

腋窩・領域リンパ節のマネージメント

国立病院機構北海道がんセンター
乳腺科 山本 貢



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

本日の目的

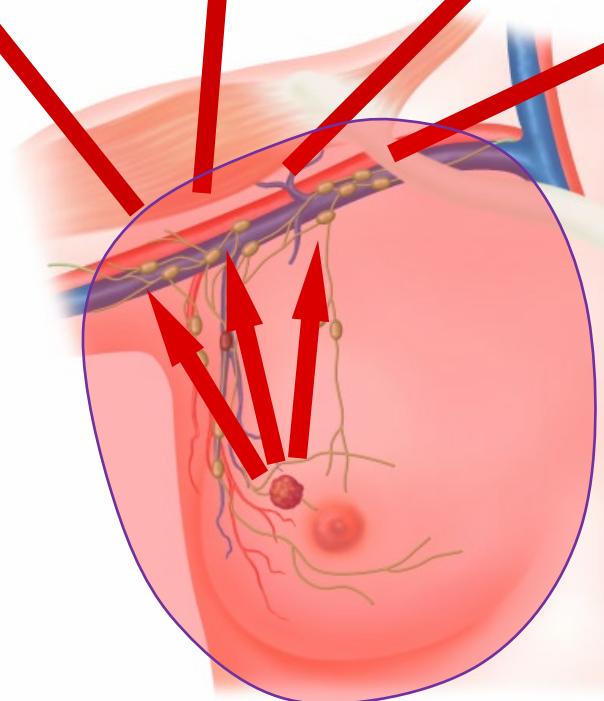
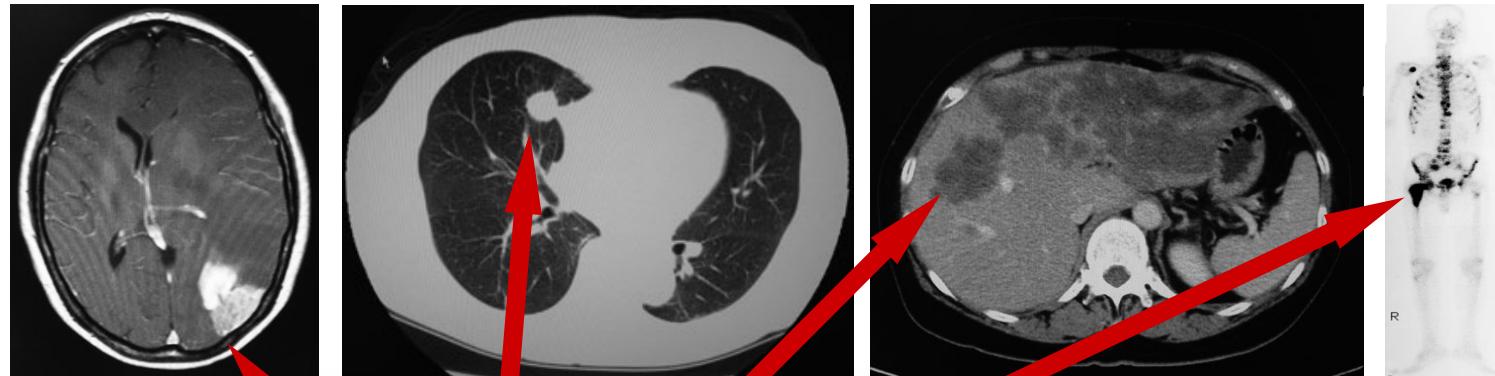
- ・乳癌手術は近年縮小の一途を辿っている。しかし一方で局所療法により予後を改善するエビデンスもあり、やみくもに縮小すれば良いという訳でもない。
- ・腋窩リンパ節手術に対する基本的な考え方を整理し、最新のTAS手術についても知識としては押さえておきたい。
- ・乳癌手術後の放射線治療にも省略の可能性が出てきている。自施設での現状（適応・照射範囲など）を押さえておきたい。

まずは自己紹介

Q：術式決定にどの程度関与していますか？
術前から主治医として担当していますか？

- ・センチネルリンパ節生検
 - ・腋窩リンパ節郭清
 - ・TAS手術
- をやったことがありますか？

乳癌の転移(Halsted理論)

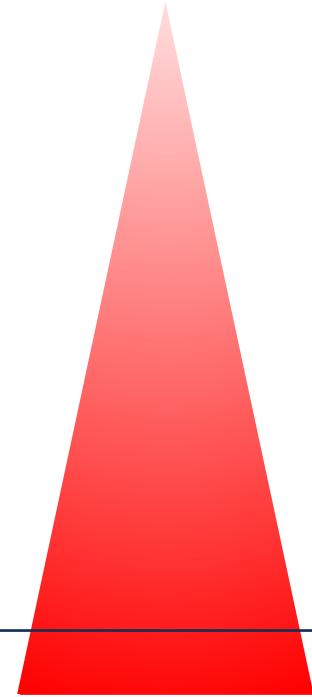


遠隔転移しない内に
徹底的に切除する！

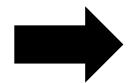
続いて全身の臓器へ
↑
まず近くのリンパ節へ

領域リンパ節手術の正解(19世紀頃～)

全く切除しない



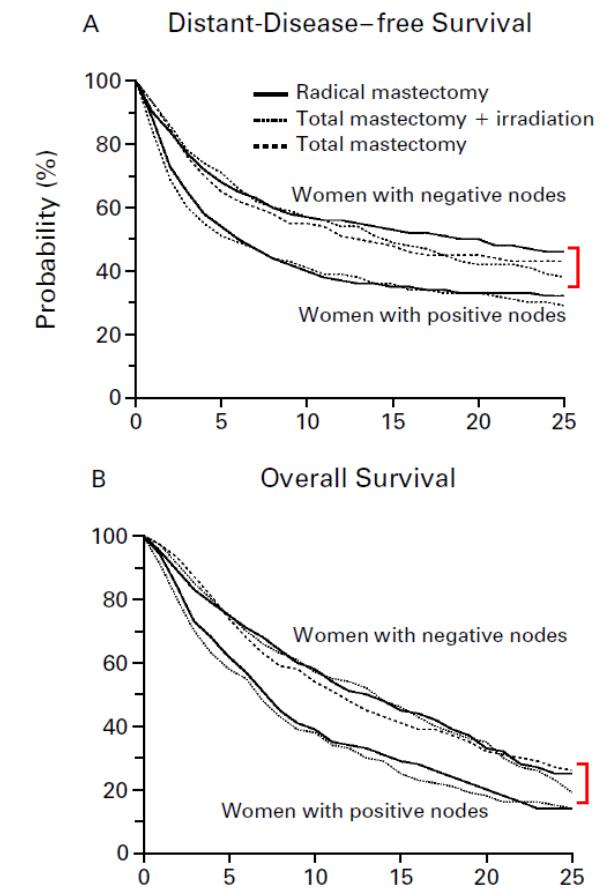
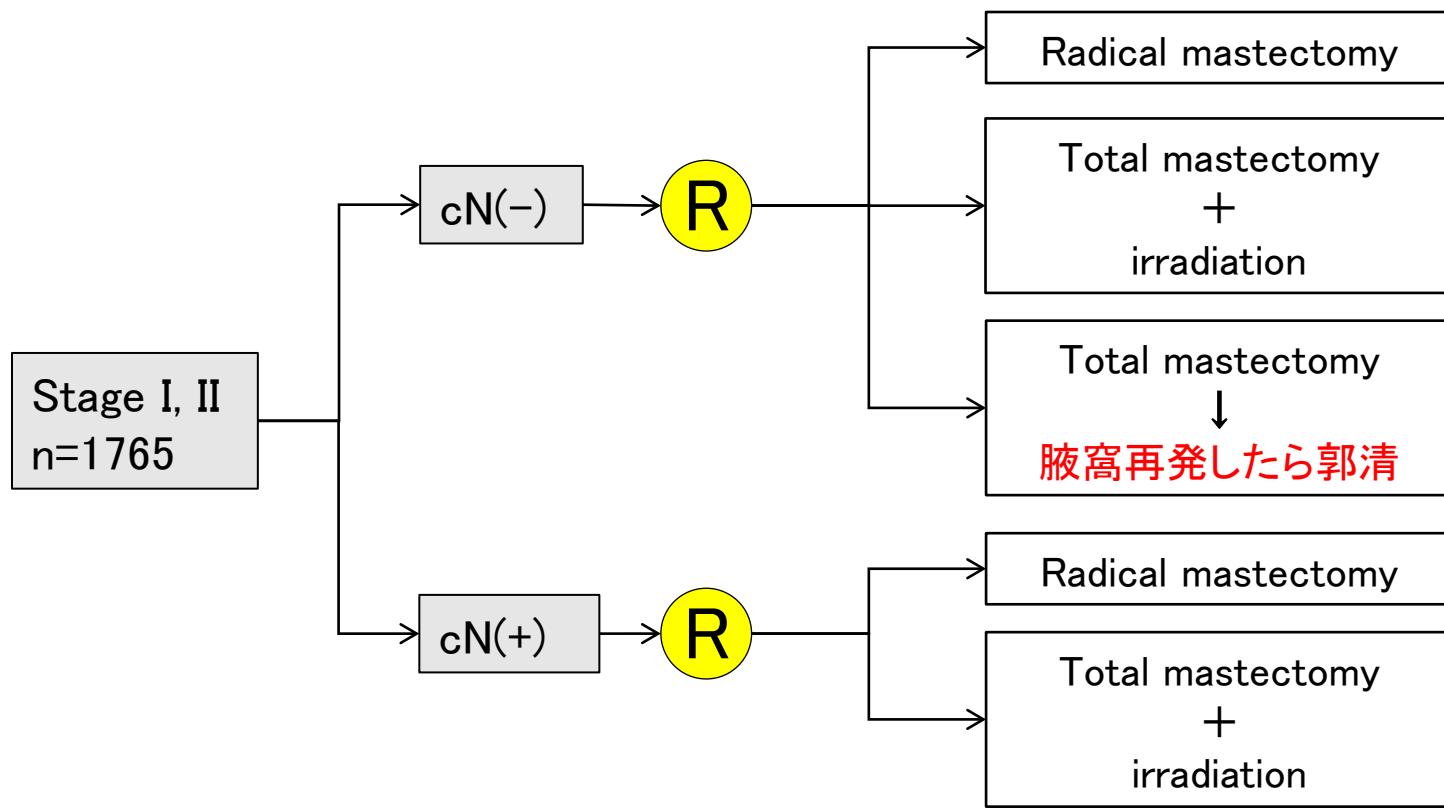
広汎に切除する



