

ラジオ波焼灼療法の適応症例選択に関する研究

研究分担者 増田慎三
国立病院機構大阪医療センター 外科 医員

研究要旨

ラジオ波熱凝固療法の適正な適応は、術前エコーおよびMRI検査で、周囲乳管内進展を疑う所見のない限局型に限定し、また病理組織像や全身治療の可否などの臨床情報を加味して決定する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の適正実施に向けて、その適応となる症例選択基準を明らかにする。現行診療システムの中で、手術に代わり得る「ラジオ波焼灼療法」の位置づけを検討し、今後のスムーズな前向き臨床試験への参加を促す。

B. 研究方法

2007年1月から2008年11月に国立病院機構大阪医療センターで乳癌初期根治手術を行った症例をレビューし、術前画像診断（エコー/MRI）所見と術後病理所見の一致度を癌の広がり診断の観点から検討する。

（倫理面への配慮）

術前画像診断と病理結果による後ろ向き調査のため、データのプライバシー保護に遵守することで倫理面への配慮を担保する。

C. 研究結果

2007年1月から2008年11月の乳癌初期根治手術実施例は385例。まず本手技の適格基準である（エコー径で）2cm以下の腫瘍（T1）を満たす症例は120例（31%）であった。

MMGで広範な区域性石灰化、多発性、乳頭直下、乳頭や皮膚に近接しその部分の皮膚合併切除が望ましい症例、乳頭異常分泌を有する症例、他院生検後などの不適格例18例を除き、まず第1候補としてピックアップされた症例は102例で、乳癌全体の26.5%に相当した。

当院でラジオ波焼灼療法を実施するにあたり、重要なコンセプトは、手術と同等の局所成績を得るためには、①周囲に広がるDCIS成分もきちんとコントロールすべき②浸潤癌だけは（最低）きちんとコントロールすべき、つまり、DCIS成分は、放射線療法や全身療法（内分泌療法）で浸潤癌の発生を予防できればOKとする③ER(-)例は周囲のDCIS成分もきちんとコントロールすべきだが、ER(+)例では、浸潤癌だけは（最低）きちんとコントロールすべきの大きく3つの可能性がありうるが、原則①と考える。その観点で術前画像診断（広がり診断として汎用するMRI）との関係を検討した。

エコーで単発、2cm以下の広がり（2cmを超えて低エコー域の広がり認め、乳管内進展を疑うものを除外）した102例中、91例でMRI実施されていたが、その中で、単発で、かつ病変の広がり（浸潤部+DCIS成分）が2cm以下

であり、ラジオ波焼灼療法の適応と考えられたのが72例、一方、MRIで2cm以上の病変の広がり示唆された症例は19例存在した。

91例の温存手術施行の病理標本切り出し図で浸潤癌+周囲非浸潤癌の範囲が2cm以下の症例を「ラジオ波適応あり」、2cmを超えて、非浸潤部などの広がり有する場合を「適応なし」と判断すると、MRIで適応が示唆された72例中、19例(26%)で「適応なし」と判定された。つまり「MRI限局型」と診断される中で約1/4の症例で、予想を超える主に非浸潤部の広がりを認めることになる。他にこの広がりを予想する因子を検討したところ、針生検での組織型で乳頭腺管癌(pap-tub)もしくは非浸潤癌(DCIS)と診断された例は、有意に手術標本での広がりが大きく、ラジオ波不適と判断された34例中18例(53%)で同組織型であった。

そこで、「MRI限局型」でかつ「non-pap-tub or DCIS」をラジオ波適応と判断した場合には、91例中49例で適応ありと診断され、そのうち病理組織標本でも限局型と確認された症例は39例(80%)となり、診断精度が向上した。

D. 考察

ラジオ波焼灼療法の正確な適応には、画像診断による広がり診断がまず重要なステップである。また全身治療との兼ね合いで、症例選択を厳密化する必要もある。化学療法高感受性症例では術前化学療法による手術(局所療法)省略の可能性もあり、個別化治療の概念の浸透から癌組織の診断も適応を決める一因になると本研究から推測された。

エコーで2cm以下、MRIでも限局型(浸潤部+非浸潤部が2cm以下)、組織型が、sci/sol-tub/pure mucinousなどの限局タイプ、Histological grade=1 or 2、ER(+)の症例を選んだ際に、385例の乳癌症例の中で36例(9.3%)がラジオ波焼灼療法の適応となりうる。その場合、5例(14%)でDCIS成分の遺残の可能性がある。

14%で非浸潤部の遺残があることを考慮すると、ラジオ波焼灼療法後に、ホルモン治療や照射は必須であろう。つまり、長い目で見た際に、ラジオ波焼灼療法実施前の、ホルモン療法による抗腫瘍効果の情報が症例選択に役立つ可能性が示唆される。

E. 結論

本臨床試験の適格症例選択にあたり、精度の高いエコーおよびMRI検査が重要である。15-20%の非浸潤部の遺残があることも十分なインフォームドコンセントに必須の情報であり、またラジオ波焼灼療法後の全身治療や放射線治療の追加は必須であると考えられる。

F. 研究発表(本研究関連分)

論文発表

1. 多根井 智紀, 増田 慎三, 他: 乳頭分泌液中CEAにおけるイムノクロマトグラフィ(ICGA)法と酵素免疫測定(EIA)法の比較検討. 乳癌の臨床, 23(2):123-128, 2008.
2. 増田 慎三: Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩-個別化治療への挑戦. 癌と化学療法, 34(12):2228-2235, 2007.
3. 増田 慎三: 乳がん治療の現状と展望-個別化治療をめざして-. 総合臨床, 56(11): 3103-3105 2007.

学会発表

1. 大住 省三, 増田 慎三, 他: プレジデントシンポジウム「乳房温存術後の放射線治療の個別化に向けて」. 第16回日本乳癌学会, 大阪, 2008.
2. 増田 紘子, 増田 慎三, 他: シンポジウム2. 術前化学療法の経験から学んだこと-今後の展望. 第16回日本乳癌学会, 大阪, 2008.

