

原著

センチネルリンパ節生検併用腹腔鏡下早期子宮体がん手術における
センチネルリンパ節陽性および再発例の経過と
郭清省略を想定した導入時の問題点

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⁾、下山則彦²⁾、棟方 哲²⁾、佐藤仁樹³⁾

Feasibility and validity of sentinel node navigation surgery
in patients with stage IA endometrial cancer

Tsuyoshi Yamashita¹⁾, Takahiro Ito¹⁾, Taishi Akimoto¹⁾,
Norihiko Shimoyama²⁾, Satoru Munakata²⁾, 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 laparoscopic sentinel node navigation surgery (SNNS) in patients that were preoperatively diagnosed with stage IA endometrial cancer.

Design: Between December 2012 and May 2020, 69 patients that were diagnosed preoperatively with stage IA endometrial cancer and underwent SNNS followed by hysterectomy after SN removal, were enrolled in this study. Clinical data of patients in whom we succeeded in diagnosing and identifying the sentinel node (SN), and those in whom we could not, were analyzed statistically, and the outcomes of patients with positive or recurrent SN were described in detail. To assess the degree of pedal edema, the lymphatic flow in the lower limb was evaluated with ICG lymphography using a fluorescent camera. To evaluate the validity of the introduction of SNNS in each facility, a computer simulation program was developed to determine whether the introduction of SNNS during a given number of SNNS was appropriate.

Results: The detection rate of SN was 94.2% and there were five cases of recurrence, however, no pelvic lymph node recurrence was observed. ICG lymphography findings revealed no abnormal dermal back flow was observed in the examined patients. Two probabilities that SNNS is worse than SN were computed on the basis of the newest recurrence rate of SNNS in a facility and that based on the statistical data. Comparing the probabilities could absorb stochastic fluctuations in the recurrence rate of SNNS.

Conclusion: The data obtained in this study were safe and feasible with no complications or pelvic recurrence. Comparing the two probabilities by the computer simulations helps us to judge whether SNNS is valid with a fewer number of SNNSs.

Key words: Endometrial cancer, Laparoscopic surgery, Sentinel node navigation surgery

責任著者：山下 剛（市立函館病院産婦人科） E-mail：tyamashi@hospital.hakodate.hokkaido.jp
投稿日：2021年1月20日／採択日：2021年3月19日

緒 言

本邦における腹腔鏡下早期子宮体がん手術は、2008年の先進医療および2014年の保険収載を経て、進行期や施設基準など一定条件下での治療選択肢の一つとなっている。子宮体がんにおけるセンチネルリンパ節（SN）生検も先進的な取り組みを行っている医療機関からの報告が蓄積されつつあるが、SN生検ではSN同定に蛍光カメラを使用するため視野変更のない鏡視下手術において有用性が高く、今後SN生検を併用した鏡視下での子宮体がん手術が増加することが想定される。しかし子宮体がんではリンパ節郭清術が選択的な術式となっており、保険適応も含め状況は複雑で、現状では本来の目的である郭清省略に必要な臨床データも不足している状況にある。今回当科で腹腔鏡手術を施行した子宮体がん術前推定IA期においてSN同定後に郭清術を省略した患者の臨床成績を検討した。さらに各施設での本手技の導入時に問題となる施行継続の妥当性判断についての問題点も検討したので報告する。

対象と方法

当科でultrastagingが可能となった2012年12月から2020年5月の間に、当院電子カルテより主傷病名CDがC54（子宮体部の悪性新生物）であった206名のうち、初回治療として子宮悪性腫瘍手術（子宮が摘出された）148例を抽出した。そのうち子宮筋腫併発例など腹腔鏡手術不適例を除き、腹腔鏡手術の先進医療および保険適用の適格基準である術前推定IA期（術前MRIで筋層浸潤1/2未満および術前CTで明らかなリンパ節および他臓器転移がない、以後「IA期」）患者に対して、開腹手術および骨盤リンパ節郭清術（以後郭清術）を提示したのち、選択肢としての腹腔鏡手術およびSN同定・摘出、術中診断陰性時に郭清省略するSN navigation surgery（以後SNNS）に同意した69例を後方視的に再抽出し検討を行なった。SN同定と同時に郭清を希望した症例と特殊型のため傍大動脈リンパ節（PAN）摘出を同時に施行した症例は除外した。本法ではPAN領域のSN同定は困難で、さらに「IA期」ではPAN領域検索は保険適応外であるためPANに対するSNの評価は行わなかった。すべての患者は初回手術から6ヶ月以上経過し1回以上のCTでの再発評価がなされている。倫理委員会での承認後に当科で行われたSNNSの方法については、日本産科婦人科

