

図6 放射活性が低いセンチネルリンパ節 (矢印)

筆者が以前勤めていた国立がんセンター東病院での手術中の被曝のモニタリングでは、術前日に40 MBqを乳房に投与した6人の患者から10 cmの距離で測定した被曝線量の平均値は9 μ Svであった(未報告)。いずれにせよ、RI法の施行に当たっては、普段放射線を取り扱わない医療従事者の理解と協力が不可欠である。

センチネルリンパ節生検が失敗する症例の要因として、高齢症例、肥満症例、外科医の習熟不足、hot spotが描出されない症例などがあげられる。センチネルリンパ節の放射活性が低い場合には、前述したようにあらかじめシンチカメラ下でhot spotを皮膚にマーキングしておくと同定の手引きとなる(図6)。

おわりに

日本人女性の乳癌罹患者数は4万人を越え、センチネルリンパ節生検の対象となる患者は2万人と推測される。センチネルリンパ節の同定が容易なRI法の普及は望ましいが、その使用には条件がありその同定にも限界はある。質の高いセンチネルリンパ節生検を保障するには、精度の高いセンチネルリンパ節の同定と精度の高い病理診断が必須である。RI法は精度の高い同定法であるが、センチネルリンパ節をどこまで詳細に転移検索す

表2 センチネルリンパ節転移陽性乳癌に関する臨床試験

| 試験名 | 対象 | 目的 |
|-------------------|-------------|---------------|
| EORTC 10981-22023 | pN1(sn)乳癌 | 腋窩郭清と腋窩照射の比較 |
| IBCSG 23-1 | pN1mi(sn)乳癌 | 腋窩郭清と非郭清の比較 |
| ACOSOG Z1071 | T1-4N1-2乳癌 | 化学療法後のSNBの妥当性 |

ACOSOG ; American College of Surgeons Oncology Group, EORTC ; European Organization for Research and Treatment of Cancer, IBCSG ; International Breast Cancer Study Group, SNB ; センチネルリンパ節生検

べきか、どこまで微小なリンパ節転移が予後に影響を与えるかという課題に関する第Ⅲ相臨床試験が進行中である(表2)。より簡便により正確に微小なリンパ節転移を検出するための分子マーカーを用いた診断法も開発された⁷⁾。いずれにせよ、10年あるいは20年先に生体内でマイクロレベルの癌細胞の集塊を動的に診断できるようになれば、センチネルリンパ節生検自体の役割は終わるものと筆者は予測する。

文献

- 1) Krag DN et al : Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2 : 335-339, 1993
- 2) Tangoku A et al : Sentinel lymph node biopsy using computed tomography-lymphography in patients with breast cancer. *Surgery* 135 : 258-265, 2004
- 3) Tagaya N et al : Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg* 195 : 850-853, 2008
- 4) Ploeg IMC et al : The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J Surg* 32 : 1930-1934, 2008
- 5) Imoto S et al : Sentinel node biopsy for breast cancer patients in Japan. *Biomed Pharmacother* 56 Suppl 1 : 192s-195s, 2002
- 6) 遠藤 啓吾 : センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン. *日外会誌* 104 : 747-750, 2003
- 7) Julian TB et al : Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 26 : 3338-3345, 2008

特集 術前薬物療法は乳癌手術を縮小させるか

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

井本 滋

臨 床 外 科

第66巻 第7号 別刷

2011年7月20日 発行

医学書院

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

Sentinel node biopsy for breast cancer patients treated with primary chemotherapy

杏林大学医学部外科

井本 滋

【ポイント】

- ◆ 術前化学療法によって乳房温存率は向上したが、腫瘍とリンパ節転移が pCR となる効果予測因子とレジメンは明らかではない。
- ◆ 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検によるリンパ節郭清の個別化は T1-2N0 乳癌では許容される。しかし、T3-4N0 乳癌では推奨できない。
- ◆ N+乳癌における術前化学療法とセンチネルリンパ節生検に関する第Ⅱ相臨床試験が行われている。

臨外 66(7): 882~885, 2011

はじめに

センチネルリンパ節とは腫瘍からのリンパの流れを直接受けるリンパ節であり、そのリンパ節を同定し転移の有無を診断する方法がセンチネルリンパ節生検である。1990年代に始まった乳癌におけるセンチネルリンパ節生検は、腋窩のリンパ節郭清と比較した臨床試験が行われたのち T1-2N0 乳癌の標準的なリンパ節転移診断法として確立した¹⁾。現在は、その適応拡大とセンチネルリンパ節転移陽性乳癌におけるリンパ節郭清の是非について研究が進んでいる。

乳癌における術前化学療法は1980年代に始まり、現在は乳癌の標準的な薬物療法の1つとなっている。腫瘍の縮小効果に伴う乳房温存率の向上は達成されたが、より早い段階での化学療法が予後の改善につながっていない。乳癌は集学的治療の時代にあり、化学療法は生存率の向上のために、手術は局所コントロールのために行われている。

本稿では、術前化学療法とセンチネルリンパ節生検とを組み合わせることで腋窩手術は縮小するのかわどかを解説する。なお、本稿での病理学的完全奏効 (pathological complete response: pCR) とは腫瘍とリ

ンパ節における完全な腫瘍壊死と定義する。

術前化学療法の現状

乳癌の薬物療法は hormone receptor (HR) や human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) といった腫瘍の内因性因子に基づく分類 (intrinsic subtype) によって大別される。HR 陽性乳癌では内分泌療法が、HER2 陽性乳癌では HER2 標的療法が、HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌では化学療法が薬物療法の基本である。そこにリンパ節転移個数や、Ki67 などの転移増殖に関する因子が加味されて、これら3つの薬物療法を組み合わせた治療法が選択される。

術前化学療法は、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B27 に代表されるアンストラサイクリンとタキサンを併用した臨床試験の結果、pCR が得られた症例の5年全生存率は95%であった²⁾。術前化学療法における予後予測因子として pCR は重要である (図1)。von Minckwitz ら³⁾ は、ドイツで行われた術前化学療法に関する7つの臨床試験の pooled analysis の結果、より化学療法の回数を追加した場合、アンストラサイクリンやタキサンの総投与量を増やした

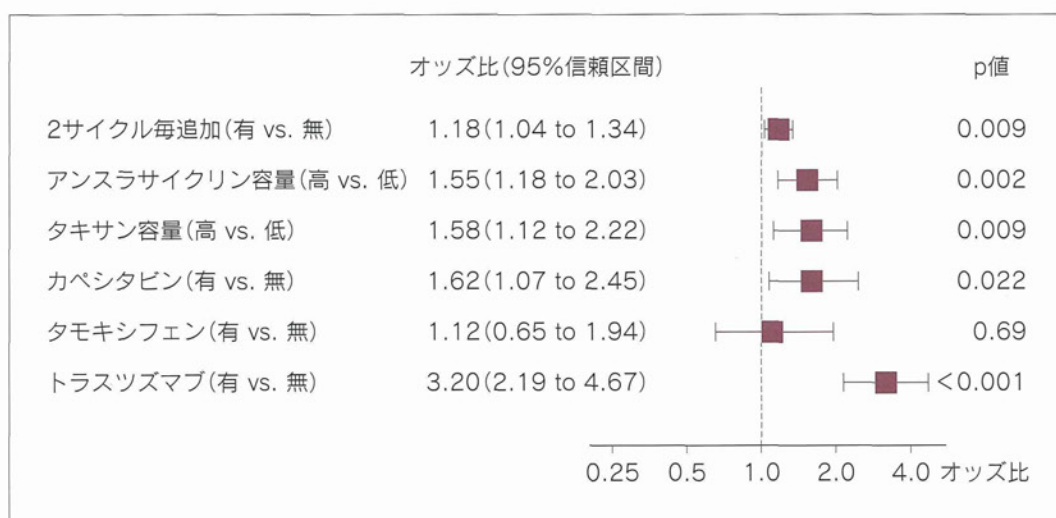


図1 術前化学療法と pCR との関連性

オッズ比 1 未満はより少ない治療で、1 以上はより多くの治療で pCR が得られたことを意味する。
(文献 3 をもとに作成)

