

AntonioBreast Cancer Symposium. 2009. 12. 10, San Antonio, USA.

2. 元村和由、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生. 乳癌に対する捺印細胞診の術中センチネルリンパ節転移診断における有用性. 第 108 回日本外科学会総会(長崎)2008. 5. 15-17
3. 元村和由、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、井上正宏、長江英夫、長野勇. 磁性体ナノ粒子を用いた乳癌に対する新しい温熱療法の開発. 第 46 回日本癌治療学会総会(名古屋)2008. 10. 30-11. 1
4. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Inoue M, Nagae H, Nagano I. Novel thermal tumor ablation for breast cancer in mice using magnetic nanoparticles. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium(San Antonio, USA) 2008. 12. 10-14

#### 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

##### 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
Seigo Nakamura	Current Status of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer in Japan	Toi M, Winter P	Local and systemic management of primary Breast Cancer	京都大学学術出版会	京都	2010	54-60
森恵美子 重松英朗 大野真司	術前後化学療法の考え方	戸井雅和	みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大坂	2009	646-653
重松英朗 中村吉昭 大野真司	ホルモン感受性乳癌に対する治療	稲治英生	乳癌テーラーメイド治療の理論と実践	金原出版	東京	2009	103-111

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 研究成果の刊行物・別刷

1. センチネルリンパ節生検に対する  
多施設共同臨床確認試験における  
安全性と同等率に関する報告
2. センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート調査  
結果報告と今後の展望  
-臨床確認試験から保険適応承認に向けて-
3. Current status of Sentinel Lymph Node Biopsy for  
Breast Cancer in Japan  
(Local and systemic management of primar Breast Cancer より引用)

■ 調査報告 ■

センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認  
試験における安全性と同等率に関する報告

中村清吾 津川浩一郎 岩田広治 大野真司  
秋山 太 元村和由 徳田安春 芳賀駿介

乳癌の臨床 第24巻 第2号 (2009)  
*Jpn J Breast Cancer* Vol.24 No.2 2009

篠原出版新社

## センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験における安全性と同定率に関する報告

中村 清吾\*<sup>1,8</sup> 津川 浩一郎\*<sup>1</sup> 岩田 広治\*<sup>2</sup> 大野 真司\*<sup>3</sup>  
秋山 太\*<sup>4</sup> 元村 和由\*<sup>5</sup> 徳田 安春\*<sup>6</sup> 芳賀 駿介\*<sup>7,9</sup>

**A Multicenter-based Phase II Study on the Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy for Primary Breast Cancer without Clinical Axillary Lymph Node Metastases : Nakamura S\*<sup>1</sup>, Tsugawa K\*<sup>1</sup>, Iwata H\*<sup>2</sup>, Ohno S\*<sup>3</sup>, Akiyama F\*<sup>4</sup>, Motomura K\*<sup>5</sup>, Tokuda Y\*<sup>6</sup> and Haga S\*<sup>7</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Breast Surgical Oncology, Breast Center, St.Luke's International Hospital, \*<sup>2</sup>Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center, \*<sup>3</sup>Department of Breast Surgery, National Kyushu Cancer Center, \*<sup>4</sup>Pathology Department, The Cancer Institute Hospital of JFCR, \*<sup>5</sup>Department of Breast Endocrine Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardio Vascular Diseases, \*<sup>6</sup>Center of Clinical Epidemiology, St.Luke's Life Science Center, \*<sup>7</sup>Department of Breast Surgical Oncology, Nippon Medical School Hospital )**

Recently, sentinel lymph node biopsy (SNB) has become a standard procedure in early breast cancer treatment worldwide, with the same trend in Japan. However, Tc99m-thin colloid, Tc99m-Stannous phytate, Indocyanine green (ICG), and Indigocarmine, which are commonly used as tracers in Japan, are not covered by health insurance in the country. Therefore, a large cohort study was conducted to confirm the identification rate and safety of SNB using these drugs. Among cases registered from Mar. 2008 to Nov. 2008, the identification rate using both RI and dye was 98.6%, compared with 97.10% employing the single dye method. There were cases of Grade I (0.06%) adverse events, but no grade III & IV events. Therefore, SNB using the above 4 drugs was safely performed, and the identification rate was preferable for screening. Several controversial issues regarding SNB will also be investigated in a future study.

**Key words :** Sentinel lymph node biopsy, Identification rate, Safety

*Jpn J Breast Cancer* 24(2) : 271~277, 2009

### はじめに

センチネルリンパ節 (SLN) は、癌の領域リンパ節の中で転移が最初に起こるリンパ節であるとされ、同リンパ節に転移がなければ、理論的に

は、周囲のリンパ節に転移を起こしていないものとみなして、不要な腋窩リンパ節郭清を防ぐ目的で考案された手技である<sup>1-8)</sup>。

近年、センチネルリンパ節生検は、腋窩リンパ節郭清に代わり正確な進行度診断をもたらす手術手技として急速に普及し、世界的にも標準治療として確実に定着してきている<sup>9,10)</sup>。

しかし、わが国ではいまだ保険適応が得られず、平成20年3月までは、「先進医療 (評価療養)」として行われてきた。さらに、同年4月からは、高度医療評価制度の中に組み込まれ、「多施設共同臨床確認試験」として、新たに日本乳癌学会認定施設の中から参加希望施設を募り実施された。本試験は、センチネルリンパ節生検の安全性、同定

