

目次

I. 疫学

陰茎癌の疫学と危険因子	00
-------------	----

II. 病理

1 陰茎癌の病理学的診断	00
2 陰茎癌の予後因子	00
3 陰茎癌の前癌病変	00
4 陰茎癌と HPV の関連	00

III. 診断

1 局所診断	
①陰茎癌の局所診断（組織診断）	00
②陰茎癌の局所診断（画像診断）	00
CQ1 陰茎部分切除，陰茎全摘除術，放射線治療を実施する前の陰茎癌患者に 陰茎腫瘍生検は推奨されるか？	00
2 領域リンパ節診断	
①陰茎癌の領域リンパ節診断（組織診断）	00
②陰茎癌の領域リンパ節診断（画像診断）	00
CQ2 触知不能な鼠径リンパ節を有する症例に対し鼠径リンパ節生検（郭清）は 推奨されるか？	00
3 遠隔転移診断	
陰茎癌の遠隔転移診断（画像診断）	00
4 病期診断・リスク分類	
①陰茎癌の病期分類	00
②陰茎癌のリスク分類	00
5 腫瘍マーカー	
陰茎癌の腫瘍マーカー	00



IV. 治療

1 局所治療

- ①陰茎癌の局所治療（手術）……………00
- ②陰茎癌の局所治療（放射線療法）……………00
- CQ3** 早期（Ta/Tis/T1）陰茎癌患者に陰茎温存手術は推奨されるか？ ……00

2 領域リンパ節治療

- ①陰茎癌の領域リンパ節治療（手術）……………00
- ②領域リンパ節に対する放射線療法……………00
- CQ4** 触知する鼠径リンパ節を有する症例に対し鼠径リンパ節郭清は推奨されるか？ ……00
- CQ5** 鼠径リンパ節転移症例に対し骨盤リンパ節郭清は推奨されるか？ ……00

3 転移に対する薬物治療

- 陰茎癌転移に対する薬物療法……………00
- CQ6** 切除不能陰茎癌に対する一次治療としてシスプラチンを含む多剤併用化学療法は推奨されるか？ ……00

4 周術期の補助的治療

- ①陰茎癌周術期の補助的薬物療法……………00
- ②陰茎癌周術期の補助的放射線療法……………00
- CQ7** リンパ節転移を有する限局性陰茎癌に対してシスプラチンを含む多剤併用化学療法は周術期薬物療法として推奨されるか？ ……00

5 局所再発に対する治療

- ①陰茎癌局所再発に対する治療（手術）……………00
- ②局所再発に対する放射線療法……………00

6 領域リンパ節再発に対する治療

- ①陰茎癌領域リンパ節再発に対する治療（手術）……………00
- ②陰茎癌領域リンパ節再発に対する放射線療法……………00

V. 経過観察

- 陰茎癌治療後の経過観察……………00

VI. QOL

- 陰茎癌治療と QOL……………00

I 疫学

I. 疫学

陰茎癌の疫学と危険因子

1. はじめに

陰茎癌は先進諸国においては稀な悪性腫瘍である。発生部位として、亀頭（48%）、包皮（21%）に多く、ついで亀頭+包皮（9%）、冠状溝（6%）の順で、陰茎幹部（<2%）からの発生は稀とされる¹⁾。扁平上皮癌が陰茎癌の95%を占め、いくつかの組織学的亜型に分類される。これらは組織学や分子遺伝学的特徴、病因さらに予後が異なることが知られている。扁平上皮癌以外では、肉腫、悪性黒色腫（malignant melanoma）、基底細胞癌、乳房外パジェット病、そして悪性リンパ腫の報告がある¹⁾。好発年齢は50～70歳、平均年齢67歳で、高齢者に多く年齢とともに発生率は増加する^{2, 3)}。

2. 疫学

陰茎癌の全世界での罹患数は26,000人と推定されており⁴⁾、年齢調整罹患率（/10万人/年・基準人口は世界人口）は0.84（95% CI, 0.79～0.89）⁵⁾である。陰茎癌の罹患率は地域や人種・民族によって大きく異なることが知られており、欧米においては稀であるが、中南米、アジアおよびアフリカの一部の発展途上国では罹患率が非常に高く、重大な公衆衛生上の課題となっている。本邦における陰茎癌の年齢調整罹患率（/10万人/年・基準人口は昭和60年モデル人口）は0.4^{6, 7)}、男性がんやがん死に占める割合は、おのおの0.1%^{6～8)}で、欧米諸国と同程度である。スウェーデンからの報告によると⁹⁾、5年全相対生存率は、pTis/pTa：97%、pT1：90%、pT2：66%、pT3：55%、pN1-3：46%であり、進行例の予後は不良である。その治療成績は、1990年以来改善がみられない^{10, 11)}。

3. 危険因子

陰茎癌の危険因子として、包茎、高リスクヒトパピローマウイルス（human papilloma virus：HPV）^{*1}感染が重要であるが、その他に包皮亀頭炎、硬化性苔癬、肥満、喫煙、陰茎の外傷、衛生状態の不良、女性パートナーの数、低い社会経済性、UVA光線治療などが報告されている。逆に予防因子として、小児期（特に新生児期）割礼、公衆衛生の向上、HPVワクチン接種が知られている。

*1 高リスク HPV：高い発癌性を示す HPV サブタイプのこと、HPV16、HPV18などが代表的である。

(1) 包茎

包茎は、陰茎癌患者の25～75%にみられ^{12, 13)}、陰茎癌の強力な危険因子（オッズ比4.9～37.2）である¹⁴⁾。小児/青年期（18歳未満）の割礼には浸潤性陰茎癌に対す

る強い予防効果がある（オッズ比 0.33, 95% CI, 0.13 ~ 0.83）¹⁴⁾。本来新生児期の割礼は、宗教的理由により実施されてきたが、医学的には衛生状態の改善や陰茎癌発症予防のため支持されることが多く、米国小児科学会（AAP）および疾病管理センター（CDC）は割礼を推奨している¹⁵⁾。陰茎癌における予防効果は、1930年代の大規模コホート研究において初めて報告された^{14, 16)}。その後の研究においても、非割礼症例と割礼症例の陰茎癌の割合は5000:1と割礼症例では陰茎癌が少なかったことが報告されている¹⁷⁾。しかし、割礼による浸潤性陰茎癌の予防効果は、包茎症例に限定されることより¹⁴⁾、陰茎癌の発生母地となる組織の除去に加え、包皮内の衛生状態の改善、ウイルス感染のリスク低下、それに伴う慢性炎症および亀頭炎の減少が陰茎癌の予防に寄与すると考えられている¹⁸⁾。また、割礼の予防効果はその実施時期と関係することが報告されており、成人期以降の割礼はむしろリスクを増加させる（オッズ比 2.7, 95% CI, 0.93 ~ 7.94）が、症例選択バイアスの可能性も考えられている¹⁴⁾。

(2) HPV 感染

包茎同様、HPV 感染も陰茎癌発症の重要な因子である。最近のシステマティックレビューによると、陰茎癌における HPV DNA, p16^{INK4a} 有病率はおのおの 50.8% (95% CI, 44.8 ~ 56.7), 41.6% (95% CI, 36.2 ~ 47.0) で、いくつかの亜型のうち、最も HPV DNA 有病率が高いのは類基底扁平上皮癌 84.0% (95% CI, 71.0 ~ 81.0)、次いで疣状類基底癌 75.7% (95% CI, 70.1 ~ 81.0) で、HPV 型では 16 型 (68.3%, 95% CI, 58.9 ~ 77.1), 6 型 (8.1%, 95% CI, 4.0 ~ 13.7), 18 型 (6.9%, 95% CI, 2.9 ~ 12.4) の順で多くみられた¹⁹⁾。病因として、HPV 遺伝子産物である E6, E7 が癌抑制遺伝子の p53 や pRB タンパクに結合・不活化することで、細胞周期や DNA に異常を引き起こすことが知られている^{20, 21)}。性器 HPV 感染は、通常性行為によって起こるため、セックスパートナーの数や性交開始年齢も陰茎癌の発症リスクを上げることが知られている²²⁾。一方で予後に関しては、HPV 陽性例 (HR 0.61, 95% CI, 0.38 ~ 0.98), p16 陽性例 (HR 0.45, 95% CI, 0.30 ~ 0.69) は、陰性例に比較し有意に良好であった²³⁾。

(3) 慢性炎症と硬化性苔癬 (Lichen sclerosus:LS) / 閉塞性乾燥性亀頭炎 (Balanitis xerotica obliterans : BXO)

陰茎癌の発がんメカニズムとして、ウイルス関連性とは別に、慢性炎症を背景とする非ウイルス性の機序が示唆されている²³⁾。陰茎癌患者では、45%に包皮炎や亀頭炎の既往歴があり、逆に包皮炎や亀頭炎は陰茎癌のリスクを 3.82 倍増加させることが報告されている²⁴⁾。LS は、肛門性器領域の慢性炎症性疾患であり、外傷、慢性炎症、さらに自己免疫因子が原因とされ、BXO は LS の部分型として亀頭、包皮、尿道口周辺に進行性の萎縮硬化性炎症を生じ、しばしば外尿道狭窄や包茎を引き起こすことが知られており、ともに陰茎癌との関連性が報告されている^{15, 25)}。

(4) 肥満

陰茎癌と肥満の関連性を報告した研究は少ないが、Barnes らの報告によると、肥満男性において body mass index (BMI) が 5 単位増加するごとに、浸潤性陰茎癌の

リスクが49%増加した²⁶⁾。また、肥満者においては適切な身体検査の実施に影響を与える可能性があるが、肥満と診断時の病期や予後との間には有意な関連性はないことが報告されている²⁷⁾。

(5) 喫煙

Hellberg らは、喫煙は陰茎癌発がんの独立した危険因子であることを示した²⁸⁾。喫煙量と発症リスクの間には明瞭な関連性があり、非喫煙者やライトスモーカーと比べるとヘビースモーカーは陰茎癌の相対リスクが2.22倍、1.88倍あることが報告された。

(6) 不良な衛生状態

陰茎の衛生状態は、陰茎癌の発症に重大な影響を与えることが知られている。包茎は、包皮嚢内に恥垢の蓄積を引き起こし、衛生環境を悪化させる。また、包皮や亀頭の炎症は、包茎により悪化・慢性化する可能性があり、このことが浸潤性陰茎癌の発症に関連している。いくつかの地域で、衛生状態の改善により陰茎癌の減少が報告されている^{22, 25, 29)}。デンマークでは、1943～1990年の間で年代とともに陰茎癌が減少したが、割礼率が2%未満のため、浴室付き住宅の普及による衛生環境の改善が陰茎癌の予防に寄与したものと推測されている²⁹⁾。

(7) 社会的要因：社会経済的状态および婚姻状況

複数の研究において、社会経済的状态と陰茎癌発症リスクの関連性について報告されている。スウェーデンの人口ベースの登録調査によると、低所得、低学歴、未婚や離婚男性において、浸潤性陰茎癌のリスクが高く、局所的により進行した状態で診断されることが多かったが予後との関連はなかった³⁰⁾。米国からの報告では、保険未加入、低学歴、都市郊外居住者では、進行例が多く予後不良因子としている³¹⁾。社会的要因の影響として、部分的には疾患に対する知識の欠如や羞恥心や不面目からの医療機関受診の遅れが、診断、治療の遅れにつながるものが指摘されている³¹⁾。

(8) 紫外線 A 波 (UVA) 光線療法

ソラレン UVA 光線療法 (PUVA) は、乾癬患者の治療に広く用いられている。PUVA をうけた 892 例における大規模前向き研究の結果、浸潤性陰茎癌の発症リスクが一般人に比べ、95.7 倍高いことが示された。高量の PUVA を暴露された患者のリスク比は 286 倍に上った³²⁾。発症リスクは容量依存性であり、遮蔽や投与中止後もそのリスクは続くことが報告されている³³⁾。

(9) 前癌病変

陰茎癌の前癌病変は、HPV 関連と HPV 非関連性のものに分けられる²⁴⁾。前者は、ケイラット紅色肥厚症、ボーエン病、ボーエン病様丘疹症、巨大コンジローマがあり、後者には硬化性苔癬、BXO、白板症などの炎症性疾患がある。

4. まとめ

陰茎癌は比較的稀な悪性腫瘍であるが、その罹患率は、地域や人種・民族により大きく異なることが知られている。宗教的慣行、性的行動（セックスパートナーの数、

性交開始時期)や社会経済的状況の違い(不良な衛生状態,低所得,低い教育レベル)が,その理由について部分的に説明しうるかもしれない。前述の発癌の危険因子は,大きくはHPV関連性とHPV非関連性に分けられるが,亀頭,包皮に慢性炎症を引き起こすことで,癌化を促進することは共通しており,これらの危険因子の多くは,修正により癌化を予防することが可能である。実際,WHOの勧告をうけ割礼を推進したアフリカの一部の国では,HPV感染やHIV感染の低下とともに,陰茎癌の罹患率の改善を認めている。デンマークのように,衛生環境の改善が,陰茎癌の予防につながったと考えられる事例もある。一方で,新生児の割礼に関しては,一部には重篤な合併症の報告もあり,その導入の是非には議論を要する。

参考文献

- 1) Mosconi AM, Roila F, Gatta G, Theodore C : Cancer of the penis. Crit Rev Oncol Hematol 2005 ; 53 : 165-77.
- 2) Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJB, Glina S : Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. Int Braz J Urol 34 : 587-593, 2008
- 3) Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al : Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. Cancer 113 : 2883-2891, 2008
- 4) Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM : Penile cancer : epidemiology and treatment. Curr Oncol Rep 13 : 231-239, 2011
- 5) Montes Cardona CE, García-Perdomo HA : Incidence of penile cancer worldwide : systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Publica 41 : e117, 2017
- 6) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 地域がん登録全国合計によるがん罹患データ (2014年~2015年)
- 7) 厚生労働省健康局がん・疾患対策課による, 2016年度全国がん登録罹患数・率報告
- 8) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- 9) Kirrander P, Sherif A, Friedrich B, Lambe M, Håkansson U : Steering Committee of the Swedish National Penile Cancer Register : Swedish National Penile Cancer Register : incidence, tumour characteristics, management and survival. BJU Int 117 : 287-292, 2016
- 10) Verhoeven RH, Janssen-Heijnen ML, Saum KU, et al : Population-based survival of penile cancer patients in Europe and the United States of America : no improvement since 1990. Eur J Cancer 49 : 1414-1421, 2013
- 11) Trama A, Foschi R, Larrañaga N, et al : Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007 : Results from the EURO CARE-5 study. Eur J Cancer 51 : 2206-2216, 2015
- 12) Misra S, Chaturvedi A, Misra NC : Penile carcinoma : a challenge for the developing world. Lancet Oncol 5 : 240-247, 2004
- 13) Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ : Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl : 189-193, 2000
- 14) Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, Weiss HA : Male circumcision and penile cancer : a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control 22 : 1097-1110, (LE1) 2011
- 15) Douglawi A, Masterson TA : Penile cancer epidemiology and risk factors : a contemporary review. Curr Opin Urol 29 : 145-149, 2019
- 16) Wolbarst A : Circumcision and penile cancer. The Lancet 219 : 150-153, 1932
- 17) Schoen EJ : The relationship between circumcision and cancer of the penis. CA Cancer J Clin 41 : 306-309, 1991
- 18) Schoen EJ : Neonatal circumcision and penile cancer. Evidence that circumcision is protective is overwhelming. BMJ 313 (7048) : 46 ; author reply 47, 1996

- 19) Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al : Prevalence of human papillomavirus DNA and p16 (INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 20 : 145-158, (LE1) 2019
- 20) Crook T, Tidy JA, Vousden KH : Degradation of p53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for p53 binding and trans-activation. *Cell* 67 : 547-556, 1991
- 21) Gonzalez SL, Stremmlau M, He X, Basile JR, Munger K : Degradation of the retinoblastoma tumor suppressor by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is important for functional inactivation and is separable from proteasomal degradation of E7. *J Virol* 75 : 7583-7591, 2001
- 22) Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M : Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis--population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 : 2683-2691, 2008
- 23) Sand FL, Rasmussen CL, Frederiksen MH, Andersen KK, Kjaer SK : Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27 : 1123-1132, (LE1) 2018
- 24) Douglawi A, Masterson TA : Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol* 6 : 785-790, 2017
- 25) Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, Muneer A : Epidemiology of penile cancer. *Curr Probl Cancer* 39 : 126-136, 2015
- 26) Barnes KT, Smith BJ, Lynch CF, Gupta A : Obesity and invasive penile cancer. *Eur Urol* 63 : 588-589, 2013
- 27) Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Horenblas S : Penile cancer stage, survival and body mass index. *Urol Int* 94 : 220-224, 2015
- 28) Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S : Penile cancer : is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour ? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 ; 295 : 1306-8.
- 29) Frisch M, Friis S, Kjaer SK, Melbye M : Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). *BMJ* 311 : 1471, 1995
- 30) Torbrand C, Wigertz A, Drevin L, et al : Socioeconomic factors and penile cancer risk and mortality : a population-based study. *BJU Int* 119 : 254-260, 2017
- 31) Attalla K, Paulucci DJ, Blum K, et al : Demographic and socioeconomic predictors of treatment delays, pathologic stage, and survival among patients with penile cancer : A report from the National Cancer Database. *Urol Oncol* 36 : 14. e17-14, 2018
- 32) Stern RS : Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 322 : 1093-1097, 1990
- 33) Stern RS, Bagheri S, Nichols K : The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 47 : 33-39, 2002

II

病理

II. 病理

1 陰茎癌の病理学的診断

1. はじめに

陰茎に発生する最も多い原発性悪性腫瘍は扁平上皮癌である。中南米およびアジアの一部を除き、その発生頻度は低いとされている^{1, 2)}。扁平上皮癌はHPV感染関連と非関連に大別される(表1)³⁾。

2. HPV感染関連扁平上皮癌

HPV感染関連扁平上皮癌として、類基底扁平上皮癌(Basaloid squamous cell carcinoma: basaloid SCC)およびその亜型である乳頭状類基底癌(Papillary-basaloid carcinoma)と疣状癌(Warty carcinoma)および疣状類基底癌(Warty-basaloid carcinoma)があげられる。類基底扁平上皮癌は悪性度の高い陰茎癌で、多くはHPV16感染と関係し、亀頭部に好発する³⁾。組織学的にはN/C比の増大した基底細胞様腫瘍細胞が、網目状もしくはシート状に増殖し、腫瘍細胞に角化傾向は認めない。核分裂像やアポトーシスが目立つ。免疫組織学的にp16が陽性所見を示す。疣状癌は比較的巨大で、外方向性、乳頭状の増殖パターンを示す。弱拡大所見は尖圭コンジローマや疣贅癌に類似した所見を示すが、腫瘍が浸潤する部位では不規則な鋸歯様の不規則な浸潤形式を示す³⁾。細胞異型は顕著なことが一般的で、コイロサイトーシス^{*2}を伴うことが多いが、関連するHPVのタイプは様々である。

この他のHPV感染関連扁平上皮癌としてリンパ上皮腫様癌(Lymphoepithelioma-like carcinoma)や淡明細胞型扁平上皮癌(Clear cell SCC)があげられる³⁾。

*2 コイロサイトーシス: 核周囲の空胞, 核腫大, 核形不整などを示す細胞変化

3. HPV感染非関連扁平上皮癌

HPV感染非関連扁平上皮癌として、通常型扁平上皮癌(SCC, usual type), 偽過形成癌(Pseudohyperplastic carcinoma), 偽腺管癌(Pseudoglandular carcinoma), 疣贅癌(Verrucous carcinoma), 孔道癌(Carcinoma cuniculatum), 詳細不明乳頭状扁平上皮癌(Papillary squamous cell carcinoma, NOS), 腺扁平上皮癌(Adenosquamous carcinoma), 肉腫様癌(Sarcomatoid carcinoma), 混合癌(Mixed SCC)があげられる。通常型扁平上皮癌は腫瘍細胞が角化を示す病変で、頭頸部等にみられる同名の組織型と同様の所見を示す³⁾。様々な組織型の可能性を除外した後に診断されることが一般的である。組織学的異型度は高分化から低分化まで様々で、腫瘍内で複数の異型度を示すことが多いが、最終的評価としては最も高い異型度を使用することが多い。その多くは背景に硬化性苔癬(Lichen sclerosus: LS)が存在する。疣贅癌は50歳から

表 1 陰茎腫瘍の WHO 分類³⁾

悪性上皮性腫瘍：Malignant epithelial tumours	間葉系腫瘍：Mesenchymal tumours
扁平上皮癌：Squamous cell carcinoma	良性腫瘍
HPV 感染非関連扁平上皮癌：Non-HPV-related squamous cell carcinoma	良性線維性組織球腫：Benign fibrous histiocytoma
扁平上皮癌，通常型：Squamous cell carcinoma, usual type	傍神経節腫（グロムス腫瘍）：Glomus tumour
偽過形成癌：Pseudohyperplastic carcinoma	顆粒細胞腫：Granular cell tumour
偽腺管癌：Pseudoglandular carcinoma	血管腫：Haemangioma
疣贅癌：Verrucous carcinoma	若年性黄色肉芽腫：Juvenile xanthogranuloma
孔道癌：Carcinoma cuniculatum	平滑筋腫：Leiomyoma
乳頭状扁平上皮癌，詳細不明：Papillary squamous cell carcinoma, NOS	リンパ管種：Lymphangioma
腺扁平上皮癌：Adenosquamous carcinoma	筋内膜種：Myointimoma
肉腫様（紡錘細胞）癌：Sarcomatoid (spindle cell) carcinoma	神経線維腫：Neurofibroma
混合型扁平上皮癌：Mixed squamous cell carcinoma	神経鞘腫：Schwannoma
HPV 感染関連扁平上皮癌：HPV-related squamous cell carcinoma	悪性腫瘍（悪性度不明の腫瘍を含む #）
類基底扁平上皮癌：Basaloid squamous cell carcinoma	血管肉腫：Angiosarcoma
乳頭状類基底癌：Papillary-basaloid carcinoma	淡明細胞肉腫：Clear cell sarcoma
疣状癌：Warty carcinoma	隆起性皮膚線維肉腫：Dermatofibrosarcoma protuberans #
疣状類基底癌：Warty-basaloid carcinoma	類上皮血管内皮腫：Epithelioid haemangioendothelioma
淡明細胞型扁平上皮癌：Clear cell squamous cell carcinoma	類上皮肉腫：Epithelioid sarcoma
リンパ上皮腫様癌：Lymphoepithelioma-like carcinoma	ユーイング肉腫：Ewing sarcoma
他の希少な癌：Other rare cancers	巨細胞性線維芽細胞腫：Giant cell fibroblastoma #
	カポジ肉腫：Kaposi sarcoma
前駆病変：Precursor lesions	平滑筋肉腫：Leimyosarcoma
陰茎上皮内新生物：Penile intraepithelial neoplasia (PeIN)	悪性抹消神経鞘腫：Malignant peripheral nerve sheath tumour
疣状 / 類基底 / 疣状類基底：Warty/basaloid/warty-basaloid	粘液線維肉腫：Myxofibrosarcoma
分化型陰茎上皮内新生物：Differentiated PeIN	未分化多形肉腫：Undifferentiated pleomorphic sarcoma
パジェット病：Paget disease	骨肉腫，骨外性：Osteosarcoma, extrasketal
	横紋筋肉腫：Rhabdomyosarcoma
メラニン色素細胞病変：Melanocytic lesions	滑膜肉腫：Synovial sarcoma
	リンパ腫：Lymphomas
	転移性腫瘍：Metastatic tumours

60 歳代の高齢者に好発する稀な腫瘍である。過角化や肥厚を伴った上皮成分の乳頭状かつ外方向性の増殖と、腫瘍底部が平坦で間質への腫瘍細胞浸潤は認めないことが特徴である³⁾。細胞異型は基底層のみに軽微な異型認めるのみで、コイロサイトーシスを示す表層部では細胞異型は認めない。非常に高分化な扁平上皮癌であり、基本的に転移はしない。時に通常型扁平上皮癌との併存を認めることがあり、その場合の予後は通常型扁平上皮癌の病期に依存する。肉腫様癌は紡錘形の高異型度腫瘍細胞から構成される癌で、悪性度は高い。

4. 扁平上皮癌以外の悪性腫瘍

陰茎部に発生する扁平上皮癌以外の悪性腫瘍として乳房外パジェット病があげられる。原発性乳房外パジェット病の病理学的特徴は、腫大した核および淡明な胞体を有

する腫瘍細胞が表皮内で散在性もしくは胞巣状に増殖することである。病変部は表皮内に留まる症例が多いが、進行例では真皮以下に腫瘍細胞が浸潤する。基本的には汗腺由来の悪性腫瘍である。乳房外パジェット病は腋窩や外陰部の皮膚にも発生し、時に同時もしくは異時性多発を生じることがある。臨床的には難治性の皮膚炎症状を呈する。多くは表皮内に限局した病変であるが、時に真皮以深に浸潤し、リンパ節転移を伴うこともある。稀に、尿路上皮癌や直腸癌が陰茎に進展する続発性パジェット病が存在する。外尿道口を中心に腫瘍細胞が表皮内に進展する。その他の悪性腫瘍は稀であるが、基底細胞癌、線維肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、末梢性悪性神経鞘腫、類上皮肉腫、淡明細胞肉腫、悪性黒色腫、悪性リンパ腫等が発生する。

陰茎で転移腫瘍を認めることは稀である。主な原発部位として、前立腺癌、大腸癌、膀胱癌、肺癌、腎癌等がある。多くは尿道海綿体に血行性に転移する。時に膀胱に発生した尿路上皮癌が尿道粘膜を経由・進展して、転移性腫瘍を形成することがある。

参考文献.....

- 1) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A : Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 69 : 7-34, 2019
- 3) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE : Tumours of the urinary tract. In : World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th, editor. Lyon : IARC Press ; 2016

2 陰茎癌の予後因子

陰茎癌の予後不良因子として組織学的異型度, TNM 分類, 組織型, 脈管侵襲, 神経周囲侵襲等があげられる¹⁻⁶⁾。組織学的異型度は Broder 分類に準拠した4段階(1, 2, 3, 4)に評価する方法と三段階評価方法: 高分化(Broder 分類 Grade 1に相当) 中分化(Broder 分類 Grade 2に相当) 低分化(Broder 分類 Grade 3および4に相当)の2種類が存在する^{2, 7, 8)}。その一方で, 分化度評価の再現性が低いことから, 臨床的予後因子とはなり得ないとする考えもあり¹⁾, 統一した見解は得られていない。組織型では疣贅型の予後は良好で基底細胞様および肉腫様の予後が不良である。脈管および神経周囲侵襲の存在は予後不良因子である。

AJCC TNM 分類第8版では pT1 は腫瘍が上皮結合組織に浸潤する病態と定義され, pT1a と pT1b に細分類された^{7, 8)}。pT1a はリンパ血管もしくは神経周囲侵襲を伴わずかつ腫瘍は低分化ではない(Grade 1もしくは2に相当)病態, pT1b はリンパ血管や神経周囲侵襲を伴うもしくは低分化な(Grade 3もしくは4に相当)病態と定義されている。したがって, 正確な病理学的 T 分類を行うためには分化度や脈管ならびに神経周囲侵襲の評価が重要である。一方, 手術適応患者の予後を最も規定するのはリンパ節転移の有無であるとの報告もある⁴⁾。

参考文献.....

