陰茎癌に対する THP-ADM と放射線照射との併用療法

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

田中 宏和 田中 一志 井上 隆朗
江藤 弘 小川 隆義* 守殿 貞夫

関西労災病院泌尿器科 (部長: 広岡九兵衛)

武中 篤 島谷 昇 広岡九兵衛

原泌尿器科病院 (主任: 原 信二)

篠崎 雅史 大前 博志 原 信二

近畿中央病院放射線科 (部長: 西山謹司)

西 山 謹 司

COMBINED THP-ADM AND RADIATION THERAPY IN PENILE CANCER

Hirokazu Tanaka, Kazushi Tanaka, Takaaki Inoue, Hiroshi Etoh,

Takayoshi Ogawa and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University

(Director: Prof. Sadao Kamidono)

Atsushi Takenaka, Nobori Shimatani and Kuhei Hirooka

Department of Urology, Kanasai Rosai Hospital

(Chief: Kuhei Hirooka)

Masashi Shinozaki, Hiroshi Omae and Shinji Hara

Hara Genitourinary Hospital

(Director: Shinji Hara)

Hitoshi Nishiyama

Department of Radiology, Kinki Chuo Hospital

(Chief: Hitoshi Nishiyama)

Five patients with penile cancer were treated with radical radiotherapy combined with concurrent THP-ADM. No patient demonstrated distant metastasis, but three patients had regional nodes metastasis at first presentation. Delivered dose was 60 Gy over 8-weeks and 10 mg/m² of THP-ADM was administrated once a week during irradiation. Three of the five cases (60%) achieved complete response. Regarding the primary tumor complete response was noted in three cases (60%) and partial response in two (40%). Regarding the lymph nodes complete response was observed in two cases (67%) and no change in one. Histological effect upon the primary tumor was Grade IV in three cases and Grade IIB in two according to Obosi-Shimosato's criteria. That of the metastatic lymph nodes was Grade IV in one case. Three patients (60%) were alive with no evidence of disease with a median follow up of 27 months. Leukocytopenia and erosion of the penile skin were observed in all cases and meatal stenosis in one. All of these toxicities were acceptable. These results suggested that this combined therapy is effective for penile cancer and useful for the penispreserving treatment.

Key words: penile cancer, radiation therapy, THP-ADM

要旨: 遠隔転移を有しない原発性陰茎癌患者 5 例に対して, 陰茎温存を目的とした THP-ADM 同時併用の放射線治療法を試みた。方法は THP-ADM 10mg/m²を週 1 回点滴静注し, 同時にリニアック照射

*現在 姫路赤十字病院泌尿器科

を計60Gy 施行した。総合奏功度はCR 3例（60%）、PR 2例（40%）。病変部位別奏功度は原発巣ではCR 3例（60%）、PR 2例（40%）、転移リンパ節ではCR 2例（67%）、NC 1例、組織学的効果は原発巣に対してGrade IV 3例、Grade IIB 2例、転移リンパ節に対してはGrade IV 1例であった。副作用は全例に軽度の白血球減少と皮膚障害を認めたが、重篤なものは認めなかった。予後は観察期間3カ月から54カ月平均27カ月にて5例中3例（60%）は再発の徴候なく生存中である。本療法は陰茎の温存、リンパ節転移症例の予後の改善につながる有効な手段になり得る事が示唆された。

キーワード：陰茎癌，放射線療法，THP-ADM

結 言

陰茎癌の治療法は、手術療法が主体であるが、陰茎は排尿のみならず性機能に関して重要な器官であるため、近年、陰茎の保存を計った種々の治療法が試みられている。我々は遠隔転移例を除く原発性陰茎癌に対し、Pirarubicin（THP-ADM）を同時併用した放射線治療を施行し、良好な成績を得たので報告する。

対象および方法

1988年7月から1993年2月までの期間に関西労災病院泌尿器科および原泌尿器科病院にて治療した遠隔転移を有しない原発性陰茎癌患者5例を対象とした（Table 1）。対象患者の背景因子をみると、年齢は54歳から82歳、平均74歳。Performance status（PS）はgrade 0 3例、grade 1 1例、grade 3 1例であった。臨床病期はT分類ではT1 1例、T2 3例、T4 1例、N分類ではN0 2例、N2 3例であった。腫瘍のgradeはgrade 1 4例、grade 2 1例であった。なお臨床病期分類は、TNM分類第4版¹⁾に従った。

