

第19回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

腋窩領域リンパ節のマネージメント

鳥取大学医学部 呼吸器・内分泌外科学分野
若原 誠

はじめに

腋窩領域リンパ節マネージメントの基本

- ・腋窩リンパ節転移陽性乳癌ではレベルIIまでの腋窩リンパ節郭清を行う
→ 臨床的に明らかな転移（硬く腫大したリンパ節を触知，画像所見が典型的な転移像 など）
- ・臨床的腋窩リンパ節転移陰性乳癌において，センチネルリンパ節生検で陰性と診断された場合は，腋窩リンパ節郭清の省略が標準治療である
- ・センチネルリンパ節に転移を認める場合の腋窩リンパ節郭清省略
 - 微小転移 (0.2 ~ 2 mm) → 省略を強く推奨
 - マクロ転移 (> 2 mm) → 条件下 (RT, cT1-2N0, 適切な術後治療) に省略を弱く推奨
乳房全切除・RTなしでは郭清を強く推奨

第19回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

- 術前に非浸潤癌を推測する病変に対する腋窩マネジメント
(センチネルリンパ節生検の適応について)
- 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検について
- 領域リンパ節への局所再発に対するマネジメント

第19回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

【治療】

「腋窩領域リンパ節のマネージメント」

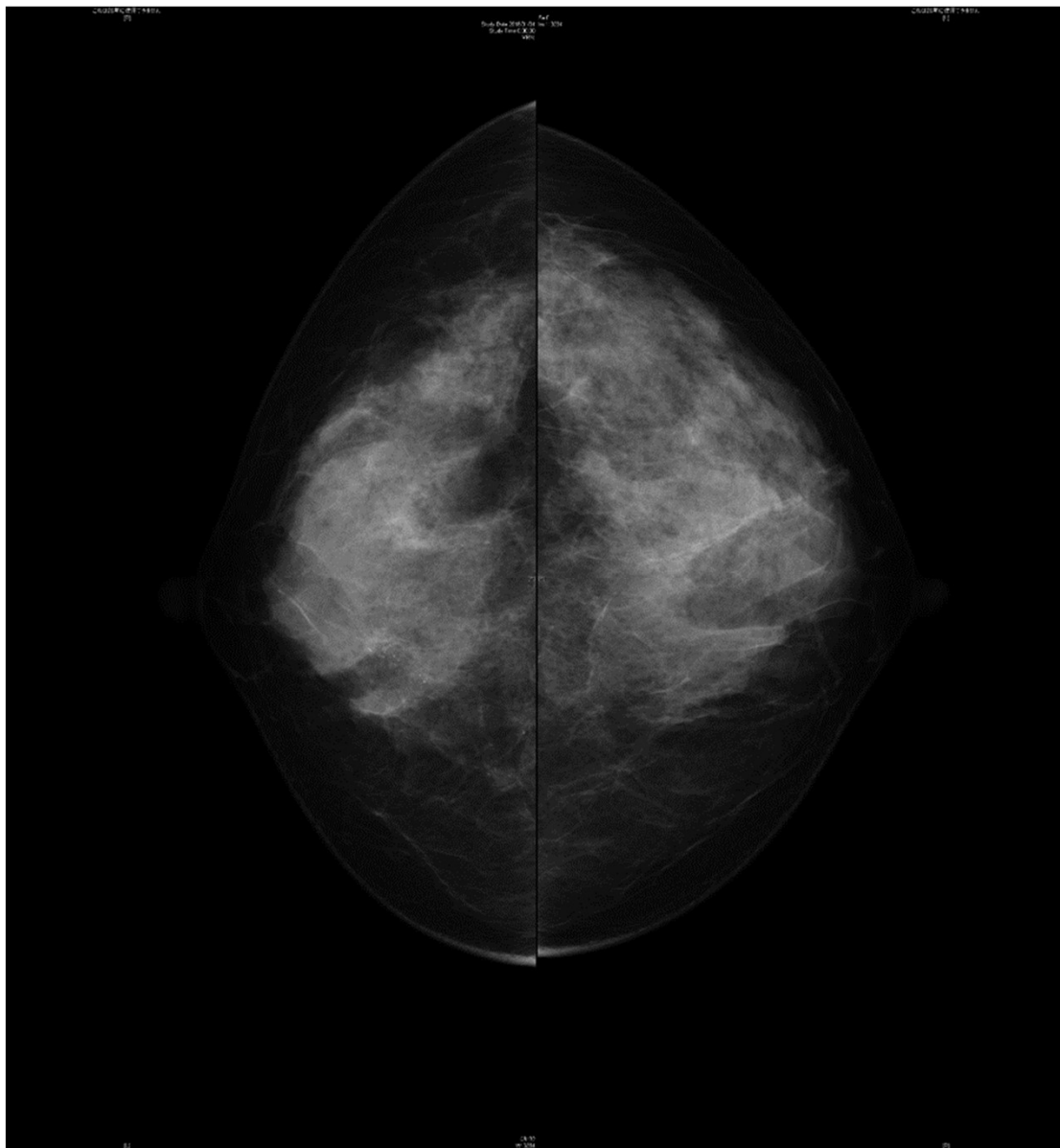
症例 1

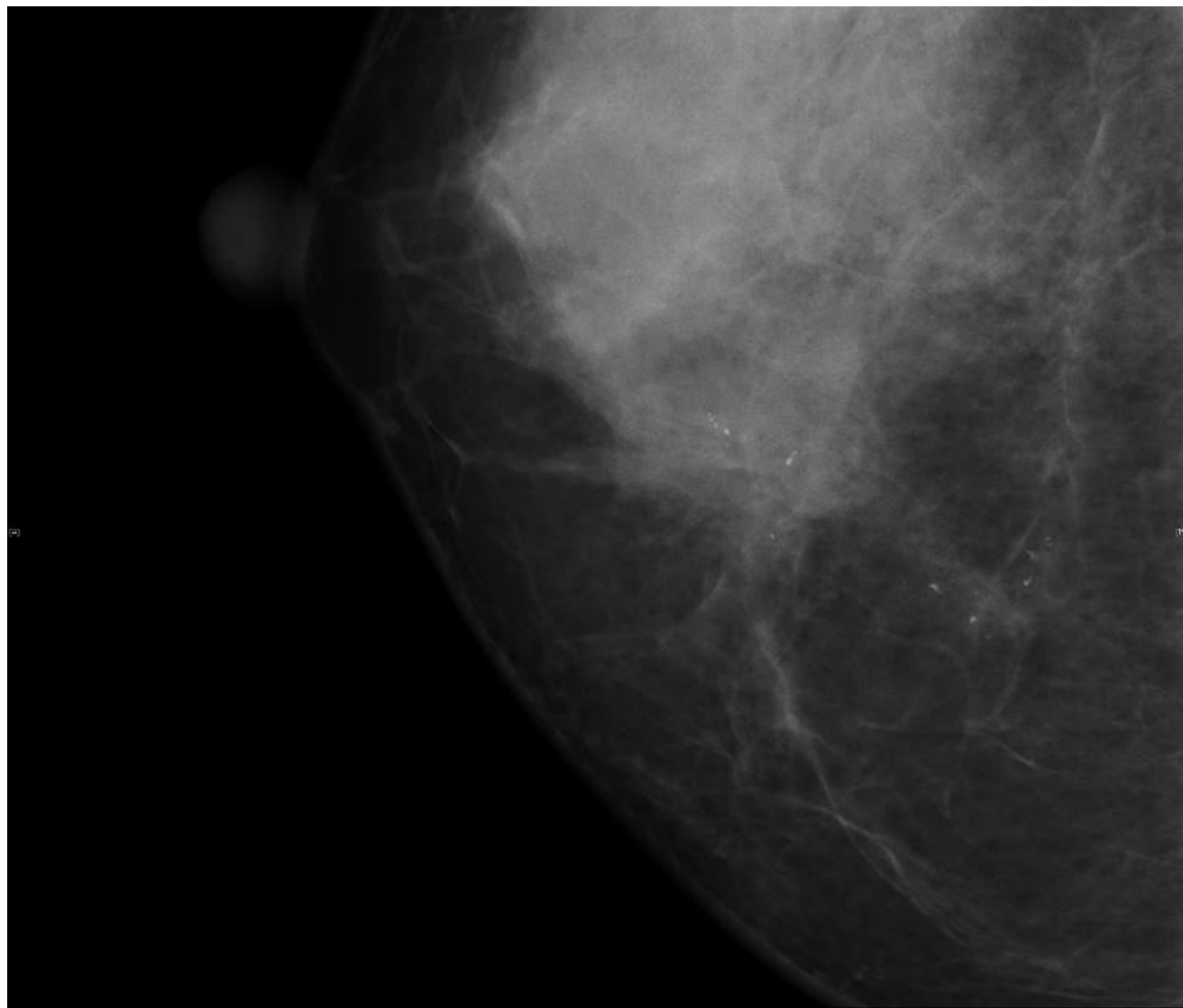
術前診断で非浸潤癌を考慮する症例

53歳 女性

乳癌検診のマンモグラフィ異常を契機に診断

腫瘤は触知せず

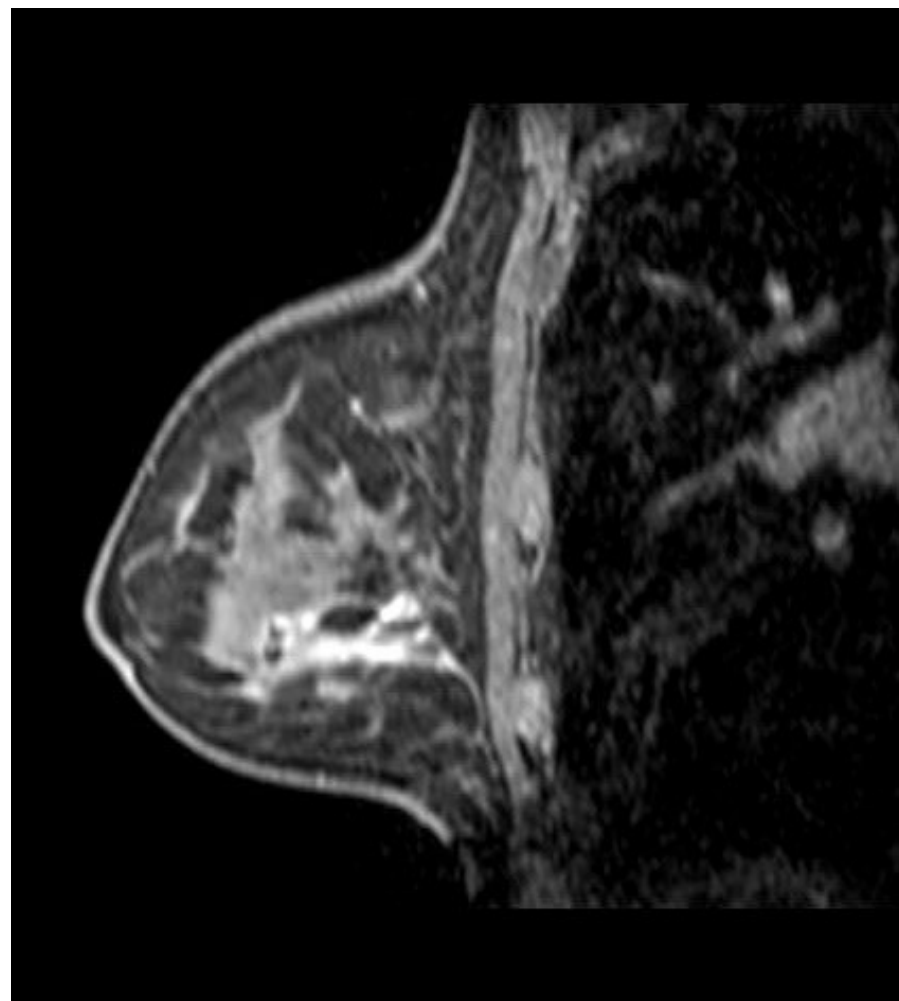
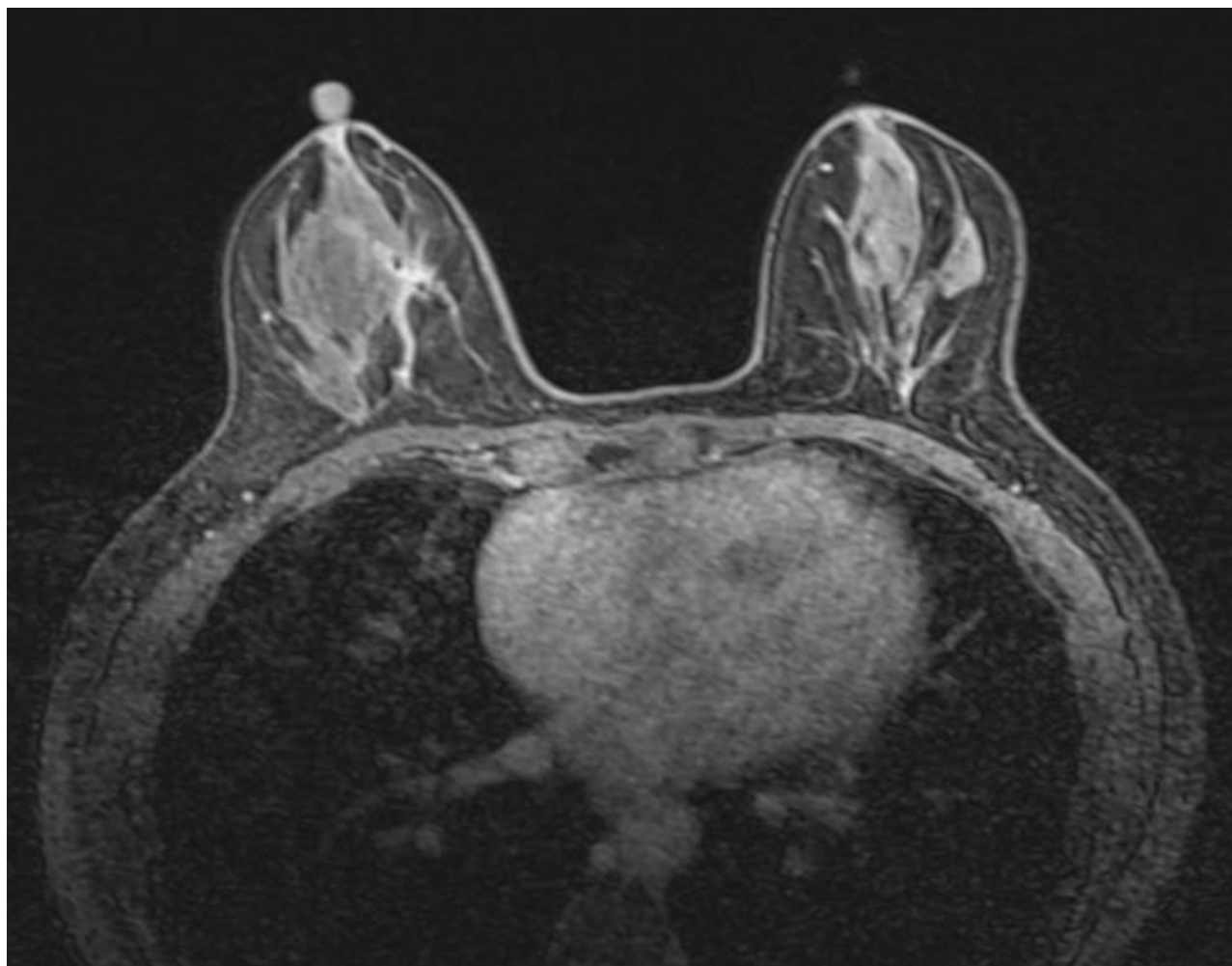