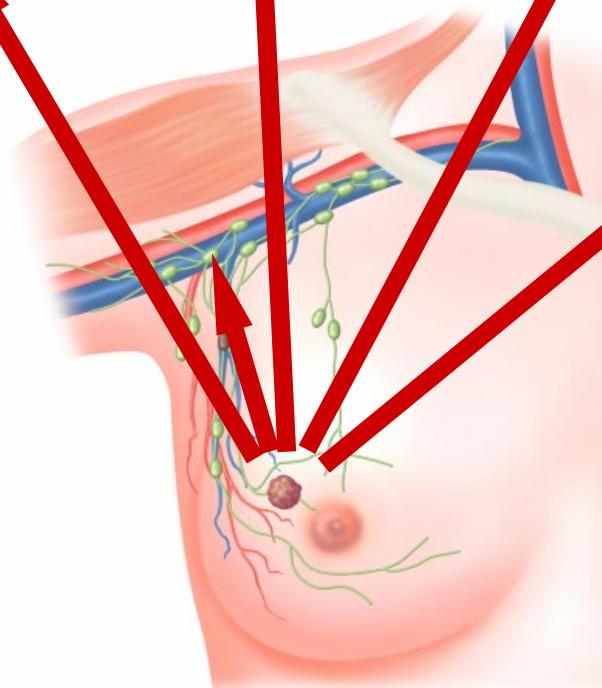
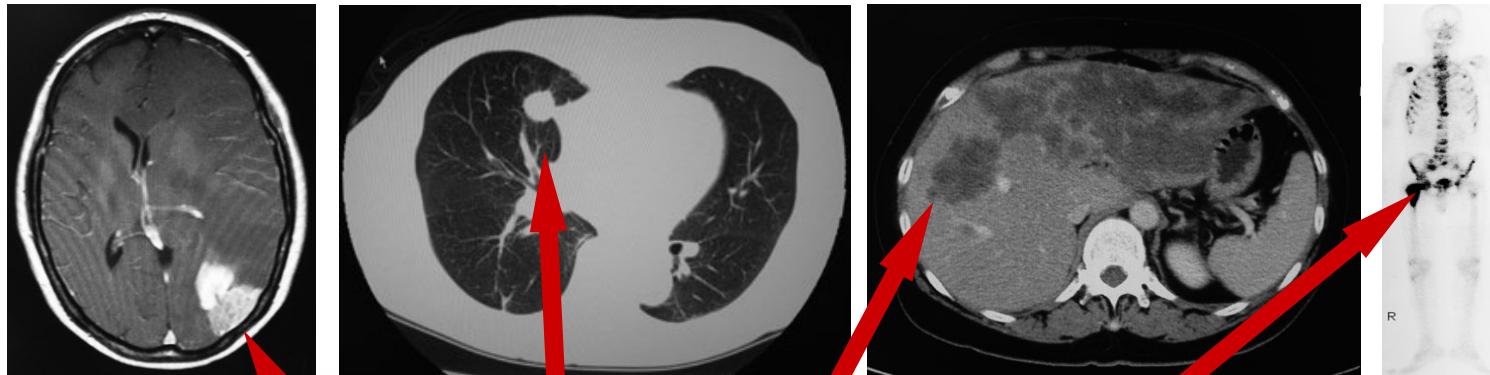
QOLが低下するが命には替えられない

腋窩郭清は生命予後を改善しない

- NSABP B-04 trial



乳癌の転移(Fisher理論)



広範切除しても無駄！
切除は最小限
薬物療法を頑張ろう！

かなり早期から全身に微小転移
が始まっている

局所療法は生命予後を改善しない？

- その後、B-04を含むメタアナリシスで予防的腋窩郭清群で予後改善効果が認められた。
(検出力不足・手術手技の問題などが指摘されている)

Orr. Ann Surg Oncol. 1999

- 乳房切除後の放射線照射(PMRT)によっても、生存率が改善することが示された。

Overgaard et al. N Engl J Med. 1997



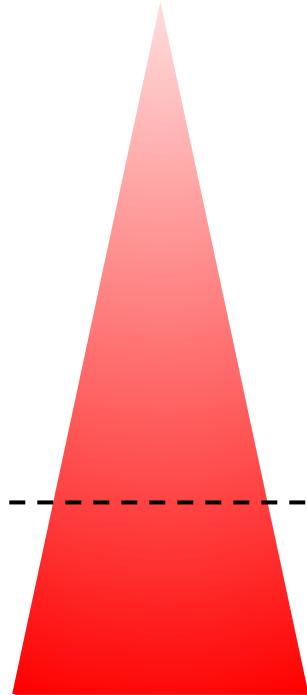
局所療法(腋窩郭清含む)は生命予後を改善する
(早期から微小転移する人もいるが、そうでない人も一定数いる)

領域リンパ節手術の正解(1980年代～)

全く切除しない



再発しなければ良いけれど…
再発するとQOLが低下する＆予後悪化



この間のどこかに正解がある
(おそらく患者ごとに異なる)

広汎に切除する



QOLが低下する



トレードオフの関係

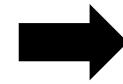
領域リンパ節手術の正解(1980年代~)

非浸潤癌



腋窩手術なし

浸潤癌



腋窩リンパ節郭清

- ・内胸リンパ節郭清は省略
(メリット << デメリット)
- ・おそらくpN0の人は腋窩手術不要だけど、
術前に見分けられない

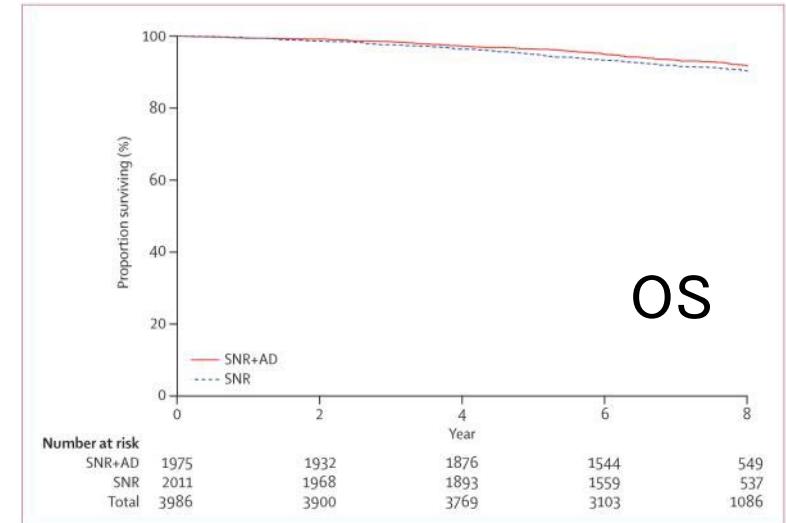
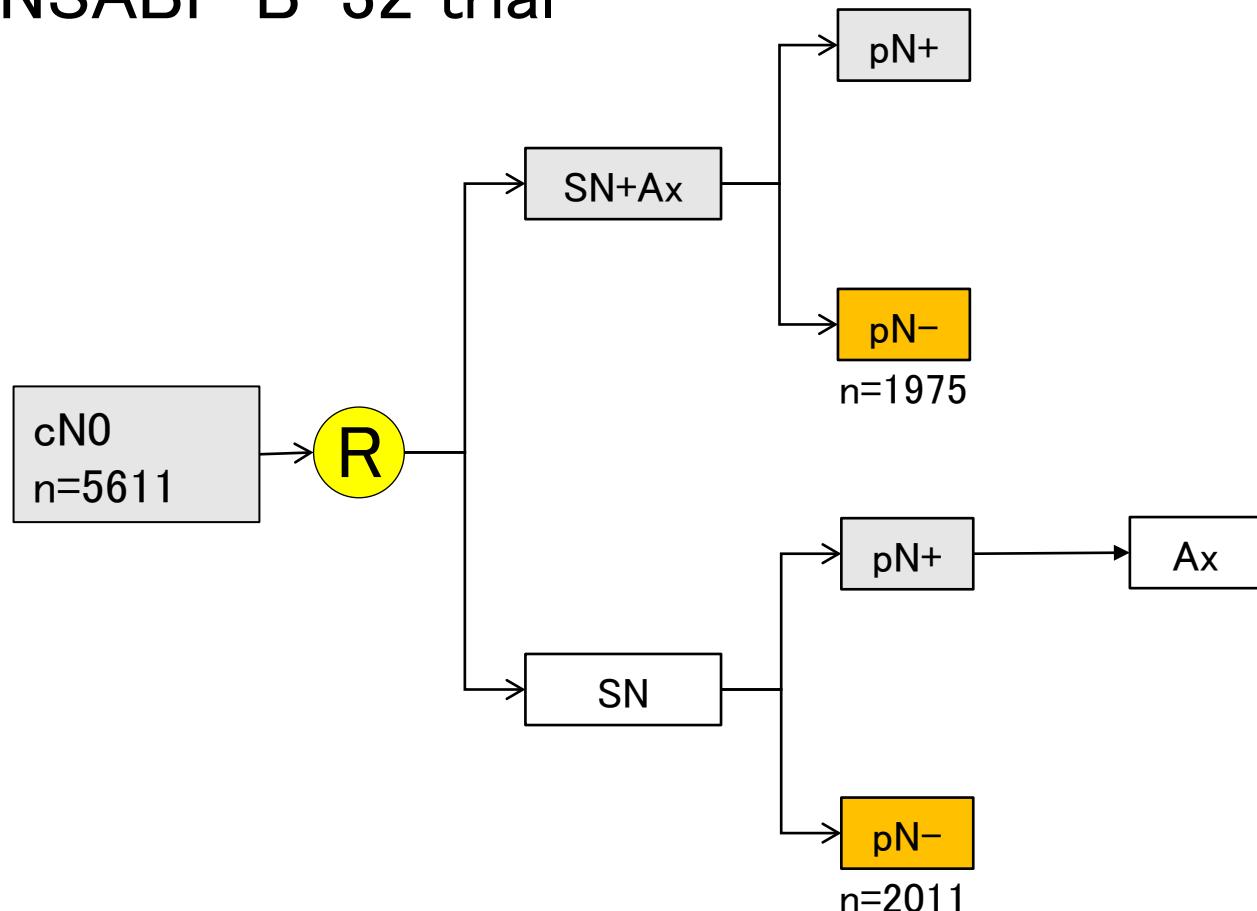
領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
- ②術後補助療法決定のための情報収集

