

<原 著>

乳癌症例におけるセンチネルリンパ節生検術中偽陰性症例の検討

武蔵野赤十字病院 乳腺科¹⁾ 放射線科²⁾ 外科³⁾ 病理診断科⁴⁾松田 実¹⁾ 鳥屋 洋一¹⁾ 笠原 舞¹⁾ 倉田 彰子²⁾嘉和知 靖之³⁾ 桜井 うらら⁴⁾ 瀧 和博⁴⁾

A study of breast cancer patients with false-negative intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes

Minoru MATSUDA¹⁾, Youichi TORIYA¹⁾, Mai KASAHARA¹⁾, Akiko KURATA²⁾,
Yasuyuki KAWACHI³⁾, Urara SAKURAI⁴⁾, Kazuhiro TAKI⁴⁾MUSASHINO RED CROSS HOSPITAL, Breast Surgery¹⁾, Radiology²⁾, Surgery³⁾, Pathology⁴⁾

乳癌のセンチネルリンパ節生検 (SNB) は、日常診療で施行されているがSNBには偽陰性がある。目的：術中偽陰性例について臨床病理学的に検討するとともに再手術の腋窩郭清 (Ax) の必要性があるのか検討したので報告する。対象と方法：当科のSNBは2008年5月から10年3月までは色素法単独で215例行い、同年4月からは併用法で12年11月までに352例に行った。色素法単独の215例の内、術中偽陰性が8例見られた。併用法では352例中9例見られた。その計17例の内Axを追加せず予後の判明している15例について検討した。結果：術式は乳房切除33%、皮下乳腺全摘13%、部分切除53%であった。腫瘍径はT1が53%、T2が40%、T4が7%。全例微小転移以下であった。ホルモンレセプター (HR) は陽性が93%、陰性が7%、HER2は陽性が7%、陰性が93%であった。全例補助療法を行っている。観察期間は1年9か月から6年2か月、平均3年10か月で全例再発を認めていない。結論：微小転移の術中偽陰性はHR陽性率とHER2陰性率が高く、再発を認めず予後良好が示唆された。当科で経験した症例と報告例からは、術中迅速診で発見がやや困難な微小転移以下の症例は再手術のAxをせず、その後の補助療法を行うことが可能と思われた。

Key Words：乳癌、センチネルリンパ節生検、術中偽陰性

はじめに

SNBは、早期乳癌における標準的な治療法としてすでに確立し多くの施設で施行され陰性時は腋窩郭清が省略されている。確実なSNBの実施には、正確なセンチネルリンパ節 (SN) の同定が必要であるが、しかしSNBには偽陰性が見られる。偽陰性には術中の迅速診では陰性と判断したが、その後の永久標本での検索で転移が見られるintraoperative false-negative (術中偽陰性) と凍結標本および永久標本の両方とも転移陰

性であったが、実際には転移陽性のリンパ節が残っている true false-negative の2種類がある。偽陰性は重要な問題であり、そのような症例についてはどのように対応すべきか考えねばならない。今回は術中偽陰性について検討した。

目 的

術中迅速診で転移を認めず、術後転移を認めた術中偽陰性症例について臨床病理学的に検討するとともに再手術の腋窩郭清の必要性について報告する。

対象と方法

当科のSNBは、乳腺科設立の2008年5月から2010年3月までは色素法単独で215例に行ったが、2010年4月からは放射性同位元素(RI)と色素の併用法で2012年11月までに352例に行った。色素法単独の215例のうち術中SNB陽性は35例(16.2%)、術中

偽陰性は8例(3.7%)見られその内の1例はAxを追加した。また1例は予後が不明となった。併用法の352例中術中陽性は49例(13.9%)、術中偽陰性は9例(2.6%) (計17/567 3.0%)見られた。その術中偽陰性症例でAxを追加せず予後の判明している計15例について検討した。

表1:15例の臨床病理学的因子

| 症例 | 年齢 | 術式 | 腫瘍径 mm | 組織型 | NG ly v | LN内転移径 転移個数 | ER PgR HER2 | 補助療法 | 観察期間 |
|-----|----|-----|-----------|-----|---------|--------------------|-------------|---------------------|-----------------|
| 1, | 66 | Bp | 15 | a2 | 2 + - | 180 μ m 1/1 | + + - | EC,RTx,ANA | 74カ月 |
| 2, | 69 | Bp | 20 | a1 | 1 + - | 2mm 1/3 | + + - | RTx,LET→TOR | 71カ月 |
| 3, | 60 | Bt | 20 | a2 | 2 + - | 600 μ m 1/3 | + - | ANA | 61カ月 |
| 4, | 68 | Bp | 20 | a2 | 2 + - | 1.5mm 1/5 | + + - | FEC,DOC, RTx,LET | 62カ月 |
| 5, | 71 | Bt | 18 | a3 | 2 + - | 1.5mm 1/2 | + + - | LET | 59カ月 悪性リンパ腫+ |
| 6, | 50 | Bt | 38 | a1 | 2 + - | 1.4mm 1/3 | - - - | EC | 60カ月 |
| 7, | 61 | Bp | 23 | a3 | 2 - - | 180 μ m 1/1 | + + - | TC,RTx,ANA | 48カ月 |
| 8, | 60 | Bp | 23 | a3 | 2 + - | 200 μ m 1/1 | + + - | EC,RTx,TOR | 44カ月 |
| 9, | 80 | Bp | 25 | a3 | 2 + + | 200 μ m 1/2 | + + - | RTx,TOR | 45カ月 |
| 10, | 70 | Bp | 19 | a3 | 1 + - | 1mm 1/2 | + + - | LET | 37カ月 |
| 11, | 62 | Bt | 35 | a3 | 2 + - | 1mm 1/2 | + + + | TC,Her,LET | 31カ月 |
| 12, | 39 | Git | 40 | b3 | 2 + + | 1.2mm 1/2 | + + - | FEC,PAC,TOR | 25カ月 |
| 13, | 67 | Bp | 10 | b7 | 2 + - | 2mm 1/2 | + + - | TC,RTx,LET | 27カ月 |
| 14, | 45 | Git | 7 | a3 | 1 + - | 1mm 1/1 | + + - | TC,TOR | 24カ月 |
| 15, | 43 | Bt | 45 | b3 | 2 + - | 1mm 1/6 | + + - | TC,TOR | 21カ月 |