内視鏡学会雑誌にその詳細を記載した¹⁾。以下に子宮体がん手術での概要を記す。手術前日に^{99m}Tc-phytate、手術当日にindocyanine green (ICG) を子宮頸部に投与したのち、膣部に子宮回収用牽引糸をかけておく。その後腹腔内を観察し特段の異常がない場合、両側卵管をダブルシールしたのち両側円靱帯に牽引糸をかけ、恥骨部ポートからの鉗子での牽引糸操作にて子宮を可動させマニピュレーターは挿入しない。SNは手術用手袋の一部をカットしそれに回収する。膣壁5～10mm程度とともに子宮を全摘し、その回収に当たっては膣離断後膣パイプを骨盤腔内に軽く押し込んだ後に膣部にかけて牽引糸を引きながら膣部を膣パイプ内に密着させたまま引き抜くため、子宮回収袋はそれが不可能な時に使用する。骨盤リンパ節郭清はSN摘出後術中迅速病理診断で転移陰性であれば省略、SN同定不能か転移陽性であればその側の郭清を施行する。転移陰性例には術後ultrastagingとしてAE1/AE3免疫染色によるSNへの腫瘍細胞の有無を検討した。術後追加治療はupstageされた場合化学療法ないし放射線療法が施行され、非upstageとなる遊離腫瘍細胞 (isolated tumor cells ; ITC) 陽性例には希望する患者に化学療法を3サイクル施行した。手術手技としての一般的評価には、両側SN同定群54例と、片側SN非同定10例および両側SN非同定5例の15例を比較対象としての片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群とし、この2群について平均年齢、手術時間、出血量をwelch検定、それ以外をFisher's exact testで検定した。

SNNS施行妥当性の評価には、少なくとも検査として①SN同定率が十分に高く、②SNへのリンパ節転移率が郭清術のそれより下回らない（転移見逃しの可能性が少ない）、治療として③郭清省略時の下肢浮腫発症率が充分低く、④残存骨盤リンパ節からの再発が回避されている、ことを示す必要がある。①、②については過去の論文データとの比較を、③についてはリンパ浮腫が起こる前に現れるsplashパターンなどの異常リンパ流 (abnormal dermal backflow : ADB)²⁾を同定するために、倫理委員会承認後に初回手術から少なくとも3ヶ月上経過した患者に対し、足背第1,2趾間に100倍希釈ICG0.2mlを投与し、2時間後の蛍光カメラ（浜松ホトニクス、pde-neo）観察にてADBの有無を評価した。④については、7%程度と推測される仙骨～総腸骨血管方向への発見頻度の低いリンパ流であるLower paracervical

