

200500528A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療の研究 (16-16)

主任研究者:北海道大学大学院医学研究科 櫻木 範明

(関連研究)

子宮がん (体癌ならびに頸癌) に対する手術療法ならびに
補助療法の標準化とQOLを重視した治療の確立の研究

— 臨床研究実施チームの整備 —

平成17年度 研究報告書

平成18年(2006年)4月

研究者 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授

櫻 木 範 明

目 次

I. はじめに	1
II. 総括研究報告	
子宮がん（体癌ならびに頸癌）に対する手術療法ならびに補助療法の標準化と QOL を重視した治療の確立の研究	
—臨床研究実施チームの整備— 櫻木範明	2
III. 分担研究報告	
櫻木範明、渡利英道、蝦名康彦、武田真人、藤堂幸治、保坂昌芳、原 洋子、荒木直人、小田泰也、中島亜矢子、董 培新	
婦人科悪性腫瘍の標準的手術療法と補助療法の確立	
（資料 1）子宮体癌におけるリンパ節郭清術適応の個別化： 術前リンパ節転移予測スコア (LNM score) の妥当性の研究	4
（資料 2）273H ドミナントネガティブ p53 変異による HHUA 子宮体癌細胞の浸潤能と遊走能の亢進について	6
（資料 3）子宮頸癌に対する自律神経温存広汎性子宮全摘術と 術後排尿機能について	8
（資料 4）Bulky 子宮頸部扁平上皮癌の治療戦略についての検討	10
（資料 5）卵巣癌に対する DJ 療法（ドセタキセル・カルボプラチン併用療法）の 第 I - II 相臨床試験	12
IV. 研究成果の刊行物・別冊	14

はじめに

現在安全で質の高い医療が求められている。そのことは治療成績と QOL 向上を目指した治療の標準化をすすめることと関連している。標準治療を踏まえて、さらに新しい治療の導入も進めなければならない。そのためには基礎医学者と臨床医の研究協力、担当医師と関連診療科医師やコメディカルスタッフなどとのチーム診療、多施設が協力して臨床試験を遂行し、標準治療についてのコンセンサスを形成することが必要である。

婦人科がんの治療は手術療法、放射線療法、化学療法を組み合わせた multimodality therapy である。手術療法と放射線療法は比較的早期の子宮頸癌に対してほぼ同等の治療効果を有している。子宮頸癌に対する手術療法は sexual function 温存の面で放射線療法よりも優れており、その有用性が再評価されている。しかしながら広汎子宮全摘術には術後排尿障害が高頻度に認められる。その克服に向けて従来の自律神経温存の理論を実際の手術に反映させる様々な試みがなされ、着実にその成果が上がりつつあり、わが国で提唱された自律神経温存広汎子宮全摘術は海外でも評価を受けるようになっている。

子宮体癌は明らかに増加しつつあり、漿液性腺癌など予後不良症例に対する新しい治療戦略の開発が待たれている。体癌の治療成績は後腹膜リンパ節郭清を含む手術療法により治療成績が向上したと考えられている。その成績向上がリンパ節郭清そのものの治療効果によるのか、あるいはリンパ節転移の有無を明らかにすることにより適切に術後補助療法が行われるようになったためであるのかは今後検討されなければならない。

平成18年4月

研究者 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野

櫻 木 範 明

子宮がん（体癌ならびに頸癌）に対する手術療法ならびに補助療法
の標準化と QOL を重視した治療の確立の研究
— 臨床研究実施チームの整備 —

研究者 櫻木 範 明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授

研究要旨

子宮がん（体癌ならびに頸癌）は女性の悪性疾患による死亡の中で重要な位置を占めている。体癌罹患数の顕著な増加と頸癌の若年罹患数の増加は婦人科腫瘍専門医にとって治療成績の向上とともに QOL を重視した治療の開発が目指すべき大きなテーマとなっている。

子宮体癌の治療成績向上には後腹膜リンパ節郭清を含む完全なステージング手術を行うことが重要であることが示唆されている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline for Uterine Cancer, Version 1, 2006 では可能であれば完全な staging 手術を行うべきであるとされている。しかしながら後腹膜リンパ節郭清を行うことにより手術時間の延長や出血量の増加が認められ、リンパ節転移リスクが十分に低い症例にはリンパ節郭清を行うことの意義は少ない。しかしながら CT, MRI, PET を用いても術前に微小なリンパ節転移巣の診断精度は十分ではなく、より有効なリンパ節転移予測法の開発が望まれる。われわれは術前血中 CA125 値、MRI による volume index、腫瘍分化度／組織型の 3 因子がそれぞれ独立してリンパ節転移と相関することを明らかにし、これらの因子を用いて効率よくリンパ節転移を術前に予測できることを示した。

子宮頸癌の I b - II b 期に対する標準治療は広汎子宮全摘術である。特に若年女性では卵巣機能を温存できること、膣の短縮・硬化を避けることができ、sexual function の保持という面で放射線治療に対する手術治療の優位性が示唆されている。しかしながら広汎子宮全摘術には骨盤自律神経系の障害による術後排尿機能低下が高頻度に起こることが大きなデメリットであった。この点を克服するために様々な自律神経温存の試みがなされてきた。われわれは解剖体骨盤標本による自律神経の分布の検討から下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢、膀胱枝を全て系統的に温存する手技を確立した。さらに、その手技の妥当性を新鮮凍結解剖体を用いて確認するとともに、臨床的にその有効性と安全性について長期にわたる術後排尿機能の推移を urodynamic study により客観的に評価した。また予後解析を行うことにより高い無再発生存率が得られることを確認した。今後自律神経温存広汎子宮全摘術が浸潤頸癌に対する標準手術となる可能性が示されたものと考えられる。

