

乳癌における術前化学療法後センチネルリンパ節生検の検討

仙石 紀彦¹, 小坂 愉賢¹, 林 京子¹, 加藤 弘¹,
近藤 康史², 榎本 拓茂¹, 蔵並 勝¹, 渡邊 昌彦¹¹北里大学医学部外科学²北里大学北里研究所メディカルセンター病院外科

背景: 現在, 乳癌の術前化学療法 (PST) 後のセンチネルリンパ節生検 (SLNB) は, 十分なエビデンスがないため, 一般的には行われていない。その問題点として, 精度, 施行のタイミング, 偽陰性リンパ節の存在など課題が多い。今回われわれは, PST後のSLNBの精度について検証を行った。

方法: 乳癌の診断確定時, 臨床的に腋窩リンパ節転移を有するStage IIB, Stage IIIAの患者で, 術前化学療法後, 臨床的に腋窩リンパ節転移が消失した7症例を対象とした。化学療法は, アンストラサイクリン系薬剤を含むレジメンとタキサン系薬剤の順次投与を行った。手術は乳房温存術または乳房切除術と, センチネルリンパ節生検後に腋窩リンパ節郭清術を行った。

結果: 術中センチネルリンパ節は全例同定できた (同定率100%)。病理結果より7症例中5例で主病巣の病理学的完全奏効が得られ, 全例センチネルリンパ節は転移陰性で腋窩リンパ節も転移を認めなかった (偽陰性率0%)。

結論: 臨床的に腋窩リンパ節転移陰性となったPST後のSLNBは, 全例同定可能であった。PST後のSLNB施行が, 腋窩リンパ節郭清の省略の決定に有用である可能性が示唆された。今後, 症例数を重ねて安全性, 再発, 予後への影響に関して検討する必要があると考えられた。

Key words: 乳癌, 術前化学療法, センチネルリンパ節生検

序 文

日本の乳癌罹患率は女性の第1位であり, さらに増加の一途をたどっている¹⁾。乳癌患者の増加に伴い, 手術件数も増加すると考えられる。乳癌に対する外科治療で, センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) が導入され, 近年急速に普及してきた。

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node, SLN) は, 原発巣からのリンパ流を最初に受ける見張りの役割を持つリンパ節である²⁾。SLNに癌の転移がなければ領域リンパ節の郭清省略が可能であり, 腋窩リンパ節郭清を省略することで上腕浮腫などの術後後遺症が軽減できる³⁻⁸⁾。そのため早期乳癌にたいする乳房温存術とSLNBの併用は, 欧米や日本でも標準のプロトコールとされている^{9,10)}。

一方, 局所進行乳癌に対し術前化学療法 (primary systemic therapy, PST) が行われるようになり, その有効性が注目されている¹¹⁻¹³⁾。PSTにより原発巣の縮小だけでなく, 腋窩リンパ節転移が消失する症例も増加している。PST症例のSLNBに関してはSLN同定率の低下, 偽陰性リンパ節の存在などの問題が懸念される。

しかしSLNBを行うことで, 腋窩リンパ節郭清を省略できることより術後後遺症を減らせる症例が少なからず存在する。PST後のSLNBに関しては, 国内での大規模臨床試験はなく, 未だに検証されていない。以上より, PST後のSLNBの有効性を検証することは重要であると考えられた。

今回われわれはPST後にSLNBを行い, 同定率, 偽陰性率について検証を行った結果をここに報告する。

対象と方法

対象は, 北里大学病院で2006年7月~2007年5月の間, core needle biopsyによって病理学的に浸潤性乳管癌と診断された後PSTが施行され, 臨床的に腋窩リンパ節転移が消失した症例。年齢28~68歳 (平均年齢51歳), PST前, T2 N1 M0 Stage IIB 6例, T3 N1 M0 Stage IIIA 1例を対象とした (Table 1)。腋窩リンパ節転移の有無は, 触診, 超音波, CT検査を行い, 臨床的に総合的に診断した。異時性, 同時性両側性乳癌は除外した。