場合、あるいはカペシタビンやトラスツズマブを投与した場合に、より高い pCR が期待できると報告した。しかし、HER2 標的療法に対する効果予測因子としての HER2 陽性以外、化学療法において pCR を予測する腫瘍の内因性因子は明らかではない。また、有害事象を最小限に抑えつつ腫瘍の内因性因子を考慮して pCR が期待できる化学療法のレジメンは確立していない。

センチネルリンパ節生検の現状

センチネルリンパ節は、色素やラジオアイソトープを用いてリンパの流れを同定して生検する。わが国では 2010 年 4 月に乳癌に関するセンチネルリンパ節生検が保険収載された。センチネルリンパ節生検は T1-2N0 乳癌が対象である⁴⁾。腫瘍の増大や皮膚浸潤によってリンパ管侵襲に伴うリンパ節転移の頻度は高まるので、T3-4N0 乳癌では推奨できない。センチネルリンパ節転移陰性であれば、リンパ浮腫などの後遺症を伴うリンパ節郭清が省略できる。

NSABP B32 試験では 5,611 名の N0 乳癌患者を対象に、全生存期間についてセンチネルリンパ節生検群とリンパ節郭清群とが比較検討された。その結果、3,989 名が 2 mm 間隔でのセンチネルリンパ節の HE 染色による病理診断において転移陰性であった。このうち、引き続きリンパ節郭清を施行した 1,978 例とセンチネルリンパ節生検のみの 2,011 例との 8 年全生存率は 91.8% と 90.3% で、ハザード比は 1.05 で有意差はな

かった ($p=0.54$)¹⁾。

さらに、センチネルリンパ節転移陰性症例のうち、リンパ節のブロックが回収できた 3,268 例について、再度 0.5 mm と 1 mm の間隔で深切りを加えて HE 染色と免疫組織染色によって発見された潜伏転移 (occult metastasis) の臨床的意義が検討された⁵⁾。その結果、0.2 mm 以下の isolated tumor cells (ITC) が 430 例 (11.1%) に、0.2 mm より大きく 2 mm 以下の micrometastasis (MIC) が 172 例 (4.4%) に、2 mm より大きい macrometastasis (MAC) が 14 例 (0.4%) に認められた。ITC, MIC, MAC を認めた 616 例 (19%) と潜伏転移が認められなかった 3,268 例の 5 年全生存率はそれぞれ 94.6% と 95.8% であり、潜伏転移を認めた症例で有意に予後は不良であった ($p=0.03$)。しかし、その差はわずか 1.2% であった。また、多変量解析の結果から、HR 陽性乳癌に対する内分泌療法は予後を改善する効果が示された。

以上から、センチネルリンパ節は 2 mm 間隔で HE 染色による病理診断を行えば、仮に潜伏転移の見落としがあったとしても、腫瘍の悪性度に応じた薬物療法によって予後への影響を最小限に止められることが示唆された。

術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検

化学療法の前にセンチネルリンパ節生検でリンパ節転移の有無を診断しておけば、化学療法後のリンパ節

表 1 N+乳癌における術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

| | ALND+ | ALND- |
|-----|-------------|-------------|
| SN+ | 22 | 8 |
| SN- | 10 (偽陰性) | 16 (陰性化) |

SN+/SN-: センチネルリンパ節の転移の有無
 ALND+/ALND-: 腋窩リンパ節 (非センチネルリンパ節) の転移の有無
 腋窩リンパ節転移の陰性化率: 29% (16/56 例)
 センチネルリンパ節生検の偽陰性率: 25% (10/40 例)
 (文献 8 をもとに作成)

郭清の個別化は妥当であると思われる。ただし、センチネルリンパ節生検と化学療法後の手術と、2度の外科的侵襲が課題となる。Cox ら⁶⁾は T3-4N0 乳癌の 47 例を対象に化学療法前のセンチネルリンパ節生検を行い、その臨床的意義について検討した。その結果、同定率は 100% で、7 例 (15%) がセンチネルリンパ節転移陰性のため、化学療法後のリンパ節郭清は省略された。残りのセンチネルリンパ節転移陽性乳癌の 40 例は化学療法後にリンパ節郭清を行ったところ、13 例 (28%) で腋窩リンパ節に癌細胞の遺残を認めなかった (pCR^{Ax})。センチネルリンパ節転移陰性の 7 例は化学療法後 3 年間無再発健存で、pCR^{Ax} 13 例の 3 年無再発健存率は 90% であった。

以上から、T3-4N0 乳癌であってもセンチネルリンパ節生検を先行し転移陰性であれば化学療法後のリンパ節郭清は省略可能であることと、センチネルリンパ節転移陽性であっても pCR^{Ax} であれば予後は良好であることが示唆された。

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検に関する研究は、その対象を N0 と N+ に分けて評価すべきである。Tan ら⁷⁾は、N0 乳癌と N+ 乳癌が術前化学療法によって N0 となった症例について術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の妥当性について報告した。その結果、10 試験、449 症例の解析から、同定率は 94%、偽陰性率は 7% と推計された。

しかし、N+ 乳癌が術前化学療法後で必ずしも N0 乳癌になるわけではない。Shen ら⁸⁾は、穿刺吸引細胞診で転移陽性と診断された N+ 乳癌を対象に、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検とリンパ節郭清を

施行してセンチネルリンパ節生検の妥当性を検討した (表 1)。その結果、29% の症例でリンパ節転移が陰性化したものの、センチネルリンパ節生検の偽陰性率は 25% であった。

以上から、T1-2N0 乳癌は術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検によるリンパ節郭清の個別化が許容される。N+ 乳癌が術前化学療法によって N0 となった症例でのリンパ節郭清の個別化は臨床研究として行うことが望まれる。ただし、治療前に高度なリンパ節転移が認められる症例や病理学的に高度なリンパ管侵襲を伴う症例では、センチネルリンパ節の転移が陰性であったとしてもリンパ節郭清を行うべきである。

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検に関する臨床試験

センチネルリンパ節生検によるリンパ節郭清の個別化について 2 つの第 II 相臨床試験を紹介する (図 2)。

米国の American College Of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 は T0-4N1-2 乳癌を対象に術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の信頼性を検証する試験である。Primary endpoint は偽陰性率で、660 症例が登録される予定である。

わが国の Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS) 研究会では T1-3N0 乳癌を対象にセンチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節に合計 3 個以下の MIC、あるいは MAC を認めた症例を登録して、非センチネルリンパ節転移が術前化学療法でどこまで陰性化するか検証する試験を行っている。Primary endpoint は術前化学療法後の腋窩リンパ節の遺残転移陽性率であり、目標症例数は MIC 症例 38 例と MAC 症例 60 例で、症例集積には 1,000 例以上のセンチネルリンパ節生検が必要である。

前者では MAC 症例における術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の妥当性が明らかとなり、後者では N0 乳癌で同定される MIC あるいは MAC 症例における術前化学療法後の腋窩温存の可能性が明らかとなる。すなわち、前者では偽陰性率が低い場合に、後者では非センチネルリンパ節の癌遺残率が低い場合に、腋窩郭清と腋窩温存とを比較する第 III 相試験が必要である。

