

# 早期子宮体がんの個別化治療に向けた センチネルリンパ節ナビゲーション手術の

## 第 II 相試験に対するご協力をお願い

研究責任者	所属 <u>産婦人科</u>	職名 <u>教授</u>
	氏名 <u>青木 大輔</u>	
実務責任者	所属 <u>産婦人科</u>	職名 <u>助教</u>
	氏名 <u>山上 亘</u>	
	連絡先電話番号 <u>03-5363-3819</u>	

このたび当院では、早期子宮体がんの個別化治療に向けたセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の第 II 相試験を、医学部倫理委員会の承認ならびに病院長の許可のもと、倫理指針および法令を遵守して実施します。

### 1 対象となる方

平成 30 年 4 月から 3 年間の間に慶應義塾大学病院産婦人科を受診して、子宮体癌に対して、手術を行うことが予定されている方で、

1) 術前の骨盤 MRI および胸部～骨盤 CT において子宮外に病変（所属リンパ節転移を含む）を認めず、子宮の筋層への浸潤（がんが入りこむこと）が 1/2 未満であり、子宮頸管間質への浸潤は認めない

2) 組織型は類内膜癌 Grade 1（高分化癌のこと、以下 G1）または Grade 2（中分化癌のこと、以下 G2）

3) 研究実施計画書に定めた適格基準を満たし、除外基準に該当しない

の 1)2)3) の条件ともに該当する方のうち、文書による説明を行い、同意いただいた方が本研究の対象となります。

### 2 研究課題名

承認番号 20170167

研究課題名 早期子宮体がんの個別化治療に向けたセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の第 II 相試験

### 3 研究実施機関

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室・放射線診断科・リハビリテーション科・病理診断科  
慶應義塾大学病院産婦人科・放射線診断科・リハビリテーション科・病理診断科

### 4 本研究の意義、目的、方法

#### 1) 本研究の意義

子宮体癌は本邦では、婦人科領域で最も多い悪性腫瘍です。標準治療は手術療法ですが、手術の方法は子宮、両側卵巣・卵管に加えて、所属リンパ節（癌が最も転移しやすいリンパ節）を系統的郭清（すべてのリンパ節を摘出すること）することが一般的です。しかし、リンパ節への転移の可能性は 9.1%程度に過ぎず、多くは病変のないリンパ節を郭清していることとなります。リンパ節郭清により、手術時間や出血量が増加するのに加えて、足がむくんだり（リンパ浮腫）、発熱しやすくなったり（リンパ嚢腫感染、蜂窩織炎）といった副作用が出現し、術後の生活の質（QOL）が低下することがあります。

そこで、所属リンパ節のうち、特に最も転移しやすいリンパ節（センチネルリンパ節）を見つけて、そのリンパ節だけを摘出し、そのリンパ節に転移がなければリンパ節郭清を行う必要はないだろうという考え方（センチネル理論）に基づく手術術式（センチネルナビゲーション手術）があり、乳がんや悪性黒色腫の手術では一般的になってきています。婦人科領域でも研究が進められ、外陰癌、子宮頸癌とともに子宮体癌においても、センチネル理論は成り立つだろうと考えられています。当院ではこれまでに 100 例を超える子宮体癌の患者さんを対象にセンチネル理論が成り立つかどうかの臨床研究を行い、その妥当性を検証してきました。そこで、当院では子宮体癌に対し手術を予定されている患者さんのうち、再発リスクが低いと予想される方に対してセンチネルナビゲーション手術を行い、実際にリンパ節郭清に伴う副作用が起こらないかどうかを確認する臨床研究を行います。

#### 2) 本研究の目的

本研究は、再発リスクが低いと予想される子宮体癌の患者さんに対するセンチネルリンパ節生検を利用した所属リンパ節の系統的郭清の省略による縮小手術に向けての妥当性を検証します。具体的には、リンパ節郭清の副作用である下肢リンパ浮腫（足がむくむこと）やリンパ嚢胞（リンパ液の溜まりができること）等を減少させることができるかどうかを明らかにするとともに、同時に再発率や再発期間をはじめとした治療成績を確認し、標準治療との比較試験の実施に向けたデータを得ることを目的としています。

