

Avoiding an Axillary Dissection by performing a Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer

Yasuteru YOSHINAGA¹⁾, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Satoshi MAKIHATA¹⁾,
Akinori IWASAKI¹⁾, Takayuki SHIRAKUSA¹⁾, Kazuki NABESHIMA²⁾
and Ritsuko FUJIMITSU³⁾

¹⁾ Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine

²⁾ Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

³⁾ Department of Radiology, Fukuoka University School of Medicine

Abstract : The use of a sentinel lymph node biopsy (SLNB) has resulted in many patients being able to avoid an axillary lymph node dissection to the early stage breast cancer. We examined the results of a SLNB by the dye method, and evaluated the validity of avoiding the need to perform axillary lymph node dissection in patients. We performed a SLNB for 91 primary breast cancer patients (T1-2N0-1M0) using blue dye (patent blue violet) that was injected subdermally above the tumor or subareolar. After a feasibility study of 40 cases, twenty-two patients with negative sentinel lymph nodes diagnosed by a frozen section could thus avoid an axillary node dissection. As for the identification rate of the sentinel lymph node, it was 60.0% in the first 20 cases, but later improved to 93.0% in latter series of 71 cases, thus confirming the learning curve. There were four false negative cases in 51 intraoperative diagnosed cases, but three in four could be diagnosed if the lymph nodes around the blue node were considered to be sentinel lymph nodes. No patients who avoided axillary dissection had local or distant recurrence. As a result, avoiding an axillary lymph node dissection by instead performing a SLNB using blue dye was thus considered to be appropriate.

Key words : Breast cancer, Axillary lymph node dissection, Sentinel lymph node biopsy

早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検による腋窩郭清省略の検討

吉永 康熙¹⁾ 平塚 昌文¹⁾ 巻幡 聰¹⁾
岩崎 昭憲¹⁾ 白日 高歩¹⁾ 鍋島 一樹²⁾
藤光 律子³⁾

¹⁾ 福岡大学医学部外科呼吸器乳腺内分泌外科

²⁾ 福岡大学病院病理部

³⁾ 福岡大学医学部放射線科

要約 : 早期乳癌に対する腋窩リンパ節郭清の省略について、センチネルリンパ節生検がコンセンサスを確立しつつある。今回色素法によるセンチネルリンパ節生検の成績を検討し、腋窩リンパ節郭清の省略の妥当性を検討した。対象は色素法によるセンチネルリンパ節生検を施行した91例である。色素はパテントブルーを腫瘍直上の皮下あるいは乳輪下に注入した。40例の feasibility study の後、患者の同意が得られ、術中迅速診断でセンチネルリンパ節生検陰性であった22例は、腋窩郭清を省略した。センチネルリンパ節の同定率は、最初の20例とその後の71例では60.0%、93.0%と学習効果が認められた。術中迅速病理

診断51例中、偽陰性が4例存在したが、うち3例は染色されたリンパ節周囲のリンパ節も含めてセンチネルリンパ節と見なすことで診断可能であった。郭清省略例に局所再発は認めていない。色素法でのセンチネルリンパ節生検に基づいた腋窩リンパ節郭清の省略は、妥当であると考えられた。

キーワード：乳癌，センチネルリンパ節生検，腋窩リンパ節郭清，微小転移

はじめに

乳癌に対する外科治療は、乳房切除あるいは乳房部分切除（乳房温存術）と腋窩リンパ節郭清が現在の標準的術式である。腋窩リンパ節転移は、重要な予後因子であり、また術後補助化学療法を選択基準ともなる¹⁾。しかし画像診断技術の向上と検診の普及から早期乳癌症例が増加しており、腋窩リンパ節陰性症例が全体の約6割以上を占めている。

乳癌に対するセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy；SLNB）は、乳癌原発巣からのリンパ節転移の有無を少ない侵襲により正確に診断しようとする方法である。実際には腋窩リンパ節郭清の省略を目標として研究され、すでに国内外で広く行われている²⁾。SLNBで転移陰性であれば、患者同意のもとに腋窩リンパ節郭清を省略し、術後患側上肢の知覚異常、挙上不全、浮腫の合併症を避けることができ、ひいては術後患者のQOLを改善することができる。さらにドレーンの挿入不要な症例が増え、早期退院が可能となる。しかしセンチネルリンパ節の同定法や診断法は各施設により異なっており、長期予後の不明な点など未だ解決されていない問題が残っている。今回当科において施行した色素法によるSLNBの成績を報告し、腋窩リンパ節郭清の省略の妥当性を検討した。