3. 山村 順, 増田 慎三, 他: 術前針生検標本と手術標本との病理診断結果の検討. 第16回日本乳癌学会, 大阪, 2008.
4. 今田 慎也, 増田 慎三, 他: 術後化学療法後の乳房温存術における適切な切除範囲決定方法の工夫. 第46回日本癌治療学会総会, 名古屋, 2008.
5. 増田 紘子, 増田 慎三, 他: 術前化学療法からみた Triple Negative 乳癌における病理学的効果と予後の検討. 第70回日本臨床外科学会総会, 東京, 2008.
6. 増田 慎三, 他: ER 陽性閉経前乳癌の術前化学療法を考える. 第120回阪神乳腺疾患談話会, 大阪, 2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

その他

特記すべきことなし。

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価

研究分担者 津田 均

国立がんセンター中央病院 臨床検査部 分子病理診断室 医長

研究要旨

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）の病理学的有効性評価の指標としてヘマトキシリンエオジン（HE）染色による病理組織学的効果判定の意義を、nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)染色の結果と比較対照しながら検討した。HEによるRFA効果判定はNADH反応とよく相関し、治療効果判定に有用である可能性が示された。

A. 研究目的

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法（RFA）の効果判定に現時点で決まったものはない。今回RFAを施行し、直後に外科切除された腫瘍と周囲乳腺において、HE染色標本での組織学的変化と、凍結切片を用いたNADH diaphorase活性の検討によりRFA後の癌細胞のviability評価法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

平成20年に術中にRFAが施行され直後に乳房切除ないし乳房部分切除が行われた21名の原発性乳癌患者を対象にした。切除直後に腫瘍の最大断面の組織を切り出し、組織をOCT compoundに埋め込んでクライオスタットを用いて凍結切片を作製した。凍結切片を急速に乾燥させた後、切片をnitro blue tetrazolium、還元型NADH（以上Sigma）、Tris-HCl buffer (pH 7.4)中で37℃、1時間反応させ発色させた。NADH diaphorase活性を組織切片上で検討し、染色性を示すviableな細胞の割合を焼灼後癌組織と対照の背景乳腺との間で比較した。

切除後のホルマリン固定標本においてはHEレベルでのRFA効果を判定した。効果を反映する病理学的所見は上皮細胞の変化と間質の変化から構成される。上皮細胞の熱凝固変性像には、1. 細胞構造の融解、不明瞭化、2. 核

クロマチン粗造化・濃縮、3. 細胞・核の線条化、などが挙げられる。間質の変化には1. 線維構造消失、好酸性変性などの膠原線維の変化と2. 線維芽細胞の熱変性像が挙げられる。これらの基準に基づき、21症例に対する治療効果の評価を行った。上記の所見は同時に見られるため、それらの所見が見られれば効果あり、見られなければ効果なしとし、効果ありの部分の割合を評価した。

（倫理面への配慮）

研究計画は施設内倫理委員会の承認を受けて行った。患者に対しては研究内容を口頭と文書によって十分に説明したのち文書による同意を取得した。

C. 研究結果

1. 対象症例の内訳

21例の内訳は、病理学的腫瘍径 2cm 以下 11例、>2cm 10例(平均 2.24 cm)；浸潤径 2cm 以下 15例、>2cm 6例 (平均 1.56 cm)；核グレードはG1 13例、G2 3例、G3 4例、DCIS 1例；広範な乳管内進展（EIC）(+) 7例、(-) 12例、不明 2例、であった。

2. HE レベルでの効果判定検討

切除後のホルマリン固定標本において HE レ

ベルでの腫瘍と周囲の非腫瘍組織を含む RFA 変性領域は、長径 1.7~6.6cm、平均 3.98 cm に及んだ。腫瘍の 100% に効果が見られた例は 21 例中 12 例 (57%)、腫瘍径 2.0cm 以下の 11 例中 9 例 (82%)、>2.0cm の 10 例中 3 例 (30%) と差が見られた。また 100% の効果と判断された例は EIC(-) の 12 例中 9 例 (75%) に見られたが、EIC(+) の 7 例では 1 例 (14%) のみしかなかった。RFA 効果が 100% に至らなかったのは 9 例で、腫瘍の中心部から外れた乳管内進展巣に変性が及ばないものが多かったが、焼灼域が腫瘍そのものの中心部を外れた場合や機器の不良の場合も含まれた。

NADH 染色を行った対象の凍結腫瘍標本の長径は 0.3~2.0cm であった。NADH diaphorase 活性が 100% 陰性となった例は 16 例 (76%) であり、HE での効果判定と NADH 染色での効果判定が一致した率は 81% (17/21) であった。

D. 考察

HE 標本に基づく組織学的効果判定には客観性や再現性などの問題点があるが、今回の検討では、組織学的効果判定の結果は NADH diaphorase 活性による viability 評価とよく一致しており、日常の効果判定に十分使えるものと思われた。一方、NADH 染色は手技が簡便で活性評価も容易なことからプロトコール研究レベルでは両方のデータを取得して、評価法の標準化、観察者間再現性の検討や日常診療に取り込むための環境調査などを進めていく必要があると考えられた。

HE, NADH 結果から見て、腫瘍径の大きい乳癌や EIC(+) の乳癌では焼灼が腫瘍全域にいきわたらない可能性が高いことが示された。今後の非切除の妥当性の検討においては、対象症例を注意深く選択することが重要であり、その際の基準として腫瘍径と乳管内進展様式についても考慮すべきと考えられた。

E. 結論

HE による RFA 効果判定は NADH 染色による

判定とよく相関した。今後のプロトコール研究ではか九的に HE 判定と NADH 染色の両者を測定し標準的な効果判定法確立のための検討を進めるべきと考える。

研究協力者：関邦彦部長 (JR 東京総合病院)

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Toi M, Tsuda H, et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat.* 110(3): 531-539, 2008.
2. Kurosumi M, Tsuda H, et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 134(6):715-722, 2008.
3. Tsuda H. Individualization of breast cancer based on histopathological features and molecular alterations. *Breast Cancer* 15:121-132, 2008.
4. Umemura S, Tsuda H, et al. What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? : A Japanese ring study in conjunction with the global standard. *Am J Clin Pathol.* 130(6):883-891, 2008.
5. 佐々木 由佳, 津田 均. 悪性度診断. 乳癌 I. 乳癌病理診断の実際-. 病理と臨床, 26(10):1047-1052, 2008.

