原 著

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

北海道がんセンター 婦人科

嶋田知紗、藤堂幸治、山崎博之、見延進一郎、加藤秀則

A feasibility study of laparoscopic approach for sentinel lymph node
mapping in endometrial cancer

Shimada Chisa, Todo Yukiharu, Yamazaki Hiroyuki, Minobe Shinichiro, Kato Hidenori

Hokkaido Cancer Center

Abstract

Objective: The aim of this study was to verify the validity of laparoscopic approach in Sentinel lymph node (SLN) mapping.

Design: This retrospective study was carried out using data for 118 patients with endometrial cancer who had undergone SLN mapping. Technetium colloid (Tc^{99m}) and/or indocyanine green (ICG) was injected into the uterine cervix and a gamma-detecting probe and/or photodynamic eye camera system was used intraoperatively to locate hot spots. SLN detection rate and incidence of complications were compared between open approach (O group, n=65) and laparoscopic approach (L group, n=53).

Results: Patients' median age was 60 years. One hundred and nine (92%) had FIGO Stage I disease. There was no difference in patients' age, BMI, FIGO stage, and histology between the two groups. SLN mapping with a combination of two tracers (Tc^{99m} and ICG) was performed more frequently in the L group than in the O group (49% vs. 20%, $P=0.0008$). Successful bilateral or unilateral mapping occurred in 91 patients (77%) and 19 (16%), respectively. There was no difference in SLN detection rate between the two groups ($P=0.73$). However, perioperative complication rates were lower in the L group among both patients with back-up lymphadenectomies (10.0% vs. 20.4%, $P=0.49$) and those with no back-up lymphadenectomy (3.0% vs. 12.5%, $P=0.25$).

Conclusion: Laparoscopic approach might obtain a SLN detection ability equal to open approach without increasing the number of perioperative complication despite limitation of the present study.

Keywords: sentinel lymph node mapping, endometrial cancer, laparoscopic approach.

緒 言

子宮体癌は米国において最もポピュラーな婦人科癌であり、本邦でも近年の年間の新規罹患は14566例（2015年）¹⁾と多く、年間死亡数もこの10年間で1637例（2007年）から2526例（2017年）へと著増している²⁾。多くの症例における標準治療は子宮および両側付属器の切除に加えてリンパ節の評価を加えた外科的ステージングである。近年の欧米先進諸国における子宮体癌手術の変遷は

アプローチとステージングの両面で起きており、前者はLAP2 スタディ³⁾、後者はスローンケタリング癌センターの臨床研究⁴⁾、SENTI-ENDOスタディ⁵⁾、FIRESトライアル⁶⁾の結果が新規治療を支持している。欧米では子宮体癌に対するステージング手法としてトレーサーを子宮頸部に投与する方法を利用したセンチネルリンパ節（SLN）のマッピングを行う施設が増加している⁷⁻⁸⁾。この方法でも十分なSLN同定率、リンパ節転移診断感度、陰性反応の中度が得られ、臨床応用が可能である

ことを主要な研究結果は示している^{3,7)}。更に感度を上げるためのアルゴリズムも提案⁴⁾され、その方法はNCCNのガイドラインでも紹介されている。一方本邦の子宮体癌手術の変遷はアプローチの面に限定されており、SLNマッピングによるステージング手術は普及にはまだ遠い。当院では2011年からバックアップ郭清を条件としたSLNマッピングを開始し、2017年からはSLNの術中診断結果により系統的郭清を省略するナビゲーション手術を採用している。また、開腹手術に比して腹腔鏡下手術は入院期間の短縮や合併症の発生を減少させる⁹⁾と考え、今回これらのSLN関連手術における腹腔鏡下アプローチの妥当性を検証する。

