

リンパ嗜好性物質パテントブルー注射による乳癌の前哨リンパ節の同定

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9479

リンパ嗜好性物質パテントブルー注射による 乳癌の前哨リンパ節の同定

金沢大学医学部医学科外科学第二講座 (主任: 三輪晃一教授)

坂 東 悦 郎

乳癌の腋窩リンパ節郭清は、根治手術としてまた病期決定の診断法として行われているが、しばしば患側上肢の難治性リンパ浮腫の合併症を伴う。乳癌手術例で腋窩リンパ節に転移を認めない頻度は60-70%で、これら症例を識別できれば、腋窩郭清を省略でき乳癌患者の術後の生活の質 (quality of life, QOL) は向上する。転移の有無の峻別には、癌が最初に転移するリンパ節すなわち前哨リンパ節 (sentinel lymph node, SLN) を同定し、これを術中に迅速組織診断するのが最も確実な方法である。そこで、乳癌周囲にリンパ嗜好性色素パテントブルーを注射し、青色に着色するリンパ節のSLNとしての精度を検討した。方法は、全身麻酔下に、乳癌の腫瘍周囲4ヶ所に1%パテントブルーを1mlずつ、合計4mlを注入し、開創後脂肪組織内に青染するリンパ管を下流に追い、青染する最初のリンパ節を同定した。乳癌91症例で青染リンパ節が染色された症例数は82例で、同定率は90%であった。全郭清リンパ節のHE染色の永久標本で34例にリンパ節転移が見られ、青染リンパ節のSLNとしての感度は89%、特異度は100%、正診率は95%であった。加えて転移例のうち、15例 (44%) はSLNにのみ転移を認めた。青染リンパ節のHE染色による術中迅速組織診断の成績は、感度は71%、特異度は100%、正診率88%で、永久標本での成績に劣った。パテントブルー注射の有害事象は認められなかった。以上の結果より、リンパ節転移の診断法として、リンパ嗜好性色素パテントブルーを用いた色素法によるSLNの同定・生検は、腋窩郭清の指標として有用であると考えられた。SLN転移のより精度の高い迅速診断法の確立が今後の課題である。

Key words sentinel node, breast cancer, diagnosis, stage, lymph node metastasis

乳腺の所属リンパ節は腋窩と胸骨傍に存在し、乳癌手術例の転移率は、それぞれ30~40%、20%程度である。胸骨傍リンパ節郭清が患者の治療率の向上につながらないことは、Veronesiら¹⁾によって施行された臨床無作為試験により明らかにされ、現在胸骨傍の系統的な郭清はほとんど施行されていない。また、腋窩リンパ節郭清も、欧米では無作為臨床試験の結果、胸骨傍同様に予後に貢献せず^{2)~5)}、治療的な意義はないと考えられている。一方、欧米諸国のような無作為臨床試験を実施できない事情にあるわが国では、腋窩郭清不要を科学的に立証する報告は見られず、たとえ予後向上に寄与しなくとも、局所再発の予防の目的で腋窩は郭清したほうが良いと考える外科医が殆どである。このような治療目的のほかに、腋窩郭清には病期決定の重要な意義がある。乳癌の腋窩リンパ節転移は最も影響力のある予後因子で⁶⁾⁷⁾、術後内分泌化学療法の投与量・期間などを決定する指標となるからである。このことが、腋窩郭清の現時点の最も大切な役割となっているのである。

反面、腋窩郭清後に発症する前腕の浮腫、疼痛、肩の硬直と脱力などの合併症は患者にとって深刻な愁訴で、術後の生活の質 (quality of life, QOL) を損なう原因となっており、腋窩郭清の適応は厳密でなければならない。術前もしくは術中に正確な

腋窩リンパ節転移診断が可能であれば、リンパ節転移のない症例には無益な腋窩リンパ節郭清は行わないほうが良い。

筆者は、リンパ嗜好性色素であるパテントブルーを用いて乳癌のリンパ系を描出する術中リンパ系マッピング (intraoperative lymphatic mapping, ILM) で、前哨リンパ節 (sentinel lymph node, SLN) の同定を試みたので、その精度を報告する。

対象および方法

I. 対 象

1997年5月から1999年2月までに、金沢大学医学部附属病院第二外科で乳癌に対して乳房切除術を施行した89症例91乳癌を対象とした。患者はすべて女性で、年齢は28から86才であった。右側乳癌が44例、左側乳癌が47例であった (表1)。

本邦の乳癌取扱い規約⁸⁾に従った腫瘍の主占拠部位は、A領域が19例 (21%)、B領域が8例 (9%)、C領域が44例 (48%)、D領域が5例 (5%)、E領域が7例 (8%) で、乳房全体にわたる腫瘍は8例 (9%) であった (表1)。

TNM分類⁹⁾に従った臨床病期は、0期が3例 (3%)、I期が27例 (30%)、II期が56例 (62%)、III期が5例 (5%) で、IV期

平成12年2月10日受付、平成12年5月19日受理

Abbreviations: ILM, intraoperative lymphatic mapping; QOL, quality of life; SLN, sentinel lymph node; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction

はなかった(表1).

術式別では胸筋温存乳房切除術が57例(63%), 乳房温存療法が34例(37%)に施行された(表1).

II. SLNの同定方法

1. 青染リンパ節同定と摘出法

リンパ嗜好性色素にはパテントブルー(sulphan blue, patent blue violet)(和光, 大阪)を院内調剤し, 学内の倫理委員会の承認

と患者へのインフォームド・コンセントをえて使用した.

全身麻酔下に, 癌腫周囲4ヶ所に1%パテントブルーを1mlずつ, 合計4mlを注入し, 次いで脂肪組織を剥離し, 青染するリンパ管(図1)の周囲を丁寧に剥離し末梢にむけて追いつ, 青染する最初のリンパ節(図2A, 2B)を同定し, 摘出した.

