

原 著

腹腔鏡下で行う早期子宮頸癌に対する センチネルリンパ節生検の適切性と妥当性の検討

市立函館病院産婦人科¹⁾、市立函館病院病理診断科²⁾、
公立はこだて未来大学 情報アーキテクチャー学科³⁾

山下 剛¹⁾、伊藤崇博¹⁾、秋元太志¹⁾、下山紀彦²⁾、佐藤仁樹³⁾

Feasibility and validity of laparoscopic sentinel lymph node biopsy for early stage cervical cancer

Tsuyoshi Yamashita¹⁾, Takahiro Ito¹⁾, Taishi Akimoto¹⁾,
Norihiko Shimoyama²⁾, Hideki Satoh³⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Hakodate Municipal Hospital¹⁾,

Department of Diagnostic Pathology, Hakodate Municipal Hospital²⁾,

School of Systems Information Science, Department of Media Architecture, Future University Hakodate³⁾

Abstract

Objective: To assess the feasibility and validity of sentinel node (SN) biopsy to determine whether pelvic lymph node dissection (PLND) in patients with early stage cervical cancer should be performed.

Materials and methods: Between January 2011 and May 2019, 28 cervical cancer patients with stage IA2 or IB1 were enrolled in this study. For identification of SN, technetium phytate, indocyanine green and/or 1% patent blue were administrated. If tumor tissue could not be pathologically identified in the excised SN, PLND was omitted. We call this called SN navigated surgery (SNNS). To validate the non-inferiority of SNNS in cases of recurrence in patients receiving SNNS compared with standard PLND, a C-language based computer program that estimates the required number of SNNS was developed.

Results: Total detection rate and bilateral detection rate of SN was 100% and 84.7%, respectively. At present, the median follow-up period is 36 months, and only one patient presented with lung metastasis as recurrence. To demonstrate non-inferiority, the computer simulated model showed that the required number of SNNS to be performed was 64 with a 5% error rate of cases with no recurrence in residual lymph nodes.

Conclusion: Data obtained in the present study by SN biopsy and SNNS were feasible and without complications. Our computer simulations demonstrated that at least 64 trials of no recurrence in patients of SNNS would be required to show non-inferiority.

Keywords: Laparoscopic surgery, Sentinel node biopsy, Pelvic lymph node dissection

緒 言

早期子宮悪性腫瘍患者におけるセンチネルリンパ節生検は、リンパ節郭清術による合併症を減少させる領域診断法の一つとして世界的に広く普及しつつある手技であり、特に光学機器を使用する鏡視下手術において有用性が高い。当科では早期子宮頸癌における腹腔鏡手術として、子宮摘出に

先立ち腹腔鏡下でのセンチネルリンパ節生検と一定条件下での術中迅速病理診断による郭清省略を施行し、さらに術後ultra-staging法の結果も加味した追加治療の選択を行ってきた。当科における腹腔鏡下で行う早期子宮頸癌に対するセンチネルリンパ節生検の適切性と妥当性について検討したので報告する。

対象と方法

対象は2011年1月から2019年5月までのIA2期3例、IB1期25例の連続28症例で、倫理委員会の承認後適応があると考えられる場合センチネルリンパ節（以後SN）生検併用腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘術を施行した。開腹術か腹腔鏡手術かあるいはSN生検を施行したうえで骨盤リンパ節郭清術（SN-mapping手術）か術中SN転移陰性の時郭清省略（SN-navigation手術=以後SN/省略）かは、当科および前施設での施行データを患者に提示後患者と相談し選択した。全例に術前MRIおよびCTを施行し腫瘍径4cmを超える症例および骨盤リンパ節転移が強く疑われる症例、腔浸潤が疑われる症例は除外した。手術前日40MBq/0.4mlに調整された^{99m}Tc-phytate（以後RI）を子宮頸部3時・9時方向に投与し、2時間後lymphoscintigraphyにてSN部位を同定した。手術当日は腹腔鏡下に後腹膜腔を展開したのちγ

