

〈原著論文〉

## センチネルリンパ節生検を施行した 腋窩リンパ節微小転移乳癌症例の検討

山本 裕<sup>1)</sup>, 紅林 淳一<sup>1)</sup>, 三上 剛司<sup>1)</sup>, 岸野 瑛美<sup>1)</sup>, 菅原 汐織<sup>1)</sup>,  
小倉 一恵<sup>1)</sup>, 山本 正利<sup>1)</sup>, 齋藤 互<sup>1)</sup>, 太田 裕介<sup>1)</sup>, 小池 良和<sup>1)</sup>,  
山下 哲正<sup>1)</sup>, 野村 長久<sup>1)</sup>, 田中 克浩<sup>1)</sup>, 鹿股 直樹<sup>2)</sup>, 森谷 卓也<sup>2)</sup>

1) 川崎医科大学乳腺甲状腺外科学, 〒701-0192 倉敷市松島577,

2) 同 病理学2

**抄録** NO乳癌において症例を選べば, センチネルリンパ節転移陽性例であっても, 腋窩リンパ節郭清 (ALND) の省略が可能であると報告されている. 微小転移 (pN1mi) 乳癌においても, 同様の結果が得られている. 当科でセンチネルリンパ節生検 (SLNB) を施行し, pN1miであった66例を研究対象とした. SLNBの方法は, <sup>99m</sup>Tc-フチン酸を用いたRI法とインドシアニンググリーンを用いた色素法の併用法で行った. SLNB群52例とSLNB→ALND群14例に分け, 予後を中心に検討し, ALND省略の可能性について検討した. 結果は, 1) SLNB群とSLNB→ALND群で無病生存率および全生存率に有意差を認めなかった. 2) 乳房切除症例でも同様の結果であった. 3) スキップ症例や術後にpN1miと判明する症例が存在する. pN1mi症例では乳房の術式にかかわらずALNDの省略が可能である.

doi:10.11482/KMJ-J43(1)1 (平成28年12月12日受理)

キーワード: 乳癌, センチネルリンパ節生検, 微小転移

### 緒言

NO乳癌において, センチネルリンパ節生検 (SLNB) は標準的な術式となった. そして, センチネルリンパ節 (SLN) 転移陰性例だけでなく<sup>1)</sup>, 症例によってはSLN転移陽性例であっても, 腋窩リンパ節郭清 (ALND) の省略が可能であることが示された<sup>2-4)</sup>. また, 微小転移 (pN1mi) 乳癌症例においても, 同様の結果が得られている<sup>4)</sup>. 一方, 2014年に行われた乳癌学会班研究の井本班によるアンケート調査では, pN1mi症例に対してALNDを施行している施設は, 乳房温存術で22%, 乳房切除術で27%と, 全国的にはALNDを施行している施設

がまだ認められた<sup>5)</sup>. そこで, 当科でセンチネルリンパ節生検を施行したpN1mi乳癌症例を対象に, ALND省略の可能性について検討した.

### 対象と方法

2002年1月から2015年8月に当科でT1-2, NO, M0乳癌と診断され, 術中にSLNが同定でき, SLNBを施行した1,185症例のうち, pN1miであった66例 (6%) を研究対象とした. SLNBは, <sup>99m</sup>Tc-フチン酸を用いたradioisotope法とインドシアニンググリーン (ICG) を用いた色素法の併用法で行った. 手術当日の朝,

別刷請求先

山本 裕

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: yamayou@med.kawasaki-m.ac.jp