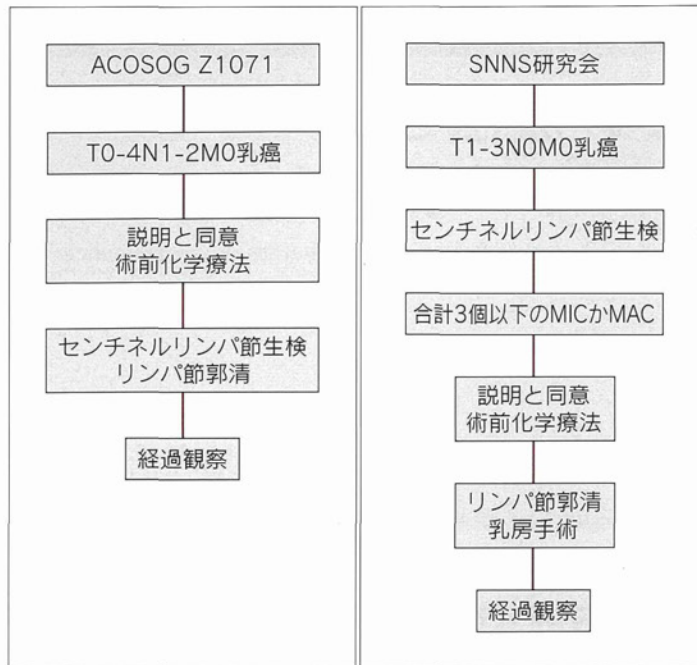


図2 術前化学療法とセンチネルリンパ節生検に関する第II相臨床試験

おわりに

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検について現状を報告した。センチネルリンパ節にITCやMICを認めた報告のレビューから、MACを含む非センチネルリンパ節の転移陽性率はそれぞれ0~27%と0~57%であった^{9,10}。センチネルリンパ節に微小な転移巣を認めた症例でも現行の化学療法によってリンパ節転移が完全に消失するとは想像しがたい。腫瘍の内因性因子に応じた化学療法によって50%を超えるような高いpCRが得られる時代が到来すれば、化学療法後のセンチネルリンパ節生検による腋窩手術の縮小が実現するはずである。

文献

- 1) Krag DN, Anderson S, Julian TB, et al : 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
- 2) Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al : Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* **13** : 2019-2027, 2006
- 3) von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al : Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes : pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* **125** : 145-156,

2011

- 4) 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* **23** : 7703-7720, 2005
- 5) Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al : Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* **364** : 412-421, 2011
- 6) Cox CE, Cox JM, White LB, et al : Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* **13** : 483-490, 2006
- 7) Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al : The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer - A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*, Published online, 2011
- 8) Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, et al : Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* **109** : 1255-1263, 2007
- 9) van Deurzen CHM, de Bore M, Monnikhof EM, et al : Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst* **100** : 1574-1580, 2008
- 10) Wada N, Imoto S : Clinical evidence of breast cancer micro-metastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol* **13** : 24-32, 2008

IMOTO Shigeru

杏林大学医学部外科

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

特集 進歩する癌転移診断—外科臨床はどう変わるのか

〔原発巣別〕

乳癌

井本 滋

臨 床 外 科

第66巻 第10号 別刷

2011年10月20日 発行

医学書院

原発巣別

乳癌

Clinical relevance of micrometastases in lymph nodes, blood, and bone marrow for breast cancer patients

杏林大学医学部外科

井本 滋

【ポイント】

- ◆ 浸潤性乳癌は早期の段階からリンパ節に微小転移、骨髄に播種性腫瘍細胞 (DTC)、末梢血に循環腫瘍細胞 (CTC) が同定されるが、その生物学的特性について不明な点が多い。
- ◆ センチネルリンパ節生検によって同定された微小転移 [isolated tumor cells (ITC) と micrometastases (MIC)] は予後不良因子であるが、補助療法によって微小転移症例の予後の改善が報告された。
- ◆ DTC あるいは CTC は予後不良因子である。転移性乳癌における薬物療法に伴う CTC の変動は効果予測因子として報告された。今後、臨床試験に連動したトランスレーショナル研究が必要であり、DTC と CTC の診断とその結果に基づく治療選択は現時点で推奨されない。

臨外 66(10): 1312~1316, 2011

はじめに

乳癌の外科治療の近代史は19世紀後半に始まり、胸筋切除とリンパ節郭清を伴う乳房全切除が標準治療として確立し¹⁾、内分泌治療として卵巣摘除も試みられた²⁾。しかし、外科治療を拡大しても予後の改善は図られなかった。60年代には胸筋温存術が、80年代には乳房温存術が導入され、現在はセンチネルリンパ節生検が早期乳癌に適応されている。乳癌細胞は早期の段階からリンパ行性と血行性に転移するため、局所コントロールを目的とした外科治療だけでは予後の改善が図れない。一方、転移した癌細胞は必ず転移巣を形成し再発巣として顕性化するのだろうか？ 乳癌における微小転移として、リンパ節に同定される0.2 mm以下（あるいは細胞数200個以下）の isolated tumor cells (ITC) と ITC より大きく 2 mm 以下の micrometastases (MIC)、骨髄に同定される播種性腫瘍細胞 (disseminated tumor cells: DTC)、そして末梢血に同定される循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells: CTC) について、その生物学的特性を踏まえて診断法と課題

について考察する。

微小転移診断

乳癌細胞を同定する際に様々な分子マーカーが用いられるが、細胞骨格を構成するサイトケラチン (CK) が最も感度が高く汎用されている。筆者らは、手術で摘出された29個のリンパ節を用いて、5つの分子マーカー (CEA, CK19, MUC1, E-cadherin, erbB-2) を RT-PCR 法によって増幅し、HE染色と免疫組織化学 (IHC) 染色による病理診断と対比した (図1)³⁾。その結果、感度と特異度を検定する ROC (receiver operating characteristics) 曲線において、CK19が最も信頼性の高い分子マーカーであった (図2)。この方法によるリンパ節転移診断の感度、特異度、正診率はそれぞれ89%、100%、97%で、134個のリンパ節による評価ではそれぞれ88%、100%、99%と良好な結果であった。

