

乳癌センチネルリンパ節転移陽性例における 非センチネルリンパ節転移の危険因子

諸 和樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野

(主任：若井俊文教授)

Association of Non - sentinel Node Metastasis with Clinicopathologic Factors in Sentinel Node Metastasis Positive Breast Cancer

Kazuki MORO

Division of Digestive and General Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)

要 旨

センチネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy : SNB) は術前評価で原発巣 T1 - T2, かつ臨床的 N0 症例では標準手技となっている。センチネルリンパ節転移が陽性であった場合は、センチネルリンパ節以外の腋窩リンパ節 (非センチネルリンパ節) にも転移の危険があるため、腋窩郭清を行うことが一般的な治療指針とされてきた。しかし近年、欧米の大規模な前向き臨床試験の結果により、センチネルリンパ節転移個数が2個以下の場合や、センチネルリンパ節転移巣が2mm以下の微小転移の場合では腋窩郭清を省略しても、郭清を行った場合と比較して予後に影響を与えないことから、今後は腋窩郭清を省略する方向に向かうことが予想される。しかし、センチネルリンパ節転移個数が2個以下の場合に、センチネルリンパ節以外の腋窩リンパ節である非センチネルリンパ節に転移が無いのか、あるいは転移の危険が少ないのか、については完全に明らかにされていない。したがって、センチネルリンパ節転移個数が2個以下での腋窩郭清の省略の安全性も確実ではないと考えられる。今回我々は、乳癌センチネルリンパ節転移陽性例における、さまざまな臨床病理学的因子と非センチネルリンパ節転移の有無との関連について調べ、また、乳癌センチネルリンパ節転移個数が非センチネルリンパ節転移を予測するのに有用であるか否かを検討した。

2010年～2013年の期間に当科でセンチネルリンパ節生検を行った浸潤性乳管癌症例のうち、センチネルリンパ節転移が陽性で腋窩郭清が施行され、年齢、腫瘍浸潤径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2受容体発現、Ki-67標識率などの臨床病理学的因子の検索が全て施行されている症例を検討の対象とした。非センチネルリンパ節転移と年齢、腫瘍浸潤

Reprint requests to: Kazuki MORO
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
一般外科学分野 諸 和樹

径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2受容体発現、subtype分類、Ki-67標識率などの臨床病理学的因子との関連を調べた。また、センチネルリンパ節摘出個数、センチネルリンパ節転移個数と非センチネルリンパ節転移との関連についても検討を行った。統計学的解析はMann-Whitney U検定、カイ2乗検定、およびロジスティック回帰モデルによる多変量解析を用いた。統計学的判定は $P < 0.05$ を有意とした。

該当期間のセンチネルリンパ節生検施行症例は310例であり、そのうち309例でセンチネルリンパ節を同定することができた(同定率99.7%)。センチネルリンパ節同定症例のうち46例(14.9%)がセンチネルリンパ節転移陽性であった。

腫瘍浸潤径の平均は、全体で $27.5 \pm 21.3\text{mm}$ であり、非センチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意差はないものの腫瘍径が大きい傾向があった($34.5 \pm 26.3\text{mm}$ vs $21.5 \pm 13.8\text{mm}$; $P = 0.0603$)。非センチネルリンパ節転移の有無は脈管侵襲(リンパ管侵襲・静脈侵襲)と有意な関連を認めたが($P = 0.0274$)、年齢、核異型度、ホルモン受容体発現、Her2発現、subtype分類、Ki-67標識率との関連は認められなかった。

摘出されたセンチネルリンパ節個数は 2.9 ± 1.7 個(中央値3個)であり、転移陽性センチネルリンパ節個数は 1.5 ± 0.8 個(中央値1個)であった。センチネルリンパ節転移陽性46例の全例で腋窩リンパ節郭清が施行されたが、非センチネルリンパ節転移陽性は21例、転移陰性が25例であった。また、郭清された非センチネルリンパ節個数は全体で 13.3 ± 2.2 個(中央値12個)であり、非センチネルリンパ節転移個数は 3.2 ± 5.2 個(中央値1個)であった。