対象と方法

2011年1月より2018年4月の間にリンパ節摘出を含む手術療法を行った子宮体癌421例のうち、SLN生検を行った118例を対象とした。後方視的研究であるため研究期間中の診療方針の変遷について以下に概説する。SLN生検の対象者は2016年12月までは術者の裁量で行い、後腹膜リンパ節郭清をバックアップとして行うことを原則としていた。リンパ節郭清の範囲は術者の裁量で決定された。2017年1月以降は、SLNの術中迅速診断を行い、転移陰性であった場合に系統的郭清を省略するナビゲーション手術の前方視的研究を行っている。リンパ節転移スコア¹⁰⁻¹²⁾が0点もしくは1点の症例に対してこれを行い、SLNが転移陰性の場合にはそれ以上のリンパ節摘出は行わず、SLNが転移陽性の場合には骨盤リンパ節郭清を必須とし、異形細胞の状態(数やサイズ)に応じて傍大動脈リンパ節郭清を追加して行っている。SLNが同定不能であった場合は骨盤リンパ節(内腸骨、閉鎖)郭清を必須としている。今回の後方視的研究ではSLNの同定率(片側、両側)および周術期合併症発生率に関して開腹手術群(O群)と腹腔鏡下手

術群(L群)で比較を行った。周術期合併症としてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) version5.0を参考にGrade2以上の有害事象を取り上げた。平均値の比較には対応のないt検定を、頻度の比較には χ^2 乗検定もしくはフィッシャーの正確検定を用いた。統計学的有意差は0.05未満を有意なものと判定した。SLN同定のためのトレーサーにはTc99mフチン酸若しくはインドシアニングリーン(ICG)の両者或いはいずれか一方を用いた。トレーサーの投与部位は子宮頸部とし、Tc99mフチン酸は手術前日に、ICGは手術開始直後に投与した。Tc99mフチン酸は0.2ccを4部位(0, 3, 6, 9時)もしくは0.4ccを2部位(3, 9時)に、ICGは100倍希釈3-5ccを2部位(3, 9時)に投与した。SLNの検出にはTc99mフチン酸に対してガンマプローブ(Navigator GPS; Furuno Electric, Nishinomiya, Japan)を、ICGに対してはICGに対しては、開腹手術時はPhtodynamic eye (pdeno[®]、浜松ホトニクス, Hamamatsu, Japan)、腹腔鏡下手術時はSCB D-lightP system SCBTM(Karl Storz, Tuttlingen, Germany)を使用した。本研究は、院内倫理委員会で承認を得て実施された。(倫理委員会承認番号(28-51))

結 果

年齢中央値60歳、進行期分布はI期92%、II期1%、III期7%であった。組織型は類内膜癌が91%、特殊型が9%であった。アプローチは開腹が55%、腹腔鏡が45%であった。系統的リンパ節郭清(骨盤領域のみまたは骨盤及び傍大動脈領域)の実施が59%、傍大動脈リンパ節郭清の実施が20%、術中SLN診断陰性のため生検のみの実施であった例が41%であった。(表1)トレーサーは2種併用が33%、単独の使用が67%であった。アプローチと使用トレーサーの年次推移は表2に示

表1. 手術成績

手術アプローチ	
開腹	65 (55.1%)
内視鏡	53 (44.9%)
バックアップ郭清	69 (58.5%)
傍大動脈リンパ節摘出	24 (20.3%)
手術時間: 中央値 (範囲)	173分 (95-510)
出血量: 中央値 (範囲)	75cc (2-918cc)
摘出リンパ節個数: 中央値 (範囲)	12個 (1-110)
摘出骨盤リンパ節個数: 中央値 (範囲)	12個 (1-82)
摘出傍大動脈リンパ節個数: 中央値 (範囲)	0個 (0-28)

表2. 手術アプローチと使用トレーサーの年次推移

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
アプローチ								
腹腔鏡	1	2	4	4	8	6	21	7
開腹	1	11	14	13	14	5	6	1
トレーサー								
2種併用	0	0	4	3	4	2	19	7
1種のみ使用	2	13	14	14	18	9	8	1
RIのみ	2	13	13	8	12	5	2	0
ICGのみ	0	0	1	6	6	4	6	1
症例数	2	13	18	17	22	11	27	8

表3. 周術期合併症

周術期合併症	
なし	103 (87.3%)
あり	15 (12.7%)
排尿障害	4 (3.4%)
下肢リンパ浮腫	3 (2.5%)
深部静脈血栓症	2 (1.7%)
イレウス	1 (0.8%)
閉鎖神経麻痺	1 (0.8%)
骨盤腹膜炎	1 (0.8%)
腎機能障害	1 (0.8%)
腹壁創部離開	1 (0.8%)