2. 術中の凍結標本と永久標本の作製

摘出した青染リンパ節を術中に2分割し, 術中凍結標本用(1割面)と永久標本用とした. 術中凍結用標本を当院中央検査病理部に提出し, HE染色で転移の有無が迅速診断された.

永久標本用の切片は, 教室病理研究室で, 3割面のHE染色で転移の有無が検索された.

3. 非青染リンパ節の郭清と切片の作製

SLN生検が終了した後に, 水準I, II, IIIの全ての腋窩リンパ節郭清を施行した. 郭清された全ての腋窩リンパ節は, 患者ごとに腋窩動・静脈, 胸背動・静脈, 外側胸動・静脈, 胸肩峰動・静脈および小胸筋を指標に, 存在した部位および個数をTNM分類⁹⁾に従って正確に記載した. 各リンパ節は染色リンパ節と同様に, 3切片に分割し, HE染色で鏡検した.

III. 胸骨傍リンパ節へのリンパ流および青染リンパ節の同定

腋窩の青染リンパ節同定法と同様に, 原発巣から胸骨傍リンパ節領域へのリンパ流の同定を45例に施行し, 第1, 2肋間の胸骨傍リンパ節生検を施行した.

IV. 臨床病理学的因子

乳癌の臨床病理学的因子は, 腫瘍径(T), 身体的腋窩リンパ節転移(N), 病理学的リンパ節転移個数(n)および外科的生検の有無を選択し, TNM分類⁹⁾の定義に従って記載した.

V. 正診率の評価

SLN生検の診断率の評価は, 敏感度, 特異度, 正診率にて検討した.

敏感度は, 術中にSLNと同定された青染リンパ節に転移があった症例数を腋窩リンパ節転移陽性であった症例数で除して算

Table 1. Characteristics of patients in which sentinel lymphadenectomy by dye-guided method was performed

Characteristics of patients	No. of cases	%
Laterality		
Right	44	48
Left	47	52
Location		
Superior internal area (A)	19	21
Inferior internal area (B)	8	9
Superior external area (C)	44	48
Inferior external area (D)	5	5
Central (E)	7	8
All area	8	9
Clinical stage		
0	3	3
I	27	30
II	56	62
III	5	5
IV	0	0
Operative method		
Modified radical mastectomy	57	63
Breast conservating mastectomy	34	37

Table 2. Characteristics of patients in which blue-stained sentinel node was not indentified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) using dye-guided method

No.	Age	Operation	Location	T	N	n	M	Metastasis of Axillary Nodes (numbers of positive nodes /numbers of dissected nodes)	Metastasis of Para-Sternal Nodes (numbers of positive nodes /numbers of dissected nodes)
1	81	Bt+Ax	Lt. A	T4	N0	n0	M0	0/6	-
2	49	Bp+Ax	Lt. C	T1	N0	n0	M0	0/18	-
3	60	Bt+Ax+(Ps)	Lt. B	T1	N1b	n1 β	M0	6/18	0/2
4	43	Bt+Ax+(Ps)	Rt. A	T0	N1a	n0	M0	0/16	0/2
5	82	Bt+Ax+(Ps)	Lt. E	T1	N1b	n1 α	M0	2/19	0/1
6	73	Bt+Ax	Rt. C	T3	N0	n0	M0	0/30	-
7	50	Bp+Ax	Lt. C	T2	N0	n0	M0	0/22	-
8	42	Bt+Ax+(Ps)	Lt. C	T4	N1b	n1 β	M0	5/27	0/1
9	40	Bt+Ax+(Ps)	Rt. A	T0	N0	n0	M0	0/30	0/2

Bt, mastectomy; Bp, local resection of the breast; Ax, axillary lymph node dissection; Ps, para-sternal lymph node dissection; Lt, left breast; Rt, right breast; A, superior internal area of breast; B, inferior internal area of breast; C, superior external area of breast; E, central area of breast; T, tumor size or invasion; T0, tumor is not palpable; T1, tumor is smaller than 2.0 centimeters; T2, tumor is larger than 2.0 centimeters and smaller than 5.0 centimeters; T3, tumor is larger than 5.0 centimeters; T4, tumor invaded to chest wall or skin; N, physical finding of axillary lymph node metastasis; N0, axillary lymph node is not palpable; N1a, axillary lymph node is palpable and soft; N1b, axillary lymph node is palpable and hard; n, number of metastatic lymph nodes; n0, axillary lymph node is negative by pathological diagnosis; n1 α , the number of metastatic lymph node was from 1 to 3 by pathological diagnosis; n1 β , the number of metastatic lymph node was 4 or more by pathological diagnosis; M, distant metastases; M0, distant metastasis was negative.

出した。

特異度は、青染リンパ節に転移がなかった症例数を腋窩リンパ節転移陰性であった症例数で除して算出した。

正診率は、腋窩リンパ節転移の有無をSLN生検によって正確に診断できた症例数を全体の症例数で除して算出した。青染リンパ節に転移がなく、他の腋窩リンパ節に転移が存在した症例を偽陰性症例とした。永久標本による診断と術中凍結標本による診断の精度をそれぞれ算出した。

Ⅵ. 統計処理法

各臨床病理学的因子とSLN生検の同定率および正診率との相関はFisherの直接確率法¹⁰⁾を用いて検討した。危険率が5%未満の場合 ($p < 0.05$) を統計学的に有意差ありと判定した。



Fig. 1. A blue-stained lymphatic flow from a tumor to an axillary gland by dye-guided method.