摘出されたセンチネルリンパ節個数は非センチネルリンパ節転移陰性例と陽性例で差を認めなかったが(2.8 ± 1.7 個 vs 3.0 ± 1.0 個; $P = 0.5571$)、転移陽性センチネルリンパ節個数は非センチネルリンパ節転移陰性例に比し陽性例で有意に多かった(1.2 ± 0.5 個:中央値1個 vs 1.8 ± 1.7 個:中央値2個; $P = 0.0086$)。さらにセンチネルリンパ節転移個数2個以下と3個以上の2群について、非センチネルリンパ節転移との関連を検討したが、有意な関連は認めなかった。しかし、センチネルリンパ節転移個数1個以下と2個以上の2群で検討したところ、センチネルリンパ節転移個数が2個以上では有意に非センチネルリンパ節転移の割合が高かった。単変量解析でセンチネルリンパ節転移の有無と有意な関連を認めた脈管侵襲、およびセンチネルリンパ節転移個数について、ロジスティック回帰モデルによる多変量解析を行った。センチネルリンパ節転移のリスクは、脈管侵襲(LVI)では脈管侵襲ありが脈管侵襲なしに対しハザード比3.868($P = 0.068$, 95%信頼区間0.905-16.531)であった。一方、センチネルリンパ節転移個数ではセンチネルリンパ節転移個数2個以上では、1個以下に対しハザード比4.845($P = 0.030$, 95%信頼区間1.164-20.167)であり、センチネルリンパ節転移個数は非センチネルリンパ節転移の独立した予測因子であることが示された。

乳癌センチネルリンパ節生検において、脈管侵襲とセンチネルリンパ節転移個数は非センチネルリンパ節転移の危険性を予測する因子であり、センチネルリンパ節転移陽性例では腋窩郭清を行うべきである。

キーワード：乳癌、センチネルリンパ節転移、非センチネルリンパ節転移、予測因子、センチネルリンパ節転移個数

緒 言

浸潤性乳癌では腋窩リンパ節転移の有無・転移リンパ節個数などが強力な予後予測因子であることが示されており¹⁾⁻³⁾、腋窩リンパ節の検索は

乳癌の治療方針を決定する上で重要な役割を果たしてきた。従来は腋窩郭清が行われてきたが、2000年頃からは、腋窩リンパ節転移の無い(N0)症例では腋窩リンパ節郭清(Axillary lymph node dissection: ALND)を省略するために行う、セン

チネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy : SNB) が普及し、現在では標準手技となっている⁴⁾。一般に、SNB では術前評価で原発巣 T1-T2、かつ臨床的 N0 の症例が対象となるが、SNB 施行例の約 30 % で病理学的にリンパ節転移が存在することが報告されている⁵⁾。センチネルリンパ節転移が陽性であった場合は、センチネルリンパ節以外の腋窩リンパ節 (非センチネルリンパ節) にも転移の危険があるため、腋窩郭清を行うことが一般的な治療指針とされてきた。しかし近年、欧米の大規模な前向き臨床試験が行われ、センチネルリンパ節転移個数が 2 個以下の場合や、センチネルリンパ節転移巣が 2mm 以下の微小転移の場合では腋窩郭清を省略しても、郭清を行った場合と比較して全生存率、無再発生存率が同等であること⁶⁾⁷⁾が報告された。これらの臨床試験の結果により、今後はセンチネルリンパ節転移陽性例でも転移個数が 2 個以下の場合では腋窩郭清を省略していく方向に向かっていくことが予想される。しかし、センチネルリンパ節転移個数が 2 個以下の場合に、センチネルリンパ節以外の腋窩リンパ節である非センチネルリンパ節に転移が無いのか、あるいは転移の危険が少ないのか、については完全に明らかにされていない。したがって、センチネルリンパ節転移個数が 2 個以下での腋窩郭清の省略の安全性も確実ではないと考えられる。

今回我々は、乳癌センチネルリンパ節転移陽性例における、さまざまな臨床病理学的因子と非センチネルリンパ節転移の有無との関連について調べ、また、乳癌センチネルリンパ節転移個数が非センチネルリンパ節転移を予測するのに有用であるか否かを検討した。