pathway^{3,4)} が同定されず見逃されている可能性があり、さらにSNNS施行回数が少ない導入初期は平均観察期間が短く再発へのタイムラグを考慮する必要がある。これらの要因のため、再発イベントに対して継続妥当性の判断は重要となる。例えばSNNSを施行しているある施設Hにおいて、SNNSを20回施行した後に一度再発が起こればその時点での再発率は5%となり、システムティックレビュー⁵⁾で見積もられたSNNSの再発率 ($P(A)$ とする) と郭清の再発率 ($P(B)$ とする) が両者共に1%~2%程度であることと比較すると、懸念すべき再発率といえる。一方、上述の事例の様にN回のSNNSに対する再発率 $P_H(A|N)$ が、 $P(B)$ より大きくなったとしても、Nが小さい(数百以下)場合、二項検定等の従来の統計的な検定方法では、施設HにおいてSNNSを継続すべきか中止すべきかを正確に判断できない。この問題を解決するために、以下の様な判断手順を開発した。まず、施設HにおけるSNNSの真の再発率 $P_H(A)$ は $P_H(A|N)$ に等しいという最尤仮説と、 $P_H(A)$ は $P(A)$ に等しいという対立仮説を設定する。次に、各々の仮説に対して $P_H(A|N) > P(B)$ となる確率の推定値「 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ 」を計算する。ここで、N回のSNNS施行における再発数は二項分布 $B(N, P_H(A))$ に従うため、各々の状況下において $P_H(A|N)$ は二項分布を基に計算できる。従って、 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ は、 $P_H(A|N)$ と $P(B)$ を比較し、 $P_H(A|N) > P(B)$ となる事象数をカウントすることにより求められる¹⁾。最後にこれらの計算結果を用いて、最尤仮説における「 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ 」が、対立仮説における「 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ 」のK倍($K > 1$ の充分大きな値)の場合、 $P_H(A) > P(B)$ 、すなわちその施設でのSNNSの再発率がシステムティックレビューで見積もられた郭清の再発率より大きいと判断する。但し、 $P_H(A|N) \leq P(B)$ の場合には理論的な考察により常に「 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ 」 $\leq 50\%$ という判断が妥当である。このようにSNNSの症例数Nが100程度という現実的な状況においてこの判断手順によりSNNSの施行妥当性を評価できる。施行回数が少ない導入初期におけるSNNSの継続妥当性の判断の問題は多くの施設において懸念される問題である。そこで、様々な施設を想定した具体例として、表3a、3b、3cに郭清再発率 $P(B)$ を1.7%、2%、3%としたときの各仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ を示した。ここで、 $P(B)$ はシステムティックレビューで見積もられた郭清再発率であるが、各施設における

郭清術の施行が十分に多い場合にはその施設における郭清再発率で置き換えてもよい。例えば、ある施設Hにおいて、 $P(B)=1.7\%$ 、45回のSNNS施行においてSNNS再発率 $P_H(A|N)$ が約2% (1回の再発を意味する)の状況を考える。この状況は、表3a、最尤仮説における $P_H(A|N)=2\%$ 、 $N=45$ に対応し、 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ は62.6%となる。その値は表3aの対立仮説のそれ(48.2%)の2倍以下である。そのため、 $K=2$ として前述の判断手順を用いると $P_H(A) > P(B)$ は有意ではないためSNNSを中止するべきではない。別な事例として、 $P(B)=2.0\%$ 、65回のSNNS施行においてSNNS再発率 $P_H(A|N)$ が約5% (3回の再発を意味する)の状況を考える。この状況は、表3b、最尤仮説における $P_H(A|N)=5\%$ 、 $N=65$ に対応し、 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ は87.9%となる。その値は表3bの対立仮説のそれ(34.4%)の2倍以上である。そのため、 $K=2$ として上記判断手順を用いると $P_H(A) > P(B)$ は有意でありSNNSを中止すべきと判断できる。どの程度の再発を認めたとき中止すべきかは各施設の考えによるが、本事例では最尤仮説と対立仮説の $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ の2倍($K=2$)の差を一方の仮説を棄却するための判断基準とした。これは、 $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ は二項分布(再発回数という整数(離散的な変数)に対する確率)を基にしており、その値は統計的に最大で2倍程度のばらつきを内包しているためである。

結 果

今回検討した69症例では、周術期合併症として1例に術後皮下気腫が認められたが自然に軽快した。また、他領域悪性腫瘍併発かつ化学療法中の患者で術後3ヶ月目の膣断端離開を1例認めた。これら以外の特段の合併症は生じなかった。

両側SN同定群と片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群の基本統計結果を表1に示した。SN同定率は94.2% (両側同定率78.3%)であり、「年齢」と「腹腔内細胞診陽性」以外は両群に違いはなかった。両側SN同定群54例におけるSN陽性および再発例の詳細は表2-1に、片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群のそれは表2-2に示した。両側SN同定群 (No.1-10)のうち、ITCのみが同定されたNo.1~4では化学療法を追加した。No.4は12ヶ月目の定期CTでPANおよび左鎖骨窩リンパ節再発が同定された(6ヶ月目CTは異常なし)。再化学療法後腹腔鏡下PAN摘出術施行し現在追加IMRT中である。No.5は化学療法3