した。SLNの同定率は93%（両側77%、片側16%）であった。合併症の発生は13%、下肢リンパ浮腫の発生は3%であった。（表3）O群とL群の比較を表4に示す。年齢、BMI、進行期は両群間に差を認めなかった。ただしG3/特殊型の頻度がO群ではL群よりも3倍ほど高く、type2体癌は開腹アプローチを選択する傾向があった（ $P=0.086$ ）。トレーサーの使用はTc^{99m}フチン酸とICGの2種併用がL群で2.5倍も多く、腹腔鏡下アプローチの際に両者を併用する頻度が有意に高かった

表4. 患者背景、手術成績、SLNマッピング成績、周術期合併症に関するアプローチ別の比較

	n=118	O群 (n=65)	L群 (n=53)	P 値
年齢: 平均値(範囲)	59.9歳(36-84)	60.8歳	58.7歳	0.27
BMI: 平均値(範囲)	24.8(16.8-47.6)	25.0	24.5	0.66
FIGO進行期				> 0.99
I期	92.4%	92.3%	92.5%	
II-III期	7.6%	7.7%	7.5%	
組織型				0.086
G1/G2	88.1%	83.1%	94.3%	
G3/特殊型	11.9%	16.9%	5.7%	
トレーサー				0.0008
2種併用	33.1%	20.0%	49.1%	
単独使用	66.9%	80.0%	50.9%	
(c ^{99m} フチン酸のみ)	(58.4%)			
(ICGのみ)	(13.6%)			
SLN同定				0.73
両側成功	77.1%	75.4%	79.2%	
片側成功	16.1%	18.5%	13.2%	
両側失敗	6.8%	6.1%	7.6%	
リンパ節摘出				< 0.0001
系統的郭清	58.5%	75.4%	37.7%	
生検のみ	41.5%	24.6%	62.3%	
手術時間: 平均値	198.6分	209.4分	185.4分	0.076
出血量: 平均値	158.9cc	253.8cc	42.5cc	< 0.0001
周術期合併症				0.051
なし	87.3%	81.5%	94.3%	
あり	12.7%	18.5%	5.7%	

($P=0.0008$)。SLNの同定率は両群間に差を認めなかった。リンパ節の摘出に関しては生検のみの頻度がL群で2.5倍ほど多く、腹腔鏡下アプローチの際に系統的郭清を省略する機会が有意に多かった($P<0.0001$)。手術時間は開腹アプローチの際に長くなる傾向があり($P=0.076$)、出血量が有意に多かった($P<0.0001$)。ただし両群ともに輸血を要した症例はなかった。合併症の発生はO群がL群よりも3倍ほど多かった。バックアップ郭清を実施しなかった場合は開腹アプローチの際に4倍多く発生(3.0% vs. 12.5%, $P=0.25$)し、バックアップ郭清をした場合は2倍多く発生(10.0% vs. 20.4%, $P=0.49$)した。

考 察

本研究はSLN関連手術における腹腔鏡下アプローチが開腹アプローチに匹敵するSLN同定率を保証し、なおかつ低侵襲である可能性を示した。ただし本研究は後方視的観察研究であるため、解釈は慎重に行うべきである。

[SLNの同定率について] SLN同定率はアプローチの選択に関係なく一定であったが、これをもって直ちに腹腔鏡アプローチによるSLN同定能が開腹アプローチのそれと同等であるとは言えない。実際は研究期間当初では開腹アプローチの比率が高く、Tc99mフチン酸のみを使用し、ICGは使用していなかった。表2で示したように後半に移行するに従い腹腔鏡アプローチの選択機会とICGの併用が増え、結果的に腹腔鏡アプローチでトレーサーを2種類使用していた症例が有意に多くなっていた。さらに言えばSLNの同定能が施設として安定するには一定の習熟期間がかかる(ラーニングカーブ)。こうした事情はすべて腹腔鏡アプローチに有利に働いた可能性がある。習熟した術者が2種類のトレーサーを使用してはじめて開腹アプローチに匹敵する同定能を獲得する可能性があるため、解釈は慎重に行うべきである。