- 1) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 2) Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al : Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol 32 : 974-979, 2008
- 3) O'Brien JS, Perera M, Manning T, et al : Penile Cancer : Contemporary Lymph Node Management. J Urol 197 : 1387-1395, 2017
- 4) Joshi SS, Handorf E, Strauss D, et al : Treatment Trends and Outcomes for Patients With Lymph Node-Positive Cancer of the Penis. JAMA Oncol 4 : 643-649, 2018
- 5) Holters S, Khalmurzaev O, Pryalukhin A, et al : Challenging the prognostic impact of the new WHO and TNM classifications with special emphasis on HPV status in penile carcinoma. Virchows Arch 475 : 211-221, 2019
- 6) Djajadiningrat RS, Jordanova ES, Kroon BK, et al : Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. J Urol 193 : 526-531, 2015
- 7) Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, RK. B : AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York : Springer : 2017
- 8) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C : TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford : Wiley : 2017

3 陰茎癌の前癌病変

1. はじめに

浸潤性扁平上皮癌の前駆病変として粘膜内で非浸潤性に増殖する病態が知られており、penile intraepithelial neoplasia (PeIN) と定義されている。以前はボーエン病、ケイラット紅色肥厚症、上皮内癌等の名称が用いられていたが、現在では PeIN に名称を統一する方向である¹⁾。PeIN も HPV 感染関連病変と非関連病変に大別される。前者は後者に比較して若年に発症する傾向があるとされる。

HPV 感染関連 PeIN は以下の 3 つに大別される^{2, 3)}。

a. 類基底 (basaloid) PeIN

N/C の高い小型異型細胞が粘膜内全層性に増殖する。異型細胞は均一で、核分裂像はアポトーシスに富み、角化等の分化傾向は認められない。

b. 疣状 (warty) PeIN

やや多形成に富む腫瘍細胞が粘膜内に増殖する。腫瘍細胞の一部はコイロサイトーシスを示す。以前にボーエン様丘疹症と呼ばれていた病態に相当する。自然退縮する症例も少なくない。

c. 疣状類基底 (warty-basaloid) PeIN

前 2 者が混在した病態である。

いずれも免疫組織化学的には p16 は陽性所見を示す。HPV16 との相関性が高いが、warty type では他の HPV との感染も関連する。

2. HPV 感染非関連 PeIN

分化型 (differentiated or simplex) PeIN と呼ばれることが多く、硬化性苔癬や炎症との関連性が考えられている。HPV 感染関連 PeIN とは異なり、包皮に発生することが多く、肉眼的には白斑状の軽度隆起病変を形成する。組織学的には棘突起の延長を伴った表皮肥厚を認め、同部位では角化分化傾向を示す異型細胞の増殖を認める^{2, 4)}。免疫組織化学的には p16 は陰性所見を示すことが特徴的である。

3. その他

稀な PeIN として pleomorphic, spindle, clear cell, pagetoid 等がある。

参考文献

- 1) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, VE R : Tumours of the urinary tract. In : World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th, editor. Lyon : IARC Press ; 2016
- 2) Chaux A, Velazquez EF, Amin A, et al : Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas : a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Hum Pathol 43 : 1020-1027, 2012

3 陰茎癌の前癌病変

- 3) Chaux A, Pfannl R, Lloveras B, et al : Distinctive association of p16INK4a overexpression with penile intraepithelial neoplasia depicting warty and/or basaloid features : a study of 141 cases evaluating a new nomenclature. Am J Surg Pathol 34 : 385-392, 2010
- 4) Velazquez EF, Cubilla AL : Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis : frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a pre-cancerous role. Am J Surg Pathol 27 : 1448-1453, 2003

II

病理

4 陰茎癌と HPV の関連

陰茎癌は HPV 感染関連と非関連に大別される¹⁾。HPV 感染関連扁平上皮癌では HPV16, 次いで HPV6 および HPV18 との関連性が指摘されている^{2, 3)}。割礼を受けた男性の扁平上皮癌の発生頻度が低いとされるが, 10 歳を超えて行う場合には陰茎癌の発症率が上昇することが報告されている⁴⁾。HPV 感染非関連の扁平上皮癌としては硬化性苔癬が関与する可能性が示唆されている^{5, 6)}。

参考文献

- 1) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, VE R : Tumours of the urinary tract. In : World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th, editor. Lyon : IARC Press ; 2016
- 2) Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK : Penile cancer--prevention and premalignant conditions. Urology 76 : S24-35, 2010
- 3) Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al : Prevalence of human papillomavirus DNA and p16 (INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia : a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 20 : 145-158, 2019
- 4) Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ : Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl : 189-193, 2000
- 5) Velazquez EF, Cubilla AL : Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis : frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a pre-cancerous role. Am J Surg Pathol 27 : 1448-1453, 2003
- 6) Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N : Penile lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans) . BJU Int 108 : 14-19, 2011

Ⅲ

診断

Ⅲ. 診断

1 局所診断

① 陰茎癌の局所診断（組織診断）

1. はじめに

陰茎癌は多くの場合、病理組織学的に扁平上皮癌であるが、複数のサブタイプがある^{1~5)}。陰茎癌の好発部位は亀頭部 (glans), 次いで包皮 (foreskin), 陰茎幹部 (penile shaft) であり、複数の部位にわたり存在していることもある⁴⁾。陰茎癌は外性器に発生するため、多くの場合肉眼的に腫瘍として認識できる。しかし、包皮に覆われた部位に発生した腫瘍や小さな腫瘍、低異型度腫瘍の場合、肉眼的な診断が困難なことがある。特に前癌病変、上皮内癌、良性皮膚疾患の多くは小さな発赤部として認識されるため、これらの病変を正しく診断するためには組織生検が必須である^{5~7)}。

2. 鑑別すべき疾患

陰茎腫瘍は肉眼的所見のみで診断すると、稀な腫瘍や良性疾患などを見落とす可能性があるため、病理組織診断が必須である^{5~11)}。陰茎癌と鑑別すべき疾患としては、すでに述べた前癌病変や良性皮膚疾患の他、転移性陰茎腫瘍¹²⁾、陰茎結核¹³⁾、結節性動脈炎に伴った肉芽腫¹⁴⁾、疣贅型黄色腫 (verruciform xanthoma)¹⁵⁾、巨大コンジローマ¹⁶⁾、基底細胞癌、悪性黒色腫、sarcoma、乳房外パジェット病等の報告がある^{6, 17)}。陰茎腫瘍生検は、これら疾患との鑑別に有用である。

3. 腫瘍局所の理学的所見

生検を行う前に、陰茎腫瘍の局所状態について理学的に確認することが重要である。具体的には、腫瘍存在部位 (包皮, 亀頭, 陰茎幹部), 大きさや予想される存在範囲, 数, 色, 形態 (乳頭状, 結節状, いぼ状, 潰瘍形成, 平坦など), 他の構造物 (尿道, 尿道あるいは陰茎海綿体) との関係, 腫瘍辺縁の状態などについて確認し記録する^{5, 6, 8~11)}。

4. 生検方法

生検方法にはパンチ生検 (punch biopsy), 切開生検 (incisional biopsy), 切除生検 (excisional biopsy) があり^{5, 6, 8~11)}、腫瘍の状態によって使い分ける必要がある。いずれの生検方法を用いる場合であっても、十分な大きさと深部まで組織を採取することが重要である^{5, 8)}。陰茎腫瘍が小さければ、パンチ生検や切除生検を実施する。一方、陰茎腫瘍が大きい場合、切開生検は比較的容易に実施可能である。腫瘍の存在

表 1 Correlation of pathologic factors in biopsy and penectomy specimens⁸⁾

Factors	Concordance No. of cases	Discordance No. of cases	%
Cancer diagnosis	55	2	3.5
Histological subtype	40	17	30
Tumor grade	40	17	30
Depth of invasion	5	52	91
Vascular invasion	1	8	89

部位によっては、生検時に包皮の背面切開が必要となる場合がある。

5. 生検による診断の有用性と限界

Velazquez ら⁸⁾ は 57 例の陰茎癌（扁平上皮癌）症例において、生検と手術標本との間で病理診断結果を比較した。生検では 96% で癌と診断し得たが、3.5% の高分化型扁平上皮癌を正確に診断することができなかった。また、生検では 91% で腫瘍深達度を、89% で脈管侵襲の有無を正確に診断することができなかった。30% の症例で、生検と手術標本において、組織学的異型度とサブタイプの診断に乖離を認めた（表 1）。生検標本では、粘膜固有層より深部の組織の正確な診断は困難であった⁸⁾。これらの結果から、生検だけでは病理学的に重要な予後規定因子を誤って診断する可能性があるため、陰茎癌の病理診断は、手術標本で正確に診断する必要があると述べている。

Heyns ら¹⁰⁾ は治療開始前の生検を推奨しており、その際腫瘍と接する正常部の組織を含めた切開生検を実施すべきとしている。その理由として、病変表層のみを生検した場合、組織型、組織学的異型度、深達度などを正確に診断できないためと述べている。

Barocas ら¹¹⁾ は治療前にパンチ生検、切開生検、切除生検を行うべきであり、深部の組織まで採取することで正しい診断が可能になると述べている。一方、腫瘍表層部の生検や擦過生検は不適切としている。

EAU ガイドライン 2018 年版では、外科的局所治療の前に、切除生検の凍結迅速病理診断を行うといった記載もされている⁶⁾。

6. 生検による診断と治療方針決定

UICC TNM 分類第 8 版¹⁸⁾ では、T1a, T1b は粘膜固有層、肉様膜、脈管浸潤 (lymphovascular invasion: LVI), 神経周囲浸潤の有無で分類しており、Velazquez ら⁸⁾ の報告に基づく、生検のみで臨床的・病理学的 T stage を診断することは不十分であると言わざるを得ない（表 1）。組織学的異型度、深達度、LVI、神経周囲浸潤の有無は、陰茎癌のリスク分類に必要であり（Ⅲ-4-②参照）、それらを正確に診断することは、リンパ節郭清の適応など、治療方針の決定や予後に大きく影響する^{19~25)}。適切な治療方針の決定には様々な病理学的因子を考慮して行うべきであるが、生検の

みで病期診断を行うと過小評価する可能性が高い⁸⁾。

陰茎腫瘍生検を行う際、十分な大きさと深部までの組織採取が必須であるが^{5, 6, 8, 10, 11)}、外来診療で必要十分な生検を施行しようとする、麻酔方法や組織採取後の出血など、患者の状態によっては実施困難な場面も想定される。生検で96%の症例で癌と診断可能であることから⁸⁾、癌か否かを診断することを目的として生検を行うことは重要である。ただし、生検のみの病理診断では治療方針の決定や予後を予測するうえで不十分となる可能性を認識しておく必要がある⁸⁾。

参考文献.....

- 1) Compérat E : Pathology of Penile Cancer. European Urology Supplements 17 : 132-137, 2018
- 2) Hakenberg OW, Dräger D, Erbersdobler A : Pathology, Molecular Biology, and Prognosis of Penile Squamous Cell Carcinoma : What Can We Learn from the Specimen? European Urology Supplements 17 : 138-145, 2018
- 3) Sanchez DF, Soares F, Alvarado-Cabrero I, et al : Pathological factors, behavior, and histological prognostic risk groups in subtypes of penile squamous cell carcinomas (SCC). Semin Diagn Pathol 32 : 222-231, 2015
- 4) Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al : Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. Cancer 113 (10 Suppl) : 2883-2891, 2008
- 5) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 6) Hakenberg OW, Comperat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines on Penile Cancer. European association of Urology 2018. Available at <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>. Accessed October 11, 2020.
- 7) Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Junemann KP, Protzel C : The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. Dtsch Arztebl Int 115 : 646-652, 2018
- 8) Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL : Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol 12 : 139-146, 2004
- 9) NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline). Penile cancer, Version 2, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf. Accessed October 11, 2020.
- 10) Heyns CF, Mendoza-Valdes A, Pompeo AC : Diagnosis and staging of penile cancer. Urology 76 (2 Suppl 1) : S15-23, 2010
- 11) Barocas DA, Chang SS : Penile cancer : clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am 37 : 343-352, 2010
- 12) Mearini L, Colella R, Zucchi A, Nunzi E, Porrozzio C, Porena M : A review of penile metastasis. Oncol Rev 6 : e10, 2012
- 13) Khan D, Choudhary A, Dutta A, Khan I : Tuberculosis of the glans penis mimicking as carcinoma. Int J Mycobacteriol 5 : 341-342, 2016
- 14) Amico S, Ballan G, Charles S, Marce S, Devaux S : Penile granulomatosis with polyangiitis. JAAD Case Rep 5 : 1027-1029, 2019
- 15) De Rose AF, Tosi M, Mantica G, Piol N, Toncini C, Terrone C : Verruciform xanthoma of the penis : A rare benign lesion that simulates carcinoma. Arch Ital Urol Androl 88 : 284-285, 2016
- 16) Marx FJ, Karenberg A : Wilhelm Fabry's 1614 report on a giant condyloma of the penis. Br J Dermatol 166 : 247-251, 2012
- 17) Moses KA, Sfakianos JP, Winer A, Bernstein M, Russo P, Dalbagni G : Non-squamous cell carcinoma of the penis : single-center, 15-year experience. World J Urol 32 : 1347-1353, 2014

- 18) James D. Brerley 編, UICC 日本委員, TNM 委員会訳: 陰茎. TNM 悪性腫瘍の分類, 第8版. 日本語版. pp.188-190, 南江堂, 2017
- 19) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. Urology 96 : 15-21, 2016
- 20) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. Urol Clin North Am 37 : 421-434, 2010
- 21) Chauv A, Caballero C, Soares F, et al : The prognostic index : a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 33 : 1049-1057, 2009
- 22) Sun M, Djajadiningrat RS, Alnajjar HM, et al : Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int 116 : 734-743, 2015
- 23) Cubilla AL : The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol 27 : 169-177, 2009
- 24) Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al : Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol 32 : 974-979, 2008
- 25) Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V : Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol 4 : 140-146, 2007

② 陰茎癌の局所診断 (画像診断)

陰茎癌の局所深達度診断 (T 分類) は, UICC TNM 分類 第8版で大きく変更されている。特に UICC TNM 分類 第7版では陰茎あるいは尿道海綿体浸潤を T2, 尿道浸潤を T3 としていたが, UICC TNM 分類 第8版では, T2 は尿道海綿体浸潤のあるもの, T3 は陰茎海綿体浸潤のあるものへと変更され, 尿道浸潤は T2/T3 の分類には影響しなくなった。稀少癌である陰茎癌では, 画像による局所深達度診断のまとまった報告は少なく, 本稿で引用した文献は, UICC TNM 分類 第7版の分類に基づいた報告である。UICC TNM 分類 第8版に基づく画像診断の報告はないが, 陰茎海綿体浸潤について検討しているものがあり, これを参考とした。

視診, 触診による臨床的な局所深達度診断に加えて, 陰茎海綿体あるいは他臓器浸潤の評価に画像診断が用いられ, 限られた症例数ではあるが MRI および超音波による報告がある。

Bozzini らの検討では, ドプラも含めた超音波 (10MHz を使用) の陰茎海綿体浸潤の正診率は 96.5% (193/200), 感度 96.9% (63/65), 特異度 96.2% (130/135), 陽性的中率 92.6% (63/68), 陰性的中率 98.4% (130/132) であったのに対し, MRI (T1 強調画像, T2 強調画像, ダイナミック造影) による陰茎海綿体浸潤の正診率は 90.5% (181/200), 感度 73.8% (48/65), 特異度 98.5% (133/135), 陽性的中率 96.0% (48/50), 陰性的中率 88.6% (133/150) と報告され, 感度は超音波が有意に高いと報告している¹⁾。この報告は非常に高い正診率を示しているが, プロスタグランジン E1 の陰茎海綿体局所注射による人工的勃起における検討である。

Hanchanale らの報告でも, MRI (T1 強調画像, T2 強調画像, ダイナミック造影) による陰茎海綿体浸潤の正診率は 76.0% (76/100), 感度 82.1% (23/28), 特異度

73.6% (53/72), 陽性的中率 54.8% (23/42), 陰性的中率 91.4% (53/58) と報告しているが²⁾, この 100 例のうち, 疼痛が強いあるいは虚血性心疾患があるためプロスタグランジン E1 の陰茎海綿体局所注射を行えなかった 44 例と, 行った 56 例との比較で, 陰茎海綿体浸潤の感度と特異度はそれぞれ, 人工的勃起下で MRI を行った群は 93%, 76%, 人工的勃起を行えなかった群は 69%, 72%であったと報告しており, プロスタグランジン E1 陰茎海綿体局所注射により画像診断の正診率が高まることが期待されている。しかしプロスタグランジン E1 陰茎海綿体局所注射は, 患者にとっては不快な手技であり, また禁忌もあるため容易に行うことができる手技とは言いがたい。

形態診断ではなく機能画像により局所の悪性度を評価して, 局所深達度との関係を検討した報告もある。1.5 テスラ MRI の拡散強調画像にて, pT 期が高い病変ほど ADC 値が低い傾向にあることが報告されているが, 一定の閾値で深達度診断ができるほどの精度はない³⁾。

以上から, 超音波は, 局所深達度診断, 陰茎海綿体浸潤の評価において高い診断能を有しており, MRI は超音波よりは感度でやや劣るものの陰茎海綿体浸潤を診断できる。可能であればプロスタグランジン E1 の陰茎海綿体局所注射による人工的勃起を用いた方がより高い診断能が期待できる。MRI は T1 強調画像, T2 強調画像, ダイナミック造影を主体とし, 機能画像である拡散強調画像を加えた検査による評価が望ましいが, いまだ確立したプロトコールは存在しない。CT は MRI に比して組織コントラスト分解能が低いため深達度診断の有用性は乏しい。

参考文献.....

- 1) Bozzini G, Provenzano M, Romero Otero J, et al : Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients : Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology* 90 : 131-135, 2016
- 2) Hanchanale V, Yeo L, Subedi N, et al : The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int* 117 : 439-443, 2016
- 3) Barua SK, Kaman PK, Baruah SJ, et al : Role of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWMRI) in Assessment of Primary Penile Tumor Characteristics and Its Correlations With Inguinal Lymph Node Metastasis : A Prospective Study. *World J Oncol* 9 : 145-150, 2018

CQ1 陰茎部分切除，陰茎全摘除術，放射線治療を実施する前の陰茎癌患者に陰茎腫瘍生検は推奨されるか？

- ・陰茎癌を疑う症例には，局所治療実施前に腫瘍生検を行うことを推奨する。
- ・生検は，十分な大きさと深さを有する組織を採取することが重要である。
- ・生検により悪性腫瘍か否かの診断は可能である。しかし，生検のみで組織学的異型度，サブタイプ，腫瘍の深達度，脈管浸潤（lymphovascular invasion：LVI）の有無，神経周囲浸潤の有無を正しく診断するには限界がある。

推奨グレード：C1

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：弱いエビデンス

解説

陰茎癌は外性器に発生するため多くの場合，肉眼的に腫瘍として認識できる。しかし，包皮に覆われた部位に発生した腫瘍や小さな腫瘍，低異型度の腫瘍の場合，肉眼的な診断が困難な場合がある。特に前癌病変，上皮内癌，良性皮膚疾患と鑑別するためには組織生検が必要である¹⁻⁷⁾。生検方法にはパンチ生検（punch biopsy），切開生検（incisional biopsy），切除生検（excisional biopsy）があり¹⁻⁵⁾，腫瘍の状態によって使い分ける必要がある。いずれの生検方法を用いる場合であっても十分な大きさと深さを有した組織の採取が重要である^{1, 3-7)}。

Velazquezら³⁾は57例の陰茎癌（扁平上皮癌）症例に生検と手術標本とで病理診断結果を比較した。生検で癌の診断は96%で可能であったが，3.5%の高分化型扁平上皮癌を癌と診断できなかった。生検では91%が深達度を正しく診断できず，脈管侵襲の有無は89%が正しく診断できなかった。生検では30%の症例が組織学的異型度とサブタイプが手術標本の組織診断と一致しなかった。また，生検標本では粘膜固有層より深部の組織の確認は困難であったと報告している³⁾。この結果から，生検だけでは病理学的に重要な予後規定因子を誤って診断する可能性があるため，陰茎切断術等の手術標本で正確に診断する必要がある。Heynsら⁵⁾，Barocasら⁶⁾も治療開始前の陰茎腫瘍生検の必要性を述べるとともに，生検の限界も指摘している。Velazquezら³⁾の報告から考えると生検のみで臨床的・病理学的T stageを診断することは不十分である。組織学的異型度，深達度，脈管侵襲，神経周囲浸潤の有無は陰茎癌のリスク分類（Ⅲ-4-②参照）に必要で，リンパ節郭清の適応など治療方針や予後へ大きく影響する⁷⁻¹³⁾。適切な治療方針の決定には様々な病理学的因子を考慮して行うべきであるが，生検のみで病期診断を行うと過小評価する可能性が高い³⁾。

陰茎腫瘍生検を行う際，腫瘍周囲の正常組織を含めた十分な大きさと深さを有する

組織の採取が重要であるが^{1, 3, 5, 6)}、外来診療で必要十分な生検をするには出血、麻酔の問題や患者の状態によっては実施困難な場面も想定される。生検で96%の症例で癌と診断可能であることから⁸⁾、癌か否かを診断する事を目的として生検を行うことは重要である。ただし、生検のみでは組織学的異型度、尿管侵襲の有無、腫瘍の深達度、神経周囲浸潤の有無など、治療方針の決定や予後を予測するうえで不十分である可能性を認識しておく必要がある³⁾。特に放射線治療を行う場合は、生検による組織診断の限界を認識した上で治療方針を決定することが肝要である³⁾。

陰茎腫瘍に対しては、局所の外科的治療を行う前に腫瘍生検を行い、癌か否かの診断を行う。その後、陰茎切断術等の腫瘍の状態に応じた腫瘍切除術を行い、永久組織標本による病理診断を元にリスク分類（組織学的異型度、サブタイプ、腫瘍深達度、LVIの有無、神経周囲浸潤の有無の確認）を行う。このリスク分類を元にその後の治療方針（リンパ節郭清の適応等）を決定することを推奨する^{1, 4~6, 9, 10, 13)}。

参考文献.....

- 1) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 2) Hakenberg OW, Drager DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Junemann KP, Protzel C : The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. Dtsch Arztebl Int 115 : 646-652, 2018
- 3) Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL : Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol 12 : 139-146, 2004
- 4) NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline). Penile cancer, Version 2, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf. Accessed October 11, 2020
- 5) Heyns CF, Mendoza-Valdes A, Pompeo AC : Diagnosis and staging of penile cancer. Urology 76 (2 Suppl 1) : S15-23, 2010
- 6) Barocas DA, Chang SS : Penile cancer : clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am 37 : 343-352, 2010
- 7) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. Urology 96 : 15-21, 2016
- 8) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. Urol Clin North Am 37 : 421-434, 2010
- 9) Chaux A, Caballero C, Soares F, et al : The prognostic index : a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 33 : 1049-1057, 2009
- 10) Sun M, Djajadiningrat RS, Alnajjar HM, et al : Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int 116 : 734-743, 2015
- 11) Cubilla AL : The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol 27 : 169-177, 2009
- 12) Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al : Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol 32 : 974-979, 2008
- 13) Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V : Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol 4 : 140-146, 2007

2 領域リンパ節診断

① 陰茎癌の領域リンパ節診断（組織診断）

1. 鼠径リンパ節の解剖について

本稿ではリンパ節転移の診断に関する知見を述べる。TNM 分類は、AJCC TNM 分類第 8 版¹⁾が最新であるが、本文中に記載した TNM 分類は引用した文献に使用された TNM 分類に準ずる。

陰茎癌の所属リンパ節は鼠径リンパ節であり解剖学的には浅鼠径リンパ節と深鼠径リンパ節に分類される。浅鼠径リンパ節は Scarpa 三角（大腿三角）内、皮下筋膜と大腿筋膜（fascia late）の間に存在しその数はおよそ 8～25 個、深鼠径リンパ節は大伏在静脈が通過する卵円孔周辺の fascia lata 深層に存在しその数は 3～5 個とされる²⁾。陰茎のリンパ管は交差性であり、陰茎癌患者の 81% は陰茎から左右両側の鼠径部にリンパが流入するとされる^{3, 4)}。よって腫瘍が存在する側のリンパ節のみに転移が生じるというわけではない。

Daseler によれば浅鼠径リンパ節は 5 つの領域に分けられる（**図 1**）⁵⁾。最初に陰茎からのリンパ流入はセンチネルリンパ節（sentinel lymph node：SLN）を経由して深部リンパ節から骨盤内へ流入する^{6, 7)}。

2. リンパ節が腫大していない症例に対する転移診断について

陰茎癌の 50～60% は鼠径部に外見上リンパ節腫大がない cN0 症例である^{8～10)}。しかし cN0 症例でも微小転移（micrometastasis）が 20～25% 程度存在するとされ¹¹⁾ 転移探索、転移があれば鼠径リンパ節郭清（inguinal lymph node dissection：ILND^{*3)}）を行う必要がある。リンパ節転移が出現した時点で ILND を行う（delayed ILND）という考えもあるが初期治療の時点で ILND を行った患者の 5 年生存率が 57～88% であったのに対し delayed ILND を施行した患者では 8～38% であったと Singh らレビューの中で報告している¹²⁾。また、陰茎癌患者 1,919 名のデータベースを用いた調査でも早期の ILND は全生存期間を有意に改善するという結果が得られており（ハザード比 0.67, 95% CI 0.52～0.87, p=0.003）¹³⁾、治療開始時に触診上リンパ節腫大はなくともリンパ節転移の有無について確認する必要がある。

※ 3 本ガイドラインで、ILND という記載は、radical ILND あるいは standard ILND と同義のものとして使用している。

一方、ILND は合併症の発生率が高率である¹⁴⁾。Stuiver らは 163 名の陰茎癌患者に 237 ILND を施行した結果、1 つ以上の合併症が 58% に生じ、そのうち 10% は重篤な合併症であったと報告している¹⁵⁾。それゆえ全例の ILND は現実的ではなく、鼠径リンパ節転移の有無を検索し、転移を有する症例あるいはリンパ節転移を有する確率の高い症例に ILND を施行する必要がある。検索方法としては MR, PET/CT,

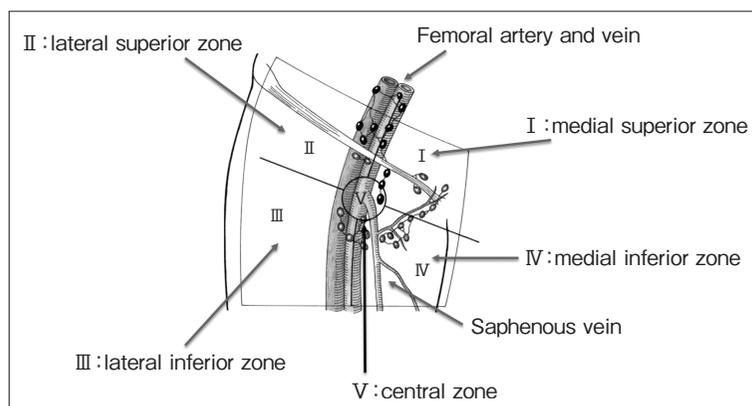


図1 鼠径リンパ節の解剖（文献25より引用改変）

SPECT, リンパ管シンチといった画像診断や合併症発生率の低い外科的診断手技として海外ではセンチネルリンパ節の生検（sentinel lymph node biopsy : SNB）と範囲を縮小したILND（limited ILND）が行われている。画像診断に関する詳細は別項で述べることにするが、現状ではこれら侵襲性が低く合併症発生率の低い外科的診断手技を用いて検査を行い、術中迅速病理診断で転移を認めた症例にILNDを施行する、という手順が標準的である。合併症発生率の低い外科的診断手技のうち本稿ではSNBとlimited ILNDについて述べる。

3. センチネルリンパ節生検について

SLNは陰茎からのリンパ管が鼠径で最初に流入するリンパ節で、このリンパ節の転移の有無により郭清の是非が決定する。以前は解剖学的位置を根拠にSLNの生検が行われていたが症例によってその位置は異なり生検時には転移なく経過観察中に転移が出現する偽陰性率（false negative rate : FNR）が15～25%と高値であった¹⁶⁾ため現在ではほとんど行われていない。

近年欧米では、^{99m}Tc-nanocolloidを腫瘍周囲の皮膚に注射し、術中に検出プローブを用いてSLNを生検するdynamic sentinel node biopsy (DSNB)が用いられている。同時に腫瘍に色素を注入し生検時に肉眼でも確認することで検出率はさらに改善するとされる¹⁷⁾。通常は青い色素（海外の文献ではBlue dyeと呼ばれる、本邦ではインジゴカルミンあるいはパテントブルーなど）を注入して行うのが一般的であるが、近年ではインドシアニングリーン（ICG）を用いたリンパ節探索により検出率が上昇したという報告もある¹⁸⁾。DSNBの成績についてはいくつかのシステマティックレビュー、大規模な臨床研究などがみられるが概ね感度は良好で77～92%、特異度も91～100%であり^{17, 19～21)}、合併症の発生率も数%程度であった^{22～24)}。FNRは概ね5～8%程度である^{21～24)}が15～22%という報告もある^{14, 25)}。この差については経験症例数に依存するところが大きくProtzelらは年に20件以上DSNBを行っている施設で行われるべきであると述べている^{25, 26)}。

表1 DSNB, modified ILND, ILND の合併症発生率（文献 14, 15, 21～24, 30 より引用）

	DSNB	limited ILND	ILND
皮膚壊死など (%)	0～13	0～4.5	7.5～61
感染 (%)	2.6～13	0～14.2	7.5～14.2
DVT (%)	0	0	0～12.1
Seroma (%)	1.3	12.1～26.3	5～13.8
リンパ嚢腫 (%)	1.7～21.7	0～30	2.5～5.2
浮腫 (%)	1.1～1.7	3～20	14.2～22.4
Minor complication (%)	6.6～39	6.8～36.8	45～54
Major complication (%)	0～1.3	0～14	5～37.5

しかし、Neto らは自験例における DSNB のリンパ節転移検出感度が 77.1% に対し ILND では 87%, FNR は 3.1% であり ILND の成績を凌駕できないため FNR を低下させるための試みが必要であると述べている²⁰⁾。近年はエコーガイド下に視認できるリンパ節の吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNAC) と DSNB を組み合わせる方法が試みられている。Leijte らは DSNB を導入した 1994～2004 年までの陰茎癌患者 92 症例 (A 群) と DSNB 前に FNAC を導入した 2004 年以降の 58 症例 (B 群) を比較した。Micrometastasis の検出率は A 群 / B 群で 23.8% / 40%, FNR は A 群 / B 群で 10.2% / 4.8% であったと報告しており²⁷⁾、FNAC と DSNB を組み合わせることで FNR を低下させられたと報告した。このほか免疫染色も感度向上に貢献している可能性が示唆されている²²⁾。

4. Limited ILND について

一般的な ILND (radical あるいは standard ILND) や郭清範囲についてはリンパ節郭清の項 (IV-2-①) に説明を譲るが、ILND の合併症の頻度は高く^{14, 15, 22)} (表 1), 診断目的のための全例施行は適さないと考える。郭清範囲を縮小することで合併症の発生率を低下させた limited ILND も病理診断のオプションとして施行されている。Tsaor らは 29 名の陰茎癌患者の 57 鼠径に limited ILND を施行し、平均 8.1 個のリンパ節を切除し合併症発生率は 54.4% であったものの半数は minor complication であったと報告している²⁸⁾。limited ILND には表在性のリンパ節のみ郭清を行う superficial ILND と深部リンパ節まで郭清を行うが郭清範囲を縮小した modified ILND があげられる²⁹⁾。術式の詳細は手術の項 (IV-2-①) に譲るが limited ILND のメリットとして major complication 0～14%, minor complication 6.8～36.8% と低率 (表 1), DSNB と比べて高度な技術やデバイスが不要, センチネルリンパ節の存在部位を広範囲に切除可能³⁰⁾, などがあり, 病理検索手段として有用であるという意見もある。FNR は今のところ症例数が少ないものの modified ILND についてはデータがあり 5 つの研究を総合すると 16% (25 例中 4 例) であった²⁵⁾。superficial ILND については modified ILND に比べてデータは少ないが Spiess らは DSNB の有効性を

表2 T, Grade 別に見た鼠径リンパ節転移発生率 (%)

	Patients (n)	Ta,T1	T2	T3	T4	G1	G2	G3
Ornellas ⁴⁷⁾ 1994 (UICC TNM 第3版)	350	18	46	64	50	—	—	—
Horenblas ⁴⁸⁾ 1993 (UICC TNM 第3版)	102	14		52		29	46	82
Narayana ⁴⁹⁾ 1982 (Jackson 分類)	117	10		56		—	—	—
Solsona ⁵⁰⁾ 1992 (TNM 第4版)	66	4	64		—	19	65	85
Lopes ⁵¹⁾ 1996 (UICC TNM 第3版)	145	50	55	53	29	47.5	64	67
Ficarra ⁹⁾ 2005 (UICC TNM 第3版)	175	11	20	64		9	29	
Naumann ⁵²⁾ 2008 (UICC TNM 第6版)	20	50	—	—	—	—	50	—

評価するため 31 例の患者に DSNB と同時に superficial ILND を施行し 9 例でリンパ節転移を発見している。この 9 例のうち 4 例は DSNB でリンパ節転移を発見できなかった症例であった³¹⁾。両者の優劣を論じた報告はないが、その報告数・症例数の差から現在では modified ILND が limited ILND を代表する術式とされている。

5. cN0 症例の鼠径リンパ節病理検索指針

cN0 陰茎癌における鼠径リンパ節の転移発生率は原発腫瘍の深達度や腫瘍異型度に依存する。Protzel らはレビューの中で 90 年代～2000 年代初頭の 7 つの研究における原発腫瘍の深達度と腫瘍異型度ごとの鼠径リンパ節転移発生率をまとめている。その中で Grade 1 の腫瘍での転移発生率が 0～47.5%であったのに対し Grade 3 では 67～85%であることから腫瘍異型度とリンパ節転移には強い相関があると述べている (表2)²⁵⁾。Graafland らは 342 例の cN0 症例の腫瘍深達度、腫瘍異型度、脈管浸潤 (lymphovascular invasion : LVI) の有無を調べた上で DSNB と FNAC を行い不顕性転移 (occult metastasis) の因子を調査したところ、多変量解析で腫瘍異型度 (オッズ比 3.3) と LVI の有無 (オッズ比 2.2) が独立因子であったと報告している³²⁾。同様に Zhu らは米国 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) のデータベース内の患者 1,263 名を利用した研究で T1 (AJCC TNM 分類第 7 版) 患者において LVI 陽性 (T1b) 患者は陰性 (T1a) 患者と比べリンパ節転移の可能性が 2.23 倍高かったと述べている³³⁾。

これらの知見を踏まえ、原発巣の病理所見からリスク分類を行い、鼠径リンパ節の転移確率を提示する報告がなされた (表3)^{11, 22, 30)}。Chaux らは上記 3 つのリスク分類を総合し各リスクの鼠径リンパ節転移確率を低リスク (low risk) 0～8%, 中リスク (intermediate risk) 20～33%, 高リスク (high risk) 64～83%とした³⁴⁾。

リスク別のリンパ節転移発生率をもとに海外のレビューならびにガイドラインは鼠

表3 EAU, ICUD, Diorio らの cNO 症例 risk 分類と鼠径リンパ節転移発生率と治療方針

Risk Group	Low	Intermediate	High
EAU Criteria (Seventh edition TNM staging system)	Tis/Ta/T1G1 ($< 16\%$)	T1G2 ($> 17\%$)	G3 or T ≥ 2 (68 ~ 73%)
ICUD Criteria (Seventh edition TNM staging system)	Tis/Ta/T1G1 and No LVI ($< 10\%$)	T1G2 or T2G1-2 and No LVI (10 ~ 50%)	G3 or LVI (+) or T ≥ 2 ($> 50\%$)
Diorio's Criteria (Seventh edition TNM staging system)	pTis/Ta/T1a		pT1b, pT2-4
Management	Surveillance	modified ILND or DSNB	modified ILND/DSNB/ ILND

() 内の数字はリンパ節転移出現率

径リンパ節に対する治療指針を提示している。それによると低リスク群に関してはほぼ一様に経過観察 (surveillance) を推奨している^{22, 30, 35)}。

中リスク群は経過観察, modified ILND, DSNB と意見が分かれ^{30, 35)}, 高リスク群は modified ILND/DSNB から ILND まで推奨するものもある (表3)^{14, 30, 35, 36)}。