\*1 聖路加国際病院プレストセンター乳腺外科

\*2 愛知県がんセンター中央病院乳腺科

\*3 国立九州がんセンター乳腺科

\*4 癌研究会癌研究所病理部

\*5 大阪府立病院機構大阪府立成人病センター乳腺・内分  
泌外科

\*6 聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター

\*7 日本医科大学乳腺外科

\*8 日本乳癌学会保険診療委員会委員長

\*9 日本乳癌学会保険診療委員会前委員長

表1 参加登録64施設

関西労災病院	八尾市立病院	近畿大学医学部附属病院
北九州市立医療センター	及川病院	国立病院機構 九州がんセンター
国立がんセンター中央病院	神奈川県立がんセンター	聖路加国際病院
東邦大学医療センター大森病院	大阪府立成人病センター	大阪赤十字病院
筑波メディカルセンター病院	東邦大学医療センター佐倉病院	東邦大学医療センター大橋病院
愛知県がんセンター中央病院	京都府立医科大学附属病院	よこはま乳腺と胃腸の病院
都立駒込病院	隈 病院	平塚共済病院
名古屋大学医学部附属病院	兵庫医科大学病院	福井赤十字病院
総合上飯田第一病院	東京女子医科大学病院	九州大学病院
さいたま赤十字病院	自治医科大学附属病院	日本医科大学付属病院
星総合病院	大分大学医学部附属病院	熊本市立熊本市市民病院
新潟県立がんセンター新潟病院	聖マリアンナ医科大学病院	川崎医科大学附属病院
信州大学医学部附属病院	北海道大学病院	トヨタ記念病院
岡山大学病院	朝日大学歯学部附属村上記念病院	大阪厚生年金病院
帝京大学医学部附属病院	名古屋市立大学病院	丸茂病院
新潟大学医歯学総合病院	日本赤十字社長崎原爆病院	大阪労災病院
社会保険久留米第一病院	横浜旭中央総合病院	金沢大学医学部附属病院
熊本大学医学部附属病院	順天堂大学順天堂浦安病院	山口県立総合医療センター
九州中央病院	兵庫県立加古川病院	長野赤十字病院
博愛会相良病院	大阪市立大学医学部附属病院	国立がんセンター東病院
旭川医科大学病院	埼玉医科大学病院	九州医療センター
	(埼玉医科大学国際医療センター)	名古屋第二赤十字病院

2008年11月末現在

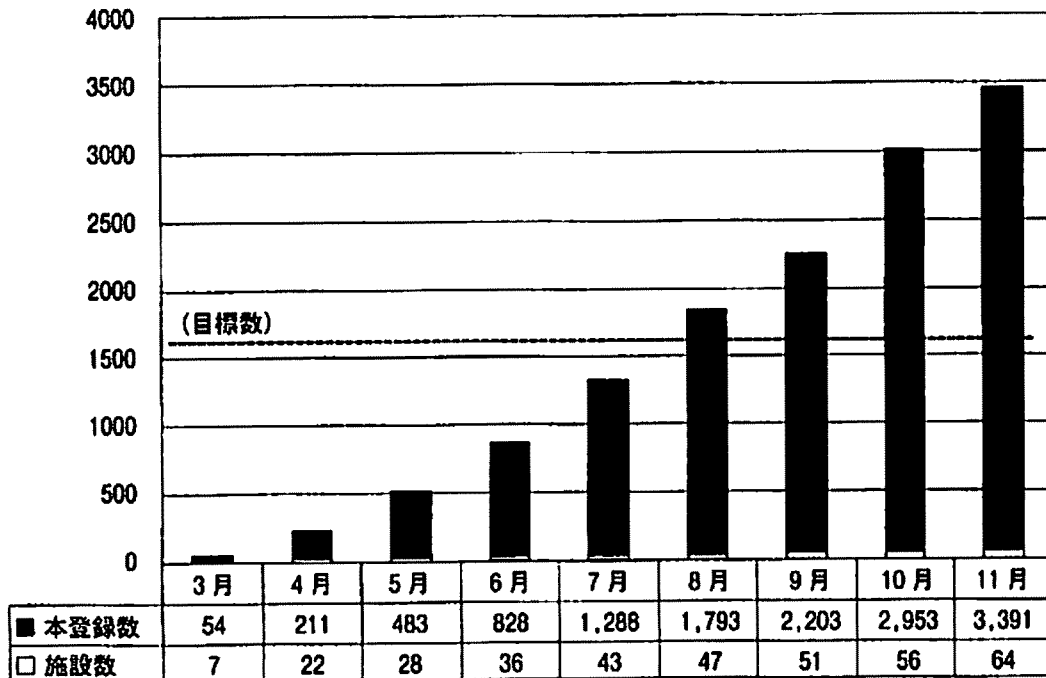


図1 参加施設数および本登録数の推移

には合わせて1,600例の症例集積を予定し、症例集積期間は2年間とした。

### 3. 結果

登録数は2008年11月末時点で当初の目標症例数

である1,600例を超え、64施設、3,408例のデータが集積された(表1, 図1)。

2008年11月末までに仮登録が行われたのが3,408例、中止・延期になった31例を除いた、両側施行例が53例認められ、安全性解析は3,324例

ンジコカルミン単独96.5% (498/516), ICG 単独99.6% (222/223), RI の種類別では, 色素・スズコロイド併用98.7% (157/159), スズコロイド単独100.0% (8/8), 色素・フチン酸併用97.6% (1849/1894), フチン酸単独98.6% (358/363) であった。色素およびアイソトープの種類別でもそれぞれ92.6%以上, 97.7%以上の高い成功率であった。SLN 摘出個数は色素法単独が他の2法より有意に多かったものの1個以内の差であった。