またこの研究チームは卵巣がんに対する docetaxel-carboplatin 併用療法の有効性と安全性に関する phase II study を実施し、高い奏効率が得られることを確認した。今後現在の卵巣がんに対する標準治療である paclitaxel-carboplatin を並んで臨床に用いられ得るレジメンであると考えられた。

研究協力者

渡利 英道	北海道大学病院講師
蝦名 康彦	北海道大学病院助手
武田 真人	北海道大学大学院生殖内分泌腫瘍学分野助手
藤堂 幸治	北海道大学病院助手
保坂 昌芳	北海道大学大学院生殖内分泌腫瘍学分野大学院生
原 洋子	北海道大学大学院生殖内分泌腫瘍学分野大学院生
荒木 直人	北海道大学病院医員
小田 泰也	北海道大学病院医員
中島亜矢子	北海道大学大学院分子医科学分野大学院生
董 培新	北海道大学大学院生殖内分泌腫瘍学分野大学院生 (留学生)

子宮体癌におけるリンパ節郭清術適応の個別化：
術前リンパ節転移予測スコア(LNM score)の妥当性の研究

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授
藤堂 幸治 北海道大学病院助手

研究要旨

子宮体癌の術前検査のうちVolume index、CA125、分化度／組織型がリンパ節転移の独立危険因子であることを以前に誌上で報告した（Am J Obstet Gynecol, 2003）。3因子は本研究コホート211例においても独立危険因子であった。上記危険因子を有する数によりリンパ節転移予測スコアを設定し、低リスク、中リスク、高リスク、極高リスクに分類した。各群のリンパ節（傍大動脈リンパ節）転移頻度は3.2%（1.0%）、15.3%（11.9%）、30.2%（23.82%）、78.6%（57.1%）であった。これらは以前の報告で推定された転移頻度とほぼ一致した。LNM scoreはリンパ節郭清術適応の個別化に有用な情報を与える。

A. 研究目的

子宮体癌手術におけるリンパ節郭清術適応の個別化に有用な術前スコアを確立する。

B. 研究方法

子宮体癌の治療前に行う検査のうちVolume index、血清CA125、分化度／組織型がリンパ節転移の独立危険因子であることを以前に誌上で報告した（Am J Obstet Gynecol, 2003）。上記の危険因子を有する数によりリンパ節転移予測スコア（LNM score）を設定した。2000年から2005年に取り扱った子宮体癌症例で、術前に3因子の評価を行い、リンパ節郭清を含む手術を施行し得た211例を対象とした。3因子とリンパ節転移との関係をロジスティック回帰分析を用いて検討した。患者をスコア別に低リスク、中リスク、高リスク、極高リスクと分類し、それぞれのリンパ節転移頻度を検討した。

C. 研究結果

Volume index、CA125、分化度／組織型は本研究においてもリンパ節転移の独立危険因子として認められた。リンパ節転移頻度は低リスク（3.2%）、中リスク（15.3%）、高リスク（30.2%）、極高リスク（78.6%）であった。傍大動脈節転移頻度は低リスク（1.0%）、中リスク（11.9%）、

高リスク（23.8%）、極高リスク（57.1%）であった。これらは以前の報告で推定された転移頻度とほぼ一致する結果であった。

D. 考察

傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義が不明確である現在、安易な縮小手術は治療成績の悪化を招く可能性があるが、低リスクにおいては本郭清の省略は妥当性を持つと考えられる。

リンパ節郭清の治療的意義がほぼ認められている現在、安易な縮小手術は治療成績の悪化を招くため低リスク全例にリンパ節郭清を省略することはできない。ただしリンパ節郭清の省略が可能な症例群は低リスク群のサブグループとして存在すると考えられる。

E. 結論

LNM scoreはリンパ節郭清術適応の個別化に有用な情報を与える。大規模多施設共同試験で本スコアの有用性が確立されることが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

1. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, Fujimoto S. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1265-72
2. Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Keira M, Hareyama H, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of

lymphadenectomy. (under submission)

学会発表

1. Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. 42th Annual Meeting of ASCO, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

273H ドミナントネガティブ p53 変異による HHUA 子宮体癌細胞の浸潤能と遊走能の亢進について

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授
董 培新 北海道大学大学院生殖内分泌腫瘍学分野大学院生

研究要旨

ドミナントネガティブ p53 変異は臨床的には子宮体癌の進行や転移と関連している。この p53 のドミナントネガティブ効果が体癌細胞の遊走能や浸潤能にどのような影響を与えるかを明らかにするために、野生型 p53 と R273H ドミナントネガティブ p53 変異を stable に共発現する体癌細胞および野生型 p53 と R213Q レセッシブ p53 変異を stable に共発現する体癌細胞を野生型 p53 を有する HHUA 体癌細胞株に変異 p53 を導入して作成した。R273H は浸潤能と遊走能を著明に亢進させた。R273H 導入細胞では R213Q 導入細胞に比べて Maspin, PAI-1, KAI1 の発現が現弱していた。CP-31398 は R273H のドミナントネガティブ効果を相殺することができた。アドリアマイシン処理により野生型 p53 発現を誘導すると、p53 の標的遺伝子の発現増大とともに浸潤能と遊走能の抑制が認められた。このことは R273H 変異の効果は gain-of-function よりも R273H 変異が野生型 p53 におよぼすトランスドミナンスによるものであることが示唆された。