結 果

全15症例の臨床病理学的因子は表1に示す。施行術式は、乳房切除5例(33%)、皮下乳腺全摘2例(13%)、部分切除8例(53%)であった。腫瘍径はT1が8例(53%)、T2が6例(40%)、T4が1例(7%)であった。術中偽陰性症例のリンパ節は全例微小転移以下であった。HRは陽性が14例(93%)、陰性が1例(7%)、HER2は陽性が1例(7%)、陰性が14例(93%)であった。全例補助療法を行っている。また、放射線治療は8例(53%)に行った。観察期間は1年9カ月から6年2カ月、平均3年10カ月であるが、全例再発を認めていない。

考 察

SNBは不確実な点があるが、しかしその頻度が低く日常診療に大きな問題を生じないため広く普及している。その問題の1つが偽陰性である。SNBの偽陰性の頻度をTarasらは¹⁾4~21%と報告している。Sicartらは²⁾、リンパ節が1つなら17.7%、2つなら10%、3つなら6.9%、4つなら5.5%、5つ以上なら1%と報告しているが、しかし多数のリンパ節を切除することを示唆するものではない。true false-negativeには跳躍転移のほかに、SNが癌細胞で置換されたため、RIも色素も入らなず、近傍のリンパ節にRIと色素が入ることがあるが、当科の検討ではそのような症例が1.3%の頻度でみられた³⁾。単純

に考えると、微小転移による偽陰性とSNが癌に置換されたためによる偽陰性を合わせると約4%の偽陰性が生じていると思われる。そのため、当科ではSNを摘出後視触診でその近傍を検索し、転移が疑われるリンパ節を探すよう努めている。greater false negativeの要因としてMoodyらは⁴⁾局所進行癌、腋窩リンパ節触知、乳房腋窩の手術の既往、術前化学療法、放射線療法の既往を報告している。術後にリンパ節転移が判明した際の対応であるがLanger⁵⁾らはpN1miに対して腋窩郭清を行わなかったが再発を認めず、SN n (-)例と比較し局所、遠隔再発率ともに差がなかったことから、腋窩郭清の省略の可能性を示唆している。またTakei⁶⁾らは術中偽陰性のほとんどの症例は腋窩照射や補助療法によって、腋窩郭清を回避できると報告している。さらに佐藤⁷⁾らはSN pN1miで腋窩郭清の省略例において局所再発率の増加は見られない可能性があること、しかし長期遠隔成績は不明であり、SN pN1miがSN n (-)例と同様であるかは、SN pN1miのバイオロジーを考慮しながら注意深く観察することが重要であることを報告している。反対に、Cox⁸⁾らは微小転移であっても、生存率を低下させるため腋窩郭清を勧めている。また佐藤⁹⁾らは微小転移を認めた場合は10～30%に非SNに転移を認めるため、腋窩郭清を追加するのが安全と報告している。Giuliano¹⁰⁾らはT1～T2で温存療法手術をした症例で「SNBでの転移が2個以下の場合」、「術後全乳房照射・薬物療法を施行する場合」には腋窩郭清を省略できると報告している。このように見解に差が見られるが、現在までの報告では術中の偽陰性例は腋窩郭清の省略は可能とする報告が多く、当科での経験からも微小転移なら腋窩郭清を省略し補助療法を行うことが可能と思われた。しかし、これからも正確なSNBを追及していくことは必要である。

結 論

微小転移の術中偽陰性はHR陽性率とHER2陰性率が極めて高く、再発を認めず後良好が示唆された。SNの微小転移以下の

症例は、術中迅速でそれらをすべて指摘することは困難であり、ある頻度で偽陰性が見られる。しかし、観察期間は短いが当科で経験した症例および報告例からは、術中迅速診で発見がやや困難な微小転移以下の症例は再手術の腋窩郭清をせず、その後の補助療法を行うことが可能と思われた。

参考文献

- 1) Taras AR, Hendrickson NA et al: Recurrence rates in breast cancer patients with false-negative intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes. *Am J Surg* 199;625-628, 2010
- 2) Vidal-Sicart S, Olmos RV: Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation. *J Oncol* 2012;1-7, 2012
- 3) 松田 実、鳥屋洋一他：R I・色素陰性センチネルリンパ節のみに転移を認めた乳癌の3例. *日臨外会誌* 2014;75:23-28
- 4) Moody LC, Wen X et al: Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery* 152;389-396, 2012
- 5) Langer I, Guller U et al: Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early stage breast cancer patients: long term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 16;3366-3374, 2009
- 6) Takei H, Kurosumi M et al: Axillary lymph node dissection can be avoided in women with breast cancer with intraoperative, false-negative sentinel lymph node biopsies. *Breast Cancer* 17;9-16, 2010
- 7) 佐藤信昭、神林智寿子他：乳癌のセンチネルリンパ節微小転移の意義. *日外科系連会誌* 37;742-746, 2012
- 8) Cox CE, Kiluk JV et al: Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 206;261-268, 2008
- 9) 佐藤知美、神野浩光他：乳癌のリンパ節転移. *最新医学* 65;1411-1421, 2010
- 10) Giuliano AE, Hunt KK et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in woman with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011