迅速病理診断は84.6%で実施され, 多くが入院時, 乳房手術と同時に施行された。方法は組織診/HE が78.5%を占め, 迅速診断の結果83.1%で転移がなく, 82.1%で同日の腋窩リンパ節郭清が省略された。

副作用は調査対象3,324例において, 色素注入による Grade III, IV の重篤な副作用は, 全く認められず, Grade I に相当する一過性の皮疹を2例 (0.06%) 認めるのみであった。RI 法による副作用は, 全く認められなかった。

また, 施設別にみた生検手技, 薬剤の種類, 投与方法を表2にまとめた。

色素の投与量は, 5 ml を採用していた施設が最も多かった。施設毎の RI の標準的な投与量は, 80%の施設で111MBq 以下であった。

#### 4. 考 察

本試験は, 世界的に早期乳癌の標準治療に組み込まれているセンチネルリンパ節生検について, わが国で使用されている薬剤の効果 (同定率) と安全性の同等性を確認するために計画されたものである。今回の研究の立案に先立ち, センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート報告を日本乳癌学会保険診療委員会として行った。日本乳癌学会認定施設を対象とし, 174施設 (63%) から回答があった。その結果, センチネルリンパ節生検の実施施設は152施設 (87%) であった。実施していない施設でも, 16施設 (76%) が保険適応実現となれば, すぐにでも実施したいとしていた。このことから世界的に標準療法として認知されている本方法が, すでにわが国でも導入されつつあり, 患者の QOL を鑑みても保険適応を実現し, さらなる普及および安定した実施を維持する

必要があると考えられた。しかし, わが国で実施されている本方法で用いられている色素, RI は, 適応外使用であったり, あるいは未承認薬のため, 改めて効果 (同定率) と安全性について, 先進医療に引き続き, 臨床確認試験を行うに至った。

その結果は, わが国においてセンチネルリンパ節生検で用いられている色素と RI の効果 (同定率) と安全性は, 欧米で標準的に用いられている検査手技<sup>4-6)</sup> と同等以上の結果であった。したがって, 今後は, 本結果をもって保険取載を求めていく予定である。さらに, 本試験のデータベースを用いてセンチネルリンパ節生検においてまだ議論の多い, DCIS (非浸潤性乳管癌) 症例に対する適応<sup>20-30)</sup>, 術前化学療法後症例に対する施行<sup>31-39)</sup>, micrometastasis に対する対応<sup>28)</sup> などについても検討する予定である。

#### 文 献

- 1) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al : The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 339 : 941-946, 1998
- 2) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al : Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15 : 2345-2350, 1997
- 3) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al : Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276 : 1818-1822, 1996
- 4) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al : Learning sentinel node biopsy : results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 126 : 714-720, 1999
- 5) Cody HS 3<sup>rd</sup>, Fey J, Akhurst T, et al : Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer : univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 8 : 13-19, 2001
- 6) McMaster KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al : Sentinel lymph node biopsy for breast cancer : a suitable alternative to routine axillary dissection multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18 : 2560-2566, 2000
- 7) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al : Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer : results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91 (4) : 368-373, 1999
- 8) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, et al : Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-results of the

- 3) Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al : Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 23 (12) : 2694-2702, 2005
  - 34) Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, et al : Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy : effect of clinical node status at presentation. *J AM Coll Surg* 199 (6) : 856-862, 2004
  - 35) Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, et al : Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer : findings from the Austrian sentinel node study group. *Ann Surg Oncol* 2006 (Epub ahead of print)
  - 36) Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, et al : Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 191 (2) : 225-229, 2006
  - 37) Newman EA, Sabel MS, Nees AV, et al : Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 14 (10) : 2946-2952, 2007
  - 38) Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al : Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 15 : 1316-1321, 2008
  - 39) Xing Y, Foy M, Cox DD, et al : Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 93 (5) : 539-546, 2006
-

# センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート調査 結果報告と今後の展望

## —臨床確認試験から保険適応承認に向けて—

津川 浩一郎\*<sup>1</sup> 中村 清吾\*<sup>1</sup>

**The Results of a Questionnaire Survey on Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Patients in Japan : Tsugawa K\*<sup>1</sup> and Nakamura S\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Breast Surgical Oncology, Breast Center, St. Luke's International Hospital)**

Recently, sentinel lymph node biopsy has been accepted throughout Japan. However, this procedure has yet to be approved under Government Health Insurance. We performed a nationwide questionnaire survey on sentinel node biopsy. It showed that sentinel node biopsy was performed in 87.9% of institutions and for 52.6% of patients in 2005. The most common procedure for the identification of sentinel lymph node presence is the dye-guided method alone (45.8%), followed by the combined (dye and RI-guided) method (40.5%), and the RI-guided method alone (5.2%). Sentinel lymph node biopsy has become a standard technique for early breast cancer patients in Japan. Approval of this procedure under Government Health Insurance is expected soon.