表1 両側SN同定群および片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群の臨床成績

	両側SN同定群	コントロール群	p-value
総数	54	15	
平均観察期間 (月)	52	60	
平均年齢	56	64	0.036
平均手術時間 (分)	189	225	0.307
平均出血量 (g)	39	58	0.492
類内膜癌G1,G2	83.3%	60.0%	0.076
LVSI陽性	7 (13%)	5 (33.3%)	0.117
腹腔内細胞診陽性	6 (11.1%)	6 (40.0%)	0.017
SN腫瘍細胞陽性	8 (14.3%)	1 (6.7%)	0.673
骨盤リンパ節再発例	0	0	
死亡例	0	0	

表2-1 両側SN同定群におけるSN陽性および再発例の臨床経過

No	組織型	pTNM	stage	LVSI	術中腹腔内細胞診	術中SN	ultrastaging	郭清の有無	術後追加治療	再発までの期間 (月)	再発部位	現在の状態
1	EMG2	pT1aN0(+)(sn)	IA	P	N	N	左SN:ITC	郭清省略	TC	—	—	無病生存
2	M	pT1aN0(+)(sn)	IA	P	N	N	両側SN:ITC	郭清省略	TC 有害事象でレジメ変更	—	—	無病生存
3	EMG2	pT1aN0(+)(sn)	IA	N	N	N	左SN:ITC	郭清省略	TC	—	—	無病生存
4	EMG1	pT1aN0(+)(sn)	IA	N	N	N	右SN:ITC	郭清省略	TC	12	PAN 左鎖骨窩	放射線治療中
5	EMG1	pT1aN1(mi)(sn)	IIIC1	P	N	N	左SN:micro	郭清省略	TC (有害事象で中止) PAN郭清後にIMRT	—	—	無病生存
6	EMG1	pT1aN1(sn)	IIIC1	N	N	N	左SN:macro	郭清省略	TC (有害事象で中止)	—	—	無病生存
7	EMG1	pT1bN1(sn)	IIIC1	P	P	左macro	左SN:macro & ITC	郭清省略	IMRT	—	—	無病生存
8	ADEAC	pT0N1(sn)	IIIC1	N	N	N	左SN:macro 右SN:micro	郭清省略	TC後に PAN郭清およびIMRT	—	—	無病生存
9	EMG1	pT1aN0(sn)	IA	N	N	N	N	郭清省略	なし	42	腔断端	無病生存
10	UN	pT1aN0(sn)	IA	P	N	N	N	郭清省略	TC	39	脳	無病生存

EMG1: Endometrioid carcinoma Grade 1, EMG2: Endometrioid carcinoma Grade 2, M: Mucinous carcinoma, ADEAC: Adenoacanthoma (Endometrioid carcinoma with squamous differentiation), UN: Undifferentiated carcinoma, CS: Carcinosarcoma, N:陰性, P:陽性, ITC: isolated tumor cell

表2-2 片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群におけるSN陽性および再発例の臨床経過

No	組織型	pTNM	stage	LVSI	術中腹腔内細胞診	術中SN	ultrastaging	郭清の有無	術後追加治療	再発までの期間 (月)	再発部位	現在の状態
1	CS	pT1bN1(sn)	IIIC1	P	P	右側不明 左micro	左SN:micro	両側郭清	TC (有害事象で中止)	—	—	無病生存
2	CS	pT1aN1	IIIC1	P	N	N (片側)	不明側:macro	片側郭清	IMRT(腎不全のため)	12	肺	体がん無病生存 乳がん治療中
3	EMG2	pT3aN0	IIIA	P	P	不明 (両側)	N	両側郭清	追加治療拒否	26	腹腔内	化学療法中

サイクル後に腹腔鏡下PAN摘出術（病理学的腫瘍陰性）施行しIMRTを追加した。No. 6はEndosalpingiosisを否定できない症例で、本人希

望でPAN摘出はせず化学療法となったが3サイクルで継続不能となった。No. 7は精神科長期入院症例で、SN同定には本人/ご家族の了解は得ら

表3 最尤仮説及び対立仮説における「SNNS再発率>郭清再発率」となる確率の推定値

表3a 最尤仮説及び対立仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ [%] ($P(B)=1.7\%$)