成 績

Ⅰ. パテントブルーによる有害事象

パテントブルー注入による副作用は、術後の尿が青染した以外には、アナフィラキシーショック、低血圧、腎不全などの副作用を認めなかった。

Ⅱ. SLNの同定率

青染リンパ節は91例中82例(90%)に同定しえた。

青染リンパ節を同定できなかった9例を腫瘍径別にみると、T0が2例、T1が3例、T2が1例、T3が1例、T4が2例で、3例に腋窩リンパ節転移を認めた(表2)。いずれも青染リンパ節の同定ができなかった症例であった。また、前半45例(1997年5月から1998年3月まで)の青染リンパ節の同定率は87%(39例)であったが、後半46例(1998年4月から1999年2月まで)は93%(43例)であった(表3)。

Ⅲ. 各臨床病理学的因子とSLN同定率との関係

以下は青染リンパ節を同定しえた82症例で検討した。

SLNの同定率と腫瘍径(T)、身体的リンパ節転移(N)、病理学的リンパ節転移個数(n)、および外科的生検との相関をFisherの直接確率法で検定したが、いずれも相関は認められなかった(表4)。

Ⅳ. SLNの部位と個数

青染リンパ節の部位は水準Ⅰに同定されたのが72例(87%)で、水準Ⅱに同定されたのが3例(4%)、水準ⅠとⅡの両領域に同定されたのが7例(9%)で、水準Ⅲに同定された症例はなかった(表5)。

青染リンパ節の個数は、1個が43例(52%)、2個が27例(33%)、3個が9例(11%)、4個以上認めた症例が3例(4%)であった(表6)。

Ⅴ. 腋窩リンパ節転移状況

腋窩リンパ節転移は34例(41%)に認められた(表7)。合計1992個のリンパ節転移を3切片で検索し、123個(6%)に転移が認められた。そのうちSLNには140個中41個(29%)、非SLNには1852個中82個(4%)に転移が認められた(表8)。また

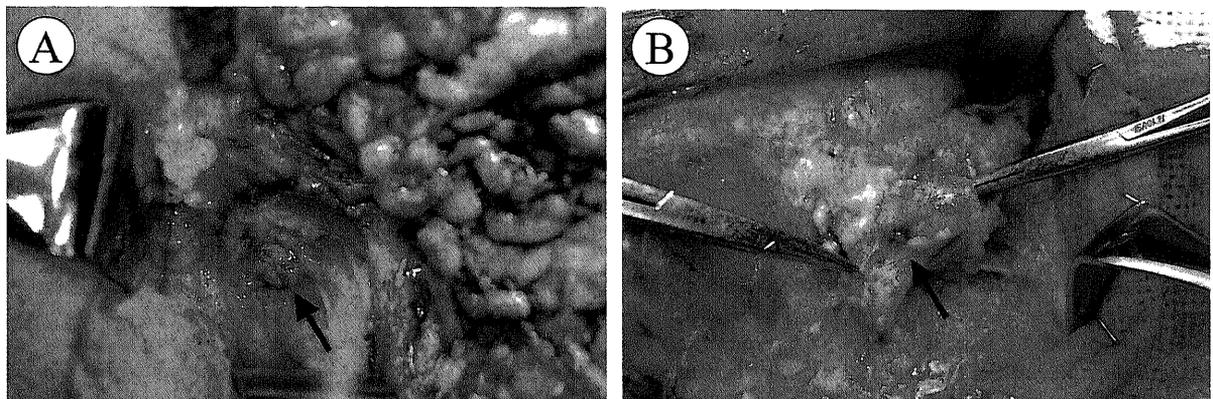


Fig. 2. (A) A blue-stained sentinel lymph node by dye-guided method. No metastasis was found in neither sentinel nor non-sentinel nodes in this case. (B) A blue-stained sentinel lymph node by dye-guided method. Metastasis was identified only in a sentinel node in this case.

Table 3. Identification of blue-stained sentinel lymph nodes in patients with breast cancer by intraoperative lymphatic mapping (ILM) using dye-guided method

Patient	Period	No. of cases	Cases in which blue-stained nodes were identified	
			Success (%)	Failure (%)
All cases	(1997.5~1999.2)	91	82 (90)	9 (10)
1st half cases	(1997.5~1998.3)	45	39 (87)	6 (13)
2nd half cases	(1998.4~1999.2)	46	43 (93)	3 (7)

Table 4. Correlation between identification of blue-stained sentinel node and clinicopathologic factors in 91 patients with breast cancer who underwent intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Variable	No. of cases	Cases in which blue-stained nodes were identified		Fisher's exact test P
		Success (%)	Failure (%)	
Tumor size				
T0, I	42	37 (88)	5 (12)	0.402
T2 or larger	49	45 (92)	4 (8)	
Physical axillary findings				
N0, Ia	72	66 (92)	6 (8)	0.279
N1b	19	16 (84)	3 (16)	
Number of metastatic axillary nodes				
N0, I α	78	71 (91)	7 (9)	0.378
N1 β	13	11 (84)	2 (15)	
Excisional biopsy				
Negative	35	31 (89)	4 (11)	0.479
Positive	56	51 (91)	5 (9)	

Table 5. Location of blue-stained sentinel nodes in 82 cases with breast cancer in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Location of blue-stained sentinel nodes	No. of cases (%)
Level I	72 (87)
II	3 (4)
I and II	7 (9)
III	0 (0)

Table 6. Number of blue-stained sentinel nodes in 82 cases with breast cancer in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Number of blue-stained sentinel nodes	No. of cases (%)
1	43 (52)
2	27 (33)
3	9 (11)
4 or more	3 (4)

Level I, the axillary lymph nodes at the tail of the breast which are surrounded by fat; Level II, the axillary lymph nodes posterior to the pectoralis minor muscle; Level III, the axillary lymph nodes medial to the pectoralis minor muscle at the chest wall.