材料と方法

1. 対象

2010 年～2013 年の期間に当科でセンチネルリンパ節生検を行った浸潤性乳管癌症例のうち、センチネルリンパ節転移が陽性であった症例で、年齢、腫瘍浸潤径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2 受容体発現、Ki-67 標識

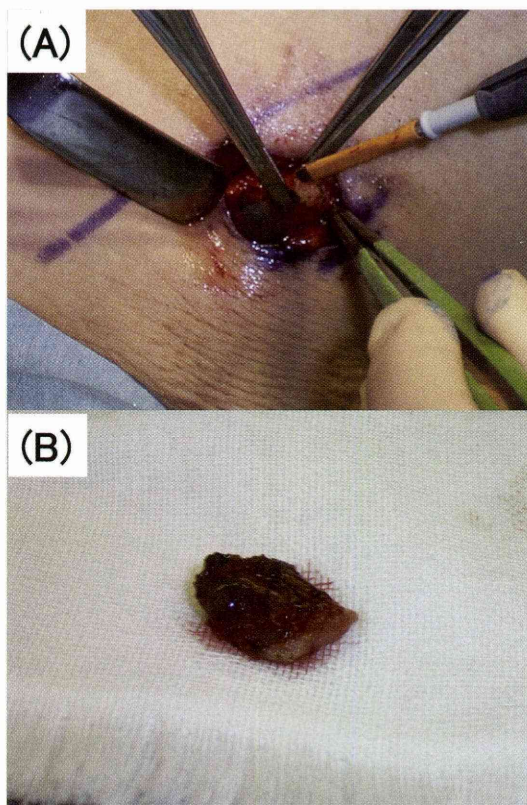


図 1 センチネルリンパ節生検 (色素法) の実際

- (A) 皮下組織内の青染されたリンパ管を辿って青染されたリンパ節を検索している。
- (B) センチネルリンパ節として摘出した青染リンパ節 (blue node)。

率などの臨床病理学的因子の検索が全て施行されている症例を検討の対象とした。

2. センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はラジオアイソトープ法と色素法を併用して行った。

色素法では、全身麻酔下に手術直前に腫瘍直上、および患側乳輪部の真皮内にインジゴカーミン 2.5ml ずつをそれぞれ注入し、7 分間待機した後手術を開始し、皮下組織内の青染されたリンパ管を辿って青染されたリンパ節 (blue node) をセンチネルリンパ節として摘出した (図 1)。

ラジオアイソトープ法では、手術前日に 99m

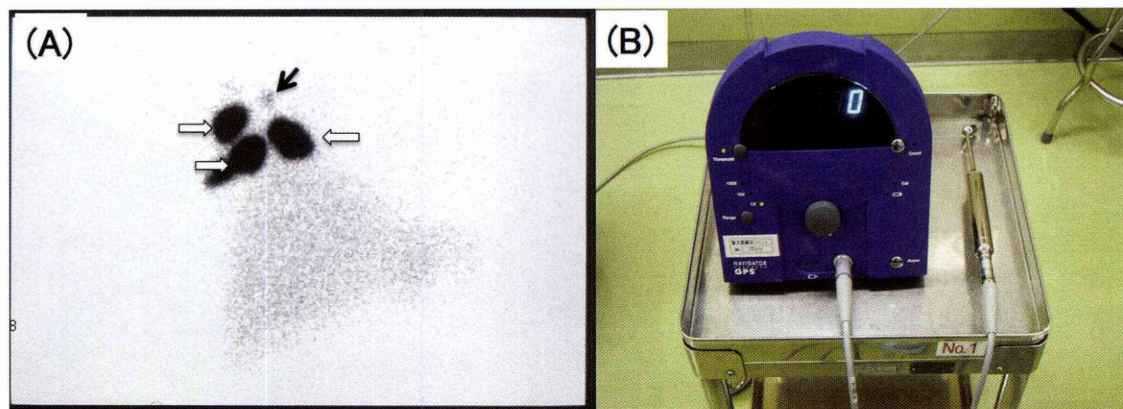


図2 センチネルリンパ節生検（ラジオアイソトープ法）の実際

- (A) リンフォシンチグラフィ写真。白ぬき矢印は99m テクネシウムフチン酸局注部位。
黒矢印がアイソトープの集積したセンチネルリンパ節（hot node）。
(B) 手術中に使用する携帯型γ-プローブ。