EAU ガイドライン 2018 年版では中リスク (T1G2) 以上の患者については侵襲を伴う検査が必要としており modified ILND または DSNB が推奨されている³⁷⁾。Hughes らは中リスクの陰茎癌患者 105 例に対し, 10 例に ILND, 64 例に DSNB, 31 例経過観察の方針としたところ, 合わせて 9 例で転移が発見され, この結果と ILND の合併症のリスクを踏まえ中リスクの患者には DSNB を推奨している³⁸⁾。一方 NCCN ガイドライン 2021 年版は上記の Diorio らの分類を利用しており¹¹⁾, 低リスク群 (pTis/Ta/T1a) には経過観察が, 高リスク群 (pT1b, pT2-4) の場合は modified ILND/DSNB/ILND が推奨されている³⁹⁾。いずれのガイドラインでも modified ILND/DSNB による術中迅速病理診断でリンパ節転移を認めた場合には ILND が推奨される。

6. 鼠径リンパ節を触知する症例の病理検索 (IV -2- ①, CQ4 参照)

陰茎癌の場合, 鼠径リンパ節転移があったとしても郭清術により予後の改善が期待できる。Correa らは米国の National cancer database より M0 T1b-4, N0/Nx-1 (AJCC TNM 分類第 7 版), 陰茎癌 2,224 名の患者を抽出し予後の調査を行ったが, ILND は全生存率 (overall survival: OS) の改善に貢献している (ハザード比: 0.79, 95% CI: 0.74 ~ 0.84, $P < 0.001$)⁴⁰⁾ と報告している。そのため cN+ 症例では積極的に ILND を行うべきだが, ILND は合併症の発生率が非常に高い手術^{11, 14, 15, 22)} であり不要の手術は回避すべきである。

陰茎癌の場合, 局所の感染・炎症により鼠径リンパ節が腫大することがあるため触知できるリンパ節がすべて転移というわけではない。近年の報告では触知できるリンパ節を有する症例のうち 30 ~ 50% は感染による腫大と考えられている^{11, 25)}。そのためリンパ節の腫大が癌の転移によるのか否かを鑑別する必要がある。

以前は治療を行う前に4～6週間の抗菌薬投与が推奨されていたが¹⁴⁾、腫大したリンパ節に転移が存在する場合、投与期間中に癌が進行する可能性がある。転移か否かを確定させるためには画像診断か外科的診断が必要である。ここでは画像診断については別項(IV-2-②)に譲る。Saisornらは触知できかつ可動性のある鼠径リンパ節腫大を有する陰茎癌患者16名にエコーガイド下にFNACを行いその有用性を検討し、16名25鼠径のリンパ節に対しFNACを行ったのちILNDを行ったところリンパ節転移発見に関してFNACの感度は93%、特異度は91%と良好な結果であった⁴¹⁾。その他の報告でもFNACの感度は34～100%、特異度は91～100%、偽陰性率は20～30%であり¹⁴⁾、現在ではFNACにより診断を早期につける方法が支持され^{11, 25)}、抗菌薬の使用は感染を併発している症例に限定されている⁴²⁾。なおHeynsらはがんの播種予防のため、FNACを行った穿刺部の皮膚や皮下組織もILND時には一緒に切除することを勧めている¹⁴⁾。多くのガイドラインではFNACでリンパ節転移陽性であった場合、ILNDを行い転移巣の除去と病理診断を確定させる。陰性の場合にはFNACを繰り返すか腫大したリンパ節の生検を行い病理診断の確定に努め⁴¹⁾、陽性の場合にはILND、陰性の場合には注意深い経過観察としている^{35, 37, 39)}。ただしNCCNガイドラインでは原発巣がT1以上、高異型度、LVIあり、腫瘍細胞の50%以上が低分化の場合にはILNDの遅延回避のためFNACを省略して良いとしている³⁹⁾。またエコーではみられなかった他のリンパ節に転移がないか確認する目的でFNACなしでmodified ILNDを行い病理検索を進める方法を提示している報告もある^{11, 25)}。

7. 鼠径リンパ節転移から見る骨盤リンパ節転移の可能性について (IV-2-①, CQ5 参照)

陰茎癌のリンパ行性転移は陰茎から鼠径リンパ節を経て骨盤へ広がる。骨盤リンパ節は容易に生検ができないため画像による検索を行うか鼠径リンパ節の転移状況から推測することが多い。

画像による診断ではZhuらが73名のILNDを行った患者の骨盤内CTを撮影し、転移の有無を評価している。16例で骨盤リンパ節転移を認めたが、CTの感度は37.5%、特異度は100%であり、CT単独では骨盤リンパ節転移を判定することは難しいと述べている⁴³⁾。一方でGraaflandらは鼠径リンパ節転移を有する18例の患者にPET/CTを施行し、骨盤リンパ節転移診断の感度91%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率94%と良好な結果を報告しており、PETの有用性を示唆している⁴⁴⁾。

また、鼠径リンパ節の状況から骨盤リンパ節転移の有無を推測する研究であるがLughezzaniらはILND、PLNDを行った142症例の検討でpN0-1症例では骨盤リンパ節転移は5%未満であるのに対し、転移陽性鼠径リンパ節が2個(pN2: TNM分類第7版)以上の症例では、骨盤リンパ節転移は23%、3個以上または節外進展(extranodal extension: ENE)陽性の場合、骨盤リンパ節転移は56%に存在したと報告し、加えて骨盤リンパ節転移陽性となる因子として鼠径リンパ節ENE、転移リ

ンパ節数が3個以上、転移リンパ節径30mm以上が独立した因子であるとした⁴⁵⁾。同様にENEや鼠径リンパ節転移の個数が骨盤リンパ節転移の予測因子であると述べている論文は多数あり^{44, 46)}、まず鼠径リンパ節の病理診断を確実に行うことが重要であると考ええる。

参考文献

- 1) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al : AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. SPRINGER-VERLAG 2017
- 2) Hudson CN, Shulver H, Lowe DC : The surgery of "inguino-femoral" lymph nodes : is it adequate or excessive? Int J Gynecol Cancer 14 : 841-845, 2004
- 3) Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE : Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol 163 : 100-104, 2000
- 4) Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al : Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma : evaluation of 10 years experience. Eur Urol 47 : 601-606, discussion 606, 2005
- 5) Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF : Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands : a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynecol Obstet 87 : 679-694, 1948
- 6) Omorphos S, Saad Z, Kirkham A, et al : Zonal mapping of sentinel lymph nodes in penile cancer patients using fused SPECT/CT imaging and lymphoscintigraphy. Urol Oncol 36 : 530. e1-530. e6, 2018
- 7) Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S : Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT : implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol 54 : 885-892, 2008
- 8) Winters BR, Mossanen M, Holt SK, Lin DW, Wright JL : Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients with Penile Carcinoma : A National Cancer Database Analysis. Urology 96 : 29-34, 2016
- 9) Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al : Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis : Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base. Cancer 103 : 2507-2516, 2005
- 10) Hakenberg OW, Wirth MP : Issues in the treatment of penile carcinoma : a short review. Urol Int 62 : 229-233, 1999
- 11) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. UROLOGY 96 : 15-21, 2016
- 12) Singh I, Khaitan A : Current trends in the management of carcinoma penis—a review. Int Urol Nephrol 35 : 215-225, 2003
- 13) Chipollini J, Tang DH, Sharma P, Baumgarten AS, Spiess PE : Patterns of Regional Lymphadenectomy for Clinically Node-negative Patients With Penile Carcinoma : Analysis From the National Cancer Database From 1998 to 2012. Clin Genitourin Cancer 15 : 670-677, 2017
- 14) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the Lymph Nodes in Penile Cancer. UROLOGY 76 (Suppl 2A) : S43-S57, 2010
- 15) Stuijver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S : Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer : a historical cohort study and risk-factor analysis. Eur Urol 64 : 486-492, 2013
- 16) Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al : Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma : The M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol 154 : 1999-2003, 1995
- 17) Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S : Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma : systematic review and meta-analysis of the literature. J Urol 187 : 25-31, 2012

- 18) Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, et al : A hybrid radioactive and fluorescent tracer for sentinel node biopsy in penile carcinoma as a potential replacement for blue dye. *Eur Urol* 65 : 600-609, 2014
- 19) Zou ZJ, Liu ZH, Tang LY, et al : Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node : an updated systematic review and metaanalysis *Int Urol Nephrol* 48 : 2001-2013, 2016
- 20) Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, et al : Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer : a systematic review and cumulative analysis of the literature. *Ann Surg Oncol* 18 : 2026-2034, 2011
- 21) Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, et al : Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis : a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol* 63 : 657-663, 2013
- 22) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy *Urol Clin N Am* 37 : 421-434, 2010
- 23) Yeung LL, Brandes SB : Dynamic sentinel lymph node biopsy as the new paradigm for the management of penile cancer. *Urol Oncol* 31 : 693-696, 2013
- 24) Horenblas S : Sentinel lymph node biopsy in penile carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 29 : 90-95, 2012
- 25) Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW : Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. *European urology* 55 : 1075-1088, 2009
- 26) Ficarra V, Galfano A : Should the dynamic sentinel node biopsy (DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma ? *Eur Urol* 52 : 17-9, discussion 20-1, 2007
- 27) Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S : Reliability and Safety of Current Dynamic Sentinel Node Biopsy for Penile Carcinoma. *European urology* 52 : 170-177, 2007
- 28) Tsaour I, Biegel C, Gust K, et al : Feasibility, complications and oncologic results of a limited inguinal lymph node dissection in the management of penile cancer. *Int Braz J Urol* 41 : 486-495, 2015
- 29) Catalona WJ : Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins : technique and preliminary results. *J Urol* 140 : 306-310, 1988
- 30) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines on Penile Cancer : 2014 Update. *EUROPEAN UROLOGY* 67 : 142-150, 2015
- 31) Spiess PE, Izawa JI, Bassett R, et al : Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile cancer : results with pathological correlation. *J Urol* 177 : 2157-2161, 2007
- 32) Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al : Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high risk EAU subgroup : a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 58 : 742-747, 2010
- 33) Zhu Y, Gu WJ, Xiao WJ, et al : Important Therapeutic Considerations in T1b Penile Cancer : Prognostic Significance and Adherence to Treatment Guidelines. *Ann Surg Oncol* 26 : 685-691, 2019
- 34) Chaux A, Cubilla AL : Stratification systems as prognostic tools for defining risk of lymph node metastasis in penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 29 : 83-89, 2012
- 35) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6) : vi115-vi124, 2013
- 36) Wei Z, Yu Z, Li H, et al : The appropriate number of negative lymph nodes dissection for nonmetastatic penile cancer. *Andrologia* 51 : e13154, 2019
- 37) Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines on Penile Cancer 2018. *Eur Association of Urology*, 2018

- 38) Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, et al : Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer : a two-centre experience. *Eur Urol* 57 : 688-692, 2010
- 39) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2018 version 1
- 40) Correa AF, Handorf E, Joshi SS, et al : Differences in Survival Associated with Performance of Lymph Node Dissection in Patients with Invasive Penile Cancer : Results from the National Cancer Database. *J Urol* 199 : 1238-1244, 2018
- 41) Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM : Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU International* 97 : 1225-1228, 2006
- 42) Sharp DS, Angermeier KW : Surgery of penile and urethral carcinoma. In : Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, et al, eds. *Campbell- Walsh Urology* (ed 9). Philadelphia : Saunders, pp.993-1022, 2007
- 43) Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY : Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients : a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie* 31 : 37-41, 2008
- 44) Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S : Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 56 : 339-345, 2009
- 45) Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al : The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma : A Single Institution Experience. *J Urol* 191 : 977-982, 2014
- 46) Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Horenblas S : Prophylactic pelvic lymph node dissection in patients with penile cancer. *J Urol* 193 : 1976-1980, 2015
- 47) Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR : Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis : retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151 : 1244-1249, 1994
- 48) Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW : Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 149 : 492-497, 1993
- 49) Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW, Culp DA : Carcinoma of the penis : analysis of 219 cases. *Cancer* 49 : 2185-2191, 1982
- 50) Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al : Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 22 : 115-118, 1992
- 51) Lopes A, Hidalgo GS, Kowallski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP : Prognostic factors in carcinoma of the penis : multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 156 : 1637-1642, 1996
- 52) Naumann CM, Alkatout I, Al-Najar A, et al : Lymph-node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 102 : 1102-1106, 2008

② 陰茎癌の領域リンパ節診断（画像診断）

1. はじめに

リンパ節転移は陰茎癌患者における最も重要な予後因子の一つである。非触知のリンパ節転移病巣の切除は生存率を改善することが示されており、これは正確な領域リンパ節（鼠径リンパ節、骨盤リンパ節）の病期分類の重要性を示唆している^{1, 2)}。

陰茎癌のリンパ節転移の診断は、まず身体診察（触診）において鼠径部の腫大したリンパ節を検出することが基本となる。リンパ節転移の診断における画像診断の臨床

応用は触知可能な腫大したリンパ節がある患者と非触知鼠径リンパ節の患者に分けて考える必要がある。

2. 腫大した鼠径リンパ節を触知しない場合

鼠径部に触知するリンパ節がない場合の微小転移（micrometastasis）の確率は、約25%である^{3~5}。超音波、CT、MRIは、腫大したリンパ節を触知しない鼠径部の病期診断に有用ではないが、触診の信用性の低い肥満の患者に使用される。

- ・高分解能超音波は腫大したリンパ節を検出することができる。縦横比とリンパ節門（の脂肪沈着）の欠如は、比較的特異性の高い所見である^{6~8}。
- ・CTまたはMRIは微小転移を確実に検出することができない^{7, 9~12}。
- ・¹⁸FDG-PET/CTは10mm未満のリンパ節転移を検出できない^{8, 13~16}。
- ・Ultrasmall particles of iron oxide（USPIO）造影MRIの微小転移に対する有用性が報告されているが、本邦では未承認の薬剤である¹⁷。

鼠径部のリンパ節が正常である患者は、原発巣の病理学的な因子（脈管浸潤（lymphovascular invasion：LVI）、T stage、腫瘍異型度）がリンパ節転移の予測因子であると報告されている^{18, 19}。リンパ節転移に対する中または高リスクの症例においては、リンパ節の侵襲的な病期診断（センチネルリンパ節生検を含む）が必要となる^{2, 12, 20}。

3. 触知可能な鼠径リンパ節

触知できる腫大リンパ節はリンパ節転移が強く疑われる。身体診察では、左右それぞれの触知可能なリンパ節の数とそれらの可動性の有無を注意深く観察する。CTまたはMRIによるサイズを用いたリンパ節転移の診断は特異性が低く^{7, 8, 21, 22}、また画像診断によって方針が変更されることはないため基本的には不要である。

触知可能な鼠径リンパ節を有する症例において、触知することが困難な部位のリンパ節転移の広がりを評価するために骨盤部のCTが使用される^{9, 20}。¹⁸FDG-PET/CTは触知可能な鼠径リンパ節を有する症例における転移リンパ節を診断するための高い検出感度（88～100%）と高い検出特異度（98～100%）を示す^{15, 16, 23}。

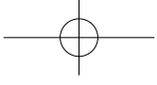
4. おわりに

以上をまとめると、鼠径リンパ節を触知しない場合は、中または高リスクの症例においてリンパ節の侵襲的な病期診断が施行される。腫大した鼠径リンパ節を触知した場合は、数やその特徴を評価し、さらに骨盤部CTまたは¹⁸FDG-PET/CTで骨盤を主体とする他の領域のリンパ節を評価し病期診断を行う。

参考文献

- 1) Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE : Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol

- 173 : 816-819, 2005
- 2) Suh CH, Baheti AD, Tirumani SH, et al : Multimodality imaging of penile cancer : what radiologists need to know. *Abdom Imaging* 40 : 424-435, 2015
 - 3) Stewart SB, Leder RA, Inman BA : Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am* 37 : 353-367, 2010
 - 4) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. *Eur Urol* 67 : 142-150, 2015
 - 5) Lucia MS, Miller GJ : Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 19 : 227-246, 1992
 - 6) Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R : Sonography : an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound* 36 : 212-217, 2008
 - 7) Kochhar R, Taylor B, Sangar V : Imaging in primary penile cancer : current status and future directions. *Eur Radiol* 20 : 36-47, 2010
 - 8) Hughes B, Leijte J, Shabbir M, Watkin N, Horenblas S : Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol* 27 : 197-203, 2009
 - 9) Singh AK, Saokar A, Hahn PF, Harisinghani MG : Imaging of penile neoplasms. *Radiographics* 25 : 1629-1638, 2005
 - 10) Horenblas S : Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1 : diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 88 : 467-472, 2001
 - 11) Horenblas S : Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2 : the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 88 : 473-483, 2001
 - 12) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the lymph nodes in penile cancer. *Urology* 76 : S43-57, 2010
 - 13) Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M : Functional imaging in penile cancer : PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol* 18 : 105-110, 2008
 - 14) Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S : Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 104 : 640-644, 2009
 - 15) Schlenker B, Scher B, Tiling R, et al : Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT : a prospective single-center study. *Urol Oncol* 30 : 55-59, 2012
 - 16) Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, Marconnet L, Bouchot O : Prospective evaluation of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 187 : 493-497, 2012
 - 17) Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS : Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 174 : 923-927, 2005
 - 18) Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, et al : Squamous cell carcinoma of the penis : predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. *Urol Oncol* 29 : 774-781, 2011
 - 19) Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al : Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup : a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 58 : 742-747, 2010
 - 20) Heyns CF, Mendoza-Valdés A, Pompeo AC : Diagnosis and staging of penile cancer. *Urology* 76 : S15-23, 2010
 - 21) Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S : A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 91 : 493-495, 2003

- 
- 
- 22) Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, Bargmann H, Heidenreich A, Engelmann U : Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Int* 62 : 238-44, 1999
- 23) Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S : Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 56 : 339-345, 2009

CQ2 触知不能な鼠径リンパ節を有する症例に対し 鼠径リンパ節生検（郭清）は推奨されるか？

- ・原発巣の病理所見より腫瘍を低リスク（low risk）、中リスク（intermediate risk）、高リスク（high risk）に分類する。
- ・低リスクと中リスク症例のうち脈管浸潤（lymphovascular invasion：LVI）陰性例には経過観察（surveillance）を行う。
- ・中リスク症例でLVI陽性またはLVIを精査しない場合、および高リスク症例に対しては鼠径リンパ節郭清変法（modified inguinal lymph node dissection：modified ILND）を行う。ただし、高リスク症例に対してはオプションとして標準的鼠径リンパ節郭清（ILND）も考慮する。

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：弱いエビデンス

- ・modified ILNDにおいて術中迅速病理診断でリンパ節転移が確認された場合にはILNDへ術式を変更する。

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：弱いエビデンス

解説

陰茎のリンパ管は浅鼠径リンパ節（大腿静脈と大伏在静脈分岐部付近に存在する）を経て深鼠径リンパ節、そして骨盤内へと流入する。陰茎のリンパ管は交差性があり左右両方のリンパ節へとリンパは流入する¹⁾。陰茎癌では50～60%の症例がcN0症例である²⁾がうち25%は微小転移（micrometastasis）を有するとされる¹⁾。しかしリンパ節郭清の標準的術式であるILNDは合併症の頻度が非常に高い（major complication 5～37.5%，minor complication 45～54%）³⁾。合併症発生率の高さを考えればILNDを鼠径リンパ節転移の有無の確認目的のみに全例に施行するのには現実的ではない。侵襲の低い鼠径部の外科的診断手技として、センチネルリンパ節（sentinel lymph node：SLN）の生検と郭清範囲を縮小し合併症の発生率を低下させたlimited ILNDがある。このいずれかを施行し術中迅速病理診断で転移が確認されればILNDに術式を切り替えるのが海外では主流である。

センチネルリンパ節は陰茎からのリンパ管が鼠径で最初に流入するリンパ節であり、このリンパ節に転移がなければその上流にあるリンパ節の転移可能性は極めて低いとされる。以前は解剖学的位置や色素注射によるリンパ節探索を行っていたが、近年では^{99m}Tc-nanocolloidとプローブを用いてアイソトープの蓄積したセンチネルリンパ節を生検するdynamic sentinel node biopsy（DSNB）が海外の主流となっている。DSNBの成績についてはいくつかのシステマティックレビュー、臨床研究などがみら

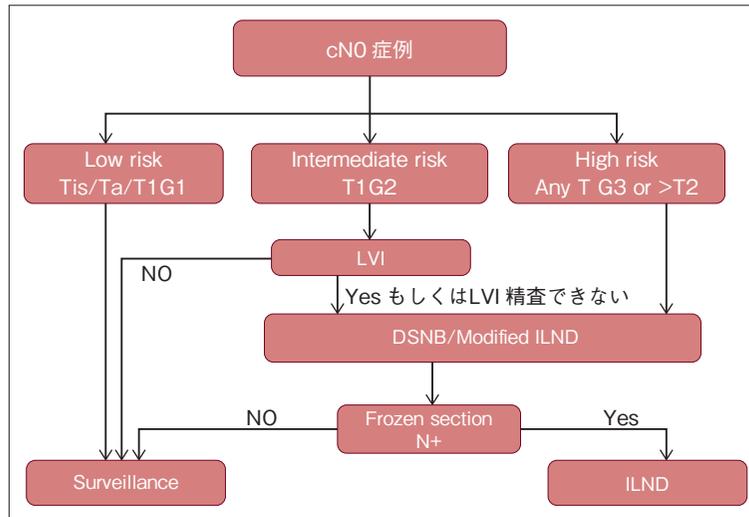


図 1 cN0 症例の鼠径部管理方針

れ、感度は 77～92%，特異度 91～100%，合併症の発生率は数%である^{3, 4)}。ただし本邦では保険収載されていない術式であるため実際に行うことは難しい。

海外の報告ではこの limited ILND には大腿筋膜 (fascia lata) の上方，表在性のリンパ節のみ郭清を行う superficial ILND と深部リンパ節まで郭清は行うが郭清範囲を縮小した modified ILND があげられる⁵⁾。偽陰性率 (false negative rate : FNR) は症例数が少ないものの modified ILND については 16% (25 例中 4 例) であった⁶⁾。superficial ILND に関するデータは少ないが Spiess らは DSNB の有効性を評価するため 31 例の患者に DSNB と同時に superficial ILND を施行し，9 例でリンパ節転移を発見している。この 9 例のうち 4 例は DSNB でリンパ節転移を発見できなかった症例であった⁷⁾。limited ILND は合併症発生率が低率，DSNB と比べて高度な技術やデバイスが不要，センチネルリンパ節の存在部位を広範囲に切除することが可能であること⁸⁾ がメリットとしてあげられ DSNB が施行できない現状では有効な手段であると思われる。ただし superficial ILND は感度・特異度・FNR といったデータが modified ILND に比べ乏しく，現状では modified ILND を推奨すべきであろう。

cN0 症例では以前から原発巣病理所見 (深達度と腫瘍異型度) から鼠径リンパ節の転移リスク分類が行われ，Tis/Ta/T1 かつ Grade1 の陰茎癌を低リスク，T1 Grade2 を中リスク，T1 Grade 3，もしくは Grade は問わず T2 以上を高リスクと分類するものが多い^{3, 9~11)}。また LVI を鼠径リンパ節転移の予測因子としてあげる報告もみられる¹²⁾。鼠径リンパ節転移発生リスクは Hegarty らによれば低リスクで 16% 未満，中リスクのうち LVI がいないものは 17%，中リスクの LVI を有する者と高リスク症例で 68～73% であった³⁾。

以上の知見と本邦で DSNB が施行できない現状を踏まえて低リスク (T1 以下 G1) 症例は経過観察¹³⁾，中リスク症例 (T1, G2) のうち LVI 陰性例は経過観察を推奨し，LVI 陽性例は modified ILND でリンパ節転移が確認された場合 ILND を推奨す

る^{3, 14)}のが現実的であろう。また病理検査ではLVIの精査が不十分な場合もあり、その際には中リスク症例に対してもmodified ILNDを施行することを推奨する。

高リスク（T2以上）症例も中リスク、LVI陽性例と同様、modified ILNDを施行するという意見^{3, 15)}もあるがWeiらはSurveillance, Epidemiology and End Results (SEER) データベースより得た693例の高リスク患者に対し多変量解析を行いILNDのみが癌特異生存率（cancer-specific survival : CSS）改善の因子であったと述べている（HR : 0.418, 95% CI : 0.209 ~ 0.836）¹⁶⁾。高リスク症例のリンパ節転移発生率は多くの報告で50%を上回っている^{3, 17)}ことを鑑み、通常のILNDも高リスク症例については治療オプションの1つとして考慮する必要がある。

参考文献

- 1) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. UROLOGY 96 : 15-21, 2016
- 2) Hakenberg OW, Wirth MP : Issues in the treatment of penile carcinoma : a short review. Urol Int 62 : 229-223, 1999
- 3) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy Urol Clin N Am 37 : 421-434, 2010
- 4) Yeung LL, Brandes SB : Dynamic sentinel lymph node biopsy as the new paradigm for the management of penile cancer. Urol Oncol 31 : 693-696, 2013
- 5) Horenblas S. Sentinel lymph node biopsy in penile carcinoma. Semin Diagn Pathol 29 : 90-95, 2012
- 6) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines on Penile Cancer : 2014 Update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 7) Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW : Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. European urology 55 : 1075-1088, 2009
- 8) Catalona WJ : Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins : technique and preliminary results. J Urol 140 : 306-310, 1988
- 9) Spiess PE, Izawa JI, Bassett R, et al : Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile cancer : results with pathological correlation. J Urol 177 : 2157-2161, 2007
- 10) Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S : Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 32 : 5-15, 1997
- 11) Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP : Prognostic factors in carcinoma of the penis : multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 156 : 1637-1642, 1996
- 12) Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C : Prospective validation of the association of local tumour stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 165 : 1506-1509, 2001
- 13) Chaux A, Cubilla AL : Stratification systems as prognostic tools for defining risk of lymph node metastasis in penile squamous cell carcinomas. Semin Diagn Pathol 29 : 83-89, 2012
- 14) Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, et al : Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer : a two-centre experience. Eur Urol 57 : 688-692, 2010
- 15) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the Lymph Nodes in Penile Cancer. UROLOGY 76 (Suppl 2A) : S43-S57, 2010
- 16) Wei Z, Yu Z, Li H, et al : The appropriate number of negative lymph nodes dissection for nonmetastatic penile cancer. Andrologia 51 : e13154, 2019
- 17) Zhu Y, Gu WJ, Xiao WJ, et al : Important Therapeutic Considerations in T1b Penile Cancer : Prognostic Significance and Adherence to Treatment Guidelines. Ann Surg Oncol 26 : 685-691, 2019

3 遠隔転移診断

陰茎癌の遠隔転移診断（画像診断）

遠隔転移の有無の診断は治療方針の決定や予後を推測するうえで重要である。遠隔転移が認められた場合の予後は不良であり、基本的には化学療法、放射線療法を主体とした集学的治療の適応となる^{1, 2)}。ただし希少癌であるため、遠隔転移に関する画像診断のまとまった報告が非常に少ない。

陰茎癌が初診時に遠隔転移をきたしている可能性は2.3～4%と報告されている^{3, 4)}。そのため、ルーチンでの遠隔転移の検索は推奨されておらず、領域リンパ節腫大を認める症例や、転移を疑うような症状または身体所見が認められる症例に限り画像検査が施行される^{4～6)}。遠隔リンパ節転移は後腹膜リンパ節転移が多い^{7, 8)}。血行性転移は再発を繰り返した症例など晩期症例にきたすとされ、転移先は肺、肝臓、骨が多いとされている⁸⁾。陰茎癌により死亡した14症例の剖検では、リンパ節（n=9）、肝臓（n=7）、肺（n=6）、心臓（n=5）、副腎、骨、皮膚（n=3）、甲状腺、脳（n=2）、膵臓、脾臓、胸膜（n=1）に遠隔転移が認められたと報告されている⁹⁾。

遠隔転移診断のモダリティーに関して、EAUガイドライン¹⁾では腹部CT、骨盤部CT、胸部単純X線写真または胸部CT、また骨転移が疑われる症例に対しては骨シンチグラフィが推奨されている。またこれらを含めて診断できる¹⁸FDG-PET/CTがオプションとして推奨されている^{2, 10～17)}。Zhangら¹⁷⁾のStage III～IV陰茎癌42症例、115病変における¹⁸FDG-PET/CTと従来の画像診断法（CTまたはMRI）の診断能に関する比較検討では、¹⁸FDG-PET/CTは病巣ベースでは感度は85%、特異度86%、症例ベースでは感度82%、特異度93%で、従来の画像診断法で診断した症例の33%において新たな転移巣が発見され、57%の症例において治療方針が変更されたと報告している。

以上より、陰茎癌における遠隔転移の画像診断は、鼠径リンパ節や骨盤リンパ節といった領域リンパ節転移が疑われる症例、または転移を疑う症状や身体所見を有する症例において施行することが推奨される。腹部CT、骨盤部CT、胸部X線写真または胸部CTによる診断が基本となるが、骨転移が疑われる場合は骨シンチグラフィも考慮される。施行可能な施設においては、より高い診断能を有する¹⁸FDG-PET/CTが有用である。

参考文献

- 1) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines Penile Cancer 2018
- 2) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al : NCCN penile cancer 2018
- 3) Ornellas AA, Kinchin EW, Nobrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R : Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis : Brazilian National Cancer Institute

- long-term experience. *J Surg Oncol* 97 : 487-495, 2008
- 4) Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR : Squamous cell carcinoma of the penis : evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 101 : 1357-1363, 2004
 - 5) Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS : Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol* 174 : 923-927, 2005
 - 6) Heyns CF, Mendoza-Valdés A, Pompeo AC : Diagnosis and staging of penile cancer. *Urology* 76 (2 Suppl 1) : S15-23, 2010
 - 7) Horenblas S : Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1 : diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 88 : 467-472, 2001
 - 8) Suh CH, Baheti AD, Tirumani SH, et al : Multimodality imaging of penile cancer : what radiologists need to know. *Abdom Imaging* 40 : 424-435, 2015
 - 9) Chaux A, Reuter V, Lezcano C, Velazquez E, Codas R, Cubilla AL : Autopsy findings in 14 patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 19 : 164-169, 2011
 - 10) Ottenhof SR, Leone AR, Horenblas S, Spiess PE, Vegt E : Advancements in staging and imaging for penile cancer. *Curr Opin Urol* 27 : 612-620, 2017
 - 11) de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, Horenblas S, Vegt E : Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol* 29 : 150-155, 2019
 - 12) Banzo J, Ubieto MA, Andres A, et al : The contribution of 18F-FDG PET/CT in a patient with cutaneous metastases of squamous cell carcinoma of the penis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 33 : 293-295, 2014
 - 13) Kaya ZR, Sager S, Halac M, Sonmezoglu K : Disseminated metastatic penile squamous cell carcinoma detected by fluorodeoxyglucose PET/computerized tomography. *Indian J Nucl Med* 27 : 189-191, 2012
 - 14) Sharma P : Late metastatic recurrence of penile carcinoma after 10 years : demonstration with (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Indian J Nucl Med* 31 : 204-206, 2016
 - 15) Ottenhof SR, Vegt E : The role of PET/CT imaging in penile cancer. *Transl Androl Urol* 6 : 833-838, 2017
 - 16) Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S : Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 56 : 339-345, 2009
 - 17) Zhang S, Li W, Liang F : Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in penile cancer. *Oncotarget* 7 : 48600-48606, 2016

4 病期診断・リスク分類

① 陰茎癌の病期分類

陰茎癌の病期診断には、2016年に発行されたUICC TNM分類第8版、2017年に発行されたAJCC TNM分類第8版が広く使用されている^{1, 2)}。この2つの分類はT1の細分類で若干の違いはあるが、ほぼ共通している。T分類は、尿道海綿体、陰茎海綿体への浸潤の有無、周囲臓器への浸潤の有無から分類されている。他の癌種と異なる点は、clinical T1において細分類の評価を行う際、深達度に加えて、脈管浸潤(lymphovascular invasion : LVI)の有無(AJCC分類では神経周囲浸潤も含む)と、腫瘍の分化度を考慮することである。N分類は、臨床病期と病理学的病期分類の2つに区別されており、臨床病期N分類においては、鼠径リンパ節転移片側/両側、可動性の有無、骨盤リンパ節転移の有無で分類している。一方、病理学的病期N分類では、片側/両側、リンパ節転移陽性個数、節外進展(extranodal extension : ENE)の有無、骨盤リンパ節転移の有無で分類している(表1, 2)。

前分類の2010年版との違いは、原発巣(T)分類において、1)非浸潤性限局性扁平上皮癌をTaと定義、2)腫瘍位置(亀頭部,包皮,陰茎幹)ごとにT1の深達度を定義、3)神経周囲浸潤の有無をT1細分類の因子に追加、4)尿道海綿体(corpus spongiosum)浸潤をT2と定義、5)陰茎海綿体(corpora cavernosum)浸潤をT3と定義したことである^{2, 3)}。さらに、病理学的病期N分類において、1)ENEのない片側2個以下の病理学的リンパ節転移をpN1、2)片側3個以上、または両側の病理学的リンパ節転移をpN2に定義を変更している。Stage IIはIIAとIIBに分けられ、IIAはT1b or T2 N0 M0、IIBはT3 N0 M0に定義されている。TNM病期分類は陰茎癌の予後層別化に有用であると同時に、後述のリスク分類の因子の1つとして、治療法選択に役立てられている(詳細はリスク分類の項Ⅲ-4-②を参照)。

AJCC TNM分類第8版システムを用いた予後評価について、いくつかのグループで検証が行われている。中国とブラジルの2つの施設で2000年から2015年の間に陰茎癌の治療が行われた411例を対象に、AJCC TNM分類第8版別の5年癌特異生存率を評価したところ、T分類別ではT1以下87.5%、T2 63.0%、T3 56.2%、T4 13.0%、病理学的病期N分類別ではN0 94.3%、N1 68.0%、N2 9.5%、N3 0%、M分類別では、M0 69.9%、M1 0%であった⁴⁾。また、遠隔転移のない陰茎癌に対し、原発巣治療 and/or 鼠径リンパ節郭清 and/or 骨盤リンパ節郭清を行い、8個以上のリンパ節が評価できた556例を対象に、AJCC TNM分類第8版病理学的所属リンパ節転移別の5年癌特異生存率を検討したところ、pN1、pN2、pN3でそれぞれ85.8%、39.0%、19.7%であった⁵⁾。この検証の中で、lymphovascular embolizationが有意な予後予測因子であったことから、T1だけではなく、T2、T3でも細分類の追加が提案されていた⁴⁾。また、Liらは、リンパ節転移陽性個数を基に分類した独自のN分

表 1 病期分類 (AJCC TNM staging system 8th edition 2017) (文献 2 より引用改変)

T 原発腫瘍
TX：原発腫瘍の評価が不可能
T0：原発腫瘍を認めない
Ta：非浸潤性限局性扁平上皮癌
Tis：上皮内癌 (Penile intraepithelial neoplasia [PeIN])
T1：亀頭部 上皮下結合組織に浸潤する腫瘍 包皮 真皮, 上皮下結合組織または肉様膜に浸潤する腫瘍 陰茎幹 表皮と海綿体間の結合組織に浸潤する腫瘍 T1a：脈管浸潤 / 神経周囲浸潤がなく, かつグレード 1 ~ 2 T1b：脈管浸潤 / 神経周囲浸潤がある, あるいはグレード 3 以上
T2：尿道海綿体に浸潤する腫瘍 (尿道浸潤の有無はとわない)
T3：陰茎海綿体に浸潤する腫瘍 (尿道浸潤の有無はとわない)
T4：その他隣接臓器への浸潤
cN 所属リンパ節 (臨床診断)
cNX：所属リンパ節の評価が不可能
cN0：触知しない
cN1：片側可動性のあるリンパ節触知
cN2：多発または両側に可動性のあるリンパ節触知
cN3：非可動性の鼠径リンパ節触知, または骨盤リンパ節転移 (片側 or 両側)
pN 所属リンパ節 (病理学的診断)
pNX：所属リンパ節郭清なし
pN0：リンパ節転移なし
pN1：片側 2 個以下のリンパ節転移
pN2：片側 3 個以上のリンパ節転移, または両側リンパ節転移
pN3：骨盤リンパ節転移あり, または所属リンパ節の節外進展あり
M 遠隔転移
M0：遠隔転移なし
M1：遠隔転移あり
G Histopathological Grading
GX：評価不可能, G1：Well differentiated, G2：moderately differentiated, G3：Poorly differentiated/high grade

表 2 AJCC Anatomical Stage/Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage I	T1a	N0	M0
Stage II A	T1b T2	N0	M0
Stage II B	T3	N0	M0
Stage III A	T1-3	N1	M0
Stage III B	T1-3	N2	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
	Any T	Any N	M1

類で、より正確に予後評価が可能であったとの報告しており、今後の検討課題の1つと思われる⁵⁾。

参考文献.....