**Key words :** Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Questionnaire survey

*Jpn J Breast Cancer* 24(2) : 265~270, 2009

### はじめに

センチネルリンパ節生検は、腋窩リンパ節郭清にかわり正確な進行度診断をもたらす手術手技として急速に普及し、われわれの日常診療の中に確実に定着してきている。しかしわが国ではいまだ保険適応が得られず、先進医療、研究医療などとして施行されているのが現状である。今回、日本乳癌学会保険診療委員会としてセンチネルリンパ節生検の保険適応に向けて大規模アンケート調査を実施した。その結果を報告し、わが国における現状について考察する。さらに今春から開始された臨床確認試験に関して紹介し、今後の展望について言及したい。

### 1. 対象と方法

調査は表1に示した調査用紙を各施設に郵送し、

回収されたものを集計した。調査実施期間は2006年8月から9月までの1カ月間で、調査対象期間は2005年1月から12月までの1年間とした。調査に協力いただいた施設は表2に示す174施設である。調査用紙は日本乳癌学会認定施設274施設に郵送し174施設(回収率63%)より回答を得た。

### 2. 結果

#### 1) センチネルリンパ節生検施行動向

「行っている」と答えた施設が153施設(87.9%)、「行っていない」と答えた施設は21施設(12.1%)であった。また、行っていないという施設でも、16施設(76.2%)が「今後行いたい」と回答していた。

#### 2) 2005年1月から12月までの1年間におけるセンチネルリンパ節生検の実施件数

センチネルリンパ節生検は総乳癌手術件数21,432件に対し、11,306件(52.6%)で行われていた。

#### 3) 腋窩リンパ節郭清省略の有無

\*<sup>1</sup> 聖路加国際病院プレストセンター乳腺外科





表2 アンケート回答施設 (174施設)

JA 尾道総合病院	国立病院機構千葉医療センター	栃木県立がんセンター
NTT 西日本大病院	国立病院機構横浜医療センター	独協医科大学
愛知医科大学	(財)結核予防会 榎十字病院	鳥取赤十字病院
愛知県がんセンター中央病院	さい医院	豊川市民病院
あきた乳腺クリニック	埼玉県立がんセンター	都立駒込病院
足利赤十字病院	埼玉社会保険病院	都立府中病院
飯田市立病院	さいたま赤十字病院	都立墨東病院
石切生喜病院	(財)田附興風会医学研究所北野病院	長崎大学医学部歯学部附属病院
茨城西南医療センター病院	酒田市立酒田病院	長野松代総合病院
医療法人にゅうわ会 及川病院	佐久総合病院	名古屋市立大学病院
大久保病院	札幌医科大学	名古屋大学医学部附属病院
大阪医科大学	札幌ことに乳腺クリニック	新潟県立がんセンター
大阪警察病院	札幌乳腺外科クリニック	(国)西群馬病院
大阪市立総合医療センター	滋賀医科大学	西神戸医療センター
大阪市立大学医学部附属病院	慈恵医科大学 乳腺内分泌外科	西赤長崎原爆病院
大阪赤十字病院	四国がんセンター	日本大学医学部附属板橋病院
大阪大学	静岡市立清水病院	乳腺クリニック児玉外科
大阪府立急性期・総合医療センター	自治医科大学	沼津市立病院
大阪府立成人病センター	渋川総合病院	博愛会相良病院
大阪労災病院	島根大学医学部附属病院	八王子医療センター
大崎市民病院	社会保険久留米第一病院	浜松赤十字病院
大船中央病院	順天堂大学浦安病院	原町赤十字病院
おおもと病院	昭和大学病院	比叡病院
岡山赤十字病院	市立貝塚病院	比企病院
岡山大学	市立堺病院	兵庫県立加古川病院
鹿児島大学病院	市立豊中病院	兵庫県立成人病センター
加藤乳腺クリニック	信州大学医学部附属病院	弘前市立病院
神奈川県立がんセンター	新八柱台病院	広島市立安佐市民病院
金沢大学附属病院	済生会富田林病院	広島市立広島市民病院
蒲郡市民病院	済生会富山病院	福井県済生会病院
川口市立医療センター	聖マリアンナ医科大学 乳腺外科	福岡大学病院
川崎医科大学附属病院	聖マリアンナ医科大学 一般外科	福岡和白病院
癌研究会有明病院	聖隷浜松病院	福島県立医科大学附属病院
関西医科大学附属枚方病院	聖路加国際病院	藤田保健衛生大学病院
関西大学附属男山病院	仙台市立病院	船橋市立医療センター
関西労災病院	仙台乳腺クリニック	プレストピアなんば病院
北九州市立医療センター	総合上飯田第一病院	北信総合病院
北里研究所病院	立川中央病院	星総合病院
北福島医療センター	千曲中央病院	北海道大学
九州がんセンター	千鳥橋病院	舞鶴赤十字病院
九州大学病院	千葉県がんセンター	丸茂病院
九州中央病院	千葉労災病院	三重大学附属病院
京都大学医学部附属病院	岐北厚生病院	三井記念病院
杏林会 今井病院	中日病院	水戸赤十字病院
熊本市市民病院	筑波大学附属病院	箕面市立病院
熊本大学医学部附属病院	筑波メディカルセンター病院	八尾市立病院
群馬県立がんセンター	東海大学	山王病院
群馬大学医学部	東京医科大学	山形県立河北病院
慶應義塾大学医学部	東京共済病院	山形大学医学部附属病院
けいゆう病院	東京厚生年金病院	やまかわクリニック
厚生連 高岡病院	東京慈恵会医科大学附属青戸病院	山近記念総合病院
厚生連 広島総合病院	東京女子医科大学東医療センター	山口県立総合医療センター
国際医療福祉大学附属三田病院	東京女子医大病院	山梨県立中央病院
国立がんセンター中央病院	東邦大学医療センター大森病院	山梨大学
国立がんセンター東病院	東邦大学医療センター大橋病院	横浜旭中央病院
国立国際医療センター	東北公済病院	横浜市立大学附属病院
国立病院機構大阪医療センター	徳島大学	淀川キリスト教病院
(独)国立病院機構相模原病院	とくしまプレストケアクリニック	和歌山県立医科大学

