

Results of a Sentinel Lymph Node Biopsy for Primary Breast Cancer

Yasuteru YOSHINAGA¹⁾, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Miki BABA¹⁾,
Richiko BEPPU¹⁾, Takafumi MAEKAWA¹⁾, Katsunobu KAWAHARA¹⁾,
Takayuki SHIRAKUSA¹⁾ and Ritsuko FUJIMITSU²⁾

¹⁾ *Second Department of Surgery,*

²⁾ *Department of Radiology, Fukuoka University School of Medicine*

Abstract : Although the role of an axillary lymph node dissection for the primary breast cancer is considered to be a prognostic indicator, regarding the determination of the treatment strategy after surgery, and the best modality for regional control, this procedure is harmful rather than ineffective in cases with a histologically negative node. The sentinel lymph node (SLN) biopsy is a procedure used to assess the degree of nodal involvement before and/or during surgery. From June, 1999 to January, 2002, we performed an SLN biopsy for 47 primary breast cancer patients (T1-2N0-1M0) using either a dye or combined (dye and gamma probe guided) method with a back up conventional axillary node dissection at the Second Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine. The dye method was performed on 39 patients, and it resulted in the accurate identification of the SLN in 74.4% of patients, compared with 94.7% in latter series of 19 patients. In addition, the dye method demonstrated a sensitivity of 66.6%, a specificity of 100% and an accuracy of 96.6%. Eight patients received the combined method, and the SLN was identified in 100% of these patients. This combined method showed a sensitivity of 80%, a specificity of 100% and an accuracy of 87.5%. On the other hand an intraoperative examination using frozen sections resulted in a sensitivity of 50%, a specificity of 100% and an accuracy in the diagnosis of 83.3%. These data suggest that an SLN biopsy for early breast cancer (T1N0) can be performed to eliminate any unnecessary axillary node dissection in cases with negative SLN. However, the successful results of this method depend on the cooperation of the multidisciplinary team (surgeons, pathologists and nuclear radiologists) and the informed consent of all patients.

Key words : breast cancer, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy

乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の成績

吉永 康照¹⁾ 平塚 昌文¹⁾ 馬場 美樹¹⁾
別府理智子¹⁾ 前川 隆文¹⁾ 川原 克信¹⁾
白日 高歩¹⁾ 藤光 律子²⁾

福岡大学第二外科¹⁾, 放射線科²⁾

要約：乳癌手術での腋窩リンパ節郭清は、予後推定、補助療法の決定と局所の制御手段とみなされているが、組織学的リンパ節転移陰性症例に対してはむしろ弊害となっている。センチネルリンパ節 (SLN) 生検は、術前あるいは術中にリンパ節転移の有無を調べる手技である。1999年6月から2002年1月までに福岡大学第二外科において手術を行った初発乳癌症例の内、T1-2N0-1M0 の47症例を対象として色素法と RI 併用による SLN 生検を行なった。色素法は39例、同定率は74.4%だったが、後期の19例では94.7%に上昇していた。敏感度は66.6%、特異度100%、正診率は96.6%。RI 併用法は8例、同定率は100%、敏感度80%、特異度100%、正診率は87.5%であった。術中迅速病理診断は18例に行われ、敏感度50%、特異度100%、正診率は83.3%であった。今後病理医と放射線科医と協力して、十分なインフォームドコンセントのうえで早期乳癌 (T1N0) に対して SLN が転移陰性の場合、腋窩リンパ節郭清の省略も可能と考えられた。