PSTは, アンストラサイクリン系薬剤を含むレジメン

(epirubicin 75 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m², 3週毎, 4回投与) と, タキサン系薬剤 (paclitaxel 80 mg/m², 3週投与1週休薬, 12回投与) の順次投与を施行した。PST後, 触診, 超音波, MRI, CT, 骨シンチ検査を行い, 遠隔転移が無いことと腋窩リンパ節転移の消失を確認した。SLNBは, 色素 - radioisotope (RI) 併用法で行った。手術前日, 主病巣近傍に^{99m}Tcフチン酸 (FUJIFILM RI Pharma, Tokyo) を皮下注射し, リンフォシンチグラフィでSLNを描出。手術前全身麻酔導入後, 1% patent bleu violet (院内製剤) 3 mlを乳輪周囲皮下に, 局所注入した。手術中Navigator GPS system (Covidien, Tokyo) を用い, 肉眼的にもSLNを検索し同定した。SLNB施行後, レベルIIまでの腋窩リンパ節郭清を施行した。SLNの迅速診断は, 3 mm間隔スライスで切片を作成, 捺印細胞診と凍結標本でのHematoxylin and Eosin (H&E) 染色で診断した。永久病理診断は, 3 mm間隔スライスでH&E染色で診断した。PST後の治療効果判定はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver. 1.0¹⁴⁾で行い, 術後の組織学的治療効果判定は乳癌取扱規約第16版⁸⁾に準じて行った。PST後の組織学的効果, SLNの同定率, 偽陰性率, 正診率につい

て検証した。対象症例には文書による同意を得た。

結 果

対象症例のホルモン受容体は, エストロゲン受容体陽性が3例, プロゲステロン受容体陽性が2例。HER2遺伝子発現は, 2例が免疫染色において3+で陽性であった。核異型度は, grade 2が1例, grade 3が6例であった (Table 1)。PST後の主病巣の術前評価は, Stage IIBの症例は完全奏功 (complete response, CR) 5例, 部分奏功 (partial response, PR) 1例, Stage IIIAの1例はCRであった (Table 2)。乳房切除術式は全例温存術であった。手術後の病理学的診断では, Stage IIBの症例は, 病理学的完全奏効 (pathological complete response, pCR) 4例, 病理学的部分奏効 (pathological partial response, pPR) 2例であった。Stage IIIAの症例はpCRであった。Stage IIBでPST後PRの2例のうち1例は, 浸潤癌が消失しductal carcinoma in situ (DCIS) の残存のみ認められた。したがって組織学的治療効果は, Stage IIBの症例でGrade 1が1例, Grade 2が1例, Grade 3が4例, Stage IIIAの症例はGrade 3であった。

Table 1. Characteristics of patients and tumors

Case	Age	T	N	M	Stage	ER	PgR	HER2	Nuclear Grade
1	34	2	1	0	IIB	+	+	-	3
2	68	2	1	0	IIB	-	-	-	3
3	63	2	1	0	IIB	-	-	-	3
4	48	2	1	0	IIB	+	-	+	3
5	53	3	1	0	IIIA	-	-	-	3
6	63	3	0	0	IIB	-	-	+	2
7	28	2	1	0	IIB	+	+	-	3

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor

Table 2. Evaluation after primary systemic therapy and detection of sentinel lymph node

Case	Main lesion			Sentinel lymph node		Axiillary lymph node
	Clinical finding	Pathological finding	Therapeutic effect	Detection (blue dye/radioisotope)	Number	Total number
1	CR	pCR	Grade 3	Positive/Positive	2	11
2	CR	pCR	Grade 3	Positive/Positive	1	7
3	CR	pCR	Grade 3	Positive/Positive	1	4
4	CR	pCR	Grade 3	Positive/Positive	1	6
5	CR	pCR	Grade 3	Positive/Positive	1	18
6	CR	pPR	Grade 1	Positive/Positive	1	7
7	PR	pPR	Grade 2	Positive/Positive	2	13

CR, complete response; PR, partial response; pCR, pathological complete response; pPR, pathological partial response