対象

1999年6月より2006年7月までに福岡大学第二外科において手術を行った乳癌症例205例中、T1-2N0またはTis症例で色素法によるセンチネルリンパ節生検を施行した91例を対象とした。平均年齢59.6歳、腫瘍の平均最大径は2.0cmであった。研究の妥当性を調べるため40例のfeasibility study（予備試験）の後、患者の同意が得られ、術中凍結切片のHE染色でセンチネルリンパ節生検陰性であった22例は、腋窩郭清を省略した。術後観察期間の中央値は820日であった。

方法

手術室で、全身麻酔導入後に当初は乳房腫瘍の周囲に

2.5%パテントブルー 2mlを、その後は腫瘍直上の皮下あるいは乳輪下のいずれかに1%パテントブルー 2mlを注入した。注入部のマッサージを行い約10～15分後に腋窩に皮膚切開を加え、緑色に染まったリンパ節を探索して摘出した。

摘出されたセンチネルリンパ節は術中迅速病理診断に提出し、2002年までは最大断面の1切片のみ、それ以後は2mm間隔に薄切しHE染色を行って転移の有無を診断した。

feasibility studyの時は、乳房部分切除あるいは乳房切除を行った後、腋窩リンパ節郭清を通常通りLEVELまで行った。その後は術前のインフォームドコンセントで、センチネルリンパ節生検陰性の場合に郭清を省略することに同意し希望された患者には、郭清を省略した。術後生検及び郭清した腋窩リンパ節をHE染色し、転移の疑わしい場合には免疫組織染色（抗EMA抗体；DAKO, M0613, 抗cytokeratin抗体；DAKO, A575）を追加して組織学的リンパ節転移の有無、微小転移の有無を判定した。

結 果

対象症例を表1に示す。センチネルリンパ節が同定できたのは78例で同定率85.7%。最初の20例とその後の71例を比較すると、それぞれの同定率は60.0%、93.0%と経験ならびに方法による学習効果が認められた。摘出センチネルリンパ節個数は平均1.31個（1～5個）。術後病理診断で、郭清またはサンプリングを追加した56例のうちセンチネルリンパ節以外に転移のあった偽陰性症例は3例のみであった（表2）。3例のうち2例は、緑染されたセンチネルリンパ節の近傍にあったリンパ節にのみ転

表1 色素法によるセンチネルリンパ節生検

症例数	91
平均年齢	59.6歳
平均腫瘍径	2.0cm
SLN 同定率	78/91 (85.7%)
最初20例	12/20 (60.0%)
次の71例	66/71 (93.0%)
郭清、サンプリング追加例	56例
郭清省略	22例
術中迅速病理診断提出	51例

SLN：sentinel lymph node

移が存在していた。1例はセンチネルリンパ節近傍のリンパ節をサンプリングし、他の2例は術前より郭清を希望していたため腋窩郭清を追加した。56例のSLNBの感度は84.2%，正診率は94.6%，偽陰性率は15.8%であった。

センチネルリンパ節が同定できた78例のうち、術後病理診断で20例(25.6%)に転移を認めた。

51例に術中迅速病理診断を行い、術後病理診断で転移を認めた16例中、術中に転移が診断できたのは12例であった(表3)。この12例には腋窩リンパ節郭清を追加

した。術中に診断されなかった4例のうち上記の3例(緑染リンパ節以外に転移存在)の他に、センチネルリンパ節の微小転移による偽陰性が1例存在した(図1)。この1例も腋窩でセンチネルリンパ節検索中に、緑染していない軽度腫大リンパ節を認めたため郭清を行い、術後病理診断で数個のリンパ節転移が認められた。予後はSLNBで術中リンパ節転移を認め腋窩郭清を行った症例の中で、2例が遠隔転移、1例が局所リンパ節再発を来した。現在までのところ郭清省略例は、全例局所再発および遠隔転移を認めていない。

表2 術後病理診断の成績
(腋窩郭清, サンプリング追加症例)

SLN 転移 (+) 転移 (-)	腋窩リンパ節の組織学的所見	
	転移 (+)	転移 (-)
転移 (+)	16	0
転移 (-)	3	37

SLN : sentinel lymph node

感 度 : 84.2%
特異度 : 100%
偽陰性率 : 15.8%
正診率 : 94.6%

表3 術中病理診断の成績

SLN (術中) 転移 (+) 転移 (-)	腋窩リンパ節の組織学的所見 (術後)	
	転移 (+)	転移 (-)
転移 (+)	12	0
転移 (-)	4	35

SLN : sentinel lymph node

感 度 : 75.0%
特異度 : 100%
偽陰性率 : 25.0%
正診率 : 92.2%

考 察

SLNBは、1977年に Cabanas³⁾ が陰茎癌に用いたことに始まり、乳癌に対しては1993年に Krag⁴⁾ らがRI法を1994年に Giuliano⁵⁾ らが色素法を報告している。