テクネシウムフチン酸 37MBq/2ml 溶液を、腫瘍周囲に3ヵ所、および患側乳輪部の真皮内にそれぞれ0.5mlずつ局注し、3時間後にシンチグラフィを撮影しラジオアイソトープを含有するリンパ節を確認しておく（図2）。手術当日は色素法と併用し、γ-プローブを用いてラジオアイソトープを含有するリンパ節（hot node）を検索し摘出する。

色素陽性かつラジオアイソトープ陽性リンパ節（hot & blue node）、色素のみ陽性リンパ節（blue node）、およびラジオアイソトープのみ陽性リンパ節（hot node）のいずれもセンチネルリンパ節として判定し、術中迅速病理診断に提出した。センチネルリンパ節転移の有無は凍結切片を用いた術中迅速病理診断により判定されたが、さらに術後のパラフィン切片を用いた永久病理診断により再確認された。術中迅速病理診断の結果、センチネルリンパ節転移陽性と判定された場合は、直ちに腋窩リンパ節郭清を行い、非センチネルリンパ節を摘出した。摘出された非センチネルリンパ節は術後の永久病理診断により転移の有無を判定された。これらの病理学的判定は新潟大学医学部病理学教室にて熟練した病理医により行われた。

3. 臨床病理学的因子の検討

ホルモン感受性は免疫組織学的にERおよびPgR発現を調べ、各々について10%以上の乳癌細胞で発現が認められたものをER陽性、PgR陽性と判定した。HER2発現はASCO（アメリカ臨床腫瘍学会：American Society of Clinical Oncology）による腫瘍マーカーガイドライン⁸⁾に従って免疫組織学的に調べ、浸潤癌細胞の30%以上に均一な強度で細胞膜染色を認める場合をHER2（3+）、弱～中程度の完全な細胞膜の陽性染色のある癌細胞が10%以上、または強い完全な細胞膜の陽性染色のある癌細胞数が10%より多いが30%以下の場合をHER2（2+）、わずかな細胞膜の染色を認める癌細胞数が10%以上、あるいは癌細胞の細胞膜のみ部分的に染色されている場合をHER2（1+）、細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色を認める癌細胞数が10%未満の場合をHER2 0とした。HER2（2+）の場合は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（Fluorescence *in situ* hybridization: FISH）法により癌組織中のHER2遺伝子増幅の有無を調べ、免疫組織学的にHER2（3+）、またはFISH法によるHER2遺伝子陽性をHER2陽性と判定した。Ki-67発現に関しても免疫組織学的検索を行い、

Ki-67 陽性細胞の割合を Ki-67 標識率として示した⁹⁾。脈管侵襲 (lymphovascular involvement: LVI) の有無, 核異型度はヘマトキシリン-エオジン染色下に鏡検して判定した。核異型度は Scarff-Bloom-Richardson らの判定基準を用い, 核異型度 I~III の 3 段階で示した¹⁰⁾。これらの病理学的, あるいは免疫組織学的判定は新潟大学医学部病理学教室にて熟練した病理医により行われた。

ER 発現, PgR 発現, および HER2 発現の結果から, 対象例の molecular subtype 分類を行った。今回の検討では, luminal A type : ER 陽性または PgR 陽性, かつ HER2 陰性かつ Ki-67 標識率 < 14 %, luminal B type : ER 陽性または PgR 陽性, かつ HER2 陽性かつ Ki-67 標識率 < 14 %, luminal-HER2 type : ER 陽性または PgR 陽性, かつ HER2 陰性, かつ Ki-67 標識率 \geq 14 %, HER2 type : ER 陰性かつ PgR 陰性, かつ HER2 陽性, basal-like type : ER 陰性かつ PgR 陰性, かつ HER2 陰性とした。