-probeでSN部位を確認後、1%patent blue（PB）と100倍希釈indocyanine green（ICG）の等量混合、あるいはICG単独でRI同様2カ所、RIでSN同定不可の時は2、4、8、10時の4カ所に投与しSNを視覚化した（図1）。摘出SNは2mm間隔での術中迅速病理診断が施行され、表1に示すMSKCC algorithm¹⁾に基づきSNが同定不可の場合やSNに腫瘍が確認される場合、あるいは術前所見と異なる術中所見が疑われれば郭清術が施行され、それ以外で患者の同意があるとき郭清省略に引き続き腹腔鏡下での神経温存広汎子宮全摘術が施行された。術後ultra-stagingでは迅速診断時2mm厚の標本の残余材料をマイクロトームのスケール20μmごとに一枚、およそ3μm厚の切片を作製し、それを14回繰り返しAE1/AE3の免疫染色で腫瘍細胞の有無を検討した。追加治療には原則としてリンパ節転移や傍組織浸潤の再発high-riskではCCRT/RTを、intermediate-riskリスクでは化学療法3～6コースを選択した。

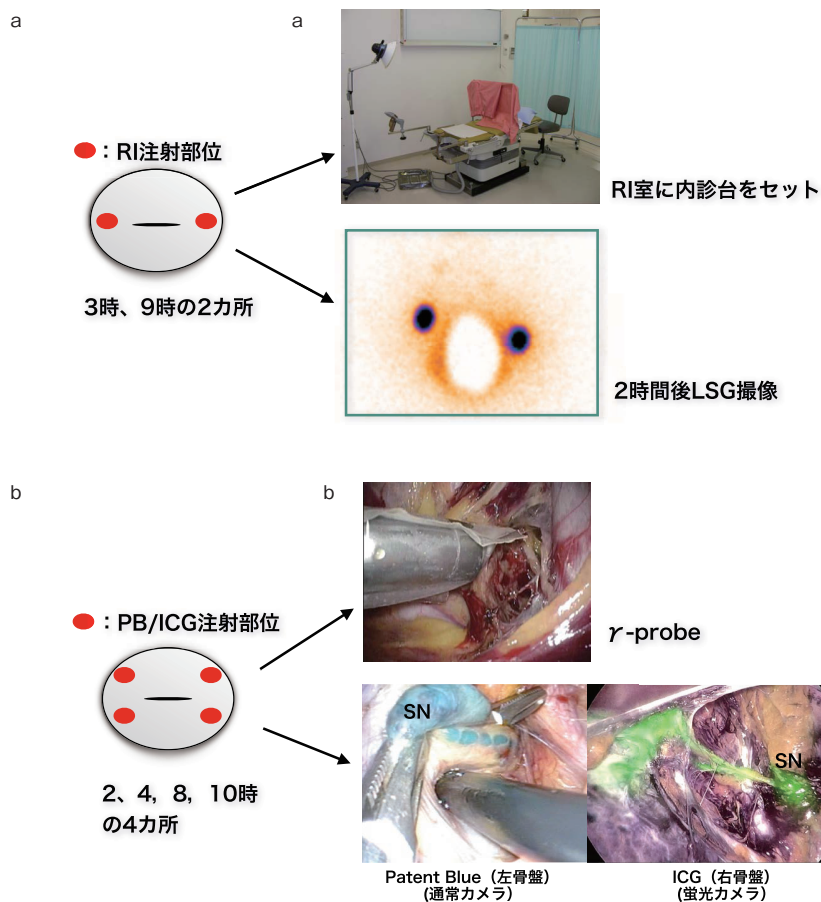


図1 tracerの投与方法

a: 手術前日のフチン酸テクネシウムの投与方法

RI室内診台を置きそこで投与

b: 手術前日のパテントブルーおよびICGの投与方法

院内調整された1%PBと100倍希釈ICGを混合して各1mlずつ4カ所に投与

表1 MSKCC SNアルゴリズム

マッピングされたすべてのSNの抽出
マッピングの結果に関係なく疑わしいあるいは腫大しているリンパ節の切除
SNが同定できないときその側の骨盤リンパ節の郭清
子宮摘出時に傍結合組織の抽出(基靭帯リンパ節の抽出)