[合併症の発生率について] 研究期間を通じてアプローチの標準が開腹から腹腔鏡に推移していったのは先述した通りである。研究当初においては非SLNを含めた系統的バックアップ郭清を併用し、SLN同定率のみならずリンパ節転移診断に関する感度、陰性反応的中度を調査していた。これらのデータが欧米の成績に匹敵することを確認¹³⁾したため、2017年1月からはSLNの術中迅速診断を行い、リンパ節転移陰性であった場合には系統的郭清を省略する前方視的研究を行っている。つ

まり研究期間当初は開腹手術と系統的郭清の組み合わせが多く、後半に移行するに従い腹腔鏡アプローチと系統的郭清の省略の組み合わせが多くなった。結果的に腹腔鏡アプローチで生検のみの症例が有意に多くなり、60%以上が系統的郭清を省略されていた。腹腔鏡アプローチで周術期合併症が低かった主な原因は、アプローチというよりはステージングの方法に起因した可能性が高いと考えられる。そこでバックアップ郭清の実施の有無によってアプローチ別の合併症の発生を比較した。その結果、腹腔鏡アプローチで生じた合併症は開腹アプローチと比較して、バックアップ郭清を実施しなかった場合は4分の1、バックアップ郭清を実施した場合は2分の1と低下していることが判明した。ただしいずれの解析においても統計学的な有意差は認められなかった。

[本研究の限界と今後の展望] 本研究の結果を批判的に解釈してもなお、我々は腹腔鏡アプローチによるSLN関連手術の実施妥当性はあると考える。最大の理由はそのSLN同定率の高さである。両側(79.2%)または少なくとも一側(92.4%)の同定率は、48件の報告、5348症例からのメタアナリシス¹⁴⁾での同定率(両側61%、全体87%)と比較しても全く遜色はないと考える。SLN関連手術は(1)SLNの術中診断の感度および特異度、(2)腫瘍学的予後が明らかにされなければ真に有用性を認められない。現在、SLN生検で陰性が確認された症例に系統的郭清を省略している報告がみられ¹⁵⁾、後方視的には無再発生存期間について有意差は認められないとする報告もみられる¹⁶⁾。今回我々は2017年1月以降、先述の前向き臨床試験を行っている。詳細、結果について腫瘍学的な予後を加え、後日明らかにするつもりである。欧米の子宮体癌手術がアプローチとステージングの両面で低侵襲化が進んでいるのに対して、本邦ではアプローチの低侵襲ばかりが強調され、ステージングの低侵襲化は立ち遅れているのではないかと考える。我々は係る懸念に基づきこの数年SLNのマッピング手術に力を入れてきた。子宮体癌におけるSLNマッピングは再現性のある複数の研究成果がその実施妥当性を後押ししている。我々がすすむべき道はステージングの低侵襲化ではないかと考える。

結 論

SLN関連手術における腹腔鏡下アプローチは開腹手術と同等のSLN同定率を達成していたが、今

回の結果にはトレーサーの2種併用が有利に働いた可能性がある。

第58回日本産婦人科内視鏡学会で発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編)
- 2) Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Japanese journal of clinical oncology*. 2015;45(9):884-91.
- 3) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 695-700.
- 4) Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 531-535.
- 5) Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469-476.
- 6) Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; S1470-2045(17)30068-2.
- 7) Abu-Rustum NR. The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 353-354.
- 8) Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 478-485.
- 9) Walker JL, Sharma SK, Piedmonte MR et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5331-6
- 10) Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. 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.
- 11) Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, et al. 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. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 623-8.
- 12) Todo Y, Choi HJ, Kang S, et al. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 294-8
- 13) Shimada C, Todo Y, Yamazaki H, et al. A feasibility study of sentinel lymph node mapping by cervical injection of a tracer in Japanese women with early stage endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57: 541-545.
- 14) Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. Jul 11 2017; 8: 46601-46610.
- 15) Tanner E, Puechl A, Levinson K, et al. Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017; 147: 535-540
- 16) Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. Jun 2019; 153: 676-683.

投稿日：2019年4月28日

採択日：2019年8月23日