Table 7. Metastasis of blue-stained sentinel nodes and non-sentinel nodes in 82 cases with breast cancer in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Category	No. of cases	Metastasis of axillary nodes	
		Positive (%)	Negative (%)
All cases	82	34 (41)	48 (59)
SLN	82	30 (37)	52 (63)
non-SLN	82	19 (23)	63 (77)

SLN, sentinel lymph node, non-SLN, non-sentinel lymph node.

Table 8. Number of metastatic blue-stained sentinel nodes and non-sentinel nodes in 82 cases with breast cancer in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Category	No. of nodes	Number of metastatic of axillary nodes	
		Positive (%)	Negative (%)
All cases	1992	123 (6)	1869 (94)
SLN	140	41 (29)	99 (71)
non-SLN	1852	82 (4)	1770 (96)

SLN, sentinel lymph node, non-SLN, non-sentinel lymph node.

Table 9. Metastasis of blue-stained nodes and non-blue-stained nodes in 82 patients with breast cancer in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Metastasis of SLN (Permanent section)	Metastasis of non-SLN (Permanent section)	No. of cases (%)
Negative	Negative	48 (59)
Negative	Positive	4 (5)
Positive	Negative	15 (18)
Positive	Positive	15 (18)

SLN, sentinel lymph node, non-SLN, non-sentinel lymph node.

Table 10. Accuracy of the sentinel lymphadenectomy for the 82 breast carcinoma patients in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method (Diagnosis of permanent section by single slice)

Diagnosis of sentinel lymphadenectomy	Number of cases in axillary nodes diagnosed by pathologic finding as		Accuracy (%)
	Ax (+)	Ax (-)	
SLN (+)	25	0	89 (73/82) ^{a)}
SLN (-)	9	48	
		Sensitivity 74% (25/34) ^{b)} Specificity 100% (48/48) ^{c)}	

SLN (+), metastasis is positive in sentinel node; SLN (-), metastasis is negative in sentinel lymph node; Ax (+), metastasis is positive in axillary lymph node; Ax (-), metastasis is negative in axillary lymph node; ^{a)} Number of cases diagnosed correctly in single slice of permanent section/number of total cases. ^{b)} Number of cases in which metastasis is positive in sentinel node in single slice of permanent section/number of total cases in which metastasis is positive in axillary lymph node in three slices of permanent sections. ^{c)} Number of cases in which metastasis is negative in sentinel node in single slice of permanent section/number of total cases in which metastasis is negative in axillary lymph node in three slices of permanent sections.

SLNのみに転移がみられた症例が転移34例中15例(44%)であった(表9)。

VI. 青染リンパ節生検の精度

リンパ節門(ヒールズ)を含む通常の1割面の転移検索では、腋窩リンパ節転移が認められた34例中、青染リンパ節に転移があった症例は25例で感度は74%であり、偽陰性症例が9例(26%)存在し、正診率は89%であった(表10)。

3切片のスライスの検索では、腋窩リンパ節転移が認められた34例中、青染リンパ節に転移があった症例は30例で感度は89%であった。また、腋窩リンパ節転移が認められなかった48例中青染リンパ節に転移が無かった症例は48例で、特異度は100%であった。偽陰性例が4例(5%)存在し、偽陽性例はなかった。全体の正診率は95%であった(表11)。

VII. SLN生検の術中迅速組織診断の精度

永久標本にて腋窩リンパ節転移が認められた34例中、術中迅速組織診断による検索で、SLNに転移があった症例は24例

で感度は71%であった。また、永久標本にて腋窩リンパ節転移が認められなかった48例中、術中迅速組織診断による検索で、SLNに転移がなかった症例は48例で、特異度は100%であった。偽陰性例が10例(12%)存在し、偽陽性症例はなかった。術中迅速組織診断のSLNの正診率は88%であった(表12)。

VIII. 偽陰性症例

偽陰性4例の詳細を示す。腫瘍径別にみると、T1が1例、T2が3例で、腋窩リンパ節転移状況は全例n1 α であった。症例1, 4はSLNと同定した青染リンパ節が水準IIに認められ、そのSLNに転移が無かったが、他の水準IIのリンパ節に転移を1個認めた。症例2, 3はSLNと同定した青染リンパ節が水準Iに認められ、そのSLNに転移が無かったが、水準IIのリンパ節に、症例2では1個、症例3では2個のリンパ節に転移を認めた。この4症例のSLNと同定されたリンパ節は7個ともさらに切片を増やし微小転移の検出をしたが、転移を検出することはできなかった。いずれも青染リンパ節の同定が不十分で、腋窩領域の

Table 11. Accuracy of the sentinel lymphadenectomy for the 82 breast carcinoma patients in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method (Diagnosis of permanent sections by three slices)

Diagnosis of sentinel lymphadenectomy	Number of cases in axillary nodes diagnosed by pathologic finding as		Accuracy (%)
	Ax (+)	Ax (-)	
SLN (+)	30	0	95 (78/82) ^{a)}
SLN (-)	4	48	
Sensitivity 89% (30/34) ^{b)} Specificity 100% (48/48) ^{c)}			

^{a)} Number of cases diagnosed correctly in three slices of permanent section/number of total cases. ^{b)} Number of cases in which metastasis is positive in sentinel node in three slices of permanent section/number of total cases in which metastasis is positive in axillary lymph node in three slices of permanent sections. ^{c)} Number of cases in which metastasis is negative in sentinel node in three slices of permanent section/number of total cases in which metastasis is negative in axillary lymph node in three slices of permanent sections.