多形性石灰化が集簇性 (一部で線状) に分布



右乳房 ABE区域 低エコー域の集簇，内部に高エコースポットあり

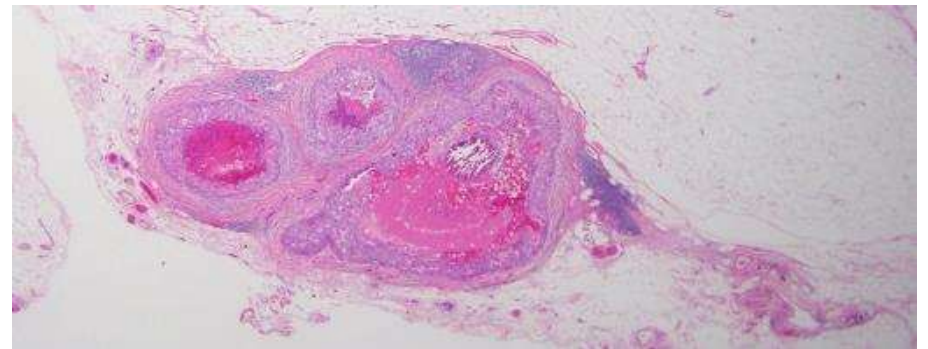


右乳房 AB区域 造影域が乳頭側・胸筋側へ伸展 (約3cm), 腫瘤形成なし

ステレオガイド下吸引式針生検

Noninvasive ductal carcinoma, van Nuys: Grade 3

- 中等度ないし高度の核異型を有する腫瘍細胞がsolid, papillary～low papillary, flat pattern をとって乳管内増殖
- 中等量の壊死を伴う
- 腫瘍周囲にはリンパ濾胞の形成を伴う高度の炎症細胞浸潤あり
- ER: 1-10%, 染色強度 weak PgR: 1-10%, 染色強度 moderate



症例 1

本症例の腋窩操作について

- センチネルリンパ節生検の適応について
乳房部分切除を選択した場合

乳房全切除を選択した場合

乳癌診療ガイドライン 2022年版

BQ2

術前診断が非浸潤性乳管癌に対するセンチネルリンパ節生検は勧められるか？

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。

二期的センチネルリンパ節生検の施行が困難な場合*

- ・二期的センチネルリンパ節生検を妨げるような解剖学的位置での切除
- ・他施設での生検後のように切除状況が不明な場合
- ・乳房全切除術が予定される患者 (= 原発巣切除後に二期的SNBを施行するのが困難)

症例 1

本症例の腋窩操作について

- センチネルリンパ節生検の適応について

乳房部分切除を選択した場合

→ 総合的な臨床診断でも浸潤癌を疑わないには省略を考慮

乳房全切除を選択した場合

→ 同時にセンチネルリンパ節生検を行う

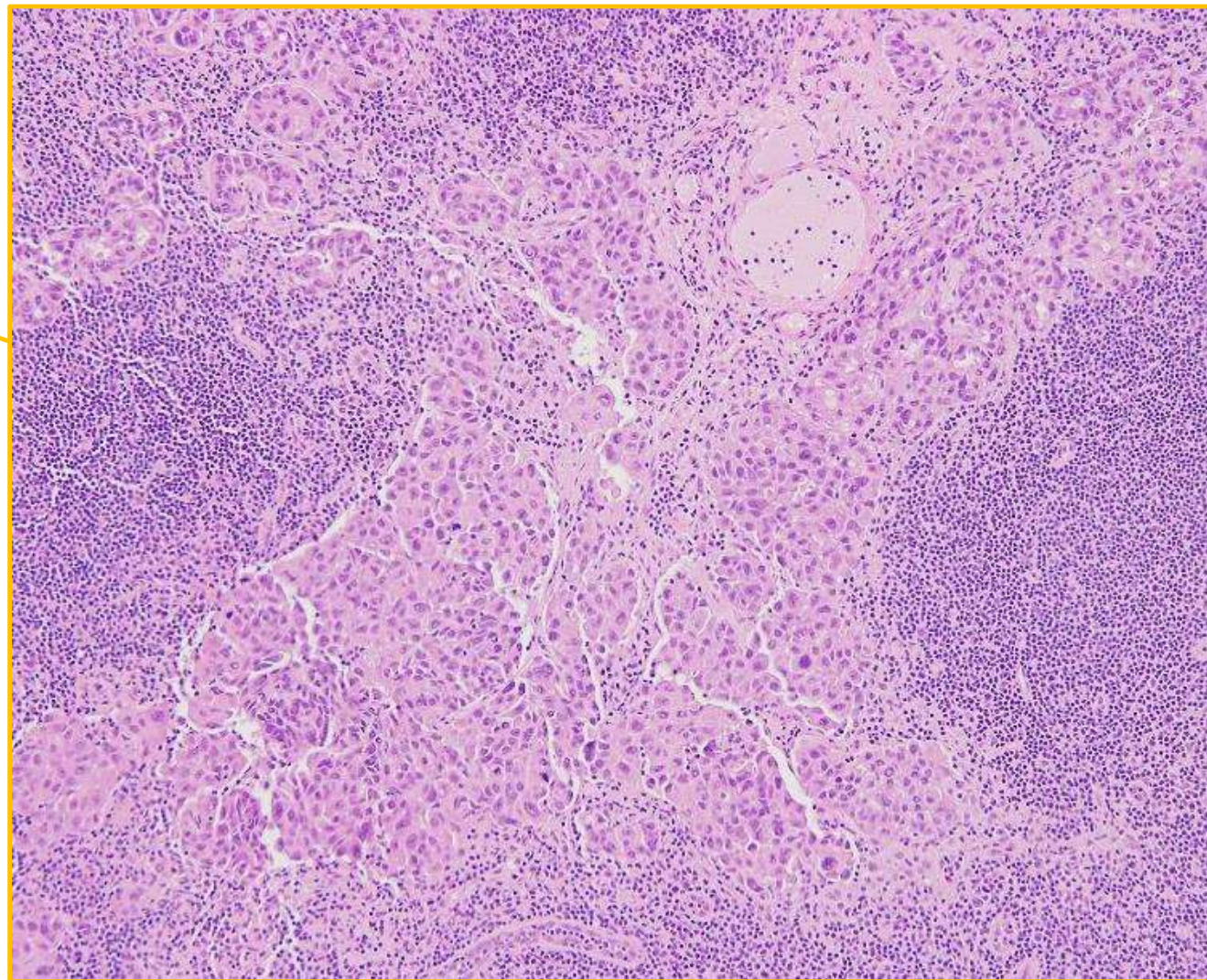
本症例は乳癌全切除を希望 → 右Bt + SLNB を予定

病理

リンパ節

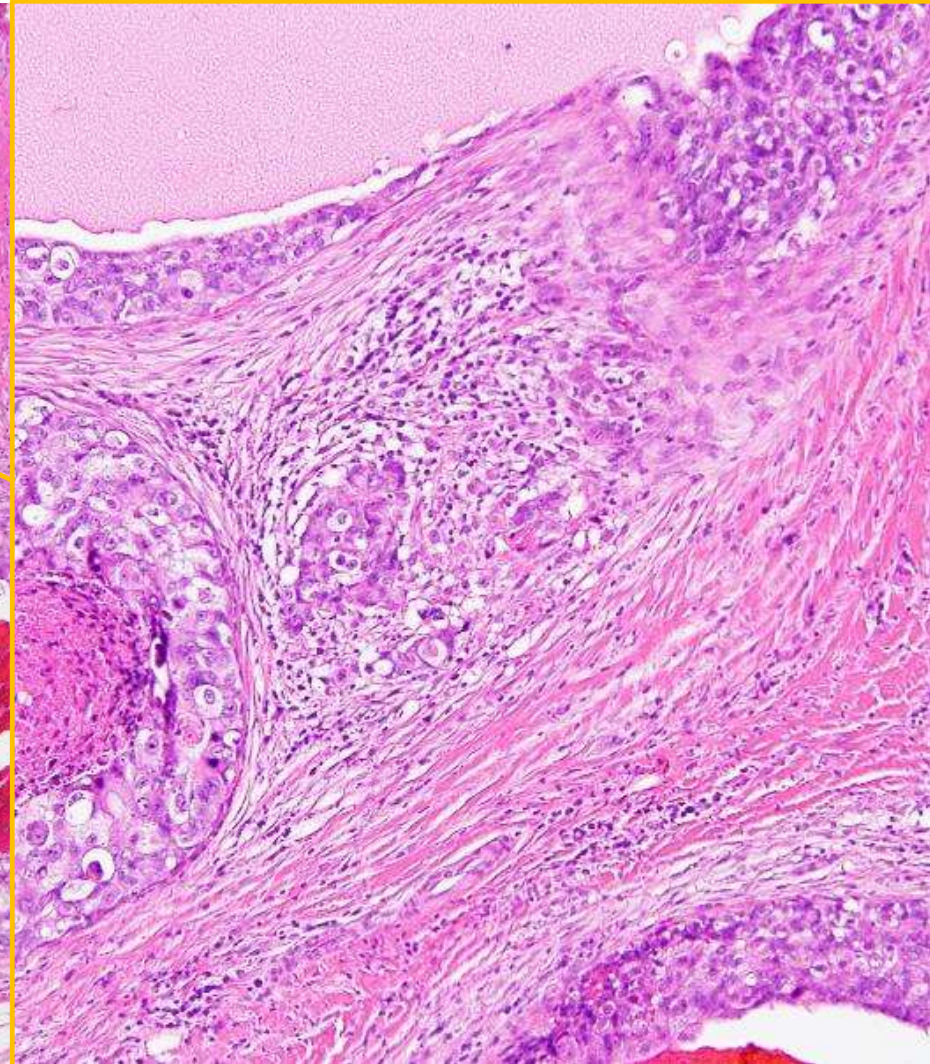


最大 5 mm大の転移



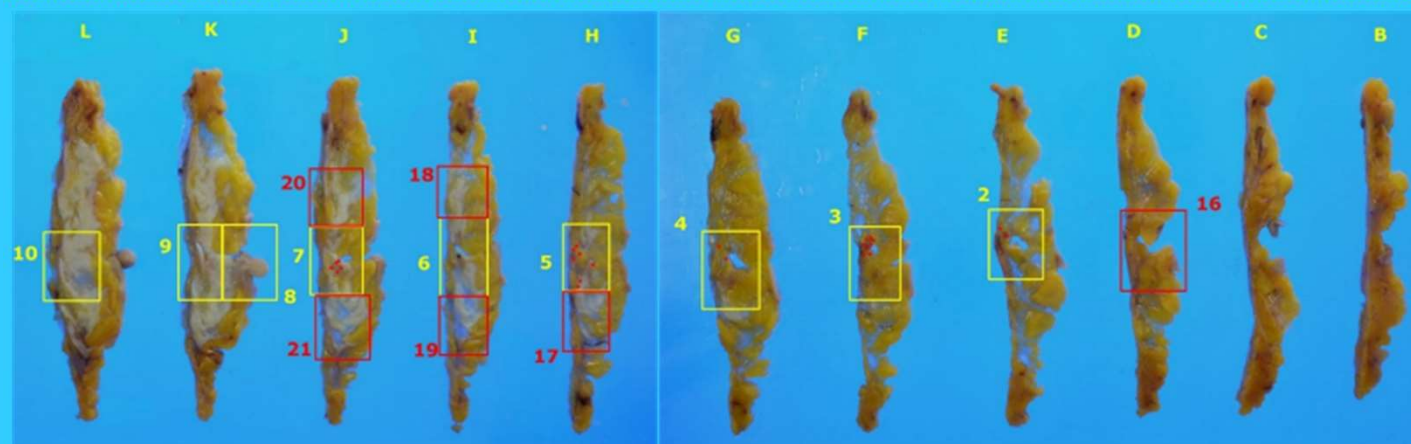
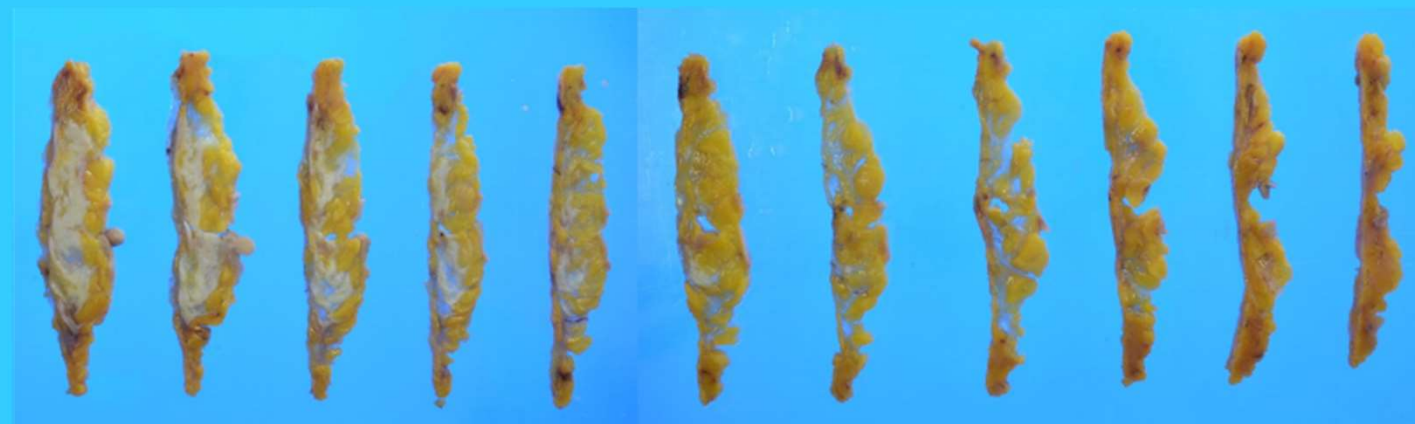
病理