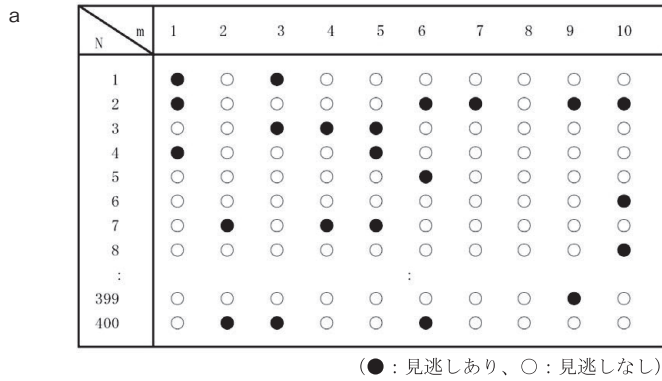
SN/省略といえども臨床検査である限り一定の転移見逃しは存在する。従って郭清術からSN/省略に移行するためには、SN/省略のリンパ節転移見逃し率が郭清術のリンパ節転移見逃し率より低い必要がある。しかし仮にこれが正しいとしてもSN/省略が対照群を置かない観察研究として施行されていれば郭清術との転移見逃し率を直接比較できない。また、リンパ節転移見逃し率は非常に低いため、統計的に有意な比較を行うためには見逃し率の計算に用いられる手術の回数を正確に見積もる必要がある。そこで、これまで報告されている非比較試験のデータを基に、SN/省略を仮想的にコンピュータ上で試行しSN/省略を妥当と判断するための必要手術数を見積もるためのプログラムをC言語²⁾を用いて作成した。以下にその概要を述べる。

ある医師がSN/省略においてリンパ節転移を見逃したという事象をA、郭清術においてリンパ節転移を見逃したという事象をBとする。事象A、B共に転移を見逃せばリンパ節再発すると仮定した。SN-mapping手術ではSN以外のリンパ節転移を事象Aと同等とした。P(A)を過去の統計データに基づくSN生検でのリンパ節転移見逃し率(=SN生検でのリンパ節再発率)、P(A|N)をある医師のN回の試行後におけるSN/省略でのリンパ節転移見逃し率、P(B)を過去の統計データに基づく郭清術でのリンパ節転移見逃し率(=郭清術でのリンパ節再発率)、Mを試行に参加する医師の数とする。リンパ節転移の見逃しは確率的に変動するため、その回数や間隔は医師毎に異なる。そこで、コンピュータ上でM人の医師が参加する試行をN回実施した後に、P(A|N) > P(B)となる確率P(P(A|N) > P(B))を求める。上記確率が十分小さければP(A|N)がP(B)より有意に小さいと判断できる。そこで、試行回数毎に上記確率を計算する。本計算手順の解説のために、P(A) = 20%、P(B) = 40%、M = 10として試行した場合の試行回数Nに対するm番目(1 ≤ m ≤ M)の医師のリンパ節転移見逃しの有無を図

2aに、図2aの結果に対するm番目の医師のP(A|N)とP(P(A|N) > P(B))を図2bに示した。SN/省略を妥当と判断するための必要手術数は以下のように見積もられる。ある医師がN回の試行を行った結果P(A|N) ≤ P(B)となった時、当該医師は「P(A|N) ≤ P(B)である」と判断することにする。もしP(A) ≤ P(B)が真ならば、P(P(A|N) ≤ P(B))はN回の試行後の判断が正しい確率を表す。また、1 - P(P(A|N) ≤ P(B)) = P(P(A|N) > P(B))はN回の試行後の判断が正しくない確率を表す。そのため、各医師はP(A) ≤ P(B)なる前提の下に各医師の自分自身のみの試行からP(P(A|N) > P(B)) ≤ ε [%]となった場合、N回の試行の結果ε [%]の判断誤りを許容して、「P(A|N) ≤ P(B)である」すなわちSN/省略を妥当と判断できる。今回、過去の論文報告からP(A) = 0.08%、P(B) = 1.55%と算出・設定し^{3,4)}、確率的変動を減らすために十分な数の医師M = 10万人によりコンピュータ上で仮想手術を実施した。