4. 統計学的解析

各々の臨床病理学的因子と統計学的解析は Mann-Whitney U 検定, カイ 2 乗検定, およびロジスティック回帰モデルによる多変量解析を用いた。統計学的判定は $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 臨床病理学的因子と非センチネルリンパ節転移

該当期間のセンチネルリンパ節生検施行症例は 310 例であり, そのうち 309 例でセンチネルリンパ節を同定することができた (同定率 99.7 %)。センチネルリンパ節同定症例のうち 46 例 (14.9 %) がセンチネルリンパ節転移陽性であり, センチネルリンパ節転移陽性は全例女性であり, 平均年齢は 51.3 歳 (中央値 49 歳) であった。これら 46 例を対象に臨床病理学的特徴との関連について検討を行った。

腫瘍浸潤径の平均は, 全体で 27.5 ± 21.3 mm で

あり, 非センチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意差はないものの腫瘍径が大きい傾向があった (34.5 ± 26.3 mm vs 21.5 ± 13.8 mm ; $P = 0.0603$)。しかし, T 因子においても T2-T3 症例と T1 症例で非センチネルリンパ節転移陽性の割合には有意差を認めなかった。非センチネルリンパ節転移の有無は脈管侵襲 (リンパ管侵襲・静脈侵襲) と有意な関連を認めたが ($P = 0.0274$), 年齢, 核異型度, ホルモン受容体発現, Her2 発現, subtype 分類, Ki-67 標識率との関連は認められなかった (表 1)。

2. センチネルリンパ節転移個数と非センチネルリンパ節転移

摘出されたセンチネルリンパ節個数は 2.9 ± 1.7 個 (中央値 3 個) であり, 転移陽性センチネルリンパ節個数は 1.5 ± 0.8 個 (中央値 1 個) であった。センチネルリンパ節転移陽性 46 例の全例で腋窩リンパ節郭清が施行されたが, 非センチネルリンパ節転移陽性は 21 例, 転移陰性が 25 例であった。また, 郭清された非センチネルリンパ節個数は全体で 13.3 ± 2.2 個 (中央値 12 個) であり, 非センチネルリンパ節転移個数は 3.2 ± 5.2 個 (中央値 1 個) であった。

摘出されたセンチネルリンパ節個数は非センチネルリンパ節転移陰性例と陽性例で差を認めなかったが (2.8 ± 1.7 個 vs 3.0 ± 1.0 個 ; $P = 0.5571$)。転移陽性センチネルリンパ節個数は非センチネルリンパ節転移陰性例に比し陽性例で有意に多かった (1.2 ± 0.5 個 : 中央値 1 個 vs 1.8 ± 1.7 個 : 中央値 2 個 ; $P = 0.0086$) (図 3)。

センチネルリンパ節転移個数 2 個以下と 3 個以上の 2 群について, 非センチネルリンパ節転移との関連を検討したが, 有意な関連は認めなかった。しかし, センチネルリンパ節転移個数 1 個以下と 2 個以上の 2 群で検討したところ, センチネルリンパ節転移個数が 2 個以上では有意に非センチネルリンパ節転移の割合が高かった ($P = 0.0125$) (表 2)。

表1 非センチネルリンパ節転移と臨床病理学的因子（n = 46）

	非センチネルリンパ節転移			P 値
	全症例数	転移陰性 (%)	転移陽性 (%)	
年齢（歳）				> 0.9999
≤ 50	26	14 (53.8)	12 (46.2)	
> 50	20	11 (55.0)	11 (45.0)	
T 因子				0.2362
T1	23	15 (65.2)	8 (34.8)	
T2-T3	23	10 (43.5)	13 (56.5)	
核異型度				0.0679
I	29	19 (65.5)	10 (34.5)	
II-III	17	6 (35.3)	11 (64.7)	
脈管侵襲				0.0274
なし	32	21 (65.6)	11 (34.4)	
あり	14	4 (28.6)	10 (71.4)	
ER または PgR 発現				> 0.9999
陰性	3	2 (66.7)	1 (33.3)	
陽性	43	23 (53.5)	20 (46.5)	
HER2 発現				> 0.9999
陰性	39	21 (53.8)	18 (46.2)	
陽性	7	4 (57.1)	3 (42.9)	
Molecular subtype				0.3941
Luminal A	24	15 (62.5)	9 (37.5)	
Luminal B	12	4 (33.3)	8 (66.7)	
Luminal-HER2	7	4 (57.1)	3 (42.9)	
Basal-like	3	2 (66.7)	1 (33.3)	