One-step nuclear acid amplification (OSNA) 法 (シスメックス社) はCK19を指標としたリンパ節自動診

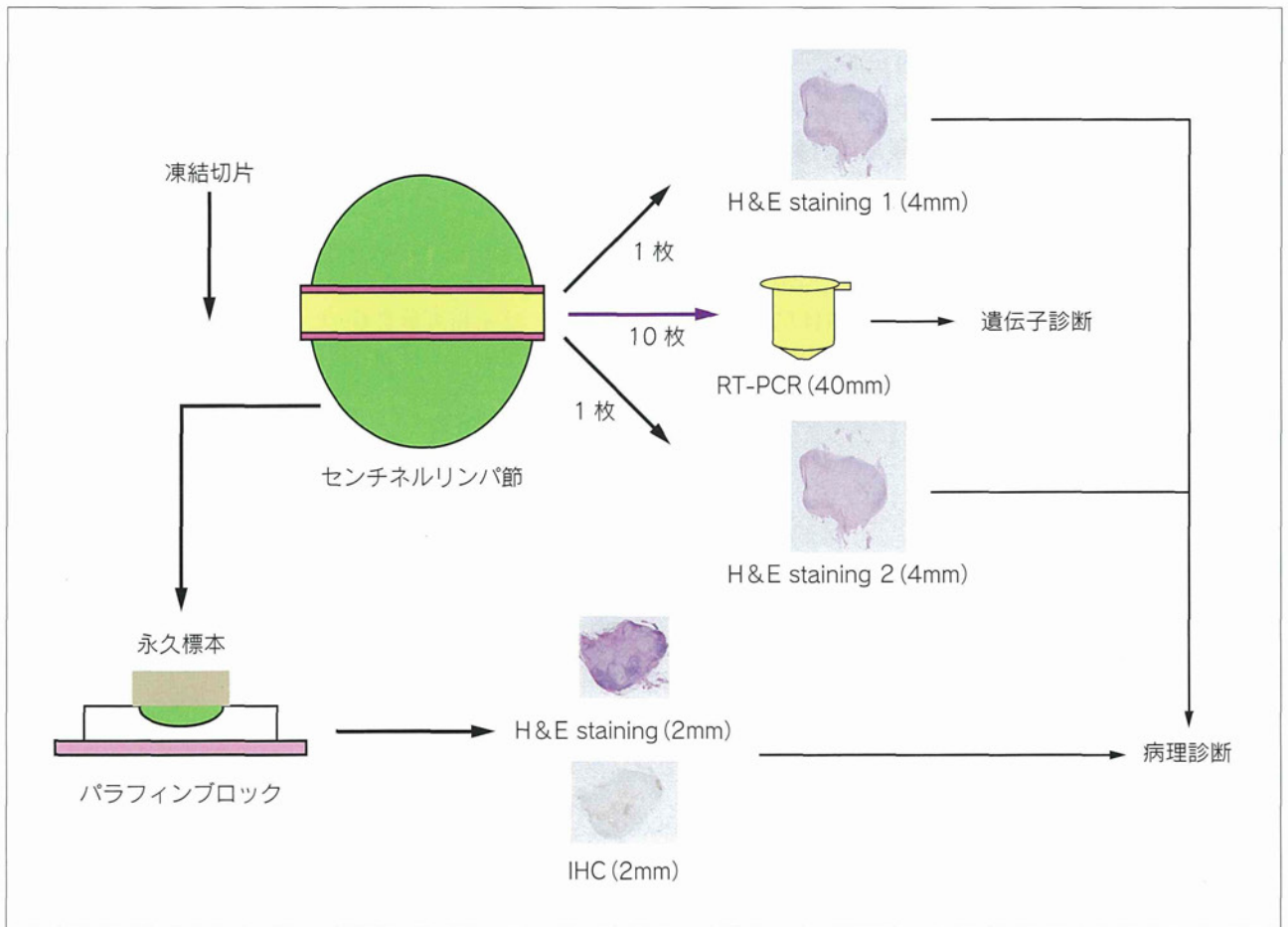


図1 分子マーカーによる転移診断

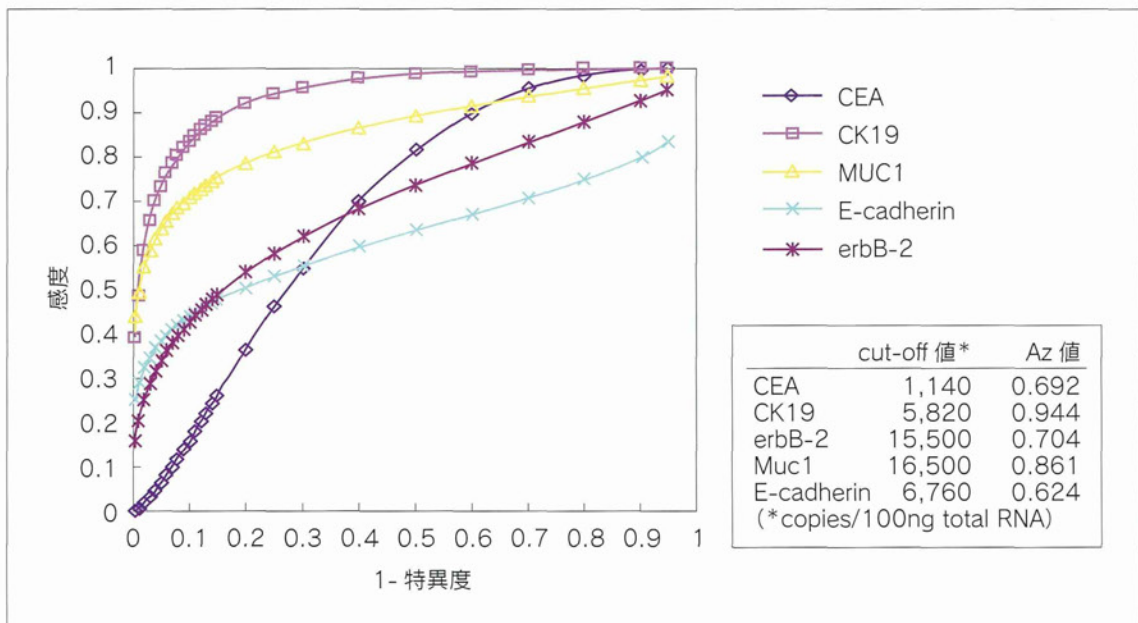


図2 各分子マーカーのROC曲線

断機器である。国内外の多施設共同試験の結果、感度、特異度、正診率はそれぞれ78~96%、94~99%、93~98%であり⁴⁻⁶⁾、術中迅速病理診断における病理医の診断精度と同等と考えられる。DTCは抗CK抗体

によるIHC染色によって病理診断される⁷⁾。CTCは上皮細胞接着分子(epithelial cell adhesion molecule: EpCAM)を結合した磁性粒子を用いて血液中の上皮性細胞を高感度で同定し、抗CK抗体を腫瘍細胞の陽

性コントロールとして、抗 CD45 抗体を混入したリンパ球をふるい落とす陰性コントロールとして診断する⁸⁾。このような微小転移の検出法には課題がある。まず、OSNA 法は MIC 以上の転移巢の自動検出を目的としているため時に ITC を見落とす可能性がある^{4,5)}。また、CK19 の発現が少ない細胞では mRNA レベルでも蛋白レベルでも癌細胞は同定できない。内因性因子による分類からいわゆる normal-like 乳癌は CK の発現が低く CTC を検出できない可能性がある⁹⁾。以上から、微小転移診断に当たっては、その測定法の特徴と腫瘍本体の性質を考慮する必要がある。

ITC と MIC

リンパ節の微小転移と予後に関する後向き解析ではその評価が定まっていなかったが、センチネルリンパ節生検に関する臨床試験から ITC と MIC に関する知見が得られた。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol (NSABP) B32 試験では、5,611 名のリンパ節転移陰性乳癌患者を対象に、センチネルリンパ節生検群とリンパ節郭清群の全生存期間が比較された。その結果、3,989 名が 2 mm 間隔でのセンチネルリンパ節の HE 染色による病理診断において転移陰性であった。このうち、リンパ節郭清群 1,978 例とセンチネルリンパ節生検群 2,011 例との 8 年全生存率はそれぞれ 91.8% と 90.3% で差がなかった ($p=0.54$)¹⁰⁾。さらに、センチネルリンパ節転移陰性症例のうち、リンパ節のブロックが回収できた 3,268 例について、再度 0.5 mm と 1 mm の間隔で深切りを加えて HE 染色と IHC 染色によって発見された潜伏転移 (occult metastasis) の臨床的意義が検討された¹¹⁾。その結果、ITC が 430 例 (11.1%) に、MIC が 172 例 (4.4%) に、2 mm より大きい macrometastases (MAC) が 14 例 (0.4%) に認められた。ITC、MIC、MAC を認めた 616 例 (19%) と潜伏転移が認められなかった 3,268 例の 5 年全生存率はそれぞれ 94.6% と 95.8% であった ($p=0.03$)。潜伏転移は有意な予後不良因子だが、わずか 1.2% の差の生存率であった。また、多変量解析の結果からホルモン感受性乳癌に対する内分泌療法によって予後の改善が図られた。これは、オランダでのセンチネルリンパ節に ITC と MIC を認めた症例での補助療法による予後の改善と同じ結果であった¹²⁾。以上から、センチネルリンパ節は 2 mm 間隔で HE 染色による病理診断を行うか、あるいは OSNA 法などの

分子マーカー診断を行えば、仮に潜伏転移あるいは微小転移の見落としがあったにせよ、腫瘍の悪性度に応じた薬物療法によって予後への影響を最小限に止められることが示唆された。