2. 学会発表

1. Mukai H, Tsuda H, et al. Safety and efficacy trial of preoperative sequential chemo-radiation therapy for the surgery sparing treatment (SST) in early breast cancer (EBC): Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0306). 44th Annual Meeting of ASCO, Chicago, May 30-June 3, 2008. Proceedings 601 (page 31s).
2. 津田 均. 原发性乳腺癌侵袭性生物学行为的评价. 2008 天津国际乳腺癌个体化诊治病理与临床专题研讨会 (Tianjin International Breast Cancer Symposium: Individualized Clinical Pathological Evaluation and Treatment). 天津市, 2008 年 10 月 21 日~24 日. 抄録集 p13-20
3. 津田 均. 乳癌組織学的分類と Intrinsic subtype - 特に basal-like type の組織学的特徴

について、第 67 回日本癌学会学術総会 臓器
別シンポジウム 5、名古屋、2008 年 10 月 28
日、プログラム抄録集 p39.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価

研究分担者 岩本 恵理子
国立がんセンター中央病院 放射線診断部 医員

研究要旨

近年、マンモグラフィ検診などの普及に伴い早期乳癌の発見の機会が増えてきている。乳癌の局所療法として、従来の外科手術（切除）に替わる手技としてのラジオ波焼灼療法の手技の確立と安全性の評価を実施した。

A. 研究目的

マンモグラフィまたは超音波検査による検診の普及に伴い、早期乳癌の発見の機会が増えている。乳癌外科療法の縮小化に伴い手術方法も全乳房切除から乳房部分切除（いわゆる乳房温存療法）へと大きくシフトしてきている。乳房温存療法の際には、乳房MRIやCTなどによる詳細な腫瘍の拡がり診断の追加が重要となる。乳房温存療法には、比較的限局型の腫瘍がよい適応となるが、実際には20～30%の症例が切除断端陽性すなわち癌の取り残しの可能性が出て来る。乳房温存手術に替わるラジオ波焼灼療法の実用化を検討するにあたり、適応決定における画像診断介入の必要性和実際の手技の確立およびその安全性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

対象：適確条件としては、1) 組織学的に確認された乳癌 2) 単発で超音波検査上の長径が2cm以下 3) マンモグラフィ、超音波検査、MRI診断にて広範囲な病変の進展がない症例 4) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がなく主要臓器機能が保たれている 5) 本研究の参加に際して、文書による同意が得られていることである。

手技：

- 1) 全身麻酔下にて、全身麻酔にて手術室にて行う。
- 2) 対極板を両側大腿部に貼付。
- 3) 超音波エコー滅菌プローブにて病変の位置関係を把握し、病変の径を測定する。
- 4) 穿刺部位は乳輪部とし、メスにて皮切する。
- 5) 電極針をUS下にて病変に穿刺する。
- 6) 病変部位と体表に十分距離を保つために5%ブドウ糖液を注入する。
- 7) エコー画像上にて病変が凝固範囲内にあることを確認後、通電を開始する。5Wよりスタートし、1分後に10Wに、それ以降は10W/1分の割合で出力上昇を行う。ブレイクが入った時点を終了とし、組織温度を測定する。また、ブレイクが入らない場合は局所所見、超音波所見を参考にして終了し、温度を測定する。終了時組織温度が60℃以上を凝固完了の目安とする。
- 凝固完了後超音波画像にて病変および病変周囲の変化を確認する。
- 8) 電極針を抜去する。
- 9) 凝固中は病変部直上の熱傷防止の為表皮を冷却する。
- 10) ラジオ波熱凝固療法は約20分で終了する。
- 11) 終了後凝固範囲を含む乳房切除を行う。

評価項目：

- 1) 皮膚熱傷などの患者への有害事象の発生頻度
- 2) 安全なラジオ波焼灼療法の手技
- 3) 焼灼範囲からみた穿刺方法の適切性の評価
- 4) 病理組織診断結果からみた、手技施行前の適応決定に関する評価
- 5) 本来予定していた外科手術が安全に実施できたか。

(倫理面への配慮)

すべて実地臨床に供されている機材であり、最終的には標準的な外科治療が施行されることから、倫理面に問題は無いといえる。本研究では、個人情報には当該施設にて管理し、本人の意思により、参加への同意はいつでも撤回できるように配慮されている。

C. 研究結果

平成21年2月まで文書にて同意が得られた適格症例48例に乳癌手術前にラジオ波焼灼療法が実施された。

48例中2例は、機器の不具合にて十分に本手技が実施できなかったため、46例について評価を行なった。46例中3例に初期抵抗値が高く早々にブレイクしてしまい4~6回焼灼を試みた症例を認めた。これら3例中1例はRFA効果0%、その他80%、100%という結果となった。このような症例は他の症例と比較してB.M.Iが高いなど違いを認めず、ニードルを変える、対極板の位置を変えるなどして再度、焼灼を試みる必要があると考えた。

試験の評価項目の有害事象に関しては、

- 1) 皮膚熱傷は、腫瘍近傍の乳房および対極板を貼付した両側大腿部ともに認めなかった。

(0例)

- 2) 5%ブドウ糖液をラジオ波焼灼療法前にターゲットとする病変の皮膚側、背側(大胸筋側)に十分に注入し、手技を開始することに

より 周囲組織(皮膚および大胸筋)への組織障害を防ぐことが重要である。

ラジオ波焼灼療法中も 氷水にて直上の皮膚を十分に冷却することにより皮膚熱傷を防止することが可能である。

48例中3例に大胸筋の熱傷を認めたが、強い疼痛や感染などの有害事象は認めず通常の経過どおり退院された。

- 3) 比較的大きな腫瘍も対象とした初期の症例においては、ニードルがターゲットとする腫瘍の中心を捉えていないことによる不完全焼灼例も確認されたが、後期の症例においてはより小さな腫瘍を対象にしたにも関わらず大きくターゲットを外すことはなかった。

平成21年1月より東芝製超音波検査器 Aplio XGの4Dプローブも併用してよりの確に腫瘍を捉える事を試みている。

- 4) 2cm以下 限局型との適応にて本研究にエントリーされた症例中、超音波検査にて腫瘍径2cm以下の症例は、38例でこれに乳房MRIにて多発病変およびより広範囲の病変を除外すると32例が適格症例となった。症例の選別にあつたでは 触診のみでは不可で 超音波検査にMRIを加えた施術前診断が必須であった。

- 5) 今回の48症例はラジオ波焼灼療法後にすべて全乳房切除術が実施された。事前に予定していた術式を完遂し、合併症なく予定通りの入院期間にて退院された。

D. 考察

乳癌に対するラジオ波焼灼療法は、従来のマンモグラフィ、超音波検査に乳房MRIを追加することにより対象とする症例を適格に絞り込むことが出来る。穿刺は、美容上の観点から傍乳輪から超音波ガイド下に実施し、5%ブドウ糖液の注入や氷水による皮膚冷却により 合併症を防ぐことができる。