$^{99m}\text{Tc}$ -フチン酸を乳輪皮内と腫瘍周囲に注入し、その後リンフォシンチグラフィを施行した。全身麻酔導入後、ICGを乳輪皮内に注入し、約1分後にSLNBを開始した。SLNを摘出後は速やかに術中迅速病理組織検査へ提出し、ナビゲータで高いカウントの無いこと、触診で硬いリンパ節を触れないことを確認した。SLNは短軸に沿って2mm毎にスライスし、全断面の捺印細胞診と凍結切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色で転移の有無を確認した。残組織は解凍後パラフィン包埋し、術後にHE染色とサイトケラチンAE1/AE3に対する免疫染色を追加し再確認した<sup>6)</sup>。また、SLNの近傍にあるリンパ節はnon-SLNとして転移の検索を行った。pN1mi症例の一部は術中判断によりALNDが追加されており、追加されなかったSLNB群52例、追加されたSLNB→ALND群14例の背景因子、予後を比較しretrospectiveに検討を行った。

estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR)は、それぞれ抗ERモノクローナル抗体(1D5, DAKO), 抗PRモノクローナル抗体(PgR636, DAKO)を用いて免疫染色を行い、1%以上を陽性とした。またhuman epidermal growth factor receptor type2(HER2)はHercepTest(Dako)を用いた免疫染色を行い、ASCO/CAPの判定基準<sup>7)</sup>に従って3+を陽性とし、2+の場合はfluorescence in situ hybridization(FISH)に提出し、HER2/centromeric probe for chromosome 17(CEP17) ratio 2.0以上を陽性とした。Subtypeの分類は、ER and/or PR陽性・HER2陰性をLuminal, ER and/or PR陽性・HER2陽性をLuminal-HER2, ER and PR陰性・HER2陰性をTriple Negative, ER and PR陰性・HER2陽性をHER2とした。

統計学的解析は、臨床病理学的因子の群間比較は $\chi^2$ 検定・t検定を用い、予後の分析はKaplan-Meier法で計算しlogrank testで検定を行った。p<0.05を有意差とした。

なおこの研究は、ヘルシンキ宣言およびこれに準拠した倫理規定に従い実施されており、川崎医科大学の倫理委員会で承認を得ており(受

付番号2403)、術前に十分なインフォームドコンセントを得た後に施行している。

## 結果

### 患者の背景

年齢の中央値は56歳、術前腫瘍径(T)の中央値は1.8cm、T1が44例(67%)と多かった。術式は乳房温存術(BCS)が41例(62%)、乳房切除術(Bt)が25例(38%)であった。BCS施行例はSLNB群(56%)に比べて、SLNB→ALND群(86%)で多かった(p=0.04)。組織学的腫瘍径(pT)の中央値は1.7cmで、pT1が47例(71%)と多かった。組織型は浸潤性乳管癌が63例(95%)で、リンパ管侵襲(ly)および静脈侵襲(v)の陰性例はそれぞれ19例(29%)、55例(83%)であった。ER・PR・HER2の陽性例は、それぞれ57例(86%)、51例(77%)、7例(11%)であった。組織学的悪性度はGrade 1が15例(23%)、Grade 2が41例(62%)、Grade 3が10例(15%)であった。SubtypeはLuminalが55例(83%)、Luminal-HER2が2例(3%)、Triple Negativeが4例(6%)、HER2が5例(8%)であった。術後補助療法はホルモン療法、化学療法がそれぞれ55例(83%)、31例(47%)に施行され、未施行例は3例(5%)のみであった(表1, 2)。

### リンパ節転移状況

SLN転移個数は0個が2例(3%)、いずれもスキップ症例)、1個が60例(91%)、2個が4例(6%)であった。SLN検索個数は1個が26例(39%)、2個が17例(26%)、3個が17例(26%)、4個以上が6例(9%)であった。術中にpN1miが判明した症例は23例(35%)で、SLNB群ではわずか17%、SLNB→ALND群では100%であった。Non-SLN(NSLN)への転移例は3例(5%)に認め、これらはいずれもSLNB群であった。最終転移個数は1個が61例(92%)、2個が5例(8%)であった(表3)。

