎癌術後の鼠径リンパ節腫大を指摘され, 当科紹介となった。前医の病理組織は扁平上皮癌であり, SCC が高値であったため当科でも陰茎癌と診断し, 抗癌化学療法を 4 コース施行後, 鼠径および骨盤内リンパ節郭清術を行った。リンパ節郭清の病理診断を依頼する際に, 陰茎癌原発巣の進達度を再評価する目的で前医の組織診断のレビューを行ったところ, Urothelial carcinoma with squamous cell differentiation に変更とされ術後に尿道癌の診断となった。症例 2 は 59 歳, 男性。CT で偶発的に 5 cm 大の前立腺腫瘍を指摘され当科紹介。前立腺生検結果は Sarcomatoid carcinoma であり, 前立腺肉腫様癌の診断となった。周囲臓器への浸潤所見も認められたため骨盤内臓器全摘術, 外性器切除術, 回腸導管および人工肛門造設術を施行。病理組織診断は Urethra: Invasive urothelial carcinoma with squamous and glandular differentiation, and sarcomatoid variant であり, 術後に尿道癌と診断された。原発性尿道癌は稀な疾患であり, 早期に浸潤することから診断時には進行している傾向がある。陰茎や前立腺に発生する腫瘍においては, 尿道癌も鑑別疾患として考えておくことが重要である。

(西日泌尿, 84: 280-284, 2022)

キーワード: 尿道癌, 術前診断, 化学療法

緒 言

原発性尿道癌は, 泌尿器悪性腫瘍の 1% 未満を占めるとされており日常診療で経験する機会が少ない。臨床所見としては血尿, 排尿障害などがあるが非特異的であり, 診断時には病期が進行していることもある。組織型は尿路上皮癌, 扁平上皮癌, 腺癌など多様であり, 周囲臓器に浸潤すると診断を誤る可能性がある。今回, 治療前に尿道癌と診断できなかった 2 例を経験したので報告する。

症 例 1

患者 78 歳, 男性

主訴 両側鼠径リンパ節腫大

家族歴 特記事項なし

既往歴 高血圧症, 房室ブロック (ペースメーカー留置)

現病歴 血尿と亀頭部の硬結を主訴に近医を受診。亀頭部の腫大と硬結が認められ, CT 検査にて亀頭部陰茎癌の診断となった (Fig. 1)。陰茎部分切除術および両側鼠径リンパ節生検が行われた。病理組織診断は扁平上皮癌で, リンパ節に転移所見はなかった。術後 1 年のフォローアップ CT にて両側鼠径リンパ節腫大を指摘され, 当院を紹介受診された。

初診時現症 身長 163 cm, 体重 60 kg。両側鼠径部にリンパ節を触知。

検査所見 SCC 6.6/dL (基準値<2.5) の高値が認められた。

画像検査 CT 検査にて右鼠径リンパ節および左鼠径リンパ節の腫大が認められた (Fig. 2a)。

治療経過 前医の病理診断結果と SCC 高値から, 陰茎癌術後の両側鼠径リンパ節転移と診断した。パクリタキセル, イフォスファミド, シスプラチンの 3 剤による化学療法 (TIP 療法) を 4 コース行い, 治療効果判定は PR であった (Fig. 2b)。引き続き両側鼠径および骨盤内リンパ節郭清術を行ったところ, 病理組織診断は Metastasis of squamous cell carcinoma であり, 両側鼠

* 〒 890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637
E-mail: taracho@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

径および右閉鎖鎖域リンパ節に転移が認められた。その際、前医での原発巣の組織診断を見直したところ、進達度診断に関する記載が不明確であったため当院でレビューを依頼したところ、Urothelial carcinoma with squamous cell differentiation, pT3 の診断に変更となった。表層の扁平上皮には腫瘍組織は殆ど認められず、角化は目立つものの高異型度の尿路上皮癌として矛盾せず、腺癌成分も混在している点から尿道に存在する尿路上皮癌と判断された。つまり、原発巣は陰茎癌ではなく扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌の海綿体浸潤であったことが判明した。その後、転移性尿道癌としてシスプラチン (CDDP) とフルオロウラシル (5-FU) による術後化学療法を2コース行い、鼠径部と骨盤内に放射線治療 (50.4Gy) を行なった。現在のところ SCC は陰性化し、定期フォローアップを行なっている (Fig. 3)。