Table 12. Accuracy of the sentinel lymphadenectomy for the 82 breast carcinoma patients in which blue-stained nodes were identified by intraoperative lymphatic mapping (ILM) using dye-guided method (Diagnosis of intraoperative frozen section of one slice)

Diagnosis of sentinel lymphadenectomy	Number of cases in axillary nodes diagnosed by pathologic finding as		Accuracy (%)
	Ax (+)	Ax (-)	
SLN (+)	24	0	88 (72/82) ^{a)}
SLN (-)	10	48	
Sensitivity 71% (24/34) ^{b)} Specificity 100% (48/48) ^{c)}			

^{a)} Number of cases diagnosed correctly in single slice of frozen section/number of total cases. ^{b)} Number of cases in which metastasis is positive in sentinel node in single slice of frozen section/number of total cases in which metastasis is positive in axillary lymph node in three slices of permanent sections. ^{c)} Number of cases in which metastasis is negative in sentinel node in single slice of frozen section/number of total cases in which metastasis is negative in axillary lymph node in three slices of permanent sections.

Table 13. Characteristics of false-negative patients in which intraoperative lymphatic mapping (ILM) was performed by dye-guided method

No.	Age	Operation	Location	T	N	n	M	Metastasis of Axillary Gland (numbers of positive nodes /numbers of dissected nodes)	Metastasis of Para-Sternal Area (numbers of positive nodes /numbers of dissected nodes)
1	60	Bt+Ax+(Ps)	Rt. C	T2	N0	n1 α	M0	1/10	0/2
2	48	Bt+Ax+(Ps)	Rt. C	T2	N1a	n1 α	M0	1/21	0/1
3	66	Bp+Ax	Lt. C	T2	N1a	n1 α	M0	2/19	-
4	55	Bt+Ax+(Ps)	Rt. D	T1	N0	n1 α	M0	1/24	0/1

Table 14. Correlation between diagnostic accuracy of sentinel lymphadenectomy and clinicopathologic factors in 82 patients with breast cancer who underwent intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Variable	No. of cases	Cases in which sentinel lymphadenectomy was success		Fisher's exact test P
		Success (%)	Failure (%)	
Tumor size				
T0, 1	37	36 (97)	1 (3)	0.385
T2 or larger	45	42 (93)	3 (7)	
Physical axillary findings				
N0, 1a	66	62 (94)	4 (6)	0.412
N1b	16	16 (100)	0 (0)	
Number of metastatic axillary nodes				
N0, 1 α	71	67 (94)	4 (6)	0.556
N1 β	11	11 (100)	0 (0)	
Excisional biopsy				
Negative	31	30 (97)	1 (3)	0.512
Positive	51	48 (94)	3 (6)	

Table 15. Results of lymphatic flow into the para-sternal area in 45 patients with breast cancer who underwent both parasternal lymph node biopsy and intraoperative lymphatic mapping (ILM) by dye-guided method

Sentinel lymphadenectomy in para-sternal area	No. of cases	
	Positive (%)	Negative (%)
Identification of blue-stained lymphatic pathway	6 (13)	39 (87)
Identification of blue-stained lymph nodes	0 (0)	45 (100)
Lymph nodes metastasis (Permanent section)	1 (2)	44 (98)

脂肪組織内に偶然に青染リンパ節を発見し、そのリンパ節を SLN と同定した症例であった (表13)。

IX. 各臨床病理学的因子と SLN 同定率および正診率

青染リンパ節を同定しえた82症例において、SLN生検の正診率と腫瘍径 (T)、身体的リンパ節転移 (N)、病理学的リンパ節転移個数 (n)、および外科的生検との間にいずれも相関は認められなかった (表14)。

X. 胸骨傍リンパ節へのリンパ路

胸骨傍リンパ節領域に向かう青染リンパ路が認められた症例は6例 (13%) 存在したが、その末梢にリンパ節を同定すること

はできなかった。胸骨傍リンパ節生検は45例に施行されたが、転移のあった症例は1例のみで、その症例のリンパ路は確認されなかった (表15)。

考 察

乳癌の腋窩リンパ節の転移率は、30-40%である^{11)~13)}。従って60-70%の乳癌患者が腋窩リンパ節転移は陰性で、腋窩郭清を必要としない。また、腋窩リンパ節郭清の合併症として、リンパ液の貯留が30-42%¹⁴⁾¹⁵⁾、また上肢の浮腫が6-30%¹⁶⁾の頻度で発生することが報告されており、乳癌患者の術後のQOL

を大きく損なう原因となっている。さらに、近年乳癌検診とマンモグラフィーの普及により、比較的病期の早い乳癌が増加しており、定型的な腋窩リンパ節郭清を一律に施行した場合、多数の患者に術後障害をもたらすことになる。

一般に、転移は原発巣の腫瘍径の増大とともにその頻度を増すが、乳癌の場合腫瘍径が2cm以下のT1でも30%程度¹⁷⁾、また、腫瘍径が5mm以下のT1aでも約3%の腋窩リンパ節転移を認め¹⁸⁾、腫瘍径でリンパ節転移の有無を確実に診断することは不可能である。また、腋窩リンパ節転移の画像診断は、超音波診断が最も優れた成績を上げているが、感受性は56-73%、特異性は70-100%程度である¹⁹⁾²⁰⁾。

最も確実な転移診断は、癌が最初に転移するリンパ節すなわちSLNを術中に同定し、術中迅速組織診断する方法と考えられる。SLNの概念は、1977年、Cavanisが陰茎癌に初めて導入した²¹⁾。次いで1992年Mortonら²²⁾は悪性黒色腫患者の色素法によるSLNの同定を初めて行い、SLNと他の郭清リンパ節を比較し偽陰性症例は1%以下との良好な成績を報告した。乳癌においては1993年Kragら²³⁾がアイソトープによるガンマプローベ法、1994年Giulianoら²⁴⁾が色素法を報告している。