乳癌に対するラジオ波焼灼療法は今回の対象

となった2cm以下の腫瘍に対して十分に安全に施行できることが確認された。

E. 結論

乳癌に対するラジオ波焼灼療法の、適応決定における妥当性およびその手技の安全性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 菊山 みずほ, 岩本 恵理子, 他. 乳腺原発 basaloid carcinoma の一例. 第5回日本乳癌学会関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2008.
2. 木下 貴之, 岩本 恵理子, 他. 高度医療に係る早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. 第46回日本癌治療学会総会, パネルディスカッション, 名古屋市, 2008.
3. 吉田 美和, 岩本 恵理子, 他. BI-RAD-MRI を用いた非浸潤性乳管癌 (DCIS) の診断と治療戦略. 第108回日本外科学会定期学術集会, サージカルフォーラム, 長崎市, 2008.
4. 北條 隆, 岩本 恵理子, 他. 乳がんの家族歴を有する乳がん患者の臨床・病理学的検討と展望. 第108回日本外科学会定期学術集会, デジタルポスターセッション, 長崎市, 2008.
5. 岡田 菜緒, 岩本 恵理子, 他. DCIS に対する乳房温存療法の展望. 第108回日本外科学会定期学術集会, デジタルポスターセッション, 長崎市, 2008.
6. 明石 定子, 岩本 恵理子, 他. 画像所見から見た手術の個別化. 第16回日本乳癌学会学術総会, プレジデンシャルシンポジウム, 大阪市, 2008.
7. 木下 貴之, 岩本 恵理子, 他. 術前化学療法後乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検の現状と展望. 第16回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 大阪市, 2008.
8. 関 邦彦, 岩本 恵理子, 他. 術中ラジオ波熱焼灼凝固療法後切除検体の病理組織学的検討—適応症例について. 第16回日本乳癌学会

学術総会, 口演, 大阪市, 2008.

9. 田村 宣子, 岩本 恵理子, 他. 乳がん術前化学療法の新たなる予後予測因子の研究と今後の展望. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪市, 2008.
10. 中野 絵里子, 岩本 恵理子, 他. トリプルネガティブ乳癌と術前化学療法. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪市, 2008.
11. 岩本 恵理子, 木下 貴之, 他. 術前化学療法後の画像評価—MMG 上の石灰化について—. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪市, 2008.
12. 吉田 美和, 岩本 恵理子, 他. BI-RADS-MRI 診断を応用した非浸潤性乳管癌 (DCIS) の治療戦略. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪市, 2008.
13. 長尾 知哉, 岩本 恵理子, 他. 転移予測因子としてのリンフォシチングラフィ (LPG) における RI 値の検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪市, 2008.
14. 岡田 菜緒, 岩本 恵理子, 他. Metaplastic carcinoma の検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 大阪市, 2008.
15. Nagao T, Iwamoto E, et al. Radioisotope count in preoperative lymphoscintigraphy predicts lymph node metastasis in breast cancer patients. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Oral presentation, Sydney, Australia, 2008.
16. Nagao T, Iwamoto E, et al. RI count in Preoperative Lymphoscintigraphy is the Predictive Factor of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research. Poster Session, Okayama, Japan, 2008.
17. Yoshida M, Iwamoto E et al. Can MRI findings help to predict the presence of invasion and to make the strategy of applying SLN biopsy in Patients with DCIS on CNB? The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research. Poster Session, Okayama, Japan, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT.	Int J Clin Oncol	13(4)	314-319	2008
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Clinical efficacy of S-1 in pre-treated metastatic breast cancer patients.	Jpn J Clin Oncol	38(3)	172-175	2008
Uehara M, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer.	Int J Clin Oncol	13(5)	447-451	2008
Sugano K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Cross-sectional analysis of germline <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations in Japanese patients suspected of hereditary breast/ovarian cancer.	Cancer Science	99(10)	1967-1976	2008
吉田 亮介, 木下 貴之, 他	破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌の9例	日本臨床外科学会雑誌	69(7)	1615-1619	2008
枝園 忠彦, 木下 貴之, 他	原発性乳がんに対するPrimary systemic (PST) の適応—PST抵抗性乳がんを治療前に判定可能か?	乳癌の臨床	23(1)	49-53	2008
枝園 忠彦, 木下 貴之, 他	80歳以上の超高齢者乳癌の治療	乳癌の臨床	23(2)	118-122	2008
<u>Kinoshita T</u> .	Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer	14	10-15	2007
Tsakamoto S, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Brain metastases after achieving local pathological complete responses with neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer	14	420-424	2007
Kurebayashi J, <u>Kinoshita T</u> , et al.	The prevalence of intrinsic subtype and prognosis in breast cancer patients of different race.	The Breast	16	72-77	2007
Akashi TS, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathologic response after neoadjuvant endocrine therapy.	The Breast	16	482-488	2007

赤木 智徳, 木下 貴之.	Intracystic papillary carcinoma (ICPC)の診断と臨床的特徴－自験例14例からの検討－	乳癌の臨床	22	280-285	2007
Komoike Y, Kinoshita T, et al.	Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer.	Cancer	106	35-41	2006
Kinoshita T, Fukutomi T, et al.	Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy.	The American Journal of Surgery	191	225-229	2006
Yamaguchi J, Kinoshita T, et al.	A Case of mucinous carcinoma of the breast that demonstrated a good pathological response to neoadjuvant chemotherapy despite a poor clinical response.	Breast cancer	13	100-103	2006
木下 貴之.	術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検	乳癌の臨床	21	135-139	2006
Yonemori K, Kinoshita T, et al.	Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy.	Med Oncol			in press
Shien T, Kinoshita T, et al.	Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome.	Breast Cancer Res Treat			in press
Shimizu C, Kinoshita T, et al.	Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer.	Annals of Oncology			in press
Shien T, Kinoshita T, et al.	Usefulness of preoperative multidetector-row computed tomography in evaluating the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer			in press