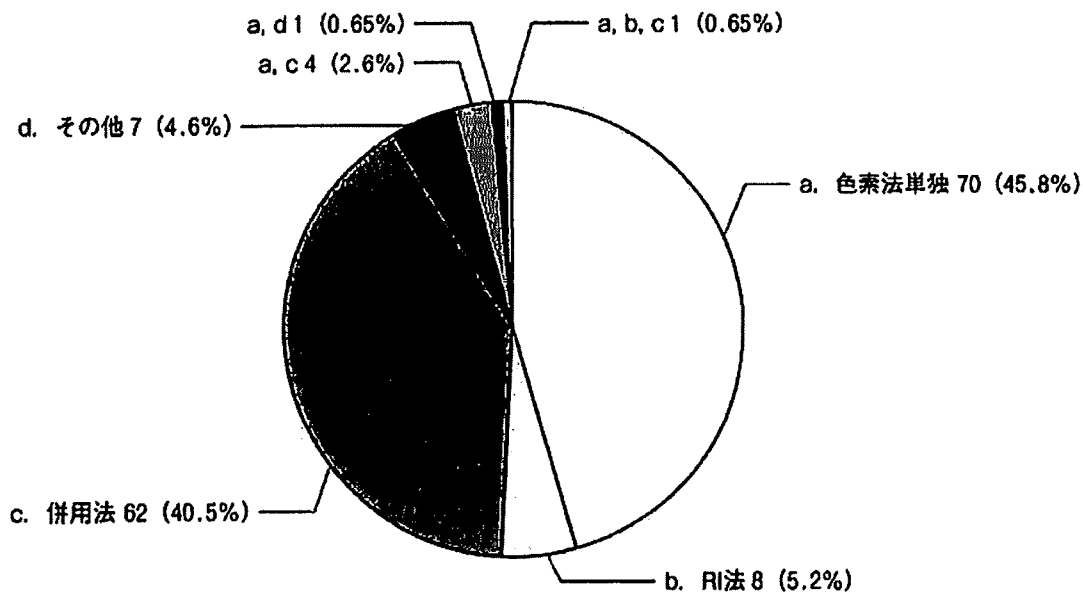


図1 センチネルリンパ節の同定法

表3 使用薬剤名

使用薬剤	使用薬剤	使用施設数
色素	インジゴカルミン	65
	パテントブルー	34
	ICG	29
	メチレンブルー	10
	リンファズリン	9
	ピオクタニン	2
	その他	8
	RI	99mTc- フチン酸
99mTc- スズコロイド		10
99mTc- レニウムコロイド		1
その他		3
その他	CT-lymphography	10
	蛍光カメラ法	6
	提携病院にて行われており不明	1
回答なし		10
計		251 (のべ数)

ていた。一方、17施設(11.1%)では郭清が実施され、3施設(2.0%)では不明であった。

#### 4) センチネルリンパ節の同定方法

センチネルリンパ節の同定方法をみると、色素法単独が最も多く70施設(45.8%)、次いで色素+RI併用法が62施設(40.5%)、RI法単独が8施設(5.2%)と続いていた(図1)。

センチネルリンパ節生検に使用されていると回答された薬剤を表3に示した。色素では、インジゴカルミン、パテントブルー、ICGが多くの施設

で使われていた。また、RIでは、99mTc-フチン酸、99mTc-スズコロイドの順であった。

#### 5) リンパ節転移診断方法(術中凍結標本の作製)

「転移診断に迅速凍結標本を使っているか」という質問に対しては、「使っている」と答えた施設が134施設(87.6%)、「使っていない」と答えた施設が19施設(12.4%)であった。