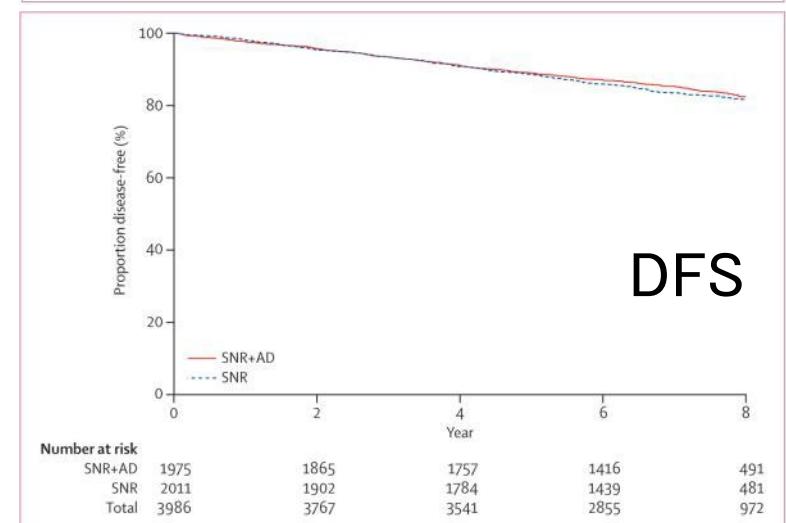
} 腋窩郭清しか選択肢が無かった

センチネルリンパ節生検(SN)の登場

- NSABP B-32 trial

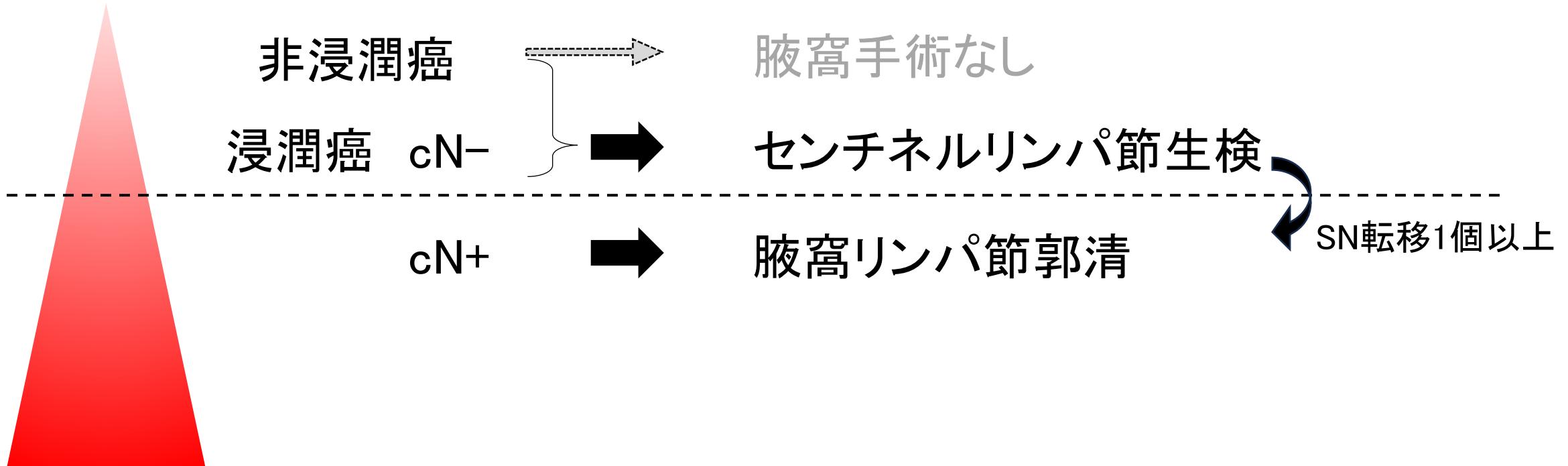


OS



DFS

領域リンパ節手術の正解(2000年代～)

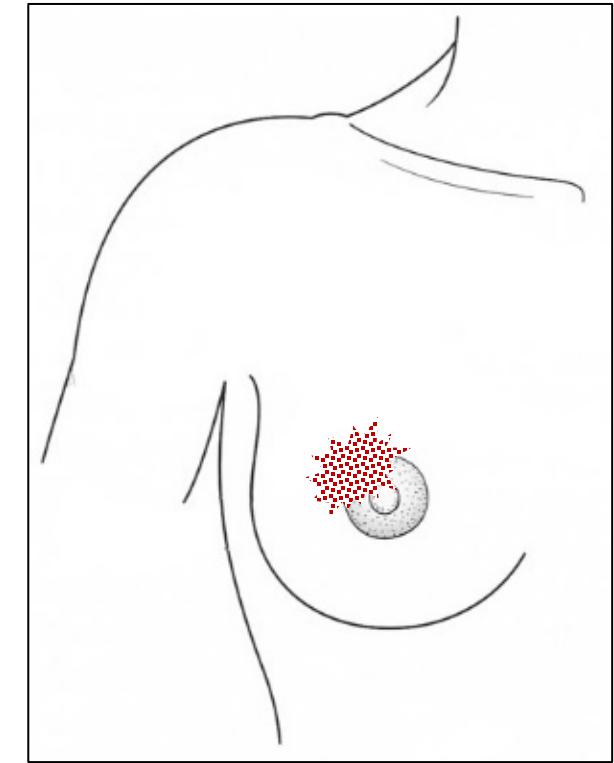


領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
 - ②術後補助療法決定のための情報収集
- } が可能な最小限の手術を選択

症例

- 58歳 女性
- 右乳房腫瘤を主訴に受診
- US：右乳房 EC区域
拡張乳管内充実性病変 + 内部点状高エコー
→ CNB：良悪性の鑑別困難
→ 切除生検：DCIS、断端陽性



Q：追加手術の際、センチネルリンパ節生検をしますか？ BpかBtで変わりますか？

乳癌診療ガイドライン2022年版

治療編 — 外科療法

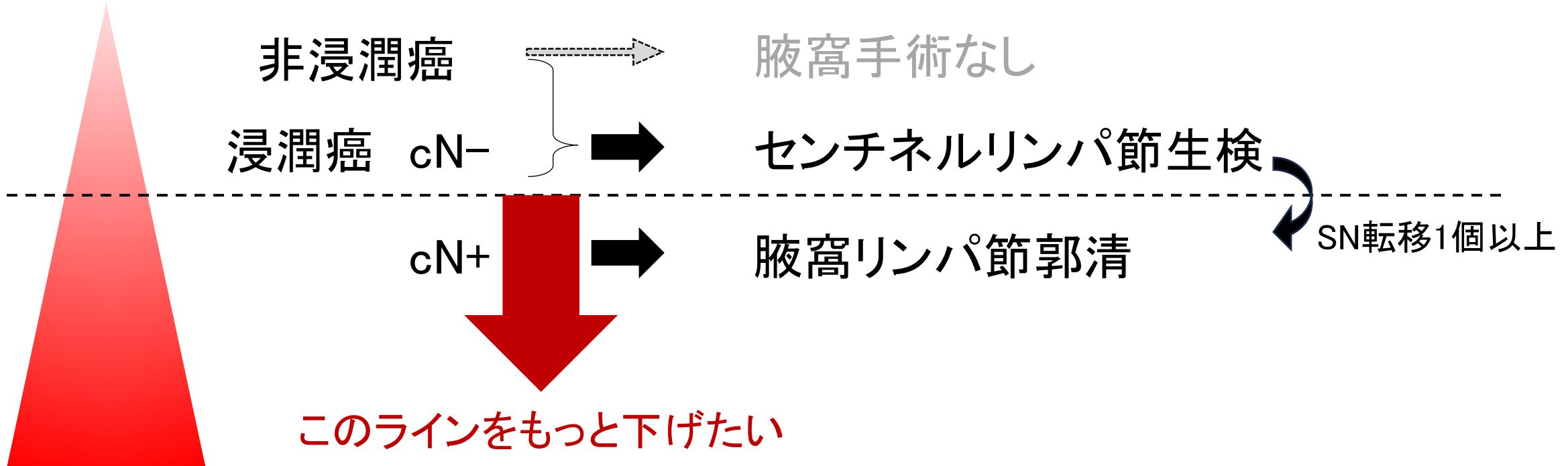
BQ2 術前診断が非浸潤性乳管癌である場合、センチネルリンパ節生検は勧められるか？

2.腋窩手術

ステートメント

- 術前病理診断が非浸潤性乳管癌であり、総合的な臨床診断でも浸潤癌を疑わず、乳房温存療法を施行予定の症例に対しては、センチネルリンパ節生検は不要である。
- 二期的センチネルリンパ節生検の施行が困難な場合には、原発腫瘍切除と同時にセンチネルリンパ節生検を行うことは許容される。

領域リンパ節手術の正解(2000年代～)



領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
 - ②術後補助療法決定のための情報収集
- } が可能な最小限の手術を選択