原発巣



0.2 mm大の浸潤巣

病変マッピング



病理診断

Microinvasive carcinoma

pT1mi (0.2x0.1 mm, 25x19 mm), g, NG1 (2+1=3), HGII (3+2+1=6),
Ly0, V0, pn-, pN1a (1/30): #SN (1/2), #Level-I (0/21), #Level-II (0/7)

- 核小体の明瞭な異型細胞がcomedo, solid pattern を主体に乳管内増殖
- 中等度の炎症細胞浸潤 (リンパ球・形質細胞) を伴う
- ごく一部に浸潤巣 (0.2 mm 大)
- センチネルリンパ節1 個に転移巣 (最大 5 mm大) が認められた。
- ER: 1-10% (染色強度 weak) PgR: 1-10% (染色強度 moderate) HER2: 3+

最終診断: 右乳癌(ABE) pT1miN1aM0, StageIIA

術前に非浸潤癌を推測する病変について

- ・術前に非浸潤癌と診断された症例の8~38%は最終診断で浸潤癌にアップステージ
SLNBを施行した場合にリンパ節転移を認める割合は1.9~5.5%
(微小浸潤性乳管癌のセンチネルリンパ節転移陽性率は2.9~6.9%)
- ・浸潤巣との関連が指摘されている要因
 - 大きい腫瘍径 (5 cm)
 - 高グレード, 面疱壊死の存在
 - MRIで 2 cm以上
 - 針生検による診断
 - 触知可能な病変 / 腫瘤形成
 - マンモグラフィ上の腫瘤陰影
 - 55歳以下
 - ホルモン受容体 (ER or PgR) 陰性

ステレオガイド下吸引式針生検

Noninvasive ductal carcinoma, **van Nuys: Grade 3**

- 中等度ないし高度の核異型を有する腫瘍細胞がsolid, papillary～low papillary, flat pattern をとって乳管内増殖
- **中等量の壊死を伴う**
- 腫瘍周囲にはリンパ濾胞の形成を伴う高度の炎症細胞浸潤あり
- **ER: 1-10%, 染色強度 weak PgR: 1-10%, 染色強度 moderate**

MRI

右乳房 AB区域 造影域が乳頭側・胸筋側へ伸展 (**約3cm**), 腫瘤形成 (-)

術前に非浸潤癌を推測する病変について

- ・術前に非浸潤癌と診断された症例の8~38%は最終診断で浸潤癌にアップステージ
SLNBを施行した場合にリンパ節転移を認める割合は1.9~5.5%
(微小浸潤性乳管癌のセンチネルリンパ節転移陽性率は2.9~6.9%)
- ・浸潤巣との関連が指摘されている要因
 - 大きい腫瘍径 (5 cm)
 - 高グレード, 面疱壊死の存在
 - MRIで 2 cm以上
 - 針生検による診断
 - 触知可能な病変 / 腫瘤形成
 - マンモグラフィ上の腫瘤陰影
 - 55歳以下
 - ホルモン受容体 (ER or PgR) 陰性

第19回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

【治療】

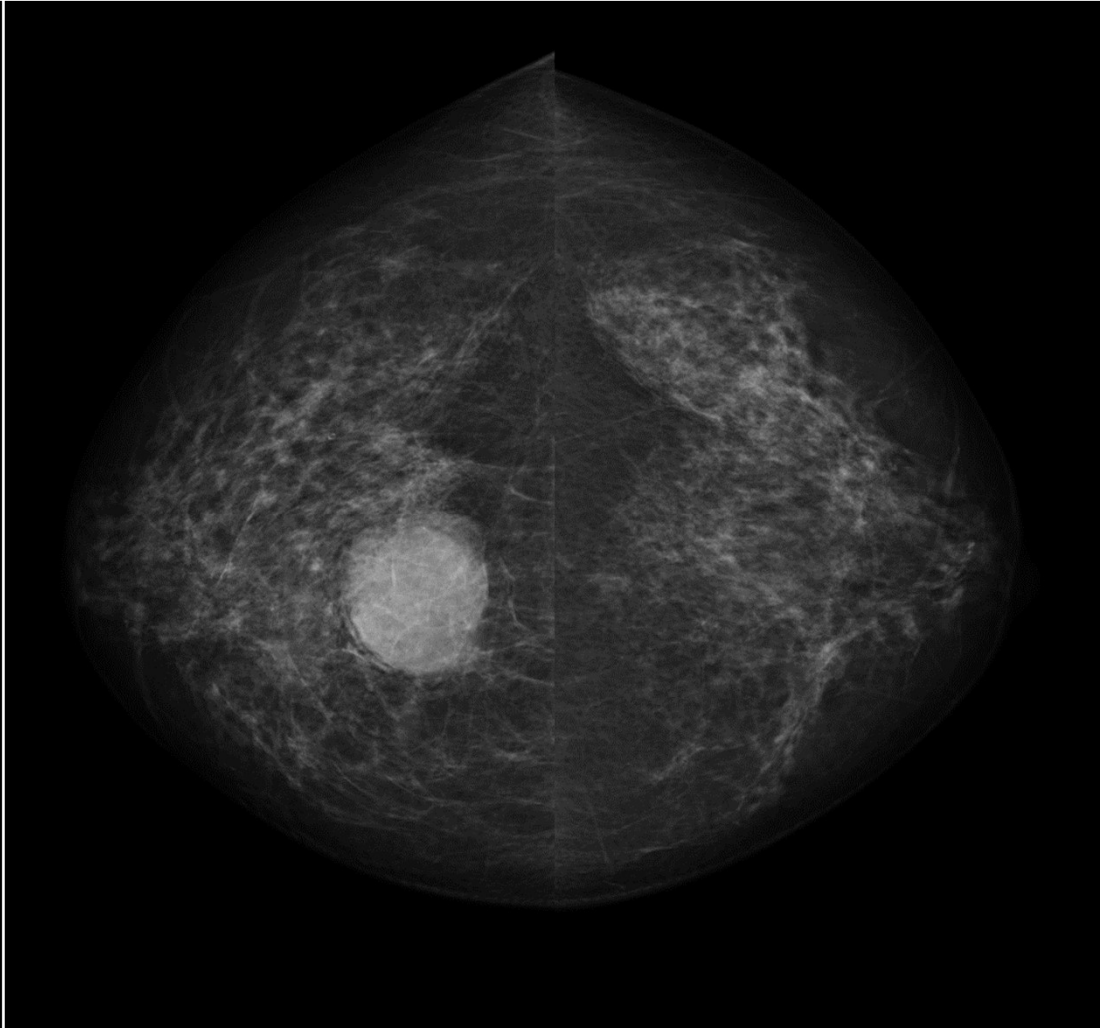
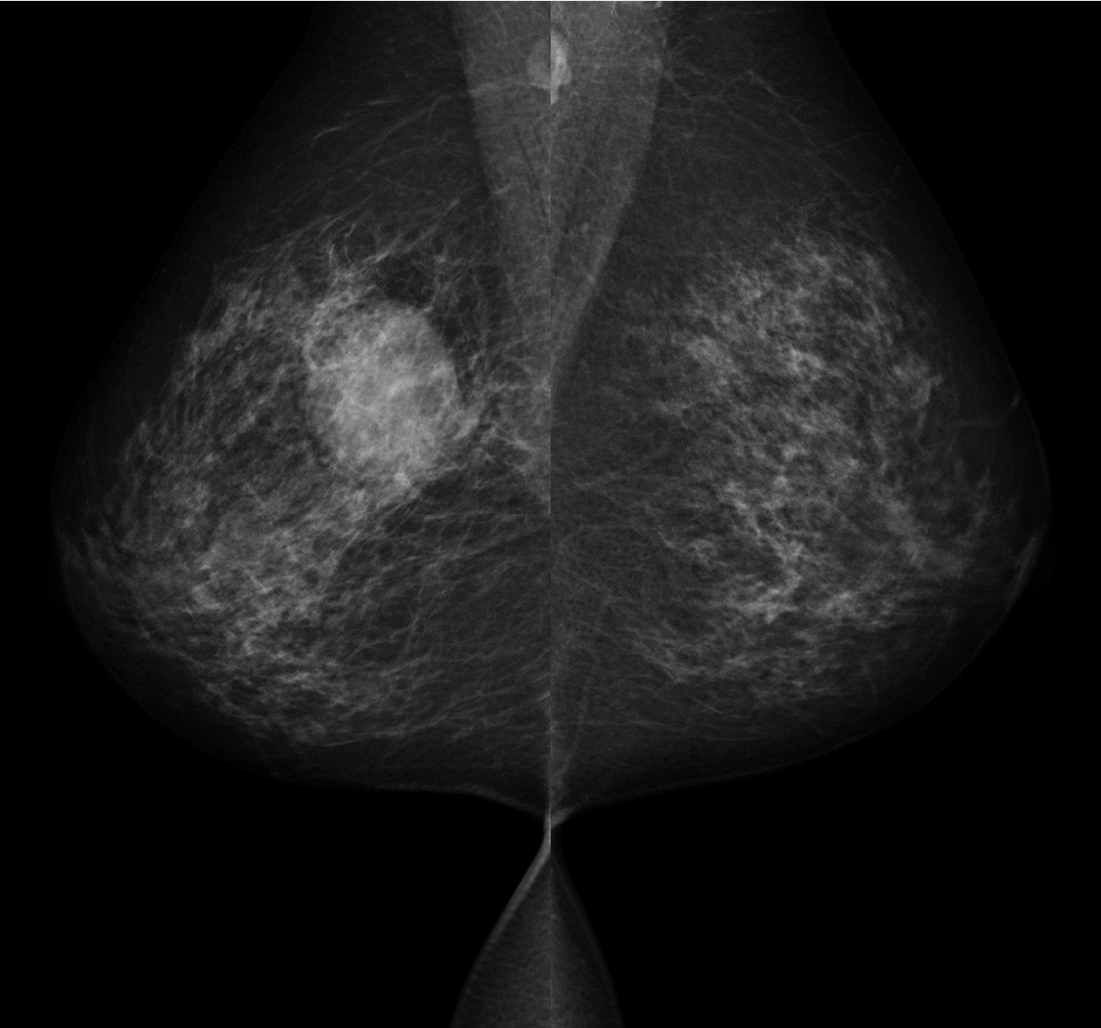
「腋窩領域リンパ節のマネージメント」