- 1) Brierley, JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al : TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016 <https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>
- 2) Amin MB, Edge SB, Greene F, et al : eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York, Springer International Publishing, 2017
- 3) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al : eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer International Publishing, 2010
- 4) Li ZS, Ornellas AA, Schwentner C, et al : A modified clinicopathological tumor staging system for survival prediction of patients with penile cancer. Cancer Commun 38 : 68, 2018
- 5) Li Z, Guo S, Wu Z, et al : Proposal for reclassification of N staging system in penile cancer patients, based on number of positive lymph nodes. Cancer Science 109 : 764-770, 2018

② 陰茎癌のリスク分類

1. はじめに

陰茎癌の臨床的アウトカムに対する様々なリスク因子が報告されている。特に、鼠径リンパ節郭清術は重篤な周術期合併症のリスクがあるので、不要な鼠径リンパ節郭清術を避けるという観点から、病理学的リンパ節転移陽性を予測するリスク因子が多く報告されている。その他、局所再発率、癌特異生存率、全生存率、鼠径リンパ節郭清時の術後合併症率などのアウトカムに対するリスク因子が検討されている。

2. リンパ節転移陽性に関するリスク因子

鼠径リンパ節が非触知である場合、その約25%に微小転移 (micrometastasis) があるとされている^{1, 2)}。Kamelらは陰茎癌の診断についてのreviewを行い、妥当性が十分検証されたノモグラムはまだなく、画像診断による顕微鏡的リンパ節転移の検出には限界があると述べている³⁾。現在、多くのガイドラインで使用されているリスク分類は、ノモグラムや画像診断ではなく、原発巣の病理学的因子を用いた分類である。陰茎癌の病理学的リンパ節転移陽性を予測する因子に関するメタアナリシスにおいて、T stage, 脈管浸潤 (lymphovascular invasion : LVI), 陰茎海綿体浸潤, 尿道浸潤, 神経浸潤, 深達度, N stage, 腫瘍異型度, 病理組織型, 腫瘍径が有意な因子であった (表1)⁴⁾。

これらの因子のうち、Solsonaらは、T stageと腫瘍異型度を用いて3つのリスクグループ、①低リスク (low risk) : T1かつG1, ②中リスク (intermediate risk) : T1かつG2-G3またはT2-3かつG1, ③高リスク (high risk) : T2-3かつG2-3に分類し、それぞれのリンパ節転移陽性率は0%, 36.4%, 80%であったと報告している⁵⁾。NCCNガイドライン2021年版では、①LVIあり, ②T1 G3 ③ \geq T2 any grade, ④

表 1 Pooled results of predictors for lymph node metastasis (Hu J et al. modified⁴⁾)

Predictors	No. of studies	No. of patients (pre/non-pre)	Pooled OR [95% CI]	P	I ² (%)	Effects model
Tumor size	4	NR	2.00 [1.29-3.10]	0.002	0	Fixed
Vertical growth pattern	3	149/149	1.97 [1.13-3.43]	0.02	0	Fixed
Histopathological type ^a	6	63/178	14.63 [6.40-33.42]	< 0.001	0	Fixed
Histopathological type ^b	6	799/178	3.37 [1.97-5.74]	< 0.001	0	Fixed
Higher tumor stage (AJCC)	8	757/431	3.66 [2.47-5.42]	< 0.001	50	Fixed
Higher tumor stage (UICC)	13	800/371	2.43 [1.80-3.26]	< 0.001	0	Fixed
Higher tumor grade	25	1652/1028	3.37 [2.38-4.78]	< 0.001	59	Random
Lymphovascular invasion	18	490/1638	3.37 [2.72-4.16]	< 0.001	0	Fixed
Invasion depth	6	408/144	2.58 [1.42-4.64]	0.002	38	Fixed
Corpora cavernosa invasion	6	385/630	2.22 [1.63-3.04]	< 0.001	0	Fixed
Corpus spongiosum invasion	5	430/370	1.73 [1.22-2.46]	< 0.001	0	Fixed
Urethra invasion	7	204/763	1.81 [1.07-3.05]	0.03	59	Random
Nerve invasion	7	196/670	2.84 [1.99-4.04]	< 0.001	7	Fixed

a : High-low risk group, b : Intermediate-low risk group

Abbreviations : OR : odds ratio, CI : confidence intervals, I² : the heterogeneity between studies, pre : predictors, NR : not reported

> 50% G3 のいずれかの条件があてはまる場合、EAU ガイドライン 2018 年版では、①低リスク : Ta, Tis, T1a, ②中リスク : T1b, ③高リスク : T2 以上または G3 の区分で中リスク以上の場合、予防的リンパ節郭清が推奨されている^{6, 7)}。G3 腫瘍の扱いに多少の違いはあるが、LVI (+), T1b 以上における予防的リンパ節郭清の推奨は共通している。一方、Ta, T1, CIS かつ G1-2, LVI (-) の場合は、経過観察が推奨されている。

3. 局所再発に関するリスク因子

陰茎温存手術における局所再発リスク因子については、断端マージンが 1mm 未満であること、腫瘍異型度、陰茎海綿体浸潤 (+), LVI (+) が有意な因子であった^{8, 9)}。

4. 周術期合併症に関するリスク因子

サルコペニアが、鼠径リンパ節郭清術後 30 日以内の合併症のリスク因子であった¹⁰⁾。また術後ドレーン留置期間延長に関するリスク因子の検討では、若年、高 body mass index (BMI), リンパ節郭清総数, リンパ節転移陽性率が有意な因子であった¹¹⁾。

5. 癌特異生存率 (cancer specific survival : CSS) に関するリスク因子

Wen らは、外科的治療を行った 135 例の陰茎癌のデータから、病理学的リンパ節転移の有無が CSS に関する有意な因子であると報告している¹²⁾。Yang らは、2004 ~ 2015 年までの surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) データベー

スを使用して、全 stage を含む陰茎癌集団の CSS に関連するリスク因子を探索し、アフリカ系アメリカ人 (HR=1.51, 95% CI:1.10 ~ 2.07, p=0.01), AJCC stage II (HR=1.94, 95% CI:1.36 ~ 2.77, p<0.001), AJCC stage III (HR=1.98, 95% CI:1.34 ~ 2.91, p<0.001), 腫瘍径>5 cm (HR=2.23, 95% CI:1.33 ~ 3.72, p<0.05), N1 (HR=2.49, 95% CI:1.71 ~ 3.61, p<0.001), N2 (HR=3.25, 95% CI:2.18 ~ 4.84, p<0.001), N3 (HR=5.05, 95% CI:2.69 ~ 9.50, p<0.001), M1 (HR=2.21, 95% CI:1.28 ~ 3.84, p<0.05) が有意であったと報告している¹³⁾。Sun らは、T 因子と N 因子を用いた 2 年の CSS を予測するノモグラムを作成し、高精度に予測が可能であると報告している¹⁴⁾。さらに、Li らは、BMI, CRP, T stage, N stage を用いた、3 年 CSS を予測するリスク分類を考案し、AJCC TNM 分類第 7 版より、高い精度で予後予測できたと報告している¹⁵⁾。このように、陰茎癌の CSS 予測に有用なリスク分類やノモグラムの報告がされてきているが、後方視的かつ比較的少数での結果であり、症例数を増やした前向きを検証が必要である。

6. 全生存率 (overall survival : OS) に関するリスク因子

Li らは、2010 ~ 2014 年までの SEER データベースを使用して、陰茎癌の OS に関連する因子を探索し、多変量解析において、LVI (HR1.403 p=0.039), T2 (HR 1.405, p=0.040), T3 (HR 1.528, p=0.028), N1 (p<0.001), M1 (HR 1.796, p=0.035), G3 以上 (HR 1.484, p=0.049), 所属リンパ節郭清 (HR 0.457, p<0.001), 非根治的切除 (HR 1.768, p=0.028) が有意な因子であったと報告している¹⁶⁾。Wang らは、AJCC TNM 分類第 8 版の方が第 7 版より 5 年全生存率の予測精度が改善し (C-index 0.769 vs 0.751, p=0.029), さらに、リンパ節陽性症例において、ヒトパピローマウイルス (human papilloma virus : HPV) の有無を分類に加えることで予後予測の精度が改善したと報告している¹⁷⁾。

7. おわりに

以上のように様々なリスク因子が報告されており、特にリンパ節転移陽性率のリスク分類は、予防的リンパ節郭清施行の適応決定に有用である。TNM 分類は、CSS/OS の予後予測に有用であるが、第 8 版改定前のデータを用いた報告が多く、第 8 版での検証がさらに必要と思われる。その他、多くのリスク因子が報告されているが、陰茎癌は比較的稀な疾患であることから、多くが比較的少数例での後方視的検討での結果であり、大規模前向き試験での検証が今後必要と思われる。

参考文献

- 1) Wang JY, Gao MZ, Yu DX, et al : Histological subtype is a significant predictor for inguinal lymph node metastasis in patients with penile squamous cell carcinoma. Asian J Androl 20 : 265-269, 2018
- 2) Wespes E : The management of regional lymph nodes in patients with penile carcinoma and reliability of sentinel node biopsy. Eur Urol 52 : 15-16, discussion 20-1, 2007

- 3) Kamel MH, Khalil MI, Davis R, Spiness PE : Management of the Clinically Negative (cN0) Groin Penile Cancer Patient : A Review. *Urology* 131 : 5-13, 2019
- 4) Hu J, Cui Y, Liu P, et al : Predictors of inguinal lymph node metastasis in penile cancer patients : a meta-analysis of retrospective studies. *Cancer Manag Res* 11 : 6425-6441, 2019
- 5) Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C : Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micro-metastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 165 : 1506-1509, 2001
- 6) NCCN Guidelines® Penile Cancer Version 1.2020-January 14, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
- 7) EAU Guidelines on Penile Cancer. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Penile-Cancer-2018.pdf>
- 8) Sri D, Sujenthiran A, Lam W, et al : A study into the association between local recurrence rates and surgical resection margins in organ-sparing surgery for penile squamous cell cancer. *BJU Int* 122 : 576-582, 2018
- 9) Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al : Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis : resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 188 : 803-808, 2012
- 10) Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, et al : Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection. *World J Urol* 33 : 1585-1592, 2015
- 11) Zhou JQ, Zhu Y, Ye DW, et al : A nomogram to predict the duration of drainage in patients with penile cancer treated with inguinal lymph node dissection. *J Urol* 187 : 129-33, 2012
- 12) Wen S, Ren W, Xue B, et al : Prognostic factors in patients with penile cancer after surgical management. *World J Urol* 36 : 435-440, 2018
- 13) Yang J, Pan Z, He Y, et al : Competing-risks model for predicting the prognosis of penile cancer based on the SEER database. *Cancer Med* 8 : 7881-7889, 2019
- 14) Sun M, Djajadiningrat RS, Alnajjar HM, et al. Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 116 : 734-743, 2015
- 15) Li ZS, Chen P, Yao K, et al : Development of a new outcome prediction model for Chinese patients with penile squamous cell carcinoma based on preoperative serum C-reactive protein, body mass index, and standard pathological risk factors : the TNCB score group system. *Oncotarget* 7 : 21023-21033, 2016
- 16) Li K, Sun J, Wei X, et al : Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the penis following surgery. *BMC Cancer* 19 : 476, 2019
- 17) Wang B, Gu W, Wan F, et al : Prognosis of the 8th TNM Staging System for Penile Cancer and Refinement of Prognostication by Incorporating High Risk Human Papillomavirus Status. *J Urol* 203 : 562-569, 2020

5 腫瘍マーカー

陰茎癌の腫瘍マーカー

1. はじめに

陰茎癌は稀な疾患であり、実臨床の場で汎用されている有用な腫瘍マーカーは存在しない。欧米の主要な診療ガイドラインにおいても、同様の見解が示されている。しかし、臨床病期、TNM分類、分化度などの臨床病理学的予後因子以外にも、squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) などのバイオマーカーに焦点を当て、陰茎癌における腫瘍マーカーとしての意義を検討した研究は散見される¹⁾。これらの多くは、少数例を対象に後方視的に施行されており、エビデンスレベルは概して低い研究ではあるが、その中から比較的有用と思われる腫瘍マーカーを採り上げ、現在までに得られている知見を概説する。

2. SCC Ag

SCC Ag はセリンプロテアーゼインヒビターである糖タンパクの一種であり、肺癌、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌等の幅広い臓器由来の扁平上皮癌における病期診断および経過観察などに有用なマーカーとして知られている。陰茎癌においても SCC Ag の意義は比較的多くの研究で検証されているが、そもそも SCC Ag の上昇を認める陰茎癌患者は全体の 25% 以下に過ぎず、確立した腫瘍マーカーとして導入されるには至っていない¹⁾。

Zhu らは、63 例の陰茎扁平上皮癌を対象にした前向き研究を行い、以下の結果を報告した。SCC Ag の上昇は 23.8% に認め、リンパ節転移陽性と有意に相関したが、鼠径リンパ節への不顕性転移の予測には無効であった。また、術前の SCC Ag レベルは、リンパ節転移陽性例における無病生存率の独立した予測因子であった²⁾。Laniado らは、陰茎扁平上皮癌と診断された 11 例を対象に SCC Ag を測定し、その上昇により感度 57%、特異度 100% でリンパ節転移を予測することが可能であり、原発巣に対する治療後の SCC Ag 上昇は、画像診断より早期にリンパ節転移の出現を診断し得たと報告した³⁾。Hungerhuber らは、54 例の陰茎扁平上皮癌を対象に SCC Ag の腫瘍マーカーとしての意義を解析し、SCC Ag レベルは病勢進行とともに上昇する傾向を有したが、有意な上昇は内臓転移をきたした症例に限定されていた一方で、治療効果とは密接な相関を認めたと報告した⁴⁾。

3. C-reactive protein (CRP)

CRP は感染、外傷、梗塞などの様々な非生理的ダメージに反応して産生されるタンパクであるが、悪性腫瘍患者においても、その血清レベルの上昇が知られている。泌尿器科領域においては、特に腎細胞癌症例の病勢進行、予後などと CRP との密接

な相関が明らかにされており、有用な腫瘍マーカーの一つとして認識されている。

Al Ghazal らは手術療法を施行した 51 例の陰茎癌症例を対象とした研究において、術前 CRP 値はリンパ節転移の有無と有意な相関を示し、リンパ節転移を予測するための CRP 至適カットオフ値は 2mg/dL であると報告した⁵⁾。Steffens らは 79 例の陰茎癌患者の術前 CRP 値と種々の臨床病理学的因子との関係を解析した。その報告によると術前 CRP 値は、分化度との相関は認めなかったが、pT stage およびリンパ節転移の有無とは有意な相関を示し、術前に転移を認めない症例においては独立した予後予測因子であった⁶⁾。また、Li らは 124 例の陰茎扁平上皮癌症例を対象にした後ろ向き研究において、術前 SCC Ag および CRP のカットオフ値を、それぞれ 1.4ng/mL および 0.45mg/dL と設定すると、いずれのマーカーも陽性、いずれかのマーカーが陽性およびいずれのマーカーも陰性症例における 3 年癌特異的生存率は、それぞれ 60.2%、90.6% および 100% であったと報告した。また、術前 SCC Ag および CRP レベルは疾患特異的生存と独立した相関を示した⁷⁾。

4. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)

NLR は全身性炎症反応の有用な指標の一つであり、簡便に測定可能であることから、多くの悪性腫瘍においてバイオマーカーとしての有用性が検討されている。Kasuga らは、41 例の陰茎癌症例における術前 NLR 値を解析した結果、上昇例の癌特異的生存は非上昇例に比し有意に不良であったが、術前 NLR 値は癌特異的生存の独立した予測因子ではなかったと報告している⁸⁾。また Azizi らは 68 例の陰茎扁平上皮癌症例を対象とした後ろ向き研究を行い、治療前 NLR 値上昇例の全生存期間は、非上昇例に比し有意に不良であり、治療前 NLR 値は全生存期間と独立した相関を示したとの結果を報告した⁹⁾。

5. その他のバイオマーカー

陰茎癌の腫瘍マーカーとしては、SCC Ag、CRP、NLR などの液性マーカーに加え、腫瘍組織に発現する特定の分子を対象とした研究が報告されている。免疫チェックポイント関連分子、Ki-67、insulin-like growth factor-1 receptor、epidermal growth factor receptor、p53、p16、microRNA など多岐にわたる分子のバイオマーカーとしての意義が検証されているが¹⁾、その中から興味深い研究成果を以下に紹介する。

Ottenhof らは、200 例の陰茎癌組織における programmed death ligand 1 (PD-L1) 発現様式を免疫組織化学染色にて評価し、49% に発現を認めたが、そのうち 62.8 および 37.2% が、それぞれ辺縁およびびまん性発現パターンであることを報告した。また、PD-L1 発現は癌特異的生存の独立した予測因子ではなかったが、辺縁発現パターンおよびびまん性発現パターンは、それぞれリンパ節転移陰性および癌特異的生存不良と独立した相関を示した¹⁰⁾。Udager らも 37 例の陰茎癌組織における PD-L1 発現を免疫組織化学的に評価し、62% に PD-L1 発現を認め、リンパ節転移および癌特異的生存との有意な相関を報告している¹¹⁾。また、これらの結果から両研究の著者は、

進行陰茎癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有用性が示唆されるとの考察を行っていた。

p16 はサイクリン依存性キナーゼの機能を阻害することで、細胞周期の進行を調節する。したがって、p16 の変異は幅広い癌の発症あるいは進行に関与することが示されている。また、免疫組織化学染色による p16 蛋白の発現は、陰茎癌の発症の有力なリスク因子の一つであるヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) DNA 検出に対する代理マーカーと見なされている。Sandらは陰茎癌症例における HPV および p16 検出と予後との関係を解析するために、20 の研究を対象としたシステムティックレビュー / メタアナリシスを施行した。その結果、HPV および p16 を、それぞれ 27 および 47% に検出し、HPV および p16 いずれも、検出例は非検出例に比し良好な疾患特異的生存を示すことが明らかとなった。しかし、HPV および p16 とも全生存との有意な相関を認めなかった¹²⁾。

6. バイオマーカーを含む複数の因子に基づく予後予測

悪性腫瘍症例の予後を単一の因子を用いて予測するには限界があるため、複数の因子を利用してノモグラムなどを構築し、より正確に予後を予測する試みがなされている。陰茎癌症例を対象としても、同様の報告が散見される。Sunらは陰茎扁平上皮癌症例を対象に、主な臨床病理学的因子に p53 発現レベルの評価も加えて、癌特異的生存を予測するためのノモグラムを開発した¹³⁾。また Liらは、172 例の陰茎扁平上皮癌症例を対象に、pT stage, pN stage, body mass index (BMI) および CRP 値からなる予後予測モデルを構築し、その有用性を報告している¹⁴⁾。

7. おわりに

陰茎癌に対する信頼性の高い確立された腫瘍マーカーは存在せず、実臨床の場においては適宜 SCC Ag あるいは CRP などを症例毎に利用しているのが現状である。陰茎癌は比較的稀な疾患であるため多数例を対象とした前向き研究を実施するのは困難であると思われるが、臨床成績を反映し得る優れた腫瘍マーカーの恩恵は大きく、その開発が待たれるところである。

参考文献

- 1) Vuichoud C, Klap J, Loughlin KR : The emerging role and promise of biomarkers in penile cancer. *Urol Clin North Am* 43 : 135-143, 2016
- 2) Zhu, Y, Ye DW, Yao XD, et al : The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. *J Urol* 180 : 2019-2023, 2008
- 3) Laniado ME, Lowdell C, Mitchell H, Christmas TJ : Squamous cell carcinoma antigen : a role in the early identification of nodal metastases in men with squamous cell carcinoma of the penis. *Laniado ME, BJU Int* 92 : 248-250, 2003
- 4) Hungerhuber E, Schlenker B, Schneede P, Stief CG, Karl A : Squamous cell carcinoma antigen correlates with tumor burden but lacks prognostic potential for occult lymph node me-

- tastases in penile cancer. *Urology* 70 : 975-979, 2007
- 5) Al Ghazal A, Steffens S, Steinestel J, et al : Elevated C-reactive protein values predict nodal metastasis in patients with penile cancer. *BMC Urol* 13 : 53, 2013
 - 6) Steffens S, Al Ghazal A, Steinestel J, et al : High CRP values predict poor survival in patients with penile cancer. *BMC Cancer* 13 : 223, 2013
 - 7) Li ZS, Yao K, Li YH, et al : Clinical significance of preoperative C-reactive protein and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 118 : 272-278, 2016
 - 8) Kasuga J, Kawahara T, Takamoto D, et al : Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with disease-specific mortality in patients with penile cancer. *BMC Cancer* 16 : 396, 2016
 - 9) Azizi M, Peyton CC, Boulware DC, et al : Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in penile squamous cell carcinoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Eur Urol Focus* 5 : 1085-1090, 2019
 - 10) Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, de Jong J, Thygesen HH, Horenblas S, Jordanova ES : Expression of programmed death ligand 1 in penile cancer is of prognostic value and associated with HPV status. *J Urol* 197 : 690-697, 2017
 - 11) Udager AM, Liu TY, Skala SL, et al : Frequent PD-L1 expression in primary and metastatic penile squamous cell carcinoma : potential opportunities for immunotherapeutic approaches. *Ann Oncol* 27 : 1706-1712, 2016
 - 12) Sand FL, Rasmussen CL, Frederiksen MH, Andersen KK, Kjaer SK : Prognostic significance of HPV and p16 status in men diagnosed with penile cancer : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27 : 1123-1132, 2018
 - 13) Sun M, Djajadiningrat RS, Alnajjar HM, et al : Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 116 : 734-743, 2015
 - 14) Li ZS, Chen P, Yao K, et al : Development of a new outcome prediction model for Chinese patients with penile squamous cell carcinoma based on preoperative serum C-reactive protein, body mass index, and standard pathological risk factors : the TNCB score group system. *Oncotarget* 7 : 21023-21033, 2016

IV

治療

IV. 治療

1 局所治療

① 陰茎癌の局所治療（手術）

1. はじめに

陰茎癌の原発腫瘍に対する治療目的は、制癌性を損なうことなく、可能な限り臓器（陰茎）を温存した上で完全な腫瘍切除を行うことである。伝統的には、腫瘍辺縁から2cmほどのマージンを確保し、陰茎部分切断もしくは全切断術（+尿道会陰瘻造設術）が行われていたが、現代の医療は制癌性に加えて、外観（整容性）、性機能、心理的、生活の質の維持なども求められるようになり陰茎温存手術の方向に向かっている。陰茎温存手術後の局所再発率は陰茎切断術と比較すると高いため（5年局所再発率：陰茎温存手術27% vs 陰茎切断術3.8%）¹⁾、患者選択にあたっては、綿密な経過観察を遵守できることが重要であるが、陰茎温存手術後の局所再発は長期生存にはほとんど影響を与えないとの報告は多く^{2~4)}、早期の限局性陰茎癌に対して陰茎温存手術を念頭に置くことは正しいアプローチといえる⁵⁾。

限局性陰茎癌の陰茎温存治療の選択に関するランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）または観察比較研究などは現在のところなく、また、陰茎温存治療と陰茎切断術（部分切断/全切断）を比較するRCTも同様にない。このためどのような陰茎温存手術を選択すべきか、エビデンスのある選択方法がないのが実状である。

後述のように陰茎温存治療には様々な方法があるが、本邦での治療実態についての報告はなく、不明である。また、放射線療法も陰茎温存治療の1つであるが、放射線療法の記事を参照いただきたい。

陰茎癌についてわが国の手術統計としては、厚生労働省がまとめているNDBオープンデータを参考にすると、平成29年度の1年間で陰茎切除手術が243件、陰茎全摘手術が91件と報告されている⁶⁾。

2. 切除マージンについて

陰茎温存術を考慮する際には、伝統的な腫瘍辺縁から2cmのマージンはもはや必要はないとされるが、マージンを検討したRCTなどは存在せず、至適とされる明確なマージン幅は定まっていない。陰茎温存手術を受けた陰茎癌患者の研究で、切端断端が陰性であればマージンが5mm以下であっても生命予後には影響しないとの報告や⁷⁾、陰茎切断術（部分もしくは全切断）の標本による研究では、組織学的悪性度は肉眼的な腫瘍縁を超える顕微鏡的腫瘍進展と相関しており、腫瘍の顕微鏡的最大進

展は Grade1～2では5mm, Grade3では10mmであったと報告している⁸⁾。それらの報告を基にEAU陰茎癌ガイドラインでは、一般的推奨として3～5mmは安全なマージンとみなすことができ、組織学的悪性度で層別化する場合、Grade1は3mm, Grade2は5mm, Grade3は8mmを推奨すると記載されている⁹⁾。

3. 術中迅速凍結病理診断について

陰茎温存手術における凍結切片 (frozen section:FS) による切除断端陰性の確認は、局所再発のリスクを軽減する。FSに関してはルーチンにFSを行った場合の再発率は4～10%であり、ルーチンに行わない場合では29%であったと報告されており^{2, 10, 11)}、局所再発予防の観点からは術中においてFSでの切除断端陰性を確認することが推奨される。一方で、FSの実施を行っても、最終的な外科的断端の状態や、長期的な腫瘍学的転帰に大きな影響はみられないとの報告もある¹²⁾。

4. 手術術式について

(1) 臓器温存治療

①局所軟膏療法：Topical chemotherapy

陰茎上皮内癌 (Tis) の治療方法として選択される。海外の報告では一次治療として5-フルオロウラシル軟膏が、二次治療としてイミキモドクリームが使用されている¹³⁾。ただし、本邦では、5-フルオロウラシル軟膏はボーエン病含む皮膚悪性腫瘍薬として保険認可されているが、イミキモドクリームは、皮膚悪性腫瘍薬としては、保険未収載である。

②レーザー治療：Laser therapy

Tis/Ta/T1腫瘍の治療選択肢と考えられている。使用されるレーザーはCO2, アルゴン, Nd:YAG, KTPレーザーなどが用いられている¹⁴⁾。CO2とNd:YAGレーザーがよく用いられており、Nd:YAGレーザーはCO2レーザーと比較して高い貫通力を持つ。レーザー治療と陰茎部分切除術での局所再発率を比較した場合、T1陰茎癌症例において34.8% vs 0%, T2 (UICC TNM分類第2版)でも39.3% vs 11%とレーザー治療の方が局所再発率が高かったが、再発しても再手術等で90%以上の局所の制御が得られたと報告されている²⁾。

③モース顕微鏡手術：Mohs micrographic surgery (MMS)

1cm未満の小径腫瘍で、低T stage (Tis/Ta/T1), 低grade (Grade1～2)腫瘍が良い適応とされる。塩化亜鉛を主成分とするMohs軟膏を塗布して固定した腫瘍を薄切して病理判定を行い、マージン陰性が達成されるまで腫瘍の完全切除を目指す術式である¹⁵⁾。泌尿器科医にとっては馴染みのない手技であるが、MMSで治療した陰茎癌 (Ta/Tis/T1-3:UICC TNM分類第7版)の局所再発率は32%であったと報告されている⁴⁾。

④環状切除術：Circumcision

遠位包皮のみに位置する低T stage, 低grade腫瘍の病変では、環状切除術で治癒

が目指せる可能性がある。最近の研究では環状切除術後の局所再発率は15.4%と報告されている⁷⁾。

⑤ 拡大局所切除術：Wide local excision (WLE)