転移リンパ節を残しても再発するとは限らない

- ・センチネルリンパ節生検の後、バックアップ郭清を行うと、7.3～9.7%で非センチネルリンパ節に転移が見つかる（偽陰性）

Clarke et al. Lancet. 2005

Kim et al. Cancer. 2006

Veronesi et al. Lancet Oncol. 2006

Krag et al. Lancet Oncol. 2007

→ 10%弱の確率で、転移リンパ節を取り残している

- ・センチネルリンパ節生検後の腋窩リンパ節再発率は1%以下

Naik et al. Ann Surg. 2004

Langer et al. Ann Surg. 2005

Veronesi et al. Lancet Oncol. 2006

→ 薬物療法や放射線照射で消失すると考えられている

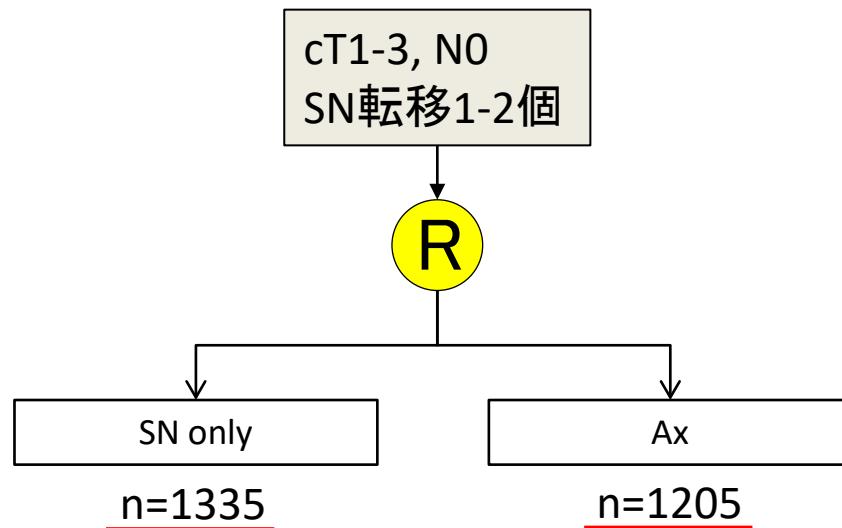
少しくらい転移リンパ節を取り残しても大丈夫なのでは？

センチネルリンパ節転移があっても郭清不要？

	Z0011	IBCSG 23-01	AATRM 048/13/2000	AMAROS	OTOASOR
人数 (対象 vs 標準)	446 vs 445	446 vs 445	121 vs 112	681 vs 744	230 vs 244
対象	SLN <u>転移陽性(1-2個)</u> <u>温存手術(+照射)</u>	SLN <u>微小転移</u> 陽性	SLN <u>微小転移</u> 陽性	SLN <u>転移陽性</u>	SLN <u>転移陽性</u>
標準治療群	Ax	Ax	Ax	Ax	Ax
比較治療群	腋窩非郭清 (<u>温存乳房照射</u>)	腋窩非郭清	腋窩非郭清	<u>腋窩を含む放射線照射</u>	<u>腋窩を含む放射線照射</u>
生存率(5年)	92.5% vs 91.9% (p=0.24)	97.5% vs 97.6% (p=0.73)	—	92.5% vs 93.3% (p=0.34)	84.8% vs 77.9% (8y)(p=0.06)
無再発生存率(5年)	83.8% vs 82.2% (p=0.13)	87.8% vs 84.4% (p=0.16)	P=0.325	82.7% vs 86.9% (p=0.18)	77.4% vs 72.1% (8y)(p=0.51)
腋窩再発率(5年)	0.6% vs 1.3% (P=0.44)	2% vs 2%	0.8% vs 0%	1.03% vs 0.54%	1.7% vs 2% (8y)(p=1.00)

センチネルリンパ節転移があっても郭清不要

SENOMAC trial



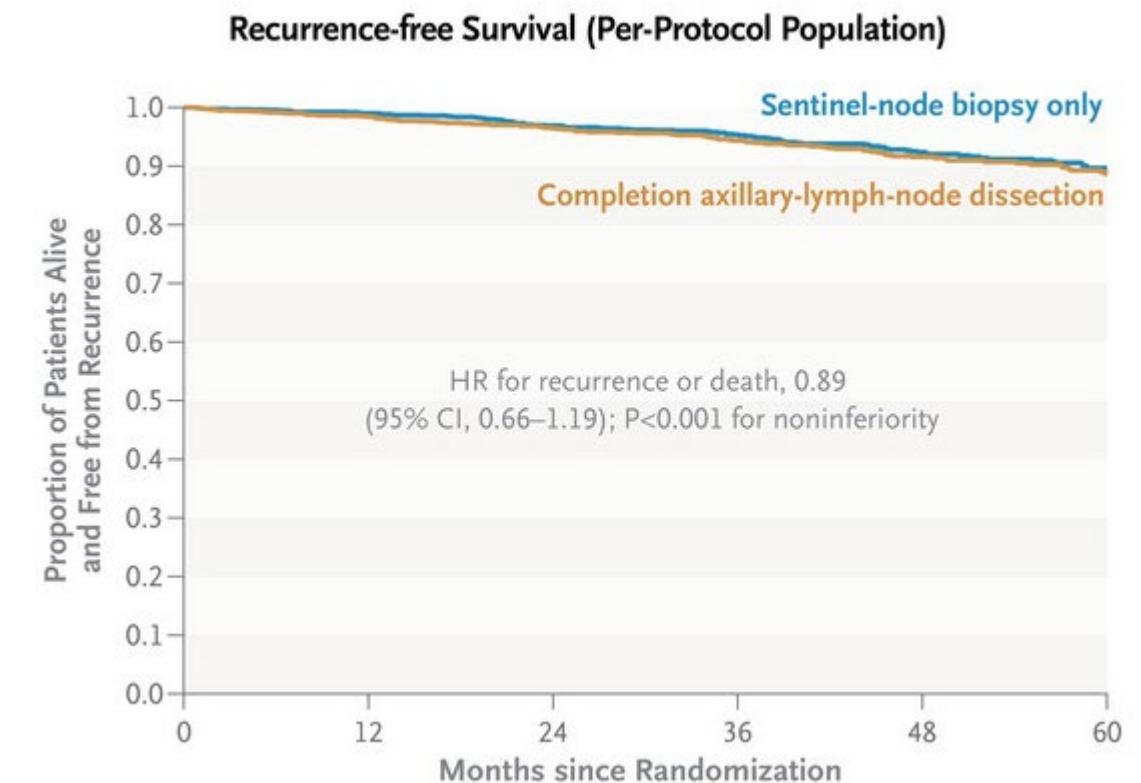
これまでで最も多い症例数

Bt 36%

PMRT 9割

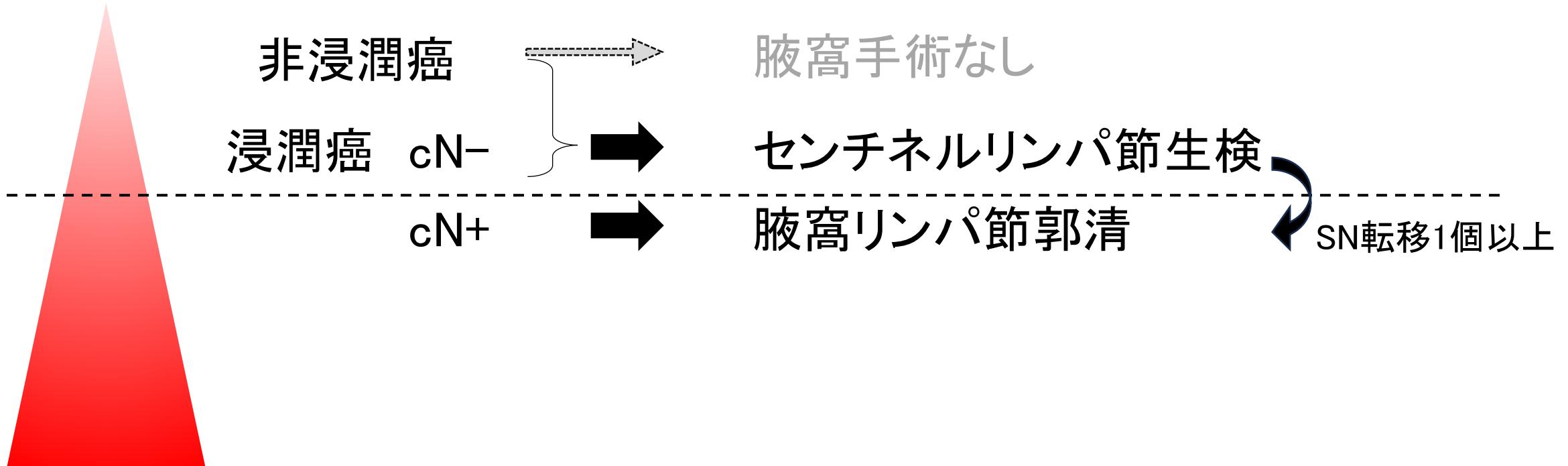
イベント数も十分(191)