#### 6) 副作用の有無と内容

センチネルリンパ節生検に関連した副作用を経

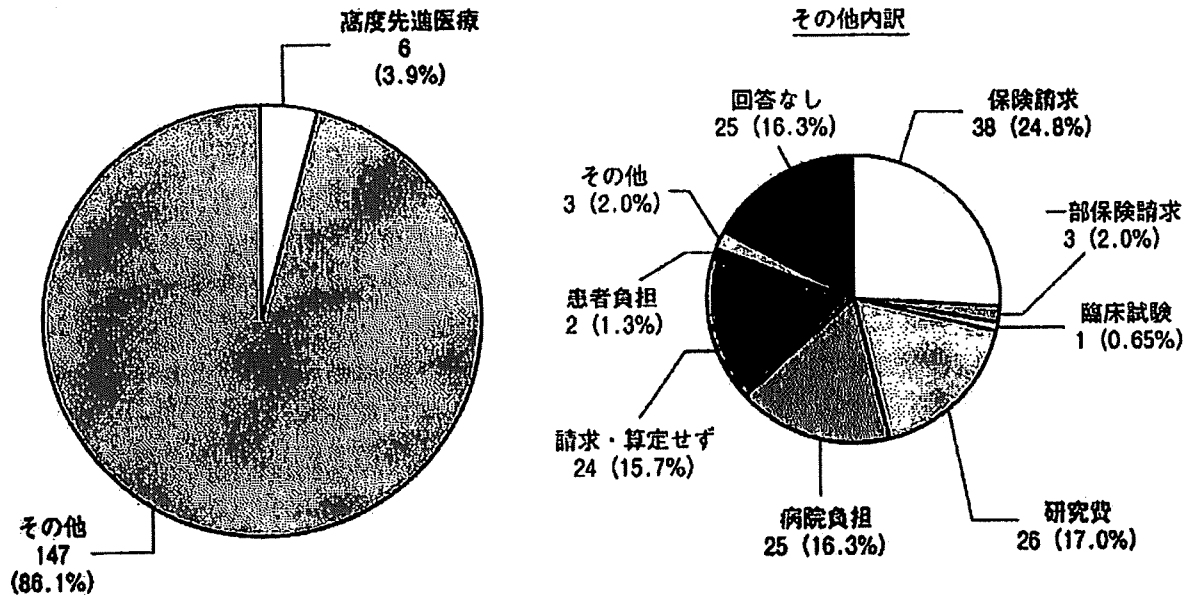


図2 費用の算出方法

験した施設は、6施設（3.9%）で、色素のアレルギーに関連した副作用であった。使用していた色素の種類は、パテントブルー4施設、インジゴカルミン1施設、リンファズリン1施設であった。全部で9件に認められ、その症状は、血圧低下3件、蕁麻疹3件、気管支痙攣・喘息発作が2件、注入部皮膚壊死が1件であった。

今回報告のあったセンチネルリンパ節生検総施行数11,306件における副作用発現頻度は0.08%（9件）であった。

### 7) 費用の算出方法 (図2)

費用の算出方法は、先進医療実施は6施設（3.9%）、また、その他の内訳としては、研究費、施設負担、一部保険請求など、であった。

## 3. 考察

乳癌診療におけるセンチネルリンパ節生検は、欧米ではすでに標準術式に組み込まれ、わが国でも日常診療として多くの施設で導入が進んでいる現状がある。したがって、早急に保険適応とすべき手技といえるが、手技の中で用いられる核種や色素が保険適応外使用であることが障壁となり未だ実現していない。そこで、今回のアンケート調査はわが国におけるセンチネルリンパ節生検施行の実態を明らかにし、早期保険適応の一助とすべく行われた。

同様のアンケート調査が2003年にも行われている<sup>1)</sup>。その際には、回答のあった311施設のうち128施設、41%が実施していると答えていた。今回は実施率87.9%で、この2年間で実施する施設が実施しないと答えた施設を上回るようになったといえる。また、総乳癌手術件数に占める割合も2003年が21.5%（4,427/22,620件）に対して、2005年が52.6%（11,306/21,432件）と5割を超えて実施されるようになった。この数年間でセンチネルリンパ節生検は日本乳癌学会認定施設において、急速に広まり標準治療となってきたことが明らかとなった。最近の日本乳癌学会の乳癌登録データの報告も同様の傾向を示している<sup>2)</sup>。一方、米国 National Cancer Database からの解析結果<sup>3)</sup>によれば、センチネルリンパ節生検の実施率は1998年の29.0%から年々上昇し、2005年で68.0%と報告されている。

方法に関しては、2003年には色素法単独が最も多く、センチネルリンパ節生検実施施設中58.5%を占めていた。今回の調査でも色素法単独の施設が最も多かったが、色素法単独45.8%に対して色素+RI併用法が40.5%で、色素法単独に接近してきている。RIの使用がさらに普及してきていることが考えられる。

一方で使用薬剤にはかなりのばらつきがあることも明らかとなった。多くの施設で使用されて

いたインジゴカルミン, ICG, 99mTc-スズコロイド, 99mTc-フチン酸は, 保険適応外使用であり, リンファズリン, 99mTc-レニウムコロイドは, 国内未承認薬, パテントブルー, メチレンブルーは実験試薬である. この実態がいまだ本手技の保険承認がなされない理由の1つと考えられるが, 今後はそれぞれの薬剤で安全性, 有用性を明らかにしていく必要性を感じた.

センチネルリンパ節生検における急性期の副作用としては色素によるアレルギーがあげられる. 欧米で標準的に使用している色素(リンファズリン(イソスルファンブルー))での, 重度アレルギー反応(アナフィラキシー反応, 薬疹, その他の治療を要する薬剤反応を含む)の頻度は0.5~1.1%と報告されている<sup>9)</sup>. 今回わが国の報告は0.008%とそれより低く, 色素の種類の違いによる可能性があげられる. 今後前向き研究にて明らかにしていくべき課題と考えられた. また, 2008年2月10日に神戸で開かれた臨床確認試験説明会の際に米国 II. Lee Moffit Cancer Center の Charles E. Cox 教授から, 米国では色素の使用をとりやめ RI 法単独に移行する施設も多いということをお聞きした.

費用の算出方法に関しては, 保険承認がない現状下ではさまざまであったといえる. 先進医療実施6施設(3.9%)以外は, 保険請求(代替請求), 研究費, 病院負担など, 苦しい実態が明らかとなった. 一刻も早い保険承認が望まれる所以であると思われた.

#### 4. 臨床確認試験に関して

厚生労働省では2006年10月よりセンチネルリンパ節生検に関しては, 「先進医療(評価療養)」と位置づけ, 一定の基準を満たす医療機関は所定の届けを所属地域の社会保険事務所に提出すれば本法のみを自費(患者自己負担)で行うことを認めてきた. しかし, この先進医療としての扱いは2008年3月末までで終了となった. その間, 本法の有用性と安全性を示し, 将来の保険適応を目指した「臨床確認試験」を開始するよう厚生労働省より通達があった. そこで, 日本乳癌学会保険診療委員会を中心として, 「臨床的腋窩リンパ節転移

陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験」が企画された. その目的は, 本試験を2007年度中(2008年3月まで)に開始し, 2008年4月以降, 先進医療の代行措置とすること, 本試験の結果から安全性, 有用性を明らかにすることにより, センチネルリンパ節生検の保険診療収載を実現することである.