表2 センチネルリンパ節転移個数と非センチネルリンパ節転移 (n = 46)

SLN 転移個数	全症例	非センチネルリンパ節転移		P 値
		転移陰性	転移陽性	
≤ 2 個	41	24 (58.5)	7 (41.5)	0.1628
> 3 個	5	1 (20.0)	4 (80.0)	
1 個	31	21 (67.7)	10 (32.3)	0.0125
≥ 2 個	15	4 (26.7)	11 (73.3)	

SLN; センチネルリンパ節

表3 非センチネルリンパ節転移の独立予測因子 (n = 46)

変数	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
脈管侵襲	なし	1.000
	あり	3.868 (0.905-16.531)
SLN 転移個数	1 個	1.000
	≥ 2 個	4.845 (1.164-20.167)

SLN; センチネルリンパ節

3. センチネルリンパ節転移の独立予測因子

単変量解析でセンチネルリンパ節転移の有無と有意な関連を認めた脈管侵襲, およびセンチネルリンパ節転移個数について, ロジスティック回帰モデルによる多変量解析を行った (表3). センチネルリンパ節転移のリスクは, 脈管侵襲 (LVI) では脈管侵襲ありが脈管侵襲なしに対しハザード比 3.868 (P = 0.068, 95 % 信頼区間 0.905 - 16.531) であった. 一方, センチネルリンパ節転移個数ではセンチネルリンパ節転移個数 2 個以上では, 1 個以下に対しハザード比 4.845 (P = 0.030, 95 % 信頼区間 1.164 - 20.167) であった.

以上のことから, センチネルリンパ節転移個数

は非センチネルリンパ節転移の独立した予測因子であることが示された.

考 察

乳癌手術において, センチネルリンパ節生検は現在, 術前評価で臨床的 NO 症例では全世界的に標準手技となっている. センチネルリンパ節転移が陽性の場合には腋窩郭清を行うことが標準手技となっている¹¹⁾¹²⁾. しかし, 最近のランダム化前向き臨床試験では, センチネルリンパ節転移であっても腋窩郭清を省略する方向で検討が為されている. 代表的な大規模臨床試験として Z0011 トラ

イアルが上げられる。この臨床試験ではセンチネルリンパ節転移個数が2個以下の場合に腋窩郭清を行う群(420例)と郭清を省略する群(436例)の2群を経過観察期間の中央値6.3年で比較し、術後5年の全生存率が腋窩郭清群91.8%に対し非郭清群92.5%と差を認めず、5年無病再発率でも全生存率が腋窩郭清群82.2%に対し非郭清群83.9%と同等であることから、センチネルリンパ節転移個数が2個以下の場合には腋窩郭清を省略することを勧めている⁶⁾。このZ0011トライアルと我々の今回の研究では、評価する項目が異なっている。Z0011では全生存率や無病再発率といった予後に関しての評価を行っているのに対し、我々は非センチネルリンパ節の転移の有無を対象に評価を行っている。そのため今回の我々の研究とZ0011トライアルの結果とを直接比較することはできない。しかし対象症例の背景は我々の研究とZ0011トライアルではかなり異なっている。

Z0011トライアルでは腫瘍径2cm以下のT1症例が腋窩郭清群67.9%、非郭清群70.6%であり、腫瘍径(中央値)でも腋窩郭清群1.7cm、非郭清群1.6cmと比較的小さな腫瘍が大部分を占めている。一方、本研究においてはT1症例は全体で50%(23例)、非センチネルリンパ節転移陰性群65.2%、転移陽性群34.8%であり、また腫瘍径(中央値)においても症例全体で21mm、非センチネルリンパ節転移陰性群20mm、転移陽性群30mmとZ0011トライアルよりも大きな腫瘍が対象となっている。今回の我々の研究では、腫瘍径が小さい腫瘍では非センチネルリンパ節転移が陰性である可能性が高いことも示しており(図3)、Z0011トライアルにおいては、腫瘍径の小さな腫瘍がより多く含まれていることが、センチネルリンパ節転移陽性例で腋窩郭清を省略しても予後が良好であったことに影響している可能性がある。