A. 研究目的

ドミナントネガティブ p53 変異の体癌細胞の浸潤能と遊走能におよぼす効果の機序を明らかにする。

B. 研究方法

野生型 p53 と R273H ドミナントネガティブ p53 変異を stable に共発現する体癌細胞および野生型 p53 と R213Q レセッシブ p53 変異を stable に共発現する体癌細胞を野生型 p53 を有する HHUA 体癌細胞株に変異 p53 を導入して作成した。In vitro Matrigel invasion assay と In vitro cell migration assay を用いて遺伝子導入細胞株の浸潤能と遊走能を検討した。

C. 研究結果

Yeast functional assay を用いて野生型 p53 と変異 p53 をほぼ等量発現している変異 p53 導入細胞株を選択し実験に用いた。R273H は浸潤能と遊走能を著明に亢進させた。R273H は野生型 p53 により発現が上がる p21, Bax, MDM2 を抑制した。この効果は R213Q では認められなかった。R273H 導入細胞では浸潤能と遊走能が著明に亢

進していた。R273H 導入細胞では R213Q 導入細胞に比べて Maspin, PAI-1, KAI1 の発現が現弱していた。CP-31398 は R273H のドミナントネガティブ効果を相殺することができた。アドリアマイシン処理により野生型 p53 発現を誘導すると、p53 の標的遺伝子の発現増大とともに浸潤能と遊走能の抑制が認められた。

D. 考察

今回の結果は R273H 変異の効果は gain-of-function よりも R273H 変異が野生型 p53 におよぼすトランスドミナンスによるものであることを示している。

E. 結論

新しい子宮体癌治療戦略としてドミナントネガティブ p53 変異をターゲットとした分子標的治療が研究されるべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

1. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96:651-7.
2. Ohkouchi T, Sakuragi N, Watari H, Nomura E, Todo Y, Yamada H, Fujimoto S: Prognostic significance of Bcl-2, p53 overexpression, and lymph node metastasis in surgically-staged endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 187:353-9, 2002
3. Sakuragi N, Watari H, Ebina Y, Yamamoto R, Steiner E, Koelbl H, Yano M, Tada M, Moriuchi T. Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-

negative p53 mutation in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2005 Apr 11; [Epub ahead of print]

学会発表

1. 董 培新、櫻木範明. P53 dominant-negative mutation R273H promotes tumor invasion in endometrial adenocarcinoma cell line HHUA. 第4回日本婦人科がん分子標的研究会、2005.7.31、岩手
2. 董 培新、渡利英道、蝦名康彦、山本 律、水上尚典、櫻木範明. p53 癌抑制遺伝子の dominant negative 変異は進行子宮体癌の予後因子である. 第57回日本産科婦人科学会総会、2005.2.2-5、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし

自律神経温存広汎性子宮全摘術の術後排尿機能について

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授
藤堂 幸治 北海道大学大学院病院婦人科助手

研究要旨

広汎性子宮全摘術における効果的自律神経温存手技を確立し、術後の排尿機能障害を防止することを試みた。I b 期－II b 期頸癌 27 患者に自律神経温存広汎性子宮全摘術を行い、術前・術後の尿流動態検査により神経温存が術後排尿機能に及ぼす効果を検討した。われわれの自律神経温存手技は治療後生存率に悪影響を及ぼすことなく術後排尿機能障害の発生を低下させ、頸癌患者の治療後長期的 QOL 向上に有用であることが示された。

A. 研究目的

自律神経温存術式を併用した広汎性子宮全摘術が排尿機能から見た患者の術後 QOL におよぼす影響を明らかにする。

B. 研究方法

2000 年から 2002 年の期間に自律神経温存手技を併用し広汎性子宮全摘術を施行した子宮頸癌患者 27 名を対象とした。臨床進行期の内訳は I b1 期 10 例、I b2 期 6 例、II a 期 3 例、II b 期 8 例である。年齢は 31－64 歳である。観察期間中央値は 29 カ月（12－48 カ月）である。再発リスクが高いと考えられる症例に対しては術後全身化学療法あるいは全骨盤照射を追加した。自律神経温存は下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢、骨盤神経叢膀胱枝を対象として行った。Urolab Spectrum を用いた尿流動態検査を術前ならびに術後 1, 3, 6, 12 カ月に行い、排尿機能を評価した。

C. 研究結果

27 名中 22 名に少なくとも一側の自律神経を系統的に全て温存することができた。5 名では自律神経を温存できなかった。術後 1 年の時点で温存群では非温存群と比較して有意に排尿機能が改善した。非温存群では尿失禁あるいは尿意鈍麻が 5 名中 3 名に認められた（その内の 2 名は両方の症状を有していた）のに対して、温存群では尿失禁は認められず（ $p = 0.0034$ ）、2 名で膀胱知覚の

亢進が認められたのみ（ $p = 0.030$ ）であった。

温存群での膀胱コンプライアンス、最大尿流量率、残尿量は、術前と術後 12 カ月目で差を認めず、良好な回復を示した。最大尿流量時の腹圧は非温存群で温存群よりも有意に高く、利尿筋収縮圧は非温存群の方が有意に低かった。

D. 考察

症例数や観察期間は未だ十分とは言えないが術後 QOL の面からわれわれが開発した自律神経温存手技は術後排尿機能を維持するのに有用であると考えられる。

E. 結論

広汎性子宮全摘術施行患者の術後 QOL 改善のために自律神経温存は試みられるべき手技である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

1. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T: A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer of preserving postsurgical bladder function. Int J Gynecol Cancer 15:398-397, 2005