Ax群の偽陰性 35%



SN転移2個までならAx省略可能
PMRT前提でBtでもAx省略可能

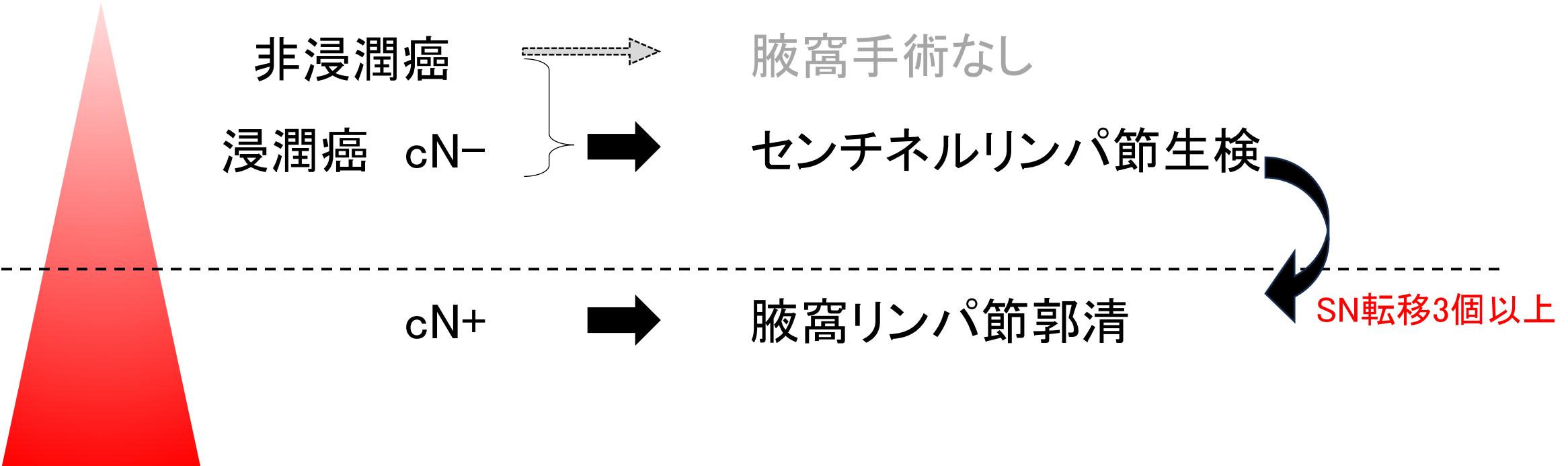
領域リンパ節手術の正解(2000年代～)



領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
 - ②術後補助療法決定のための情報収集
- } が可能な最小限の手術を選択

領域リンパ節手術の正解(2010年代～)



領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
 - ②術後補助療法決定のための情報収集
- } が可能な最小限の手術を選択

症例

- ・右乳癌T2N0MO StageⅠAの診断でBt+SN施行
- ・病理診断でセンチネルリンパ節に転移を認めました

Q：腋窩リンパ節郭清は施行しますか？

- ①微小転移の場合
- ②マクロ転移の場合
- ③乳房再建希望の場合

乳癌診療ガイドライン2022年版

治療編 — 外科療法

CQ1 センチネルリンパ節に転移を認める患者に対して腋窩リンパ節郭清省略は勧められるか？

2.腋窩手術

CQ1a 微小転移の場合

推奨

●センチネルリンパ節に微小転移を認める患者に対して、腋窩リンパ節郭清省略を強く推奨する。

推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：中, 合意率：98%（47／48）

乳癌診療ガイドライン2022年版

CQ1b マクロ転移の場合

推奨

- CQ1b-1: [乳房部分切除術の場合] センチネルリンパ節にマクロ転移を認める患者に対して**腋窩リンパ節郭清省略を行うことを弱く推奨する。**

推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:中, 合意率:87% (40/46)

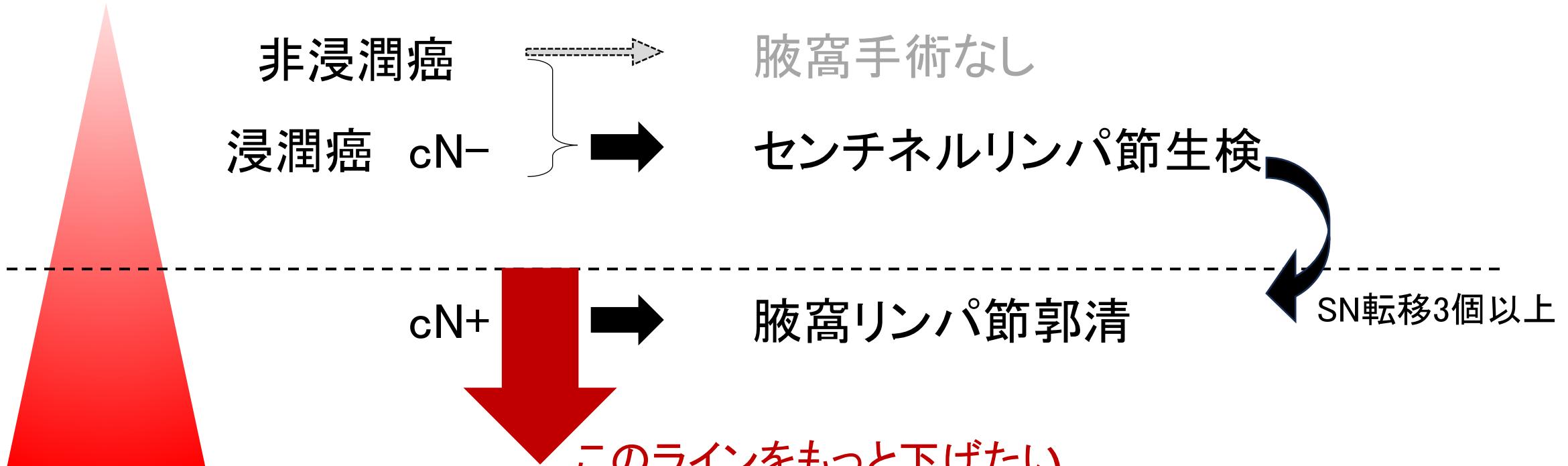
- CQ1b-2: [乳房全切除術の場合, 放射線療法なし] センチネルリンパ節にマクロ転移を認める患者に対して腋窩リンパ節郭清省略を行わないことを強く推奨する(**腋窩リンパ節郭清を行うことを強く勧める**)。

推奨の強さ:4, エビデンスの強さ:とても弱い, 合意率:83% (40/48)

- CQ1b-3: [乳房全切除術の場合, 放射線療法あり] センチネルリンパ節にマクロ転移を認める患者に対して**腋窩リンパ節郭清省略を行うことを弱く推奨する。**

推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:弱, 合意率:92% (44/48)

領域リンパ節手術の正解(2010年代～)



領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
- ②術後補助療法決定のための情報収集

} が可能な最小限の手術を選択

乳癌診療ガイドライン2022年版

治療編 — 外科療法

CQ2 術前化学療法後に、腋窩リンパ節郭清省略を目的としたセンチネルリンパ節生検は推奨されるか？

2.腋窩手術

CQ2a 術前化学療法の前後とも臨床的腋窩リンパ節転移陰性の乳癌に対してセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清省略は推奨されるか？

推奨

●センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清省略を強く推奨する。

推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:弱, 合意率:98% (42/43)

乳癌診療ガイドライン2022年版

CQ2b 臨床的腋窩リンパ節転移陽性乳癌が術前化学療法施行後に臨床的リンパ節転移陰性と判断された場合、センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清省略は推奨されるか？

推奨

- CQ2b-1: センチネルリンパ節生検の結果のみによる腋窩リンパ節郭清省略を弱く推奨しない。

推奨の強さ:3, エビデンスの強さ:弱, 合意率:100% (42/42)

- CQ2b-2: TASによる腋窩リンパ節郭清省略は行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:弱, 合意率:98% (42/43)

* TAS：偽陰性を可能な限り少なくすることを目的に、TAD (targeted axillary dissection) , SLNB, samplingなどを複合的に行い、元来転移のあったリンパ節を含めて切除する腋窩縮小手術

NAC後のSNの妥当性を検証する試験

cN+ (cNAC) ⇒ SN+Ax

TABLE 2. Prospective Trials of SLN Biopsy Feasibility in Clinically Node-Positive Patients After Neoadjuvant Chemotherapy

Study Characteristic	ACOSOG Z1071 ³³	SN FNAC ³⁰	SENTINA ³⁴	GANE A 2 ²⁷
No. of patients	689	153	592 (cN+)	307
cTN	cT0-4N1/2	cT0-3N1/2	cN0/1/2	pN1
SLN identification rate, %	92.7	87.6	80.1	79.5
SLN false-negative rate (overall), %	12.6	13.3	14.2	11.9
Single-agent mapping	20.3	16	16	NR
Dual-agent mapping	10.8	5.2	8.6	NR
2 SLNs retrieved	21	5	19	8
≥ 3 SLNs retrieved	9	NR	5	NR

Abbreviations: ACOSOG, American College of Surgeons Oncology Group; cN+, clinically node positive; GANE A 2, Ganglion Sentinel Apres Chimiotherapie Neoadjuvante 2 (French); NR, not reported; SENTINA, Sentinel Neoadjuvant; SLN, sentinel lymph node; SN FNAC, Sentinel Node Biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy.

摘出するSLNを3個以上、Dual tracerを用いる

⇒ 偽陰性率が10%以下になる

乳癌診療ガイドライン2022年版

CQ2b 臨床的腋窩リンパ節転移陽性乳癌が術前化学療法施行後に臨床的リンパ節転移陰性と判断された場合、センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清省略は推奨されるか？