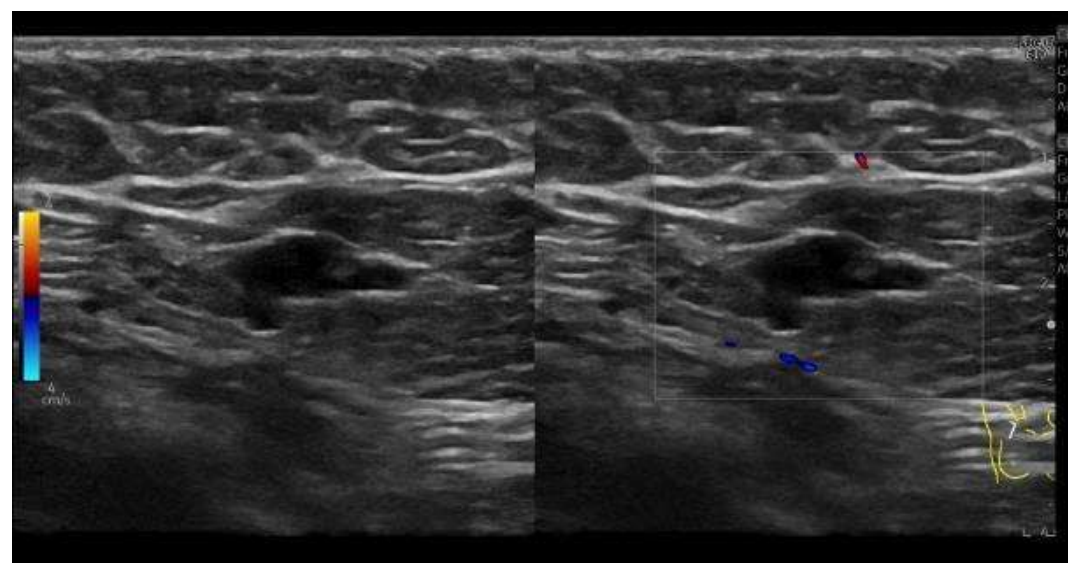
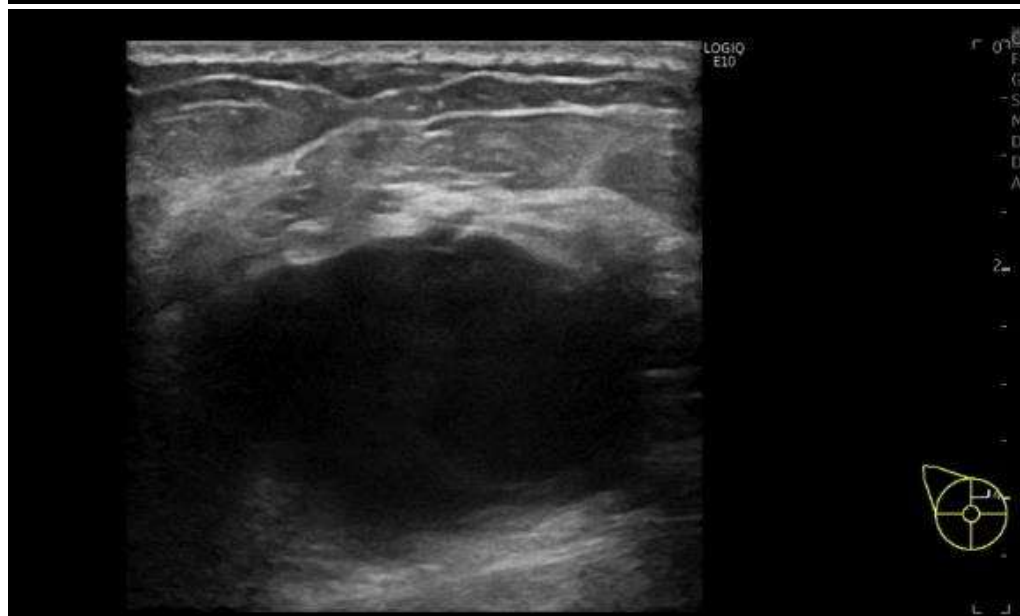
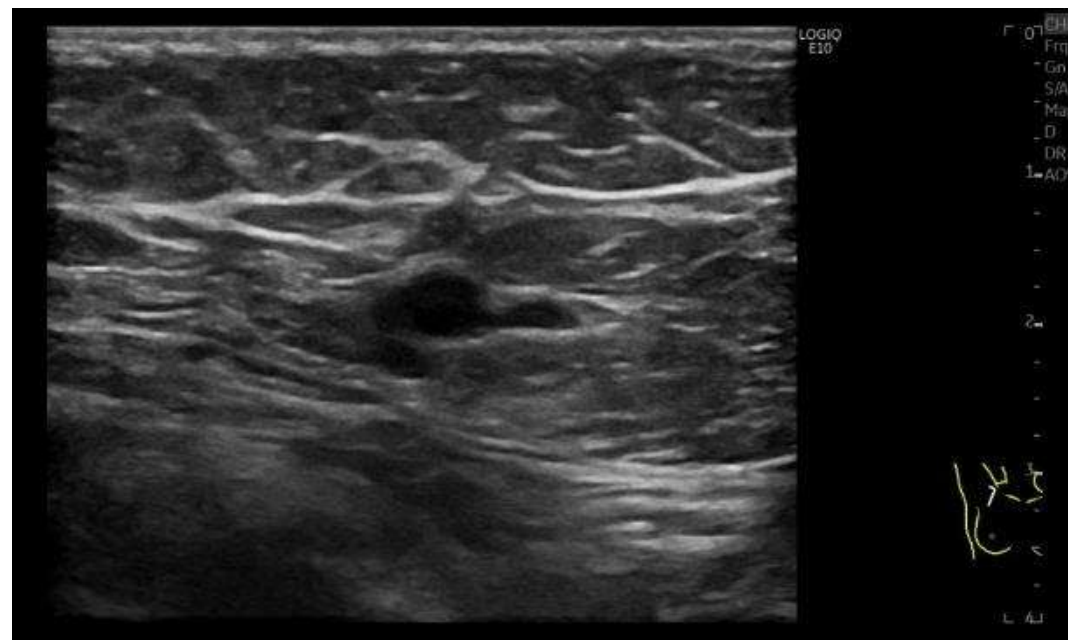
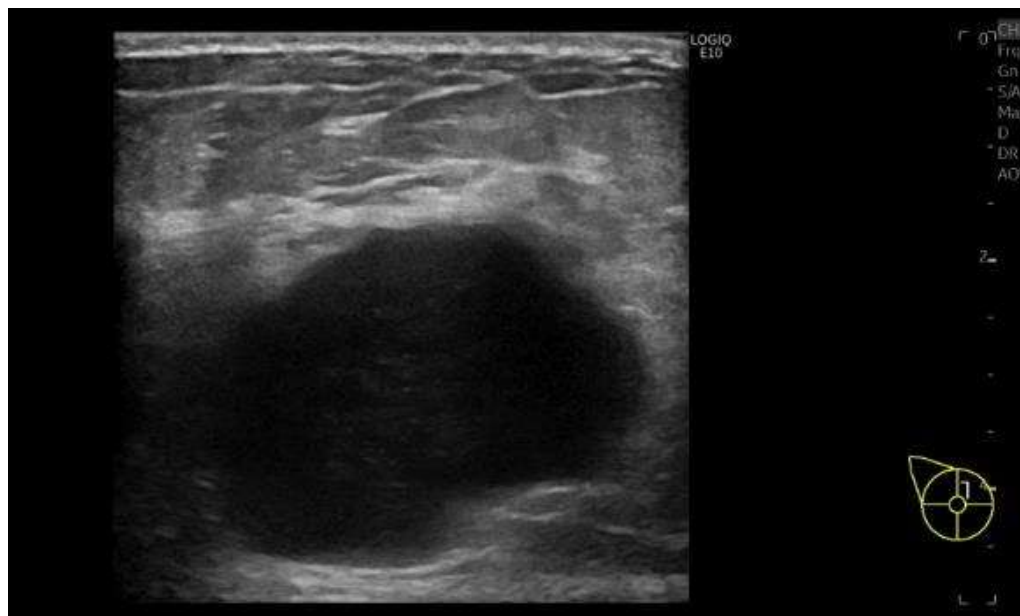
症例 2

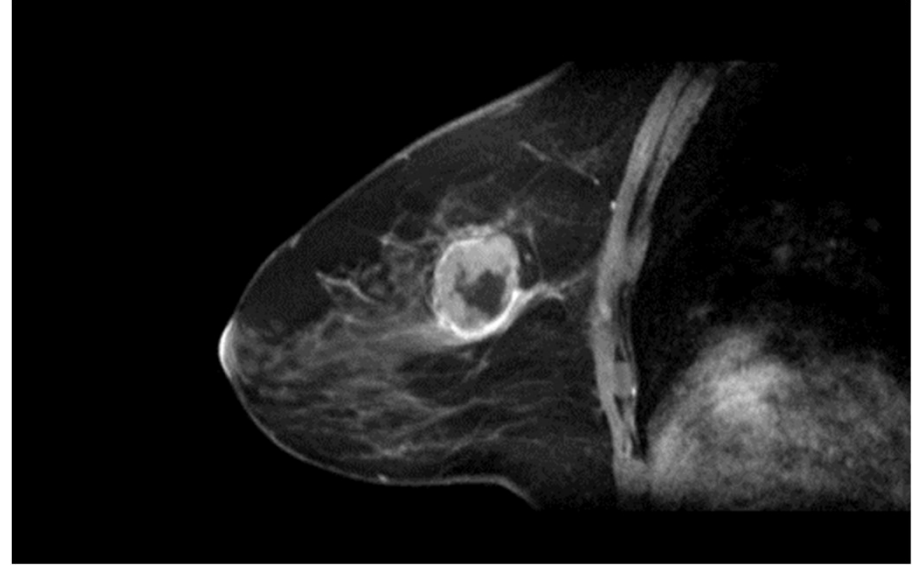
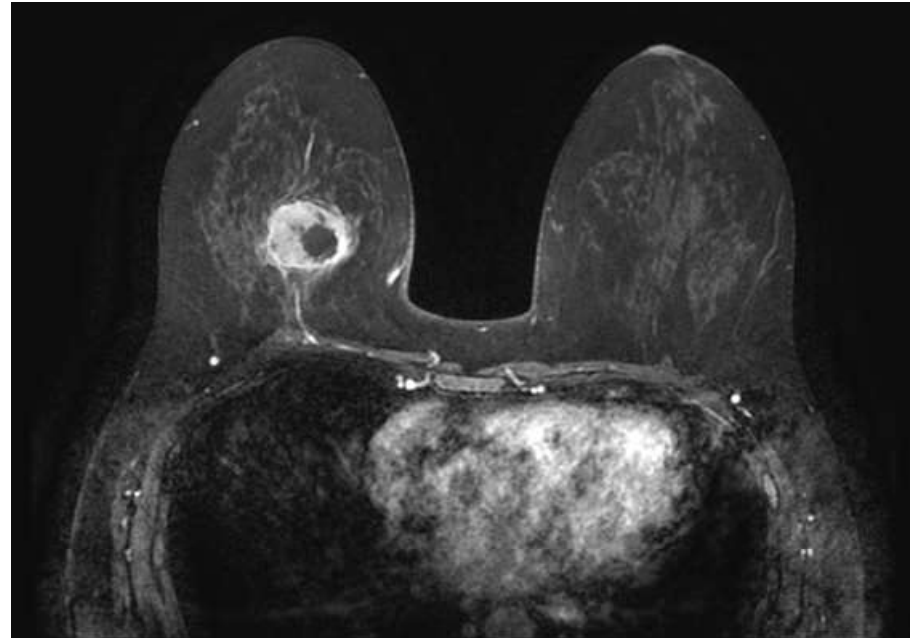
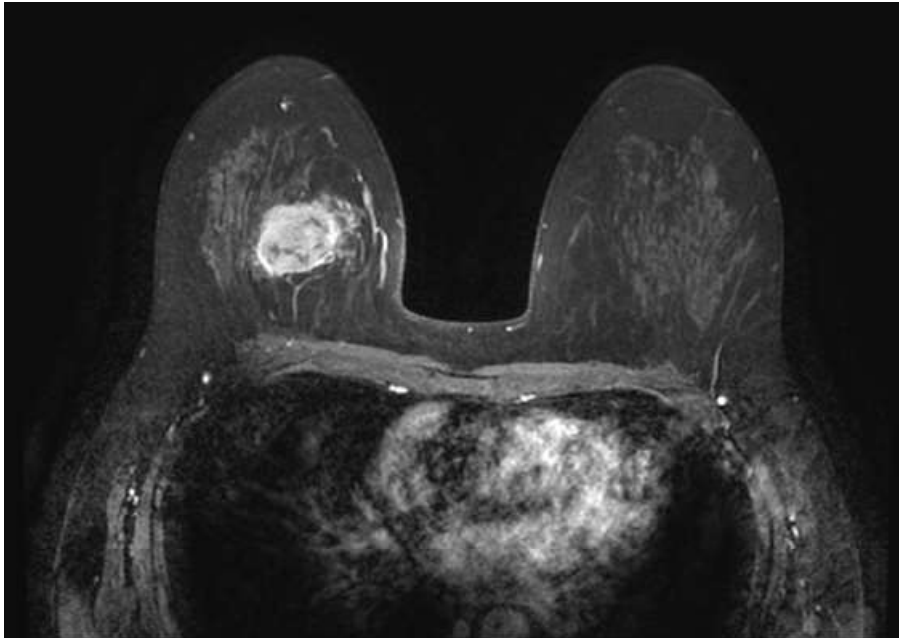
術前化学療法を行う症例