Akashi-Tanaka S, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Whole-breast volume perfusion images using 256-row multislice computed tomography :visualization of lesions with ductal spread.	Breast Cancer			in press
Hojo T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Primary small cell carcinoma of the breast.	Breast cancer			in press
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Clinicopathological Features of Tumors as Predictors of the Efficacy of Primary Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer.	World Journal of Surgery			in press
Takabatake D, <u>Aogi K</u> , et al.	Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumors.	Breast Cancer	15	181-184	2008
末久 弘, <u>青儀 健二郎</u> , 他.	当科における進行・再発乳癌に対するVinorelbine有用性の検討	癌と化学療法	35(10)	1709-1712	2008
<u>青儀 健二郎</u> , 高嶋 成光.	乳癌手術の進歩-進行乳癌の手術. 特集: 知っておきたい乳癌治療の進歩	外科治療	98(6)	888-893	2008
Saeki T, <u>Aogi K</u> , et al.	Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with advanced or recurrent breast cancer.	Journal of clinical oncology	25(4)	411-417	2007
Kurosumi M, <u>Yamamoto N</u> , et al.	Relationship between the signal ratios of HER-2/CEP17 and C-MYC/CEP17 and the pathological response of neoadjuvant therapy using docetaxel and trastuzumab in breast cancer.	Molecular medicine reports	1	71-75	2008
Suga T, <u>Yamamoto N</u> , et al.	Haplotype-based analysis of genes associated with risk of adverse skin reactions following radiotherapy in breast cancer patients.	Int J Rad Oncol Biol Phys	69(3)	685-693	2007
Saeki T, <u>Yamamoto N</u> , et al.	Dofequidar Fumarate(MS-209) in Combination with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil for Patients with Advanced or recurrent Breast Cancer.	JCO	25(4)	411-417	2007

山本 尚人, 他	術前化学療法の適応と限界	日本臨床	65(6)	500-506	2007
柏葉 匡寛, 山本 尚人, 他.	JBCRG03:Docetaxel75mg/m ² followed by FEC100mg/m ² による 術前化学療法—JBCRG01,02 からの review と breakthrough—	乳癌の臨床	22(5)	372-375	2007
Iwakawa M, Yamamoto N, et al.	Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients.	Breast Cancer	13(3)	300-307	2006
Kasagawa T, Yamamoto N, et al.	Two Cases of Adenoid Cystic Carcinoma: Preoperative Cytological Findings were Useful in Determining Treatment Strategy.	Breast Cancer	13(1)	112-116	2006
Sato N, Yamamoto N, et al.	Combination docetaxel and trast uzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metas tatic breast cancer:a multicenter, phase-II study.	Breast Cancer	13(2)	166-171	2006
佐野 宗明, 山本 尚人, 他.	HER2過剰発現を呈する進行乳 癌に対するDocetaxlとTrastuzum ab併用による術前化学療法の検 討-JECBC02 Trial-.	癌と化学療法	33(10)	1411-1415	2006
Kimura M, Fujisawa T, et al.	Study of time-course changes in annual recurrence rates for breast cancer: data analysis of 2,209 patients for 10 years post -surgery.	Breast Cancer Res Treat	106(3)	407-11	2007
多根井 智紀, 増田 慎三.	乳頭分泌液中CEAにおけるイム ノクロマトグラフィー (ICGA) 法と酵素免疫測定(EIA)法の比 較検討	乳癌の臨床	23(2)	123-128	2008
増田 慎三.	Current Organ topics-乳癌-乳 がん治療における最近の進歩— 個別化治療への挑戦	癌と化学療法	34(12)	2228- 2235	2007
増田 慎三.	乳がん治療の現状と展望—個別 化治療をめざして—	総合臨床	56(11)	3103- 3105	2007

Tsuda H.	Individualization of breast cancer based on histopathological features and molecular alterations.	Breast Cancer	15	121-132	2008
Toi M, Tsuda H, et al.	Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival.	Breast Cancer Res Treat	110(3)	531-539	2008
Kurosumi M, Tsuda H, et al.	Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial.	J Cancer Res Clin Oncol	134(6)	715-722	2008
Umemura S, Tsuda H, et al.	What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? : A Japanese ring study in conjunction with the global standard.	Am J Clin Pathol	130(6)	883-891	2008
佐々木 由佳, 津田 均.	悪性度診断. 乳癌I. 乳腺病理診断の実際—	病理と臨床	26(10)	1047-1052	2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木下 貴之, 他	乳房の構造と機能, 乳がんの組織学的分類とその特徴, 手術療法,	藤原 康弘	がん看護実践シリーズ8 乳がん	メヂカルフレンド社	東京	2007	10-21, 92-109
青儀 健二郎	1. 乳がんの検査・診断方法とケア 2. 乳がんの初期治療とケア 3. 乳がん患者特有のケア 4. 再発・転移時の治療とケア	四国がんセンター	乳がん看護トータルケアガイド	株式会社照林社	東京	2008	24-39, 48-98, 152-155, 204-211
増田 慎三.	マンモグラフィ読影の基本—典型的所見を呈する症例による読影— 石灰化	遠藤 登喜子	マンモグラフィ画像読影ハンドブッカー 乳がん検診における読影技術の向上を目指して	永井書店	大阪	2008	81-116

増田 慎三.	8. 治療薬の種類と特徴 1) 抗癌剤	戸井雅和	インフォームドコンセントのための図説シリーズ乳癌薬物療法	医薬ジャーナル社	東京	2008	48-59
佐々木 由佳, 津田 均	総論17. 乳癌治療に対する病理学的効果判定	秋山 太, 土屋 眞一, 森谷 卓也.	乳腺病理カラーアトラス	文光堂	東京	2008	60-69
黒住 昌史, 津田 均, 他.	第2部第4章, 組織学的治療効果の判定基準	日本乳癌学会	臨床・病理乳癌取扱い規約第16版.	金原出版	東京	2008	75-78

ORIGINAL ARTICLE

Tadahiko Shien · Sadako Akashi-Tanaka · Miwa Yoshida
Takashi Hojo · Eriko Iwamoto · Kunihisa Miyakawa
Takayuki Kinoshita

Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT

Received: November 1, 2007 / Accepted: December 11, 2007

Abstract

Background. In recent years, the surgical management of patients with breast cancer has shifted to a locoregional approach, and evaluating the patient's axillary lymph node status is of the greatest importance in determining the appropriate treatment strategy. We evaluated on the efficacy of preoperative axillary staging using contrast-enhanced computed tomography (CE-CT).

Methods. Between 2000 and 2003, 235 patients with operable breast cancer who underwent CE-CT before surgery and 137 patients who received neoadjuvant chemotherapy (NAC) and underwent CE-CT before NAC and surgery were enrolled in this study. The axillary status was evaluated based on three criteria (short-axis diameter, shape, and enhancement type), and the diagnosis was correlated with the histopathological results.