索引用語：乳癌、腋窩リンパ節郭清、センチネルリンパ節生検

はじめに

日本人女性の乳癌罹患数は年間3万人にも達し、年々増加傾向にあると予測されている¹⁾。現在乳癌の外科治療は、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標準的な術式である。腋窩リンパ節への癌細胞の転移の有無は、乳癌の予後を左右する重要な因子であり、また術後の補助療法の選択基準ともなる²⁾。しかし腋窩リンパ節郭清により一部の患者には、術後患側上肢の浮腫、知覚異常、挙上制限などの後遺症が出現する。一方乳癌は診断技術の向上もあって初期段階の症例が増加しており、現在全体の約6割を占める腋窩リンパ節陰性症例にも一律に腋窩リンパ節郭清を行うことが疑問視されてきている。腋窩リンパ節転移の有無を、術前や術中に正確に把握することができれば、不要な郭清を避け、郭清によって生じるこれらの後遺症を防止することができ極めて重要である。

癌のリンパ節転移は、癌から流出するリンパ流が最初に到達するリンパ節から始まると考えられる。センチネルリンパ節 (SLN) とは、この癌からのリンパ流を最初に受けるリンパ節のことを言う。SLN を同定して、リンパ節転移があるか調べる手技を SLN 生検と言う。

SLN 同定の方法に色素法とラジオアイソトープ (RI) 法、両者を併用する方法がある。SLN の転移の有無と腋窩リンパ節の転移の相関を明らかにすることによって、無用な腋窩リンパ節郭清を避けることができるものと考えられる。現在世界的に種々の臓器の癌診療にこの SLN の検索が行われており、我が国では乳癌の第一線診療機関において既にルーチン化しつつある現況である。今回当科において施行した原発性乳癌に対する SLN 生検の成績を報告し、今後の方針を検討した。

対 象

1999年6月から2002年1月までに福岡大学第二外科において手術を行った初発乳癌症例の内、手術適応のある乳癌患者で、腫瘍径が5cm以下(T1-2)で腋窩リンパ節転移がN0かN1である47症例を対象とした。施行前に担当医師から本手技について目的ならびに危険性について十分説明を行ない、了解した患者に対してのみ施行した。妊婦は除外した。RI法は、行なうにあたって福岡大学倫理委員会の認可を受けた後、2001年4月より開始した。事前に手術部と病理部の関係者に了解を得てから行なった。

方 法

1. 色素法 (図1)

手術室で、全身麻酔導入後に当初は乳房腫瘍の周囲に5%パテントブルー 2ml、後半は腫瘍直上の皮下か乳輪下のいずれかに2.5%パテントブルー 2mlを注入した。約10~15分後に皮膚切開を加え、緑色に染まったり

リンパ節 (図2) を探索して摘出した。

2. RI 併用法 (図3)

放射性薬剤としては、^{99m}Tc 標識スズコロイドあるいはフチン酸を用いた。

放射性薬剤を術前日の午後に RI 室にて患者の乳房腫瘍の周辺と腫瘍直上の皮下に 40~50MBq 注入した。注入してから0.5~1時間後に RI 室にてシンチグラム撮影を行い、リンパ節への集積を確認した。次に手術室