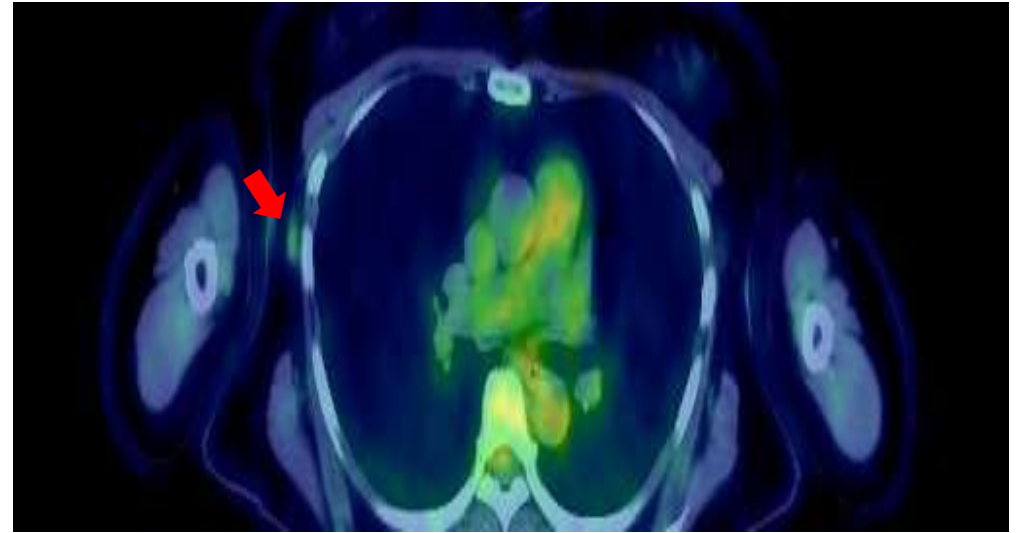
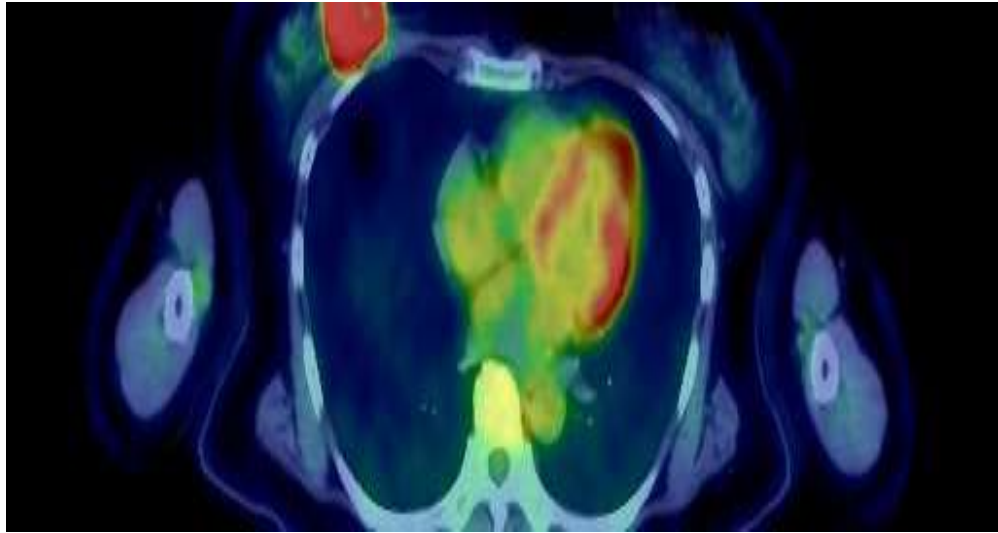
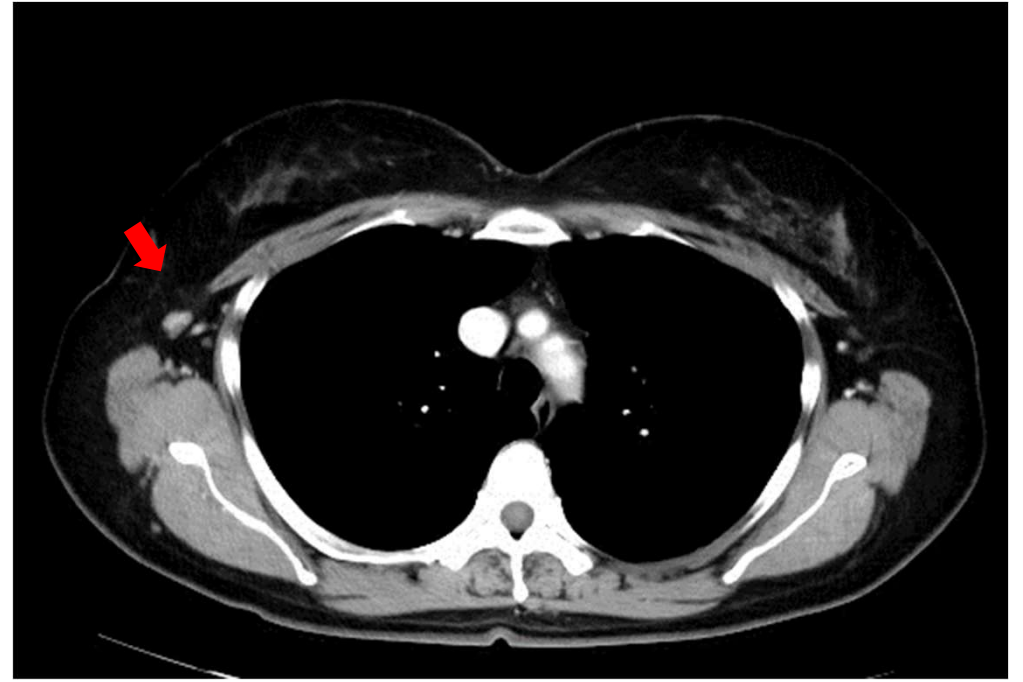
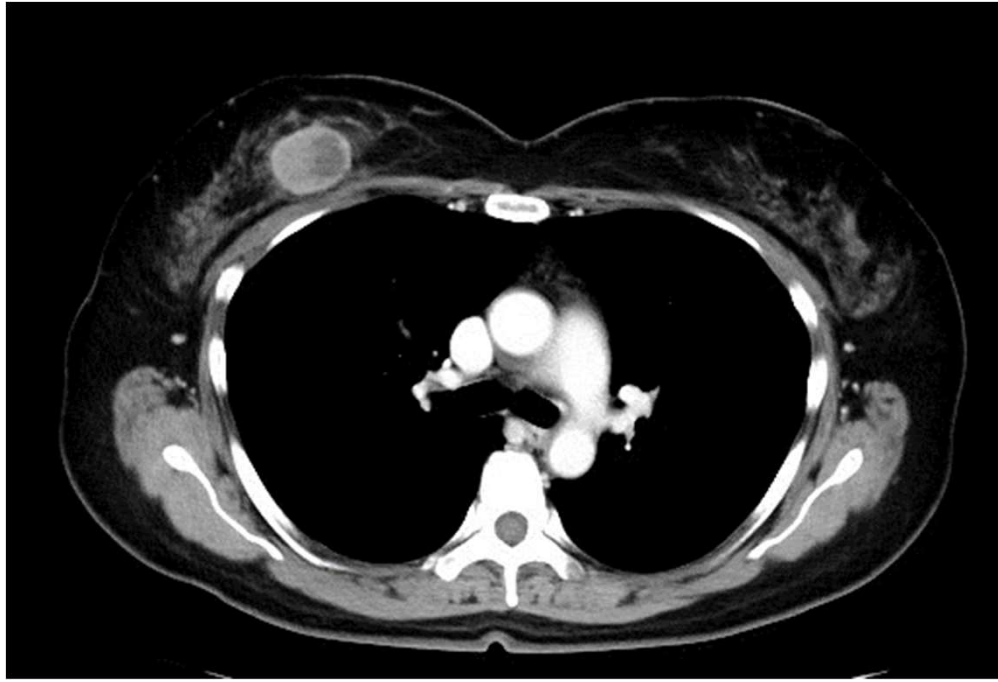
51歳 女性

右乳房腫瘤自覚を契機に診断





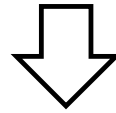




針生検

Invasive ductal carcinoma, solid type

- 核小体の明瞭な異型細胞が充実性に増殖
- 軽度の炎症細胞を伴う
- NG3 (3+2=5), HGIII (3+3+2=8) が推定
- Ki-67 LI: 71.8% (252/351)
- ER: < 1%, PgR: < 1%, HER2: 1+



術前化学療法の方針

症例 2

本症例の腋窩操作について

- 術前化学療法を開始前に追加で行う検査は ??
- 術前化学療法後の腋窩手術は ??

乳癌診療ガイドライン 2018年版

CQ5

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？

CQ5a

術前化学療法前後で臨床的リンパ節転移陰性乳癌に対して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？

推奨の強さ
2

エビデンス
弱

合意率 83%
(10/12)

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を行うことを弱く推奨する

CQ5b

臨床的リンパ節転移陽性乳癌が術前化学療法後、臨床的転移陰性が確認された場合、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？

推奨の強さ
3

エビデンス
弱

合意率 92%
(11/12)

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を行わないこと (= 腋窩リンパ節郭清を行うこと) を弱く推奨する

乳癌診療ガイドライン 2022年版

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？

CQ2a

術前化学療法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？

推奨の強さ
1

エビデンス
弱

合意率 98%
(42/43)

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

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？

CQ2b-1

センチネルリンパ節生検の結果のみによる場合

推奨の強さ
3

エビデンス
弱

合意率 100%
(42/42)

腋窩リンパ節郭清省略を弱く推奨しない

CQ2b-2

Tailored axillary surgery (TAS) * を行う場合

*Targeted axillary dissection (TAD), 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方法

推奨の強さ
2

エビデンス
弱

合意率 98%
(42/43)

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

症例 2

本症例の腋窩操作について

- 術前化学療法を開始前に追加で行う検査は ??
 - 腋窩リンパ節へのFNA
- 術前化学療法後の腋窩手術は ??
 - 臨床的リンパ節転移陰性であればSLNBを強く推奨
 - 臨床的リンパ節転移陽性で治療後に転移陰性となれば, SLNBのみは推奨されず, 省略には+ α の手技が必要

術前化学療法後センチネルリンパ節生検

- ・術前化学療法前後で臨床的リンパ節転移陰性の症例

SLNBの同定率 96.0% (95%CI: 95.0-97.0%), 偽陰性率 6.0% (95%CI: 3.0-8.0%)

→ 術前化学療法なしの症例と遜色なし

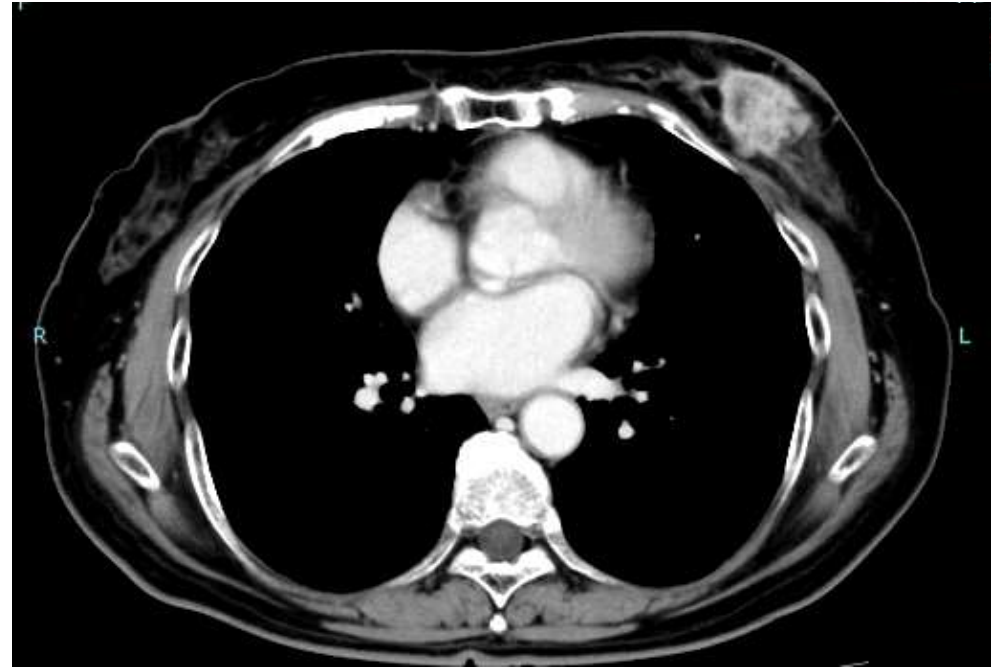
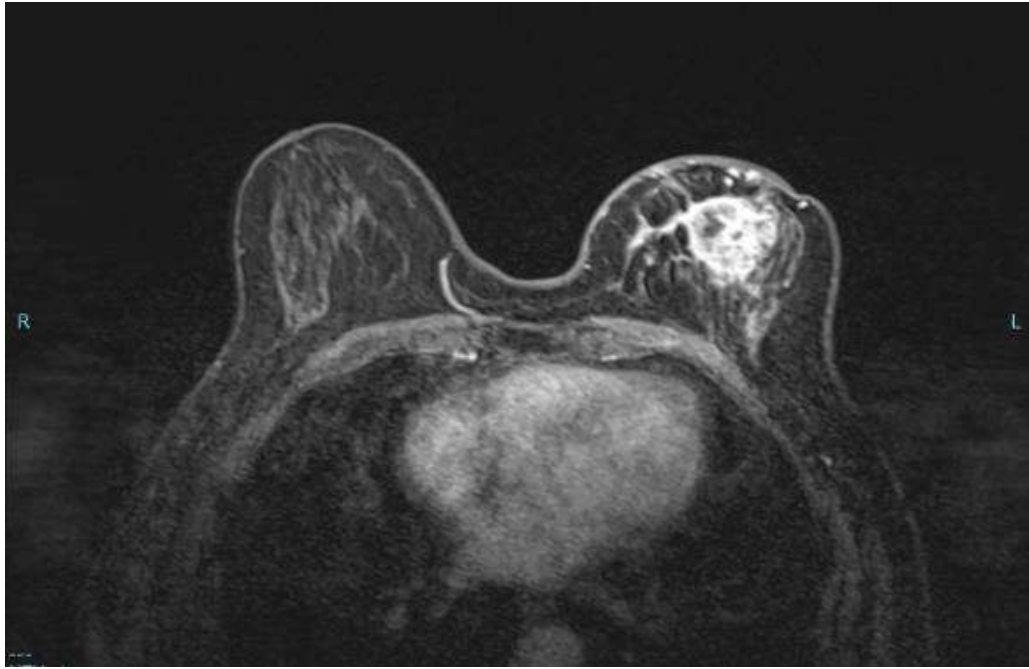
- ・臨床的腋窩リンパ節転移陽性から術前化学療法後に転移陰性と判断された症例

SLNBの同定率 90.9% (95%CI: 87.6-93.4%), 偽陰性率 13.0% (95%CI: 10.8-15.6%)

→ 術前化学療法なしの症例と比較してやや劣る

治療前に臨床的リンパ節転移陰性症例と比較しても精度が低下する

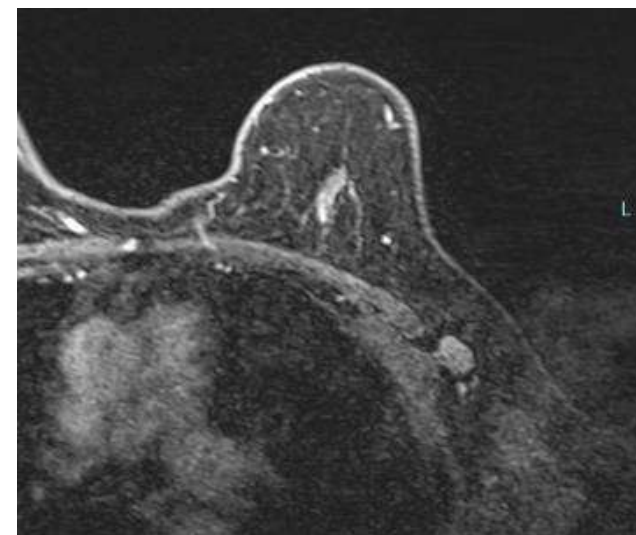
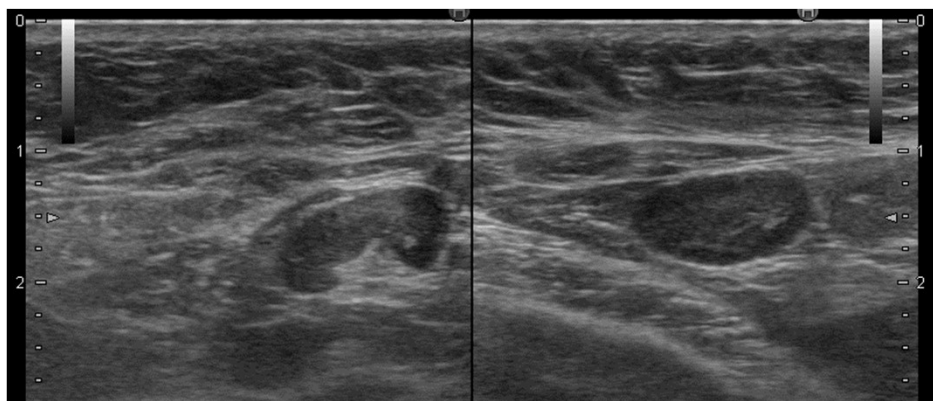
→ 術後に追加の化学療法を施行しないことが多いため、偽陰性であった場合に
温存腋窩リンパ節への癌遺残に対する治療が不十分となる可能性がある