N	$\tilde{P}(P_H(A N) > P(B))$ [%]				
	対立仮説	最尤仮説			
	$P(A)=1.2\%$	$P_H(A N)=2.0\%$	$P_H(A N)=3.0\%$	$P_H(A N)=5.0\%$	$P_H(A N)=8.0\%$
45	48.2	62.6	74.4	87.8	96.2
57	44.7	60.7	74.4	89.5	97.6
83	38.1	58.3	75.9	93.0	99.1
155	29.2	58.3	82.5	98.0	100.0

表3b 最尤仮説及び対立仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ [%] ($P(B)=2.0\%$)

N	$\tilde{P}(P_H(A N) > P(B))$ [%]				
	対立仮説	最尤仮説			
	$P(A)=1.2\%$	$P_H(A N)=2.0\%$	$P_H(A N)=3.0\%$	$P_H(A N)=5.0\%$	$P_H(A N)=8.0\%$
33	46.5	50.0	70.2	83.4	93.0
43	42.1	50.0	69.4	84.5	94.7
65	34.4	50.0	68.7	87.9	97.6
112	25.0	50.0	71.9	93.7	99.6

表3c 最尤仮説及び対立仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ [%] ($P(B)=3.0\%$)

N	$\tilde{P}(P_H(A N) > P(B))$ [%]				
	対立仮説	最尤仮説			
	$P(A)=1.2\%$	$P_H(A N)=2.0\%$	$P_H(A N)=3.0\%$	$P_H(A N)=5.0\%$	$P_H(A N)=8.0\%$
18	42.6	52.3	50.0	73.6	84.4
23	36.8	48.4	50.0	73.1	85.3
42	24.6	38.2	50.0	73.1	89.7
65	15.7	31.1	50.0	76.3	94.1

$P(A)$: システマティック・レビューで提示されたSNNSの再発率 (1.2%)

$P(B)$: システマティック・レビューで提示された郭清の再発率 (1.7%) と各施設での再発率 (2%、3%を設定)

$P_H(A|N)$: 施設HにおいてN回施行したときのSNNSの再発率

$\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$: $P_H(A|N) > P(B)$ となる確率の推定値 (確率)

最尤仮説において $P_H(A|N)=2.0\%$ 、 $P_H(A|N)=3.0\%$ 、 $P_H(A|N)=5.0\%$ 、 $P_H(A|N)=8.0\%$ 、対立仮説において $P(A)=1.2\%$ とした際のNに対する $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ の計算結果を示す。ここで、表3aでは $P(B)=1.7\%$ 、表3bでは $P(B)=2.0\%$ 、表3cでは $P(B)=3.0\%$ とした。また、表3a、3b、3cには、紙面の都合上、最尤仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ が対立仮説における $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ の約2倍になる、すなわち $P_H(A) > P(B)$ であると判断できる場合のみを表記した (例えば表3aでは、 $N=45$ 、 57 、 83 、 155 である。その際最尤仮説の $\tilde{P}(P_H(A|N) > P(B))$ のセルを灰色の背景色で示した)。これらの表から、郭清の再発率 $P(B)$ が大きくなるほど、 $P_H(A) > P(B)$ であると判断するために必要となる症例数が少なくなることが分かる。また、 $P_H(A|N)$ が大きくなるほど、 $P_H(A) > P(B)$ であると判断するために必要となる症例数が少なくなることが分かる。

れたが下肢浮腫の可能性ある郭清術は望まれなかった。術後病理ではSN転移の他、pT1b、LVSI陽性、腹腔内洗浄細胞診陽性であったが、追加治療としてのIMRTは可能であった。No. 8は若年高度肥満症例 (BMI : 42.9) で、初回手術後病理診断で摘出子宮には癌が同定できなかった (術前biopsyはadenoacanthoma)。化学療法6サイクル後のCTでリンパ節腫大なしの診断のもと腹腔鏡下PAN摘出術施行したが、病理学的にPAN多発転移であり術後IMRTを追加した。No. 9は再発低リスクでの腔断端再発 (RT施行)、No.10は特