推奨

●CQ2b-1：センチネルリンパ節生検の結果のみによる腋窩リンパ節郭清省略を弱く推奨しない。

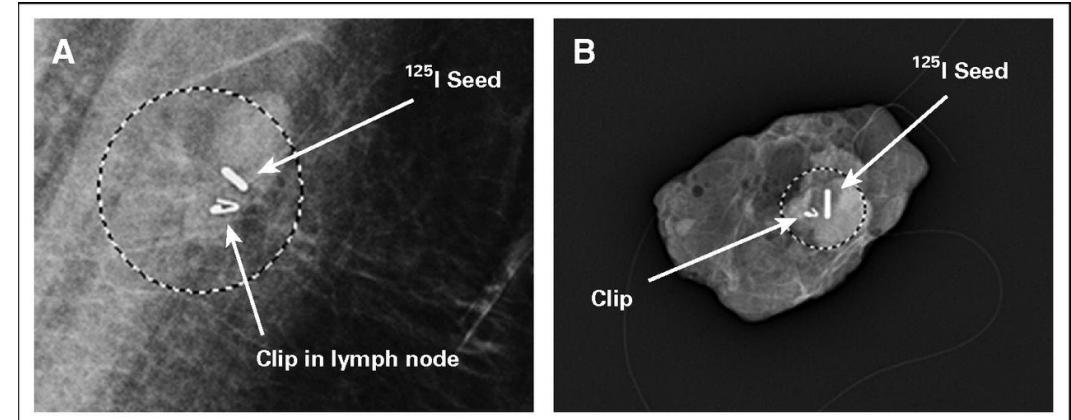
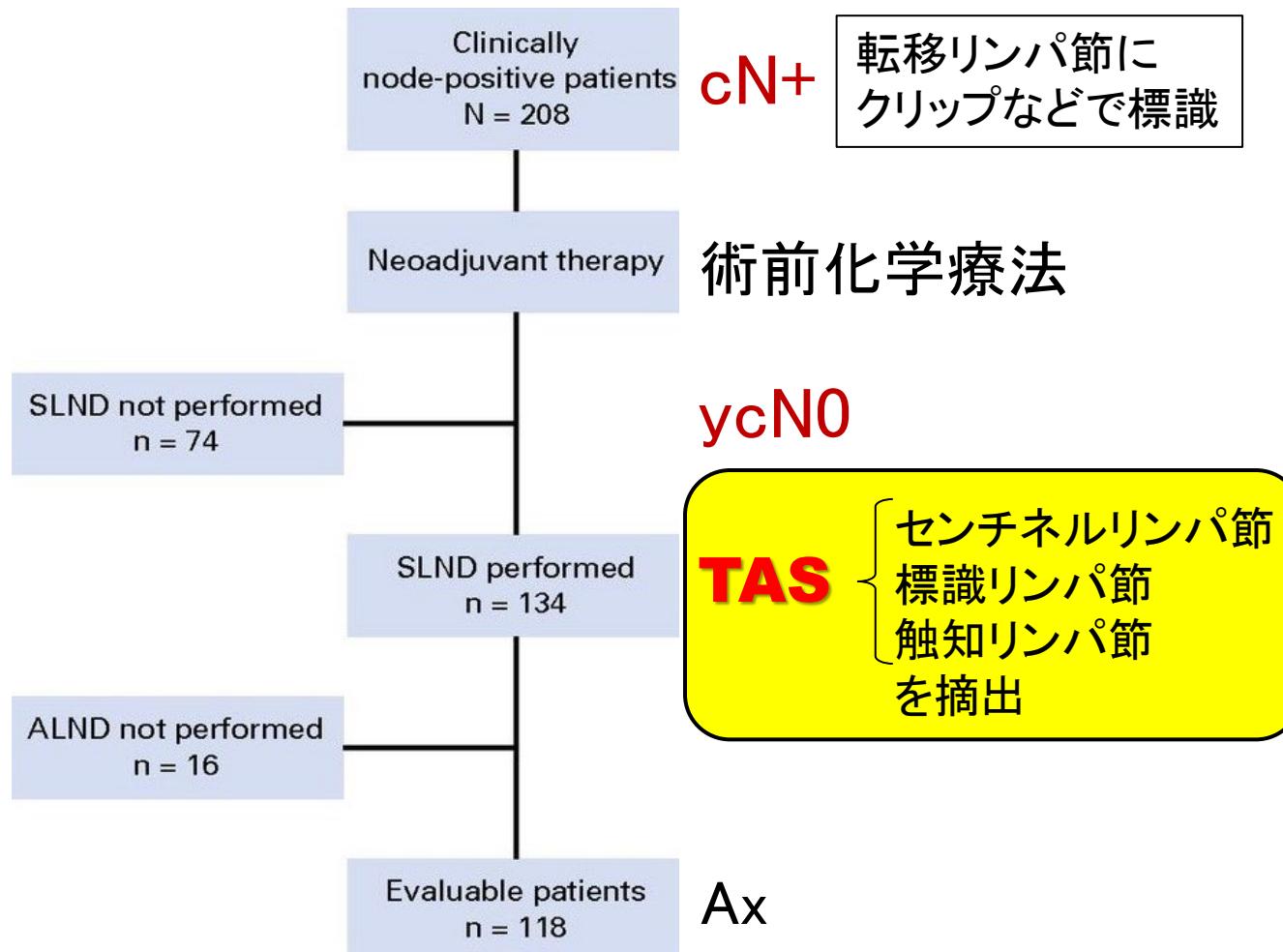
推奨の強さ：3, エビデンスの強さ：弱, 合意率：100%（42／42）

●CQ2b-2：TASによる腋窩リンパ節郭清省略は行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：弱, 合意率：98%（42／43）

* TAS：偽陰性を可能な限り少なくすることを目的に、TAD（targeted axillary dissection）、SLNB, samplingなどを複合的に行い、元来転移のあったリンパ節を含めて切除する腋窩縮小手術

TAS(TAD)で偽陰性率は低下する



偽陰性率
センチネル単独 : 10.6%
TAS : 2.0%

ただし予後に關するデータは不十分

The concept of tailored axillary surgery (TAS).



Selective removal of palpably suspicious findings



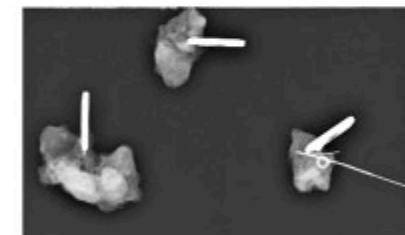
Selective removal of sentinel nodes



Selective removal of node localized under imaging-guidance

mandatory

Specimen radiography



encouraged

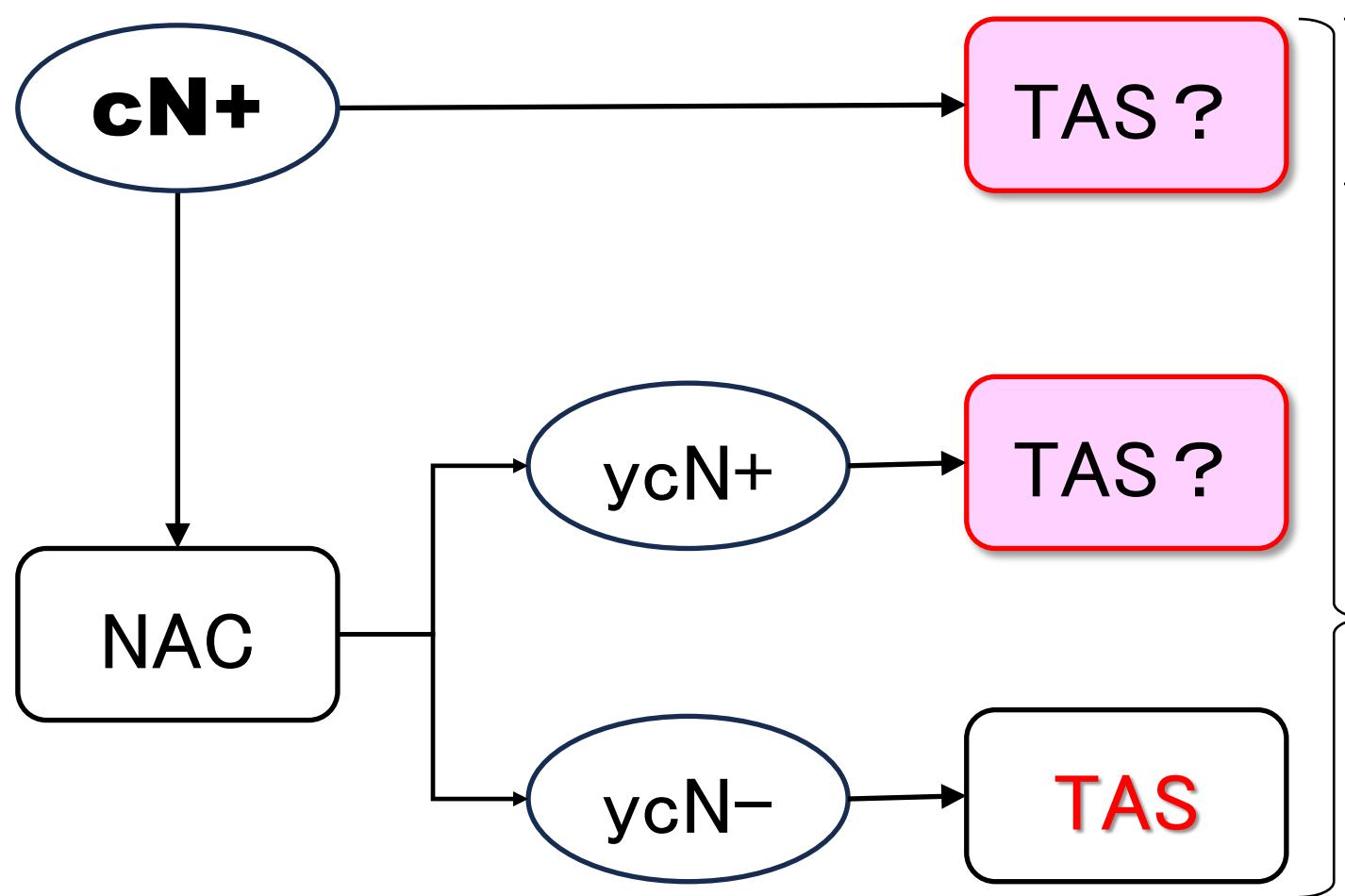
領域リンパ節手術の正解これから(2020年代?~)