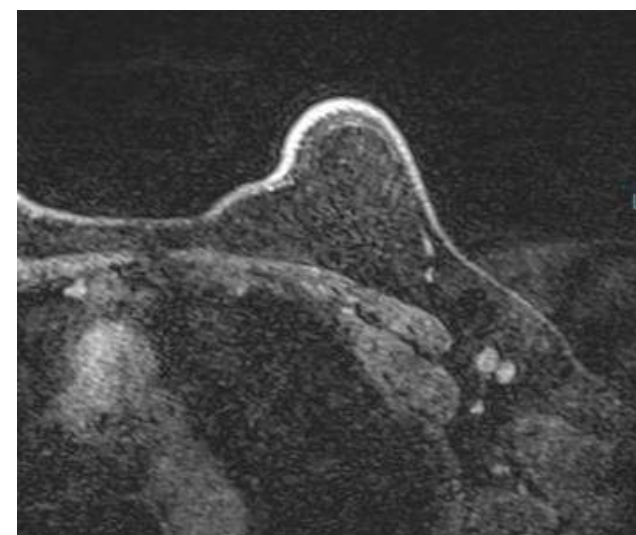
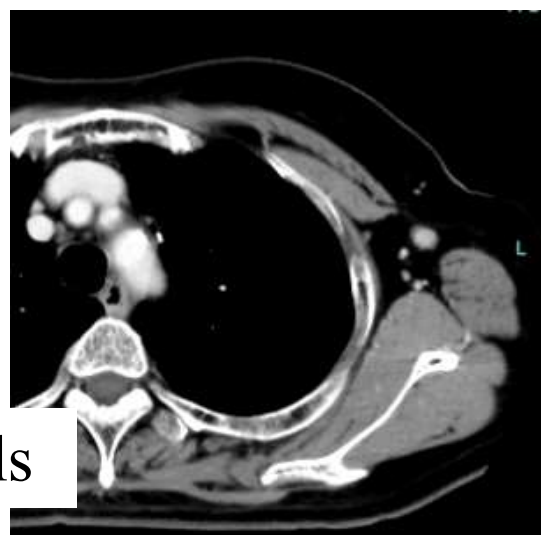
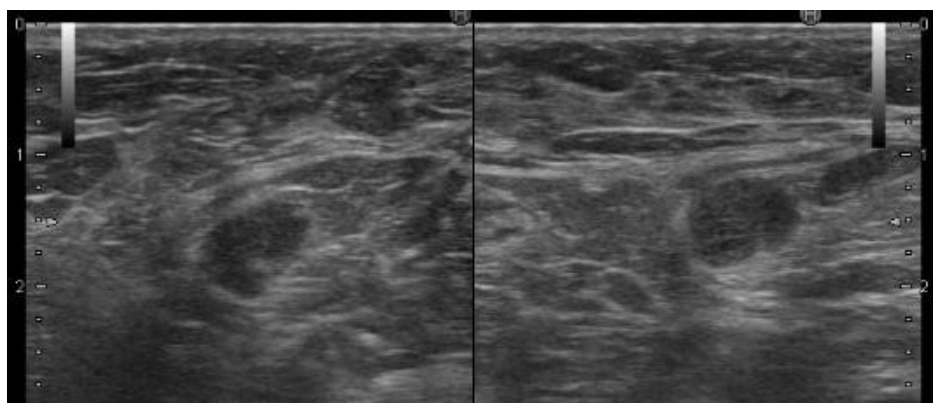
【CNB】

Invasive ductal carcinoma

NG3 (2+3=5), HGII (2+2+3=7) , Ki-67LI: 29.3% (159/542),
ER: 0%, PgR: 0%, HER2: 2+ → HER2-FISH (-) (1.95)



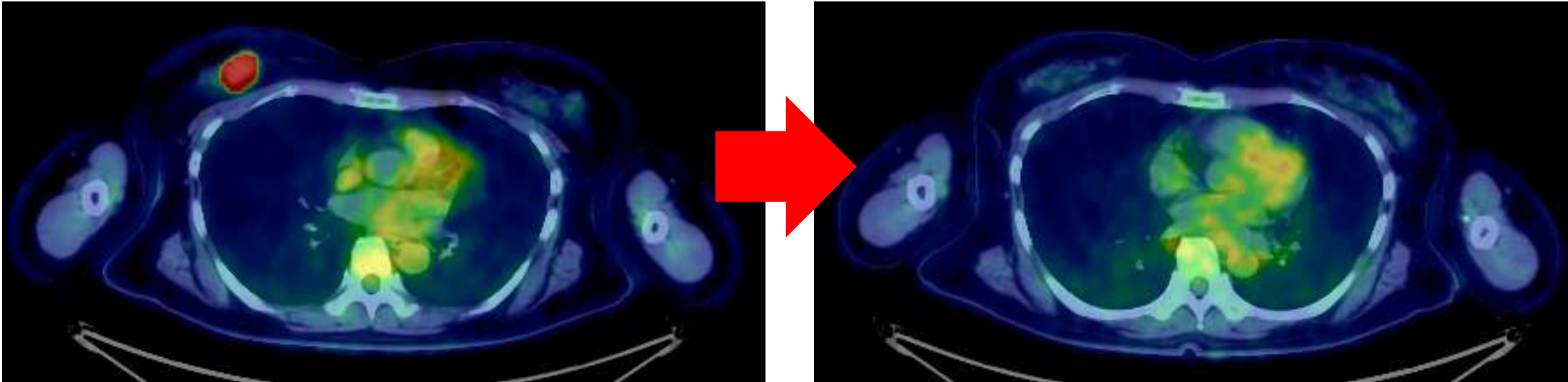
FNA: Negative for malignant cells



FNA: Negative for malignant cells

治療前

治療後



【病理】

No residue of carcinoma

ypT0, Ly0, V0, ypN0 (0/1), 治療効果判定 Grade 3 (pCR)

術後治療 (放射線治療) は ??

乳癌診療ガイドライン 2022年版

FRQ1

術前化学療法が奏功した場合で
乳房全切除後放射線治療 (PMRT) は勧められるか？

ステートメント

術前化学療法が奏功した場合の術後放射線治療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

- ・これまでに報告されている観察研究の結果からは、
臨床病期 III期, N2-3
→ 術前化学療法が奏功してもPMRTが有用であることを支持するデータが多い
臨床病期 I期, II期, T1-3, N1の中リスク群
→ 術前化学療法が奏功した場合にPMRTがアウトカムを改善するデータは少ない
- ・現在, cT1-3, N1 乳癌に対する術前化学療法後のypN0症例を対象として, 術後放射線治療の意義を検討する第III相ランダム化試験 (NRG Oncology / NSABP B-51 / RTOG 1304) が進行中である

術前治療開始前により確実なリンパ節評価 (診断) が必要

第19回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

【治療】

「腋窩領域リンパ節のマネージメント」

症例 3

術後再発症例

72歳 女性

症例 3

【手術】 2018/6/28 右Bt+SLNB→Ax(II)

【病理】 Invasive carcinoma with apocrine differentiation, f, pT2 (30 mm), NG2, HGII, Ly0, V0, pn-, pN1mi (2/25): #SN (1), #Lv-II (1)
ER: 50-90%, PgR: 0, HER2 2+ → FISH(-), Ki-67LI: 87.3%

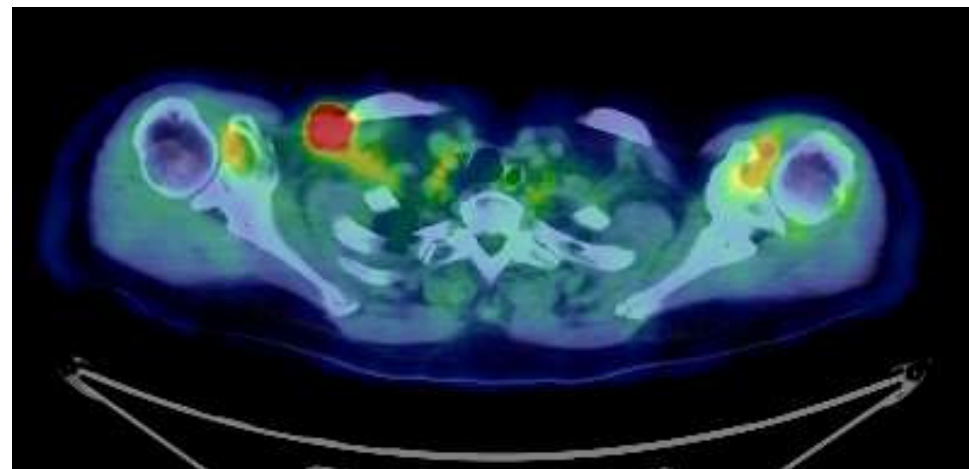
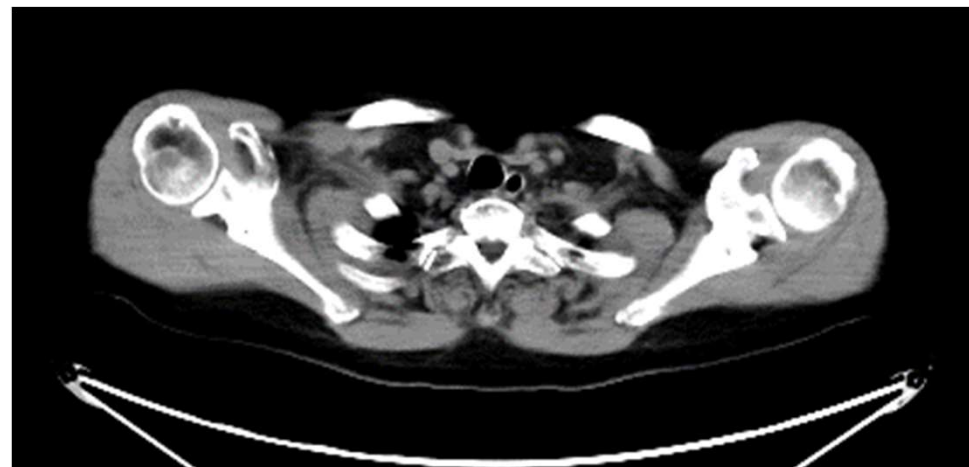
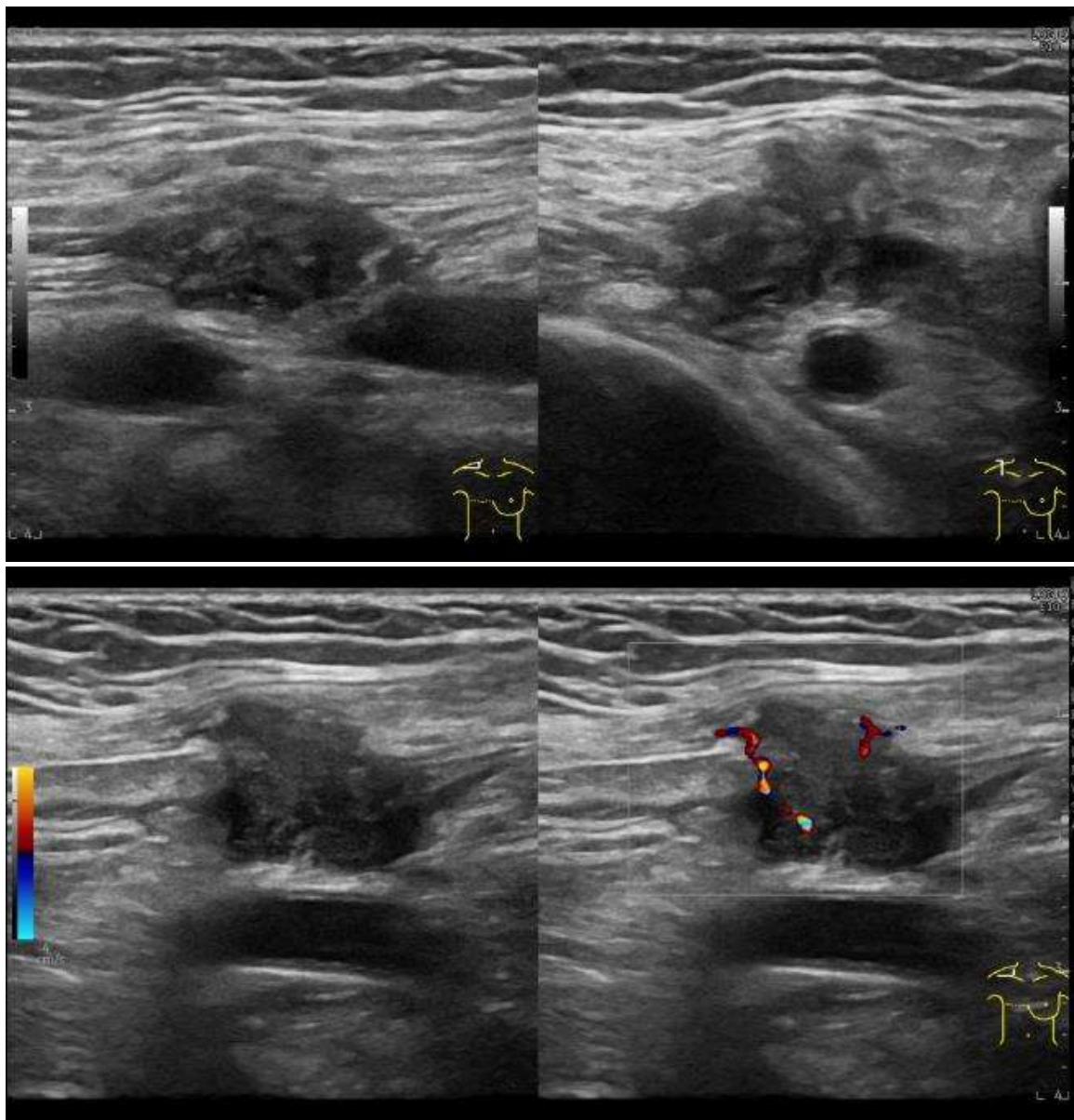
【診断】 右乳癌(AC) pT2N1miM0, Stage IIB