表1 患者の背景

		全例 (66例)	SLNB 群 (52例)	SLNB → ALND 群 (14例)	P 値
年齢	中央値	56歳	56歳	52歳	0.78
腫瘍径	中央値	1.8cm	2.0cm	1.5cm	0.82
	T1	44 (67%)	34 (65%)	10 (71%)	
	T2	21 (32%)	17 (33%)	4 (29%)	
	T3	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
術式 (乳房)	乳房温存術	41 (62%)	29 (56%)	12 (86%)	0.04
	乳房切除術	25 (38%)	23 (44%)	2 (14%)	
組織学的腫瘍径	中央値	1.7cm	1.6cm	1.8cm	0.19
	pT1	47 (71%)	39 (75%)	8 (57%)	
	pT2	19 (29%)	13 (25%)	6 (43%)	
組織型	浸潤性乳管癌	63 (95%)	50 (96%)	13 (93%)	0.60
	その他	3 (5%)	2 (4%)	1 (7%)	
ly	0	19 (29%)	17 (33%)	2 (14%)	0.12
	1	31 (47%)	21 (40%)	10 (72%)	
	2, 3	16 (24%)	14 (27%)	2 (14%)	
v	0	55 (83%)	41 (79%)	14 (100%)	0.059
	1, 2	11 (17%)	11 (21%)	0 (0%)	

表2 患者の背景

		全例 (66例)	SLNB 群 (52例)	SLNB → ALND 群 (14例)	P 値
ER	陽性	57 (86%)	45 (87%)	12 (86%)	0.94
	陰性	9 (14%)	7 (13%)	2 (14%)	
PR	陽性	51 (77%)	39 (75%)	12 (86%)	0.40
	陰性	15 (23%)	13 (25%)	2 (14%)	
HER2	陽性	7 (11%)	7 (13%)	0 (0%)	0.15
	陰性	59 (89%)	45 (87%)	14 (100%)	
組織学的悪性度	1	15 (23%)	13 (25%)	2 (14%)	0.67
	2	41 (62%)	31 (60%)	10 (72%)	
	3	10 (15%)	8 (15%)	2 (14%)	
Subtype	Luminal	55 (83%)	43 (83%)	12 (86%)	0.28
	Luminal-HER2	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	
	Triple Negative	4 (6%)	2 (4%)	2 (14%)	
	HER2	5 (8%)	5 (9%)	0 (0%)	
全身療法	ホルモン療法	55 (83%)	42 (79%)	13 (93%)	0.28
	化学療法	31 (47%)	23 (46%)	8 (57%)	0.39
	なし	3 (5%)	3 (6%)	0 (0%)	-

表3 SNLBとリンパ節転移の状況

		全例 (66例)	SLNB 群 (52例)	SLNB → ALND 群 (14例)	P 値
SLN 転移個数	0*	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0.75
	1	60 (91%)	47 (90%)	13 (93%)	
	2	4 (6%)	3 (6%)	1 (7%)	
SLN 検索個数	1	26 (39%)	21 (40%)	5 (36%)	0.81
	2	17 (26%)	14 (27%)	3 (21%)	
	3	17 (26%)	12 (23%)	5 (36%)	
	4個以上	6 (9%)	5 (10%)	1 (7%)	
術中に Nlmi が判明	Yes	23 (35%)	9 (17%)	14 (100%)	計算不能
	No	43 (65%)	43 (83%)	0 (0%)	
Non-SLN の転移	Yes	3 (5%)	3 (6%)	0 (0%)	0.36
	No	63 (95%)	49 (94%)	14 (100%)	
最終総転移個数	1	61 (92%)	48 (92%)	13 (93%)	0.95
	2	5 (8%)	4 (8%)	1 (7%)	

\*スキップ症例

## 予後に関する検討

観察期間の中央値は41.8か月であった。5年無病生存率 (DFS) は SLNB 群で87.4%, SLNB → ALND 群で87.5% と有意差を認めなかった (P=0.79, 図1A)。また, 5年全生存率 (OS) はそれぞれ95.7%, 100% で有意差を認めなかった (P=0.57, 図1B)。