#### 3) 本研究の方法

センチネルリンパ節を見つける方法としては、放射性同位元素を用いた方法（Radioisotope (RI) 法）と蛍光色素を用いた方法（蛍光法）の併用にて行います。RI 法に関しては、 $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸を、蛍光法はインドシアニングリーン（ICG）を使用しますが、いずれも人体への安全性は確認されているもので、他の領域の検査等に使用されている医薬品です。

RI 法は、手術前日の夕方に、内診をして子宮腔部に局所注射を行います。強い痛みを伴うような処置ではありませんが、個人差がありますので、痛みがある場合は局所麻酔を併用します。手術日

の朝 (投与後 15 時間) に SPECT-CT という検査を行い、センチネルリンパ節の位置や個数を確認します。それを参考にしながら、術中にはγ-プローブを用いてセンチネルリンパ節の同定を行います。蛍光法は、手術中、麻酔がかかったのちに腹腔鏡下に 100 倍希釈のインドシアニングリーンを子宮に局所注射します。注入した色素の視認は開腹手術の場合はミズホ社の HyperEye Medical System (HEMS) を、腹腔鏡下手術の場合はオリンパス社またはストルツ社の腹腔鏡システムを用いて行い、それぞれセンチネルリンパ節を同定します。

RI 法または蛍光法のいずれかで同定されたリンパ節をセンチネルリンパ節として、生検 (一部のリンパ節を摘出すること) を行います。生検したセンチネルリンパ節を迅速病理組織学検査に提出します。同定できなかった症例については、子宮および付属器を術中迅速病理診断に提出し、当院で行っているリスク分類に応じた系統的リンパ節郭清を含む標準手術を行います。

術後、病理診断結果により術後再発リスクを評価します。センチネルリンパ節転移陽性だった方や、術後再発リスクが中程度または高度な方 (筋層浸潤が 1/2 以上、または頸管間質浸潤または低分化型類内膜癌・特殊組織型または子宮外進展あり) は、後日、二期的手術 (もう一度手術を行う) として、開腹骨盤・傍大動脈リンパ節郭清をおすすめします。また、子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版における基準で、術後再発中・高リスク群と診断された場合には、後治療として化学療法の追加をおすすめします。これらの手術や化学療法は保険適用内の治療となります。

## 5. 研究対象者にもたらされる利益および不利益

### (予想される利益)

子宮体癌の所属リンパ節は骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節 (次ページの図参照) があり、再発リスクに応じて、骨盤リンパ節だけ系統的郭清を行う場合と、骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節の系統的郭清を行う場合があります。このうち、骨盤リンパ節の郭清は、手術時間の延長や出血量の増加、および術後に下肢や会陰部の浮腫を生じ QOL を低下させる可能性があり、また骨盤内リンパ嚢胞や膿瘍などの大きな術後合併症になりえます。また、傍大動脈リンパ節郭清もまた、手術時間の延長や出血量の増加に加えて、術後腸閉塞リスクの増加や創部の心窩部までの延長を必要とします。本試験に参加することで、被験者はセンチネルリンパ節に転移を認めなければ系統的リンパ節郭清が省略できることになり、理論上はリンパ節郭清を行う場合に比べて手術時間の短縮や出血量の減少、術後合併症リスクが低下するという大きなメリットが予想されます。

また、従来の子宮体癌の手術において、特に本研究の対象となる患者さんは系統的郭清は骨盤リンパ節郭清しか行われていませんが、われわれの過去の解析では、センチネルリンパ節転移陽性の方のうち 10/13 例 (77%) では傍大動脈リンパ節転移を認めており、そのような症例を選別して傍大動脈リンパ節郭清を行うことにより、傍大動脈リンパ節転移の見逃しを防ぐことが可能と考えています。