亀頭と包皮，または亀頭と冠状溝，陰茎幹部などの陰茎癌に対して広範囲の局所切除を行う術式である。生じる欠損部は一次縫合で閉じることができが，欠損部が広い場合には包皮皮弁¹⁶⁾もしくは生殖器外の皮膚グラフト（分層皮膚移植片：split thickness skin graft (STSG)）を用いて閉鎖を行う。WLEはT2（UICC TNM分類第7版）までの亀頭部腫瘍および陰茎幹部の低T stage，低grade腫瘍（T1G2まで）に対して適応とされ，亀頭の半分以上を占める腫瘍や尿道口近くや尿道浸潤，penile intraepithelial neoplasia (PeIN)の合併症例などでは避けるべきとされる¹⁷⁾。

⑥ 亀頭剥離・再建術：Glans resurfacing (GR)

亀頭部より遠位の広範なTa/Tis/T1a腫瘍において，GRは選択肢となる。元々は閉塞性亀頭包皮炎の治療として報告された方法¹⁸⁾，手技としては，亀頭の腫瘍を含む上皮および上皮組織を切除し，欠損部を覆うためにSTSGを行うものである¹⁹⁾。亀頭病変が亀頭の50%未満でTaまでの腫瘍であれば部分的な亀頭表面再建術を行うことも可能である。GRの局所再発率は0～6%と報告されている^{20, 21)}。

⑦ 亀頭摘除術：Glansectomy

亀頭摘除術は亀頭に局限したTa/T1腫瘍および症例によってはT2腫瘍（UICC TNM分類第7版）の治療選択肢である。切除断端は一次閉鎖，STSG，包皮皮弁などの方法で閉じられる。亀頭摘除術の局所再発率4%と報告されている²²⁾。

(2) 陰茎切断術：Penectomy

T2-3の陰茎癌では陰茎切断術が標準的な手術方法となる。陰茎切断術には陰茎部分切断術と陰茎全切断術+尿道会陰瘻造設術がある。陰茎根部などに生じた陰茎癌の場合に，切除後に残存する陰茎長が短くなるケースもあり，立位で排尿が可能な陰茎長は2～4cmと報告されている^{23, 24)}。陰茎堤靭帯切離などにて陰茎長確保を試みても，立位排尿が可能な陰茎長が確保できない場合には陰茎全切断術+会陰瘻造設術が選択される。

T4陰茎癌では，尿道会陰瘻造設術を伴う陰茎全切断術が標準的な治療方法となる²⁵⁾。さらに陰茎癌が進行し陰囊やその周囲の皮膚への浸潤が認められる場合，陰茎全切断術に加え，陰囊および精巣を合併切除する全除精術が選択されることがある。

局所進行あるいは広範囲に周囲組織へ浸潤した潰瘍性病変を伴う腫瘍の場合や，所属リンパ節（N病期）の状態により，術前化学療法が選択肢となる場合があり，治療効果があれば切除手術へ，それ以外の場合には2次化学療法または緩和的放射線療法が選択肢となる。

局所進行性陰茎癌は，リンパ節転移数が多い場合や，遠隔転移を有する場合，化学療法や放射線療法を併用しても予後は不良で，手術のみで患者の生命予後を延長することは困難といわれている。しかしながら，痛み，排尿困難など，腫瘍による局所症状が制御できないために著しく生活の質が低下している場合，陰茎局所の病変部とそ

の周囲組織を広範囲に切除し、皮膚欠損部の修復（皮弁，筋弁併用）を行うことにより生活の質を改善させることができたとの報告がある²⁶⁾。適応は慎重にすべきであるが、生活の質や症状改善のために局所進行陰茎癌に対して広範囲な外科的切除術も治療選択肢となる。

参考文献

- 1) Djajadiningrat RS, Werkhoven EV, Meinhardt W, et al : Penis sparing surgery for penile cancer -Does it affect survival? J Urol 192 : 120-126, 2014
- 2) Lont AP, Gallee MPW, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S : Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma : clinical implications of a local recurrence. J Urol 176 : 575-580, 2006
- 3) Windahl T, Andersson SO : Combined laser treatment for penile carcinoma : results after long-term followup. J Urol 169 : 2118-2121, 2003
- 4) Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al : Mohs Micrographic Surgery for Penile Cancer : Management and Long-Term Followup. J Urol 178 : 1980-1985, 2007
- 5) Lejite JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S : Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis : Recommendations for Follow-Up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients. Eur Urol 54 : 161-169, 2008
- 6) 厚生労働省 第4回 NDB オープンデータ (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html)
- 7) Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al : Conservative Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the penis : Resection Margins and Long-term Oncological Control. J Urol 188 : 803-808, 2012
- 8) Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C : The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int 85 : 299-301, 2000
- 9) EAU Penile Ca GL 2019 (<http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>)
- 10) Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, et al : Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. J Urol 169 : 500-502, 2003
- 11) Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D : What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int 96 : 1040-1043, 2005
- 12) Danakas AM, Bsirini C, Miyamoto H : The impact of routine frozen section assessment during penectomy on surgical margin status and long-term oncologic outcomes. Pathol Oncol Res 24 : 947-950, 2018
- 13) Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJA, Watkin NA : Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol 62 : 923-928, 2012
- 14) Skeppner E, Windahl T, Andersson SO, Fugl-Meyer KS : Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. Eur Urol 54 : 631, 2008
- 15) Mohs FE, Snow SN, Larson PO : Mohs Micrographic Surgery for Penile Tumors. Urol Clin North Am 19 : 291-304, 1992
- 16) Ubrig B, Waldner M, Fallahi M, Roth S : Preputial flap for primary closure after excision of tumors on the glans penis. Urology 58 : 274-276, 2001
- 17) Sosnowski R, Kuligowski M, Kuczkiewicz O, et al : Primary penile cancer organ sparing treatment. Cent Eur J Urol 69 : 377-383, 2016
- 18) Depasquale I, Park AJ, Bracka A : The treatment of balanitis xerotica obliterans. BJU Int 86 : 459-65, 2000
- 19) Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, et al : Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ

- of the penis : surgical technique and outcomes. *Eur Urol* 59 : 142-147, 2011
- 20) Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA : Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis : initial outcome data. *BJU Int* 98 : 532-536, 2006
 - 21) Ayres BE, Lam W, Alnajjar HM, Corbishley CM, Perry MJA, Watkin NA : Glans resurfacing—a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. *Eur Urol Suppl* 10 : 340, 2011
 - 22) Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJA, Corbishley C, Watkin NA : Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 52 : 1179-1185, 2007
 - 23) Bissada NK : Conservative extirpative treatment of cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 19 : 283-290, 1992
 - 24) Kamel MH, Bissada N, Warford R, Farias J, Davis R : Organ sparing surgery for penile cancer : A systematic review. *J Urol* 198 : 770-779, 2017
 - 25) Ornellas AA, Kinchin EW, Nobrega BLB, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R : Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis : Brazilian national cancer institute long-term experience. *J Surg Oncol* 97 : 487-495, 2008s
 - 26) Zhang K, Wan X, Xu H, et al : Surgical treatment of advanced penile cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 143 : 1865-1870, 2017

② 陰茎癌の局所治療（放射線療法）

限局性の早期陰茎癌に対しては、外科的手術療法が主要な治療手段として施行されているが¹⁾、早期病変においては放射線治療もほぼ同等の成績が報告されており、放射線治療は有力な治療選択肢と位置付けられている^{2~4)}。根治的放射線療法は陰茎温存を希望する T1 ~ T2N0M0 症例が良い適応である^{2~4)}。根治目的の放射線治療の方法としては、外部照射または小線源治療（低線量率および高線量率組織内照射）が施行される^{1~3)}。陰茎癌は希少癌ということもあり、手術療法と放射線療法を直接比較した臨床試験はないが、American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) の陰茎小線源治療に関する合同声明においては、T1-2 の浸潤癌に根治治療として小線源治療を推奨している^{4, 5)}。また、手術療法と放射線療法（小線源治療）を比較したメタアナリシスでは、両者の間で遠隔成績に有意な差がないことが報告されている⁶⁾。小線源治療に関する別のメタアナリシスでも、手術が局所制御で優れるものの生存率では有意な差はなく、小線源治療後の局所再発は救済治療の可否には影響しないと報告されている⁷⁾。小線源治療の適応に関しては、径 4cm を超える腫瘍は限られた症例を除き良好な線量分布が得られないため、小線源治療の積極的な適応とはならないとされている²⁾。

原発巣に対する放射線療法の方法とその治療成績および有害事象について、以下に示す。

1. Tis-T1N0M0 病変は低エネルギー X 線（表在治療用の K_vX 線）、電子線による局所への外部照射および小線源治療（モールド照射）、I 期～III 期病変は、小線源治療（組織内照射）および外部照射が適用となる。モールド照射は表在性の腫瘍の表面に線源を密着させるアプリケーションを使用する方法であり^{8, 9)}、組織内照射

- は腫瘍などに線源を挿入や埋め込んで照射する方法である。
- 外部照射の場合、T2以上の病変は全陰茎照射の適用であり、6MV以下の高エネルギー X線をを用いて左右対向2門照射法にて照射することが推奨される。通常、50Gy以降は肉眼的病巣部位（Gross Tumor Volume：GTV）に局限した照射野に縮小する。
 - 小線源治療は、主として¹⁹²Ir（イリジウム）線源を用いた高線量率組織内照射が行われるが、低線量率組織内照射を含めて各照射法に応じた適切な治療計画を行うことが必要である⁴⁾。
 - 原発巣に対する外部照射では、2Gy/日の通常分割照射法が一般的である。T1病変に対しては最低60Gy、T2病変以上に対しては64～70Gyの投与が推奨される^{2, 10)}。
 - 総線量60Gy未満、1回線量2Gy未満、総治療期間45日超で局所再発率が高くなる傾向が報告されている¹¹⁾。
 - 併用療法として、シスプラチンを主体とする多剤化学療法併用の有用性が報告されているが、標準レジメンは確立されていない²⁾。
 - T1～T2病変で60～90%の局所制御率が報告されており、早期病変ほど制御率が高い^{2, 4, 10)}。
 - 小線源治療による10年陰茎温存率は約70%である⁴⁾。5年原病生存率は84～90%と報告されており³⁾、早期病変に対する治療成績は良好である。
 - 放射線療法に伴う有害事象としては、急性期有害事象；皮膚および粘膜炎、晩期有害事象；尿道狭窄（10～45%）、陰茎・皮膚潰瘍（10～20%）・壊死（数%）、陰茎・皮膚の線維化、などが認められる^{2, 4～6, 12～14)}

参考文献

- Burt LM, Shrieve DC, Tward JD : Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88 : 94-100, 2014
- Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 : vi115-124, 2013
- Cordoba A, Escande A, Lopez S, et al : Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer : a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol* 11 : 96, 2016
- Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazon JJ, Martinez AA, Rivard MJ : American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curi-etherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 12 : 191-198, 2013
- Antunes AA, Dall'Oglio MF, Srougi M : Organ-sparing treatment for penile cancer. *Nat Clin Pract Urol* 4 : 596-604, 2007
- Hu X, Huang J, Wen S, Fu J, Chen M : Comparison of efficacy between brachytherapy and penectomy in patients with penile cancer : a meta-analysis. *Oncotarget* 8 : 100469-100477, 2017
- Hasan S, Francis A, Hagenauer A, et al : The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer : A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 14 : 517-524, 2015
- Akimoto T, Mitsuhashi N, Takahashi I, et al : Brachtherapy for penile cancer using silicon mold. *Oncology* 54 : 23-27, 1997

- 9) Matys R, Kubicka-Mendak I, Lyczek J, et al : Penile cancer brachytherapy HDR mould technique used at the Holycross Cancer Center. *J Contemp Brachytherapy* 3 : 224-229, 2011
- 10) Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al : EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* 57 : 1002-1012, 2010
- 11) Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A : Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 : 713-722, 1997
- 12) Mansur D, Chao K : Chapter 65 : Penis and male urethra. Brady LW, Perez CA, Halperin EC, et al, ed. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* (5th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp.1519-1531, 2007
- 13) Robinson R, Marconi L, MacPepple E, et al : Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer : A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 74 : 76-83, 2018
- 14) Parsai S, Cherian S, Berglund RK, et al : Principles and practice of high-dose rate penile brachytherapy : Planning and delivery techniques. *Pract Radiat Oncol* 8 : e386-e391, 2018

CQ3 早期 (Ta/Tis/T1) 陰茎癌患者に陰茎温存手術は推奨されるか？

IV

治療

- ・ Tis/Ta/T1 陰茎癌に対して、陰茎温存手術は陰茎切断手術（部分切断術もしくは全切断術＋尿道会陰瘻造設術）と比較して、局所再発率が高いが、再発時に至適治療を実施することにより疾患特異的生存期間、全生存期間に差はなく、排尿機能、性機能、QOL が保持されるため推奨される。
- ・ 陰茎温存手術の術式には様々な方法があり、どの手術術式が選択されるべきかのエビデンスは乏しい。
- ・ 陰茎温存手術施行時には術中迅速病理診断による切除断端の確認が必要であるが、腫瘍縁から必要なマージンに関して明確な距離 (mm) は定まっていない。
- ・ 陰茎温存手術は、綿密な術後フォローアップを遵守できる患者に対して行われるべきである。

推奨グレード：C1

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：C 弱いエビデンス

解説

陰茎癌に対する手術療法は伝統的に腫瘍縁から 2cm のマージンを取り、陰茎部分切断術もしくは陰茎全切断＋尿道会陰瘻造設術で行われるケースが多かったと推測する。しかし陰茎切断術は、患者の術後の排尿機能、性機能および心理的に大きな影響を与えることになる。

陰茎癌の原発部位の多くは亀頭、包皮、冠状溝などの遠位陰茎であるため¹⁾、陰茎温存手術は検討されるべき治療選択肢である²⁾。陰茎温存手術としては局所軟膏療法（本邦では保険適応外）、レーザー治療、モース（Mohs）顕微鏡手術、環状切除術、拡大局所切除術、亀頭剥離・再建術、亀頭摘除術等があるが、陰茎部分切断術も広義においては陰茎温存手術に含まれることもある。陰茎温存手術の術式同士を大規模に比較した試験はなく、どの術式が優れているかについては明らかではない。

・適応

陰茎温存手術は通常、臨床病期 Ta/Tis/T1 で陰茎遠位の腫瘍が対象となりやすい。生検を行い、組織学的異型度が Grade1, 2 の低異型度癌であることを確認しておく。Grade3/sarcomatoid 等の高異型度 (T1b) 癌の場合、その適応や切除マージン幅の設定を慎重に判断する必要があるだろう。

海綿体への浸潤 (T2 以上) であっても、腫瘍が尿道に関与せず亀頭部に限局されるなどの条件が合えば陰茎温存手術が検討できる。

T1b 以上の症例では、リンパ節転移リスクも高まるため、陰茎温存手術を行う場

合であっても、鼠径リンパ節の評価を行うことが必要である^{3, 4)}。

陰茎温存手術は、局所再発率が高くなること、再発の場合には再度の陰茎温存手術もしくは陰茎部分切断術等の追加の治療が必要となり、綿密な術後フォローアップを要するため、それを十分に理解でき、遵守できる患者が選択されるべきである。

・陰茎温存手術と陰茎部分 / 全切断術の比較

(1) 生存率

Philippou らは 179 例の T1-T2 (UICC TNM 分類第 7 版) 症例に対し陰茎温存手術を行い、5 年の癌特異的生存率 (cancer specific survival : CSS) が 91.7%であったと報告している⁵⁾。Chipollini らは 929 例の pT2 (UICC TNM 分類第 7 版) の陰茎温存手術、陰茎部分切断術 (partial penectomy)、陰茎全切断術 (total penectomy) 患者における全死亡率 (overall mortality : OM) について比較し、陰茎全切断術と比較して陰茎温存手術は OM に影響なく (HR : 0.83, 95% CI : 0.52 ~ 1.31)、陰茎部分切断術は生存率改善に寄与した (HR : 0.67, 95% CI : 0.52 ~ 0.87) と報告している⁶⁾。Kamel らは 4,155 例の pT1-2 (UICC TNM 分類第 7 版) の陰茎癌患者に対する陰茎温存手術、陰茎部分切断術、陰茎全切断術の治療ごとの全生存率 (overall survival : OS) について、5 年および 10 年 OS が陰茎温存手術 : 88% / 74%、陰茎部分切断術 : 85% / 72%、陰茎全切断術 : 79% / 63% と報告している (有意差なし)⁷⁾。Lindner らは陰茎温存手術と陰茎部分 / 全切断術の平均生存期間の比較を行い陰茎温存手術 : 380 ヶ月、陰茎部分 / 全切断術 : 523 ヶ月であったが有意差はなかったと報告している (p=0.53)⁸⁾。

以上の結果をまとめると、陰茎温存手術は陰茎部分 / 全切断術と比較し生存期間に影響を及ぼさない可能性が高いといえる (表 1)。

(2) 局所再発率

Djajadiningrat らは 859 例の陰茎癌患者に対する陰茎温存手術 (451 例) と陰茎部分切断術 (408 例) 治療別の 5 年局所再発率を陰茎温存手術 : 27%、陰茎部分切断術 : 3.8% であり、両者に有意差 (p < 0.001) を認めたと報告している⁹⁾。同様の報告が Lont らによってもなされており 257 例の陰茎癌患者に対する陰茎温存手術 (157 例) と陰茎部分切断術 (100 例) 治療別の 5 年局所無再発率を陰茎温存手術 : 37%、陰茎部分切断術 : 12% で両者に有意差を認めた (p=0.0001) と報告している¹⁰⁾。局所再発率に関する報告を表 2 にまとめるが、陰茎温存手術の 5 年局所再発率は 13.7 ~ 37% で、陰茎部分 / 全切断術と比較し有意に高値といえる。一方、陰茎温存手術において pT1 と pT2 (UICC TNM 分類第 7 版) で比較し再発率に差がないという報告もみられる¹¹⁾ (表 2)。

(3) 排尿機能

陰茎温存手術を受けた患者の多くは、立位排尿が可能であるが、尿の噴霧 (spraying) は陰茎部分切断術後の問題となることがある。spraying への対処として排尿を行うときに漏斗の使用が勧められることもある。陰茎温存手術後の排尿機能を検討した報告は少ないが、Kieffer らは、陰茎温存手術患者では陰茎部分 / 全切断術を受けた患

表1 陰茎温存手術の生存率と陰茎切断術との比較

References	発表年	症例数	T分類	術式	使用 TNM 分類	Results		
						CSS	OS	OM
Philippou ⁵⁾	2012	179	T1-3	OSS : 179例	記載なし	5年 91.7%	NA	NA
Chipollini ⁶⁾	2018	929	T2	OSS : 71例 PP : 670例 TP : 188例	2010 AJCC	NA	NA	TPとOSS間に有意差なし (HR:0.83, 95% CI:0.52~1.31)
Kamel ⁷⁾	2018	4,155	pT1-2	OSS : 1,211例 PP : 2,360例 TP : 584例	記載なし	NA	全症例 5年 : OSS : 88%, PP : 85%, TP : 79% 10年 : OSS : 74%, PP : 72%, TP : 63% OSSは予後不良因子にならない pT1, pT2別の検討でも同様の結果	NA
Lindner ⁸⁾	2020	55	pTis-pT3	OSS : 26例 pp+TP : 29例	2016 TNM	NA	平均生存期間 OSS : 380ヵ月, PP + TP : 523ヵ月 有意差なし (p = 0.53)	NA

OSS : organ-sparing surgery, PP : partial penectomy, TP : total penectomy, CSS : cancer specific survival, OS : overall survival, OM : overall mortality, NA : not available

表2 陰茎温存手術における局所再発率と陰茎切断術との比較

References	発表年	症例数	T 分類	術式	使用 TNM 分類	Results		
						局所再発率	follow up 期間	OSS vs Amputation の有意差
Lont ¹⁰⁾	2008	257	T1-3	OSS : 157 例 PP : 100 例	1978 UICC	OSS : 37% (5 年) PP : 12% (5 年)	中央値 106 カ月	有意差あり (p = 0.0001)
Leijte ²⁾	2008	700	Ta/Tis/T1-4	OSS : 415 例 PP + TP : 285 例	記載なし	OSS : 27.7% PP + TP : 5.3%	中央値 60.6 カ月	記載なし
Djajadiningrat ⁹⁾	2012	859	T1-4	OSS : 451 例 PP : 408 例	2009 TNM	OSS : 27% (5 年) PP : 3.8% (5 年)	中央値 65 カ月	有意差あり (p < 0.001)
Philippou ⁵⁾	2012	179	T1-3	全例 OSS	記載なし	13.7% (5 年)	平均値 42.8 カ月	NA
Baumgarten ¹¹⁾	2018	1,188 (pT1 : 794, pT2 : 394)	T1-2	全例 OSS	2010 AJCC	pT1 : 28.6% (5 年) pT2 : 24.1% (5 年)	中央値 43.0 カ月	pT1 と pT2 で 有意差なし
Lindner ⁸⁾	2020	55	pTis-pT3	OSS : 26 例 PP + TP : 29 例	2016 TNM	OSS : 42.3% PP + TP : 10.3%	中央値 63.7 カ月	有意差あり (p = 0.03)

OSS : organ-sparing surgery, PP : partial penectomy, TP : total penectomy, NA : not available

者と比較して排尿中にこぼれることが有意に少なかった (43% vs 83%, $p < 0.0001$) と報告している¹²⁾。

(4) 性機能

IIEF-15 を用いた研究報告がある。陰茎部分切断術においては IIEF-15 における 5 つの全てのドメイン「Erectile Function」「Orgasmic Function」「Sexual Desire」「Intercourse Satisfaction」「Overall Satisfaction」で術後に悪化する報告がなされているが¹³⁾、陰茎温存手術と陰茎部分切断術を比較した研究では Yang らが 135 名の亀頭を温存した陰茎温存手術と 36 名の陰茎部分切断術に対する性機能について客観的検査として IIEF-15 と RigiScan[®] を使用し、主観的検査として自己評価を患者とパートナーに行い報告している。結果は IIEF-15 において「Erectile Function」「Orgasmic Function」「Intercourse Satisfaction」「Overall Satisfaction」の 4 ドメイン、RigiScan[®] にて「陰茎先端の硬度」、自己評価において患者の「外観の満足度」「性交可能な自信」、パートナーの「外観の満足度」「性交受容性」について亀頭を温存した陰茎温存手術の方が有意に優れているというものであった¹⁴⁾。陰茎温存手術においては亀頭が温存できれば性機能の維持が期待できることが示唆される。

(5) 健康関連 QOL (Health related quality of life : HRQOL)

QOL に関して陰茎温存手術と陰茎部分/全切断術を比較した研究としては Kieffer らが QOL 尺度として Impact of Cancer version2 (IOCv2) と 36-item short-form health survey (SF-36) を用いて解析を行い、IOCv2 では appearance concerns (外観の懸念) ($p=0.008$) と life interference (生活の支障) ($p=0.032$) の項目で陰茎温存手術において有意に良好であったと報告している。SF-36 の項目では両者に有意差はみられなかった¹²⁾。

参考文献.....

- 1) Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A : Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol* 38 : 713, 1997
- 2) Lejite JAP, Kirrandar P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S : Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis : Recommendations for Follow-Up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients. *Eur Urol* 54 : 161-169, 2008
- 3) EAU Penile Ca GL 2019 (<http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>)
- 4) Tang DH, Yan S, Ottenhof SR, et al : Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma : a multi-center cohort analysis. *Urol Oncol* 36 : 147-152, 2018
- 5) Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al : Conservative Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the penis : Resection Margins and Long-term Oncological Control. *J Urol* 188 : 803-808, 2012
- 6) Chipollini J, Tang DH, Sharma P, Spiess PE : National Trends and Predictors of Organ-sparing for Invasive Penile Tumors : Expanding the Therapeutic Window. *Clin. Genitourinary Cancer* 16 : e383-389, 2018
- 7) Kamel MH, Tao J, Su J, et al : Survival outcomes of organ sparing surgery, partial penectomy, and total penectomy in pathological T1/T2 penile cancer : Report from the National Cancer Data Base. *Urol Oncol* 36 : 82.e7-82.e15, 2018
- 8) Lindner AK, Schachtner G, Steiner E, et al : Organ-sparing surgery of penile cancer : higher

- rate of local recurrence yet no impact on overall survival. *World J Urol* 38 : 417-424, 2020
- 9) Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al : Penile Sparing Surgery for Penile Cancer –Does it Affect Survival ? *J Urol* 192 : 120-126, 2014
 - 10) Lont AP, Gallee MPW, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S : Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma : clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 176 : 575-580, 2006
 - 11) Baumgarten A, Chipollini J, Yan S, et al : Penile Sparing Surgery for Penile Cancer : A Multicenter International Retrospective Cohort. *J Urol* 199 : 1233-1237, 2018
 - 12) Kieffer JM, Djajadiningrat RS, van Muilekom EA, Graafland NM, Horenblas S, Aaronson NK : Quality of Life for Patients Treated for Penile Cancer. *J Urol* 192 : 1105-1110, 2014
 - 13) Romero FR, Romero KRPS, Elias de Mattos MA, Garcia CRC, Fernandes RC, Perez MDC : Sexual Function after Partial Penectomy for Penile Cancer. *Urology* 66 : 1292-1295, 2005
 - 14) Yang J, Chen J, Wu X, et al : Glans Preservation Contributes to Postoperative Restoration of Male Sexual Function : A Multicenter Clinical Study of Glans Preserving Surgery. *J Urol* 192 : 1410-1417, 2014

2 領域リンパ節治療

① 陰茎癌の領域リンパ節治療（手術）

1. はじめに

陰茎癌の予後はリンパ節転移の状況に大きく左右される。リンパ節転移の有無が重要な予後因子である一方で、所属リンパ節への転移がある場合でも、適切な治療によってコントロールできれば長期予後を獲得しうる。本稿では陰茎癌のリンパ節治療における手術療法について述べる。なお、TNM分類は、AJCC TNM分類第8版¹⁾が最新であるが、本文中に記載したTNM分類は引用した文献に使用されたTNM分類に準ずる。

2. N病期別領域リンパ節の治療方針

(1) 臨床的に鼠径リンパ節腫大のない（cN0）症例に対する治療

触知または肉眼で確認できる鼠径リンパ節腫大のない、cN0症例でも微小転移／不顕性転移（micrometastasis/occult metastasis）が20～25%程度存在することが知られている^{2, 3)}。初期治療の時点で鼠径リンパ節郭清（inguinal lymph node dissection：ILND）を行った患者の5年生存率が57～88%であったのに対し、初期治療で局所治療のみを行い、鼠径リンパ節は経過観察、リンパ節転移が出現した時点でILNDを施行した患者の5年生存率は8～38%と報告されており、早期ILND施行の優位性が示されている^{2, 4)}。

しかしcN0症例のうち微小転移が存在する症例はあくまで20～25%程度であり、cN0症例全例にILNDを行うと約80%の症例に過剰な治療を行うこととなり、合併症発生率や治療の面から考えても不適切となる⁵⁾。よって原発腫瘍の病理診断を行い、腫瘍深達度や腫瘍異型度、脈管浸潤（lymphovascular invasion：LVI）の有無を考慮して転移に対するリスク分類を行い、推測される鼠径リンパ節転移のリスクが高い症例に限定してセンチネルリンパ節の生検（sentinel lymph node biopsy：SNB）やlimited ILND（後述）といった侵襲の低い検査を行い、術中迅速病理診断で転移を認めた症例に適切な範囲のILNDを施行する、という手順が標準的である^{6, 7)}。リスク分類についての詳細はリンパ節転移診断の稿（Ⅲ-2-①）に譲るが、鼠径リンパ節に対する初期アプローチとして、各ガイドラインでは低リスク群は経過観察（surveillance）、高リスク群はmodified ILND, dynamic sentinel node biopsy（DSNB）、ILNDが推奨されている。中リスク群は経過観察、modified ILND, DSNBと意見が分かれているが、近年ではmodified ILNDやDSNBを実施することが主流となっている^{5, 8～11)}。

(2) 可動性を有する鼠径リンパ節腫大症例（cN1-2）に対する治療方針

陰茎癌の場合、鼠径リンパ節転移を有していても郭清術により予後の改善が期待で

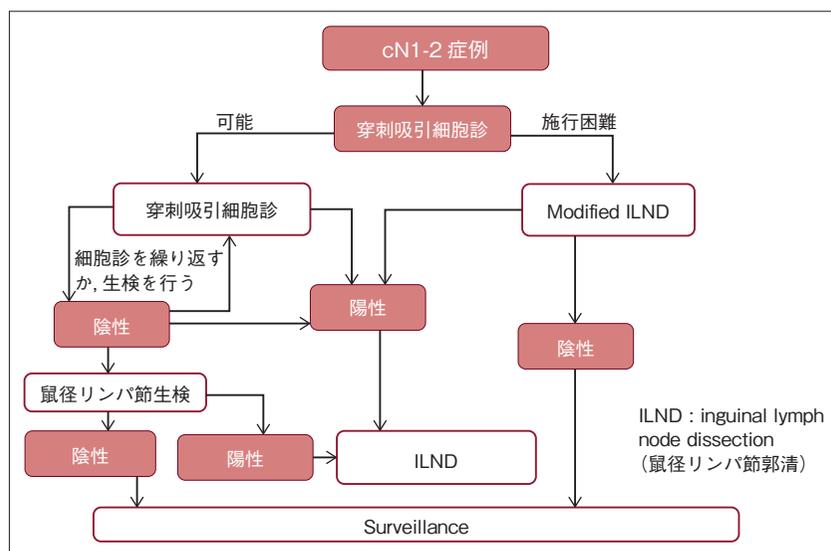


図 1 cN1-2 症例に対する治療方針

きる。O'Brien らはリンパ節転移に関するシステマティックレビューの中で鼠径リンパ節転移の個数が1～2個の場合80%の患者は治癒し、5年無再発生存率は75%であったと報告している¹²⁾。しかし、鼠径リンパ節腫大症例のうち30～50%は感染等の転移以外の原因による腫大であると考えられ^{6, 13)}、ILNDは合併症発生率の高い手術であることを考慮すると、鼠径リンパ節腫大を有する症例に対しても不要なリンパ節郭清をいかに回避するかを考える必要がある。各ガイドラインでもILNDの前に触知可能な鼠径リンパ節に対し穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNAC) の実施を推奨している。FNACにてリンパ節転移陽性の場合、速やかにILNDを行う。一方、FNACで陰性の場合にはFNACを繰り返すか、腫大したリンパ節の生検を行い、病理診断の確定に努め、陽性の場合にはILND、陰性の場合には注意深い経過観察としている^{9～11)}。またProtzelやDiorioらはFNACを主な選択肢としながらFNAC対象外リンパ節の転移の有無を確認する目的で、触知可能なリンパ節が存在する側の鼠径リンパ節に対しmodified ILNDを行い、術中迅速病理診断で転移が認められればただちにILNDに術式を変更する方法を提示している^{6, 13)} (図1)。以下、片側、両側それぞれの場合について述べる。

① cN1-2 片側鼠径リンパ節腫大症例の治療方針

鼠径リンパ節のうち、片側のみ腫大病変がある場合でも、陰茎からのリンパドレナージは両側鼠径へ流入することから、腫大していない側も何らかの診断的外科治療が必要となる。Grabstaldは片側に触知できるリンパ節の転移を認めた場合、約30%は対側の鼠径リンパ節にも転移が存在すると述べている¹⁴⁾。Protzelらはリンパ節を触知しない対側にはmodified ILNDもしくはDSNBを⁶⁾、Hegartyらはsuperficial ILNDを行い⁸⁾術中迅速病理診断でリンパ節転移を認めた場合にはILNDに術式を変更するべきとしている。

② cN2 両側鼠径リンパ節腫大症例に対する治療方針

両側腫大の場合、Diorio らは ILND を行い、転移リンパ節が 2 個以上あれば骨盤リンパ節郭清 (pelvic lymph node dissection : PLND) を¹³⁾、NCCN ガイドライン 2021 年版では両側腫大リンパ節を認めた場合、FNAC で転移陽性、または FNAC で転移陰性でも摘出生検で両側ともに陽性の場合は術前化学療法を行い、効果があれば ILND、PLND または放射線もしくは化学放射線療法を¹¹⁾、EAU ガイドライン 2018 年版では ILND 後の化学療法を推奨している¹⁰⁾。