DTC と CTC

DTC は手術可能乳癌の、CTC は転移性乳癌の予後不良因子である (表 1)。DTC について、I 期から III 期の乳癌 4,703 例のうち 30% の症例で DTC が診断された。n0 乳癌でも 25% の症例で同定され、乳癌は早期からいわゆる「全身病」であることを裏付ける結果であった⁷⁾。DTC 陽性症例は、低分化型、n+, またはホルモン非感受性の特性をもつ乳癌と正の相関があった。一方、センチネルリンパ節と骨髄における微小転移の予後への影響を検討した American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0010 の結果では、3,413 例中わずか 3% の症例で DTC 陽性であった¹³⁾。DTC 陽性とセンチネルリンパ節の微小転移との相関性はなかった。この試験での DTC は単変量解析において OS の予後不良因子であった。2 つの DTC 研究において、抗 CK 抗体の種類、骨髄採取の部位と手技、病期の分布に違いがあったにせよ、DTC の同定法とその評価について標準化する必要がある。

CTC について、CellSearch システム (ベリデックス社) を用いた報告を中心に検討した (表 1)。術前化学療法に付随した研究では、I ~ III 期の乳癌 213 例のうち、治療前に 22% の症例で治療後に 11% の症例で 1 個以上/7.5 ml (全血) の CTC が認められた¹⁴⁾。また、HER2 陽性乳癌症例の半数と HER2 陰性乳癌症例の 20% で HER2 陽性 CTC が検出された。しかし、術前化学療法による奏効と CTC の治療前後の変動について関連性はなかった。同システムでは転移性乳癌において 5 個以上/7.5 ml (全血) を CTC 陽性とした場合、転移性乳癌症例の 40% 以上が CTC 陽性であり、治療前の CTC 陽性は有意な予後不良因子であった (図 3)⁸⁾。また、初回治療後の CTC 増加症例も予後不良であった^{15,16)}。一方、抗 HER2 療法を行った後では CTC 値は 4 個以下/7.5 ml (全血) になる場合が多く、CTC は HER2 陽性乳癌の予後予測因子としての意義はなかった。以上から、①CTC は DTC の surrogate marker と考えられるが、CTC 診断で DTC 陽性症例をすべて検出することは困難であること、②HER2 陰性の転移性乳癌では CTC のモニタリングが予後と治療効果に有

表 1 乳癌患者における DTC と CTC の診断と臨床病理学的特徴

| 報告 (年) [試験] | 対象 | 症例数 | 種類 | 同定法と抗体 | 結果 (CTC は全血 7.5 ml/ 中の個数) |
|------------------------------------------------------|------------------|-------|-----|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Braun ⁷⁾ (2005) | I ~ III 期 | 4,703 | DTC | 免疫細胞化学染色 抗 CK 抗体 | 30%の症例で陽性 (プール解析) 低分化, n+, HR 陰性と正相関 陽性症例は DFS, OS で予後不良 化学/内分泌療法で予後は改善せず |
| Giuliano ¹³⁾ (2011) [ACOSOG Z0010] | I ~ IIIA 期 | 3,413 | DTC | 免疫細胞化学染色 抗 CK 抗体 | 3%の症例で陽性 陽性症例は OS で予後不良 (単変量) |
| Riethdorf ¹⁴⁾ (2010) [GeparQuattro] | I ~ III 期 NAC | 213 | CTC | CellSearch 抗 CK 抗体 抗 EpCAM 抗体 抗 HER2 抗体 | 22%の症例で NAC 前に, 11%の症例で NAC 後に 1 個以上陽性 HER2 陽性乳癌の半数で, HER2 陰性乳癌の 20%で HER2 陽性 CTC が検出 NAC 奏効と CTC 変動は関連せず |
| Cristofanilli ⁸⁾ (2004) | 転移性 | 177 | CTC | CellSearch 抗 CK 抗体 抗 EpCAM 抗体 | 61%の症例で 2 個以上, 49%の症例で 5 個以上陽性 治療前後 5 個以上は予後不良 |
| Pierga ¹⁵⁾ (2011) | 転移性 | 267 | CTC | CellSearch 抗 CK 抗体 抗 EpCAM 抗体 | 65%の症例で 1 個以上, 44%の症例で 5 個以上陽性 CTC と CEA, CA15-3, LDH が正相関 化学療法前 5 個以上は予後不良 化学療法後の CTC 増加も予後不良 抗 HER2 療法後は 5 個未満 |
| Giuliano ¹⁶⁾ (2011) | 転移性 | 235 | CTC | CellSearch 抗 CK 抗体 抗 EpCAM 抗体 | 40%の症例で 5 個以上陽性 HER2 陰性乳癌で治療前 5 個以上は予後不良 HER2 陽性乳癌では治療と関連せず |

CK : cytokeratin, DFS : disease-free survival, EpCAM : epithelial cell adhesion molecule, NAC : neoadjuvant chemotherapy, OS : overall survival

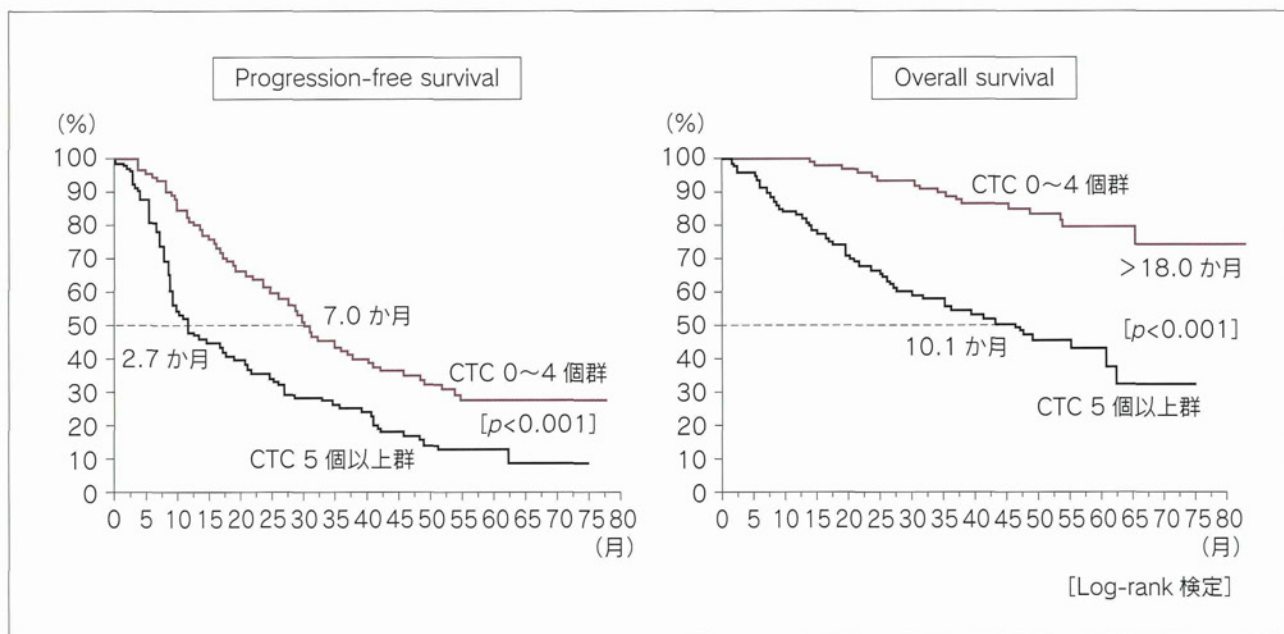


図 3 転移性乳癌の予後と治療前の CTC 数 (文献 8 より改変)

用であること, ③HER2 陽性の転移性乳癌では抗 HER2 療法によって CTC の数が減少するが, 血清 HER2 のモニタリングと同様に CTC のモニタリングの意義は小さいことが示唆された^{16,17)}.