結 果

成績を表2に示した。28例中4名がSN-mapping手術、24名がSN-navigation手術(SN/省略)を選択し、SN/省略予定が術中転移陽性により郭清に変更された症例はなかった。平均腫瘍径は17.4mmであったが実際には10%の症例で40mmを超えていた。術後pT1b2の2例、pT2a1、pT2a2、pT2bの各1例がFIGO stageとの不一致となったが、全例に切除断端は陰性であった。観察期間中央値36ヶ月で再発は31ヶ月後に肺に再発した腫瘍径39mm、pT2bの1例であったが、肺転移巣の定位照射施行し腫瘍は縮小したまますでに5年を経過した。全例でリンパ節の再発は認めていない。SN生検の検査としての適切性を示す片側も含めた全体のSN同定率は100%、両側のSN同定率は85.7%であった。ICGの使用は2014年6月以降であり全体の80%であった。RIとICGの不一致率(同定不可あるいは強度などの不一致)



b

N \ m	P(A N)										P(P(A N)>P(B))
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	20.0
2	100.0	0.0	50.0	0.0	0.0	50.0	50.0	0.0	50.0	50.0	60.0
3	66.7	0.0	66.7	33.3	33.3	33.3	33.3	0.0	33.3	33.3	20.0
4	75.0	0.0	50.0	25.0	50.0	25.0	25.0	0.0	25.0	25.0	30.0
5	60.0	0.0	40.0	20.0	40.0	40.0	20.0	0.0	20.0	20.0	10.0
6	50.0	0.0	33.3	16.7	33.3	33.3	16.7	0.0	16.7	33.3	10.0
7	42.9	14.3	28.6	28.6	42.9	28.6	14.3	0.0	14.3	28.6	20.0
8	37.5	12.5	25.0	25.0	37.5	25.0	12.5	0.0	12.5	37.5	0.0
:					:						:
399	20.1	20.1	18.0	16.5	21.6	20.6	21.6	18.0	22.1	19.5	0.0
400	20.0	20.3	18.3	16.5	21.5	20.8	21.5	18.0	22.0	19.5	0.0

c

P(A) %	P(B) %	$\epsilon=1\%$ での 試行回数	$\epsilon=5\%$ での 試行回数
0.08	1.55	64	64
0.1	1.55	64	64
0.2	1.55	129	64
0.08	2.62	38	常に成立
0.1	2.62	38	常に成立
0.2	2.62	38	38

表2 SN生検の成績

症例数	28
観察期間(median,月)	36
再発率(症例数)	3.6%(1)
死亡率率	0%
合併症率	0%
片側を含む全SN同定率	100%
両側SN同定率	85.7%
郭清省略率(片側も含む)	82.1%
ITC/Micro/Macro例(meta%/LVD%)	1/1/1(7.1%/7.1%)
SN側下腿浮腫発生率	0%
手術時間 mean±SD (median)	394±69 (394) min
出血量 mean±SD (median)	171±123 (137)g
腫瘍径 mean±SD (median)	17.4±14.0 (12) mm
LVSI陽性率	39.3%
円切率	57.1%
追加治療率(ありvsなしの腫瘍径)	35.7%(31mm vs 9mm)