治療方法は、原則としてTHP-ADM 10mg/m²を週1回点滴静注し、同時にリニアック照射を1日病巣量2Gy 週5回行い、総線量は60Gyを投与した。なお、照射部位の早期放射線反応、骨髄抑制等の全身性副作用を考慮し、40Gy照射後約2週間の休止期間を設けた（Fig. 1）。効果判定は臨床効果を固形がん放射線療法直接効果判定基準²⁾に、また組織学的効果を大星、下里分類³⁾に従って判定した。

結 果

総合奏功度はCR 3例（60%）、PR 2例（40%）。病変部位別奏功度は原発巣ではCR 3例（60%）、PR 2例（40%）、転移リンパ節ではCR 2例（67%）、PR 1例（33%）であった。組織学的効果は、原発巣に対しては評価可能5例中、癌細胞の残存を認めないGrade IV 3例、少数ではあるが生存癌細胞を認めるGrade IIB 2例、リンパ節に対しては、評価可能1例で、Grade IVであった。予後は観察期間3カ月～54カ月、平均27カ月で、症例3（T4N2M0 stage IV）が治療12カ月にて癌死、症例5（T2N0M0 stage II）は残存腫

Table 1 患者背景因子

case	age	PS	grade	TNM	stage
1.	78	0	G1	T2N0M0	II
2.	54	0	G1	T2N2M0	III
3.	82	3	G1	T4N2M0	IV
4.	82	1	G2	T1N2M0	III
5.	75	0	G1	T2N0M0	II

Fig. 1 治療 Schedule

Schedule of the combined THP-ADM and RT

Table 2 治療成績

case	origin		lymph nodes		prognosis (mos.)
	clinical response	pathological response	clinical response	pathological response	
1	CR	GIV	—	—	54 **NED
2	CR	GIV	CR	*NT	51 NED
3	PR	GIIB	NC	GIV	12 dead
4	CR	GIV	CR	NT	14 NED
5	PR	GIIB	—	—	3 alive

* not tested
** no evidence of disease

瘍に対して手術療法を検討中、他は現在再発の徴候なく生存中である。副作用は全例に軽度の白血球減少と照射野の皮膚障害を、1例に外尿道口狭窄を認めたが重篤なものはなかった（Table 2）。

2症例を供覧する。症例2は54歳、T2N2M0 stage IIIの症例である。初回治療としてBLM、MTX、CDDPを併用した化学療法を3クール施行されていた。腫瘍の縮小は認めたもののCRには至っていなかった。手術療法を検討したが患者の同意が得られず、

Fig. 2 Case 2; 治療前 (左) 後 (右) の陰茎の外観

pre-RT

post-RT

Fig. 3 Case 3; 治療前 (左) 後 (右) の陰部の外観および MRI T1強調画像

pre-RT

post-RT

pre-RT

post-RT

1 カ月後に本療法を施行した。照射後、残存していた亀頭部の腫瘍およびリンパ節の腫脹は消失し、CR と判定した (Fig. 2)。また、照射後施行した陰茎生検にて癌細胞を認めなかった。本療法施行後 4 年の現在、再発、転移の徴候なく生存中であり、性機能も保たれている。

症例 3 は 82 歳、T4N2M0、stage IV の症例である。照射後腫瘍は著しく縮小した (Fig. 3) が、生検では少数ながらも生存癌細胞の残存を認めた。また、腫脹した鼠径リンパ節は不変であったが、生検では Fig. 4 に示すごとく癌細胞の残存を認めず、癌真珠とその周囲に異物巨細胞を含む肉芽形成がみられた。本症例は照射後、残存腫瘍に対して手術療法を検討したが、患者

Fig. 4 Case 3; 治療後の転移リンパ節の生検拡大図。生存癌細胞は認めず、癌真珠と肉芽形成を認める。(H.E. 染色, $\times 100$)

Fig. 5 Case 2, 3; 治療経過中の血清 SCC 抗原の推移

の同意が得られず、本療法施行後1年にて癌死した。

供覧症例の治療経過中の血清 SCC 抗原の値 (Fig. 5) は病勢をよく反映しており、血清 SCC 抗原は陰茎癌の腫瘍マーカーとして有用である⁴⁾ことを示唆していると思われた。

考 察

陰茎癌は比較的稀な疾患であり、本邦においては、男子泌尿器悪性腫瘍の4.5%を占めるとされている⁵⁾。その治療法は原発巣に対する治療と、転移巣、特にリンパ節転移巣に対する治療に大別される⁶⁾。原発巣に対する治療は、米国では手術療法が、西欧では放射線療法が主体である。

最近、癌治療においても患者の quality of life が重視され、陰茎の機能温存の面からも、また心理学的な見地からも可能な限り陰茎の保存を計った治療が望ましいのは言うまでもない。放射線療法は根治的手術の機会を奪うものではなく、T1以下の症例では手術療法に匹敵する成績が報告されている⁷⁾。