微小転移と外科治療

微小転移は乳癌の早期の段階から存在するため, 外科治療に加えて薬物療法は欠かせない. 縮小化の一途

を辿る乳癌の外科治療であるが、将来手術は無用となるのであろうか？ 答えはノーである。マウスを用いた乳癌細胞株 (MDAMB231) のモデル実験から、癌が転移巣を形成する際にまず原発巣からオステオポンチンが分泌され、宿主の骨髄から誘導された前駆細胞が転移巣の間質を形成し増殖に寄与することが報告された¹⁸⁾。また、転移巣から遊離した CTC が matrix metalloproteinase やケモカインを介して原発巣のさらなる増殖に寄与していることが報告された¹⁹⁾。一方、乳癌患者 50 例に同定された DTC のうち、70% の細胞が CD44⁺CD24^{-/low} の染色特性をもついわゆる癌幹細胞であることが示唆された²⁰⁾。以上から、原発巣の外科治療は微小な転移巣の増殖を抑制する可能性がある。しかし、転移巣を形成した癌細胞は原発巣より高い増殖能と転移浸潤能を獲得しているため、転移形成に重要なサイトカインを標的とした新たな治療戦略が必要と考えられる^{18,19)}。

おわりに

早期乳癌ではセンチネルリンパ節生検による微小転移の診断は補助療法選択の一つの目安となる。早期乳癌における DTC と転移性乳癌における CTC は予後不良因子であるが、臨床試験に連動したトランスレーショナル研究が必要である。現時点で DTC と CTC の診断と結果に基づいた治療選択は推奨されない。いずれにせよ、手術可能な乳癌では外科治療が乳癌患者の予後を改善するうえできわめて重要であることに変わりはない。

文献

- Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Ann Surg* **20**: 497-555, 1894
- Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. *Lancet* **2**: 104-107, 1896
- 井本 滋, 落合淳志, 長谷部孝裕, 他: Multiple marker によるセンチネルリンパ節転移診断の有用性. 第 63 回日本癌学会学術総会ワークショップ 2004
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al: One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* **13**: 4807-4813, 2007
- Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, et al: Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* **15**: 2879-2884, 2009
- Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, et al: A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer* **117**: 2599-2607, 2011
- Braun S, Vogl FD, Naume B, et al: A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* **353**: 793-802, 2005
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **351**: 781-791, 2004
- Sieuwerts AM, Kraan J, Bolt J, et al: Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* **101**: 81-66, 2009
- Krag DN, Anderson S, Julian TB, et al: 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
- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al: Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* **364**: 412-421, 2011
- de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al: Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* **361**: 653-663, 2009
- Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al: Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* **306**: 385-393, 2011
- Riethdorf S, Müller V, Zhang L, et al: Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: Prospective Monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. *Clin Cancer Res* **16**: 2634-2645, 2010
- Pierga JY, Hajage D, Bachelot T, et al: High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2011 (Epub ahead of print)
- Giuliano M, Giordano A, Jackson S, et al: Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2011 (Epub ahead of print)
- Lennon S, Barton C, Banken L, et al: Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: Pooled analysis of four trials of trastuzumab in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **27**: 1685-1693, 2009
- McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, et al: Systemic endocrine instigation of indolent tumor growth requires osteopontin. *Cell* **133**: 994-1005, 2008
- Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al: Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* **139**: 1315-1326, 2009
- Balic M, Lin H, Young L, et al: Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res* **12**: 5615-5621, 2006

IMOTO Shigeru

杏林大学医学部外科

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

精密検査・診断・モニタリング

治療検査 (治療モニタリングと腫瘍マーカー)

伊東大樹 井本 滋*

杏林大学付属病院乳腺外科 *教授

治療 (J.Therap.) 別刷
Vol.93, No.5 <2011.5>

株式会社 南山堂

精密検査・診断・モニタリング

治療検査 (治療モニタリングと腫瘍マーカー)

伊東大樹 井本 滋*

杏林大学付属病院乳腺外科 *教授

プライマリ・ケアにおけるポイント

腫瘍マーカーとは、非侵襲的に採取された生体材料から検出され、がんを完治し得る段階で患者を選別できる特異性と感受性を備えた物質の総称である。乳がん診療、とりわけ進行再発乳がん患者の診療では、腫瘍マーカーは重要な検査項目である。ただし、その値だけで臨床症状や画像診断に基づく病態は説明できず、治療方針を決定することはできない。進行再発乳がんでは、画像診断に加えて、腫瘍マーカー値の時系列変化や複数の腫瘍マーカーのモニタリングが治療方針を決定するうえで参考となる場合がある。

はじめに

初発乳がんにおける術前薬物療法の効果判定や、進行再発乳がんにおける治療の効果判定のモニタリングは、MRI・CT・PET-CT・超音波などの画像診断が基本である。しかし、腫瘍マーカーのモニタリングも有用な場合がある。腫瘍マーカーの定義や有用性は、1996年に tumor marker

utility grading system としてまとめられ、乳がんの腫瘍マーカーについて「転移性乳がんにおける病勢のモニタリング」と「無再発乳がん患者における再発の発見に関する有用性」が報告された¹⁾。乳がん治療のモニタリングについて腫瘍マーカーを中心に解説する。

I 乳がんの腫瘍マーカー (総論)

1 陽性率

初発乳がんにおける腫瘍マーカーの陽性率は数%から20%と低値であるが、進行再発乳がんにおける陽性率は30~70%と高値である(表1)²⁾。薬物療法による乳がん治療の効果判定は画像検査が基本である。しかし、CT・MRI・PET-CTが

生物学的な病勢を必ずしも正確に反映している訳ではない。また、頻回な画像検査は医療経済的にも負担が大きい。一方、腫瘍マーカーの測定は簡便で、迅速性に優れ、かつ非侵襲性である。初発乳がんでの測定の意義は乏しいが、進行再発乳がんでは治療効果を判定するうえで補助的な検査として有用である。

表1 乳がんにおける腫瘍マーカーと病期別陽性率(%)

| 腫瘍マーカー | 病期 | | | | 再発例 非切除例 | 良 性 | 健常者 |
|------------|----|----|-----|----|-------------|-----|-----|
| | I | II | III | IV | | | |
| CEA | 6 | 10 | 22 | 59 | 62 | 1 | 1 |
| CA 15-3 | 4 | 8 | 13 | 38 | 54 | 1 | 0 |
| NCC-ST 439 | 25 | 30 | 42 | 56 | 54 | 5 | 0 |
| HER2 | 13 | 13 | 10 | 38 | 51 | 5 | 0 |

(文献2)より改変)

2 サーベイランスとしての腫瘍マーカー

ASCO (American Society of Clinical Oncology) のガイドラインでは、乳がんのスクリーニング、診断、ステージングおよびサーベイランスに

において、進行再発乳がんでは腫瘍マーカーが高値を示す傾向にあるとしながらもデータは不十分であり、かつ生存率の改善と再発後の緩和医療に寄与しないということから腫瘍マーカーのモニタリングは推奨しないとされた(表2)^{2, 3)}。同様に、日本乳癌学会による乳癌診療ガイドライン(2008年版)において術後の定期的な腫瘍マーカーの測定の有用性は明らかではないとされた(推奨グレードC)⁵⁾。実地臨床では、腫瘍マーカーが異常値を示した初発乳がん、術後正常値になったが再び異常値を認めたため精査によって遠隔転移再発が診断された症例もある。

③ 治療効果判定としての腫瘍マーカー

臨床的治療効果の判定基準としてRECIST (response evaluation criteria in solid tumors)のガ

表2 腫瘍マーカーに関するASCOガイドライン

| 腫瘍マーカー | ASCOのガイドライン |
|--------------|-----------------------------------------------|
| CA15-3 | 術後のモニタリングには推奨されない。 高値症例はup stagingの可能性がある。 |
| CEA | 術後のモニタリングには推奨されない。 転移症例の治療のモニタリングには推奨されない。 |
| HER2 タンパク | 記載なし。 *腫瘍での発現は初発時と再発時に評価すべきである。 |

(文献4)より改変)