あらかじめ非センチネルリンパ節転移の有無を

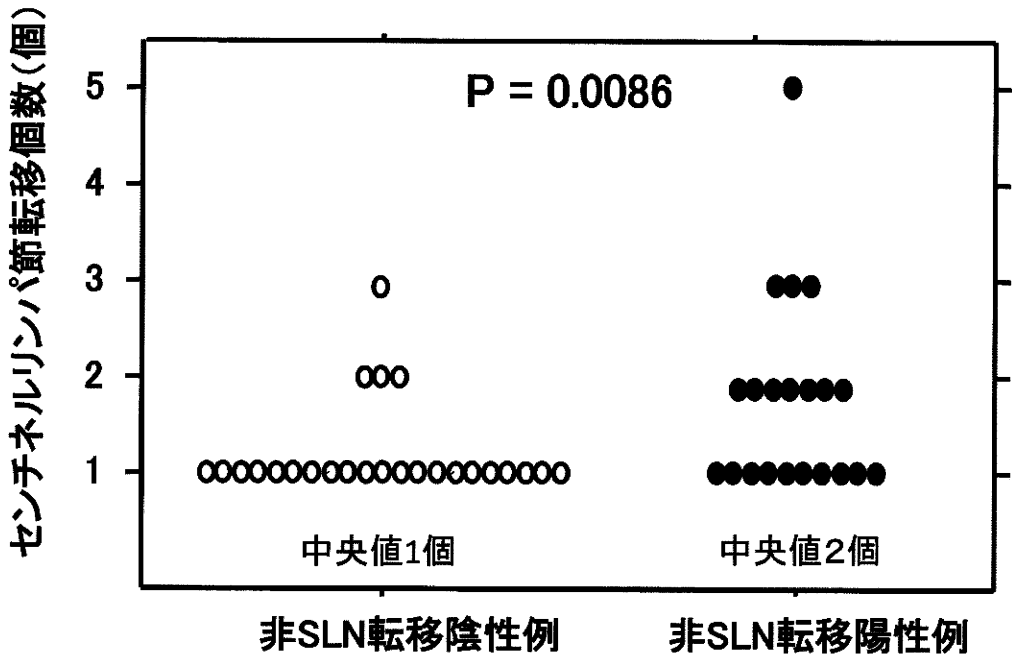


図3 センチネルリンパ節転移個数と非センチネルリンパ節転移

センチネルリンパ節転移個数は、非センチネルリンパ節転移陰性例(白抜き点)では1.2±0.5個(中央値1個)であるのに対し、転移陽性例(黒点)では1.8±1.7個(中央値2個)と有意に多かった(P=0.0086)。

予測できれば、センチネルリンパ節生検でセンチネルリンパ節転移が陽性であった場合に郭清を行うべきか否かの判断が容易になると考えられる。ただし本来、センチネルリンパ節生検は腋窩リンパ節転移が無いことが予想される症例に行うことが原則であり、腋窩リンパ節転移が疑われる場合には適応とならないはずである。したがって、非センチネルリンパ節転移の有無を予測すること自体が、センチネルリンパ節生検という概念に対する矛盾ではある。我々は以前にセンチネルリンパ節生検症例全体を対象に、臨床病理学的因子と非センチネルリンパ節転移の関連を検討したが、年齢、T因子、核異型度、脈管侵襲、ホルモン受容体発現、Her2発現、subtype分類、Ki-67標識率のいずれも非センチネルリンパ節転移の有無とは関連を認めなかった¹³⁾。それに対し今回の検討では、転移陽性センチネルリンパ節個数と脈管侵襲が非センチネルリンパ節転移を予測する因子として重要であることが示されたが、今回の検討対象例をセンチネルリンパ節転移陽性例に絞って検討したことが有効であったものと考えられる。一般には、センチネルリンパ節転移そのものが明らかでない状況で、非センチネルリンパ節転移を予測できる単独の因子を挙げることは極めて困難である。そのため近年では、組織学的腫瘍径、組織型、核異型度、脈管侵襲、ホルモン受容体発現、転移陽性センチネルリンパ節個数、転移陰性センチネルリンパ節個数など、いくつかの臨床病理学的因子を組み合わせて非センチネルリンパ節転移を予測する方法やノモグラムなどのツールがいくつか開発され、その有効性が報告されてきている¹⁴⁾⁻¹⁹⁾。