症 例 2

患者 59 歳, 男性

主訴 排尿障害, 尿閉

家族歴 特記事項なし

既往歴 仮性膵嚢胞術後, 2 型糖尿病, 適応障害

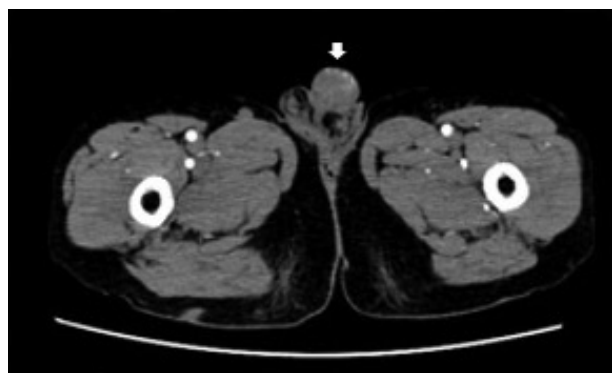
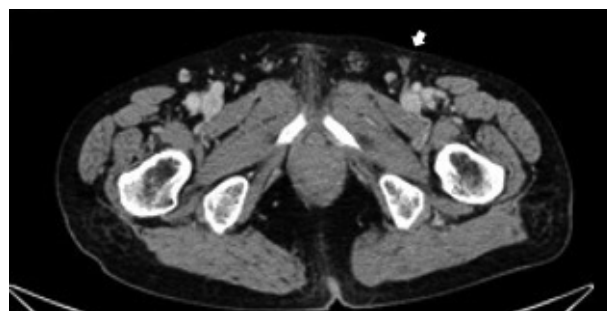


Fig. 1 Enhanced CT scan of Case 1 shows the tumor in the glans of the penis.



(a)



(b)

Fig. 2 The therapeutic effect of chemotherapy on inguinal lymph node metastasis in Case 1. (a) At the time of diagnosis of metastasis. (b) After four courses of TIP.

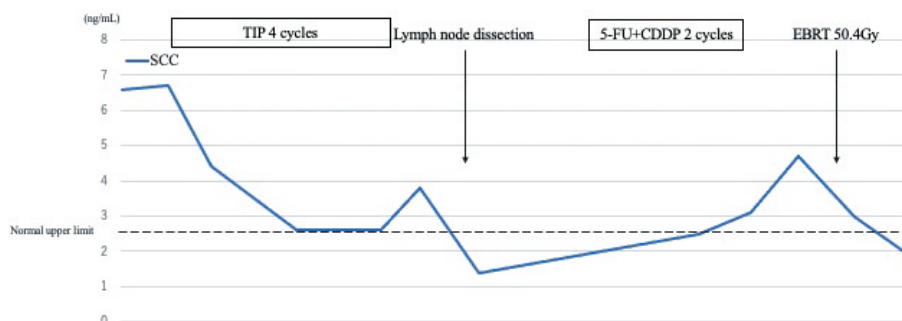


Fig. 3 SCC decreased after multimodal therapy in Case 1.

精囊、会陰部皮下、尿道球、尿道海綿体、外尿道括約筋、左肛門挙筋や直腸に浸潤している可能性を指摘された (Fig. 4)。膀胱鏡では膜様部尿道に一部壊死組織が認められたが、前立腺部尿道の粘膜異常は認められなかった。

治療経過 前立腺針生検の結果で扁平上皮成分を有する Sarcomatoid carcinoma が疑われた。前立腺肉腫様癌 cT4N0M0 の診断にて、骨盤内臓器全摘除術、骨盤内リンパ節 (内外腸骨・閉鎖領域) 郭清術および外性器合併切除術+回腸導管および人工肛門造設術を行った。病理組織結果は Urethra: Invasive urothelial carcinoma with squamous and glandular differentiation, and sarcomatoid variant, G3, pT3, LVII, RM1 であり、扁平上皮や腺上皮への分化および肉腫様成分を伴う尿路上皮癌が前立腺に浸潤している所見であった。切除断端陽性は前立腺外の周囲脂肪組織に浸潤している部分であった。つまり、前立腺肉腫様癌ではなく局所進行性尿道癌の病態であることが判明した。その後、創部感染に対する治療中に多発性肺転移が出現し、術後9カ月で亡くなった。

考 察

原発性尿道癌は稀であり、泌尿器悪性腫瘍の1%未満を占めるとされている。Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースの解析¹⁾において、年齢調整発生率は100万人あたり男性14.3人、女性1.5人と男性の発生率が高く、年齢とともに増加すると報告されている。男性の尿道癌のリスク因子としては性感染症、尿道炎や尿道狭窄などが挙げられ²⁾³⁾、ヒトパピローマウイルス16 (HPV16) も尿道癌の発症に関与しているとされている⁴⁾。本報告の2例においては明らかな



Fig. 4 Enhanced CT scan findings in Case 2. The tumor is suspected of having invaded the left seminal vesicles, corpus cavernosum, external urethral sphincter, and left levator ani.