教室では、他施設に先駆け1997年5月より本邦症例による乳癌の patents ブルーを用いた色素法によるSLNの同定の研究を手がけた。1999年2月までの筆者の経験した症例数は91例である。Giulianoら²⁴⁾は、イソスルファンブルーを用いた色素法で、SLNの同定率は当初174例中114例66% (114/174)であったが、手技に熟練した後は94% (101/107)に向上し、習熟には経験が必要としている²⁵⁾。Guentherら¹⁵⁾も145例の乳癌患者に対して色素法によるSLN生検を施行し、前半の25例では12例(48%)のSLNの同定率であったが、手技が向上した後半の60例では48例(80%)の同定が可能であったと報告している。筆者の検討でも、SLNの同定率は、前半は、87% (39/45)であったが、後半は93% (43/46)に向上し、同様の経験をしたいと見える。

SLN生検の正当性を検証する場合、色素法により同定されたリンパ節が、癌から最初に転移したリンパ節であることを実証する必要がある。すなわち、SLNに転移が無ければ残りのリンパ節にも転移が無いということを証明しなければならない。今回の筆者らの検討では、腋窩リンパ節転移が認められた34例中、SLNのみに転移を認めた症例が15例(44%)存在した。Turnerら²⁶⁾も、色素法でのSLN検索にて、SLNに転移を認めなかった60症例において、SLNを除く1087個のリンパ節の連続切片を作製し、そのうちの1個に転移を認めたにすぎないと報告しており、SLN生検の妥当性を強調している。

SLNの同定に影響を与える因子としては、まず原発巣の腫瘍径が考えられる。腫瘍が大きい場合は、色素を注入する部位の距離が離れ、またリンパ管の数が多くなるため、SLNの同定が困難になることが予想される。Veronesiら²⁷⁾は、偽陰性症例は全て腫瘍径が1.5cm以上であったとし、O'Heaら²⁸⁾は、腫瘍径の増大につれてSLN生検の正診率が低下すると述べている。一方、Offodileら²⁹⁾は、41例中40例(98%)のSLN生検の成功を報告しており、腫瘍径に関係なくSLN生検を同定できるとしている。今回の著者らの検討では、青染リンパ節が同定できなかった9症例はT0が2例、T1が3例、T2が1例、T3が1例、T4が2例で、腫瘍径との相関を認めなかった。いずれの症例もリンパ節の同定が不能な症例であった。

乳癌の場合、摘出生検によって乳房切除前に腫瘍がすでに摘除されていることが少なくない。その場合にはSLNに流入するリンパ管が損傷されている可能性があり、リンパ流も正常とは異なることが予想される。しかしCoxら¹¹⁾は、摘出生検が施行された症例中SLN生検が不成功であったのは4.8%に過ぎなかったと報告している。今回の検討でも、摘出生検後でも同定率および正診率は低下しなかった。

臨床的または肉眼的にリンパ節転移を認める症例におけるSLN生検の適応には問題がある。このような症例ではSLNに流入するリンパ管が癌細胞によって閉塞され色素の取込みが遮断され、青染リンパ節を同定できない場合が生じうる。事実、筆者の検討でもリンパ管は青染したがリンパ節が青染されない肉眼的転移例が2例存在した。Turnerら²⁶⁾は、このような症例をたとえリンパ節が青染しなくともSLN陽性と扱うことを提唱している。このような肉眼的転移症例は、術前に腋窩リンパ節が触知できる場合が多く、術前の超音波による画像診断と生検で転移が診断できた時点で、SLN同定の適応外として取り扱うべきであろう²⁰⁾。また、腫瘍径が5cm以上のT3症例では、リンパ節転移の率が60%程度と高いので¹⁷⁾、この場合もSLN同定の適応外としてよいであろう。

SLN生検の精度検定にあたって問題となるのは、リンパ節転移の病理組織学的診断法である。ヒールズを含む1切片の通常の検索方法では、腋窩リンパ節転移とSLNの転移は82例中それぞれ、30例(37%)、27例(33%)であったが、今回筆者が施行した3切片の検索では、腋窩リンパ節転移とSLNの転移は82例中それぞれ、34例(41%)、27例(37%)で診断率が向上した。

さらに精度を上げる方法として連続切片によるHE染色がある。International (Ludwig) Breast Cancer Study Group³⁰⁾は、1切片の永久標本にてリンパ節転移陰性とされた921例の乳癌症例の、リンパ節の連続切片を作製し、うち83例(9%)に微小転移を認めたと報告している。微小転移を認めた群の5年生存率は、連続切片にても転移を認めなかった群に比して有意に低下したとしている。

その他に微小転移を検出する方法として免疫組織化学染色および逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応(reverse transcriptase-PCR, RT-PCR)法がある。乳癌では、サイトケラチンモノクローナル抗体を用いた免疫染色が微小転移を検出するためによく用いられている。Offodileら²⁹⁾は、40例のSLN同定をし、病理組織学検査にて15例に転移を認めたが、サイトケラチンによる免疫組織染色により、さらに3例の微小転移を検出できたと報告している。またStatmanら³¹⁾も259例中69例にSLNに転移を認め、うち62例がHE染色で診断されたが、7例は免疫組織染色にて診断されたものであり、転移診断の精度の向上を報告している。Noguchiら³²⁾は、MUC1(上皮性のムチン、乳癌のcell lineのMCF-7に高率に発現する)mRNAを用いたRT-PCR法によって、免疫組織染色によって転移陰性と診断された41個のリンパ節に6個(14%)の微小転移を認めたと報告している。またLockettら³³⁾はRT-PCR法により、病理組織学的検査にて、転移陰性とされた35個のリンパ節のうち14個(40%)に微小転移を認めたとし、RT-PCR法が微小転移の検出に鋭敏であったと報告している。