SLNB 群では, 再発4例 (遠隔転移3例, 局所再発1例), 死亡1例であり, SLNB → ALND 群では再発1例 (遠隔転移1例), 死亡1例であった。局所再発例は2例 (3%) で,

いずれも腋窩再発であり, 2例とも乳房切除術群であり, 放射線治療 (RT) が行われていなかった。また, 2例とも SLN 1個のみの微小転移であった。一例は luminal subtype で, 術後ホルモン療法が施行されていた。術後5年で腋窩リンパ節に再発したが, 遠隔転移はなく, 切除後の再再発はなく, 経過良好である。もう一例は HER2 subtype であったが, 腎不全で透析中のため, 術後はトラスツズマブのみ投与されていた。術後1年半で腋窩リンパ節と肺に再発を起こした (表4)。

図1A

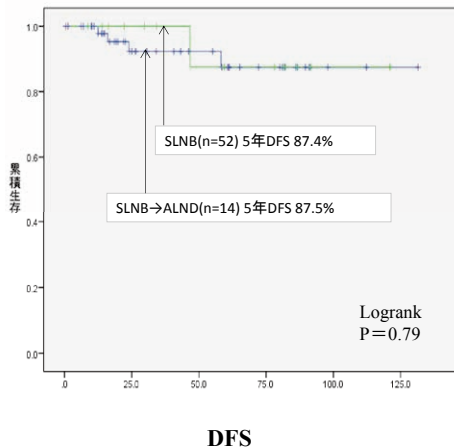


図1B

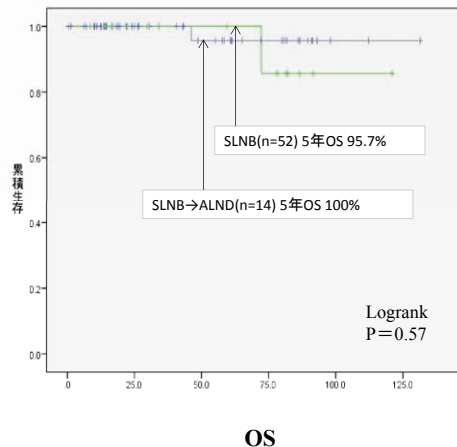


図1 無病生存率 (1A) 及び全生存率 (1B)

表4 再発・死亡の内訳

イベント	SLNB 群 (52例)	SLNB → ALND 群 (14例)
再発	4例	1例
遠隔転移	2例	1例
局所再発*	1例	0例
局所* + 遠隔	1例	0例
死亡**	1例	1例

\*局所再発は2例とも腋窩リンパ節再発  
\*\*死亡例はいずれも他病死

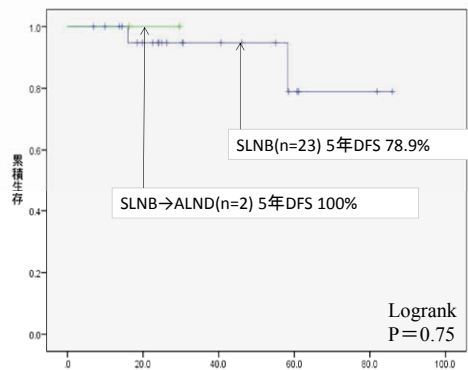


図2 Bt 症例における無腋窩リンパ節再発率

術後の RT の影響を受けない Bt 症例における 5 年腋窩リンパ節無再発率は SLNB 群で 78.9%, SLNB → ALND 群で 100% と有意差を認めなかった ( $p=0.75$ , 図 2)。

## 考 察

1867年に Moore が腋窩リンパ節郭清を提唱し<sup>8)</sup>, 長年乳癌の腋窩手術は ALND が標準術式とされてきた。しかし, ALND による患側上肢のリンパ浮腫の発生頻度は 10-18% と報告されており<sup>9)</sup>, 無視できない問題である。その後, NSABP B-04 試験<sup>10)</sup> が実施され, 腋窩に対して無治療であれば局所再発率が増加するが, ALND による予後改善効果は示されなかった。従って, 腋窩の手術においては, 侵襲・合併症が少なく, 適切な局所制御ができる術式が求められることとなった。