既往歴は認められず、HPV16については検査を行っていない。2例とも HPV 感染を疑わせるような koilocytosis の所見は認められず、免疫染色は行っていない。主な組織型は尿路上皮癌で54-65%、扁平上皮癌が16-22%、腺癌が10-16%と続く⁵⁾。膀胱癌では Sarcomatoid variant についての報告があるものの非常に少ない。局所進行癌や転移性癌として診断されることが多く、予後は不良とされている⁶⁾。尿道癌の Sarcomatoid variant についての報告は検索できなかったが、同様に予後不良であると推察される。発生部位に関しては、振子部から膜様部にかけて発生する尿道癌の多くが扁平上皮細胞由来とされ、前立腺部尿道に発生する癌の多くは尿路上皮細胞由来とされている⁷⁾。

このように組織型が多様であること、解剖学的に前立腺および陰茎海綿体が隣接していること、などの尿道癌の特徴が術前に尿道癌と診断できなかった要因ではないかと考える。症例1は振子部尿道に発生した扁平上皮癌を伴う尿路上皮癌が周囲の陰茎海綿体に浸潤した例であるが、尿路上皮癌成分に気付かなかったため陰茎癌と診断された。また前医で膀胱鏡は施行されておらず、仮に膀胱鏡が行われていれば術前に尿道癌を鑑別疾患として挙げられた可能性がある。病理組織検査を提出する際に尿路上皮癌成分の有無についての確認を依頼しておけば診断できた可能性がある。特に前部尿道癌の組織型は扁平上皮癌が多いので、陰茎癌の診断において尿道癌も鑑別に挙げておくことが重要であると思われる。症例2は術前診断が経会陰的生検組織であったため診断のための組織量が少なかったと考えられる。採取された組織には偶然 Sarcomatoid variant だけで尿路上皮癌成分がなかったため、前立腺肉腫様癌と診断された。後から振り返ると経尿道的生検を行っていたら尿路上皮癌成分が検出できたかもしれないが、前立腺由来の癌であると思い込んでいたため経会陰的生検の方針となり診断できなかった。この症例のように通常と異なる特殊な癌が疑われる場合も尿道癌を鑑別に入れておくことが重要であると思われる。

治療については、発生部位が前部尿道の場合は外科的治療で管理できることが多いのに対し、後部尿道の場合は治療がより困難になるとされている⁸⁾。本報告においても、前立腺部尿道に発生した症例2は手術による侵襲が大きく、その後の治療も難渋した。仮に術前に尿道癌と診断できていたとしても、術前画像で腫瘍の陰茎および尿道海綿体への浸潤が疑われていたため、同じ術式で行ったであろうと推察する。現在のところ、前向き試験で推奨されるような尿道癌に対する治療法はなく、外科

的治療、薬物療法、放射線療法などが病態に応じて集学的に行われているのが実情である。外科的治療については、経尿道的切除⁹⁾や尿道亜全摘術¹⁰⁾など比較的侵襲の少ないものから、膀胱全摘除術や骨盤内臓器全摘除術を含む広範な外科的切除まで、発生部位や浸潤の程度により選択されている。薬物療法についてはシスプラチン、ゲムシタビン、イホスファミド、パクリタキセル、フルオロウラシルなどによる様々なレジメンが周術期の化学療法として報告されている。近年、尿路上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブ¹¹⁾、アベルマブ¹²⁾の有効性が示された。これらの臨床試験において希少癌である尿道癌は、膀胱癌とともに下部尿路のサブグループに振り分けられて解析されている。尿道癌のみに注目した治療効果については報告されていないものの、組織型が尿路上皮癌であれば同様の効果が期待できると推察する。尿道癌の組織像は尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌など多様であるため、一次治療から免疫チェックポイント阻害薬に化学療法を併用するなどの複合的な薬物療法の効果に期待したいところである。しかし、尿路上皮癌の一次治療において化学療法に免疫チェックポイント阻害薬を併用する臨床試験が複数行われているが、現在のところ化学療法に対する優越性を示したものはない。放射線療法は化学療法と併用して行われており、局所進行癌やリンパ節転移陽性例において術前の化学療法および化学放射線療法が予後を改善する可能性も報告されている¹³⁾。結果的に症例1は尿道癌に対してTIP療法で術前化学療法を行い、CDDPと5-FUによる術後化学療法、術後放射線療法で集学的治療を行ったことになる。陰茎癌から尿道癌へ診断の変更はあったものの、標準治療として確立した尿道癌の化学療法レジメンはなく、使用した抗癌剤は過去に効果が報告されている薬剤であったため治療への影響は少なかったのではと考える。症例2については前立腺肉腫様癌と判断していたため即時手術療法を選択したが、もし術前に前立腺部尿道癌と診断できていれば、術前化学療法を選択して原発巣の腫瘍縮小効果が得られた可能性がある。その場合、術式が膀胱全摘除術+回腸導管造設術のみでダブルストーマを回避し、手術侵襲を少なくできた可能性が残る。