(3) 可動性のない (cN3) 鼠径リンパ節腫大症例に対する治療方針

可動性がないということはリンパ節の被膜を超えて浸潤する節外進展 (extranodal extension : ENE) を意味しており TNM 分類第 8 版では cN3 と定義される。

可動性のない鼠径リンパ節転移は、鼠径リンパ節転移 2 個以上の場合と同様に骨盤リンパ節転移の存在と強い相関を持つ^{5, 6, 12, 13, 15)}。さらに cN3 リンパ節症例の予後は非常に悪く、Marconnet ら (TNM 分類第 6 版使用しているが、可動性のないリンパ節腫大は cN3 と分類) は pN1 (1 個の浅鼠径リンパ節転移) と pN3 (深鼠径または骨盤リンパ節転移) 症例の 5 年非再発生存率を比較したところ pN1 症例で 89.7% であったのに対し、pN3 症例は 0% であったと報告している¹⁶⁾。その他にも N3 症例の予後が不良であるとの報告は多く^{6, 12, 15)}、FNAC で診断確定後、リンパ節郭清前に化学療法を検討すべきと述べている報告が複数あり^{14, 16, 17)}、各ガイドラインもこれを支持している^{9~11)}。

(4) 骨盤リンパ節に対する治療方針

陰茎癌における PLND の範囲は、一般的に腸骨動静脈分岐部から外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節、内腸骨リンパ節である^{18, 19)}。骨盤内では外腸骨リンパ節転移が最も頻度が高いとされる²⁰⁾。

陰茎癌のリンパ行性転移は陰茎から鼠径リンパ節を経て骨盤へ広がる。陰茎から直接骨盤リンパ節への転移はないとされている²¹⁾。明らかな骨盤リンパ節腫大がみられない場合、PLND の適応は鼠径リンパ節の転移陽性個数、性状から判断する。転移陽性鼠径リンパ節が 2 個以上の症例では、骨盤リンパ節転移は 23%、3 個以上または ENE 陽性の場合、骨盤リンパ節転移は 56% に存在するとされる¹⁵⁾。Liu らは 146 例の検討で、鼠径リンパ節病変 2 個以上、摘出した鼠径リンパ節中の転移陽性割合が 30% 以上、p53 高発現、陰茎癌局所の LVI の有無が骨盤リンパ節転移の予測因子になると報告している²²⁾。Lughezzani らは ILND、PLND を行った 142 症例の検討で、鼠径リンパ節病変の節外浸潤の有無、転移リンパ節数 (3 個以上 vs 2 個以下)、転移リンパ節径 (30mm 以上 vs 30mm 未満) が骨盤リンパ節転移陽性に対する独立した因子であったとし、3 因子の内 2 因子陽性症例で PLND の実施を推奨している¹⁵⁾。ESMO ガイドライン 2013 年版、EAU ガイドライン 2018 年版では転移陽性鼠径リンパ節が 2 個以上または ENE 陽性の際に^{9, 10)}、NCCN ガイドライン 2021 年版では鼠径リンパ節転移 3 個以上 (pN2:TNM 分類第 8 版) または、鼠径リンパ節に ENE (pN3:TNM 分類第 8 版) を認める場合に PLND の実施を推奨している¹¹⁾ (図 2)。

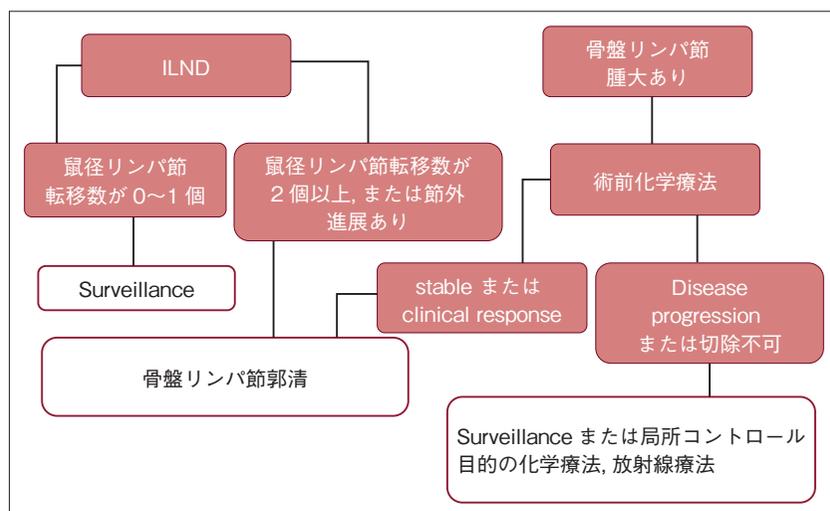


図2 骨盤リンパ節に対する治療方針

鼠径リンパ節転移が片側のみ陽性の症例では、PLNDを片側のみとするか、両側行うかは議論がある。Zargar-Shoshtariらは64症例に両側ILND、両側PLNDを行い、25%に両側骨盤リンパ節転移を認めた。両側骨盤リンパ節転移に対する独立した予後因子は鼠径リンパ節転移病変数（4個以上）のみであり、鼠径リンパ節転移症例で病変数が4個以上の場合は、両側PLNDを行うべきであると述べている²³⁾。さらにZargar-Shoshtariらは片側鼠径リンパ節転移症例51例の検討では、38例に同側PLND、13例に両側PLNDが行われ、両側PLND群で予後改善がみられたと報告している²⁴⁾。

ESMOガイドライン2013年版、EAUガイドライン2018年版では鼠径リンパ節転移が片側の場合、PLNDは同側のみを^{9, 10)}、NCCNガイドライン2021年版では、4個以上の鼠径リンパ節転移陽性の場合には両側PLNDを、3個以下で片側鼠径リンパ節陽性の場合には同側みのPLNDを推奨している¹¹⁾。

骨盤リンパ節転移症例は5年生存率が17.0～33.2%と予後不良である^{12, 13, 15, 25～27)}。Liらは両側ILNDを施行したpN2-3（TNM分類第7版）症例190例の検討で、pN2群ではPLNDにて癌特異的生存率の改善がみられたが、pN3群ではPLND施行の有無と生存率に相関がなかったとしている²⁸⁾。他の報告でも骨盤リンパ節転移陽性症例はPLND単独では予後改善が難しく、集学的治療が必要としている^{12, 15, 26)}。集学的治療として、術前や術後の化学療法併用の有用性を示唆する報告が多い^{14, 16, 29～31)}。また、術後骨盤放射線療法にて全生存率、無増悪生存率が改善するとの報告もある^{32～34)}。

化学療法、放射線療法についての詳細は各稿に譲る。

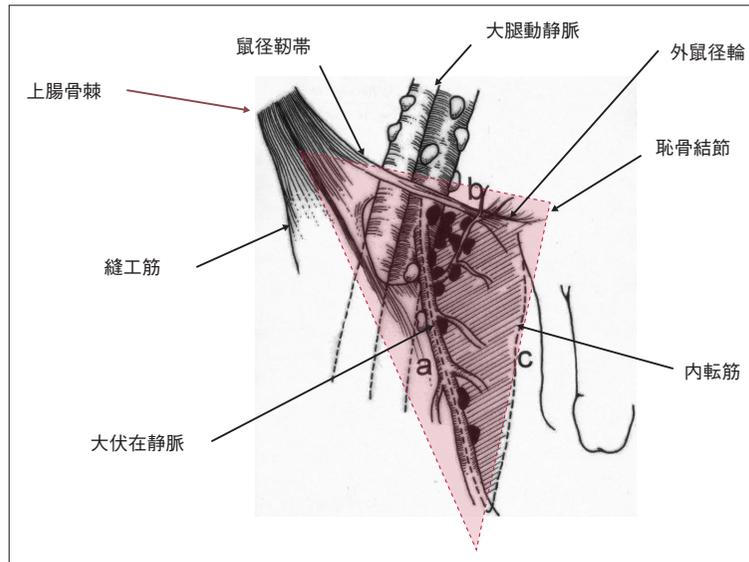


図3 Inguinal lymph node dissection (ILND) の切除領域

表1 Dynamic sentinel node biopsy (DSNB), Limited ILND, ILND, Video endoscopic ILND (VEIL) の合併症発生率

	DSNB	Limited ILND	ILND	VEIL
皮膚壊死など (%)	0 ~ 13	0 ~ 4.5	7.5 ~ 61	0 ~ 13.3
感染 (%)	2.6 ~ 13	0 ~ 14.2	7.5 ~ 14.2	Not listed
DVT (%)	0	0	0 ~ 12.1	Not listed
Seroma (%)	1.3	12.1 ~ 26.3	5 ~ 13.8	4.4 ~ 38.4
リンパ嚢腫 (%)	1.7 ~ 21.7	0 ~ 30	2.5 ~ 5.2	
浮腫 (%)	1.1 ~ 1.7	3 ~ 20	14.2 ~ 22.4	0 ~ 11
Minor trouble (%)	6.6 ~ 39	6.8 ~ 36.8	45 ~ 54	
Major trouble (%)	0 ~ 1.3	0 ~ 14	5 ~ 37.5	Not listed

3. 鼠径リンパ節郭清について

(1) ILND

ILNDにおける一般的な郭清範囲は

上縁：外鼠径輪から上腸骨棘まで、

外縁：上腸骨棘から20cm下方、

内縁：恥骨結節より15cm下方、

この三角形の範囲にあるリンパ節（浅鼠径リンパ節と深鼠径リンパ節）を全て切除するとされる（図3）¹⁸⁾。大伏在静脈（greater saphenous vein）を合併切除するか否かについては特に言及はなく、大腿動静脈前面は露出させ、その露出面を授動させた縫工筋で覆う。Daselerの提唱する³⁵⁾浅鼠径リンパ節、深鼠径リンパ節全てを郭清するが、合併症の頻度は高い^{5, 8, 36)}（表1）。GopmanらはILNDを施行した327症例の検討で、181症例（55.4%）に術後合併症がみられ、62例は重篤な合併症であったと報告している³⁷⁾。ILNDの術後合併症発生のリスク因子としてはbody mass index

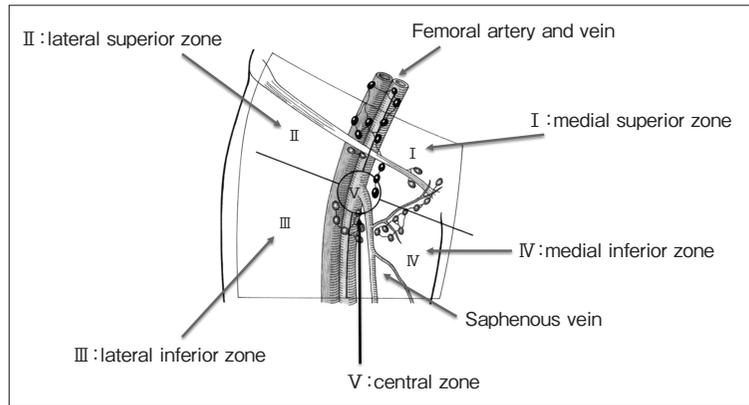


図4 鼠径リンパ節の領域区分 (文献41より引用改変)

(BMI) 高値, 若年, 摘出リンパ節個数, 縫工筋授動の有無, サルコペニアなどがあげられ^{36, 38)}, 大伏在静脈の温存や術後創部の epidermal vacuum therapy (VAC 療法) を行うことで下肢浮腫, リンパ漏, リンパ嚢腫といった合併症の減少が報告されている^{39, 40)}。ILND は合併症発生率が高いため, 全ての症例ではなく, 臨床的に鼠径リンパ節転移が存在する症例もしくはリンパ節転移を有する可能性の高い症例が適応となる。

(2) Limited ILND : superficial/modified ILND

ILND の合併症を減少させるために発展した方法として limited ILND がある。陰茎からのリンパ流入はセンチネルリンパ節 (sentinel lymph node : SLN) を経由して深部リンパ節から骨盤内へ流入する。また, SLN は鼠径部の medial superior zone, central zone にのみ存在する (図4)^{21, 41)}。これらの解剖学的特徴を踏まえ, limited ILND には大腿筋膜 (fascia lata) の上方, 浅鼠径リンパ節のみ郭清を行う superficial ILND と, 郭清範囲の外縁を縫工筋から大腿動静脈までとし, 皮下から Scarpa 筋膜までの組織ならびに大伏在静脈は温存, 縫工筋の授動を行わず, 浅鼠径リンパ節の中央と上のみ郭清を行う modified ILND がある (図5)²⁵⁾。郭清範囲は狭いものの ILND の合併症の発生率が major complication で 5 ~ 37.5 %, minor complication で 45 ~ 54% であるのに対し, superficial あるいは modified ILND では major complication で 0 ~ 14 %, minor complication で 6.8 ~ 36.8 % と低率である (表1)。また, limited ILND は SLN の存在部位を郭清範囲に含んでいる¹⁹⁾。治療よりも診断的な意味で limited ILND を施行し, 術中迅速病理診断にてリンパ節転移がみられればただちに ILND の郭清範囲に拡大するという手順で施行されている⁵⁾。

(3) 体腔鏡による ILND

近年体腔鏡による ILND, すなわち video endoscopic ILND (VEIL), robotic-assisted ILND (RAIL) が試みられ, 両者は合わせて endoscopic ILND (E-ILND) と呼ばれている。いまだ症例数は少ないが臨床的検討の報告やシステマティックレビューが散見される。VEIL については, 開放下 ILND と比較して手術時間, 摘除リ

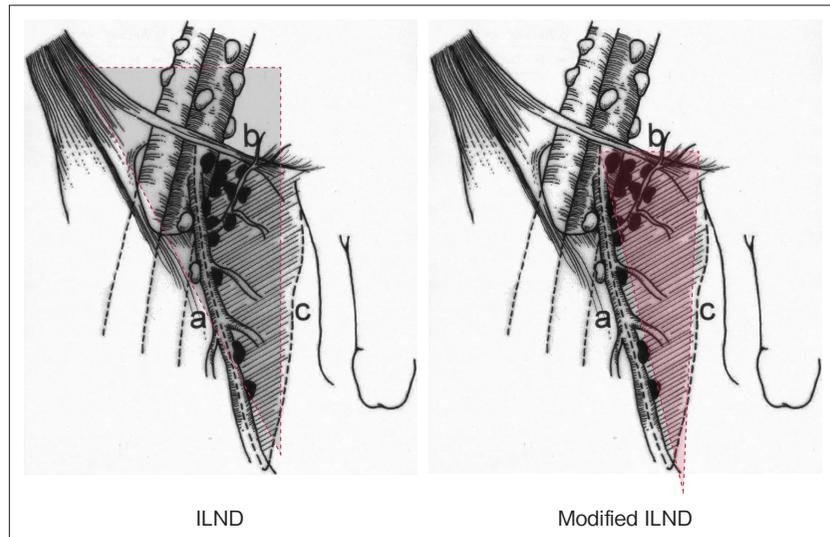


図5 ILND と modified ILND の切除領域

ンパ節個数，癌特異的生存率は有意差がなく，全合併症発生率は20～33%と有意に低いと報告されている^{42～46}。特に創部合併症は0～13.3%と著明に低い。RAILについての報告でも，SinghらはRAIL 51例，開放下ILND 100例の比較研究で，摘除リンパ節数，再発率に有意差はなく，入院期間，ドレーン留置期間，重症合併症，創部壊死，下肢浮腫がRAIL群で有意に減少したとし，多変量解析にて重症合併症のリスク因子はpN stageと開放下ILNDであったと報告している⁴⁷。E-ILNDにて合併症率低下の期待がある一方，どの程度までのリンパ節腫大を適応とできるかはいまだ不明であり，術後リンパ嚢腫の発生率は従来法よりやや高いといった報告もある⁴⁶。Staging方法としての可能性はあるものの，治療としての効果については今後の検討，評価が必要である。

参考文献

- 1) Amin MB, Edge SB, Greene FL : AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. SPRINGER-VERLAG, 2017
- 2) Singh I, Khaitan A : Current trends in the management of carcinoma penis — a review. Int Urol Nephrol 35 : 215-225, 2003
- 3) Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S : A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int 98 : 526-531, 2006
- 4) Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MPW, Nieweg OE : Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol 173 : 816-819, 2005
- 5) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, Van Poppel H : Management of the Lymph Nodes in Penile Cancer. Urology 76 (Suppl 2A) : S43-S57, 2010
- 6) Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW : Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. European urology 55 : 1075-1108, 2009

- 7) Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al : Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high risk EAU subgroup : a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 58 : 742-747, 2010
- 8) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy *Urol Clin N Am* 37 : 421-434, 2010
- 9) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6) : vi115-vi124, 2013
- 10) Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, et al : EAU Guidelines on Penile Cancer 2018
- 11) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2020 version 1
- 12) O'Brien JS, Perera M, Manning T, et al : Penile Cancer : Contemporary Lymph Node Management. *J Urol* 197 : 1387-1395, 2017
- 13) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer *Urology* 96 : 15-21, 2016
- 14) Grabstald H : Controversies concerning lymph node dissection for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 7 : 793-799, 1980
- 15) Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al : The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma : A Single Institution Experience. *J Urol* 191 : 977-982, 2014
- 16) Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O : Long-Term Followup of Penile Carcinoma with High Risk for Lymph Node Invasion Treated with Inguinal Lymphadenectomy *J Urol* 183 : 2227-2232, 2010
- 17) Pizzocaro G, Piva L : Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27 : 823-824, 1988
- 18) Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA : *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2007
- 19) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU Guidelines on Penile Cancer : 2014 Update *EUROPEAN UROLOGY* 67 : 142-150, 2015
- 20) Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al : Prospectively packaged ilioinguinal lymphadenectomy for penile cancer : the disseminative pattern of lymph node metastasis. *J Urol* 181 : 2103-2108, 2009
- 21) Leijte JA, Olmos RAV, Nieweg OE, Horenblas S : Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT : implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 54 : 885-890, 2008
- 22) Liu JY, Li YH, Zhang ZL, et al : The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection. *World J Urol* 31 : 1519-1524, 2013
- 23) Zargar-Shoshtari K, Djajadiningrat R, Sharma P, et al : Establishing Criteria for Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection in the Management of Penile Cancer : Lessons Learned from an International Multicenter Collaboration. *J Urol* 194 : 696-701, 2015
- 24) Zargar-Shoshtari K, Sharma P, Djajadiningrat R, et al : Extent of pelvic lymph node dissection in penile cancer may impact survival. *World J Urol* 34 : 353-359, 2016
- 25) Catalona WJ : Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins : technique and preliminary results. *J Urol* 140 : 306-310, 1988
- 26) Djajadiningrat RS, Van Werkhoven E, Horenblas S : Prophylactic Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Penile Cancer. *J Urol* 193 : 1976-1980, 2015
- 27) Al-Najar A, Alkatout I, Al-Sanabani S, et al : External validation of the proposed T and N categories of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Urol* 18 : 312-316, 2011
- 28) Li ZS, Deng CZ, Yao K, et al : Bilateral pelvic lymph node dissection for Chinese patients with penile cancer : a multicenter collaboration study. *J Cancer Res Clin Oncol* 143 : 329-335, 2017

- 29) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 3851-3857, 2010
- 30) Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA : Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy *BJU Int* 117 : 118-125, 2016
- 31) Xu J, Li G, Zhu SM, 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
- 32) Tang DH, Djajadiningrat RS, Diorio G, et al : Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection. A-multi institutional study. *Urol Oncol* 35 : 605, 2017
- 33) Johnstone PAS, Boulware D, Djajadiningrat RS, et al : Primary Penile Cancer : The Role of Adjuvant Radiation Therapy in the Management of Extranodal Extension in Lymph Nodes. *Eur Urol Focus* 5 : 737-741, 2019
- 34) Winters BR, Kearns JT, Holt SK, Mossanen M, Lin DW, Wright JL : Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection ? Findings from the National Cancer Database. *Urol Oncol* 36 : 92. e11-92. e16, 2018
- 35) Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF : Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands : a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynecol Obstet* 87 : 679-694, 1948
- 36) Stuiver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S : Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer : a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol* 64 : 486-492, 2013
- 37) Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, et al : Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int* 116 : 196-201, 2015
- 38) Zhou JQ, Zhu Y, Ye DW, et al : A nomogram to predict the duration of drainage in patients with penile cancer treated with inguinal lymph node dissection. *J Urol* 187 : 129-133, 2012
- 39) Tauber R, Schmid S, Horn T, et al : Inguinal lymph node dissection : epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66 : 390-396, 2013
- 40) Milathianakis C, Bogdanos J, Karamanolakis D : Morbidity of prophylactic inguinal lymphadenectomy with saphenous vein preservation for squamous cell penile carcinoma. *Int J Urol* 12 : 776-778, 2005
- 41) Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW : Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. *European urology* 55 : 1075-1088, 2009
- 42) Yadav SS, Tomar V, Bhattar R, Jha AK, Priyadarshi S : Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy vs Open Inguinal Lymphadenectomy for Carcinoma Penis : Expanding Role and Comparison of Outcomes. *Urology* 113 : 79-84, 2018
- 43) Carlos AS, Romanelli P, Nishimoto R, et al : Expanded criteria for video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) in penile cancer : palpable lymph nodes. *Int Braz J Urol* 39 : 893, 2013
- 44) Pahwa HS, Misra S, Kumar A, Kumar V, Agarwal A, Srivastava R : Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)-a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 11 : 42, 2013
- 45) Sommariva A, Pasquali S, Rossi CR : Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for lymph node metastasis from solid tumors. *EJSO* 41 : 274-281, 2015
- 46) Kumar V, Sethia KK : Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int* 119 : 530-534, 2017

- 47) Singh A, Jaipuria J, Goel A, et al : Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis. J Urol 199 : 1518-1525, 2018

② 領域リンパ節に対する放射線療法

陰茎癌の治療において、領域リンパ節（鼠径リンパ節）に対する治療としても放射線療法が適応される。鼠径リンパ節に対する標準治療はリンパ節郭清術であるが^{1, 2)}、両側鼠径リンパ節郭清術の結果、多数または大きな転移陽性鼠径リンパ節および骨盤リンパ節転移を認めた場合、術後の放射線療法または化学放射線療法を考慮する²⁾。リンパ節郭清で転移なしまたは顕微鏡学的な転移例では実施を推奨しないとする報告もある²⁾。NCCN ガイドライン 2021 年版でも領域リンパ節に対する放射線療法として推奨されており（カテゴリー 2B）、以下のリスク因子をあげている。

- ・骨盤リンパ節内転移
- ・鼠径リンパ節転移の節外浸潤
- ・両側の鼠径リンパ節転移
- ・4cm 以上のリンパ節転移

化学放射線療法を施行する際の併用薬剤としては、放射線の増感作用を期待してシスプラチン単独、シスプラチンと 5-FU の併用、マイトマイシン C と 5-FU の併用などが推奨されている³⁾。しかし、鼠径リンパ節郭清術で転移陽性であった場合のアジュバント放射線療法の意義に関しては様々な報告があるが^{4~8)}、システムティックレビューでは、アジュバント放射線療法は再発や生存率改善に繋がらないと報告されている⁹⁾。

鼠径リンパ節および骨盤リンパ節に対する放射線治療については、高エネルギー X 線を使用した三次元治療計画が推奨される。膀胱や消化管などのリスク臓器線量の軽減を可能な範囲で図り、手術で原発巣の残存病変がない場合は通常分割照射で 50Gy 程度、残存病変が存在する場合には病巣部に限局してさらに 10 ~ 16Gy 程度のブースト照射を行うことが推奨されている。放射線治療に伴う有害事象としては、急性期有害事象；皮膚炎、下痢や軟便などの消化器症状、晩期有害事象；皮下繊維化、下腿浮腫、などがある。鼠径リンパ節転移陽性例での 5 年原病生存率は 50 ~ 60% であり¹⁰⁾、リンパ節転移の有無は予後に大きく影響する¹¹⁾。また、遠隔転移を有する例の 2 年生存率 10% 未満であり、きわめて予後不良である¹⁾。

参考文献.....

- 1) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 : vi115-124, 2013
- 2) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the lymph nodes in penile cancer. Urology 76 : S43-57, 2010
- 3) Pagliaro LC, Crook J : Multimodality therapy in penile cancer, when and which treatments ? World J Urol 27 : 22-225, 2009

- 4) Tang DH, Djajadiningrat R, Diorio G, et al : Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection : A multi-institutional study. *Urol Oncol* 35 : 605.e17-605.e23, 2017
- 5) Leone A, Diorio GJ, Pettaway C, Master V, Spiess PE : Contemporary management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. *Nat Rev Urol* 14 : 335-347, 2017
- 6) Winters BR, Kearns JT, Holt SK, Mossanen M, Lin DW, Wright JL : Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection ? Findings from the National Cancer Database. *Urol Oncol* 36 : 92. e11-92.e16, 2018
- 7) Joshi SS, Handorf E, Strauss D, et al : Treatment Trends and Outcomes for Patients with Lymph Node-Positive Cancer of the Penis. *JAMA Oncol* 4 : 643-649, 2018
- 8) Choo R, Nehra A, Zattoni F, Pagliaro LC, Karnes RJ : Is there any benefit in adding postoperative adjuvant concurrent radiotherapy and chemotherapy for penile cancer with regional lymph node metastasis ? *Minerva Urol Nefrol* 72 : 474-481, 2020
- 9) Robinson R, Marconi L, MacPepple E, et al : Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer : A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 74 : 76-83, 2018
- 10) Burt LM, Shrieve DC, Tward JD : Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88 : 94-100, 2014
- 11) Soodana-Prakash N, Koru-Sengul T, Miao F, et al : Lymph node yield as a predictor of overall survival following inguinal lymphadenectomy for penile cancer. *Urol Oncol* 36 : 471.e19-471.e27, 2018

CQ4 触知する鼠径リンパ節を有する症例に対し鼠径リンパ節郭清は推奨されるか？

- ・可動性のある場合 (cN1-2) は穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNAC) もしくは鼠径リンパ節郭清術変法 (modified inguinal lymph node dissection : modified ILND) の術中迅速病理診断で組織診断を行い、陽性であれば鼠径リンパ節郭清 (ILND) を行うことが推奨される。可動性のない場合 (cN3) は、組織学的診断を行い、化学療法を考慮する。

推奨グレード：B

推奨の評価：行うことを推奨する

エビデンスの強さ：中等度のエビデンス

- ・FNAC が困難な症例では modified ILND を行い術中迅速病理診断で転移が認められればただちに ILND に術式を変更する。

推奨グレード：C1

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：中等度のエビデンス

- ・片側だけのリンパ節腫大があり転移であった場合、対側鼠径へ modified ILND を行い術中迅速病理診断でリンパ節転移を認めた場合には ILND に術式を変更する。

推奨グレード：C1

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：中等度のエビデンス

解説

陰茎癌の場合、鼠径リンパ節転移があったとしても郭清術により予後の改善が期待できる。O' Brien らはリンパ節転移に関するシステマティックレビューの中で転移リンパ節の個数が1～2個の場合80%の患者は治癒し5年無再発生存率は75%であったと述べている¹⁾。同様にCorrea らは米国のNational cancer databaseよりM0 T1b-4, N0/Nx-1 (TNM分類第7版を使用)、陰茎癌2,224名の患者を抽出し予後の調査を行ったが、ILNDは全生存率 (overall survival:OS) の改善に貢献している (HR 0.79 98% CI 0.74～0.84)²⁾と報告している。しかしILNDは合併症の発生率が非常に高い手術 (major complication 5～37.5%, minor complication 45～54%)³⁾であり、近年の報告では触知できるリンパ節を有する症例のうち30～50%は感染による腫大とされる^{3,4)}。よって触知できるリンパ節がすべて転移というわけではない。そのためリンパ節の治療を行う前にリンパ節が癌の転移で腫大しているのか否かを調べる必要がある。

Saisorn らは触知でき可動性のある鼠径リンパ節を有する陰茎癌患者 16 名にエコーガイド下の FNAC を行いその有用性を検討した⁵⁾。16 名 25 の鼠径部のリンパ節に対し FNAC を行ったのち ILND を行ったところリンパ節転移発見に関して感度は 93%，特異度は 91% であった。その他の報告でも FNAC の感度は 34～100%，特異度は 91～100%，偽陰性率は 20～30% と同様の成績である⁶⁾。

FNAC でリンパ節転移陽性の場合 ILND を行い転移巣の除去と病理診断を確定させる。FNAC 陰性の場合 FNAC を繰り返すかリンパ節を生検して陽性の場合 ILND，陰性の場合経過観察 (surveillance) が推奨される。一方で他に転移を有するリンパ節がないかも確認できること，合併症も少ないというメリットから modified ILND を行い術中迅速病理診断で転移が認められれば ILND に術式を変更する方法を行うという意見もある^{6, 7)}。

可動性のない腫大したリンパ節が FNAC で陽性の場合，節外進展 (extranodal extension: ENE) を意味しており UICC/AJCC TNM 分類第 8 版では N3 と定義される。この場合は鼠径リンパ節転移 2 個以上の場合と同様に骨盤リンパ節転移の存在と強い相関を持つ^{1~4, 6, 7)}。N3 症例の予後は非常に悪く，Marconnet らは 5 年非生存再発率を比較したところ pN1 症例で 89.7% であったのに対し，pN3 症例は 0% であったと報告している⁸⁾。N3 症例の予後はその他の報告でも不良であることがいわれている^{1, 4)}。それゆえ，診断確定後，郭清前に化学療法を検討すべきと示唆している報告も多々みられている。Leijte らは 17 例の N3 症例を含む 20 例の進行陰茎癌患者に化学療法を行い反応のみられた 12 例中 9 例に根治的手術を行った。結果としては 9 例のうち 8 例で長期間の生存 (中央値 20.4 ヶ月) がみられた⁹⁾。また Pagliaro らは N2 または N3，遠隔転移のない陰茎癌患者 30 例を対象としたバクリタキセル + イホスファミド + シスプラチンによる術前補助化学療法の phase II 臨床試験を施行している。結果として 3 例が CR，12 例が PR となり手術を受けた 22 名のうち 9 名に長期生存が得られている¹⁰⁾。

片側のリンパ節が腫大している場合もリンパドレナージは両側鼠径へ流入している¹¹⁾。対側の鼠径リンパ節が腫大していない場合でも何らかの診断的外科治療が必要となる。片側に触知できるリンパ節転移があった際，約 30% は対側の鼠径リンパ節転移が，リンパ節腫大はなくても存在するとされる¹²⁾。それゆえ対側にも ILND を行うべきとする意見も存在する¹³⁾。しかし ILND の合併症発生率の高さ³⁾を考慮するとまず低侵襲の診断的治療が必要であり DSNB⁴⁾ は本邦で保険収載がないため cN0 症例の鼠径リンパ節管理と同様に modified ILND もしくは superficial ILND といった limited ILND が必要と考える⁴⁾。ただ limited ILND の治療的意義に関するエビデンスとして d' Ancona らは modified ILND を施行した 26 症例を後方視的に調査したところ，偽陰性率が 7.9% であったと報告している¹⁴⁾。加えて Tsaour らは 29 例の患者に limited ILND を施行したところ cN+ であった 4 症例には鼠径部に再発を認めたと報告している¹⁵⁾。以上より limited ILND は診断ツールとしては有用であるものの治療としては ILND に比肩するものではなく limited ILND を行い，術中迅速

病理診断においてリンパ節転移を認めた場合は ILND へ術式を変更するべきと考える^{3, 4, 13)}。

参考文献.....