これらのツールの有用性については今後の検証が待たれる状況である。

今回の我々の検討では、表3に示す通り、センチネルリンパ節転移個数が2個以上では非センチネルリンパ節転移が73.3%存在することが示された。また、センチネルリンパ節転移個数が1個であっても非センチネルリンパ節転移は32.3%存在していることも示されており、本来、センチネルリンパ節転移が陽性である場合には郭清するこ

とが望ましいし、少なくとも転移個数が2個以上の場合には腋窩郭清を省略すべきではないと考える。

結 論

乳癌センチネルリンパ節生検において、脈管侵襲とセンチネルリンパ節転移個数は非センチネルリンパ節転移の危険性を予測する因子であり、センチネルリンパ節転移陽性例では腋窩郭清を行うべきである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野 若井俊文教授、小山 諭准教授、同分子診断病理学分野 味岡洋一教授、並びに新潟大学医歯学総合病院病理部 梅津 哉准教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW and Norton L: Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. J Clin Oncol 11: 2090-2100, 1993.
- 2) National Institutes of Health Consensus Development Panel: Consensus statement treatment of early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 11: 1-5, 1992.
- 3) Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY and Kim HK: Predictors of axillary lymph node metastasis (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. Cancer Res Treat 42: 30-36, 2010.
- 4) Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Bori R, Peterse JL, Sapino A, Drijkoningen M, Kulka J, Eusebi V, Foschini MP, Bellocq JP, Marin C, Thorstenson S, Amendoeira I, Reiner-Concin A and Decker T: Sentinel lymph node biopsy and non-sentinel node involvement in special type

- breast carcinomas with a good prognosis. *Eur J Cancer* 43: 1407 - 1414, 2007.
- 5) Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Nicoló G, Carli F, Spina B, Bonelli L, Villa G, Buffoni F, Bianchi P, Agnese A and Mariani G: Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early - stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 77: 81 - 87, 2001.
 - 6) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM and 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.
 - 7) Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD and Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23 - 01 investigators: 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.
 - 8) Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG and Somerfield MR: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1865 - 1878, 2001.
 - 9) Jones RL, Salter J, A' Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis - Filho JS, Smith IE and Dowsett M: Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long - term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119: 315 - 323, 2010.
 - 10) Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D and Rouesse J: The importance of histologic grade in long - term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave - Roussy. *J Clin Oncol* 5: 1378 - 1386, 1987.
 - 11) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC and Winer EP; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early - stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703 - 7720, 2005.
 - 12) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM and Wolmark N: 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.
 - 13) Hasegawa M, Koyama Y, Sakata J, Tatsuda K, Sakata E, Chie Toshikawa C, Manba N, Ikarashi M and Wakai T: Non - sentinel lymph node metastasis is hard to predict by clinicopathological factors if SLN metastasis in two or fewer nodes in breast cancer. *J Curr Surg* 4: 10 - 16, 2014.
 - 14) Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd and Kattan MW: A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 10: 1140 - 1151, 2003.
 - 15) Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM and Jeffrey SS; Bay Area SLN Study: New

- models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 8: 66, 2008.
- 16) Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E and Uzan S: An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 91: 113 - 119, 2005.
 - 17) Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE and Purushotham AD: A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 95: 302 - 309, 2008.
 - 18) Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, Roberts MV, Lucas PC, Oh K, Koker M, Sabel MS and Newman LA: Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 190: 543 - 550, 2005.
 - 19) Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, Kelada A, Rizk L, Wong JS, Bellon JR, Gadd M, Specht M and Taghian AG: Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 2093 - 2098, 2008.

(平成 26 年 10 月 15 日受付)