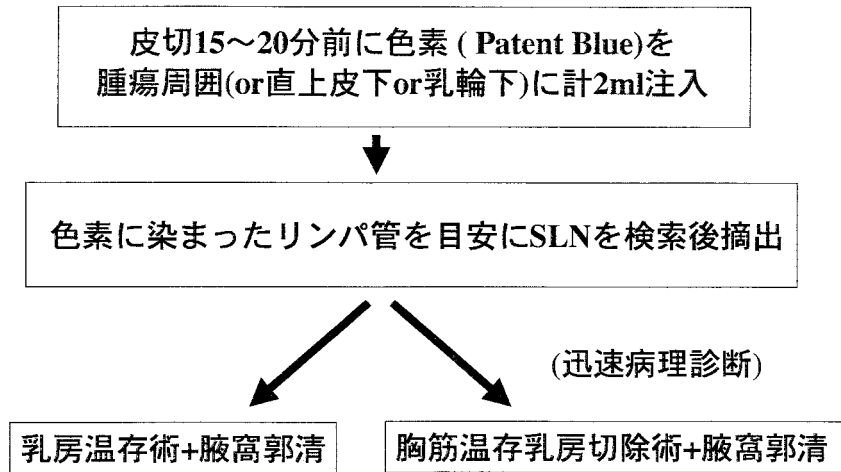


図1 色素法によるセンチネルリンパ節生検

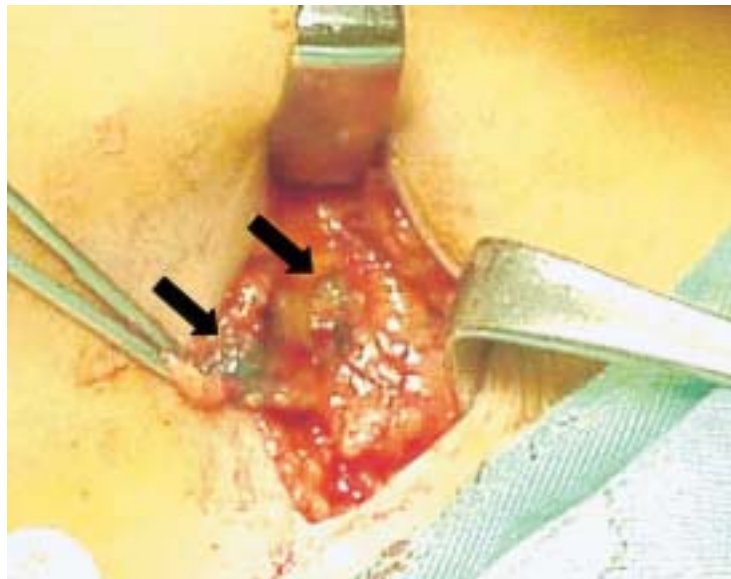


図2 色素法によるセンチネルリンパ節生検
色素 (Patent Blue) に染まった腋窩リンパ節 (矢印) を生検する。

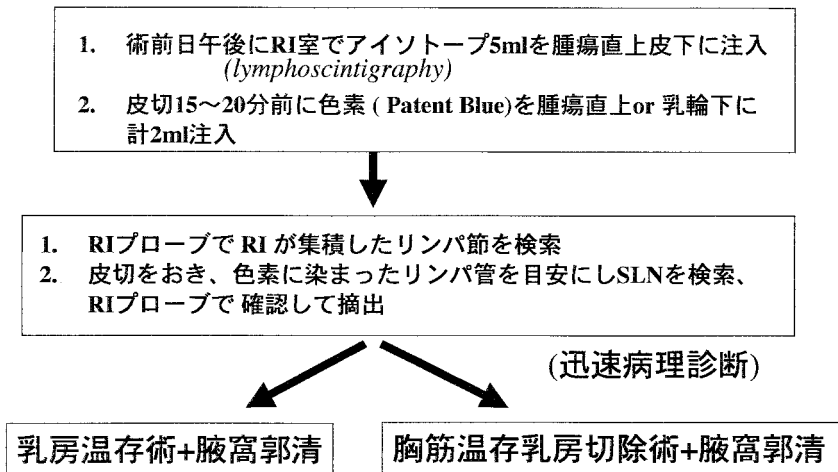


図3 併用法によるセンチネルリンパ節生検

で、全身麻酔導入後 γ 線測定プローブ (Navigator GSP, Auto Suture Inc.) を用いてリンパ節の部位を前述の色素法を併用して探索し摘出した。なお本 RI 検査法については日本核医学会から SLN の核医学的検出法ガイドライン³⁾ が出され、その安全性に問題ないことが示されている。

摘出された SLN は、原則として術中迅速病理診断に提出して転移の有無を確認した。

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 II ~ III まで行った。術後 SLN 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有無, micrometastasis の有無を判定した。なお今回は原則としてリンパ節の最大断面の 1 切片でのみの判定であった。色素法あるいは RI 併用法で SLN が同定できるか、同定されたリンパ節が腋窩リンパ節の転移状況を反映しているかを検討した。さらにその SLN の転移の有無を、正確に術中病理検査で診断できるかを検討した。2 群間の比較には Mann-Whitney の検定を用いた。