Results. In patients who did not receive NAC, the size criterion of a short-axis diameter of more than 5 mm provided a sensitivity of 78%, a specificity of 75%, and an accuracy of 76% in predicting node-positive status. According to the size criterion of a short-axis diameter of more than 5 mm and the shape criterion of the absence of intranodal fat density, the specificity and accuracy were 90% and 81%, respectively, and according to the enhancement type criterion of early enhancement, the corresponding values were 89% and 78%. Evaluation was more difficult in patients

who received NAC and the sensitivity of the size-based criterion in the patients who received NAC was lower than in those who did not.

Conclusion. These findings suggest that CE-CT based on size criteria is useful for evaluating the preoperative axillary status of breast cancer patients, but that evaluation is more difficult and the sensitivity is reduced in patients who have received NAC.

Key words Breast · CT · Axillary status · Neoadjuvant · Chemotherapy

Introduction

There have been remarkable advances in the treatment of breast cancer in recent years. Diagnostic techniques and methods are improving and more and more new devices are being introduced. However, their usefulness has not been established, and it is necessary to develop more detailed and accurate diagnostic methods.

In the surgical management of patients with breast cancer, conservative treatment and sentinel lymph node biopsy (SLNB) are now widely employed. For these procedures, accurate preoperative evaluation of the lesion is required. In such preoperative evaluation, the extent of the main lesion should be assessed in order to determine the range of tumor excision; also, axillary lymph node metastases should be evaluated in order to perform an SLNB procedure safely. There have been many reports on the evaluation of tumor extent, and we have published several articles on the usefulness of mammary gland computed tomography (CT) in this regard.^{1–3} For the evaluation of axillary lymph node metastases, various approaches and examination techniques have been proposed to improve the diagnostic accuracy of ultrasound (US), CT, positron emission tomography (PET), and other diagnostic modalities.^{4–15} However, no definitive criteria have yet been established. Mammary gland CT can be performed with the patient in nearly the same position as that during surgery, and it is

T. Shien (✉) · S. Akashi-Tanaka · M. Yoshida · T. Hojo · E. Iwamoto · T. Kinoshita
Division of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

K. Miyakawa
Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹ Present address:

Department of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan
Tel. +81-86-235-7265; Fax +81-86-235-7268
e-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

beginning to attract attention as a modality that permits the extent of the primary lesion and axillary lymph node metastases to be evaluated simultaneously.

In chemotherapy, molecular-targeted therapeutic agents, including anthracyclines, taxanes, and trastuzumab (Herceptin; Roche, Nutley, NJ, USA) are now employed, and the antitumor effect of chemotherapy is increasing remarkably. Given this background, neoadjuvant chemotherapy (NAC) is now widely employed not only for locally advanced breast cancers but also for primary breast cancers, and excellent results have been reported.¹⁶⁻¹⁸ However, new problems have begun to emerge as NAC has become more common. Because NAC is highly effective, it is difficult to visualize the residual lesions after chemotherapy. Even more accurate evaluation is therefore needed to determine the excision range. We have previously reported the usefulness of CT in the visualization of residual lesions after NAC.¹³ In addition, several reports have suggested that the number of residual lymph node metastases after NAC is a strong prognostic factor.¹⁶⁻¹⁸ The evaluation of axillary lymph node metastases after NAC is therefore of great importance. Furthermore, identifying the presence or absence of axillary lymph node metastases before and after NAC may be very important in determining whether or not SLNB is indicated after NAC.

In this study, we evaluated the usefulness of multislice CT in the evaluation of axillary lymph node metastases in order to establish suitable criteria for evaluating axillary lymph node metastases using this modality. We also examined the effectiveness of NAC for axillary lymph node metastases, using multislice CT.

Patients and methods

Patients

This study group included 235 women with operable breast cancers measuring less than or more than 30 mm in diameter who refused NAC and 137 women who received NAC. NAC was indicated in patients with clinical stage II breast cancer with a tumor larger than 3 cm, or in patients with stage III breast cancer. All patients were treated at the National Cancer Center Hospital (NCCH), Tokyo, between January 2000 and December 2003. The patients were evaluated by contrast-enhanced (CE)-CT before surgery and before NAC.

The surgical method was mastectomy or breast-conserving surgery with axillary lymph node dissection. The NAC protocol consisted of four cycles of doxorubicin (50 mg/m²)/docetaxel (60 mg/m²) with a 21-day cycle length (AT protocol), or four cycles of doxorubicin (60 mg/m²)/cyclophosphamide (600 mg/m²) plus 12 weekly cycles of paclitaxel (80 mg/m²) (ACT protocol) followed by surgery. The initial pathologic confirmation of breast cancer was based on the findings of needle biopsy. All patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the institutional review board of the NCCH.

Imaging examinations

All CT examinations were performed with the patient in the prone position; from January to June 2000, a helical CT scanner (X-Vigor; Toshiba, Tokyo, Japan) was used, and from July 2000 onwards a multislice (four-row) CT scanner (Aquilion; Toshiba) was used. The first noncontrast-enhanced CT scan served as the baseline, with images acquired from the cranial end of the sternum to the inframammary fold. Subsequently, an enhanced zoomed scan was performed to visualize the entire breast. A 100-ml bolus of nonionic contrast material (300 mg I/ml of iohexol [Omnipaque¹ Daiichisankyo Pharmaceutical, Tokyo, Japan]) was injected intravenously at a rate of 3 ml/s, using an automated injector, via an antecubital vein on the side opposite the affected breast. Image acquisition was started at 40 s after the start of bolus injection of the contrast material. The reconstruction interval was 5 mm. Metastatic lymph nodes were evaluated based on the short-axis diameter, internal fat density indicating absence of a center image, and early strong enhancement, compared with the late phase of the axillary lymph node on CT images. Benign lymph node enlargement such as hyperplasia has internal fat at the normal hilum of the lymph node and does not show early strong enhancement. We evaluated the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy compared with pre-surgical lymph node status diagnosed by CT imaging, according to several criteria of pathological lymph node status after operation. Two authors (T. S. and K. M.) retrospectively interpreted the CT images together, and reached their conclusions by consensus.

Histopathological examinations

All nodes obtained by axillary dissection were cut into single sections and stained with hematoxylin-eosin (H&E) for analysis by breast pathologists. The pathological response of the primary tumors to NAC was classified according to the *General rules for clinical and pathological recording of breast cancer* of the Japanese Breast Cancer Society (JBCS).¹⁹ In grade 0 tumors, no response was observed; in grade 1a tumors, degenerative changes or severe degenerative changes were observed in fewer than one-third of the cancerous cells; in grade 1b tumors, severe degenerative changes were observed in one-third to two-thirds of the cancerous cells; in grade 2 tumors, degeneration was observed in more than two-thirds of the cancerous cells; and in grade 3 tumors, a complete response was observed, with no cancerous cells remaining.