しかし、これらの方法は実際の臨床においては多大な労力と時間を要し³⁴⁾、腋窩リンパ節郭清を省略するという最終目標に

は実用的でない。免疫組織化学染色は、良性の上皮細胞を陽性とするのがあり^{35)~37)}、染色された細胞が癌であるかを確認するためには結局形態学的な検索が必要となってくる²⁹⁾。またRT-PCR法のような感度の高い検査は特異度が低下していく傾向があり、実際の臨床に導入することは現時点では困難で、かつ読み過ぎの危険性があると思われる。筆者の腋窩のSLNを術中診断用の凍結標本と永久標本にわけ、永久標本を3分割し、また非SLNも同様に3分割しHE染色を施行し永久標本を作製する方法は、リンパ節の転移診断の精度向上に寄与し、また実地臨床ではそれほどめんどうではない。永久標本によるSLN生検の正診率は95%と高率で、偽陰性症例は4例(5%)に認められたのみであった。4例の偽陰性が生じた理由として、4例とも青染リンパ管の同定が曖昧で、脂肪組織剥離中に偶然青染リンパ節を同定した症例であった。偽陰性症例を減少させるためには、リンパ管同定の技術を向上させ、その末梢を丁寧に剥離しそのリンパ管が流入するリンパ節を同定することが最も重要であると考えられた。

凍結標本による術中迅速SLN生検は、術中に腋窩リンパ節転移状況を把握できるという意味で重要である。しかし、Veronesiらは²⁷⁾、術中診断と永久標本による正診率を比較した結果、術中診断には、17%の偽陰性症例が生じ信頼性に欠けると述べている。今回の我々の検討でも、術中診断には82例中10例(12%)の偽陰性症例が存在し、Veronesiら²⁷⁾の報告と合致した。術中診断率を向上させることが課題であるが、凍結標本のHE染色では限界があると考えられる。詳細は明らかにされていないが、Veronesiら²⁷⁾とStatmanら³¹⁾は術中凍結標本を免疫組織化学染色する方法を提唱しており、今後の研究結果が期待される。

以上の成績より、筆者はSLN生検の適応は腫瘍径がT2以下でかつN1aまでで、術中凍結標本でSLNに転移が認められた場合は腋窩リンパ節郭清を施行し、転移が無いと診断された場合には、郭清を行わない方針を立てることが可能と考える。しかし、正診率が100%ではない今日、腫瘍径の大きさと組織型を参考に、腋窩リンパ節無郭清の適応が決定されるべきであろう。現在教室では、術中の検査で転移が無く、1.5cm以下の原発巣の場合あるいは乳管内癌である場合に限り腋窩郭清を省略する方針で臨んでいる。いずれも十分なインフォームド・コンセントが必要である。

胸骨傍リンパ節領域は、腋窩とともに乳腺の第1次リンパ節と考えられているが、SLNの同定は困難であり、高い同定率の報告もみられない。胸骨傍リンパ節郭清の意義は臨床無作為試験の結果否定的であり¹⁾、現在胸骨傍リンパ節郭清を含む拡大乳房切除術はほとんど施行されていないので、臨床問題となることはない。しかし、1次リンパ節としてきたこれまでの記載が誤っているのか、それともSLNの同定法に誤りがあるのか、再検討すべきであろう。

SLNのいまひとつの診断法であるガンマプローブ法はアイソトープ粒子を乳房腫瘍周囲に注入し、手術時にガンマプローブを用いて放射能活性の高い方向の脂肪組織を剥離し、最も活性の高いリンパ節をSLNと同定し生検する方法である。この方法を用いてO'heaら²⁸⁾は88%、Offodileら²⁹⁾は98%の同定率をそれぞれ報告している。教室では、ガンマプローブ法を1998年3月より導入しており、パテントブルー注射による色素法と同時にSLN同定を施行している。アイソトープ粒子は^{99m}Tc-

sulfur colloidを用いている。ガンマプローブ法は、色素法の偽陰性症例を補完するのと同じく偽陰性となるのか今後の検討が待たれる。

結 論

乳癌におけるSLNを、リンパ嗜好性色素パテントブルーを用いた色素法によって同定するSLN生検を91症例に施行し、以下の成績を得た。

1. 青染リンパ節の同定率は、90% (91例中82例)であった。
2. SLN生検の正診率は、永久標本では95%で、4例(5%)の偽陰性症例が認められた。またSLNのみに転移が認められた症例が15例存在した。
3. ヒールズを含む通常の1スライスの転移検索ではSLN診断の正診率は89%であったが、3スライスの検索での正診率は95%となり精度が向上した。
4. 凍結標本による術中迅速診断によるSLN生検の正診率は88%で、永久標本に比して成績が劣った。
5. 腋窩領域のSLNの部位は水準I、IIであり、水準IIIには存在しなかった。
6. 胸骨傍リンパ節領域にリンパ流が確認されたのは45例中6例(13%)であったが、青染リンパ節は同定できなかった。以上の結果よりパテントブルーを用いた術中SLN生検は腋窩リンパ節の転移状況を正確に把握でき、転移の無い症例では腋窩リンパ節郭清を省略できる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御指図を賜りました恩師三輪晃一教授に深甚なる謝意を捧げます。また、この研究にご協力いただきました金沢大学附属病院手術部野口昌邦助教授、金沢大学第二外科津川浩一郎博士、並びに金沢大学第二講座諸兄に深謝いたします。また、手術中のリンパ節の転移診断をして頂きました金沢大学中央検査部病理部野々村昭孝助教授、湊 宏博士に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第6回日本乳癌学会(1998, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47: 170-17, 1981
- 2) Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Deutsch M, Schwarz G, Margolese R, Donegan W, Volk H, Konvolinka C, Gardner B, Cohn I JR, Lesnick G, Cruz AB, Lawrence W, Nealon T, Butcher H, Lawton R. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer; A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827-2839, 1977
- 3) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312: 674-681, 1985
- 4) Donegan WI. Surgical clinical trial. *Cancer* 53: 691-699, 1984
- 5) Fisher B. The revolution in breast cancer surgery; Science or anecdotalism? *World J Surg* 9: 655-666, 1985
- 6) Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status; A