結 果

表 1 に全体の成績を示す。今回検討した 46 例中、色素法単独は 39 例で、色素法と RI 法の併用法が 8 例であった。併用法は、色素法に比較して患者の年齢が有意に若く、腫瘍径は大きい傾向にあった。併用法の郭清された

リンパ節は平均 20.9 個、その中の転移リンパ節は平均 2 個、さらに同定された SLN の個数は 3.1 個といずれも色素法単独と比較して有意に多かった ($p < 0.05$)。

SLN の同定率は、色素法単独では 74.4%、併用法では 100% であった。しかし色素法単独であっても、後半の 19 例に限れば 94.7% と上昇していた。

次に色素法、併用法さらに術中迅速病理診断における成績を示す。色素法 (表 2) では、SLN が同定できたのは 29 例。SLN に転移を認めなかった 27 例中、SLN 以外の郭清したリンパ節にも転移のない症例は 26 例であったが、1 例のみに SLN 以外のリンパ節 1 個に転移を認めた (偽陰性症例)。この症例は SLN 生検を初めて 3 例目の早期の症例であった。SLN に転移を認めた 2 例のうち、1 例は同定された SLN 1 個だけに転移を認め、もう 1 例は SLN 以外には 1 個のみに転移が存在していた。敏感度 66.6%、特異度 100%、正診率は 96.6% であった。

表 1 センチネルリンパ節生検の成績

	色素法	併用法
症例数	39	8
平均年齢	60.1歳	48.8歳
平均腫瘍径	1.9cm	2.6cm
平均郭清 LN 個数	14.5個	20.9個
平均転移 LN 個数	0.28個	2.0個
平均 SLN 個数	1.1個	3.1個
同定率	29/39 (74.4%)	7/7 (100%)
	後期18/19 (94.7%)	

LN: lymph node SLN: sentinel lymph node

表 2 色素法の成績（術後病理診断）

SLN	腋窩リンパ節の組織学的所見	
	転移 (+)	転移 (-)
転移 (+)	2	0
転移 (-)	1	26

SLN: sentinel lymph node

敏感度：66.6%
 特異度：100%
 正診率：96.6%

表 3 併用法の成績（術後病理診断）

SLN	腋窩リンパ節の組織学的所見	
	転移 (+)	転移 (-)
転移 (+)	4	0
転移 (-)	1	3

SLN: sentinel lymph node

敏感度：80.0%
 特異度：100%
 正診率：87.5%

表 4 術中病理診断の成績

SLN (術中)	腋窩リンパ節の組織学的所見（術後）	
	転移 (+)	転移 (-)
転移 (+)	3	0
転移 (-)	3 (micrometastasis 2)	12

SLN: sentinel lymph node

敏感度：50.0%
 特異度：100%
 正診率：83.3%

併用法（表 3）でも偽陰性症例が 1 例存在し、SLN 以外のリンパ節に 1 個転移を認めた。SLN に転移を認めた 3 例中、1 例は高度転移症例（転移数 12 個）でこの症例のみに SLN 以外に転移を認めた。敏感度 80.0%、特異度 100%、正診率は 87.5% であった。

表 2、3 の結果は、SLN と同定されたリンパ節が腋窩リンパ節全体の転移状態を反映しているかどうかを調べたものであるが、正診率は色素法、併用法それぞれ 96.4%、87.5% と良好であった。

術中迅速病理診断を行ったのは 18 例であった（表 4）。術中に SLN を迅速病理診断した結果を、術後の郭清した全リンパ節の結果と比較した。この中で 3 例を偽陰性としたが、うち 2 例は次に示す通りリンパ節辺縁のリンパ管内に存在する微小な癌細胞の集塊であり、実質への侵入や増殖は認められず正確にはリンパ節転移とは診断できない。しかしリンパ節の最大剖面だけの検索によって指摘された癌の集塊であり、十分 micrometastasis となる可能性もあり、臨床的にはリンパ節転移症例と同等と考えて良いと思われ転移症例に含めた。敏感度 50%、特異度 100%、正診率は 83.3% となった。これ