そんな中, ACOSOG Z0011 試験<sup>2)</sup> の結果が示

され, cT1-2かつ cN0 の乳癌に対して, BCS + SLNB を施行し, 術後に適切な RT や全身療法を行う症例であれば, SLN に 2 個までの転移であれば, ALND は省略できることが示された。その後も IBCSG 23-01 試験<sup>4)</sup> の結果から, pN1mi 乳癌に対して ALND を省略しても, 予後に影響しないことが示された。さらに同試験では, ALND 群 464 例中 NSLN に転移を認めた症例は 59 例 (13%) であったにもかかわらず, SLNB 群 467 例における腋窩再発は 5 例 (1%) のみであった。これらのエビデンスに基づいて, 乳癌診療ガイドラインにおいては「センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合は, 腋窩リンパ節郭清の省略が勧められる (推奨グレード B)」とされている。

我々の検討でも, 5 年 DFS は SLNB 群で 87.4%, SLNB → ALND 群で 87.5% と有意差を認めず ( $P=0.79$ ), また腋窩再発も 2 例 (3%) とわずかであり, ALND 省略は可能と考えられた。

ただし今回の対象症例には, ホルモン受容体陽性乳癌を多く含むため, 予後を評価するには観察期間が若干短いため, 解釈には注意が必要である。

また AMAROS 試験<sup>4)</sup> では, SLN 転移陽性症例を対象に, RT と ALND を比較し, 5 年腋窩再発を検討している。結果は両群とも 5 年腋窩再発は約 1% 程度で有意差を認めず, 上肢のリンパ浮腫は RT 群で有意に少なかった。このことから, SLN に転移を認めた場合でも, 今後は ALND よりも RT が推奨されることが予想されるが, この試験には, pN1mi が約 30% しか含まれていないため, pN1mi 全例に術後 RT を施行されるべきかは慎重に判断する必要がある。

一方で, Bt 症例に対しては, 通常術後に RT を施行しないことから, 別に検討する必要がある。Milgrom ら<sup>11)</sup> は, Bt 症例でも SLN に転移を認めた場合, ALND の省略は可能かを検討している。Bt 群 210 例, BCS 325 例で, pN1mi および 0.2mm 以下の小細胞のクラスターである遊離腫瘍細胞 [pN0(i+)] が 90% 以上であった。

化学療法は Bt 群で多いが、ホルモン療法は両群で差を認めなかった。RT は Bt 群で施行しているのはわずか 5% であった。結果は局所再発に差を認めなかったが、DFS や OS に関しては Bt 群が有意に良好な結果であった。予後に差を認めた理由としては、化学療法の差がそのまま予後に反映された可能性が示唆された。また Meretoja ら<sup>12)</sup>も 48 例の少数例での報告であるが、Bt 症例が多く含まれる対象群で、なおかつ pN1mi および pN0(i+) では、再発および死亡例はほとんど認めなかった。我々も Bt 症例でかつ pN1mi であった 25 例を対象に予後と局所再発を検討したが、SLNB 群と ALNB → ALND 群に差を認めなかった(図 2)。このことから、Bt 症例でも pN1mi 程度であれば、ALND および RT を省略しても、BCS 群と同等の結果が得られることが示唆された。

今回の我々の検討において、注目すべき点が 2 つ挙げられる。1 つはスキップ症例を 2 例に認めたことである。SLNB の際には、近傍の組織の注意深い触診が重要であると思われた。2 つ目は、術中に pN1mi が判明した症例は 35% に過ぎず、術後に判明する場合が多いため、術前の患者への説明の際に十分な informed consent が必要である。