Results

Patient characteristics

Table 1 shows the clinicopathological features of the 235 patients who did not receive NAC (without NAC) and the

Table 1. Clinicopathologic features

Variable	Without NAC (<i>n</i> = 235) Data	NAC (<i>n</i> = 137) Data
Age, years, median (range)	51 (22–83)	51 (26–68)
Primary tumor size, mm, median (range)	21 (2–110)	40 (15–80)
T1a	3 (1%)	
T1b	8 (3%)	
T1c	88 (37%)	3 (2%)
T2	105 (45%)	89 (65%)
T3 and T4	31 (13%)	45 (33%)
Histology		
Invasive ductal carcinoma	218 (93%)	128 (93%)
Invasive lobular carcinoma	14 (6%)	6 (4%)
Mucinous carcinoma	1 (0.4%)	3 (2%)
Undifferentiated adenocarcinoma	2 (1%)	
Pathological lymph node status		
Negative	142 (60%)	55 (40%)
Positive	93 (40%)	82 (60%)
Pathological response to NAC		
Grade 0		1 (0.7%)
Grade 1a		66 (48%)
Grade 1b		27 (20%)
Grade 2		32 (23%)
Grade 3		9 (7%)

Table 2. Results for CT imaging of axillary lymph nodes in patients without NAC, obtained using each diagnostic criterion

Parameter	Short-axis diameter of LN		Short-axis diameter >5 mm and	
	>5 mm	>7 mm	Early enhancement	Without absence of center image
Sensitivity	78%	35%	62%	67%
Specificity	75%	94%	89%	90%
PPV	67%	80%	78%	81%
NPV	84%	69%	78%	82%
Accuracy	76%	71%	78%	81%

LN, lymph node; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

137 patients who received NAC (NAC). The size of the primary tumor was measured on the pretreatment CT images. In the patients without NAC, the median age was 51 years (range, 22–83 years). The median tumor size was 21 mm (range, 2–110 mm). In the 2 patients with undifferentiated adenocarcinomas, 1 had a matrix-producing carcinoma and 1 had stromal sarcoma. Ninety-three patients (40%) had node-positive pathology.

In the NAC patients, the median age was 51 years (range, 26–68 years). The median tumor size was 40 mm (range, 15–80 mm). Of these patients, 128 were histologically diagnosed as having invasive ductal carcinoma. Invasive lobular carcinomas and mucinous carcinomas were found in 6 and 3 patients, respectively. Eighty-two patients were node-positive after operations (60%) and there was a pathological response of the primary tumor according to the JBCC classification (Table 1).

Evaluation of axillary status in patients who did not receive NAC

Pathologically, 93 patients (40%) were diagnosed as node-positive and 142 (60%) as node-negative, based on the cri-

terion that an axillary lymph node greater than 5 mm in short-axis diameter on the CT images was node-positive; the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were 78%, 75%, 67%, and 84%, respectively (Table 2). Based on the criterion that a node greater than 7 mm in short-axis diameter was node-positive, the specificity and PPV increased while the sensitivity and accuracy decreased. When the other CT criteria were used in addition, the diagnostic accuracy was higher than that obtained using the size criteria alone. When the lymph nodes greater than 5 mm in short-axis diameter with early enhancement and those without the absence of a center image (absence of a center image means that the lymph node contains fatty tissue) were diagnosed as node-positive, the accuracy rates were 78% and 81% and false negative rates were 22% and 18%. In patients with false-negative results using the 5-mm criterion, the number of metastases was one to three nodes (78%) and in those with false-negative results using the 7-mm criterion, the number of metastases was more than four nodes (22%).

Evaluation of axillary status in patients who received NAC

Of the 137 patients who received NAC before surgery, lymph node metastases were confirmed by postoperative pathological examination in 82 (60%). The clinical stage of the patients with NAC was relatively advanced. Therefore, the pathological lymph node status was worse than that in patients without NAC. Based on the criterion that a lymph node greater than 5 mm in short-axis diameter on preoperative CT images was node-positive, the sensitivity, specificity, NPV, PPV, and accuracy were 60%, 95%, 61%, 94%, and 74%, respectively. Based on the criterion that a lymph node greater than 7 mm in short-axis diameter was node-positive, the specificity and PPV were both 100%, while the sensitivity, NPV, and accuracy were 20%, 55%, and 52%, respectively—values that were significantly lower than the values obtained using the 5-mm criterion (Table 3).

On CT imaging before NAC, a lymph node enlarged to greater than 5 mm in short-axis diameter and diagnosed as node-positive was observed in 120 patients (88%), but on comparison with preoperative CT imaging, it was found that the lymph node had become smaller after NAC in 113 (94%) of these 120 patients (Table 4). On the postoperative pathological examination, lymph node metastasis was confirmed in 82 patients. If it is assumed that the diagnosis in all 120 patients who were determined to be node-positive before NAC was correct, the pathological complete response (pCR) rate for NAC in axillary lymph node metastases can be considered to be 32%.

Table 3. Results for CT imaging of axillary LN in patients with NAC

Parameter	Short-axis diameter of LN	
	>5 mm	>7 mm
Sensitivity	60%	20%
Specificity	95%	100%
PPV	94%	100%
NPV	61%	55%
Accuracy	74%	52%

LN, lymph node; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Table 4. Efficacy of NAC for axillary LN metastases ($n = 137$)

Variable	Data
No. of patients with axillary lymph node metastases before NAC ^a	120 (88%)
No. of patients with residual axillary lymph node metastases after NAC ^b	82 (60%)
Size change of axillary lymph nodes after NAC in the patients with lymph node metastases before NAC ($n = 120$)	
Smaller	113 (94%)
Same	5 (4%)
Larger	2 (2%)