は術中の迅速病理診断で SLN 中の転移を判定できるかどうかを調べたものであるが、2 例は上述したようにリンパ管内の極く小さな癌細胞の集塊で、他の 1 例は SLN 以外のリンパ節に転移を認めた症例であり、当施設での術中リンパ節の転移の判定は良好な結果であった。

Micrometastasis 症例

今回は前述したようなリンパ節内のリンパ管中に癌細胞の集塊を認めた症例のみで、リンパ節内に転移巣が増殖する micrometastasis の症例はなかった。2 例とも併用法のグループであった。このうち 1 例を提示する。40 歳の女性で、大きさが 2.8cm の硬癌症例。SLN は 1 個同定され、術中迅速病理診断では転移陰性の診断であった。合計 15 個のリンパ節が郭清されたが、術後病理診断で SLN とされたリンパ節の辺縁のリンパ管内に viable と考えられる癌細胞の集塊が見つかり、免疫染色（EMA）により確認された（図 4）。これ以外のリンパ節には転移を認めなかった。エストロゲンレセプター陽性であったことから、術後補助療法として LH-RHagonist と tamoxifen の併用療法を行なっている。

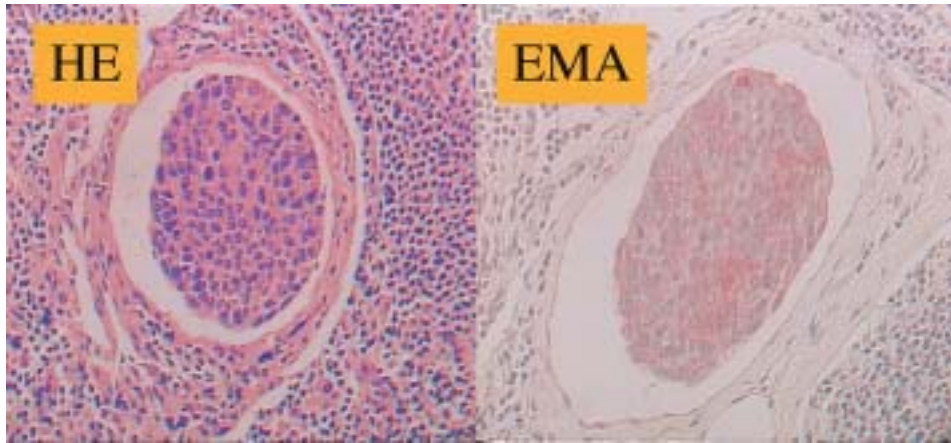


図4 センチネルリンパ節に認められた腫瘍塊
センチネルリンパ節中のリンパ管内に認められた腫瘍塊。
術中迅速診断では見つからず、術後 HE 染色（左）で見つかり免疫組織染色（EMA 染色、右）で確認された。

考 察

乳癌の手術術式は、およそ100年間続いた大小胸筋も切除する Halsted の手術から胸筋を温存する胸筋温存乳房切除術、さらに乳房温存手術と縮小化してきている。特に早期乳癌の手術では温存術式としての乳房部分切除よりも腋窩リンパ節郭清の方が侵襲が強くなり、術後の合併症も多い⁴⁾。