いずれの症例も術前に尿道癌と診断できなかったことが、生命予後に影響したかを評価するのは難しいと言える。陰茎や前立腺に発生する腫瘍において、組織学的所見で扁平上皮癌や特殊な組織型を指摘された場合は、尿道癌を鑑別診断として考えておくことが重要である。

結 語

術前に診断できなかった尿道癌の2例について報告した。

文 献

- 1) Swartz, M. A. et al.: Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. **68**: 1164-1168, 2006.
- 2) McMillan, A. et al.: Urethral stricture and urethritis in men in Scotland. *Genitourin. Med.* **70**: 403-405, 1994.
- 3) Park, S. and McAninch, J. W.: Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J. Urol.* **171**: 722-725, 2004.
- 4) Wiener, J. S. et al.: Oncogenic human papilloma-virus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res.* **52**: 5018-5023, 1992.
- 5) Zhang, M. et al.: Carcinoma of the urethra. *Hum. Pathol.* **72**: 35-44, 2018.
- 6) Bansal, A. et al.: Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J. Cancer Res. Ther.* **9**: 571-573, 2013.
- 7) Sharp, D. S. and Angermeier, K. W.: Tumors of the urethra. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed., 2016.
- 8) Rabbani, F.: Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer*. **117**: 2426-2434, 2011.
- 9) Konnak, J. W.: Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: a preliminary report. *J. Urol.* **123**: 175-177, 1980.
- 10) Salgado C. J. et al.: Reconstruction of the penis after surgery. *Urol. Clin. North Am.* **37**: 379-401, 2010.
- 11) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
- 12) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **383**: 1218-1230, 2020.
- 13) Gakis, G. et al.: Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma.

PRIMARY URETHRAL CANCER INITIALLY DIAGNOSED AS A DIFFERENT CANCER : A CASE SERIES.

SHUICHI TATARANO, AKIHIKO MITSUKE, TAKASHI SAKAGUCHI,
SATORU INOYUCHI, RYOSUKE MATSUSHITA, HIROHUMI YOSHINO,
HIROAKI NISHIMURA, YASUTOSHI YAMADA AND HIDEKI ENOKIDA

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Abstract :

Primary urethral cancer is a rare disease that tends to have already progressed at diagnosis. Furthermore, various histological types and invasion of surrounding organs may lead to a misdiagnosis.

Case 1 was a 78-year-old man with distal urethral carcinoma, which presented as inguinal lymph node metastasis after penile cancer surgery. After four courses of chemotherapy, the patient underwent bilateral inguinal and pelvic lymph node dissections. Then, re-examination revealed that squamous cell carcinoma of the penis was urothelial carcinoma with squamous cell differentiation.

Case 2 was a 59-year-old man with proximal urethral carcinoma, presented as a five cm-sized locally advanced prostate tumor. Prostate biopsy and CT suggested that sarcomatoid carcinoma of the prostate had invaded the surrounding organs. The patient underwent pelvic exenteration with the creation of an ileal conduit and colostomy. Histopathological diagnosis revealed Urethra : invasive urothelial carcinoma with squamous and glandular differentiation and sarcomatoid variant.

It is crucial in cases of tumors in the penis and prostate that urethral cancer is considered as a differential diagnosis. (Nishinoh J. Urol. 84 : 280-284, 2022)

key words : primary urethral cancer, preoperative diagnosis, chemotherapy