^aShort-axis diameter >5 mm on CT images before NAC

^bPathologically proven metastases after axillary lymph node dissection

Discussion

In a number of studies, authors have described the usefulness of preoperative diagnostic imaging of the axillary lymph nodes in patients with breast cancer and have discussed the diagnostic criteria,^{4,15} but none of these studies can be considered to be definitive. We conducted a study of the diagnosis of axillary lymph node metastases, using mammary gland CT to evaluate the extent of primary breast cancer. Unlike other modalities, mammary gland CT can be performed with the patient in almost the same position as that during surgery, and it is therefore possible to perform lymph node evaluation under the same imaging conditions as those used to evaluate the extent of the primary lesion. In most of the previous reports, the lymph nodes were evaluated in terms of their size and shape.⁷⁻¹¹ However, the assessment of node shape is prone to error, and this method is too complicated for routine use. In the present study, we selected size, which is relatively easy to assess, and we also added evaluation of the contrast enhancement effect to investigate the accuracy of the evaluation of metastases. When a lymph node greater than 5 mm in short-axis diameter was considered to be node-positive, the sensitivity, specificity, and accuracy were 78%, 75%, and 76%, respectively. These values are slightly lower than those in previous reports. This is mainly because, in our study, the subjects were limited to patients in whom no lymph nodes were found by palpation and in whom the size of the primary breast cancer was determined to be 3 cm or less by palpation. The clinical stage of the patients without NAC was a relatively early stage. The patients with advanced breast cancer received NAC. If palpably enlarged lymph nodes were to be included in the evaluation, the sensitivity would theoretically increase and the diagnostic accuracy would undoubtedly be improved. With regard to the lymph node size cutoff value, many recent reports have used a lymph node short-axis diameter of 5 mm as the criterion for determining it to be node-positive.^{4,11} However, the number of patients in these reports was small, and detailed studies of lymph node size were not performed. In many reports on the diagnosis of mediastinal lymph node metastases, a short-axis diameter of 1 cm was used as the criterion for determining a lymph node to be node-positive, and the accuracy was reported to be 78% to 85%.^{20,22} In the present study, in the patients without NAC, when it was assumed

that a lymph node greater than 7 mm in short-axis diameter was node-positive, the sensitivity, specificity, and accuracy were 35%, 94%, and 71%, respectively. The specificity was increased to nearly 100%, but the sensitivity and accuracy were decreased compared with values for the 5-mm criterion. This result indicates that a short-axis diameter of 7 mm is not a suitable cutoff value for preoperative examination. If a short-axis diameter of greater than 3 mm is used as the criterion, visual measurement is quite difficult and the measurement may have a large degree of error. Considering the fact that a slice width of 5 mm is generally employed in CT examinations, the use of 3 mm as the criterion is not practical. Based on these results, we decided that lymph nodes with a short-axis diameter of greater than 5 mm should be considered to be node-positive.

In order to improve accuracy, we included early enhancement and the absence of fat within the lymph node, which are characteristics of lymph node metastases, in the evaluation criteria. Most previous reports also included the characteristics of the lymph node and the contrast-enhancement effect in their diagnostic criteria, in addition to node size, in order to improve diagnostic accuracy. In the present study, when a lymph node with a short-axis diameter of greater than 5 mm and with the absence of internal fat was considered to be node-positive, the diagnostic accuracy was 81%. When a lymph node with a short-axis diameter of greater than 5 mm and with early enhancement was considered to be node-positive, the accuracy was 78%. The results were improved slightly by the addition of extra criteria.

Many studies are currently under way on the preoperative evaluation of lymph node metastases in patients who have received NAC. It is much more difficult to evaluate the axillary lymph nodes in patients who have received NAC than in those who have not.^{2,3} In our examinations for the preoperative evaluation of lymph node metastases in patients who had received NAC, the sensitivity, specificity, and accuracy were 60%, 95%, and 74%, respectively, when a node greater than 5 mm in short-axis diameter was considered to be node-positive. When a node greater than 7 mm in short-axis diameter was considered to be node-positive, the corresponding values were 20%, 100%, and 52%, respectively. In the patients who had received NAC, the size of the metastatic lymph nodes was reduced due to the administration of anticancer agents. However, even when a lymph node becomes smaller, it may still contain malignant cells. We decided that this was the reason that the sensitivity was reduced in the patients with NAC compared with that in the patients without NAC. On the other hand, the number of reactively enlarged lymph nodes after NAC was smaller than that before NAC, and this is the reason that the specificity was higher when lymph nodes were evaluated by size alone. In the present study, based on the criterion of a short-axis diameter greater than 7 mm, the specificity was 100%; however, when the criterion of a short-axis diameter greater than 5 mm was used, the accuracy was higher than that for the 7-mm criterion.

SLNB is starting to be widely employed. Candidates for an SLNB procedure are said to be patients in whom no

metastatic axillary lymph nodes are found on preoperative examination. It is therefore necessary, during the preoperative examination of patients who may be candidates for SLNB, to correctly identify patients with nodal metastases and exclude them as SLNB candidates. When SLNB is being considered, methods that can provide high specificity and PPV, rather than high accuracy or sensitivity, are more useful for the preoperative diagnosis of axillary lymph node metastases. CT studies can be very useful in this regard. As for SLNB after NAC, however, it is difficult to apply the primary theory of SLNB even if the specificity and PPV are 100% in a CT study, because pathological diagnosis is difficult and the effects of NAC appear to be relatively non-uniform. In our study, in the patients who did not receive NAC and who showed false-negative findings, the number of pathological lymph node metastases was low, and we need to diagnose these metastases in patients who are to have SLNB. Although the lymph node size had become small in the patients with NAC, malignant tumor cells existed sparsely in these lymph nodes. These findings indicate that SLNB after NAC is very difficult. Further investigations are required.²³⁻²⁶

We conducted this study to determine suitable criteria for the diagnosis of axillary lymph node metastases, in terms of node size, using mammary CT, the objective being to have criteria that are easy to understand and can be employed at any institution. Our results suggest that the most suitable criterion is to consider an axillary lymph node to be node-positive if it is greater than 5 mm in short-axis diameter, and the accuracy of this criterion was found to be favorable. More accurate diagnosis was possible by adding evaluation of the absence or presence of internal fat and the contrast enhancement effect in each patient. It was also found that the evaluation of axillary lymph node metastases was more difficult after NAC, and further advances in imaging and diagnostic methods will be necessary for evaluation in these patients. At the present time, it is recommended that comprehensive evaluation be performed using a combination of mammary CT and another modality. The results of this study have shown that mammary CT, as employed to diagnose the extent of the primary lesion, is also useful for the preoperative evaluation of axillary lymph node metastases.

References

1. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, et al. (2004) The use of contrast-enhanced computed tomography before neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast-conserving surgery. *Ann Surg* 239:238-243
2. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, et al. (1998) Diagnostic value of contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 49:79-86
3. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Watanabe T, et al. (2001) Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 96:66-73
4. Okuyama N, Murakuni H, Ogata H (2004) The use of Doppler ultrasound in evaluation of breast cancer metastasis to axillary lymph nodes. *Oncol Rep* 11:389-393