殊型での化学療法6サイクル後の脳転移再発 (手術+化学療法施行) であった。一方、片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群のNo. 1は術中片側SN微小転移および反対側同定不能のための両側郭清 (追加化学療法3サイクル施行) で、No. 2はSN不明側macro転移+IMRT後の肺転移再発 (定位RT施行)、No. 3は腹膜播種再発 (現在化学療法中) であった。3症例とも骨盤リンパ節への再発はない。2020年11月末時点での平均観察期間は52ヶ月以上となり全例生存している。これらの結果、全体としてSN転移率 (微小転移以上)

は7.2%、ITCを含むSN陽性率は13.0%であった。そのほかリンパ節に関わらないupstage（筋層浸潤、頸部浸潤、卵管浸潤）が3例あり、「IA期」症例からのupstageは12.5%であった。

下肢浮腫に関しては患者インタビューでは全例に浮腫の訴えはなかった。ICGによる下肢リンパ流の検査は無症状かつ非保険診療のため希望者21名のみに行われた。図1a、bにボランティアでの正常な下肢リンパ流の状態とADBにおけるDB stageを示した²⁾。ADBの1例として、図1cに開腹にて左骨盤リンパ節およびPAN摘出術を施行したIIIC1期での下肢像を示す。施行した21名は全例両側SN同定・郭清省略患者であるが、全例においてADBは認めなかった。当院でのSNNS施行妥当性については100例に満たないため、今回開発した数理統計での評価法を用いて検討した結果、69症例目までの段階では継続の妥当性があると判断された。

考 察

日本産科婦人科学会統計によれば、子宮体がん

手術治療全体に対してIA期症例の腹腔鏡手術は、2017年度で19.2%、2018年度で22.0%と増加している⁶⁾。IA期症例は標準化された手術手技や低いリンパ節転移率ため、開腹での郭清を含む子宮悪性腫瘍手術からの置き換えが最も進む進行期と考えられる。本検討で腹腔鏡下での子宮・付属器摘出が安全に施行できたことは、郭清術の必要度の認識がSNNSを用いた腹腔鏡下体がん手術導入の可否を決めることを意味している。SN同定のためのトレーサーについてはICGあるいはRIを使用した場合blue dyeを追加しても同定率に改善はないとされるが⁷⁾、RIが使用できない施設を考慮すると今後ICG単独での同定率の検討を行う必要があると考えられる。両側SN同定群および片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群の2群間において、統計上「年齢」が片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群で多い傾向にあった。高齢であるほどリンパ管閉塞の機会が増え同定しにくくなる可能性はあるが、あらかじめSN同定を回避すべき年齢というものはないと考えられる。「腹腔内細胞診陽性者数」でも片側SN非同定