一方、リンパ節転移巣に対する治療は、放射線療法は効果が少ないとされており、手術療法が主体である^{7,8)}。リンパ節転移を有する症例の予後は転移範囲の少ない場合には比較的良好とする報告もみられるが⁹⁾、全体的には概ね不良で、5年生存率は20~50%である。また、リンパ節郭清に伴う合併症の発生率は高く¹⁰⁾、特に下肢の浮腫や創の癒収縮は、患者の運動機能に直接影響することから、大きな問題となっている。

陰茎癌に対する化学療法は1965年市川らにより bleomycin の有効性が報告されて以来¹¹⁾、bleomycin 単独、または他剤と併用した治療が試みられ、T2以下の low stage 症例では優れた成績が報告されているが¹²⁾、進行癌や低分化癌では効果は低く、他療法との併

用が必要となる。

近年、悪性腫瘍に対する局所療法として抗癌剤を同時併用した放射線療法が試みられ、頭頸部癌¹³⁾、食道癌¹⁴⁾、膀胱癌¹⁵⁾等において比較的良好な成績が報告されている。陰茎癌においても bleomycin と放射線療法の併用による陰茎温存治療法が試みられ、宮尾らは10例中7例(70%)、Edsmyr らは42例中40例(95%)に陰茎温存が可能であったと報告している^{16,17)}。

抗癌剤と放射線療法併用の目的は、(1)作用機序の異なった治療法の併用による局所に対する相加効果を期待する。(2)抗癌剤による放射線感受性増強による局所に対する相乗効果を期待する。(3)照射野外にある転移巣に対して抗癌剤により全身的に治療する。(4)併用により、抗癌剤と放射線の副作用を分散し、使用量を減少させる。以上によって、癌の治療効果比を高めることである。

今回、我々は5例の陰茎癌患者に THP-ADM を同時併用した放射線療法を試みた。THP-ADM と同じ anthracycline 系抗癌剤である ADM は抗癌剤としてのみでなく、放射線に対する感受性増強剤として作用することが、in vitro¹⁸⁾や in vivo¹⁹⁾において明らかにされてきており、臨床的にも陰茎癌と同じ扁平上皮癌である頭頸部癌に対して有用であるとの報告がある²⁰⁾。THP-ADM と放射線の相互作用による相乗効果発現の機序は不明な点が多いが、flow cytometry を用いた細胞周期解析法により、anthracycline 系抗癌剤は放射線感受性の最も高い G2期に腫瘍細胞を集積させる事が明らかになっており²¹⁾、この事が増感効果を発現する主な機序と思われる。また、単独投与により放射線感受性の低い S 期の腫瘍細胞²²⁾や低酸素細胞²³⁾にも有効である事が報告されており、放射線との併用はこの面でも有意義であると考えられる。

今回の我々の試みは、症例数も少なく、結論的な事は言えないが、組織学的検討で、従来、放射線療法の効果が少ないとされてきた転移リンパ節に対して Grade IV の効果を得た事からも、陰茎の温存、リンパ節転移症例の予後の改善という陰茎癌治療における大きな課題を解決する上での一つの有効な手段となり得る事が示唆された。