## 結 語

pN1mi 乳癌症例に対しては、ALND の省略が可能であることが示唆された。また、ALND 省略は BCS 症例のみならず、Bt 症例においても可能であることが示唆された。

## 利益相反

紅林淳一は、講演料などを武田薬品工業(株)から、研究費・奨学寄付金をエーザイ(株)、武田薬品工業(株)、中外製薬(株)、アストラゼネカ(株)から供与を受けています。その他の著者には利益相反はありません。

## 引用文献

1) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, *et al.*: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional

axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 927-933, 2010

2) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305: 569-575, 2011

3) Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, *et al.*: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14: 297-305, 2013

4) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, *et al.*: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15: 1303-1310, 2014

5) Imoto S, Yamauchi C, Komoike Y, *et al.*: Trends in axillary treatment for breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy as determined by a questionnaire from the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. (Epub: 2016.9.23), doi:10.1007/s12282-016-0721-4 (epub ahead of print)

6) 丹黒 章: センチネルリンパ節生検 手技・エビデンス・ピットフォール. 東京, 日本医事新報社. 2012, pp160-165

7) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.*: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 118-145, 2007

8) 野口昌邦: 乳癌外科の最前線 その戦略と戦術. 東京, 金原出版株式会社. 2004, pp14

9) Morrow M: Management of the axillary nodes. *Breast Cancer*. 6: 1-12, 1999

10) Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-575, 2002

11) Milgrom S, Cody H, Tan L, *et al.*: Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer

patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 19: 3762-3770, 2012

12) Meretoja TJ, Vironen JH, Heikkilä PS, Leidenius MH: Outcome of selected breast cancer patients with

micrometastasis or isolated tumor cells in sentinel node biopsy and no completion axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 102: 215-219, 2010

〈Regular Article〉

## A clinical study on breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases

Yutaka YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Junichi KUREBAYASHI<sup>1)</sup>, Tsuyoshi MIKAMI<sup>1)</sup>,  
Emi KISHINO<sup>1)</sup>, Shiori SUGAWARA<sup>1)</sup>, Hitoe OGURA<sup>1)</sup>,  
Masatoshi YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Wataru SAITO<sup>1)</sup>, Yusuke OHTA<sup>1)</sup>,  
Yoshikazu KOIKE<sup>1)</sup>, Tetsumasa YAMASHITA<sup>1)</sup>, Tsunehisa NOMURA<sup>1)</sup>,  
Katsuhiro TANAKA<sup>1)</sup>, Naoki KANOMATA<sup>2)</sup>, Takuya MORIYA<sup>2)</sup>

1) Department of Breast Thyroid Surgery, 2) Department of Pathology 2, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

**ABSTRACT** It has been reported that axillary lymph node dissection (ALND) can be safely omitted if we carefully select breast cancer patients with sentinel lymph node metastases, including breast cancer patients with micrometastases (pN1mi). The subjects were 66 breast cancer patients with pN1mi who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) in our department. SLNB was performed by the dual method using <sup>99m</sup>Tc-phytate and indocyanine green. We divided the subjects into the SLNB group (n=52) and SLNB → ALND group (n=14). Clinico-pathological factors, in particular prognosis of the patients were retrospectively studied. 1) No significant difference in disease-free survival and overall survival between the SLNB → ALND group and the SLNB group. 2) The similar findings were observed in patients who underwent mastectomy. 3) The pN1mi patients consisted of patients with so-called skip metastases and patients whose micrometastases were found in permanent sections after surgery. The omission of ALND is possible regardless of surgical methods, i.e., mastectomy or breast-conserving surgery, in pN1mi patients. (Accepted on December 12, 2016)

Key words : Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Micrometastases

---

Corresponding author  
Yutaka Yamamoto  
Department of Breast Thyroid Surgery, Kawasaki  
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,  
Japan

Phone : 81 86 462 1111  
Fax : 81 86 462 1199  
E-mail : yamayou@med.kawasaki-m.ac.jp