領域リンパ節手術の目的

- ①局所コントロール
 - ②術後補助療法決定のための情報収集
- } が可能な最小限の手術を選択

現在進行中の臨床試験



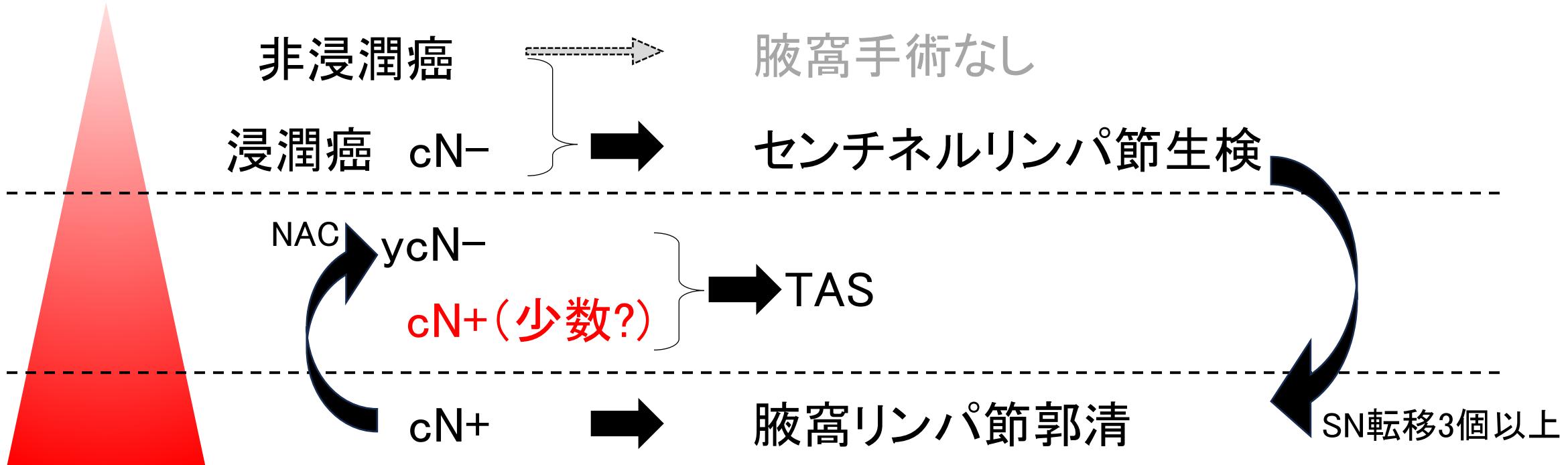
TAS試験

- ・日本(JCOG)
- ・PIII前のFeasibility Study
- ・転移LN1～3個

TAXIS試験

- ・欧州
- ・PIII
- ・cStageII-III
- ・Feasibility Studyでは偽陰性率70%

領域リンパ節手術の正解これから (on going)



今後はTASが標準手術に入ってくる&さらに適応拡大する見込み
薬物療法や放射線療法の進歩によっても腋窩郭清の適応は縮小するだろう

乳癌診療ガイドライン2022年版

治療編 — 放射線療法

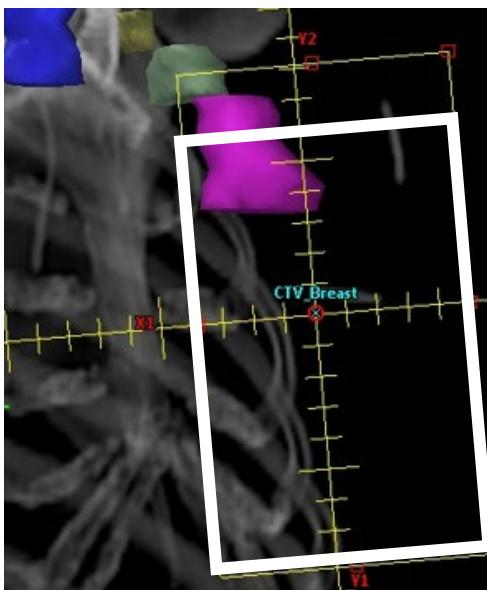
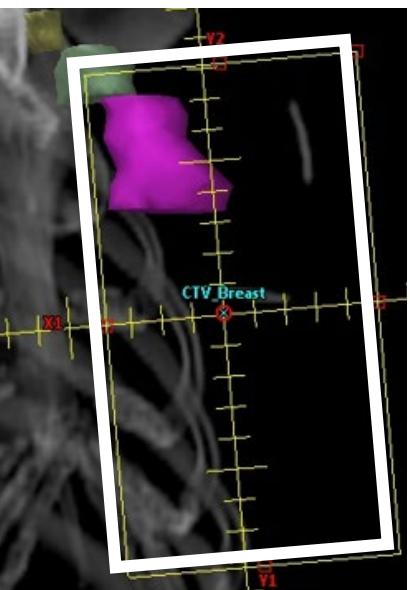
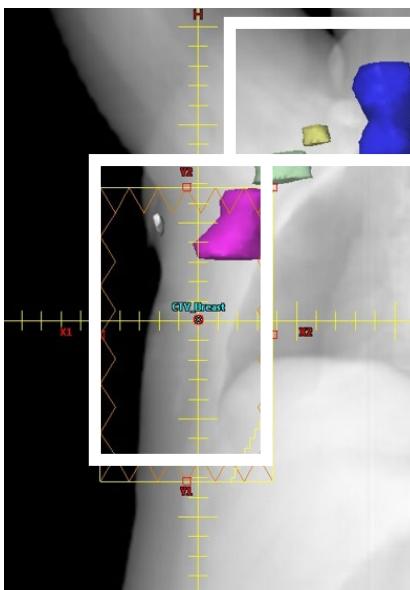
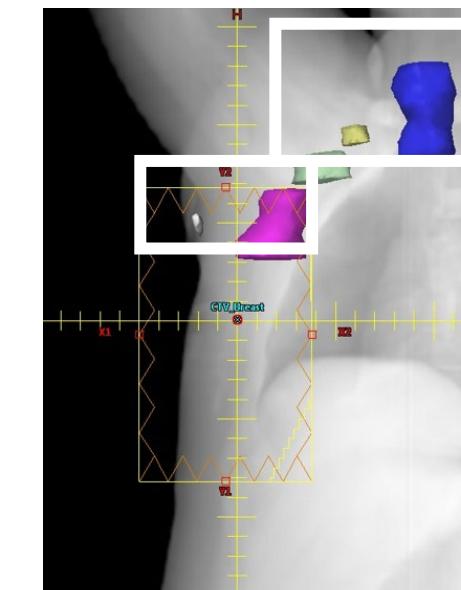
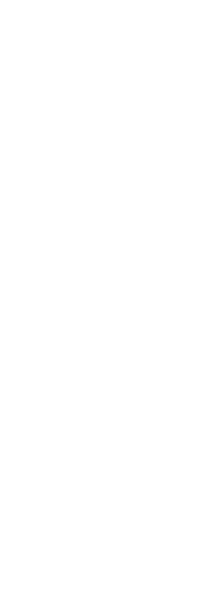
FRQ3 センチネルリンパ節に転移を認めたが腋窩リンパ節郭清が省略された患者に、領域リンパ節への放射線療法が勧められるか？

1.乳房手術後放射線療法

ステートメント

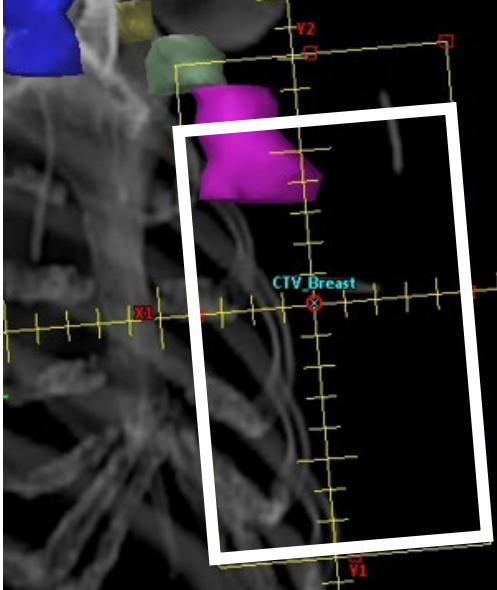
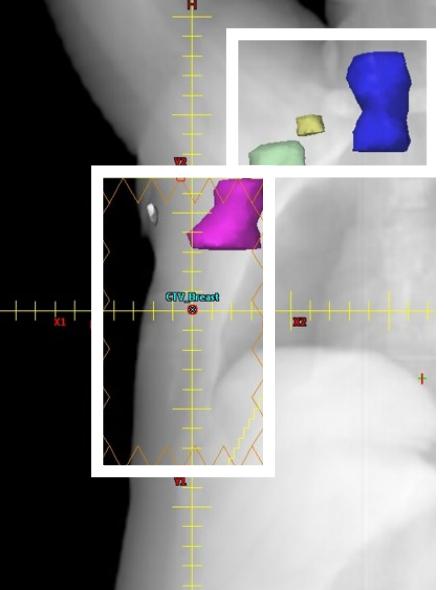
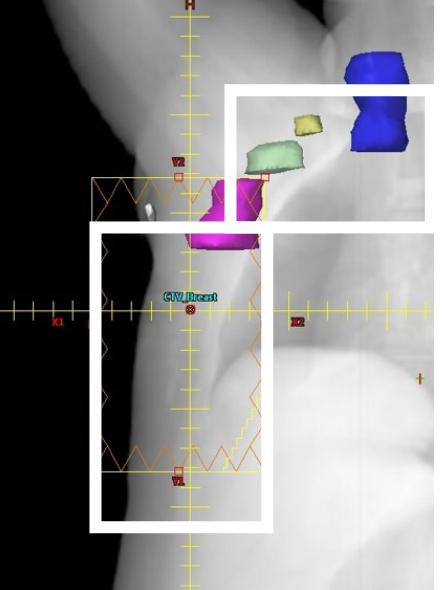
- 微小転移の場合、郭清が省略された腋窩あるいは領域リンパ節への放射線療法は基本的に勧められない。
- マクロ転移の場合、腋窩を含む領域リンパ節への放射線療法を考慮すべきであるが、至適な照射野については不明である。