図2 SN生検/省略での転移見逃しのコンピューターシミュレーション

a: 試行回数Nに対するm番目の医師の見逃しの有無
b: aの試行結果に対するm番目の医師の見逃し率P(A|N)とP(P(A|N)>P(B))
図2に、P(A)=20%、P(B)=40%、M=10人とした時の仮想手術の結果を示す。本試行では、過去の論文の成績からP(A) ≤ P(B)を仮定している。しかしリンパ節転移見逃しは、図2aの様に確率的に変動するため、試行回数が小さい場合にはP(A|N) > P(B)となる場合がある(例: 7回目の試行では1番目と5番目の医師が42.9%)。そのため、P(A|N) > P(B)となる確率P(P(A|N) > P(B))が0%以上になる(1回目から7回目の試行。図2b最右列参照)。しかし、試行回数の増加に従い、P(P(A|N) > P(B))は図2bの様に0に収束する(8回目以降の試行。図2b最右列参照)。同様に、P(A|N)は20%に収束する。これは、P(A) ≤ P(B)の仮定の下で、試行回数の増加に従い各医師毎の試行結果の確率的変動が吸収されるためである。この例では許容誤差1%あるいは5%としたときの必要手術施行回数は8回と解釈される。
c: 許容誤差1%あるいは5%で必要手術施行回数P(A): SN/省略の見逃し率、P(B): 郭清での見逃し率で、P(A)は0.08%から0.2%まで変化させ、P(B)は腫瘍径により1.55%および2.62%とした。

は33.3%でありICGでも14.3%の患者で片側の同定ができなかったがRIにて同定された。術中迅速病理診断でのSN転移陽性率は7.1%で、ultra-stagingも含めた腫瘍陽性率は10.7%であった。SN/省略の妥当性を算出するsimulationでは、図2cに示すように腫瘍径4cm未満のSN/省略でのP(A)を0.08%、腫瘍径2cm以下での郭清術でのP(B)を1.55%とした時、許容誤差 $\epsilon=5\%$ および1%で64回のSN/省略・3年間無再発が必要であり、腫瘍径4cm以下での郭清術でのP(B)を2.62%とした時は、許容誤差 $\epsilon=5\%$ では常に成立し、1%では38回と算出された。上記simulationにおいて統計学的に100%正しい(許容誤差0%)という結果を得るためには、無限個の標本(実験)が必要となる。しかし、現実的に無限個の標本は集められないため、ある程度の誤りを許容せざるを得ない。そこで、上記simulationでは、一般の統計学的検定法⁵⁾で用いられている値(1%および5%)を許容誤差に採用した。

考 察

2002年子宮頸癌においてLevenbackらが TechnetiumとIsosulfan blueを併用し、SN同定率85%の成績を示したことから子宮頸癌でのSN生検は世界的に広まった⁶⁾。2004年には本邦でもNiikuraらによる成績が報告され⁷⁾、2017年版子宮頸癌治療ガイドラインでは推奨レベルC1に至っている。腹腔鏡下SN生検では開腹術と異なり図1に示すようなICG蛍光モードによるoverlay機能のため、SNと周辺組織の識別が容易というbenefitがある一方で、technical failure (tracer投与に伴う手技上の問題)、biological failure (転移による閉塞などに起因する個別リンパ流の問題) およびpathological failure (病理学的評価の問題) といったSN生検施行上の一般的riskの認識も重要である⁸⁾。特にtechnicalあるいはbiological failureに対してはSN同定に対する医師の術中判断が重要なため、その的確な判断には同一医師において20-30例程度の経験数が必要であろう⁹⁾。Tracerとして用いられるICGに一旦染色されるとリンパ管、リンパ節は長時間退色せずその探索に有用である¹⁰⁾。しかし比較的短時間で複数のリンパ節が染色されるため小さなリンパ節ではSNかどうかの評価が難しく、また1 cm以上の厚さの脂肪組織に隠れる場合は探知困難となりリンパ節を露出させる必要がある¹¹⁾、さらにヨードアレルギーの患者には投与禁忌である等の問題もある。RIはSNに長時間留まり探索のための後腹膜展開が不必要な点で有用であるが、移動が遅くカウントが弱い場合や逆に複数のリンパ節が同定される場合には、リンパ管が描出されないためどれをSNとすべきか迷う時もある。従ってこれらの併用が望ましいが、米国ではロボットを含めた鏡視下手術での同定に有用でcost/benefitに優れるICGが今後のtracerの主流となっていくと考えられ^{10,12-14)}、そのため現在当科でもPBは使用せずRIとICGを標準tracerとしている。