- 1) O'Brien JS, Perera M, Manning T, et al : Penile Cancer : Contemporary Lymph Node Management. J Urol 197 : 1387-1395, 2017
- 2) Correa AF, Handorf E, Joshi SS, et al : Differences in Survival Associated with Performance of Lymph Node Dissection in Patients with Invasive Penile Cancer : Results from the National Cancer Database. J Urol 199 : 1238-1244, 2018
- 3) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. Urology 96 : 15-21, 2016
- 4) Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW : Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. Eur Urol 55 : 1075-1088, 2009
- 5) Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM : Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. BJU Int 97 : 1225-1228, 2006
- 6) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the Lymph Nodes in Penile Cancer. Urology 76 (Suppl 2A) : S43-S57, 2010
- 7) Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al : The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma : A Single Institution Experience. J Urol 191 : 977-982, 2014
- 8) Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O : Long-Term Followup of Penile Carcinoma With High Risk for Lymph Node Invasion Treated With Inguinal Lymphadenectomy. J Urol 183 : 2227-2232, 2010
- 9) Leijte JA, Kerst M, Bais E, Antonini N, Horenblas S : Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol 52 : 488-494, 2007
- 10) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. J Clin Oncol 28 : 3851-3857, 2010
- 11) Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, et al : Cancer of the penis. Cancer Control 9 : 305-314, 2002
- 12) Grabstald H : Controversies concerning lymph node dissection for cancer of the penis. Urol Clin North Am 7 : 793-799, 1980
- 13) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy Urol Clin N Am 37 : 421-434, 2010
- 14) d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA : Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. J Urol 172 : 498-501, 2004
- 15) Tsaor I, Biegel C, Gust K, et al : Feasibility, complications and oncologic results of a limited inguinal lymph node dissection in the management of penile cancer. Int Braz J Urol 41 : 486-495, 2015

CQ5 鼠径リンパ節転移症例に対し骨盤リンパ節郭清は推奨されるか？

IV

治療

・鼠径リンパ節病変数が2個以上または節外進展（extranodal extension：ENE）がみられる場合，明らかな遠隔転移がなければ骨盤リンパ節郭清術（pelvic lymph node dissection：PLND）を考慮することが推奨される。

推奨グレード：C1

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：中等度のエビデンス

解説

陰茎癌では，cN0-1 症例の骨盤リンパ節転移は5%未満であるのに対し，鼠径リンパ節転移が2個（N2）以上の症例では骨盤リンパ節転移は23%，3個以上またはENE陽性の場合，骨盤リンパ節転移は56%に存在するとされる¹⁾。一方，術前CTの骨盤リンパ節転移に対する感度は，37.5%に過ぎない²⁾。

明らかな骨盤内病変がみられない場合，近年では骨盤リンパ節転移有無の予測は，鼠径リンパ節病変の臨床病理学的所見から求められている。諸報告では鼠径リンパ節病変2個以上，ENEが骨盤リンパ節転移の予測因子であるとするものが多い^{2~4)}。骨盤リンパ節転移の予測因子として報告されたものとして，鼠径リンパ節転移病変3個以上¹⁾，転移リンパ節径（30mm以上 vs 30mm未満）¹⁾，p53強発現⁵⁾，摘出した鼠径リンパ節中の転移陽性個数が30%以上⁵⁾，鼠径部病変のgrade⁶⁾があげられる。

PLNDでは，腸骨動静脈分岐部から外腸骨リンパ節，閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節を郭清範囲とする場合が多い^{6, 7)}。骨盤内では外腸骨リンパ節転移が最も頻度が高いとされる⁸⁾。鼠径リンパ節から骨盤リンパ節への流入に交差性はないが，鼠径リンパ節転移が片側のみ陽性の症例で，PLNDを片側のみとするか，両側行うかは議論がある。Zargar-Shoshtariらは両側鼠径リンパ節腫大症例の検討で，64症例に両側鼠径リンパ節郭清，両側PLNDを行い，25%に両側骨盤リンパ節転移を認めた。両側骨盤リンパ節転移に対する独立した予後因子は鼠径リンパ節転移病変数（4個以上）のみであったとし，鼠径リンパ節転移症例で病変数が4個以上の場合は，両側PLNDを行うべきであると述べている⁹⁾。また，著者らは片側鼠径リンパ節転移症例51例の検討で，38例に同側PLND，13例に両側PLNDが行われ，片側PLND群と比べ，両側PLND群で全生存期間中央値が改善傾向であったと報告している（21.7ヵ月 vs. 13.1ヵ月， $p=0.051$ ）¹⁰⁾。この点について海外ガイドラインでは，ESMOガイドライン2013年版，EAUガイドライン2018年版では鼠径リンパ節転移が片側の場合，PLNDは同側のみを推奨し^{11, 12)}，NCCNガイドライン2021年版では，4個以上の鼠径リンパ節転移陽性の場合には両側PLNDを，3個以下で片側鼠径リンパ節陽性の場合

は同側のみ PLND を推奨と¹³⁾ 意見が分かれている。

骨盤リンパ節転移症例は5年生存率 17.0～33.2%と予後不良であり^{1, 5, 9)}, PLND 単独では骨盤リンパ節転移症例の予後を改善することは難しい^{2, 6, 7)}。一方, 術前, 術後化学療法や術後放射線療法を併用する集学的治療にて予後の改善が報告されている^{14～19)}。化学療法 (IV-4 ①), 放射線療法 (IV-4 ②) の詳細については各稿を参照頂きたい。

参考文献

- 1) Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al : The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma : A Single Institution Experience. *J Urol* 191 : 977-982, 2014
- 2) Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA : Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy. *Urol Clin N Am* 37 : 421-434, 2010
- 3) Liu JY, Li YH, Zhang ZL, et al : The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection. *World J Urol* 31 : 1519-1524, 2013
- 4) Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S : Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma : extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 177 : 947-952, 2007
- 5) Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Horenblas S : Prophylactic Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Penile Cancer. *J Urol* 193 : 1976-1980, 2015
- 6) Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE : Management of Penile Cancer. *UROLOGY* 96 : 15-21, 2016
- 7) O'Brien JS, Perera M, Manning T, et al : Penile Cancer : Contemporary Lymph Node Management. *J Urol* 197 : 1387-1395, 2017
- 8) Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al : Prospectively packaged ilioinguinal lymphadenectomy for penile cancer : the disseminative pattern of lymph node metastasis. *J Urol* 181 : 2103-2108, 2009
- 9) Zargar-Shoshtari K, Djajadiningrat R, Sharma P, et al : Establishing Criteria for Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection in the Management of Penile Cancer : Lessons Learned from an International Multicenter Collaboration. *J Urol* 194 : 696-701, 2015
- 10) Zargar-Shoshtari K, Sharma P, Djajadiningrat R, et al : Extent of pelvic lymph node dissection in penile cancer may impact survival. *World J Urol* 34 : 353-359, 2016
- 11) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6) : vi115-vi124, 2013
- 12) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, et al : EAU Guidelines on Penile Cancer 2018
- 13) **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2020 version 1**
- 14) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 3851-3857, 2010
- 15) Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA : Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int* 117 : 118-125, 2016
- 16) Tang DH, Djajadiningrat R : Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection. A-multi institutional study. *Urol Oncol* 35 : 605, 2017
- 17) Johnstone PAS, Boulware D, Djajadiningrat R, et al : Primary Penile Cancer : The Role of Adjuvant Radiation Therapy in the Management of Extranodal Extension in Lymph Nodes.

- Eur Urol Focus 5 : 737-741, 2019
- 18) Xu J, Li G, Zhu SM, 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
 - 19) Winters BR, Kearns JT, Holt SK, Mossanen M, Lin DW, Wright JL : Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database. Urol Oncol 36 : 92.e11-92.e16, 2018

IV

治療

3 転移に対する薬物治療

陰茎癌転移に対する薬物療法

化学療法の適応については、術前ならびに術後に実施する周術期化学療法と、切除不能もしくは転移性に対する化学療法があるが、本章では転移性陰茎癌に対する薬物療法について記述する。他の癌腫と同様に、切除不能ならびに遠隔転移を伴う陰茎癌についても多剤併用化学療法が用いられる。一方で、希少癌であるがゆえのごく少数の小規模前向き Phase II 試験や後方視的検討がほとんどで、化学療法の有効性を示すランダム化比較試験の報告はない。また、国内では適応症に陰茎癌が記載されている抗悪性腫瘍薬はないが、これまで、患者ごとに海外のガイドラインを参考に治療を実施してきている。切除不能例、遠隔転移を伴うような進行例では、少数の前向き試験の結果を受けて、各種ガイドライン^{1, 2)}でも多剤併用化学療法が推奨されている。NCCN ガイドライン 2021 年版では、転移性陰茎癌の初回治療として、いずれも TIP (パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン)³⁾が、EAU ガイドライン 2018 年版でも TIP, PF (シスプラチン+5-FU) が Strong として推奨されている。

歴史的には、ブレオマイシン、メトトレキサート、シスプラチンを用いた BMP 療法⁴⁾、イリノテカン、シスプラチンを用いた治療⁵⁾、シスプラチン、5-FU、ドセタキセル⁶⁾が古くから使われてきた。BMP 療法については局所進行または遠隔転移のある 45 例を対象として行われた BMP (ブレオマイシン (10 unit/m², 第 1~8 日目)+メトトレキサート (25mg/m², 第 1~8 日目)+シスプラチン (75mg/m², 第 1 日目)を 21 日間隔で投与した第 II 相試験がある⁴⁾。この試験では、遠隔転移を有する症例が何人含まれていたかは不明だが、評価可能であった 40 例の奏効割合 (CR および PR) は 32.5% (13 例) であった。ただし、感染症や肺臓炎などによる治療関連死を 5 例認めた。したがって、BMP 療法は副作用が重篤であるため、延命と症状緩和が目的となる転移を有する患者の治療には適さないと考えられる。現在 NCCN ガイドライン 2021 年版、EAU ガイドライン 2018 年版においても、BMP 療法は推奨されていない。

近年では、シスプラチンに加えてイリノテカンまたはゲムシタビンを加えた治療^{6, 7)}、5-FU、ドセタキセルを加えた治療⁸⁾、パクリタキセル、イホスファミドを加えた治療³⁾などが提案されている。そのほかの薬剤として、前立腺癌で用いられるカバジタキセル、尿路上皮癌で用いられる GC (ゲムシタビン+シスプラチン) やピラルピシン、そのほか動注投与など様々な報告がなされているが、一定のコンセンサスは得られていない。また、新規薬剤としても、免疫チェックポイント阻害薬や各種分子標的薬 (EGFR 阻害薬、パニツムマブ、ダコミチニブ等) 報告されるようになってきている。陰茎癌は希少癌の一つであり大規模な前向き臨床研究の実施は現実的に困難があるが、データの蓄積によって将来的に選択肢の一つになるかもしれない。

参考文献.....

- 1) NCCN Guideline : Penile cancer. NCCN <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/penile.pdf>
- 2) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
- 3) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. J Clin Oncol 28 : 3851-3857, 2010
- 4) 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
- 5) Pizzocaro G, Piva L : Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 27 : 823-824, 1988
- 6) Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al : A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol 19 : 1304-1307, 2008
- 7) Houédé N, Dupuy L, Fléchon A, et al : Intermediate analysis of a phase II trial assessing gemcitabine and cisplatin in locoregional or metastatic penile squamous cell carcinoma. BJU Int 117 : 444-449, 2016
- 8) Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al : Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer 109 : 2554-2559, 2013
- 9) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. J Clin Oncol 28 : 3851-3857, 2010

CQ6 切除不能陰茎癌に対する一次治療としてシスプラチンを含む多剤併用化学療法は推奨されるか？

・転移を有する陰茎癌に対して、TIP（パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン）や TPF（ドセタキセル+シスプラチン+5-FU）などのシスプラチンを含む多剤併用化学療法は、提案できる。

推奨グレード：C2

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：弱いエビデンス

解説

陰茎癌の遠隔転移は初回診断時もしくは再発時の1.9～7%に認められる。現在、国内では陰茎癌が適応症となっている抗悪性腫瘍薬はなく、これまで、患者ごとに海外のガイドラインを参考に使用されている。本項の目的は、転移を有する陰茎癌に対して、どのような化学療法が推奨されるかについて現存するエビデンスを元に検討することである。

「切除不能陰茎癌に対する一次治療としてシスプラチンを含む多剤併用化学療法は推奨されるか？」というCQに対して系統的な文献検索を行った。系統的な文献検索によって58件の文献が抽出された。このうち、少数例の症例報告と総説を除外し、30件の文献を抽出した。このCQに回答するためには、切除不能もしくは転移性陰茎癌にTIPなどのシスプラチンを含む多剤併用化学療法を行った群と、緩和治療のみ、またはその他の化学治療を行った群との比較が必要であるが、検索した範囲ではそのようなデザインの試験はなかった。30件のうち23件は後ろ向き解析研究であり、症例数やエビデンスレベルが限られるためガイドラインに採用されうる報告は見当たらなかった。前向き研究の7件は全て単群の第Ⅱ相試験であった^{1~7)}。そのうち、転移を有する陰茎癌を対象に含む5件が抽出された^{1~5)}。5件中2件がドセタキセル+シスプラチン+5-FUの併用療法(TPF)、1件がイリノテカン+シスプラチン、1件がゲムシタピン+シスプラチン、1件がブレオマイシン+メトトレキセート+シスプラチン(BMP)²⁾と全てがシスプラチンを含む併用療法であったが、シスプラチンとタキサン(パクリタキセルまたはドセタキセル)にイホスファミドを加えたTIP療法を評価した文献は含まれなかった。

TPF療法を評価した第Ⅱ相試験の内のひとつは、遠隔転移のある39例を対象に、一次治療としてドセタキセル(75mg/m², 第1日目)+シスプラチン(70mg/m², 第1日目)+5-FU(500mg/m²/日, 第1～5日目)が3週間隔で投与された¹⁾。主要評価項目である客観的奏効率は38.5%(95% CI 23.36～55.38)であり、全例が部分奏効(partial response: PR)であった。グレード3以上の好中球減少は13例(33%)

に認められ、発熱性好中球減少症が3例（7.7%）に認められた。副次的評価項目である無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）の中央値はそれぞれ3ヵ月（95% CI 2.92～3.09）と7ヵ月（95% CI 5.99～8.03）であった。

もうひとつの第Ⅱ相試験では、遠隔転移を有する8例を含む29例を対象として、ドセタキセル（75mg/m²，第1日目）+シスプラチン（60mg/m²，第1日目）+5-FU（750mg/m²/日，第1～5日目）が3週間隔で投与された³⁾。主要評価項目である最大3コース終了後4週間における客観的奏効割合は、転移を有する8例中、評価可能な7例のうち3例（42.9%，95% CI 9.9～81.6%）であった。グレード3以上の好中球減少は13例（46.4%）に認められ、発熱性好中球減少症が4例（14.3%）に認められた。転移を有する症例における1年無増悪生存率は12.5%であった。

その他には、局所進行性と転移性陰茎癌が対象となっている試験がある。シスプラチン+イリノテカン併用療法を評価した第Ⅱ相試験では、進行病変21例（転移性13例，T3/4 8例）を含んでおり、評価可能な19例における客観的奏効率は31.6%であった（CR 1例，PR 5例）⁵⁾。また、シスプラチン+ゲムシタビン併用療法を評価した第Ⅱ相試験では、25例のうち転移性10例を含み、奏効が認められたのは2例（8%）であった⁴⁾。TPF療法以外の薬物治療については、現時点で推奨レベルにはない。

術前化学療法で推奨されているTIP療法について、転移を有する症例を対象とした前向き試験は存在しない。しかしながら、リンパ節転移を有する進行性限局期の症例を対象とした前向き第Ⅱ相試験では、奏効率50%を示しており、TPFなど他のシスプラチンを含むレジメンより奏効率が高い可能性がある⁶⁾。NCCNガイドライン2021年版では、転移を有する症例に対してもTIP療法（パクリタキセル [175mg/m²，第1日目]+イホスファミド [1,200mg/m²，第1～3日目]+シスプラチン [25mg/m²，第1～3日目]，3～4週間隔）が推奨されている。

以上より、TPF療法については2報の第Ⅱ相試験が報告されており、いずれも約40%の奏効割合が得られていた。したがって、症状緩和のために腫瘍縮小を期待してTPF療法を行うことは合理的である。また、TIP療法について報告した1報の第Ⅱ相試験は術前化学療法として行われているが、50%と高い奏効割合が得られており、転移を有する患者の治療選択を考えるうえでも参考になる⁶⁾。しかし、腫瘍縮小を目的とする術前化学療法と異なり、延命と症状緩和を目的とする転移を有する症例の治療では効果と副作用とのバランスが重要になるため、TIP療法がTPF療法より優れているとは一概に言えない点に注意が必要である。

参考文献

- 1) Zhang S, Zhu Y, Ye D : Phase II study of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in patients with distantly metastatic penile cancer as first-line chemotherapy. *Oncotarget* 6 : 32212-32219, 2015
- 2) 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

- 3) Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al : Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer* 109 : 2554-2559, 2013
- 4) Houede N, Dupuy L, Flechon A, et al : Intermediate analysis of a phase II trial assessing gemcitabine and cisplatin in locoregional or metastatic penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 117 : 444-449, 2016
- 5) Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al : A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 19 : 1304-1307, 2008
- 6) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 3851-3857, 2010
- 7) Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S : Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer* 13 : 44-49, 2015

4 周術期の補助的治療

① 陰茎癌周術期の補助的薬物療法

限局性陰茎癌の治療においても、手術や放射線治療だけでなく、化学療法も重要な治療手段の一つである。特に、局所進行性の陰茎癌は手術や放射線治療などの局所治療のみでコントロールできない場合も多く、術前化学療法、術後化学療法の重要性が示されている。術前化学療法は、リンパ節を触知するような局所浸潤癌において down staging を目的に用いられてきており、前向き試験のエビデンスもわずかながら存在する。また、術後補助化学療法に関する前向き試験はない。しかしながら、推奨の強さは弱いものの、EAU ガイドライン 2018 年版では根治目的の N1 症例、ESMO ガイドライン 2013 年版では pN2-3 のような症例、NCCN ガイドライン 2021 年版では骨盤リンパ節転移、節外進展、両側鼠径リンパ節転移、4cm 以上のリンパ節転移があるようなハイリスク症例は周術期化学療法の良い適応と位置づけられている。

NCCN ガイドライン 2021 年版では、局所進行性の術前ないし術後補助化学療法としても TIP (パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン) が、EAU ガイドラインでも TIP, PF (シスプラチン+5-FU) が Strong として転移性のものと同じく推奨されている。近年では、前章で記載した様々な薬剤の報告がなされているが、2008 年に報告された第 II 相試験で、評価可能な 26 例のうち 2 例の CR および 6 例の PR が得られ、全体の奏効率は 30.8% と、今後、既存の化学療法に代替できる可能性もでてきている¹⁾。

参考文献.....

- 1) Houédé N, Dupuy L, Fléchon A, et al : Intermediate analysis of a phase II trial assessing gemcitabine and cisplatin in locoregional or metastatic penile squamous cell carcinoma. BJU Int 117 : 444-449, 2016

② 陰茎癌周術期の補助的放射線療法

陰茎癌の治療体系における放射線療法の適応としては、1) 陰茎癌局所への陰茎温存を目的とした治療、2) 領域リンパ節に対する術後照射、3) 局所ならびに領域リンパ節の再発に対する治療、および、4) 遠隔転移などの緩和的治療などがあり^{1~3)}、周術期の補助的治療としては、2) および 3) が該当する。米国で 2007 年から 2013 年の間に治療された 2,200 例の陰茎癌症例を対象とした解析では、放射線治療が実施された症例は全体の 25% 程度であり、十分に適応されているとは言えないと報告している⁴⁾。この理由として、陰茎癌は希少癌であり前向き臨床試験などのエビデンスレ

ベルが高い報告が少ないことも一因とされている⁵⁾。陰茎癌の周術期における放射線療法では、領域リンパ節に対する術後照射の有効性に関する報告が最も多い。その詳細については、IV-2-②領域リンパ節に対する放射線療法の項にその詳細を委ねる。大きな鼠径リンパ節転移症例では導入化学療法の有効性が示唆され、その後のリンパ節郭清は標準的な治療選択肢であり、残存腫瘍の多寡で術後放射線治療の適応を検討するなど、集学的治療の一環として放射線療法が位置づけられている⁶⁾。局所ならびに領域リンパ節の再発、特に術後再発に対する放射線療法については、IV-5-②局所再発に対する放射線療法およびIV-6-②陰茎癌領域リンパ節再発に対する放射線療法の項を参照されたい。

参考文献.....

- 1) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the lymph nodes in penile cancer. *Urology* 76 : S43-57, 2010
- 2) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 : vi115-124, 2013
- 3) Burt LM, Shrieve DC, Tward JD : Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88 : 94-100, 2014
- 4) Shen X, Parker W, Miller L, TenNapel M : Opportunities for use of radiation therapy in penile cancer based on patterns of care in the United States from 2007 to 2013. *Ther Adv Urol* 11 : 1756287219828972, 2019
- 5) Leone A, Diorio GJ, Pettaway C, Master V, Spiess PE : Contemporary management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. *Nat Rev Urol* 14 : 335-347, 2017
- 6) Pagliaro LC, Crook J : Multimodality therapy in penile cancer : when and which treatments ? *World J Urol* 27 : 221-225, 2009

CQ7 リンパ節転移を有する限局性陰茎癌に対してシスプラチンを含む多剤併用化学療法は周術期薬物療法として推奨されるか？

IV

治療

- ・リンパ節転移を有する限局性陰茎癌に対して、シスプラチンを含む TIP（パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン）や TPF（ドセタキセル+シスプラチン+5-FU）などの多剤併用化学療法は、術前補助化学療法として推奨される。

推奨グレード：C2

推奨の評価：行うことを弱く推奨する

エビデンスの強さ：弱いエビデンス

- ・術後補助化学療法についても再発のハイリスク症例ではシスプラチンを含む多剤併用化学療法は推奨できないが、再発高リスク症例に対して考慮される。

解説

局所進行性陰茎癌に対する全身化学療法については、国内では陰茎癌が適応症となっている抗悪性腫瘍薬はないが、実際の現場では海外ガイドラインを参考に使用されている。標準治療として何が推奨されるかを含め、現在のエビデンスから最良の治療法を検討する。

「リンパ節転移を有する限局性陰茎癌に対してシスプラチンを含む多剤併用化学療法は周術期薬物療法として推奨されるか？」という CQ に対して系統的な文献検索によって 62 件の文献が抽出された。このうち、少数例の症例報告と総説を除外し、19 件の文献を抽出した。この CQ に回答するためには、周術期に TIP などのシスプラチンを含む多剤併用化学療法を行った群と、手術のみまたはその他の補助治療を行った群との比較が必要であるが、検索した範囲ではそのようなデザインの試験はなかった。19 報のうち 13 報は小規模の後ろ向き解析研究であり、ガイドラインに採用される報告は見当たらなかった。最終的に、いずれも単群の第 II 相試験の 6 件が抽出された^{1~6)}。シスプラチン、タキサン系、イホスファミドを加えた術前化学療法はいくつかの第 II 相試験で評価されている。これらの試験では主要評価項目を奏効割合としていることから、切除不能例または遠隔転移のある症例の治療選択を考えるうえでも参考になる。

Pagliaro らが報告した TIP を用いた第 II 相試験では、局所進行（N2 または N3）に限定した 30 例を対象に、パクリタキセル（175mg/m²、第 1 日目）+イホスファミド（1,200mg/m²、第 1 日目から第 3 日目）+シスプラチン（25mg/m²、第 1 日目から第 3 日目）併用療法（TIP）が術前に 4 コース行われた。全体の奏効割合は 50%（15 例）であり、22 例に手術が行われ、3 例は病理学的に完全奏効（complete response：

CR) を認めた。奏効が得られた患者では腫瘍増悪までの期間または全生存期間が有意に良好であった¹⁾。切除が難しい T4 や巨大な T3 腫瘍については、一定の見解はないが down staging を目的とした化学療法も考慮される。

パクリタキセルの代わりに同じタキサン系抗がん薬であるドセタキセルの併用化学療法の第Ⅱ相試験の報告がある^{2, 3)}。また、Xu らが報告した第Ⅱ相試験²⁾では、19 例の局所進行例 (N3) を対象に術前補助化学療法としてドセタキセル (75mg/m², 第 1 日目) + イホスファミド (1,200mg/m², 第 1 日目から第 3 日目) + シスプラチン (25mg/m², 第 1 日目から第 3 日目) 併用療法を 3 週間隔で 2 から 4 コース行った。部分奏効 (partial response : PR) が得られた 12 例 (63%) には手術が行われたが、2 例に腫瘍増大 (progressive disease : PD) を認め、5 例は安定 (stable disease : SD) であった。

その他として、シスプラチンと 5-FU (PF) にドセタキセルを追加した TPF については第Ⅱ相試験が 2 つ報告されているが、いずれも腫瘍縮小効果は限定的である^{4, 5)}。Djajadiningrat らは、局所進行の 26 例を対象に TPF を術前に 4 コース行う第Ⅱ相試験を報告している⁴⁾。評価可能な 25 例のうち 15 例 (60%) で奏効が得られた。しかし、病理学的 CR は 1 例 (4%) にとどまり、2 年後の無増悪生存率は 12%、疾患特異的生存率は 28% であった。治療関連死はなかったが、副作用のため 6 例 (23%) で治療が中止されるなど、副作用に見合うほど生存率は良好ではなく、放射線化学療法など他の治療法を選択すべきだと結論されている。シスプラチン + イリノテカン併用療法の第Ⅱ相試験⁵⁾では、評価可能な 26 例のうち 2 例の CR および 6 例の PR が得られ、全体の奏効率は 30.8% であった。また、シスプラチン + ゲムシタビン併用療法の第Ⅱ相試験⁶⁾では、25 例のうち奏効が認められたのは 2 例にとどまっており、現時点では推奨されない。

なお、術前化学療法の意義については、鼠径リンパ節転移例を対象に、外科手術のみを対照群として、術前 TIP および術前化学放射線療法を比較する InPACT 試験 (NCT02305654) が実施されており⁷⁾、今後の結果が待たれる。

術後補助化学療法としては前向き臨床研究の報告はなされていないが、少数例で報告されているものでは、pN2-3 症例で TPF 療法を行われた 19 例において 42 ヶ月の無病生存率 (disease-free survival : DFS) が 52.6% であった³⁾。NCCN ガイドライン 2021 年版で提案されているハイリスク (骨盤リンパ節転移、節外進展 (extranodal extension : ENE)、両側鼠径リンパ節転移、腫瘍が 4cm 以上) とされるような場合には放射線療法とともに治療選択肢として考慮される。術後補助の場合、比較試験でない限り、症例選択による影響が大きいため治療の効果を評価できないため、再発高リスク群に対しては、術前化学療法で有効と考えられる化学療法を考慮することが求められるだろう。

TxN2-3M0 の患者に対しては根治切除を念頭に置いた術前化学療法として、NCCN ガイドライン 2021 年版では TIP4 コースが、EAU ガイドライン 2018 年版ではシスプラチンとタキサン系に加えて 5-FU もしくはイホスファミドが推奨レジメンとして

提唱されているが、ESMO ガイドライン 2013 年版では推奨レジメンは言及されていない。

参考文献.....

- 1) Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al : Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer : a phase II study. J Clin Oncol 28 : 3851-3857, 2010
- 2) Xu J, Li G, Zhu SM, 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
- 3) Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al : Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer 109 : 2554-2559, 2013
- 4) Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S : Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. Clin Genitourin Cancer 13 : 44-49, 2015
- 5) Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al : A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol 19 : 1304-1307, 2008
- 6) Houede N, Dupuy L, Flechon A, et al : Intermediate analysis of a phase II trial assessing gemcitabine and cisplatin in locoregional or metastatic penile squamous cell carcinoma. BJU Int 117 : 444-449, 2016
- 7) Canter DJ, Nicholson S, Watkin N, Hall E, Pettaway C ; InPACT Executive Committee : The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT) : Rationale and Current Status. Eur Urol Focus 5 : 706-709, 2019

5 局所再発に対する治療

① 陰茎癌局所再発に対する治療（手術）

1. はじめに

希少癌である陰茎癌の局所再発例に対する外科的治療に関してエビデンスレベルの高い報告は非常に少ない。本稿ではいずれも後方視的ではあるが比較的多数例の解析を中心に陰茎癌再発における外科的治療の成績を概説する。

2. 陰茎温存外科的治療後再発例に対する手術療法

初回治療における陰茎温存療法は、主に Tis-Ta 症例に対するレーザー治療、局所切除術、陰茎部分切除術などの外科的治療、T1 以上症例に対する陰茎部分切除術および陰茎部分切除術と放射線治療、化学療法などとの併用治療が行われている。

Gotsadze らの 2000 年の報告では、放射線治療、化学療法あるいは化学放射線療法での局所治療成功例 135 例中 24 例（17.7%）に局所再発を認め、再発例では外科的治療を施行すべきと論じている¹⁾。Leijte らによる 700 例の陰茎癌を対象とした後方視的解析では、陰茎温存例と陰茎部分切除術あるいは陰茎全切除施行例に分類し局所再発率を検討したところ、陰茎切除群（5.3%）は温存群（18.6%）の 1/3 以下の低率であった。また全症例の再発様式を局所再発、局所リンパ節再発、遠隔転移の 3 群に分類したところ、局所再発群の疾患特異生存率 92% と良好な結果であった²⁾。また Tang らは、161 例の陰茎癌を対象にレーザー治療を施行した成績を解析し、5 年局所非再発率が 46% と報告している³⁾。

上記も含め陰茎温存外科的治療施行後の局所再発率などの結果を報告した研究は、複数認められる。しかし、再発後の治療に主眼を置いた報告は確認できなかったため、ここでは再発例に対する治療に言及している報告を紹介する。Windahl らのレーザー治療成績に関する報告⁴⁾では、再発を認めた 13 例中 10 例に対し再度レーザー治療を行い、病勢コントロールが可能であったとしている。Paoli らの上皮内癌症例を対象とした光線力学的治療法（photodynamic therapy : PDT）に関する報告では、11 例中 3 例の再発症例はいずれも局所切除で病勢をコントロールし得たとしている⁵⁾。近年でも Zreik らが、47 例の上皮内癌症例に対する CO2 レーザー治療の結果を解析し、再発をきたした 8 例中 7 例は上皮内癌であり再度のレーザー治療あるいは局所切除などで陰茎温存が可能であったと報告している⁶⁾。これらの報告の後、Kamel らが陰茎温存外科的治療に関するシステマティックレビューの結果を報告しているが、局所再発例の多くは再度の陰茎温存治療で病勢コントロール可能であり、QOL 保持の観点からも有用な治療であると結論付けている⁷⁾。Baumgarten らは部分切除術も含めた陰茎温存外科的治療の多施設共同研究の結果を報告している⁸⁾。対象は 1,188 例と大規模な研究であり、局所再発を 21% 認めたが、このうち 58% に再度陰茎温存治療が

なされ、経過中に陰茎全切除が施行されたのは19%のみであったとしている。以上の報告より、海綿体浸潤のない非浸潤癌症例においては局所再発そのものが直ちに生命予後に大きく影響することは稀であり、多くの症例において再度の陰茎温存治療が施行可能となることが示唆される。

3. 放射線治療後の再発例に対する手術療法

陰茎癌における放射線治療後のサルベージ手術の役割に関しては、まだ評価が確定していない。以下、放射線治療後の再発に対する手術療法に言及している報告を紹介する。

Zouhair らが2001年に報告した44例の局所浸潤、非遠隔転移例の成績では、陰茎部分切除術±術後放射線治療群で16例中4例に、放射線単独治療群で23例中14例に局所再発を認め、有意差を認めないものの放射線単独治療による病勢制御は不良である可能性が示唆された。また、局所再発を認めた18例中15例にサルベージ手術が施行され、多変量解析にて手術療法は再発後の良好な病勢コントロールの独立した予測因子であったとしている⁹⁾。AzrifらによるcT1-2陰茎癌41例に対する放射線治療の報告では、全体の癌特異生存率は96%であり、12例に局所再発後手術が施行されていた¹⁰⁾。また、Kellas-Slecza らが2019年に高線量率(HDR)小線源治療を施行した76例の成績を解析し、局所腫瘍残存あるいは局所再発を認めた22例中18例にサルベージ手術が、4例に2回目のHDR小線源治療が施行され、10年癌特異生存率77.8%であったと報告している¹¹⁾。以上の報告は、いずれも経過観察期間は比較的長期であるが後方視的検討に基づくものであり、放射線治療後のサルベージ手術療法の意義に対する評価を行うことは困難であるが、非転移例に対しては放射線治療後の再発に対する局所手術療法を選択し得ると思われる。