### (予想される不利益)

本研究における施行術式はまだ保険収載されていないため、自費診療にて行われます。費用の概算は約 160 万円と見込まれます。標準術式は保険診療であり、かつ高額療養費制度の対象となりますが、本研究に参加すると高額療養費制度の対象にはなりません。

手術手技は今までの研究で確立されており、今までのところセンチネルリンパ節同定、生検を行

ったことに直接起因した重大な有害事象の発生は認められていません。標準治療に比べて、術前の処置 (RI の投与、SPECT-CT 撮影) や、術中の処置 (色素の投与、RI や蛍光によるセンチネルリンパ節の同定、生検) を行う必要があります。術前の処置のうち、RI の投与は内診を要し、かつ軽度の痛みを伴う可能性があります。術中の処置は全身麻酔下で行われるため、患者さんの苦痛はありません。一般的に、センチネルリンパ節の同定、生検には 30 分-1 時間程度かかりますが、標準治療としてリンパ節郭清を行うよりは時間はかかりません。また、生検時に血管神経損傷が生じる可能性があります。それは標準治療であるリンパ節郭清を施行した時と同様であると予測されます。

被験者へ投与される RI の量は、骨シンチ検査で使用される放射線量の約 50-100 分の 1 であり、人体に悪影響をおよぼす被曝量ではありません。また、使用される (生体) 色素についても、肝機能検査に広く用いられている薬剤で使用経験も多く、人体に悪影響をおよぼすようなことは極めて稀です。

これまでの検討で確立したセンチネルリンパ節同定の手法を用いることで、その検出率 (センチネルリンパ節が見つかる割合) は 95% 以上であり、術後診断結果は偽陽性や偽陰性はほとんど発生しないことが確認されています。従って、本研究に参加することによって、標準治療に比べて治療成績が悪化する可能性はほとんどないだろうと考えられます。但し、センチネルリンパ節陽性例は、後日、開腹手術として系統的リンパ節郭清が必要となりますので、そのための入院手術の身体的、精神的、経済的負担が生じます。また、本研究の対象者は、当院における標準治療では骨盤リンパ節郭清のみを施行されるのですが、本研究に参加することで、センチネルリンパ節が傍大動脈リンパ節領域に認められた場合には、傍大動脈リンパ節生検が必要となる可能性があります。その分の手術時間の延長、出血量の増量のリスクがあります。

なお、この臨床研究によって生じた健康被害に対する補償については、臨床研究保険 (補償責任保険付き) の対象となる部分については補償されます。

## 6 本研究の実施期間

西暦 2018 年 4 月 13 日～2022 年 12 月 31 日

## 7 プライバシーの保護について

本試験は、ヘルシンキ宣言に則り、患者さんの権利を侵害しないような万全の配慮のもとに計画、実施されます。あなたのカルテやあらゆる病院記録など、プライバシーに関する情報の保護には十分配慮いたします。本試験を通じて得られたあなたに関する記録・情報は、本施設で厳重に保管されますが、あなたのお名前がわからないようになっており、個人が同定されることはありません。また、これらのデータは、担当医師と試験管理者、専任のデータ管理者以外の目に触れる事はありません。

また、本試験が適性に実施されているかどうかを確認するため、本試験の委員や本施設の委員が、あなたのカルテや検査記録を閲覧することがありますが、この場合もプライバシーは守られます。最終的な結果は、医学系の学術雑誌や学会にて公表する予定ですが、あなたのお名前や個人を同定できるようなデータ・情報が使用されることはありませんので、ご安心ください。これらのデータについては、ご希望があれば、患者さん自身にもお伝え致します。

## 8 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。なお、本研究に参加できるかどうかにつきましては、医学的判断が必要ですので、かかりつけの施設からの紹介状をご用意いただいたうえで、初診外来（木曜日または隔週の土曜日）またはセカンドオピニオン外来の受診をお願いいたします。

実務担当者 山上 亘 産婦人科 TEL: 03-5363-3819 FAX: 03-3353-0249

以上