SN/省略を含むSN生検における郭清術に対するadvantageは、①下腿リンパ浮腫など郭清術に起因する合併症の減少、②ultra-stagingによる微小転移診断、③手術完遂度に左右されにくい領域リンパ節の評価の3つに集約できる。①は早期癌で行うSN/省略の主たる目的である。郭清省略による下腿リンパ浮腫に関して当科の検討では自己申告では0例であり、希望者のみ施行したためデータは提示していないが15名のICG足背投与によ

る下腿リンパ流の客観的検討でも郭清省略側での異常リンパ流は認めなかった。②では微小転移検索となるultra-stagingを加えることで転移見逃しの頻度が0.08%にまで減少するだけでなく³⁾、micro-metastasisがmacro-metastasisと同等の予後不良性を示すため、その同定が追加治療決定に重要となる¹⁵⁾。そのため何らかの形で微小転移同定を試みるのが重要と考えられる。今後病理医が減少する可能性などhuman resourceの観点からもOSNA法などによる省力化を進める必要があるが、現状ではコストが取れないなど解決すべき問題もある。Ultra-stagingがなくても郭清省略は可能と考えられるが、その場合SNの診断精度は郭清と同程度ということは認識しておく必要がある¹⁶⁾。当科での結果はultra-stagingを含めても想定内の転移率と考えられ、患者選択は適切であったと考えられる。③では7%前後とされる仙骨節や総腸骨節頭側領域～b2領域などunexpected areaへのSN出現率は腫瘍径2 cm以上あるいは未産婦で高まるとされているが¹⁷⁾、仮に不十分な郭清となってもこの領域における重要リンパ節見逃しの不確実性が低減するため、教育施設などでは重要と考えられる。当科での成績はSN/省略が多いため偽陰性率や陰性的中率は算出していないが、現状ではリンパ節再発がなくこれまでの報告と比較しその成績は同等以上であることから³⁾、継続のための技術的な適切性は確保されていると考えられる。

当科ではback up郭清を前提にしたSNマッピングを行ってきた前施設での経験¹⁷⁾を元に過去に報告された単施設の成績およびそれらのreviewからSN/省略を採用したが、最終的なSN/省略の郭清術に対する非劣性の統計的証明は多施設共同ランダム化比較試験(RCT)の結果を待たなくてはならない。現在1つの臨床試験が継続中であるが必要症例数900例を超えるため解析の結果には時間がかかるであろう¹⁸⁾。RCTとは一定の判断の誤り率を認めた上で2つの選択のうち進むべき方向を示すものであるが、最近行われたRCTであるLACC trial¹⁹⁾の結果が示唆するように、手術におけるRCTには、薬物療法と異なり盲検化ができない手術手技の結果を平均化することに起因する問題や、仮に成立したとしてもその施行条件以外で必ずしも一般化できるとは限らないという問題もある²⁰⁾。その場合、施設毎に少しずつ異なる条件で行われると思われるSN/省略の施行妥当性をどう考えれば良いのであろうか?そこで、

一定の条件下でSN/省略が臨床検査としてどこで施行しても同様の結果になる様な必要症例経験数を確率統計法を用いて試算した。参照する論文のデータ次第で必要とする症例数は変化するが、今回参照したSN/省略（見逃し率：0.08%）と郭清術（見逃し率：1.55%あるいは2.62%）からは、許容誤差を考えSN/省略において64症例の3年間のリンパ節無再発が得られればその施設での施行は郭清術と比較して妥当と判断できる可能性が示唆された。RCTの結果が出るまでの間、施行妥当な症例数を経験することは対照をおかずにsingle armで行う観察研究の意義の一つと考えられる。現在当科では28症例が集積されたに過ぎず確率統計上妥当であると判断するためには今後も症例の積み重ねが必要である。