イドラインが使用されている。このなかで、腫瘍マーカーについて、「治療開始前に血清腫瘍マーカーが基準値上限を超えて上昇している症例では、他病変がすべて消失した場合に完全奏功(CR)と判定するためには、基準値範囲内までの低下が認められなければならない」と記載されているが、「血清腫瘍マーカー単独では治療効果判定に使用できない」と定められている。

II 乳がんの腫瘍マーカー(各論)

① CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3)

ヒト乳脂肪膜上の糖タンパク質に対するモノクローナル抗体115D8と、乳がん肝転移組織抽出液を免疫源として得られたモノクローナル抗体DF3により認識される腫瘍関連抗原である。乳がんの特異性が高く、良性疾患やほかのがん腫で陽性を示すことはまれである。ASCO腫瘍マーカー

のガイドラインでは、乳がんの腫瘍マーカーとしてCA 15-3とCA 27.29(本邦未承認検査)を第一選択としている⁴⁾。病期の進行に伴うCA 15-3の上昇が指摘されているが、早期乳がんではCA 27.29のほうがCA 15-3より感度が高いという報告もある³⁾。紅林らは、進行再発乳がんにおいてCA 15-3の陽性率は44.0%とCEAより有意に高く、ほかの転移部位と比べて肝転移を有する患者

押さえておきたいキーワード

HER2 タンパクと分子標的治療

HER2 タンパクに対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブや、EGFR(ErbB1)とHER2(ErbB2)のシグナル伝達においてチロシンキナーゼを阻害するラパチニブの登場によって、HER2タンパクが過剰発現した乳がんの予後は著しく改善した。抗がん剤にこの2つの薬剤を併用することで、HER2タンパクが過剰発現した乳がん症例の半数で

がん細胞の完全消失が報告されている。以前はHER2タンパクが乳がんの予後不良因子の一つであったが、現在は分子標的治療の効果予測因子の一つである。腫瘍でのHER2タンパク発現に加えて、血清HER2タンパクの測定が治療効果のモニタリングになると期待されたが、現時点で十分なエビデンスはない。

では有意に高いと報告した⁶⁾。また、薬物療法後にCA15-3が20%以上低下する症例では、20%未満の低下あるいは上昇する群と比較して有意に長いtime to progressionが得られた。以上から、CA15-3が異常値を示す進行再発乳がんのモニタリングとして有用である。

② CEA (carcinoembryonic antigen)

大腸がん抽出液中に胎児消化管粘膜上皮と共通の抗原性を有する糖タンパク質として同定された腫瘍関連抗原である。消化器がん、肺がん、卵巣がん、甲状腺髄様がんなどで陽性を示す。がん以外では、肝疾患、炎症性腸疾患、長期喫煙者などで軽度の上昇を認める。ASCO腫瘍マーカーのガイドラインでは、初発乳がんならびに進行再発乳がんにおいてCEAの測定は推奨されていない⁴⁾。一方、測定可能病変が欠如したりCA 15-3やCA 27.29の上昇を伴う進行再発乳がんでは、CEAの上昇が治療無効を裏付ける所見として示唆された。

③ NCC-ST 439 (National Cancer Center ST 439)

低分化型胃腺がん由来細胞株を免疫原として作製されたモノクローナル抗体によって認識される抗原で、そのエピトープはムチン様高分子タンパク上に存在する糖鎖である。免疫組織化学的検討において本抗原は、消化器がんや肺がん、乳がんでは高率に染色される。成田らは、再発乳がんについてCA15-3の感度、特異度がそれぞれ54.8%と98.3%であるのに対してNCC-ST 439はそれぞれ59.7%、88.3%であったと報告した(表3)⁷⁾。しかし、CEAやCA 15-3と比較してNCC-ST439は偽陽性率が高い点に注意すべきである。

④ HER2 (ErbB2) タンパク

HER2 (ErbB2) タンパクは、がん遺伝子である

表3 乳がん術後サーベイランスでの腫瘍マーカー

| | NCC-ST 439 | CA 15-3 | CEA |
|---------|------------|---------|------|
| 感度 (%) | 59.7 | 54.8 | 58.1 |
| 特異度 (%) | 88.3 | 98.3 | 98.3 |
| 正診率 (%) | 73.8 | 76.2 | 77.9 |

(文献7)より改変)

her2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物であり、乳がん患者の20%程度に過剰発現が認められる。血清HER2タンパクが過剰発現した乳がん患者は、転移・再発しやすく予後が不良であると報告された⁸⁾。ASCO腫瘍マーカーガイドラインでは、腫瘍におけるHER2過剰発現について乳がんの初診断時と再発時に評価されるべきであるとしている⁴⁾。HER2陽性の進行再発乳がんにおける腫瘍マーカーとして血清HER2のモニタリングの意義が検討されてきたが、現時点で推奨に足る十分なエビデンスはない^{4,8)}。

⑤ 骨転移の腫瘍マーカー (ICTP : pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen)

I型コラーゲンは骨基質の90%以上を占めるタンパク質であり、ピリジノリンまたはデオキシピリジノリンにより分子間において架橋を形成している。破骨細胞による骨吸収の際には骨組織のI型コラーゲンが分解され、そのC末端部分からピリジノリンまたはデオキシピリジノリンによって架橋されたペプチドが血中に放出される。すなわち、血中ICTP値は骨吸収を反映する指標である。血中ICTP値は肺がん、乳がん、前立腺がんの骨転移症例では高値を示した。また、骨代謝に直接関与し骨吸収時に骨の分解産物として血中に放出されるTRACP5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b) について、WadaらはICTPとTRACP5bが骨転移を有する患者では骨転移を認めない患者との比較において有意に高値であり、両者の測定が骨転移患者のスクリーニングとモニタリングに有用であると報告した⁹⁾。

III 展 望

乳がんにおける腫瘍マーカーについて、前向き臨床試験は少なくエビデンスレベルも低く推奨できるものは少ない。一般臨床で再発の早期発見を目的とした盲目的な腫瘍マーカーの測定は推奨されない。しかし、腫瘍マーカーのモニタリングが病勢を反映し有用であった進行再発乳がんを時に経験する。よって、腫瘍マーカーが異常値である進行再発乳がんでは、病状に応じて腫瘍マーカー

のモニタリングは許容される。一方、乳がん治療はがんの個性を示す分子に狙いを定めた分子標的治療の時代を迎えている。HER2タンパクとトラスツズマブはその最たる例である。標的となる分子に関連する腫瘍マーカーが開発されれば、治療のモニタリングとして期待されるので臨床試験のなかで検証すべきである。



参考文献

- 1) Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al: Tumor marker utility grading system. A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Ins*, 88: 1456-1466, 1996.
- 2) 日本臨床検査医学会包括医療検討委員会・厚生労働省(編): 臨床検査のガイドライン2005/2006, 日本臨床検査医学会, 2005.
- 3) Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al: American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*, 24: 5091-5097, 2006.
- 4) Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*, 25: 5287-5312, 2007.
- 5) 日本乳癌学会(編): 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン(4)検診・診断 2008年版, 金原出版, 東京, p48, 2008.
- 6) Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K, et al: Significance of serum carcinoembryonic antigen and CA 15-3 in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: A large-scale retrospective study. *Breast Cancer*, 10: 38-44, 2003.
- 7) Narita T, Funahashi H, Satoh Y, et al: Serum and Immunohistochemical Studies of NCC-ST-439 in Breast Cancer. *J Surg Oncol*, 54: 5-8, 1993.
- 8) Imoto S, Wada N, Hasebe T, et al: Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast. *Int J cancer*, 120: 357-361, 2006.
- 9) Wada N, Fujisaki M, Ishii S, et al: Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast Cancer*, 8: 131-137, 2001.