SLNBにより腋窩郭清を省略するためには、センチネルリンパ節を正確に同定し、正確に転移の有無を診断する必要がある。

SLNBの制度の指標として、同定率、感度(偽陰性率)、正診率が重視されている。同定率に関して併用法(色素法+RI法)で92~100%、RI法で69~98%、色素法で66~94%と報告されている⁶⁾。同定率は色素法単独の場合、他の方法よりやや劣るものの、感度と正診率に関してほとんど差はないのが実状である。色素法では特に learning curve の影響を受ける可能性が強く⁷⁾、実際今回の結果でも同定率は、初期の20例では60%であったのに対して、後期の71例では93.0%に上昇していた。これには注入部位をリンパ管の豊富な皮下や乳輪下に変更したことと、術者の経験によるものが影響したと考えられる。当施設では当初RI併用法も行っていたが⁸⁾、現

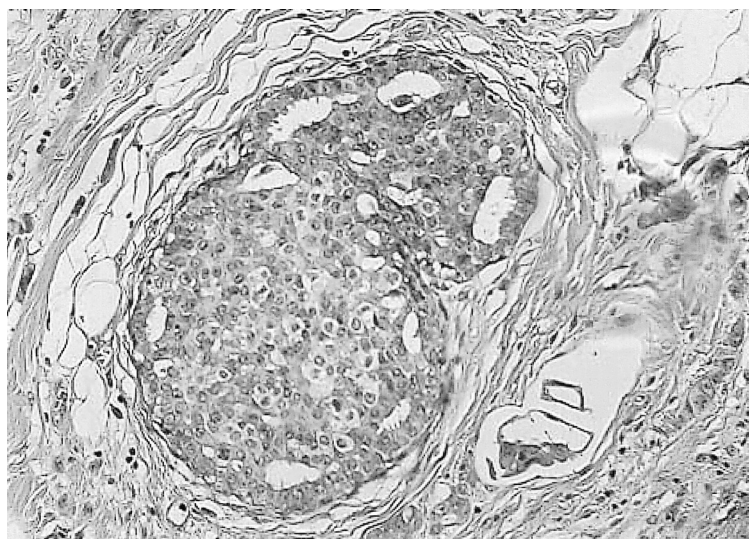


図1 術中迅速病理診断で見逃されたセンチネルリンパ節内の微小転移巣

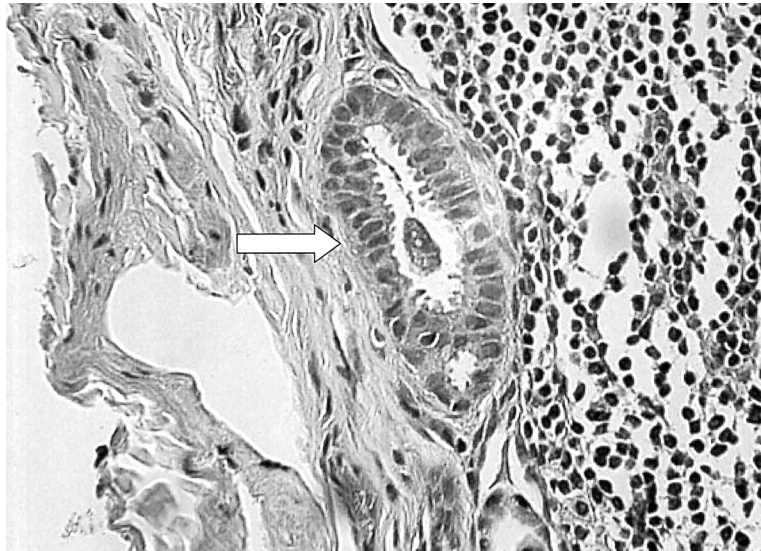


図2 センチネルリンパ節の辺縁に認められた isolated tumor cells (矢印)

在色素法単独で SLNB を施行しており，腋窩リンパ節郭清の省略を目的とするならば十分な同定率と考えている．さらに同定率改善のための方策として術前，乳輪下に造影剤を注入したリンパ管造影 CT 検査を施行して，3-D 画像でセンチネルリンパ節の部位を検索している．

今回の結果から 3 例の偽陰性症例があったが，うち 2 例は緑染されたセンチネルリンパ節の近傍リンパ節であり，また術後病理診断でセンチネルリンパ節内に微小転移が判明した症例もセンチネルリンパ節検索中に腫大リンパ節を認めて郭清を追加している．腋窩リンパ節転移やリンパ管・脈管侵襲陽性例では，同定率が低いことが報告されており⁹⁾，色素に染色されたリンパ節だけでなく用指的に検索して，近傍のリンパ節もセンチネルリンパ節として生検することが重要である．そうしておれば今回の術中迅速診断の成績は，偽陰性とした 4 例中 3 例が診断可能であったと考えられ，偽陰性率も 6.25% となった可能性がある．