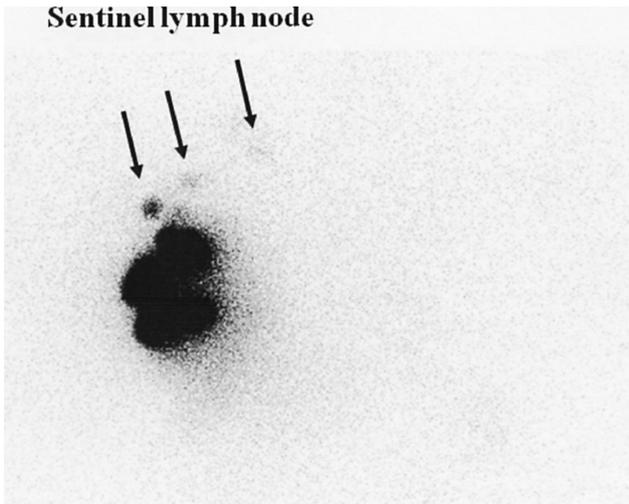


Figure 1. Lymphoscintigraphy primary systemic therapy
Sentinel lymph node after detection by technetium-99m-phytate.

Table 3. Accuracy of sentinel lymph node biopsy

		Lymph node metastasis (final pathological status)	
		Negative	Positive
Sentinel lymph node	Negative	7	0
	Positive	0	0

SLNBはリンフォシンチグラフィで描出可能で (Figure 1), SLNは7例全例において色素, RIともに同定可能であり同定率は100%であった。SLNの数は1~2個で平均1.3個であった (Table 2)。また同定されたSLNは色素, RIともに陽性であった。術中迅速病理診断でSLNは, 細胞診及び組織診でいずれも転移陰性と診断された。最終病理診断で確認されたリンパ節は, 4~18個 (平均9.4個) で, すべて転移を認めなかった (pN0)。SLNの最終病理診断でも転移陰性が確認されたことより, 正診率は100%であり偽陰性率は0%であった (Table 3)。

考 察

術前化学療法 (PST) は, 乳房温存術施行の割合を増やし, 術後化学療法と生存率に差がないことが報告されている。さらに, PSTにより原発巣がpCRとなった症例は, 予後が良好であることも明らかとなった^{11,15,16)}。BearらはNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B27試験において, アンスラサイクリン系を含むレジメン (ドキシソルピシン, シクロホスファミド: AC療法) 後にドセタキセル (タキサン系薬

剤) を順次投与した群が, AC療法単独群と比較しpCR率, pN0率が高いと報告した¹⁷⁾。当院でも今回のレジメンで行われることが多く, アンスラサイクリン系を含むレジメンとタキサン系薬剤の順次投与がPSTでは一般的であり, 原発性乳癌の標準治療とされている。

PSTを行っていない乳癌症例に対するSLNBについては, NSABP-B32試験などが代表的である。KragらはNSABP-B32試験において, 2619例の乳癌患者に対しSLNBを行い, 同定率97.1%, 偽陰性率9.8%と報告した¹⁸⁾。またKimらは69試験8059例のmeta-analysisの結果から, 同定率96% (41%~100%), 偽陰性率7.3% (0%~29%) と報告した¹⁹⁾。

一方, PST後のSLNBは, PSTによるリンパ流の変化, 同定率, 偽陰性率, PST前腋窩リンパ節転移の病理学的診断の有無, 再発, 予後への影響などが課題であり, いまだ十分なエビデンスがあるとは言えない。PSTを行った際, リンパ管の変性, 線維化, 腫瘍塞栓が起こり, リンパ流が変化し精度が落ちると考えられる²⁰⁻²²⁾。PST後にSLNBを行った際の同定率や偽陰性率については, これまで試験結果がいくつか報告されている。Mamounasらは, 多施設共同のNSABP-B27試験における428例のPST後SLNBの結果を報告した。SLNの同定率は色素 - RI併用法で84.8%, 偽陰性率は10.7%であった²³⁾。Xingらは, 21試験1,273例でのmeta-analysisの結果を報告した。その結果, 同定率は92% (72~100%), 偽陰性率は12% (0~33%) であった²⁴⁾。Classeらは前向き多施設共同試験で, 195例の乳癌に対しPST後のSLNBを行った²⁵⁾。その結果, 同定率は90.1%, 偽陰性率は11.5%であった。本邦ではKinoshitaらは, PST後N0となった104例に対して, 色素 - RI併用法でSLNBを行った。その結果, 同定率は93.3%であり, 偽陰性率は10%であったと報告した²⁶⁾。以上より, 近年では, PSTの有無によるSLNBの同定率と偽陰性率には, 大きな差がないと考えられるようになった。われわれの結果から, 症例数は少ないものの同定率100%, 偽陰性率0%と過去の報告と比べても同等以上の結果であり, PST後SLNBの有用性と妥当性が示唆された。本研究の結果も踏まえ, 今後症例数を増やして前向き多施設共同試験を行っていくことが必要であろう。