2. Todo Y, Kuwabara M, Watari H, Ebina Y, Takeda M, Kudo M, Yamamoto R, Sakuragi N: Urodynamic Study on Post-surgical Bladder Function in Cervical Cancer Treated with Systematic Nerve-sparing Radical Hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2006;16:369-75

学会発表

1. Sakuragi N. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy and post-operative bladder function. 10th Biennial Meeting of International Society of Gynecologic Cancer, Edinburgh, 2004.10. 3-7
2. Sakuragi N. In: Postgraduate course 8: Advanced Hands-On Upper Abdominal and

Pelvic Debulking Techniques: Modern Reconstructive Surgery, Directed by Abu-Rustum et al. Systematic nerve-sparing technique in radical hysterectomy, Society of Gynecologic Oncologists' 36th Annual Meeting on Women's Cancer, Miami Beach, 2005.3.19-23

3. Sakuragi N. A nerve-sparing radical hysterectomy - techniques and changes in the postoperative morbidity. Society of Gynecologic Oncologists' 37th Annual Meeting on Women's Cancer, Palm Springs, 2006.3.22-26

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

Bulky 子宮頸部扁平上皮癌の治療戦略についての検討

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授
武田 真人 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野助手

研究要旨

腫瘍径が4 cmを超える bulky 子宮頸部扁平上皮癌の治療成績を向上させるためにはどのような予後不良因子が本腫瘍の生存率を低下させているかを把握する必要がある。そこで、後方視的に広汎子宮全摘術施行子宮頸癌症例の治療成績を腫瘍径を含めた病理組織学的予後因子との関連で検討した。bulky 症例はⅠ b1期および non-bulky Ⅱ期症例に比して、有意に予後不良であり、リンパ節転移も有意に効率であった。また bulky 症例では断端陽性率、尿路損傷率が non-bulky 症例に比して多い傾向にあり、bulky 症例の予後因子は脈管侵襲、深達度、リンパ節転移であった。予後および QOL 改善の観点からの neo-adjuvant chemotherapy の有用性の検討が必要である。

A. 研究目的

広汎性子宮全摘術はわが国においてⅠ b 期—Ⅱ b 期頸癌の標準治療として用いられている。Ⅰ b 期のなかでも腫瘍径が大きく bulky な場合は再発率が高く、腫瘍径が4 cmをこえるものをⅠ b2期として取り扱っている。このⅠ b2期および腫瘍径が4 cmをこえるⅡ期頸癌に対する手術療法の治療成績を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1988年～2003年に初回治療として広汎性子宮全摘術を行った頸部扁平上皮癌188例（Ⅰ b1期71例、Ⅰ b2期19例、Ⅱ a期7例、Ⅱ b期91例）を対象とした。リンパ節転移、腔断端、傍結合織浸潤などが陽性の46例に放射線療法を、脈管侵襲中等度以上の47症例に cisplatin を含む化学療法を術後施行した。腫瘍長軸径4 cm以上の75例（Ⅰ b2期19例、Ⅱ a期5例、Ⅱ b期51例）を bulky 症例とし、non-bulky 症例と手術治療成績について比較した。さらに bulky 症例について各病理組織学的因子と予後との関連を検討した。統計学的解析には Kaplan-Meier 法と log-rank 検定、 χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

bulky 症例はⅠ b1期ならびに non-bulky 症例に比して、有意に予後不良であり ($p < 0.005$)、リ

ンパ節転移も有意に効率であった ($p < 0.005$)。また bulky 症例では断端陽性が3例、尿路損傷が4例と、non-bulky 症例（2例、1例）に比して多い傾向にあった。bulky 症例では脈管侵襲 ($p < 0.005$)、深達度 ($p < 0.005$)、リンパ節転移 ($p < 0.005$) のみが予後に有意に関連し、体部・傍結合織・腔壁浸潤は予後と関連しなかった。リンパ節転移は bulky 症例の27例に認められ、PAN 転移6例および骨盤リンパ節転移3部位以上の4症例全てが術後3年以内に死亡した。

D. 考察

bulky 症例では脈管侵襲、深達度、リンパ節転移が予後規定因子であり、これらの制御が予後改善に重要であると考えられる。

E. 結論

予後および QOL の改善の観点から neo-adjuvant chemotherapy の有用性の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

学会発表

1. 武田真人、小田泰也、保坂昌芳、小林範子、

藤堂幸治、蝦名康彦、渡利英道、工藤正尊、山本 律、水上尚典、櫻木範明. 当科における Bulky 子宮頸部扁平上皮癌に対する広汎子宮全摘手術療法の治療成績. 第 57 回日本産

科婦人科学会総会、2005.4.2-5、京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

卵巣癌に対するDJ療法（ドセタキセル・カルボプラチン併用療法）の 第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授
蝦名 康彦 北海道大学病院婦人科助手

研究要旨

卵巣癌に対するドセタキセル(D)とカルボプラチン(J)を用いたDJ療法の安全性・有効性を検討することを目的とした。第1段階として用量設定試験を行ない、D70 mg/m²を第2段階の推奨用量とした。第2段階としてⅢ、Ⅳ期の卵巣癌初回治療例を対象にD: 70 mg/m², J: AUC5とし投与し、安全性、抗腫瘍効果、6コースの完遂率について検討した。DJ療法による初回化学療法は、好中球減少が高頻度に認められるものの、卵巣癌に対して高い奏効率を示し、毒性は許容範囲内である治療法と考えられた。

