

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	2b	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略は推奨されるか（臨床的リンパ節転移陽性症例が術前化学療法施行後、臨床的リンパ節転移陰性が確認された場合）
P	原発性浸潤性乳癌	かつ 化学療法施行前腋窩リンパ節転移陽性
I	かつ 化療後臨床的腋窩リンパ節転移陰性症例	
C	センチネルリンパ節陰性の場合には腋窩非郭清、センチネルリンパ節陽性の場合には腋窩郭清（センチネルリンパ節生検による腋窩個別化治療）	
	O4以外はセンチネルリンパ節生検を行わずに腋窩郭清を行った症例。O4はcN0でNACを行い、NAC後にセンチネルリンパ節生検を行った症例を対照においた（手術先行例を比較対象として同定率・偽陰性率を検討した文献はなかった）	
臨床的文脈		術前化学療法前に臨床的リンパ節転移陽性であった症例が、化学療法により臨床的リンパ節転移陰性となった場合、センチネルリンパ節の転移状態により腋窩郭清の適否を決定することは診断、治療として妥当であるかを、6つの指標を基に評価する。

01	全生存率の低下
非直接性のまとめ	症例集積の3文献で検討した。3文献のうち1つ（Park）は、SNの結果pN0を得た症例でSNのみで終了した場合と郭清をした場合を比較している。残る2つのうち1つ（Galimberti）はcN+症例全体の予後をみており、最後の1文献（Ogawa）が、本CQの目的に近い、cN0達成後、SNガイドで腋窩治療を変更した場合と腋窩郭清を行った場合の予後を比較している（結果は差がない）が、具体的な生存率の数値は書かれず、Kaplan-Meierのグラフを示すのみにとどまっている。よって、生存率の低下を評価する目的に対する非直接性は中であると判断する。
バイアスリスクのまとめ	症例集積のため、症例選択時のバイアスや、cN0達成後にSNをするのか、最初からAxをするのかを判断する際の選択バイアスが存在すると考える。の存在は否定できない。バイアスリスクは大とみなす。
非一貫性その他のまとめ	生存率に関してのアウトカム評価は明確であり、本来、非一貫性は低いとみなされるべきであるが、症例集積の文献しか存在しないため、バイアスの存在は否定できず、全体としては非一貫性は中とみなす。
コメント	以上から、cN0達成後にSNガイドで治療を行った場合の生存率の低下の有無を正確に評価できるような信頼性のあるエビデンスは無いと判断せざるを得ない。

02	無病生存率の低下
非直接性のまとめ	OSの評価に用いた文献にもう1編、症例集積の論文を加えて検討した。OSと同様、3文献はそれぞれ予後を見ている対象が少しずつ異なっている。追加した1文献(Kang)は本CQの目的に近い、cN0達成後、SNガイドで腋窩治療を変更した場合と腋窩郭清を行った場合の予後を比較しているものの、無病生存率の比較はなく、腋窩無再発生存率と遠隔無再発生存率が評価されている(いずれも有意差はない)。OSの評価に比べれば非直接性はやや改善されており、中と判断した。
バイアスリスクのまとめ	症例集積のため、症例選択時のバイアスがある。特にCQの根幹にかかわるSNガイドの治療とするのか、当初からAxをするのかの判断に関してバイアスが入り込む余地は大きく、バイアスリスクは大とした。
非一貫性その他のまとめ	論文により対象集団が異なること、エンドポイントの評価法が異なる可能性があること、症例集積のためバイアスの入り込む余地が大きいこと、また、文献により68%から80%程度までばらつきがあることから、非一貫性は大とした。
コメント	以上から、cN0達成後にSNガイドで治療を行った場合の無病生存率の低下の有無を正確に評価できるような信頼性のあるエビデンスは無いと判断せざるを得ない。

03	腋窩再発率の上昇
非直接性のまとめ	採用した論文は02と同じ4編である。1文献(Park)はSNの結果pN0を得た症例でSNのみで終了した場合と郭清をした場合を比較している。Ogawaらの文献もDFSの場合と異なり、腋窩再発についてはSNのみで終わった症例に限定してデータを出している。一方、他の2文献(Galimberti, Kang)はSNガイドを行った症例全体の腋窩再発率を示している。対象集団に差はあるが、一番症例数の多い文献では、腋窩再発率がprimary endpointとなっており、非直接性はやや改善される。中と判断した。
バイアスリスクのまとめ	症例集積のため、症例登録時や治療方法の選択時のバイアスの存在は高いと判断される。バイアスリスクは大とみなす。
非一貫性その他のまとめ	採用した4論文では0.7%から7.1%までばらつきが大きいですが、7.1%を示した文献は対象症例数が少ない。これを除けば、非一貫性は中とみなされる。
コメント	採用文献はDFSと同じであるが、最も症例数の多い文献が腋窩再発率をPrimary endpointとしており、OSやDFSより信頼性はやや上がると思われる。それでもエビデンスレベルとしては低い。