SLNBは乳癌患者の腋窩リンパ節郭清による術後後遺症を減らし, 生活の質の向上に大きく貢献すると考えられる。よってPST後のSLNBは, その適応となる乳癌患者を選別することが重要であると考えられる。

結 語

術前化学療法施行後のセンチネルリンパ節生検は, 腋窩リンパ節転移の有無の予測に有用であると考えられた。術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果により, 腋窩リンパ節郭清を省略する治療戦略も選

択肢の一つになると考えられた。

文 献

- 1) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 641-8.
- 2) Haagensen CD: Diseases of the breast. 2nd ed. WB Saunders; Philadelphia: 1971.
- 3) Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 341-50.
- 4) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
- 5) Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 279-93.
- 6) Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3657-63.
- 7) Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-21.
- 8) 日本乳癌学会編: 乳癌取扱い規約, 第16版, 金原出版, 東京, 2008.
- 9) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
- 10) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 外科療法, 金原出版, 東京, 2008.
- 11) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
- 12) van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-37.
- 13) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001: 96-102.
- 14) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- 15) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93.
- 16) Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-27.
- 17) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
- 18) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-8.
- 19) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
- 20) Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1266-72.
- 21) Veronesi P, Rodriguez-Fernandez J, Intra M. Controversies in the use of sentinel nodes: microinvasion, post surgery and after preoperative systemic treatment. *Breast* 2007; 16 Suppl 2: S67-70.
- 22) Vigario A, Sapienza MT, Sampaio AP, et al. Primary chemotherapy effect in sentinel node detection in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 553-7.
- 23) Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694-702.
- 24) Xing Y, Foy M, Cox DD, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 539-46.
- 25) Classe JM, Bordes V, Champion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 726-32.
- 26) Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2007; 14: 10-5.

Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients after primary systemic therapy

Norihiko Sengoku,¹ Yoshimasa Kosaka,¹ Keiko Hayashi,¹ Hiroshi Kato,¹
Yasushi Kondo,² Takumo Enomoto,¹ Masaru Kuranami,¹ Masahiko Watanabe¹

¹Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine

²Department of Surgery, Kitasato Institute Medical Center Hospital, Kitasato University

Background: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer patients after primary systemic therapy (neoadjuvant chemotherapy) is not performed as a daily procedure. The accuracy, timing of the operation, and the presence of false-negative lymph nodes has been controversial. We assessed the feasibility and accuracy of SLNB after primary systemic therapy (anthracycline and taxane regimens).

Methods: Seven breast cancer patients who had a positive axillary lymph node were enrolled in this study. SLNB followed by axillary lymph node dissection was performed after primary systemic therapy. Either breast-conserving therapy or a mastectomy was performed.

Results: Sentinel lymph nodes could be detected in all patients (identification rate, 100%). The main lesion in 5 of 7 patients was pathologically complete responses, and all of the sentinel lymph node and axillary lymph node were negative for cancer, resulting in a false-negative rate of 0%.

Conclusions: SLNB could be feasible in advanced breast cancer patients whose axillary lymph nodes became clinically negative after primary systemic therapy. Our results suggest that SLNB may be useful to select the patients who can avoid axillary lymph node dissection. Further investigation is required to elucidate feasibility, recurrence, and prognosis.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, primary systemic therapy, sentinel lymph node biopsy