結 語

1. 遠隔転移を有しない原発性陰茎癌患者 5 例に対して THP-ADM を同時併用した放射線治療を試みた。

2. 総合奏効度は CR 3 例 (60%)、PR 2 例 (40%)。病変部位別奏効度は原発巣では CR 3 例 (60%)、PR

2例(40%), 転移リンパ節ではCR 2例(67%), PR 1例(33%)であった

3. 組織学的効果は原発巣に対して Grade IV 3例, Grade IIB 2例, 転移リンパ節に対して Grade IV 1例であった。

4. 副作用には重篤なものは認めなかった。

5. 予後は観察期間3カ月から54カ月平均27カ月にて stage II, III の4例は生存中であり, stage IV の1例は12カ月にて癌死した。

6. 本療法は陰茎の温存, リンパ節転移症例の予後の改善につながる有効な手段となり得る事が示唆された。

なお本論文の要旨は, 第42回日本泌尿器科学会中部総会(名古屋, 1992)において発表した。

文 献

- 1) UICC: Penis TNM Classification of Malignant Tumours. Fourth ed., p. 130-132, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987.
- 2) 日本癌治療学会: 固形がん放射線療法直接効果判定基準について, 日癌治, 27, 1-14, 1992.
- 3) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理, [1] 癌組織の治療過程の組織学的追跡(その1), 医学の歩み, 61, 618-625, 1967.
- 4) Wishnow, K., Johnson, D. and Fritsche, H.: Squamous cell carcinoma antigen (TA-4) in penile carcinoma. Urology, 16, 315-317, 1990.
- 5) 矢崎恒忠, 内田紀克, 菅谷公男, 武島 仁, 飯泉達夫, 梅山知一, 根本真一, 根本良介, 林正健二, 高橋茂喜, 小川由英, 加藤勝利, 北川龍一, 石川 悟: 陰茎癌12例の臨床的検討, 泌尿紀要, 28, 531-538, 1982.
- 6) 守殿真夫: 陰茎癌の臨床一治療の現況について一, 日泌尿会誌, 8, 1-15, 1992.
- 7) Sagerman, R.H., Yu, W.S., Chung, C.T. and Puranik, A.: External beam irradiation of carcinoma of the penis. Radiology, 152, 183-185, 1984.
- 8) McDougal, W.S., Kirchner, F.K., Edwards, R.H. and Killion, L.T.: Treatment of carcinoma of the penis: The case for primary lymphadenectomy. J. Urol., 136, 38-41, 1986.
- 9) Srinivas, V., Morse, M.J., Herr, H.W., Sogani, P.C. and Whitmore, W.F.: Penile cancer: Relation of extent of nodal metastasis to survival. J. Urol., 137, 880-882, 1987.
- 10) Johnson, D.E. and Lo, R.K.: Complications of groin dissection in penile cancer: Experience with 101 lymphadenectomies. Urology, 224, 312-314, 1984.
- 11) 市川篤二: 新しい制癌剤ブレオマイシン(BLM)による扁平上皮癌の治療, 日本医事新報, 2269, 37-40, 1967.
- 12) 廣川 勲: 泌尿器科領域におけるBLMの治療成績, 日癌治, 4, 32-33, 1969.
- 13) Al-Sarraf, M., Pajak, T.F., Marcial, V.A., Mowry, P., Cooper, J.S., Stetz, J., Ensley, J.F. and Velez-Garcia, E.: Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in operable squamous cell carcinoma of the head and neck An RTOG Study. Cancer, 59, 259-265, 1987.
- 14) John, M.J., Flam, M.S., Mowry, P.H., Podolsky, W.J., Xavier, A.M., Wittlinger, P.S. and Padmanabhan, A.: Radiotherapy alone and chemoradiation for non-metastatic esophageal carcinoma. Cancer, 63, 2397-2403, 1989.
- 15) 森 義則, 有馬正明, 島田憲次, 島 博基, 寺川知良, 戴元秀典, 辻本幸夫, 細川光三, 荻野敏弘, 藤末 洋, 生駒文彦: 浸潤性膀胱癌に対するシスプラチンと放射線照射の併用療法, 日泌尿会誌, 78, 1345-1353, 1987.
- 16) 宮尾則臣, 熊本悦明, 塚本泰司, 大村清隆, 山崎清仁, 岩沢晶彦: 陰茎癌の臨床的検討, 日泌尿会誌, 81, 1550-1554, 1990.
- 17) Edsmyr, F., Andersson, L. and Esposti, P.: Combined bleomycin and radiation therapy in carcinoma of the penis. Cancer, 56, 1257-1263, 1985.
- 18) Belli, J.A. and Piro, A.J.: The interaction between radiation and adriamycin damage in mammalian cells. Cancer research, 37, 1624-1630, 1977.
- 19) Peacock, J.A., Biol, M.I., Shipley, W.U., Steel, G.G. and Stephens, T.C.: Adriamycin sensitivity following "Ultra" low dose rate irradiation of lewis lung carcinoma in vivo. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 11, 2099-2104, 1985.
- 20) 西山謙司, 又吉嘉伸, 池田 恢, 井上武宏, 真崎規江, 吉田淳一, 前田 一: 下咽頭癌に対するアドリアシン同時併用の放射線治療, 日癌治, 23, 2437, 1988.
- 21) 高本 滋, 太田和雄: FCM分析によるTHP-adriamycinの細胞回転に及ぼす効果—Adriamycinとの比較—, 癌と化学療法, 13, 1868-1875, 1986.
- 22) Grdina, D.J., Sigdestad, C.P. and Jovonovich, J. A.: Cytotoxic effect of adriamycin in vivo on synchronized murine fibrosarcoma cells. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5, 1305-1308, 1979.
- 23) Grau, C. and Overgaard, J.: Effect of cancer chemotherapy on the hypoxic fraction of a solid tumor measured using a local tumor control assay. Radiotherapy Oncology, 13, 301-309, 1988.

(1993年4月19日受付, 10月4日受理)