- major prognosticator in axillary node negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2: 32-37, 1995
- 7) Noguchi M, Koyasaki N, Ohta N., Kitagawa H, Earashi M, Thomas M, Miyazaki I, Mizukami N. Internal mammary nodal status is a more reliable prognostic factor than DNA ploidy and c-erb B-2 expression in patients with breast cancer. *Arch Surg* 128: 242-246, 1993
 - 8) 日本乳癌学会編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約, 第12版, 5頁, 金原出版, 東京, 1996
 - 9) UICC: TNM classification of malignant tumours, Fifth Edition (Japanese Edition). 120-130, 1997
 - 10) Mehta CR, Patel NR. A network algorithm for performing Fisher's exact test in rxc contingency tables. *JASA* 78: 427-434, 1983
 - 11) Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 227: 645-653, 1998
 - 12) Noguchi M, Katev N, Miyazaki I. Diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res and Treat* 40: 283-293, 1996
 - 13) Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 3: 336-340, 1997
 - 14) Bryant M, Baum M. Postoperative seroma following mastectomy and axillary dissection. *Br J Surg* 74: 1187, 1987
 - 15) Jeffrey SS, Goodson WH III, Ikeda DM, Birdwell RL, Bogetz MS. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg* 130: 909-912, 1995
 - 16) Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 83, 2776-2781 1998
 - 17) Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. Therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy in T1 breast cancer. *Arch Surg* 133: 647-651, 1998
 - 18) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: Is it indicated? *Cancer* 73: 664-667, 1994
 - 19) Bonnema J, van Geel AN, Van Ooijen B, Mali SP, Tjani SL, Henzen-Logmans SC, Schmitz PI, Wiggers T. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 21: 270-274, 1997.
 - 20) De Kanter AY, van Eijck CH, Van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, Eggermont AM, Wiggers T. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 86: 1459-1462, 1999
 - 21) Cavanis RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466, 1977
 - 22) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992
 - 23) 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* 2: 335-340, 1993
 - 24) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401, 1994
 - 25) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15: 2345-2350, 1997
 - 26) Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 226: 271-278, 1997
 - 27) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867, 1997
 - 28) O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit, DG, Borgen PI, Cody HS III. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 186: 423-427, 1998
 - 29) Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR, Economou JS, Nguyen M. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 82: 1704-1708, 1998
 - 30) International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 335: 1565-1568, 1990
 - 31) Statman R, Giuliano AE. The role of the sentinel lymph node in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 30: 209-221, 1997
 - 32) Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. The detection of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 74: 1595-1600, 1994
 - 33) Lockett MA, Metcalf JS, Baron PL. Efficacy of reverse transcriptase-polymerase chain reaction screening for micrometastatic disease in axillary lymph nodes of breast cancer patients. *Am Surg* 64: 539-544, 1998
 - 34) Dowlashahi K Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 80: 1188-1197, 1997
 - 35) Edlow DW, Carter D. Heterotopic epithelium in axillary lymph nodes: Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 59: 666-673, 1973
 - 36) Holdsworth PJ, Hopkinson JM, Leveson SH. Benign axillary epithelial lymph node inclusions-A histological pitfall. *Histopathology* 13: 226-228, 1988
 - 37) Doglioni C, Dell'Orto P, Zanetti G, Iuzzolino P, Coggi G, Viale G. Cytokeratin-immunoreactive cells of human lymph nodes and spleen in normal and pathological conditions; An immunocytochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 416: 479-490, 1990

Identification of Sentinel Lymph Node in Breast Carcinoma by Injection of Patent Blue Dye Etsuro Bando,
Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 - J. Jusen Med Soc., 109,
182 - 192 (2000)

Key words sentinel node, breast cancer, diagnosis, stage, lymph node metastasis

Abstract

Axillary lymph node dissection of breast cancer is routinely carried out as a radical operation and a decision of clinicopathologic stage. However, a common complication of this procedure is severe lymphedema of the forearm. In addition, the incidence of negative nodal metastases in operated breast cancer patients is 60-70%. If we can selectively determine these cases with no axillary nodal metastases, it may be possible to avoid axillary dissection, resulting in an improvement in the patients' quality of life. The best method is for identification of sentinel lymph nodes, the first nodes to contain metastases, and investigation of further ongoing metastases to be performed during the operation. The feasibility of dye-guided methods of intraoperative lymphatic mapping using lymph preference pigment, patent blue, and sentinel node biopsy were assessed. Under the general anesthesia, a total of 4 ml of 1% patent blue was injected at 4 places the tumor circumference of a mammary cancer, and the first blue-stained lymph node was identified by following the blue-stained lymph duct through the fat tissue. In our 91 patients with breast carcinoma, intraoperative lymphatic mapping and identification of blue-stained nodes was possible in 82 patients (90%). Axillary nodal metastasis was recognized in 34 cases by hematoxylin-eosin permanent sections, and the accuracy rate of diagnosis of blue-stained sentinel nodes was 95%, with a sensitivity of 89% and specificity of 100%. In 15 (18%) of 34 patients with nodal metastasis, lymph node metastasis was detected only in the sentinel nodes. A diagnosis accuracy rate of 88% was achieved for the frozen hematoxylin-eosin sections taken during operation, with a sensitivity of 71%, and specificity of 100%. This result was poorer than that for permanent sections. No deleterious reactions to the injection of patent blue were recognized. It seems to be possible that sentinel lymph node biopsy with a patent blue dye-guided method can accurately digno axillary nodal status. This indicates, the possibility of avoiding axillary lymph node dissection in mammary cancer cases without metastases in the sentinel lymph node. Further improvements in detection of sentinel lymph nodes and identification of micrometastasis of the nodes during surgery will further enhance the common use of sentinel node biopsy in breast cancer surgery.