安全性を Primary endpoint として, 日本で一般的に使用している色素, アイソトープでの重度な有害事象が欧米のそれと比較して変わらないことを証明することから, イベント率を1.0%未満と仮定し, アルファ・エラー5%, ベータ・エラー20%(検定力80%)として, 必要症例数約1,600例を算出設定した.

本試験は2008年3月より開始され, 順調に参加施設ならびに症例登録が増加している.

#### おわりに

今回のアンケートを通じて, センチネルリンパ節生検がわが国でもほとんどの施設で標準治療として実施されていることが明らかとなった. 本方法が一日も早く保険適応となるよう努力を積み重ねていく必要性を強く感じた. 最後に, 本アンケートを実施するにあたり, ご協力いただいた日本乳癌学会認定施設, 日本乳癌学会保険診療委員会, 日本乳癌学会事務局の方々に深甚なる感謝の意を表する.

#### 文 献

- 1) Fukuda M: Results of Questionnaires Concerning Breast Cancer Surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 12: 1-2, 2005
- 2) Sonoo H, Noguchi S: Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. *Breast Cancer* 15: 3-4, 2008
- 3) Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al: Disparities and Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Among Early-Stage Breast Cancer Patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst* 100: 426-474, 2008
- 4) Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al: Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 95: 385-388, 2002

## **Current status of sentinel node biopsy for breast cancer in Japan**

Seigo Nakamura

Department of breast surgical oncology  
St.Luke's International Hospital

**Background:** Axillary lymph node dissection remains an important role as a prognostic factor that is used to indicate adjuvant systemic therapy (1). And removal of the axillary nodes may also contribute local control, although the data of clinical trials shows no survival benefit(2) Fig.1. Until a decade ago, standard procedure of breast cancer surgery required Level I & II axillary lymph node dissection (ALND). However, the procedure sometimes causes the risk of disturbance of arm elevation or permanent lymphedema. In the early 1990s, it was hypothesized that blue dye or colloidal material injected to the surroundings of the breast cancer would drain into the first node (sentinel lymph node) and remain for a while (3,4). The agents which are widely used as a tracer are radiolabeled sulfur colloid or in combination with a blue dye (isosulfan blue in the U.S indigocarmine or ICG in Japan), which are detected by a hand-held gamma probe or by visual identification of blue-stained nodes. Early confirmatory studies proved that SLNB was agreeably accurate with about 5% false positive result through subsequent ALND (5,6). Therefore, negative SNB could be considered to avoid unnecessary ALND. In 1999, two National Cancer Institute (NCI)-sponsored trials (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-32 and American College of Surgeons Oncology Group [ACOSOG] Z-0010) started to clarify the accuracy of SLNB and to determine whether omission of ALND in patients with a negative SLNB would affect survival or not. In the worldwide, the accuracy and safety of sentinel node biopsy (SNB) has still been investigated under clinical trials, however, SNB is already increasingly being used in clinical practice. (7) Because the technique of sentinel node biopsy (SNB) may allow determination of lymph-node status without the use of ALND (8-10). Moreover, SNB is an attractive alternative to ALND because

the risks of short-term morbidity and lymphedema are markedly lower with this technique (11–14).

However, this procedure are not accepted for government health insurance in Japan because Tc99m-thin colloid ,Tc99m-Stannous phytate,Indocyanine green(ICG) and Indigocarmine which are commonly used for tracer in Japan are all not permitted under health insurance in our country.Fig.2 Therefore , SNB has been allowed to perform as one of the advanced medical technologies and recommended to conduct a large cohort study to confirm the identification rate and safety of SNB using these drugs for the future approval of health insurance in Japan.

**Method:** Primary endpoint of this study is safety of Tc99m-thin colloid ,Tc99m-Stannous phytate,Indocyanine green(ICG) and Indigocarmine which are commonly used for tracer in Japan .And secondary endpoint is that its identification rate is not inferior to the result of major clinical studies previously reported in the world. Data were collected from stage 0 to IIIa breast cancer patients who were treated at 64 institutions which are allowed to perform SNB as an advanced technology. Each RI or dye only or both combination are separately evaluated. Each institution should register the demographic data of the candidate before SNB and report the result including safety issues within 7 days. If grade III or IV adverse event is occurred, the immediate report should be sent to data center within 72hours.Grade III or IV adverse event such as anaphylaxis related to blue dye in the previous studies were 0.5 to 1.1%.Therefore, at least 1596 cases are necessary to demonstrate the safety of the drugs which were commonly used in Japan is as the same as the blue dye in the U.S (event rate <1%, $\alpha$  error 5% , $\beta$  error 20% and statistical power 80%) And the minimum requirement of identification rate was 93% determined by major clinical studies in the world.Fig,3 Therefore, each method needed at least 292 cases.(event rate 93%, $\alpha$  error 5% , $\beta$  error 20% and statistical power 80%)

**Result:** 3408 cases are registered before SNB from 64 institutions from Mar.2008 to Nov,2008.31 cases were excluded because of cancellation or postponement of the surgery. Bilateral SNB were performed among

53 cases, therefore, safety analysis were conducted among 3324 cases and identification rate was calculated among 3377 cases. The identification rate of using both RI and dye was 99.2 % compared with 98.7% of single RI method and 98.0% of single dye method. Fig.4 Number of resected nodes are slightly higher in dye only group than in combination group. Fig.5 There were 2 cases of Grade I (0.06 %) of adverse event among single dye method and no event of grade III & IV at all.