04	センチネルリンパ節同定率の低下
非直接性のまとめ	同定率に関しては、臨床試験として適格基準を明確にしたコホート研究が4本行われており、いずれも同定率と偽陰性率がendpointとして規定されていることから、信頼性は高い。非直接性は低いとした。
バイアスリスクのまとめ	適格基準を明確にしたコホート研究のため、症例登録後のバイアスリスクは低いですが、症例登録するかしないかの判断にバイアスが入り込む余地はあるため、中とした。
非一貫性その他のまとめ	センチネル同定法が統一されていないことと、結果にばらつきがあるため、非一貫性は中とした。
コメント	報告によりばらつきがやや大きいですが、適格基準の明確な臨床試験として実施されたデータが主体であり、この項目に対するエビデンスレベルはやや高い。

05	センチネルリンパ節偽陰性率の上昇
非直接性のまとめ	同定率に関しては、臨床試験として適格基準を明確にしたコホート研究が4本行われており、いずれも同定率と偽陰性率がendpointとして規定されていることから、信頼性は高い。非直接性は低いとした。
バイアスリスクのまとめ	適格基準を明確にしたコホート研究のため、症例登録後のバイアスリスクは低い。症例登録するかしないかの判断にバイアスが入り込む余地はあるため、中とした。
非一貫性その他のまとめ	センチネル同定法が統一されていない。併用法が主体であるが、その割合は文献により異なる。また、結果も7.0%から14.2%までばらつきが大きい。非一貫性は中とした。
コメント	報告によりばらつきがやや大きい。適格基準の明確な臨床試験として実施されたデータが主体であり、この項目に対するエビデンスレベルはやや高い。

06	合併症の軽減
非直接性のまとめ	術前化学療法後の症例に限定して、腋窩非郭清と腋窩郭清の合併症を比較した論文はなく、手術先行症例における腋窩非郭清と腋窩郭清の合併症を比較した論文のみを参照せざるを得なかった。非直接性は大きいと見なす。
バイアスリスクのまとめ	リンパ浮腫や肩関節可動域制限といった合併症の評価方法が一定でなく、バイアスリスクは中とみなす。
非一貫性その他のまとめ	腋窩非郭清と腋窩郭清の合併症を比較した文献はメタアナリシス、コホート研究共に、非郭清に対する郭清症例のリンパ浮腫の発生頻度はHRで2-2.6と一貫しており、非一貫性は低い。
コメント	術前化学療法症例に限定した論文はない。術前化学療法自体が郭清後の合併症に影響をもたらす可能性は否定できないので、手術先行例のHRをそのまま適用することはできないが、非郭清において合併症が減少することについては、疑う余地はない。

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

術前化学療法前に臨床的リンパ節転移陽性であった症例が、術前化学療法によって臨床的リンパ節転移陰性になった場合、センチネルリンパ節生検の結果に基づいて腋窩リンパ節郭清の省略は可能であるか、を検討した。

術前化学療法前に臨床的リンパ節転移陽性であった症例が、術前化学療法によって臨床的リンパ節転移陰性になった場合、センチネルリンパ節生検の結果に基づいて腋窩リンパ節郭清を省略することの害として全生存率の低下、無病生存率の低下、腋窩再発率の上昇が挙げられるとともに、センチネルリンパ節の同定率の低下、偽陰性率の上昇といったセンチネルリンパ節生検そのものの質の低下が懸念される。一方、益としては腋窩温存による合併症の低下が期待される。

全生存低下、無病生存率の低下、および腋窩再発率の上昇については、現時点で後ろ向き症例検討のデータしかなく、治療開始前のリンパ節転移状況を踏まえ、良好な成績が得られそうな症例に対してのみセンチネルリンパ節生検が実行された可能性は否定できず、バイアスリスクが大きいと判断した。また、予後を評価した対象も、センチネル生検に try した症例全体で評価した文献と、try した結果 pN0 を確認できた症例に限定した文献が混在しており、得られたデータには一貫性がない。以上より、予後に関しては、信頼に足るデータがないのが現状である。

これに対し、同定率および偽陰性率については適格基準を明確にした比較的高いコホート研究が 3 本実施されている。同定率に関しては 3 本の論文が 80% 台で、最良の結果が得られた研究でも 92.7% であったことから、CQ5a で調査した cN0 NAC 症例に対する同定率 (95%-99.1%) と比較して明らかに不良であった。偽陰性率に関しては 7.0%-14.2% と報告されているが、症例数の多い 2 本の論文は 12.6% および 14.2% と、いずれも 10% を超えており、cN0 NAC 症例のデータ (5.9%-10.7%) と比較して不良であった。

益に関する評価は、術前化学療法症例を対照にしたデータがないため、一般的な非郭清と郭清の比較を引用した。非郭清によりリンパ浮腫のリスク、肩関節運動障害のリスク低下は有意であり、疑う余地はない。

以上から、治療開始前 cN0 症例と比較すると、明らかに同定率、偽陰性率の点で害が多い一方、全生存率、無再発生存率、腋窩再発率に関しては信頼に足るデータがないことから、本 CQ に対象に対して腋窩非郭清とするのは時期尚早であると判断する。本 CQ の判断を変更するには、コホート研究によってこれまでより質の高い予後データが報告されるか、治療前のリンパ節転移状況に応じて患者を個別化して、非郭清が可能になるグループを限定してゆくことが必要であろう。