A. 研究目的

卵巣癌に対するドセタキセル(D)とカルボプラチン(J)を用いたDJ療法の安全性・有効性を検討する。

B. 研究方法

試験参加施設における倫理委員会の承認を得た実施計画書に基づき、患者から文書による同意を得て実施した。第1段階としてJの投与量をAUC5で固定し、Dの投与量を50、60、65、70 mg/m²と4レベルで増量し用量設定試験を行なった。70 mg/m²でもDLTは発現せず、MTDには達していないものの70 mg/m²を第2段階の推奨用量とした。第2段階としてⅢ、Ⅳ期の卵巣癌初回治療例を対象にD: 70 mg/m², J: AUC5とし、3週間毎に6コースを目標として投与を繰り返した。安全性、抗腫瘍効果、6コースの完遂率について検討した。

C. 研究結果

登録症例からⅡb期2例、用量違反1例を除いた37例について解析した。対象の平均年齢は59歳、進行期はⅢ期28例、Ⅳ期9例であり、組織型は漿液性21例、類内膜6例、未分化5例、低分化2例、明細胞2例、癌肉腫1例であった。5例が有害事象出現のため治療が中断された（過敏性反応、敗血症、多形滲出性紅斑、下肢静脈血栓症、胸苦各1例ずつ）。好中球減少（Grade 3/4）

が93%の症例で認められたが、いずれもG-CSFの短期間の投与により治療継続が可能であった。なおGrade 3の血小板減少を1例のみ認めた。また、grade 3以上の非血液毒性は、消化器症状12%のみであり、浮腫、末梢神経障害は軽度であった。治療効果に関しては、評価可能な28例において、奏効率64%（CR 9例、PR 9例）であった。6コース完遂率は76%であった。

D. 考察

DJ療法は安全に志向することができ、また治療効果の面でも有用と考えられた。TJ療法で高頻度にみられる末梢神経障害は軽微であるのが特徴的であった。

E. 結論

卵巣癌に対するDJ療法による初回化学療法は、好中球減少が高頻度に認められるものの、卵巣癌に対して高い奏効率を示し、毒性は許容範囲内である治療法と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

学会発表

1. 蝦名康彦他（多施設研究）「卵巣癌に対する

DJ療法（ドセタキセル・カルボプラチン併用療法）の第Ⅰ－Ⅱ相臨床試験」第58回日本産科婦人科学会学術集会、2006年4月22日～25日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

Urodynamic study on postsurgical bladder function in cervical cancer treated with systematic nerve-sparing radical hysterectomy

Y. TODO, M. KUWABARA, H. WATARI, Y. EBINA, M. TAKEDA, M. KUDO, R. YAMAMOTO & N. SAKURAGI

Department of Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Abstract. Todo Y, Kuwabara M, Watari H, Ebina Y, Takeda M, Kudo M, Yamamoto R, Sakuragi N. Urodynamic study on postsurgical bladder function in cervical cancer treated with systematic nerve-sparing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:369–375.

The objective of this study was to assess the postsurgical bladder function by urodynamic study in patients with cervical cancer treated with nerve-sparing radical hysterectomy. A total of 27 consecutive patients were included in the study. Of the 27 patients, autonomic nerves had been completely preserved at least on one side in 22 patients (group A), and autonomic nerves could not be successfully preserved in five patients (group B). In group A, there was no significant difference in compliance at the moment of strong desire to void, maximum flow rate, and residual urine volume between before the operation and at 12 months after the operation. However, abdominal pressure at maximum flow had significantly increased in patients of group B than of group A. Detrusor contraction pressure at maximum flow had significantly decreased in patients of group B than of group A. Bladder sensation was diminished in three cases (60%) of group B but preserved in all the patients of group A. Although it is still preliminary, our surgical technique described in this report is thought to be effective for preservation of bladder function. For further evaluation of the efficacy of nerve-sparing radical hysterectomy in terms of quality of life and survival of patients, a prospective randomized trial needs to be performed.

KEYWORDS: autonomic nerve, bladder function, cervical cancer, nerve-sparing, radical hysterectomy, urodynamic study.

The quality of life (QoL) of patients who have undergone radical hysterectomy is deteriorated by physical and mental stress caused by difficulty in urination after the operation. The reported incidence of impaired bladder function at 12 months after radical hysterectomy is as high as 63% for sensory loss, 55% for stress incontinence, and 85% for urination with abdominal pressure (Pabd) as well as 63% for abnormal compliance⁽¹⁾. Various attempts for preserving urinary function, including recently proposed autonomic nerve-preserving radical hysterectomy techniques, have been reported^(2–6).

Several studies have been carried out on urodynamics after radical hysterectomy, but the results are discrepant. The reason for this discrepancy is thought to

be differences in operations and periods of examination. There have been very few reports in which the type of operation and the time of examination has been clearly stated and in which preoperative and short-term as well as long-term postoperative data are compared. In this study, we assessed urodynamic results of radical hysterectomy with autonomic nerve preservation in patients with uterine cancer.

Materials and methods

A total of 27 patients who underwent radical hysterectomy during the period from January 2000 to December 2002 and in whom urodynamic examinations were performed before radical hysterectomy and at 1 month and 3, 6, and 12 months after the operation were included in this study. Of these 27 patients, data for 22 patients (group A) in whom autonomic nerves had been completely preserved at least on one side and

Address correspondence and reprint requests to: Noriaki Sakuragi, MD, PhD, Department of Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita-15, Nishi-7, Kita-Ku, Sapporo 060-8638, Japan. Email: sakuragi@med.hokudai.ac.jp

© 2006, Copyright the Authors
Journal compilation © 2006, IGCS

data for five patients (group B) in whom the autonomic nerves had not been successfully preserved were used for analysis. The clinical backgrounds of the 27 patients are shown in Table 1. The ages of the 22 patients of group A ranged from 35 to 60 years (median age: 43 years) and those of the five patients of group B ranged from 31 to 64 years (median age: 46 years). In group A, there were six patients with stage IB1, six with stage IB2, three with stage IIA, and seven with stage IIB uterine cervical cancer. For stage IIB patients, nerve-sparing procedure was employed for only the uninvaded side. In group B, there were four patients with stage IB1 and one patient with stage IIB uterine cervical cancer. None of the patients underwent radiation therapy before the operation, but radiation therapy was performed in three patients of group A post-operatively. None of the patients took cholinergic agents or α 1 blocker during the observation period.