【治療】 2018/8/22- EC × 4 → 2018/11/14- w-PTX × 12

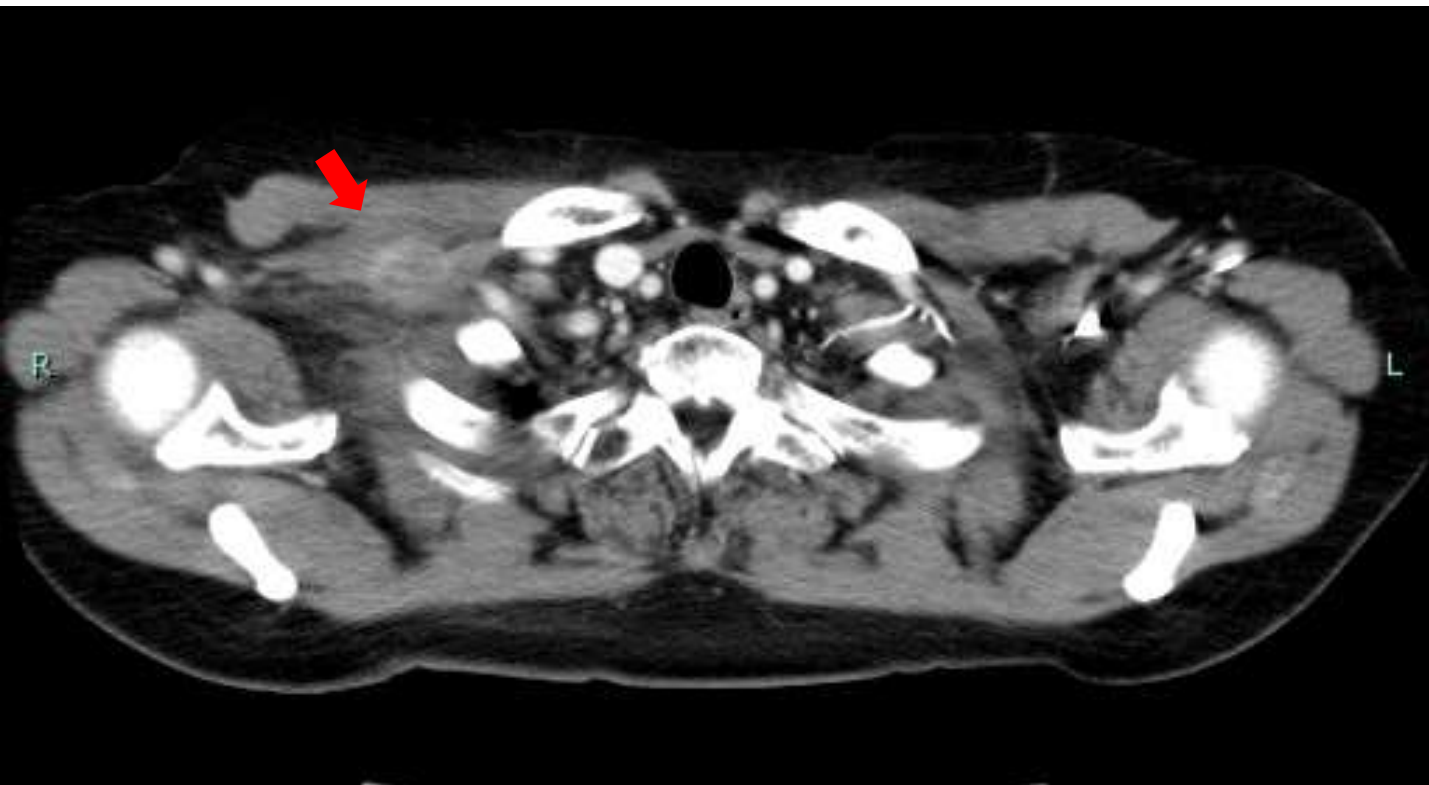
2019/3/25-4/26 RT (右胸壁+リンパ領域: 50Gy/25回)

2019/5/14- ANA → 2019/7/27- EXE ※肝機能障害で変更

【経過】 2020/4/10 右鎖骨下/上の境界部に腫瘍 → FNA: 悪性



病変は右鎖骨部の腫瘍のみ
他部位への転移なし



右鎖骨部に造影効果を認める腫瘍
胸筋への浸潤あり
鎖骨下動脈・静脈への浸潤なし

症例 3

本症例の治療方針について

術後1年9ヶ月経過時のリンパ節単独再発

- 治療方針は ?? 手術についての適応は ??
- 追加で行う検査は ??

乳癌診療ガイドライン 2022年版

BQ4

初回腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節再発の対する外科的切除は勧められるか？

ステートメント

初回腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節再発では外科的切除を行う

- ・腋窩リンパ節再発に関しては、初回の腋窩リンパ節郭清が不十分であった可能性があり、根治を目指せる症例が一部に存在し、再郭清による生存率向上の恩恵を受ける可能性を重要視する

FRQ8

鎖骨上リンパ節再発の外科的切除は勧められるか？

ステートメント

鎖骨上リンパ節再発の外科的切除は基本的に勧められない

- ・鎖骨上リンパ節再発は腋窩リンパ節再発以上に進展した部位での再発であり、その治療は照射および全身薬物療法が基本である

症例 3

本症例の治療方針について

術後1年9ヶ月経過時のリンパ節単独再発

- 治療方針は ?? 手術についての適応は ??
 - 腋窩であれば積極的に手術 / 鎖骨上であれば薬物療法
- 追加で行う検査は ??
 - 組織診断 (サブタイプの再評価)

経過

画像評価時の所見から切除可能と推測し、局所切除の方針



手術時には鎖骨下動脈と鎖骨下静脈および周囲に強固に癒着
切除には少なくとも血行再建 (腋窩～鎖骨下動脈) が必要
手術侵襲と根治性をふまえ、切除は断念

病理 (切除生検)

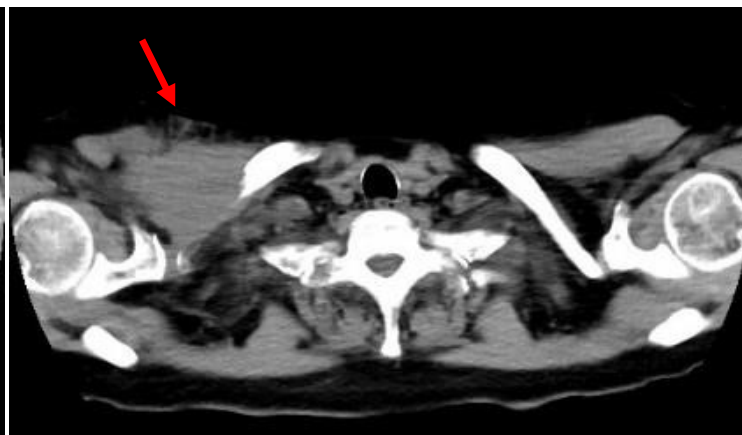
Soft tissue: Recurrence of carcinoma of the breast

ER: 10-50%, PgR: 0, HER2: 2+ → FISH 境界域

2020/7



2020/8

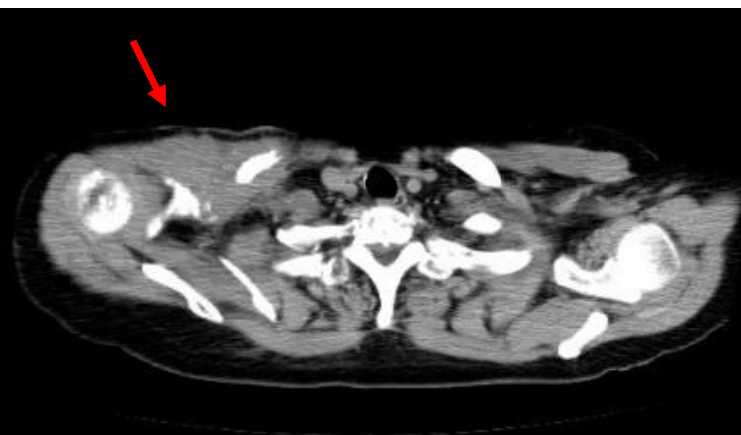


2020/11



化学療法を順次使用して加療, 2020/11月よりBEV+PTXを開始 → 病変の縮小と病変部の瘢痕化

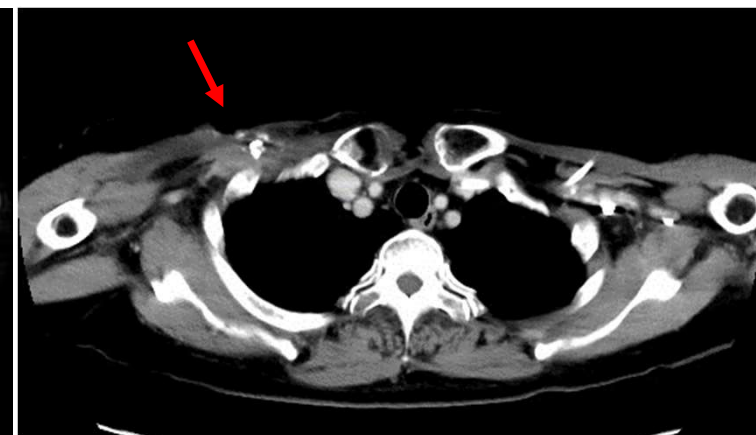
2021/1



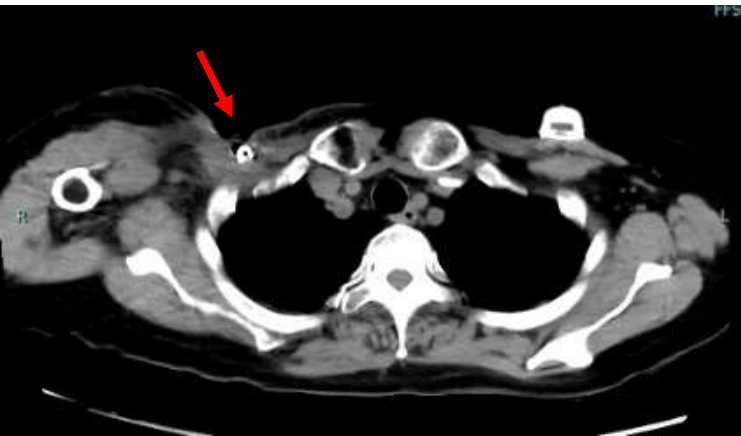
2021/4



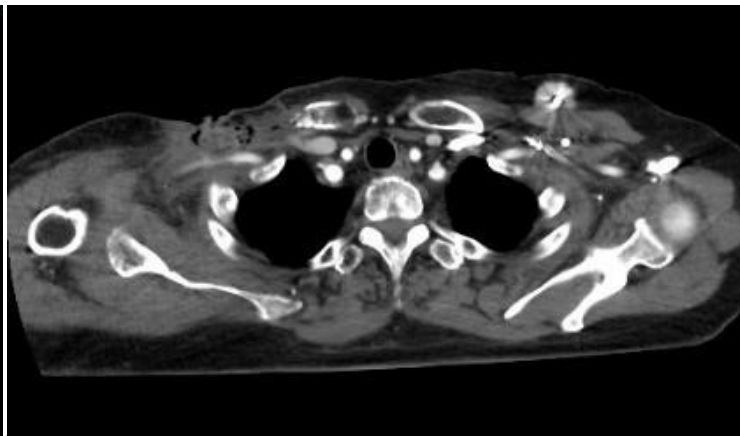
2021/7



2021/11



2021/12

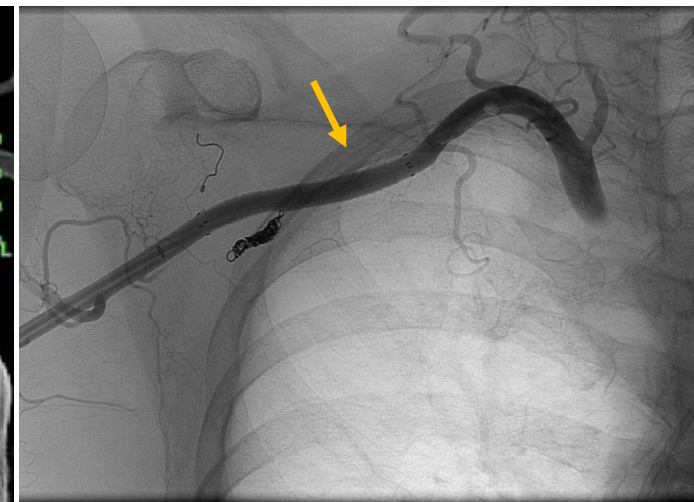
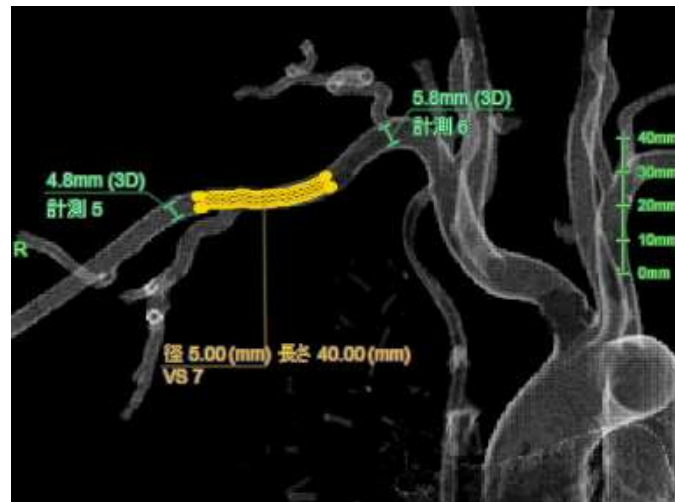