乳癌手術での腋窩リンパ節郭清の意義として、生命予後の改善、予後推定と補助療法の決定、局所の制御が考えられる。

生命予後の改善については、NSABP B-04⁵⁾ で N0 症例に対する一律的な腋窩リンパ節の郭清は予後を改善しないことが証明された。

次に腋窩リンパ節転移は、予後に最も強く相関しているが²⁾、術後補助療法は腫瘍径、ホルモンレセプター、組織学的悪性度、年齢などの因子も踏まえて決定されるようになり、リンパ節転移が唯一絶対的なものではなくなっている⁶⁾。腋窩リンパ節の摘出個数と再発率には相関があり⁷⁾、転移陽性例に対する局所制御としては十分な郭清が必要とされている。しかしそのために高頻度に患側上肢の浮腫、神経障害、運動制限が現れるため、組織学的転移陰性例には郭清不要と考えられている。

SLN 生検は、1977年に Cabanas⁸⁾ が陰茎癌に用いたことに始まり、乳癌に対しては1993年に Krag⁹⁾ らが RI 法を、1994年に Giuliano¹⁰⁾ らが色素法を報告

している。RI 法は、皮膚切開前の同定が可能で、生検には小切開でも可能である。また腋窩以外の胸骨傍や鎖骨下領域も検索が可能である。しかしながら RI を使用するために制限がかかり、RI プローブも高価である。さらに腫瘍の局在が腋窩に近い場合には注入した RI の影響で腋窩の SLN の同定が困難なことがある (shine through 現象)。一方色素法は安価で手技が容易であるが、皮膚切開を加えなければ同定はできず、SLN が腋窩以外の場合には困難である。うまく同定するためにはある程度の熟練が必要とされ learning curve が存在する¹⁰⁾。実際我々の結果でも同定率は、前期の20例では55%であったのに対して、後期の19例では94.7%にはね上がっていた。これには注入部位をリンパ管の豊富な腫瘍直上の皮下や乳輪下に変更したこと、術者の熟練があると考えられる。我が国の報告でも同定率から見れば色素法単独 (74~94%) よりも併用法 (90~100%) が優れている¹¹⁾。色素法と RI 法の両者は相補的な関係にあり、できれば併用が望ましい。SLN 生検の同定率は、年齢50歳以上、組織学的腋窩リンパ節転移陽性、リンパ管・脈管侵襲を有する症例で有意に低かったと報告されている¹²⁾。

術中診断法としては、迅速組織診が中心であるが多切片による検索が必要とされている。Noguchi¹³⁾ らの報告では術中診断の敏感度は、2切片のときは60%であったのに比べ 2mm 間隔の切片を作ることにより100%に上昇している。さらに Motomura¹⁴⁾ らは、捺印細胞診の追加により微小転移の検出にも有効と報告している。

我々の結果では SLN の最大断面の 1 切片だけの検索であったが敏感度は50%であった。上述のリンパ管内の腫瘍塊の 2 例は、術中診断の限界と考えられる。これらを転移と見なさなければ、敏感度は83.3%となる。今後は捺印細胞診を追加して精度を上げる予定である。

術後診断としては、HE 染色に免疫組織染色を追加しての詳細な検索が必要とされてきている¹¹⁾。臨床的に N0 症例でも免疫組織染色では HE 染色より 46%の微小転移が検出されている¹⁵⁾。Turner¹⁶⁾ らは、HE 染色と免疫組織染色で SLN が転移陰性と判定された場合、SLN 以外のリンパ節に転移がある可能性は0.1%と報告している。Bostic¹⁷⁾ らは RT-PCR 法を用いて HE 染色、免疫組織染色で転移陰性とされた症例の78%にマーカーの発現を認めている。しかし Fisher⁵⁾ らの NSABP B-04 の結果のように実際には腋窩リンパ節陽性例でも、それが臨床的に全例顕性化するわけではなく、臨床的に意味のある微小転移を鑑別することが必要になってくると考えられる。SLN として同定されるリンパ節は自検例でも色素法と併用法を合わせても平均1.5個程度であるため、今後病理部と相談して多切片による免疫染色を用いた転移検索が必要と考えられる。