照射野の違いと含まれるリンパ節

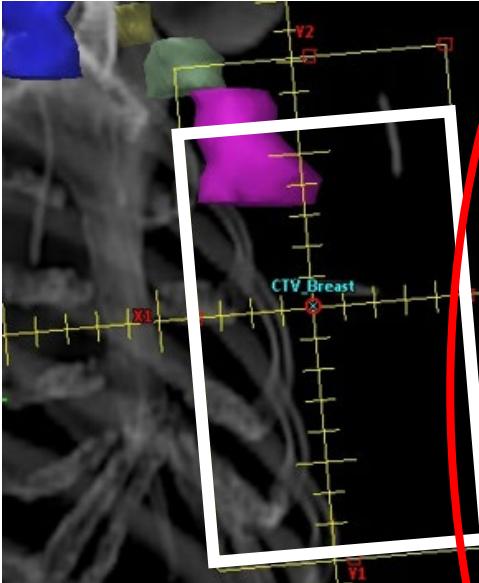
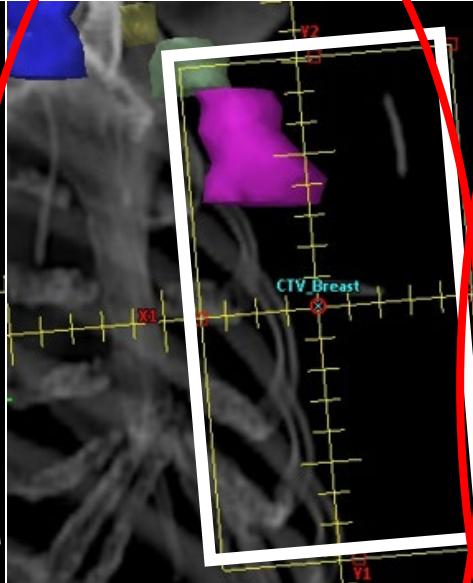
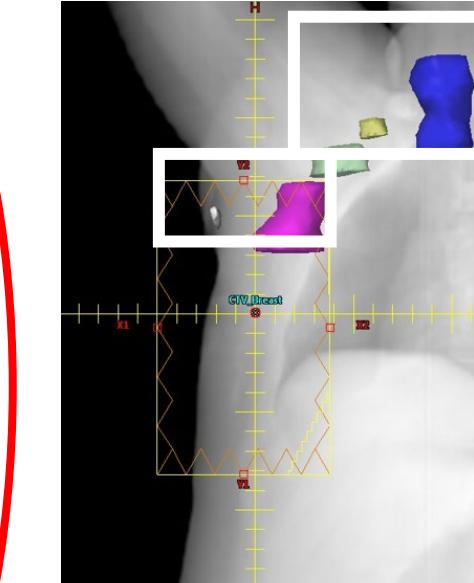
照射法	A:接線照射	B:High tangent	C:AorB + SCF	D:腋窩照射	E:IMRT
照射野					
含まれる リンパ節	温存乳房 I そこそこ	温存乳房 I と II そこそこ	温存乳房 I と II III SCF	I II III SCF	リンパ節 領域はこ れが一番 しっかり 入る？

Q：自施設での術後放射線療法の適応・照射方法を知っていますか？

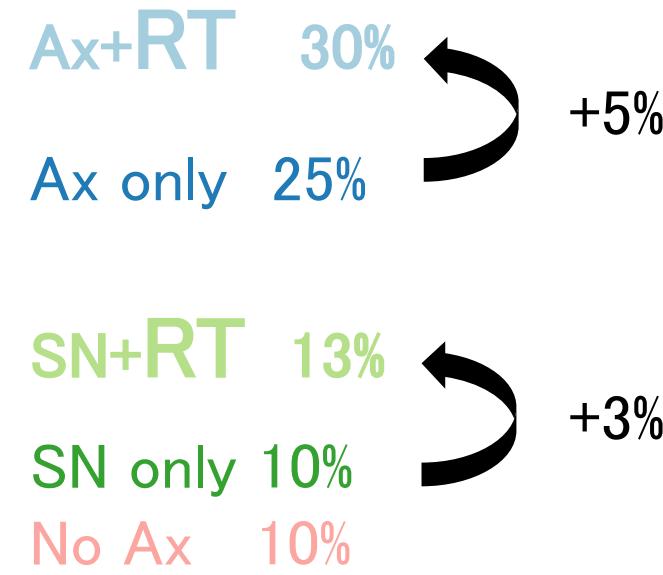
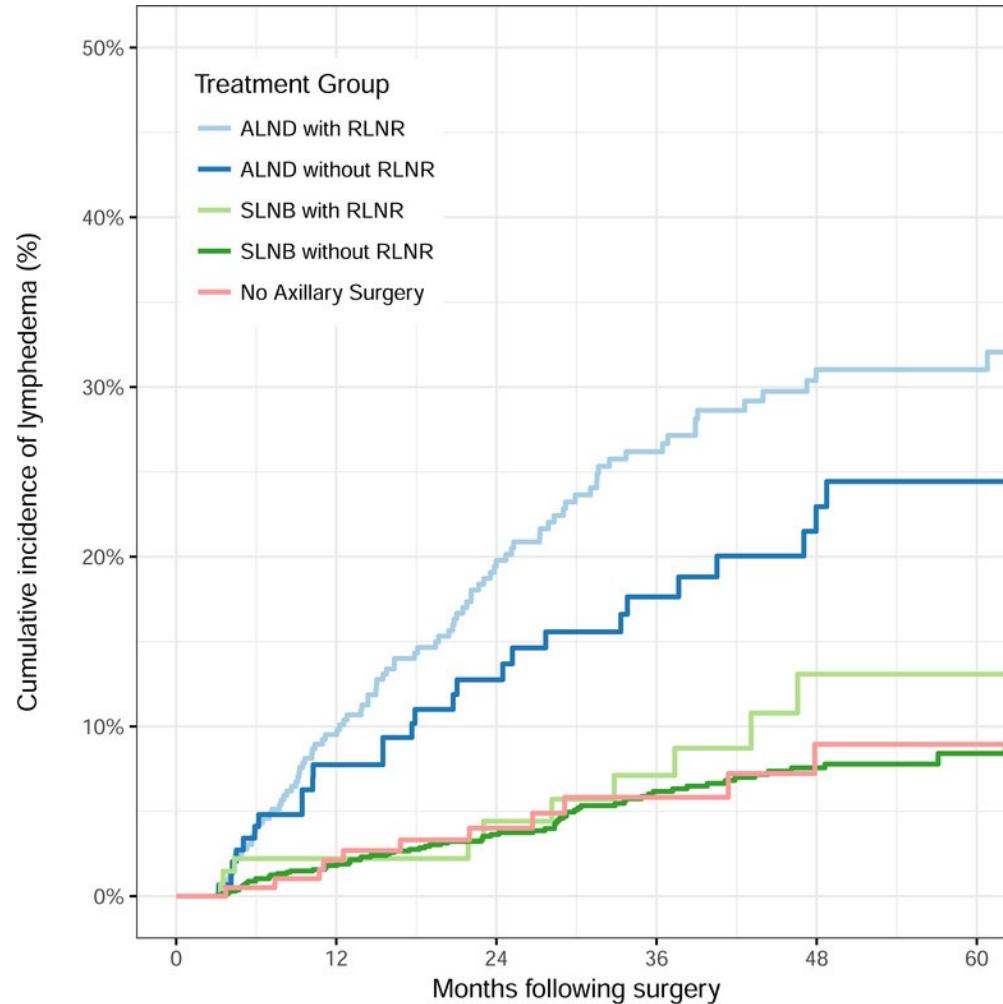
ガイドラインのベースになったセンチネルリンパ節マクロ転移陽性症例における代表的な臨床試験

	ACOSOG Z0011	AMAROS	OTOASOR
	Jagsi, et al. J Clin Oncol. 2014;32(32):3600-6.	Mila Donker, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10.	Sávolt Á, et al. Eur J Surg Oncol. 2017;43(4):672-679.
対象	cT1-2N0, SN(+), ICなし	cT1-2N0, SN(+)	cT<3cm, SN(+)
両群比較治療内容	ALND vs SLNB	ALND vs AxRT (I-III, SCF)	ALND vs AxRT (I-III, SCF)
			

照射野をどうするか(当院)

照射法	A:接線照射	B:High tangent	C:AorB + SCF	D:腋窩照射
照射野				
含まれる リンパ節	温存乳房 I そこそこ	温存乳房 I & II そこそこ	温存乳房 I & II & III • SCF	I • II • III • SCF

放射線照射でもリンパ浮腫は増える



SN+→郭清省略症例に対して照射省略は可能？

	MA.39(TAILOR RT)	T-Rex
n	2140	1350
デザイン	照射 vs 非照射	照射 vs 非照射
T	T3N0 or sn=1-2 or n=1-3(Ax) ER+, OncotypeDX RS<18	T1-2, sn=1-2(macro) ER+/HER2-
術式	Bp / Bt	Bp / Bt
期間	2018-2027	2023-2028
エンドポイント	RFS	RFS

乳癌診療ガイドライン2022年版

治療編 — 放射線療法

**FRQ1 術前化学療法が奏効した場合でも乳房全切除術後放射線療法
(PMRT) は勧められるか？**

1.乳房手術後放射線療法

ステートメント

- 術前化学療法が奏効した場合の術後放射線療法の適応に関する十分なエビデンスはなく、原則として術前化学療法前の病期に従って行うことを検討する。

cN+→ypN0症例に対して照射省略は可能？

NSABP B51	
n	1641
デザイン	温存乳房照射 vs 温存乳房 + 領域リンパ節照射 胸壁照射 vs 胸壁 + 領域リンパ節照射 (PMRT)
T	T1-3N1, NAC後SN±Ax, ypN0
術式	Bp / Bt
期間	2013-2020
エンドポイント	Invasive BC recurrence-free survival

浸潤癌無再発生存率、局所無再発生存率、遠隔無再発生存率いずれも有意差なし

Take home message

- ・腋窩リンパ節手術の適応について復習した。特に標準治療ができない症例でどうするかを考えるには手術の意義を理解しておく必要がある。
- ・今後、おそらく標準治療に加わるだろうTAS手術について解説した。保険収載にむけて臨床試験の結果が待たれる。
- ・乳癌手術後の放射線治療も変化する可能性が出てきている。自施設での現状（適応・照射範囲など）を理解しておくべき。