患者、家族から
かかりつけ医への質問

手術にはどんな方法があるのですか？ センチネルリンパ節生検について 教えてください

乳がんの手術は、乳房とリンパ節に分けてそれぞれ治療を計画します。乳房の手術は、がんの広がり画像で正確に診断してから部分切除(いわゆる温存手術)あるいは全切除を行います。皮膚や筋肉まで及ぶ乳がんではそこも一緒に切除します。最近、手術後の見栄え(整容性)を考慮してあえて温存手術は行わず、全切除と再建手術を同時に行う場合もあります。リンパ節の手術は、リンパ節に転移を疑う場合には、わき(腋窩)のリンパ節を全部切除します。これを郭清といいます。もし転移がなさそうな早期がんであれば、センチネルリンパ節生検が標準治療です。センチネルリンパ節とは、がんの転移を見張るリンパ節を示します。乳がんからのリンパの流れを色素や放射性同位元素を用いて同定してリンパ節を生検します。センチネルリンパ節に転移がなければ郭清は省かれ転移があれば郭清します。これによって、郭清に伴う腕のむくみやたるさなどの後遺症が予防できるようになりました。

井本 滋

杏林大学医学部付属病院乳腺外科 教授

治療(J.Therap.)別刷
Vol.93, No.4増刊 (2011.4増刊)

株式会社 南山堂



患者、家族から
かかりつけ医への質問

手術にはどんな方法があるのですか？ センチネルリンパ節生検について 教えてください

乳がんの手術は、乳房とリンパ節に分けてそれぞれ治療を計画します。乳房の手術は、がんの広がりを画像で正確に診断してから部分切除（いわゆる温存手術）あるいは全切除を行います。皮膚や筋肉まで及ぶ乳がんではそこも一緒に切除します。最近では、手術後の見栄え（整容性）を考慮してあえて温存手術は行わず、全切除と再建手術を同時に行う場合もあります。リンパ節の手術は、リンパ節に転移を疑う場合には、わき（腋窩）のリンパ節を全部切除します。これを郭清といいます。もし転移がなさそうな早期がんであれば、センチネルリンパ節生検が標準治療です。センチネルリンパ節とは、がんの転移を見張るリンパ節を示します。乳がんからのリンパの流れを色素や放射性同位元素を用いて同定してリンパ節を生検します。センチネルリンパ節に転移がなければ郭清は省かれ転移があれば郭清します。これによって、郭清に伴う腕のむくみやたるさなどの後遺症が予防できるようになりました。

井本 滋

杏林大学医学部付属病院乳腺外科 教授

解説

乳がんの近代手術は19世紀後半に始まり130年近く経過した。現在、乳がんの治療体系における手術の役割は局所コントロールに位置づけられる。乳がんの予後は、マンモグラフィによる早期発見率の向上と薬物療法の進歩によって改善された^{1,2)}。そのなかで、乳がんの手術は乳房の切除とその再建、リンパ節の生検あるいは郭清によって構成されている。

■ 乳房の手術

1. 乳房全切除

広範な乳管内進展を伴う乳がんや術前薬物療法によって縮小効果が乏しいⅡ期またはⅢ期乳がんが対象である。皮膚浸潤あるいは胸筋浸潤を伴う場合は同部位を合併切除する。再建を伴わない場合は乳頭乳輪を合併切除するが多い。再建を

伴う場合は乳頭直下に乳管内進展がなければ乳頭乳輪を温存し進展があれば合併切除する。

2. 乳房部分切除(乳房温存術)

広範な乳管内進展を伴わない0期からⅡB期までの乳がんが対象である。乳腺を円状あるいは楔状に切除する場合もあるが、術前のMRI画像あるいはCT画像によって乳管内進展の範囲を予測してその範囲を含めた部分切除を行っている。超音波画像をみながら腫瘍縁より2cm離れた位置で乳房にマーキングを行い、術中にピオクタンとキシロカインゼリーを混合したものをマーキングに沿って乳腺に注入し、切離面を確認しながら部分切除を行う。切除された乳腺の欠損部位は、整容性を考慮して温存乳腺を剥離受動して縫縮したり、漿液腫による整容性の保持を期待してそのまま閉創している。

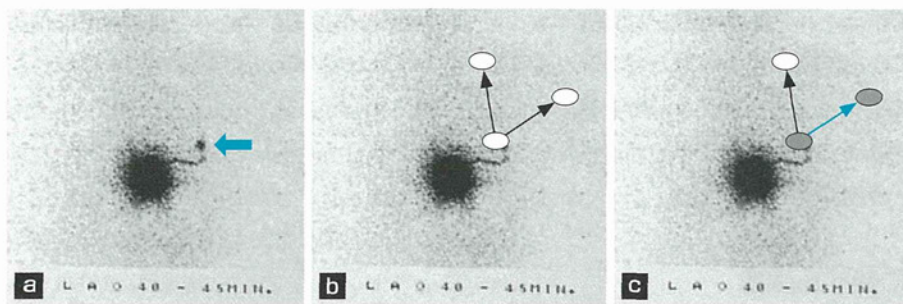


図1 センチネルリンパ節生検のコンセプト

リンパ管シンチグラムでRIを集積しhot spotとして描出されたリンパ節(a: →)をガンマプローブで同定する。もしここに転移がなければ(b: ○)その下流のリンパ節にも転移はなく、もし転移があれば(c: ●)ほかのリンパ節にも転移があるかもしれない。センチネルリンパ節生検によってリンパ節転移の有無が正確に診断されてリンパ節郭清の個別化が実現した。

3. 再建術

主に乳房全切除の場合が再建の対象である。同時再建と2期再建がある。同時再建は手術時間が短縮される一方、施設における再建外科チームの存在が欠かせない。再建法の詳細は専門書に委ねるが、腹直筋皮弁、広背筋皮弁、脂肪皮弁などさまざまである。最近では、まずテッシュューエキスパンダーを挿入し拡張した後でシリコン挿入を行う人工物再建も積極的に行われている。しかし、2011年2月時点でシリコンは保険外請求のためシリコン挿入は自費診療となる。また、乳房部分切除を対象に乳房の欠損部に筋皮弁や脂肪弁を充填して整容性を保つ手術も行われている。

■ リンパ節の手術

1. 腋窩リンパ節郭清

触診や画像診断でリンパ節転移を疑う症例が対象である。このような症例では術前薬物療法が先行する 경우가多いが、術前薬物療法によってリンパ節転移が病理学的に消失する可能性は20%前後であるため、薬物療法後もリンパ節郭清が標準治療である。郭清範囲は、腋窩静脈より尾側で小胸筋の外側の腋窩に当たるレベルⅠとその内側で小胸筋の裏面にあるレベルⅡである。広背筋へ分布する胸背動静脈とその神経、前鋸筋を支配する

長胸神経は温存する。また、腫大したり癒合した高度なリンパ節転移が認められなければ肋間上腕神経の温存も試みる。腋窩リンパ節群の最上位に位置するレベルⅢと大小胸筋の間に位置するロッターリンパ節は転移を疑う場合のみ郭清あるいはサンプリングを行う。

2. センチネルリンパ節生検

腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節がセンチネルリンパ節で、「見張りリンパ節」とも呼ばれている³⁾。センチネルリンパ節に転移がなければその下流のリンパ節にも転移はないはずでありリンパ節郭清は不必要である(図1)。センチネルリンパ節生検は、臨床的にリンパ節転移を伴わないⅠ期あるいはⅡA期乳がんが対象である。センチネルリンパ節を同定するトレーサーとして、医薬品として使用されるインジゴカルミンあるいはインドシアニングリーンなどの色素とスズあるいはフチン酸を99mテクネシウムで標識したラジオアイソトープ(RI)が用いられる。色素法の習得には少なくとも20例の手術経験を要する一方、RI法は5例程度の経験で習得できる。乳がんのセンチネルリンパ節生検は2010年4月に保険収載されたが、初心者は経験者の指導の下に手技の習熟に努める必要がある。手技の習熟と詳細なリンパ節の病理診断によってセンチネルリンパ節生検の同