

(平成 23 年度研究報告書)

課題番号 38 術前化学療法後乳がん症例に対するセンチネルリンパ節
生検の標準化に関する研究

中村 清吾 昭和大学医学部乳腺外科

研究の分類・属性

外科系その他

研究の概要

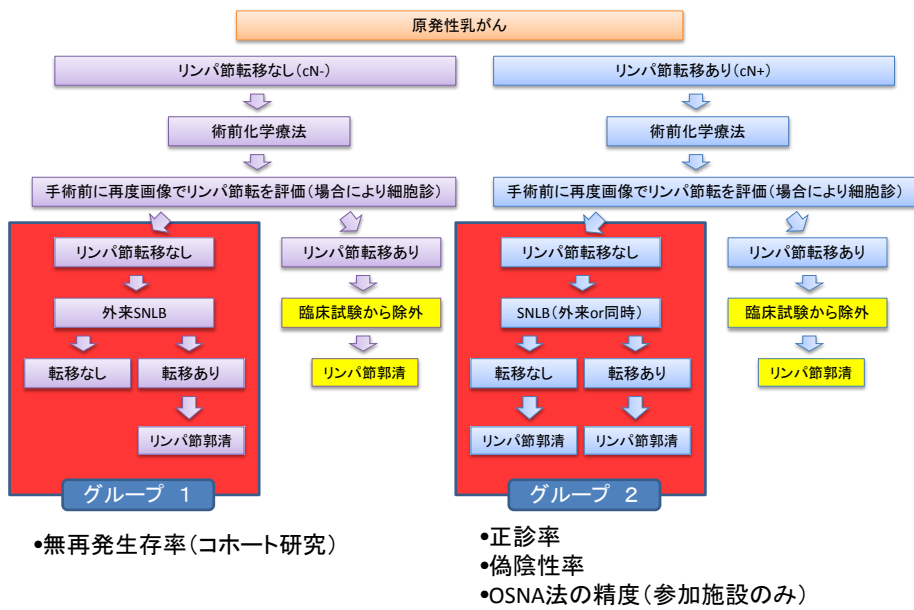
センチネルリンパ節生検は、早期乳癌の臨床的N0症例を対象とし、不要な腋窩リンパ節郭清を防ぐ目的で考案された手技である。しかし、米国のガイドラインでも、術前化学療法を行う症例では、化学療法前にセンチネルリンパ節生検を行うことを推奨してきた。(NCCNガイドライン：カテゴリ2B) その理由は、術前化学療法の対象となる症例は、偽陰性の可能性が高まるのではないかと懸念があるためである。しかし、画像診断にて、より正確に転移陰性と判断した場合には、化学療法後に、通常通りのセンチネルリンパ節生検を行ってよい可能性も十分に考えられる。また、化学療法前に転移陽性であっても、画像で腫大リンパ節が消失した場合、本法にて、廓清を回避できる可能性がある。さらに、化学療法後のセンチネルリンパ節転移の大きさは予後と相関する可能性があり、転移巢を定量化できるOSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法を導入し、その有用性を検討することとした。

初年度は、高度医療評価制度に基づく臨床確認試験として、H. 19-21 に実施した厚生労働省医療技術実用化総合研究事業「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」(中村班) の登録データより、術前化学療法を施行した症例を抽出し、非施行例との相違を検討した。その結果、術前化学療法後SNB施行群379例中、同定成功例は373例(98.4%)と、臨床確認試験全体(併用法)での同定率99%と、ほぼ遜色のない結果であり、術中に転移陰性と診断された219例中、術後の永久標本にて転移陽性と診断された症例は、6例(2.7%)であった。

この結果も参考とし、第2年度は、①過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査を行った。化学療法前の腋窩リンパ節の画像評価にて、N0とされた場合のセンチネルリンパ節同定率は、化学療法非施行症例と同等であった。また、その予後調査での領域リンパ節再発率は、2.27%(平均観察期間826日 中央値800日)であった。②過去の臨床確認試験の最終病理検査の結果を回収し、センチネルリンパ節生検にて、転移陽性であった場合、非センチネルリンパ節に転移があるか否かを予測するノモグラムを作成した。さらに、海外でこれまで公開されている代表的なノモグラムをもとに、その妥当性を評価した。その結果、海外で報告されているノモグラムと、同等以上の予測精度(AUC 0.745)であった。第3年次は、過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査(グループ1)を継続し、その妥当性に関し最終報告を行う。

細胞診にて、転移陽性となった場合でも、化学療法後の画像診断で腫大リンパ節が消失した際、センチネルリンパ節生検後にバックアップ廓清を行い、その妥当性を評価する臨床試験(グループ2)も継続して実施する。臨床試験を継続して実施する。

術前化学療法後乳がん症例に対する センチネルリンパ節生検の標準化に関する研究



平成 23 年度研究経費

7,329 千円

研究班の組織

中村 清吾	昭和大学医学部乳腺外科教授	化学療法施行前センチネルリンパ節生検施行症例
津川 浩一郎	聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科教授	同
藤田 崇史	愛知県がんセンター中央病院乳腺科部 医長	化学療法施行後センチネルリンパ節生検施行症例
大野 真司	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター乳腺科部長	同
山内 英子	聖路加国際病院乳腺外科部長	同
秋山 太	財団法人癌研究会癌研究所病医理部 臨床病理担当部長	化学療法施行後センチネルリンパ節生検の病理学的検索方法の検討