Operative procedure

Nerve-sparing radical hysterectomy was performed as described in the preceding report. Briefly, the following surgical procedure was used, which is based on the anatomical consideration for autonomic nerves innervating urinary bladder⁽⁶⁾. Before hysterectomy, the pelvic lymph nodes were removed. The hypogastric nerves and the proximal part of the pelvic plexus were identified and lateralized during the dissection of the uterosacral ligament and rectovaginal ligament.

After lateralizing the hypogastric nerves and the proximal part of the pelvic plexus, the nerve tissue in this part could be preserved by selective resection of the exposed uterosacral and rectovaginal ligaments. We carefully attempted to avoid dissecting pelvic splanchnic nerves together with the vascular part of the cardinal ligament during resection of the cardinal ligament. In this part of the technique, first, the cardinal ligament nodes were dissected to clearly skeletonize the deep uterine vein using suction apparatus. The uterus was then pulled up in the direction perpendicular to the operating table to expose two separate parts: the cardinal ligament that contains vessels, fat, and loose connective tissue and the dorsomedial part below the cardinal ligament that contains nerve fibers. The anterior segment of the vesicouterine ligament was dissected after developing the ureteral tunnel. Since vesical vein was draining from bladder to deep uterine vein coursing through the posterior part of the vesicouterine ligament, separation and cutting of the vesical vein was required for resection of the uterus. The fatty connective tissue of the posterior part of the vesicouterine ligament was resected while leaving the vesical nerve branches of the pelvic plexus. This enabled identification of the plain between the pelvic plexus and the paracolpium. The blood vessels of the cardinal ligament were resected at the origin of the vessels from internal iliac vein. The careful rubbing of the deep uterine vein in an upward (ventral) direction to its point of attachment to the paracolpium enabled sparing of the

Table 1. Clinical profile of 27 patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy

	Group A (n = 22)	Group B (n = 5)	P value
Age (in years)	35–60 (median: 43)	31–64 (median: 46)	0.41
Stage			
IB1	6	4	
IB2	6	0	
IIA	3	0	
IIB	7	1	0.15
Tumor diameter (mm)	11–70 (median: 39)	12–50 (median: 34)	0.57
Length of resected vagina (mm)	20–45 (median: 30)	25–35 (median: 35)	0.30
Adjuvant Tx			
None	4	2	
RT	1	0	
CHT	15	3	
RT + CHT	2	0	0.82
Symptoms at 12 months			
Incontinence	0	3	0.0034
Abnormal sensation	2 (increased sensation)	3 (decreased sensation)	0.030
Recurrence	1 ^a	0	>0.99
Duration of DFS (months)	13–48 (median: 30)	12–36 (median: 32)	0.90

Tx, treatment; RT, radiation therapy; CHT, chemotherapy; DFS, disease-free survival.

^aPatient was in stage IIB, and recurrence occurred in the pelvis 13 months after surgery, which was treated with radiation therapy, and she is alive with no evidence of disease at the moment of preparing this article.

lower (dorsomedial) nerve tissue. The space between the pelvic plexus and the paracolpium was developed anteroposteriorly by using Kelly forceps or Metzenbaum scissors. From this approach, the pelvic plexus was put away laterally. Then the uterine branch of the pelvic plexus was cut, which enabled dissection of the paracolpium without involving the pelvic plexus.

For the five patients of group B, the nerve-sparing procedure could not be successfully performed due to bleeding from the paracolpium and/or the surgeon's inexperience, although we had an intension to preserve the nerves. The space between the pelvic plexus and the paracolpium could not be developed, and therefore, the pelvic plexus could not be put aside. The vaginal canal was cut without selective dissection of the uterine branches of the pelvic plexus for the cases of group B.

Postoperative treatment

Postoperative whole-pelvic external radiation therapy (50 Gy) was employed when there was lymph node metastasis or histologically confirmed parametrial invasion. When the tumor had invaded the lymphatic or vascular channels, we treated the patient with cisplatin-based chemotherapy for 3–6 cycles, unless the patient refused this treatment. The follow-up period ranged from 12 to 48 months (median: 29 months).

Urodynamic study

Urodynamic studies were carried out before the operation and at 1 month and, 3, 6, and 12 months after the operation. The urodynamic studies were carried out using a Urolab spectrum™ (Life-Tech Inc., Stafford, TX) by the following procedure. A 7F double-lumen catheter for cystometrography (DLC-7D; Life-Tech Inc.) was placed in the urethra after collecting residual urine, and a balloon catheter for measuring rectal internal pressure (RPC-9D; Life-Tech Inc.) was inserted into the rectum. While the patient was sitting on a toilet seat, saline solution was continuously infused through the catheter into the urethra at a rate of 30 mL/min. Maximum cystometric capacity was defined as the capacity at the time of the strongest desire to void, the time when 700 mL of saline solution had been infused in the patients having no desire to void, or the time of persistent urinary incontinence if urinary incontinence occurred before the desire to void. Vesical volume, vesical pressure, Pabd, and urinary flow volume were monitored simultaneously. Detrusor contraction pressure was automatically calculated by subtracting Pabd from vesical pressure. Urodynamic evaluators were bladder compliance (Cves) at