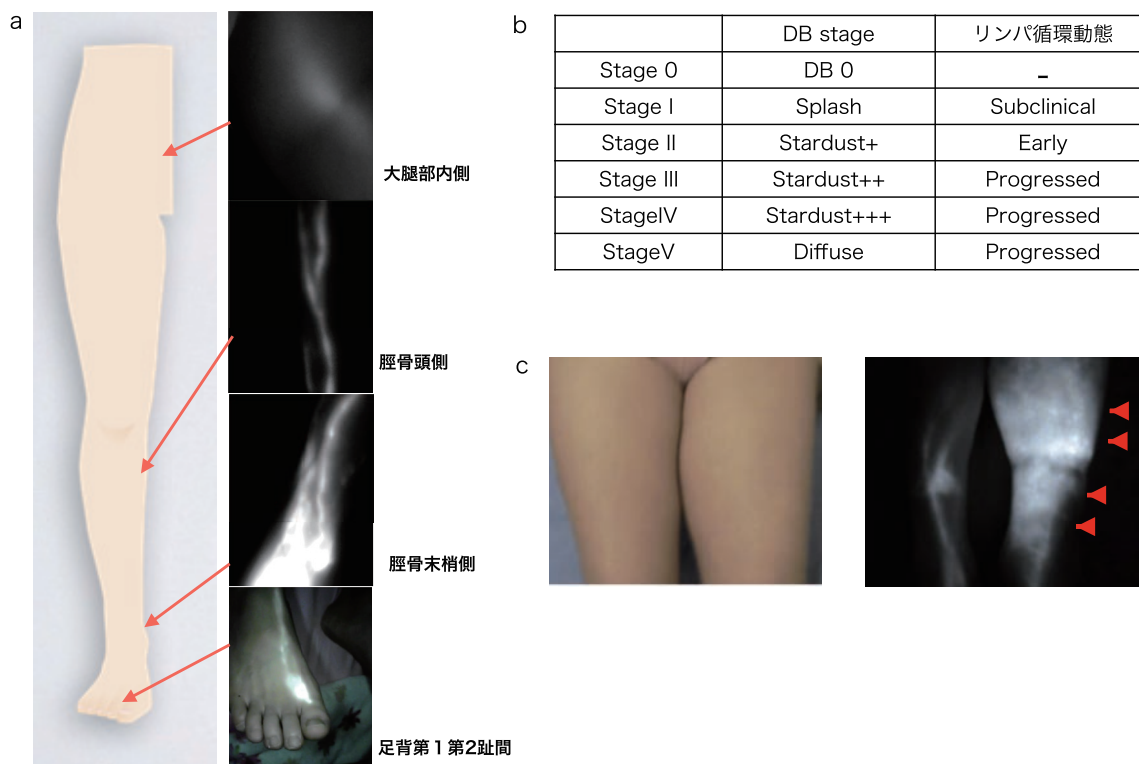


図1 ICGを用いた下肢Lymphography
a: 正常ボランティア、ICG投与後の蛍光カメラによる右下肢リンパ流の状態
b: Dermal backflow (DB) stage とリンパ循環動態（臨床的浮腫状態）
c: 左：開腹術での体癌IIIC1症例でのPLND+PAND施行術後12ヶ月症例、(右下肢：SN生検および郭清省略、左下肢：全郭清)
右：左症例の蛍光写真、郭清を行った左側のみにADBが認められ、stage III, progressedの状態（矢頭）、右郭清省略側ではADBは認めない

/両側SN非同定コントロール群で多い傾向にあったが、術前には参照できない情報のためSNNSの術式決定には影響しないと考えられる。

SNNS施行妥当性の検討において、①では同定率94.2%（両側同定率78.3%）と最近の国内外の論文とほぼ同様に高いが^{8,13)}、SNNS導入においては当科で経験したような転移によるリンパ流閉塞の可能性が否定できないため⁹⁾、MSKCC algorithm¹⁴⁾に従うのが妥当と思われる。さらに②について、比較的筋層浸潤が浅いG1,G2類内臓癌での骨盤リンパ節転移頻度が1~4%前後であることを考えると^{15,16)}、本検討でのSN転移率7.2%、SN陽性率13%は、病理学的な転移見逃しの可能性が十分に低いことを示唆しており、SNNSとSN同定後郭清においてその診断価値が変わらないことから¹⁷⁾、SNNSの検査としての妥当性を支持する結果といえる。ただし今回微小転移以上の3例をultrastagingにより同定したことから、ultrastagingを追加しない場合は、より慎重なフォローアップが必要であろう¹⁸⁻²⁰⁾。またITC単独を再発リスクとして補助化学療法の対象とすべきかには議論があり^{21,22)}、当科では術後化学療法後にPAN再発例を経験したことでITC単独症例に対する術後化学療法の提案は再検討中である。また、実臨床ではNo.7のように患者の状況に合わせた治療選択をとることがありうるため、診断的価値や侵襲の低さを考えても現時点ではSNNSの経験が少ない施設では症例に合わせて郭清術を含む合理的な選択肢を取るべきであろう。③については、SNNS施行患者の全例ではないが、検討できた症例のADBは0例で、かつ全例に下肢浮腫の訴えがないことから、SNNSは下肢浮腫を発症させにくいと考えられる。平均観察期間52ヶ月以上の時点で、両側SN同定群および片側SN非同定/両側SN非同定コントロール群のどちらにおいても骨盤リンパ節再発や死亡例もないため、開腹術かつ郭清術からの置き換えは妥当であると推測されるが、最終的には多施設共同ランダム化比較試験(RCT)での検討が必要になる。しかし実際にはIA期での「骨盤リンパ節再発」に限ったイベント発生頻度はSNNS群および郭清群の両群とも非常に低く、有用なRCTの設定・結果が出るまではreal world dataとして施設毎の実態に合わせて徐々に導入を進めていくことになると考えられる。その場合、SN同定が蛍光あるいは γ -probeでの部位特定のため、患者や術者によって摘出個数や部位に差のある郭清術に比較して遙