2021/12 病変部より出血 → ガーゼパッキングで一時止血

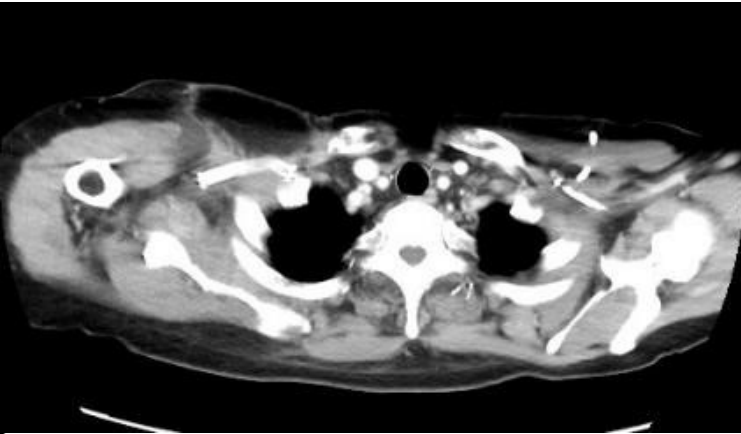
2022/1



鎖骨下動脈にステントグラフト留置



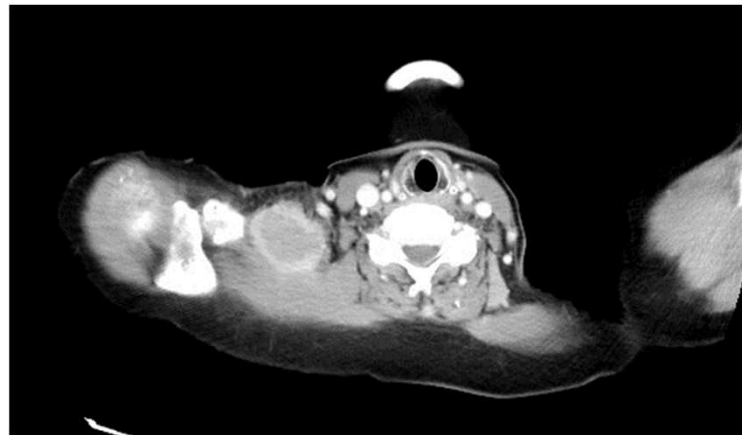
2022/3



2022/4



2022/1 広背筋皮弁で欠損部を充填



化学療法の休薬中に
右頸部リンパ節転移が出現



治療抵抗性
増大傾向が継続中

局所再発時の腋窩マネジメント

- ・転移・再発乳癌の治療の基本は薬物療法による全身治療であり、その目的は生存期間の延長と症状緩和および生活の質 (QOL) の改善である。
- ・遠隔臓器転移を伴わない局所・領域リンパ節再発 (温存乳房内, 領域リンパ節 など) に対しては可能な限り、治癒を念頭に置いて外科治療を含む集学的治療を施行する。
- ・領域再発は、同側腋窩、鎖骨上、内胸リンパ節を含む再発を指す。
- ・腋窩再発は腋窩リンパ節郭清後で3%未満、センチネルリンパ節生検後では1%未満と報告されている。
- ・鎖骨上リンパ節再発はより進展した部位であり、外科手術の有用性は確立されていない。

Lancet Oncol. 2010; 11(10): 927-33. Ann Surg. 2010; 252(3): 426-32.

乳癌診療ガイドライン 治療編 2018 年版. 乳癌診療ガイドライン 治療編 2022 年版.

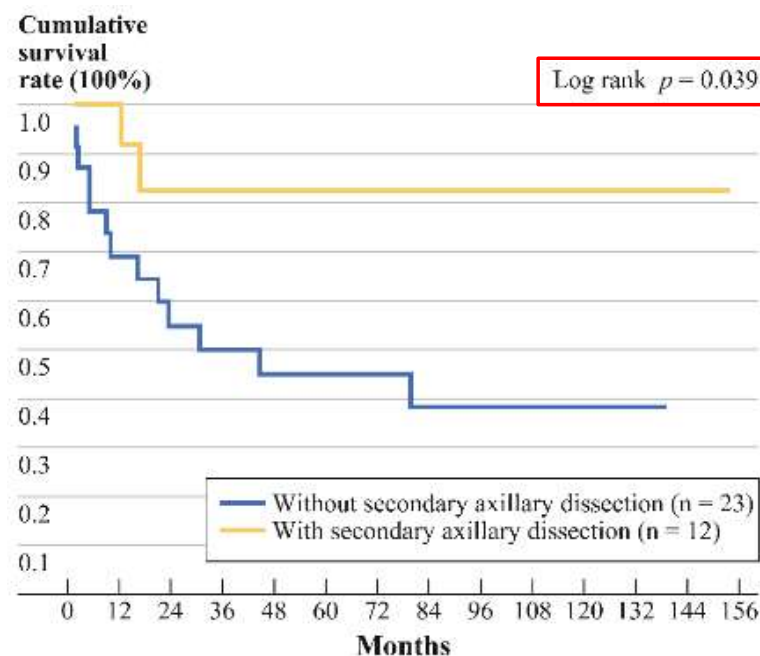
腋窩リンパ節郭清後の同側腋窩リンパ節再発の報告

Ann Surg Oncol. 2012; 19(4): 1122-8

- 1990/1月～2002/12月の乳癌手術症例 4,473例を対象
- 観察期間 70.2ヶ月で35例 (0.8%) に腋窩リンパ節再発
- 再発後の乳癌特異的5年生存率 57.9%
- 5年生存率

再郭清あり群 (12例): 82.5%

再郭清なし群 (23例): 44.9%



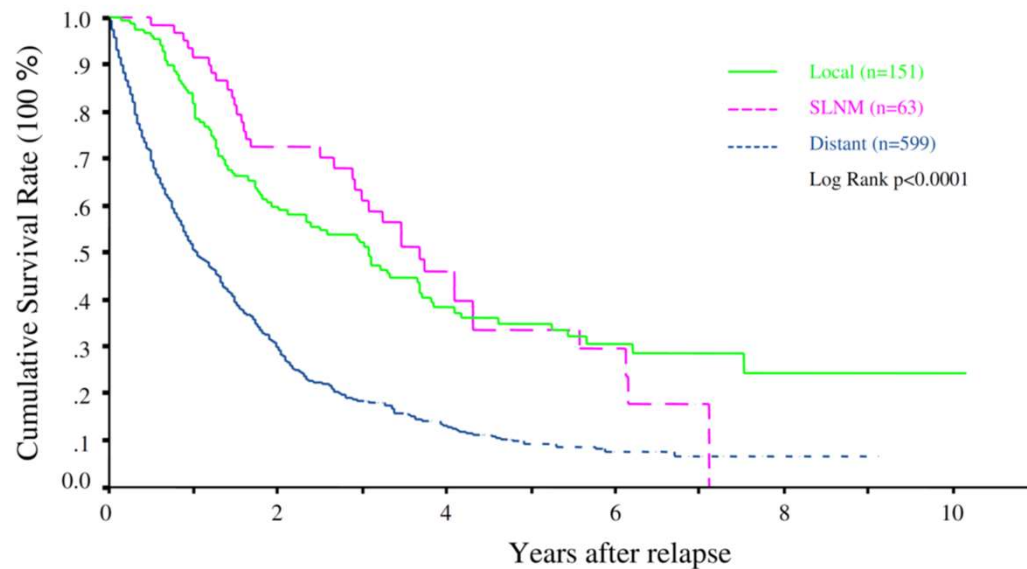
Characteristics	No.	5-yr survival rate (95% CI)	<i>p</i>
Age (yr)			0.821
≤40	19	57.9 (35.8–80)	
>40	16	56.3 (29.1–83.5)	
Tumor size (cm), mean ± SD			0.071
≤3	13	63.7 (41–84.4)	
>3	22	46.1 (19.1–73.1)	
Primary operative method			0.574
Modified radical mastectomy	24	54.5 (34.2–75.6)	
Breast conserving surgery	11	63.6 (35.2–90)	
Concurrent distant metastasis			0.665
Yes	8	50 (32.3–84.6)	
No	27	60.2 (50.3–79.6)	
Secondary distant metastasis			0.001
Yes	24	38.4 (18–58.8)	
No	11	100 (N/A)	
Chemotherapy			0.242
Yes	28	63.3 (45.1–81.5)	
No	7	35.7 (0.0–74.5)	
Hormonal therapy			0.356
Yes	17	64.2 (41.1–87.3)	
No	18	49.9 (24.8–75)	
Radiotherapy			0.705
Yes	11	55.4 (21.7–89.1)	
No	24	58.3 (38.5–78.1)	
Secondary axillary dissection			0.039
Yes	12	82.5 (60.4–100)	
No	23	44.9 (23.7–66.1)	
Secondary dissection node number			0.335
<3	4	100 (N/A)	
≥3	8	75 (45–100)	

鎖骨上リンパ節再発の予後についての報告

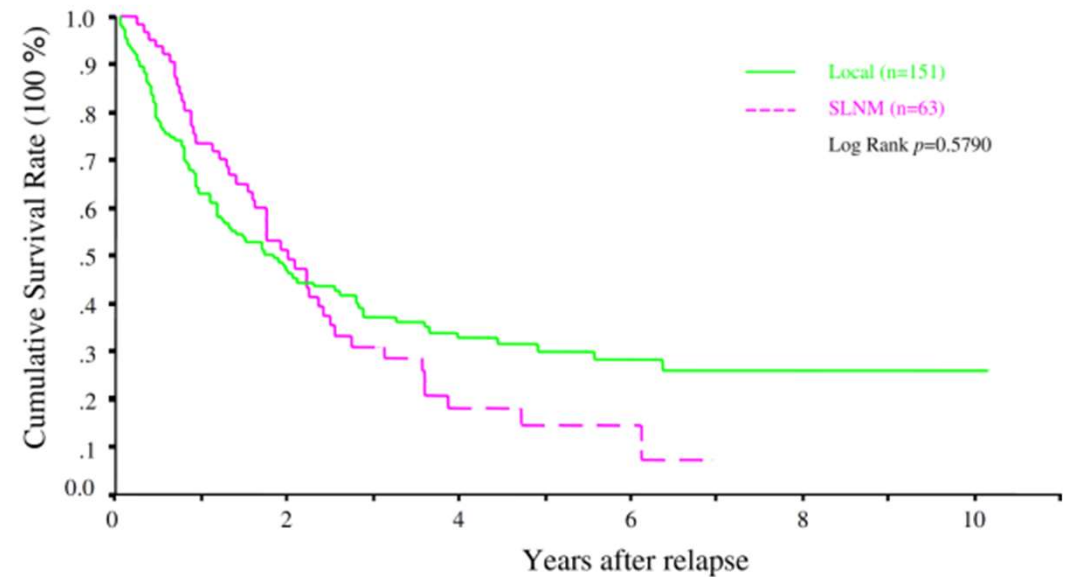
Ann Surg Oncol. 2006; 13(11): 1457-65.

- 1990年～1999年に初回乳癌治療を行った3,170例を対象.
- 鎖骨上リンパ節再発 63例, 局所再発 (腋窩まで) 151例, 遠隔転移あり 599例.
- 観察期間 中央値 58.3ヶ月.

Overall survival



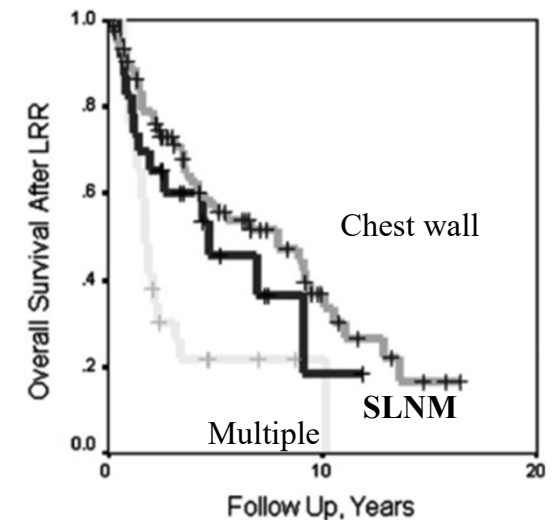
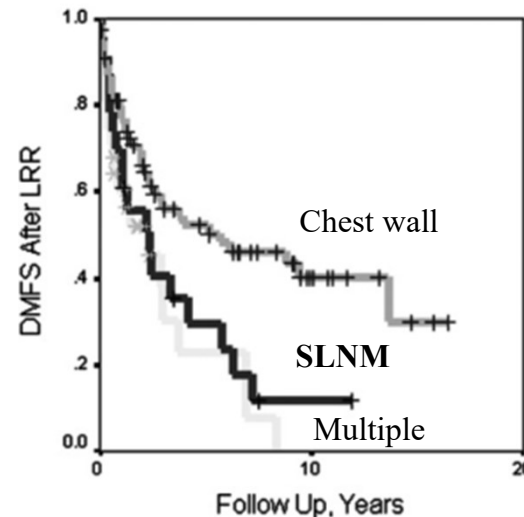
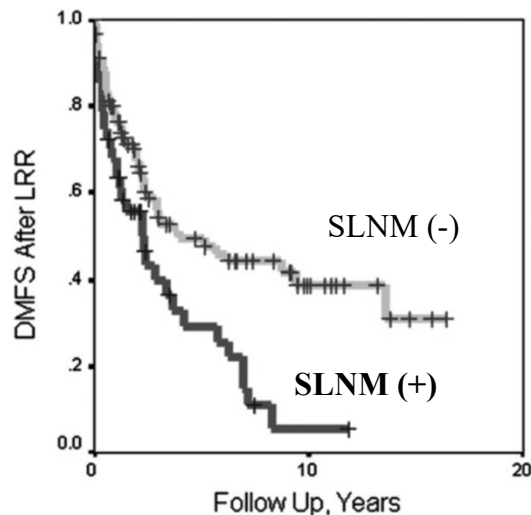
Distant metastasis-free survival



鎖骨上リンパ節再発の予後についての報告 (局所再発)

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80(5): 1453-7.

- Mastectomy + Doxorubicin-based chemotherapy $\pm$ Radiation $\pm$ TAM
- 1975年～1994年に上記治療を行った1,805例のうち, 局所再発した144例を対象.
- 局所再発後の観察期間 中央値 2.9年. 鎖骨上リンパ節転移を伴う症例 47例 (34%).
- DMFS (distant metastasis-free survival) は鎖骨上リンパ節転移を含む症例が不良.
- 鎖骨上リンパ節転移単独は胸壁再発と比較してDMFSは不良も, OSは有意差なし.



まとめ

- 術前に非浸潤癌を推測する病変に対する腋窩マネジメント
→ センチネルリンパ節生検の適応は術式とリスク因子で決定
省略が許容される症例もあり
- 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検について
→ cN0であればセンチネルリンパ節生検
→ 術前治療開始前により確実なリンパ節評価が必要
- 領域リンパ節への局所再発に対するマネジメント
→ 腋窩なら外科的切除, 鎖骨上なら薬物療法 + 放射線治療