SLNB により腋窩リンパ節郭清を省略するためには，事前に局所麻酔下に SLNB を行っておいてその病理診断が出てから乳房切除を行う方法と，乳房切除術中に SLNB を行う方法がある．多くの施設では術中凍結標本による診断が行われている．従来のようなリンパ節最大断面の 1 切片のみの診断では，2mm 以下の微小転移を見逃す恐れがあり，複数切片による検索が推奨されている¹⁰⁾．同定されるセンチネルリンパ節は 1 ~ 2 個のことが多いため，複数切片を術中に病理部で作製することも可能であるが，実際には標本作製する技師と診断する病理医の協力が必要である．我々の施設では 2mm 間隔での複数切片を作製し，最大断面の捺印細胞診を参考とし，永久標本で疑わしい場合には免疫染色を追加している．

微小転移についての臨床的意義についての Dowlatshahi¹¹⁾らの文献を集計した報告では，HE 染色や免疫染色で診断された微小転移の予後因子としての意義が認められている．しかし内容を見ると，微小転移の定義が統一されておらず，連続切片を作製していない研究もあり，大型転移が含まれている可能性も指摘されている¹²⁾．UICC の TNM 分類 (第 6 版)¹³⁾では，最大径 0.2 ~ 2.0mm が微小転移，0.2mm 以下を isolated tumor cells と定義している．微小転移はリンパ節転移陽性と解釈し，isolated tumor cells は臨床的には意義がないとされている．我々もすでにこれまでに微小転移症例を報告していた⁸⁾が，この定義に従えば isolated tumor cells の症例が含まれていた事となる (図 2)．今回の検討でも術中診断で見逃された微小転移を 1 例経験した．センチネルリンパ節に微小転移を認める場合，以前は非センチネルリンパ節に転移を認める可能性は少ないとされていた¹⁴⁾．しかし最近では，非センチネルリンパ節にも少なからず転移を認めるとの報告も散見されている^{15)~16)}．術中迅速診断で微小転移が見逃され郭清を省略した場合の予後については，まだ不明である．乳房温存手術の場合は，術後に標準的治療として放射線治療が追加されるため，残存腋窩リンパ節の多くは照射野に含まれると考えられる．現在欧米で行われている SLNB の大規模臨床試験 (NSABP-32, ACOSOG-Z0010, ACOSOG-Z0011) の結果に興味もたれる．

おわりに

早期乳癌に対する色素法によるセンチネルリンパ節生検の結果を報告した．色素法単独でも術者の習熟と，病理部の協力により十分な精度を確立でき，腋窩郭清の省

略も許容できると考えられた。微小転移についての意義は、症例を集積することが重要で今後の検討課題である。

文 献

- 1) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J, Panel members: Meeting highlights; international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569-1583, 2005.
- 2) Schwartz GF: Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast; current update. *Breast J* 10: 85-88, 2004.
- 3) Cavanis R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466, 1977.
- 4) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radio-localization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-340, 1993.
- 5) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401, 1994.
- 6) Cody HS 3rd: Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 6: 13-22, 1999.
- 7) Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima KI, Michigishi T, Minato H, Nonomura A, Taniya T: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer*, 7: 287-296, 2000.
- 8) 吉永康照, 平塚昌文, 馬場美樹, 別府理智子, 前川隆文, 川原克信, 白日高歩, 藤光律子: 乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の成績. *福岡大医紀* 30: 37-44, 2003.
- 9) Motomura, K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H: Sentinel node biopsy guided by indocyanin green dye in breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29: 604-607, 1999.
- 10) Noguchi, M: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: An overview of the Japanese experience. *Breast Cancer*, 8: 184-193, 2001.
- 11) Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA: Lymph node micrometastases from breast carcinoma; reviewing the dilemma. *Cancer* 80: 1188-1197, 1997.
- 12) 野口昌邦: センチネルリンパ節の転移診断と微小転移. *外科* 68: 882-886, 2006.
- 13) Sobin LH, Wittekind CH (ed): TNM classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley-Liss (New York), 2002.
- 14) Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, Orel SG, Berlin J, Helsabeck C, Fraker DL, Reynolds C: Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 85: 1098-1103, 1999.
- 15) den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, Menke-Pluymers M: Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node biopsy; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 55: 932-935, 2002.
- 16) Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltas B, Bussolati G: Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 91: 1245-1252, 2004.

(平成19. 2. 9受付, 19. 3.22受理)