腫瘍径が2 cm以上であってもSN同定率は2 cm未満と同等とする報告もあるが¹³⁾、広汎摘出まで含めた全体をSN-navigation手術として考えた時、腫瘍径増大による転移率やSN検出不可率の上昇、あるいは追加治療率の上昇の可能性が高まり、SN/省略施行のbenefitが低下する可能性を考慮する必要がある。一般的に腫瘍径2 cm程度までの子宮頸癌ではSNが両側性に同定されやすいだけでなくリンパ節転移自体の頻度も非常に低く²¹⁻²⁶⁾、IA2期やそれに近いサイズのIB1期では診断的円錐切除により腫瘍volumeが小さくなることから、画像診断との整合性も含めると当面はこのグループがSN/省略の対象となるであろう。

今後の鏡視下SN生検においては、tracerの取り扱いを含めた正確な認識を共有することが患者の利益に直結するためその点において慎重な普及が望まれる。摘出不要な組織を如何に高精度で同定して温存できるかが拡大視効果の元で施行する鏡視下手術治療の意義の一つであり、そのconceptにおいて腫瘍径の小さな子宮頸癌での領域診断の部分を担うのが腹腔鏡下SN生検であると考えられる。

すべての著者には開示すべき利益相反はない。本論文の要旨は第59回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。（倫理委員会承認番号：迅-2019-69）

引用文献

1) Cormier B, et al.: Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 122: 275-80.

2) W. Kernighan and D. M. Ritchie: *The C Programming Language* (2nd ed.). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall. March 1988.

3) Tax C, et al.: The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol.* 2015 ; 39: 559-67.

4) Kato T, et al.: Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol.* 2015; 137: 34-39.

5) B. Illowsky and S. Dean: *Collaborative Statistics*, OpenStax CNX, 2012.

6) Levenback C et al.: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 688-693.

7) Niikura H et al.: Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 528-32.

8) Ross MI.: Surgical management of stage I and II melanoma patients: approach to the regional lymph node basin. *Semin Surg Oncol.* 1996; 12: 394-401.

9) Khoury-Collado F, et al.: Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol.* 2009; 115: 453-5.

10) Frumovitz M, et al.: Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 1394-1403.

11) Weiler M, Kassis T, Dixon JB.: Sensitivity analysis of near-infrared functional lymphatic imaging. *J Biomed Opt.* 2012; 17: 066019-1-066019-11.

12) Di Martino G, et al.: Indocyanine Green versus Radiotracer with or without Blue Dye for Sentinel Lymph Node Mapping in Stage >IB1 Cervical Cancer (>2 cm). *J Minim Invasive Gynecol.* 2017; 24: 954-959.

13) Gloria Salvo, et al.: Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2017; 145: 96-101.

14) Brar H, Hogen L, Covens A. : Cost-effectiveness of sentinel node biopsy and pathological ultrastaging in patients with early-stage cervical cancer. *Cancer.* 2017; 123: 1751-1759.

15) Cibula D, et al.: Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 496-501.

16) Backes FJ et al.: Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging

- (NCT01818739). *Gynecol Oncol*. 2019; 153: 496-499.
- 17) Balaya V, et al.: Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 154: 102-109.
 - 18) Yamashita T, et al.: Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19: 1113-8.
 - 19) Lecuru FR, et al.: SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 829-834.
 - 20) Ramirez PT, et al.: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1895-1904.
 - 21) Nezhat FR, Ananth CV, Vintzileos AM.: The two Achilles heels of surgical randomized controlled trials: differences in surgical skills and reporting of average performance. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221: 230-232.
 - 22) Roy M, et al.: Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2011; 122: 269-74.
 - 23) Kinney WK, et al.: Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 3-6.
 - 24) Covens A, et al.: How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 145-9.
 - 25) Stegeman M., et al. : The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 475-80.
 - 26) Wright JD, et al.: Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007; 110: 1281-6.
 - 27) Frumovitz M, et al. : Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 93-9.

投稿日：2019年10月28日

採択日：2019年12月19日