かにバイアス(systematic error)は少ないにもかかわらず、SNNSを開始した当初の施行症例数が少ない状況で再発というイベントが発生した際、SNNS継続の妥当性を判断できないという問題が出てくる。これはSNNS施行症例数が少ない状況では再発率を正確に推定できないためである。LACC trial²³⁾のようにtrial前の評価が逆転してしまうといった経験からも、新規技術におけるこの種のエラーには慎重な判断が必要と考えられ、想定された成績が得られていないと判断される場合は、いったん中断し手技を再評価すべきであると考えられる。そのためにも試行回数が少ない状況におけるSNNS継続の判断については、表3を参照し「対象と方法」で述べた判断手順を用いるとよい。また、単施設での施行回数の少なさを解消する方法としては、当該地域の複数の施設同士で手技を共通化し、100例程度の施行事例を収集して上述の判断手順を導入する方法が考えられる。

本検討では、腹腔鏡を使用することにより蛍光モード切り替えが容易でかつ侵襲も低減するSNNSによる「IA期」子宮体がんに対する手術は安全に施行でき、かつ治療的にも有用である可能性が示唆されたため、今後の継続結果によってはランダム化試験などエビデンスを構築した上での早期の導入が望まれる。本法の普及にはガイドライン設定や先進医療あるいは保険適用への推進、施設間連絡システムの構築が必要であり、これらを進めていくためにも関連学会のサポートが強く望まれる。すべての著者は開示すべき利益相反はない。(倫理委員会承認番号：迅-2020-101)

引用文献

- 1) 山下剛 他、日本産科婦人科内視鏡学会雑誌、2020；136：48-54.
- 2) Yamamoto T, et al.: Indocyanine green-enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128: 941-7.
- 3) Ercoli A, et al.: The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: anatomy and surgical implications. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 3: 298-303.
- 4) Abu-Rustum NR.: Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 327-34.

- 5) Bogani G, et al.: Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2019; 153: 676-683.
- 6) 日本産科婦人科学会 ; <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-go/new5.html>
- 7) Kessous R, et al.: Triple tracer (blue dye, indocyanine green, and Tc99) compared to double tracer (indocyanine green and Tc99) for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a prospective study with random assignment. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29: 1121-1125.
- 8) Kogan L, et al.: The added value of sentinel node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020; 151: 84-91.
- 9) Stephens AJ, et al.: Robotic sentinel lymph node (SLN) mapping in endometrial cancer: SLN symmetry and implications of mapping failure. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30: 305-310.
- 10) Tortorella L, et al.: Sentinel lymph node biopsy with cervical injection of indocyanine green in apparent early-stage endometrial cancer: predictors of unsuccessful mapping. *Gynecol Oncol.* 2019; 155: 34-38.
- 11) 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.
- 12) Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298: 505-510.
- 13) 嶋田知紗 他: 子宮体癌における腹腔鏡アプローチによるセンチネルリンパ節関連手術の実施妥当性. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌.* 2019; 35: 215-219.
- 14) Cormier B, et al.: Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 122: 275-80.
- 15) Creasman WT, et al.: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987; 60: 2035-41.
- 16) Mariani A, et al.: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008; 109: 11-8.
- 17) Bogani G, et al.: Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadectomy and sentinel node mapping alone: Long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020; 158: 77-83.
- 18) Kim CH, et al.: Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol.* 2013; 131: 714-9.
- 19) Ignatov A, et al.: Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019; 154: 475-479.
- 20) Raimond E, et al.: Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2014; 133: 506-11.
- 21) Goebel EA, et al.: Retrospective detection of isolated tumor cells by immunohistochemistry in sentinel lymph node biopsy performed for endometrial carcinoma: is there clinical significance? *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30: 291-298.
- 22) Plante M, et al.: Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol.* 2017; 146: 240-246.
- 23) Ramirez PT, et al.: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1895-1904.