the moment of strong desire to void, maximum flow rate (MFR), detrusor contraction pressure at maximum flow (Pdet Qmax), abdominal pressure at maximum flow (Pabd Qmax), and residual urine volume. The problem in analysis of the voiding phase is that there is a lack of data for the patients in whom voiding is impossible due to psychologic stress. Since no data for Pabd Qmax and Pdet Qmax could be obtained from some of the present patients in the early postoperative period due to voiding incompetence, these pressures were analyzed preoperatively and at 6 and 12 months postoperatively. Maximum urinary flow rate was taken as 0.0 mL/sec for patients who were not able to void in tests carried out at 1 month and at 3 months after the operation. Bladder sensation was categorized into four levels: (1) normal: a patient felt a desire to void when 200 mL or more of saline solution was infused; (2) increased: a patient felt a strong desire to void when less than 200 mL of saline solution was infused; (3) reduced: a patient merely felt an obscure tension of the bladder when 400 mL or more of saline solution was infused; and (4) absent: a patient did not feel a tension of the bladder when 400 mL or more of saline solution was infused or persistent urinary incontinence occurred before the desire to void. All the terms and symbols used for parameters in this paper were taken from the 1988 report by the International Continence Society.

Statistical analysis

Categorical variables were analyzed using the χ^2 test or Fisher exact test. Median values of continuous variables were compared by the Mann-Whitney *U* test. Whether our procedure had an impact on each parameter or not was analyzed by repeated measure one-way analysis of variance (ANOVA), and significance in differences between time points was examined using Fisher's protected least significant difference test when significant differences were indicated by the results of repeated measure one-way ANOVA. The comparison between group A and group B was analyzed by repeated measure two-way ANOVA. A result was deemed significant when $P < 0.05$.

Results

Comparison of the results of urodynamic study between patients with and without successful autonomic nerve preservation

Results of urodynamic studies performed 110 times in group A are shown in Table 2. Data were obtained

Table 2. Urodynamic values of 22 patients in whom autonomic nerves had been preserved

	Number of cases	Before surgery (mean \pm SD)	After surgery (months)			
			1	3	6	12
Storage phase						
Cves at SDV (mL/cmH ₂ O)	22	64.0 \pm 63.4	12.9 \pm 14.2*	31.4 \pm 39.1*	41.3 \pm 45.9*	67.8 \pm 71.8
Voiding phase						
MFR (mL/sec)	21	19.6 \pm 8.5	8.9 \pm 7.3*	10.2 \pm 7.2*	13.8 \pm 8.7*	16.5 \pm 10.1
Pabd Qmax (cmH ₂ O)	20	5.5 \pm 24.2			19.4 \pm 24.4*	13.9 \pm 22.5*
Pde Qmax (cmH ₂ O)	20	38.1 \pm 17.1			26.5 \pm 17.4*	26.8 \pm 14.7*
Residual urine	22	6.8 \pm 10.6	126.9 \pm 125.2*	90.5 \pm 115.2*	34.6 \pm 58.9*	16.5 \pm 34.4

SDV, strong desire to void.

* $P < 0.05$ compared to preoperative value.

from all the patients in the storage phase, but data for three patients (one patient who could not void in the preoperative test, one patient for whom a problem occurred in testing before the operation, and one patient for whom a problem occurred in testing at 12 months after the operation) were not included in the analysis in the voiding phase. Data for two patients, one who could not void in the test carried out before the operation and one who could not void in the test carried out at 12 months after the operation, were not included in the analysis at the time of MFR. Results of urodynamic studies performed 25 times in group B are shown in Table 3.

There was no significant difference in Cves of group A between before the operation and at 12 months after the operation, but Cves of group B at 12 months after the operation was significantly lower than that before the operation. Repeated measure two-way ANOVA revealed that the adverse effect on Cves in group B was significantly more than that in group A ($P < 0.05$, Fig. 1).

There was no significant difference in MFR of group A between before the operation and at 12 months after the operation, but MFR of group B at 12 months after the operation was significantly lower than that before the operation. There was no significant difference in MFR between groups A and B (Fig. 2).

The Pabd Qmax of either group A or group B at 12 months after the operation was significantly higher than that before the operation. The adverse effect on Pabd in group B was significantly more than that in group A ($P < 0.05$, Fig. 3).

The Pdet Qmax of either group A or group B at 12 months after the operation was significantly lower than that before the operation. The adverse effect on Pdet Qmax in group B was significantly more than that in group A ($P < 0.01$, Fig. 4).

The residual urine volume of group A was almost the same as the preoperative volume at 12 months after the operation. The adverse effect on residual urine volume in group B was significantly more than that in group A ($P < 0.05$, Fig. 5).