乳癌のリンパ節転移の検索においては、US, CT, MRI, PET はどれも SLN 生検よりも成績は不良で、むしろこれらの検査は SLN 生検の必要ない転移陽性症例の検出に役立つと考えられている⁴⁾。SLN 生検は世界的に急速に広まり、臨床的に腋窩リンパ節転移のない乳癌に対しては近いうちに不可欠の手技になると考えられる。腋窩リンパ節郭清の省略の適応について Noguchi¹¹⁾ は、同定率、敏感度共に90%以上が必要と述べている。今回の我々の成績では、同定率や正診率は十分と考えられるが敏感度がやや低い結果となった。これは症例数がまだ少ないためで、症例の蓄積により上昇してくると考えられる。現在のところ臨床的に既に腋窩リンパ節転移陽性の症例では、リンパ節郭清が必要である。今後は腋窩リンパ節郭清の省略を目的とした SLN 生検の適応として、臨床的に腋窩リンパ節転移がなく、当分の間は腫瘍径が 2cm 以下の早期症例に限り、術中 SLN に転移を認めなければ、郭清を省略しても良いと考える。もちろん患者に十分なインフォームドコンセントを行なう事が必要であり、病理医と放射線科医との協力体制の確立が望まれる。

結 語

原発性乳癌に対する色素法と RI 併用によるセンチ

ネルリンパ節生検の結果を報告した。

- 1) T1-2N0-1M0 の症例を対象とした。
- 2) 色素法は39例に行い、同定率は74.4%だったが、後期の19例では94.7%に上昇していた。敏感度は66.6%、特異度100%、正診率は96.6%だった。
- 3) RI 併用法は 8 例に行われ、同定率は100%、敏感度80%、特異度100%、正診率は87.5%であった。
- 4) 術中迅速病理診断は18例に行われ、敏感度50%、特異度100%、正診率は83.3%であった。
- 5) 多切片による詳細な転移検索と術中診断に捺印細胞診の導入、術後診断に免疫組織染色の導入により偽陰性を減らす必要がある。
- 6) 今後十分なインフォームドコンセントのうえで T1N0 乳癌に対してセンチネルリンパ節が転移陰性の場合、腋窩リンパ節郭清の省略も可能と考えられた。

文 献

- 1) Oshima, A. et al.: Significance and usefulness of cancer registries. *Int. J. Clin. Oncol.*, 3: 343-350, 1998.
- 2) Nemoto, T. et al.: Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American Collage of Surgeons. *Cancer*, 45: 2917-2924, 1998.
- 3) 日本核医学会: センチネルリンパ節の核医学的検出法のガイドライン. *核医学*, 36: 1033-1034, 1999.
- 4) Morrow, M.: Management of the axillary nodes. *Breast Cancer*, 6: 1-12, 1999.
- 5) Fisher, B.: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.*, 312: 674-681, 1985.
- 6) Goldhirsch, A. et al.: Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 19: 3817-3827, 2001.
- 7) Graversen, H. et al.: Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 14: 407-412, 1988.
- 8) Cavanis, R.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39: 456-466, 1977.
- 9) Krag, DN. et al.: Surgical resection and radio-localization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol.*, 2: 335-340, 1993.
- 10) Giuliano, AE. et al.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.

Ann. Surg., 220:391-401, 1994.

- 11) Noguchi, M.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: An overview of the Japanese experience. *Breast Cancer*, 8:184-193, 2001.
- 12) Motomura, K. et al.: Sentinel node biopsy guided by indocyanin green dye in breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29:604-607, 1999.
- 13) Noguchi, M. et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer*, 7:287-296, 2000.
- 14) Motomura, K. et al.: Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br. J. Surg.*, 87:597-601, 2000.
- 15) Dowlatshahi, K. et al.: Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. *Cancer*, 86:990-996, 1999.
- 16) Turner, RR. et al.: Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23:263-267, 1999.
- 17) Bostick, PJ. et al.: Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple-marker RT-PCR. *Int. J. Cancer*, 79:645-651, 1998.

(Received on October 10, 2002,
Accepted on January 8, 2003)