4. まとめ

今後も非浸潤性陰茎癌に対する陰茎温存を意図した初回治療としてレーザー治療を含む局所治療が選択される傾向が続くと予想されるが、再発例に対しては外科的切除を行うことが奨められ、外科的切除以外の局所治療の選択には、慎重な判断が求められる。T1以上の症例における初回治療後の局所再発に対しては、病勢コントロールのために積極的なサルベージ手術を行うことが望まれる。

参考文献

- 1) Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V : Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 38 : 306-312, 2000
- 2) Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S : Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis : recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol 54 : 161-168, 2008
- 3) Tang DH, Yan S, Ottenhof SR, et al : Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma : A multi-center cohort analysis. Urol Oncol 36 : 147-152, 2018
- 4) Windahl T, Andersson SO : Andersson, Combined laser treatment for penile carcinoma : results after long-term followup. J Urol 169 : 2118-2121, 2003

- 5) Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM : Penile intraepithelial neoplasia : results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 86 : 418-421, 2006
- 6) Zreik A, Rewhorn M, Vint R, Khan R, Hendry D : Carbon dioxide laser treatment of penile intraepithelial neoplasia. *Surgeon* 15 : 321-324, 2017
- 7) Kamel MH, Bissada N, Warford R, Farias J, Davis R. Organ Sparing Surgery for Penile Cancer : A Systematic Review. *J Urol* 198 : 770-779, 2017
- 8) Baumgarten A, Chipollini J, Yan S, et al : Penile Sparing Surgery for Penile Cancer : A Multicenter International Retrospective Cohort. *J Urol* 199 : 1233-1237, 2018
- 9) Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al : Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 37 : 198-203, 2001
- 10) Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE : External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18 : 320-325, 2006
- 11) Kellas-Slecza S, Białas B, Fijałkowski M, et al : Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy (2019). *Brachytherapy* 18 : 493-502, 2019

② 局所再発に対する放射線療法

陰茎癌の原発巣に対する標準治療は手術ならびに小線源治療を含む放射線療法である。特に早期病変には臓器および機能温存の点で放射線療法の有効性は確立しており、有力な治療選択肢と位置付けられている¹⁻³⁾。加えて、陰茎癌の局所再発、特に手術後の局所再発に対して放射線治療が適応されることがある。陰茎癌手術後の再発には、陰茎温存手術と全摘術で10～40%と幅があるが（全摘後の再発は10%台⁴⁾、局所再発に対する放射線療法は陰茎温存術後の局所再発で陰茎温存を希望する場合に実施されることが多い。局所再発に対する放射線療法で陰茎温存が40%程度で可能であったと報告されている⁵⁾。しかし、局所再発に対する救済手術で、術式に関わらず良好な遠隔成績が得られるため、救済治療の時期を逸することがない治療選択が推奨される⁶⁾。

参考文献

- 1) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 : vi115-124, 2013
- 2) Cordoba A, Escande A, Lopez S, et al : Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer : a 20-year single-institution study (73 patients) . *Radiat Oncol* 11 : 96, 2016
- 3) Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazeron JJ, Martinez AA, Rivard MJ : American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curi-etherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 12 : 191-198, 2013
- 4) Lindner AK, Schachtner G, Steiner E, et al : Organ-sparing surgery of penile cancer : higher rate of local recurrence yet no impact on overall survival *World J Urol* 38 : 417-424, 2020
- 5) Ozsahin M, Jichlinski P, Weber DC, et al : Treatment of penile carcinoma : to cut or not to cut ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 674-679, 2006
- 6) Veeratterapillay R, Teo L, Asterling S, Greene D : Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology* 85 : 1097-1103, 2015

6 領域リンパ節再発に対する治療

① 陰茎癌領域リンパ節再発に対する治療（手術）

IV

治療

1. はじめに

陰茎癌において、鼠径リンパ節転移は比較的高率に認められる。診断時中・高リスク N0 症例あるいは遠隔転移を有さない N1 以上症例に対するリンパ節郭清については別項（IV-2-①）で述べられている。リンパ節再発の頻度および予後等に関する報告は散見されるものの、その治療に焦点を置いた研究は少なく、RCT も存在しないためエビデンスを論ずることはできない。本稿では、陰茎癌リンパ節再発における手術療法につき各種報告をもとにその意義を概説する。

2. 所属リンパ節未治療症例に対する外科的治療

所属リンパ節未治療症例における経過観察中の所属リンパ節再発症例に対しては、初発時所属リンパ節転移陽性症例と同様に治療される（IV-2-①参照）。Ornellas らの 1994 年の報告¹⁾に加え Chipollini らの 2017 年の報告²⁾いずれにおいても、delayed lymphadenectomy を施行された群は生命予後が悪いとの報告があることから、所属リンパ節未治療症例においては鼠径部を中心としたリンパ節再発の発生に注意を払うことが重要である。

3. 鼠径リンパ節郭清施行後再発例に対する手術療法

リンパ節郭清後の再発に関して、その治療に関するまとまった報告はほとんど認められない。2011 年の Graafland らによる報告では、鼠径リンパ節郭清を施行した 161 例中 26 例（16%）に再発を認め、再発後生存期間の中央値は 4.5 ヶ月であったとされている³⁾。Reddy らが 2017 年にリンパ節郭清施行 182 例中 34 例の再発（19%）を認め、リンパ節転移の進展度、陽性リンパ節数、リンパ節郭清範囲が再発と独立した相関を示したと報告している⁴⁾。いずれの報告も比較的多数例を対象とした研究であるが、再発後の治療が多様であり、全生存期間に関する解析は施行されていない。

鼠径リンパ節に再発をきたした 26 例を対象とした Graafland らの報告では、後治療として手術が行われたのは 1 例のみであったが³⁾、Baumgarten らは、遠隔転移を伴わない陰茎癌リンパ節再発に対し救済リンパ節郭清術を施行した 20 例の成績を報告している⁵⁾。それによると、術後 20 例中 12 例に化学療法、1 例に放射線治療が追加されているが、観察期間中央値 9.7 ヶ月（4.9～70.1 ヶ月）と短いものの 9 例が癌なし生存であったとしている。鼠径リンパ節郭清術施行例においては創感染、リンパ浮腫などの周術期合併症を数%に認めることが報告されているが^{6～8)}、Baumgarten らの報告では救済リンパ節郭清を施行した 20 例中 6 例に創感染、4 例にリンパ浮腫を認めており⁵⁾、救済リンパ節郭清後には周術期合併症が高頻度に発症し得る可能性

が示唆されており、より慎重な周術期管理が求められる。

陰茎癌に対する初回リンパ節郭清としての骨盤リンパ節郭清に一定の意義は示されているが（IV-2-①参照）、再発例に対する救済リンパ節郭清の範囲に言及した報告は確認できなかった。現状では再発例に対するリンパ節郭清範囲は症例ごとに至適範囲を検討することが求められるとともに、評価は定まっていないものの化学療法や放射線療法併用など集学的治療も考慮される。

4. まとめ

陰茎癌に対する初回治療後のリンパ節再発に焦点を当てた研究は少なく、再発例に対する救済治療も限られており、一定の治療戦略を示すことは困難である。したがって、初回治療後に再発リスクに応じて、再発予防を目的とした補助療法に関する検討を行うことも重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR : Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis : retrospective analysis of 350 cases. J Urol 151 : 1244-1249, 1994
- 2) Chipollini J, Tang DH, Gilbert SM, et al : Delay to Inguinal Lymph Node Dissection Greater than 3 Months Predicts Poorer Recurrence-Free Survival for Patients with Penile Cancer. J Urol 198 : 1346-1352, 2017
- 3) Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, van Werkhoven E, Kerst JM, Horenblas S : Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma : outcome and implications for management. J Urol 185 : 888-893, 2011
- 4) Reddy JP, Pettaway CA, Levy LB, et al : Factors associated with regional recurrence after lymph node dissection for penile squamous cell carcinoma. BJU Int 119 : 591-597, 2017
- 5) Baumgarten AS, Alhammali E, Hakky TS, et al : Salvage surgical resection for isolated locally recurrent inguinal lymph node metastasis of penile cancer : international study collaboration. J Urol 192 : 760-764, 2014
- 6) Yao K, Tu H, Li YH, et al : Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma : morbidity and outcome. J Urol 184 : 546-552, 2010
- 7) Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA : Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma : surgical technique, early complications and late outcomes. J Urol 190 : 2086-2092, 2013
- 8) Stuijver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S : Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer : a historical cohort study and risk-factor analysis. Eur Urol 64 : 486-492, 2013

② 陰茎癌領域リンパ節再発に対する放射線療法

陰茎癌の鼠径リンパ節転移に対する標準治療はリンパ節郭清術であるが^{1, 2)}、両側鼠径リンパ節郭清術の結果、多数または大きな転移陽性鼠径リンパ節および骨盤リンパ節転移を認めた場合、術後の放射線療法または化学放射線療法を考慮する²⁾。しかし、アジュバント放射線療法の効果については一定の見解が得られていない³⁾。3個

以上のリンパ節転移や節外進展（extranodal extension：ENE）が術後再発のリスク因子で、術後の3年無病生存率はcN0：91.7%，cN1：64.5%，cN2：54.7%，cN3：38.3%とされ、cN3で再発率が高い⁴⁾。鼠径リンパ節郭清後の再発に対しても放射線治療が実施される場合があるが、まとまった報告がないのが現状である。Graafland NMらは、鼠径リンパ節郭清後再発に対する放射線治療後の生存期間中央値は4.5ヵ月と、決して満足のいく結果ではなかったと報告している⁵⁾。

参考文献.....

- 1) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 : vi115-124, 2013
- 2) Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H : Management of the lymph nodes in penile cancer. Urology 76 : S43-57, 2010
- 3) Robinson R, Marconi L, MacPepple E, et al : Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer : A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. Eur Urol 74 : 76-83, 2018
- 4) Reddy JP, Pettaway CA, Levy LB, et al : Factors associated with regional recurrence after lymph node dissection for penile squamous cell carcinoma. BJU Int 119 : 591-597, 2017
- 5) Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, van Werkhoven E, Kerst JM, Horenblas S : Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma : outcome and implications for management. J Urol 185 : 888-893, 2011

V

經過觀察

V. 経過観察

陰茎癌治療後の経過観察

1. はじめに

陰茎癌でも早期であれば、根治治療で治癒が望める可能性がある。局所治療としては手術、放射線治療が中心であるが、治療法によるリスクの違いを認識し、再発リスクが高い症例を注意深く経過観察することで早期に発見できるかが、最も重要である。一般的な癌腫であれば、大規模な観察研究や臨床試験の結果から至適なフォローアップの方法が提案されるが、陰茎癌は症例数が限られる希少癌のひとつであり、国内では59例、また海外でも700例の後方視的検討がそれぞれ最も大規模な観察研究である^{1, 2)}。

2. 術後再発, 生存の予後因子

陰茎癌の予後因子としては、臨床的あるいは病理学的な病期、悪性度、病理学的リンパ節転移陽性、HIV感染の有無、などが知られている^{3~5)}。また、部分切除後においては、神経周囲浸潤、上皮内癌、断端陽性、高異型度が再発の予後因子とされている⁶⁾。そのほか、他癌種と同様に、年齢、サルコペニアは予後に影響するとされる報告も認められる⁷⁾。一般的に、TNM分類、EAUのリスク分類⁸⁾が臨床では用いられることが多い。

3. 局所治療後再発

根治手術は陰茎部分切除と陰茎全摘術に分けられる(IV-1-①)。早期発見と救済治療により根治が期待できるため、特に原発巣がcT1/2のような早期であれば陰茎部分切除と陰茎全摘術とでは生命予後には影響がないとされている^{9~12)}。一方で、局所再発については陰茎部分切除では2年で28%であったのに対して陰茎全摘では6%と、部分切除を行った症例の方が再発率は高かった。そのほか、規模は異なるが、陰茎温存術式での5年再発率は27%であったのに対して、根治切除後は3.8%であったと報告されている¹³⁾。

また、根治治療として用いられる放射線治療やBrachytherapyなどにおいても、局所再発の診断、再発時の救済手術の判断が重要となる¹⁴⁾。晩期再発は少なく、再発症例の74.1%は2年以内に、92.2%は5年以内と比較的早期に診断される。陰茎温存治療では根治治療に比して局所再発の頻度は高いものの、適切な救済治療により生命予後への影響は少ないと考えられる。部分切除後には局所再発をきたす可能性があることを念頭に、遠隔転移などの検索とともに、局所の自己診察、定期受診時の診察を含めた慎重な経過観察が必要である²⁾。

表 1 各種ガイドラインで推奨される Follow up の方法

	間隔	期間	備考	
ESMO 2013 年版 ²³⁾				
部分切除術後	身体診察	3 ヶ月ごと	自己触診は継続	
		6 ヶ月ごと		
全摘術後	身体診察	6 ヶ月ごと	～2年 ～5年	
		12 ヶ月ごと		
リンパ節郭清術後 or FNAC 診断後	身体診察	3 ヶ月ごと	～2年 ～5年	
		6 ヶ月ごと		
リンパ節組織学的未診断	身体診察	3 ヶ月ごと	～2年 ～5年	
		6 ヶ月ごと		
EAU 2018 年版 ²⁴⁾				
部分切除術・全摘術後	身体診察	Intensive follow-up	～2年 ～5年	
		Follow-up		
リンパ節転移陰性 (cN0)	身体診察	鼠径部と局所の触診	画像は不要	
リンパ節郭清術後		CT, MRI を3 ヶ月ごと	～2年	
NCCN 2021 年版 ²⁵⁾				
温存治療 (レーザー・化学放射線・ Glancectomy など)	身体診察	3 ヶ月ごと	～2年 ～5年 ～10年	
		6 ヶ月ごと		
		12 ヶ月ごと		
部分切除術・全摘術後	身体診察	6 ヶ月ごと	～2年 ～5年	
		12 ヶ月ごと		
N0, N1	身体診察	6 ヶ月ごと	～2年 ～5年	
		12 ヶ月ごと		
N2, N3	身体診察	3 ヶ月ごと	～2年 ～5年 ～5年	
		6 ヶ月ごと		
		6 ヶ月ごと		
	画像	6 ヶ月ごと	～2年	胸部 CT
		3 ヶ月ごと	～1年	腹部骨盤 MRI
	6 ヶ月ごと	～2年		

V

経過観察

4. リンパ節郭清術と再発

陰茎癌では所属リンパ節に対する治療は予後を左右する重要な治療戦略となる (IV-2)。リンパ節郭清の実施、範囲については、術前は局所の炎症によってリンパ節が腫大し、転移かどうかの診断が難しい場合があるが、EAU ガイドライン 2014 年版に従って局所手術+リンパ節郭清をすると、ガイドライン遵守率が良い方が予後も良かったことが報告されている¹⁵⁾。一般的には skip lesion は少なく、早期癌の根治術後、cN0 のハイリスク症例でもリンパ節郭清術を実施した症例では予後は良好である^{2, 16, 18)}。

一方、病理学的なリンパ節転移の診断も、予後予測には有用である。また、切除リンパ節の数が多いほど予後は良好とする報告がなされている¹⁶⁾。特に、pN0 と診断された症例であっても、切除したリンパ節数 16 個以上で疾患特異生存率 (disease specific survival : DSS) は 82.1% (95% CI : 72.9 ~ 91.3) であるのに対して 16 個未

満では52.0% (95% CI:30.0~74.0)であった¹⁷⁾。範囲についても限局郭清 (limited ILND) よりも標準郭清 (ILND) の方が予後は良かったが¹⁸⁾、切除リンパ節数が多いほど再発率は低いとされている。また、リンパ節郭清術でリンパ節陽性であった症例 (pN+) であっても、その後所属リンパ節再発を認めたのは19%であった²⁾。一方、pN3とされるなかであっても、骨盤リンパ節転移を伴うものは特に予後が悪かったと報告されており¹⁹⁾、注意が必要である。最も大きな報告の一つである182例のリンパ節郭清を実施した症例での解析では、cN3、病理学的に3個以上のリンパ節転移が認められた症例、リンパ節外浸潤があった症例が予後不良とされている²⁰⁾。

5. フォローアップの方法

治療後のフォローアップにおいて、局所再発、所属リンパ節再発のほか、特にpN+症例では遠隔転移に関して注意が必要である。リンパ節については触診のほか、エコーならびに吸引細胞診が、再発の早期発見に有用とされている²¹⁾。遠隔転移についても胸腹骨盤部CTが最も一般的であり汎用されているが、検出率についてのまとまった報告はない。癌の病期診断ならびに再発の診断において保険承認された¹⁸F-FDG-PETCTの有用性も報告されているが²²⁾、同様に今後の症例蓄積が求められる。

ESMO/JASMO ガイドライン 2013年版では、部分切除後2年間は3ヵ月ごと、全摘後は6ヵ月ごと、その後3年間は6ヵ月ないし1年ごとの通院で診察ならびにCTやMRIによる画像検査、その間の患者による自己診察が推奨されている^{23~25)} (表1)。病期や各種予後因子、リンパ節郭清範囲や切除数、周術期補助療法の効果、有無など、総合的な判断により、実施することが求められる。

参考文献

- 1) 湯村 寧, 森山正敏, 佐々木毅, 他: 陰茎癌59症例の臨床的検討. 日本泌尿器科学会雑誌 98: 819-825, 2007
- 2) Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S: Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol 54: 161-168, 2008
- 3) Chalya PL, Rambau PF, Masalu N, Simbila S: Ten-year surgical experiences with penile cancer at a tertiary care hospital in northwestern Tanzania: a retrospective study of 236 patients. World J Surg Oncol 13: 71, 2015
- 4) Nam JK, Lee DH, Park SW, et al: Clinicopathologic Characteristics and Treatment Outcomes of Penile Cancer. World J Mens Health 35: 28-33, 2017
- 5) Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S: Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. J Urol 184: 1347-1353, 2010
- 6) Albersen M, Parnham A, Joniau S, et al: Predictive factors for local recurrence after glanssectomy and neoglans reconstruction for penile squamous cell carcinoma. Urol Oncol 36: 141-146, 2018
- 7) Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, et al: Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection. World J Urol 33: 1585-1592, 2015
- 8) Ficarra V, Novara G, Boscolo-Berto R, Artibani W, Kattan MW: How accurate are present

- risk group assignment tools in penile cancer ? World J Urol 27 : 155-160, 2009
- 9) Kamel MH, Tao J, Su J, et al : Survival outcomes of organ sparing surgery, partial penectomy, and total penectomy in pathological T1/T2 penile cancer : Report from the National Cancer Data Base. Urol Oncol 36 : 82. e7-82. e15, 2018
 - 10) Baumgarten A, Chipollini J, Yan S, et al : Penile Sparing Surgery for Penile Cancer : A Multicenter International Retrospective Cohort. J Urol 199 : 1233-1237, 2018
 - 11) Lindner AK, Schachtner G, Steiner E, et al : Organ-sparing surgery of penile cancer : higher rate of local recurrence yet no impact on overall survival. World J Urol 38 : 417-424, 2020
 - 12) Zhu Y, Gu WJ, Wang HK, Gu CY, Ye DW : Surgical treatment of primary disease for penile squamous cell carcinoma : A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Oncol Lett 10 : 85-92, 2015
 - 13) Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al : Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival ? J Urol 192 : 120-125, 2014
 - 14) Crook J, Ma C, Grimard L : Radiation therapy in the management of the primary penile tumor : an update. World J Urol 27 : 189-196, 2009
 - 15) Cindolo L, Spiess PE, Bada M, et al : Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes : a multicenter international study. World J Urol 37 : 1649-1657, 2019
 - 16) Correa AF, Handorf E, Joshi SS, et al : Differences in Survival Associated with Performance of Lymph Node Dissection in Patients with Invasive Penile Cancer : Results from the National Cancer Database. J Urol 199 : 1238-1244, 2018
 - 17) Li ZS, Yao K, Chen P, et al : Disease-specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer : prediction by lymph node count and density. Urol Oncol 32 : 893-900, 2014
 - 18) Zhu Y, Gu CY, Ye DW : Population-based assessment of the number of lymph nodes removed in the treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int 92 : 186-193, 2014
 - 19) Li Z, Guo S, Wu Z, et al : Subclassification of pN3 staging systems for penile cancer : Proposal for modification of the current TNM classification. Urol Oncol 35 : 543. e1-543. e6, 2017
 - 20) Reddy JP, Pettaway CA, Levy LB, et al : Factors associated with regional recurrence after lymph node dissection for penile squamous cell carcinoma. BJU Int 119 : 591-597, 2017
 - 21) Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE : Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol 173 : 816-819, 2005
 - 22) Salazar A, Junior EP, Salles PGO, Silva-Filho R, Reis EA, Mamede M : (18) F-FDG PET/CT as a prognostic factor in penile cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 46 : 855-863, 2019
 - 23) Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al : Penile cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 Suppl 6 : vi115-24, 2013
 - 24) Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. Eur Urol 67 : 142-150, 2015
 - 25) NCCN Guideline : Penile cancer. NCCN : <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/penile.pdf>

VI

QOL

VI. QOL

陰茎癌治療とQOL

1. はじめに

陰茎癌治療後の患者においてQOLに影響を与える特異的な因子としては、1) 性機能、2) 排尿機能、3) 整容性、などがあげられる¹⁾。原発巣に対する標準治療は陰茎部分切断術および陰茎全切断術であり、陰茎全切断術が最もQOLを低下させると考えられる²⁾。陰茎部分切断術においては、残存陰茎の長さが立位排尿の可否、尿線の制御に³⁾、さらには性機能の温存に関連し⁴⁾、QOLに影響を与える。このため、良好なQOLを保つことを目的として、様々な縮小手術や陰茎温存治療が開発されている。

2. QOLの評価方法

陰茎癌患者におけるQOLに関する研究はいくつかあるが、いずれも症例数は限られ、大規模なものはない。QOL評価の指標として、Draegerら⁵⁾は性機能、排尿機能、整容性を考慮し、陰茎癌患者に特化した質問紙(HRO-PE29)の開発を試みているが、現在のところ検証され確立された指標はない。問診の結果のみで評価した報告もみられる^{6~8)}。

陰茎癌治療後の性機能の評価には表1に示す指標が用いられており、International Index of Erectile Function (IIEF)が広く用いられている。排尿状態については、立位排尿の可否、尿線の制御の可否、排尿困難の有無、満足度など個別の質問および問診の結果が報告されている^{3, 8, 9)}。尿道狭窄手術で用いられる患者報告アウトカム尺度(PROM)を用いて排尿状態を評価した報告もある¹⁰⁾。このほか、健康関連QOLの指標として36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)³⁾、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) C-30^{5, 6, 11~14)}、General Health Questionnaire^{6, 13)}、Life Satisfaction Questionnaire (LiSat-11)¹⁵⁾、Bigelow-Young Questionnaire¹⁶⁾を用いた報告や、心理的側面をImpact of Cancer Ver.2³⁾、Impact of Events Scale^{6, 13)}、Zung's Self-Rating Anxiety Scale⁴⁾、Self-Rating Depression Scale⁴⁾、Hospital Anxiety and Depression Scale^{6, 13, 15)}、Rosenberg Self-Esteem Scale^{12, 17)}、Conformity to Masculinity Norms Inventory Questionnaires^{12, 17)}にて評価した報告がある。

3. 治療方法、手術術式とQOL

レーザー治療は、性機能を保ち、性生活の満足も得られる^{6, 7, 13, 15)}。排尿機能も保たれ⁷⁾、整容性も良好である^{7, 8)}。環状切開、拡大局所切除では性機能、排尿機能とも良好に保たれる^{9, 11, 18)}。拡大局所切除後では、包皮皮弁により亀頭形成を行うこ

表 1 性機能の評価に用いられている指標

指標	文献
International Index of Erectile Function (IIEF)	3), 4), 9), 10), 11), 15), 16), 17), 18), 19), 20), 21), 22), 24), 25), 26), 27)
Quality of Erection Questionnaire (QEQ)	27)
Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS)	11), 27)
Self-Esteem and Relationship (SEAR)	11), 27)
Sex Encounter Profile (SEP)	18)
BASIC ID grid	24), 25)
Sexual Functioning Questionnaire (SFQ)	28)

とにより、より良好な性機能が期待できる¹⁹⁾。亀頭剥離・再建術 (glans resurfacing) でも性機能は良好に保たれ、整容性も満足が得られる²⁰⁾。陰茎部分切断術との比較でもこれらは有意であった²¹⁾。亀頭切除術では 50～70%の症例で勃起が得られるが^{10, 16, 22)}、拡大局所切除との性機能での比較では、IIEF や Sex Encounter Profile (SEP) は低値であった¹⁸⁾。陰茎部分切断術との比較では、男性らしさで優れていたものの、自尊心や性機能では差がなかった¹⁷⁾。

小線源治療では性機能への影響は軽度であるが^{23～25)}、局所の疼痛が QOL を低下させるとの報告がある²³⁾。いくつかの研究で放射線外照射症例が少数含まれているが、放射線外照射では性機能は保たれ、QOL も良好である傾向がみられた^{6, 13)}。局所化学療法において QOL を評価した報告はない。

陰茎部分切断術では陰茎温存手術に比して一般的に性機能は不良で、心理的ストレスに関連すると報告されている^{6, 13)}。しかし高い性機能、自尊心を維持できるとの報告もある¹⁷⁾。Romero らの報告では 55% で性交可能であった²⁶⁾。拡大局所切除との比較でも、オーガズムを除いた性機能、排尿機能、QOL に差がなかったとの報告もある¹¹⁾。残存陰茎長が性機能の温存と関係し⁴⁾、3cm 以上残存した症例では術前に比べ軽度の性機能低下にとどまると報告されている²⁷⁾。

陰茎全切断術では性機能、QOL ともに低下するが、自尊心や男性らしさには影響しないとの検討結果が報告されている¹²⁾。また、性機能の低下は必ずしも性的パートナーとの関係にも影響しない^{12, 28)}。Kieffer らは陰茎部分切断術または陰茎全切断術を施行した症例と陰茎温存手術症例を比較し、さらに鼠径リンパ節郭清の影響を検討している。陰茎部分切断術、陰茎全切断術、鼠径リンパ節郭清は、オーガズム、ボディイメージ、生活上の障害、排尿機能における問題と関連していた³⁾。

陰茎癌治療後の QOL に関する報告は海外のものが中心であり、本邦でのまとまった報告はない。QOL には患者の年齢、生活習慣、社会的背景、文化的背景、信条などに加え、さらに陰茎長などの身体的特徴、人種が大きく影響すると考えられ、特に性機能においては、諸外国の状況との相違が予想される。陰茎癌診療にあたっては、QOL に対する配慮も重要であり、本邦における指針を議論するためには、国内症例

での検討など、今後の研究が待たれるところである。

参考文献

- 1) Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N : EAU guidelines on penile cancer : 2014 update. *Eur Urol* 67 : 142-150, 2015
- 2) Kamel MH, Bissada N, Warford R, Farias J, Davis R : Organ Sparing Surgery for Penile Cancer : A Systematic Review. *J Urol* 198 : 770-779, 2017
- 3) Kieffer JM, Djajadiningrat RS, van Muilekom EA, Graafland NM, Horenblas S, Aaronson NK : Quality of life for patients treated for penile cancer. *J Urol* 192 : 1105-1110, 2014
- 4) Yu C, Hequn C, Longfei L, et al : Sexual Function after Partial Penectomy : A Prospectively Study From China. *Sci Rep* 6 : 21862, 2016
- 5) Draeger DL, Sievert KD, Hakenberg OW : Cross-Sectional Patient-Reported Outcome Measuring of Health-Related Quality of Life With Establishment of Cancer- and Treatment-Specific Functional and Symptom Scales in Patients With Penile Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 16 : e1215-e1220, 2018
- 6) Audenet F, Sfakianos JP : Psychosocial impact of penile carcinoma. *Transl Androl Urol* 6 : 874-878, 2017
- 7) Tewari M, Kumar M, Shukla HS : Nd : YAG laser treatment of early stage carcinoma of the penis preserves form and function of penis. *Asian J Surg* 30 : 126-130, 2007
- 8) Windahl T, Skeppner E, Andersson SO, Fugl-Meyer KS : Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol* 172 : 648-651, 2004
- 9) Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al : Organ-sparing surgery for penile cancer : complications and outcomes. *Urology* 78 : 1121-1124, 2011
- 10) Scarberry K, Angermeier KW, Montague D, Campbell S, Wood HM : Outcomes for Organ-Preserving Surgery for Penile Cancer. *Sex Med* 3 : 62-66, 2015
- 11) Wan X, Zheng D, Liu C, et al : A Comparative study of two types of organ-sparing surgeries for early stage penile cancer : Wide local excision vs partial penectomy. *Eur J Surg Oncol* 44 : 1425-1431, 2018
- 12) Sosnowski R, Kulpa M, Kosowicz M, et al : Quality of life in penile carcinoma patients - post-total penectomy. *Cent European J Urol* 69 : 204-211, 2016
- 13) Maddineni SB, Lau MM, Sangar VK : Identifying the needs of penile cancer sufferers : a systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. *BMC Urol* 9 : 8, 2009
- 14) Suarez-Ibarrola R, Cortes-Telles A, Miernik A : Health-Related Quality of Life and Sexual Function in Patients Treated for Penile Cancer. *Urol Int* 101 : 351-357, 2018
- 15) Skeppner E, Fugl-Meyer K : Dyadic Aspects of Sexual Well-Being in Men with Laser-Treated Penile Carcinoma. *Sex Med* 3 : 67-75, 2015
- 16) Gulino G, Sasso F, Palermo G, et al : Sexual outcomes after organ potency-sparing surgery and glans reconstruction in patients with penile carcinoma. *Indian J Urol* 29 : 119-123, 2013
- 17) Sosnowski R, Wolski JK, Zi Talewicz U, Szyma Ski M, Baku AR, Demkow T : Assessment of selected quality of life domains in patients who have undergone conservative or radical surgical treatment for penile cancer : an observational study. *Sex Health* 16 : 32-38, 2019
- 18) Sedigh O, Falcone M, Ceruti C, et al : Sexual function after surgical treatment for penile cancer : Which organ-sparing approach gives the best results? *Can Urol Assoc J* 9 : E423-427, 2015
- 19) Yang J, Chen J, Wu XF, et al : Glans-reconstruction with preputial flap is superior to primary closure for post-surgical restoration of male sexual function in glans-preserving surgery. *Andrology* 2 : 729-733, 2014
- 20) O' Kelly F, Lonergan P, Lundon D, et al : A Prospective Study of Total Glans Resurfacing for Localized Penile Cancer to Maximize Oncologic and Functional Outcomes in a Tertiary Re-

- ferral Network. J Urol 197 : 1258-1263, 2017
- 21) Yang J, Chen J, Wu XF, et al : Glans preservation contributes to postoperative restoration of male sexual function : a multicenter clinical study of glans preserving surgery. J Urol 192 : 1410-1417, 2014
 - 22) Gulino G, Sasso F, Falabella R, Bassi PF : Distal urethral reconstruction of the glans for penile carcinoma : results of a novel technique at 1-year of followup. J Urol 178 : 941-944, 2007
 - 23) Gambachidze D, Lebacle C, Maroun P, et al : Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. Brachytherapy 17 : 221-226, 2018
 - 24) Soh PN, Delaunay B, Nasr EB, Delannes M, Soulie M, Huyghe E : Evaluation of sexual functions and sexual behaviors after penile brachytherapy in men treated for penile carcinoma. Basic Clin Androl 24 : 13, 2014
 - 25) Delaunay B, Soh PN, Delannes M, et al : Brachytherapy for penile cancer : efficacy and impact on sexual function. Brachytherapy 13 : 380-387, 2014
 - 26) Romero FR, Romero KR, Mattos MA, Garcia CR, Fernandes Rde C, Perez MD : Sexual function after partial penectomy for penile cancer. Urology 66 : 1292-1295, 2005
 - 27) Sansalone S, Silvani M, Leonardi R, Vespasiani G, Iacovelli V : Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer : results from a multi-institutional study. Asian J Androl 19 : 57-61, 2017
 - 28) Bhat GS, Nelivigi G, Barude V, Shastry A : Sexuality in Surgically Treated Carcinoma Penis Patients and Their Partners. Indian J Surg 80 : 19-23, 2018