**Discussion:** This study was designed to clarify the safety and efficacy of SNB using the drugs commonly used in Japan ( Tc99m-thin colloid ,Tc99m-Stannous phytate, Indocyanine green(ICG) and Indigocarmine) SNB using above 4 drugs were safely done and identification rate was preferable for common practice.

There are several controversies related to SNB. For example, Carolien H.M. et.al conducted a systematic review of accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. They reported that 27 studies out of 574 were included in this review with a total study population of 2148 patients. The pooled SN identification rate was 90.9% (95% confidence interval (CI)=88.0–93.1%) and the false-negative rate was 10.5% (95% CI=8.1–13.6%). Negative predictive value and accuracy after NAC were 89.0% (95% CI=85.1–92.1%) and 94.4% (95% CI=92.6–95.8%), respectively. The reported SN success rates were heterogeneous and several variables were reported to be associated with decreased SN accuracy, i.e. initially positive clinical nodal status. Therefore, there is insufficient evidence to recommend this as a standard procedure. Further research with subgroup analysis using our database to identify whether SNB should be done before or after chemotherapy. Fig.6 in our protocol to clarify the significance or positioning of SNB after neoadjuvant chemotherapy. Indication of SNB for DCIS cases diagnosed by needle biopsy or vacume-assisted biopsy is also controversial. The ASCO guideline recommends SNB for patients with DCIS when a mastectomy is indicated or when immediate reconstruction is planned. Because invasive breast cancer will be subsequently diagnosed in a small percentage of women undergoing mastectomy who are initially diagnosed with DCIS, SNB is not possible



after a mastectomy at this situation .However, the guideline recommends that SNB not be used routinely for patients with DCIS who are planning to undergo breast-conserving surgery. Another question concerns immunohisto-chemical (IHC) analysis of the sentinel node, an issue that is debated because the clinical significance of micrometastases is unknown. "Should we be doing IHC on all sentinel nodes? If IHC detects micrometastasis in the sentinel node, whether the following lymph node dissection is necessary or not.?" The ASCO guideline notes that the decision to use IHC analysis and act on the results is a matter to be discussed among individual surgeons, oncologists, and pathologists and should be based on what is believed to be the best course for an individual patient. (15) Expert panels from the College of American Pathologists and the National Comprehensive Cancer Network have recommended against the routine use of IHC. Kimberly Van Zee, MD, FACS, of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, focused on decision making when the sentinel node is positive. Dr. Van Zee and colleagues developed a nomogram to help predict a patient's risk for additional disease in the axillary lymph nodes. The nomogram accounts for several factors including, tumor size, tumor type, lymphovascular invasion, multifocality, estrogen receptor status, the number of positive and negative sentinel lymph nodes, and the method of detecting sentinel lymph node metastases (i.e., frozen section analysis, routine analysis, or enhanced pathologic analysis).The recommended treatment of a woman with a positive sentinel node includes complete axillary lymph node dissection. If a patient has a sentinel node [that is] positive for micrometastatic disease and the patient and physician are considering avoidance of dissection, the nomogram can help in weighing the risks and benefits of dissection by Dr. Van Zee and colleagues can be accessed from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Web site ([www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)). Fig.7 And IBCSG conducted RCT for cases with micrometastasis. Fig.8 These issues will be also reviewed and analyzed using our large scaled data from now on, too.

## REFERENCES

1. Luini A, Gatti G, Ballardini B, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* (2005) 16(2):259–262.[Abstract/Free Full Text]

2. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* (2002) 347(16):567–575.[Abstract/Free Full Text]

3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* (1993) 2(6):335–339.[CrossRef][Web of Science][Medline]

4. Giuliano AI, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* (1994) 220(3):391–398.[Web of Science][Medline]

5. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* (2006) 106(1):4–16.[Medline]

6. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* (1998) 339(14):941–946.[Abstract/Free Full Text]

7. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, et al. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst* (2003) 95(20):1514–1521.[Abstract/Free Full Text]

8. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, Stewart A, Leitch M, Ward E. Disparities and trends in sentinel node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998–2005). *J Natl Cancer Inst* (2008) 100(7):462–474.[Abstract/Free Full Text]

9. Krag DN, Julian TB. Practice patterns of sentinel node biopsy at five comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst* (2003) 95(20):1498–1499.[Free Full Text]
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* (2005) 23(30):7703–7720.[Abstract/Free Full Text]
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* (2005) 366(9503):2087–2106.[Web of Science][Medline]
12. Truong PT, Bernstein V, Wai E, Chua B, Speers C, Olivetto IA. Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 9038 women with T1-T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2002) 54(3):637–639.[Web of Science][Medline]
13. Hewitt M, Simone JV. *Ensuring Quality Cancer Care* (1999) Washington, DC: National Cancer Policy Board, National Academy Press.
14. Edge SB. Early adoption and disturbing disparities in sentinel node biopsy in breast cancer. *J Nat Can Inst.*(2008)100(7):449-450
15. ASCO guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: guideline summary. *J Clin Oncol* (2005)1(4):134-136.

## **Legend**

Fig.1: The impact of axillary dissection

Fig.2: RI and dye for SNB in Japan

Fig.3: Sentinel lymph node dissection feasibility comparisons to ALND

Fig.4: Identification rate

Fig.5: Dissected number of sentinel nodes

Fig.6: SNB trial in neoadjuvant setting at St.Luke's International  
Hospital

Fig.7: MSK breast SNB nomogram

Fig.8: IBCSG trial 23-01