The effect of postoperative treatment on the results of postoperative urodynamic study

The radiation therapy was given to 3 of the 22 patients in group A postoperatively. Among the urodynamic variables, Cves seemed to be adversely affected by radiation therapy. Cves in 19 nonirradiated patients decreased to the nadir value at 1 month after operation and increased steadily thereafter during the follow-up period after operation and returned to preoperative value at 12 months after the operation. On

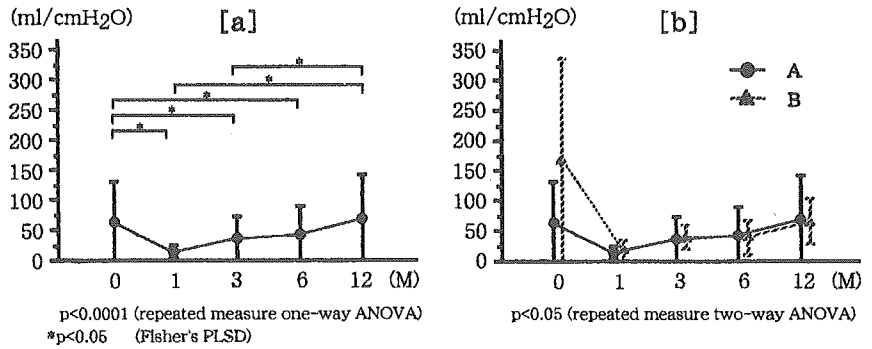
Table 3. Urodynamic values of five patients in whom autonomic nerves had not been preserved

	Number of cases	Before surgery (mean \pm SD)	After surgery (months)			
			1	3	6	12
Storage phase						
Cves at SDV (mL/cmH ₂ O)	5	163.8 \pm 167.9	9.8 \pm 7.6*	32.2 \pm 19.7*	32.3 \pm 28.4*	59.3 \pm 36.9*
Voiding phase						
MFR (mL/sec)	5	17.0 \pm 3.3	3.1 \pm 3.6*	6.2 \pm 7.2*	7.7 \pm 6.8*	10.8 \pm 5.0*
Pabd Qmax (cmH ₂ O)	5	1.0 \pm 18.1			21.8 \pm 24.2	40.2 \pm 27.5*
Pde Qmax (cmH ₂ O)	5	44.0 \pm 15.7			28.6 \pm 20.0	8.6 \pm 12.2*
Residual urine	5	3.6 \pm 4.0	251.2 \pm 227.0*	274.2 \pm 245.6*	145.2 \pm 136.5	88.2 \pm 87.8

SDV, strong desire to void.

* $P < 0.05$ compared to preoperative value.

Figure 1. Cves at strong desire to void. a) Preoperative and postoperative measurement in group A patients. b) Comparison of changes in measurement between groups A and B.



contrary, Cves in three irradiated patients further decreased after 1 month of operation and reached nadir value at 6 months after the operation. The Cves remained at decreased level even 12 months after the operation. The postoperative radiation was suggested to impair the recovery of Cves, although the difference between the two patients groups did not reach a statistically significant level ($P = 0.087$).

Discussion

The incidence of urinary tract injuries in radical hysterectomy has been decreasing in recent years due to improvements in surgical techniques. Much interest has recently been shown in autonomic nerve-sparing surgical techniques⁽²⁻⁶⁾.

There have been many studies on urodynamics after radical hysterectomy, but a consensus regarding urodynamics has not been reached. One reason for this is that surgical techniques used for radical hysterectomy have not been clearly described in many reports. Piver *et al.* proposed five classes for the extent of radical hysterectomy⁽⁷⁾, and this classification is often used now for discriminating types of operation. The surgical technique of Wertheim-Meigs is considered to cor-

respond to type III⁽⁸⁾. In radical hysterectomy, pelvic plexus is in close proximity to the paracolpium at the depth at which the vagina should be dissected. If separation of the pelvic plexus from the paracolpium is insufficient, the pelvic plexus will be injured at the time of amputation of vagina. Possover *et al.* recently reported that preservation of the pelvic splanchnic nerves and pelvic plexus, with the middle rectal artery serving as a landmark for identification, is important for preserving bladder function⁽⁶⁾. If the cardinal ligament below the middle rectal artery is dissected, the pelvic splanchnic nerves will be injured. Moreover, if the uterosacral ligaments are excised at their sacral attachments, the hypogastric nerves and the pelvic plexus may be also excised. Therefore, it is not clear in a simple statement that a type III operation was performed, whether hypogastric nerves, the pelvic splanchnic nerves, and the pelvic plexus were preserved or not. Thus, accurate evaluation of bladder dysfunction after radical hysterectomy is not possible without detailed information on the surgical procedure used.

Another important point in discussing urodynamics after radical hysterectomy is comparison of preoperative and postoperative test results. It has been reported

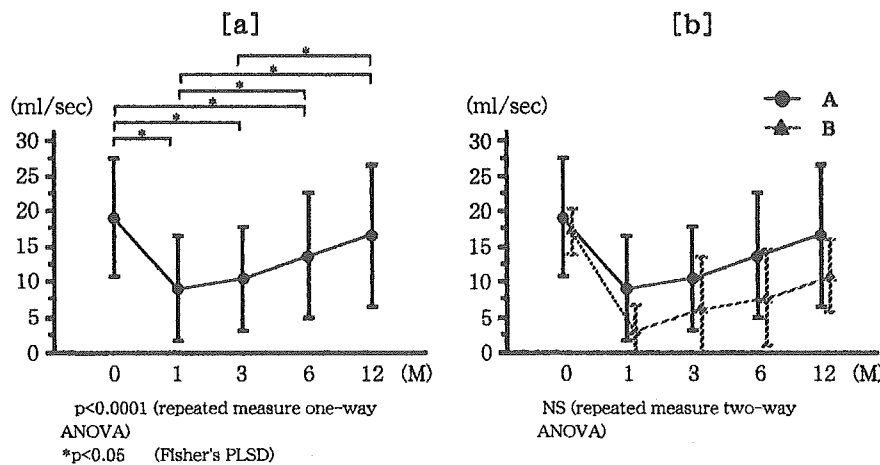


Figure 2. MFR. a) Preoperative and postoperative measurement in group A patients. b) Comparison of changes in measurement between groups A and B.