津田 均	国立がん研究センター中央 病院病理科・臨床検査科科 長	同
元村 和由	地方独立行政法人大崎府立 病院機構大阪府立成人病セ ンター乳腺・内分泌外科副 部長	同

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

センチネルリンパ節生検は、早期乳癌の臨床的N0症例を対象とし、不要な腋窩リンパ節廓清を防ぐ目的で考案された手技である。しかし、米国のガイドラインでも、術前化学療法を行う症例では、化学療法前にセンチネルリンパ節生検を行うことを推奨してきた。(NCCNガイドライン:カテゴリ2B) その理由は、術前化学療法の対象となる症例は、偽陰性の可能性が高まるのではないかと懸念があるためである。しかし、画像診断にて、より正確に転移陰性と判断した場合には、化学療法後に、通常通りのセンチネルリンパ節生検を行ってよい可能性も十分に考えられる。また、化学療法前に転移陽性であっても、画像で腫大リンパ節が消失した場合、本法にて、廓清を回避できる可能性がある。さらに、化学療法後のセンチネルリンパ節転移の大きさは予後と相関する可能性があり、転移巣を定量化できるOSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法を導入し、その有用性を検討することとした。

第2年次

(到達目標)

過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査を行い、その妥当性を評価する。

1. 細胞診にて、転移陽性となった場合でも、化学療法後の画像診断で腫大リンパ節が消失した際、センチネルリンパ節生検後にバックアップ廓清を行い、その妥当性を評価する臨床試験を開始する。
2. センチネルリンパ節に転移を認めた場合、非センチネルリンパ節に転移があるか否かを予測するノモグラム作成し、その評価を行う。

(年次評価時点の実績要点)

- ① 過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査を行った。化学療法前の腋窩リンパ節の画像評価にて、N0とされた場合のセンチネルリンパ節同定率は、化学療法非施行症例と同等であった。また、その予後調査での領域リンパ節再発率は、2.27% (平均観察期間 826日 中央値 800日) であった。
- ② 過去の臨床確認試験の最終病理検査の結果を回収し、センチネルリンパ節生検にて、転移陽性であった場合、非センチネルリンパ節に転移があるか否かを予測するノモグラムを作成した。さらに、海外でこれまで公開されている代表的なノモグラムをもとに、その妥当性を評価した。その結果、海外で報告されているノモグラムと、同等以上の予測精度 (AUC 0.745) であった。

研究成果と考察

第2年次評価時点

- ③ 過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査を行った。化学療法前の腋窩リンパ節の画像評価にて、N0とされた場合のセンチネルリンパ節同定率は、化学療法非施行症例と同等であった。また、その予後調査での領域リンパ節再発率は、2.27% (平均観察期間 826日 中央値 800日) であった。

日)であり、センチネルリンパ節生検の適応とともに、局所再発因子を検討することとなった。

- ④ 過去の臨床確認試験の最終病理検査の結果を回収し、センチネルリンパ節生検にて、転移陽性であった場合、非センチネルリンパ節に転移があるか否かを予測するノモグラムを作成した。さらに、海外でこれまで公開されている代表的なノモグラムをもとに、その妥当性を評価した。その結果、海外で報告されているノモグラムと、同等以上の予測精度 (AUC 0.745) であった。今後は、さらに実臨床で用いることが容易な簡易計算モデルを使用する予定である。

第3年次評価時点

- ① 過去の臨床確認試験において、超音波画像診断上、臨床的N0と評価された症例に対して、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行った結果、n0と評価され、廓清を省略した症例の予後調査を継続し、その妥当性に関し最終報告を行う。
- ② 細胞診にて、転移陽性となった場合でも、化学療法後の画像診断で腫大リンパ節が消失した際、センチネルリンパ節生検後にバックアップ廓清を行い、その妥当性を評価する臨床試験を開始した。臨床試験を継続して実施する。

倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して本試験を実施する。

登録患者の氏名は、参加施設からデータセンターへは匿名化して送付する。データセンターとのやりとりは登録番号を用いて行い、個人情報の保護を徹底する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

2011年

1. 中村清吾：術前分子標的療法とセンチネルリンパ節生検. 臨床外科 66 巻 7 号 : 892-897, 2011.
2. S. Nakamura: Axillary lymph node dissection (ALND) in sentinel node positive breast cancer: Is it necessary?. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. (in press)
3. 吉田敦、山内英子: 外来センチネルリンパ節生検および傍乳輪切開による乳腺部分切除術. 手術 65 巻 5 号 545-550, 2011.
4. Kodera Y, Tsuda H, et al. Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell function and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. Breast Cancer Res. 13(3): R66. 2011.
5. Takeshita T, Tsuda H, et al. Clinical implication of occult metastases or isolated tumor cells in sentinel and non-sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer: a serial step section analysis with long-term follow-up. Ann Surg Oncol. in press
6. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, Kumatani Y, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: SPIO-enhanced MR imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by CT lymphography in patients with breast cancer. Ann Surg Oncol, 18 : 3422-3429, 2011
7. Osako T, Horii R, Matsuura A, Domoto K, Ide Y, Miyagi Y, Takahashi S, Ito Y, Iwase T, Akiyama F: Intraoperative Molecular Assay for Sentinel Lymph Node Metastases in Early Stage Breast Cancer. Cancer, 117:4365-4374, 2011.
8. Takashi Takeshita, Hitoshi Tsuda, Tomoyuki Moriya, Tamio Yamasaki, Hideki Asakawa, Shigeto Ueda, Kazuhiko Sato, Shinsuke Aida, Seiichi Tamai, Osamu Matsubara, Junji Yamamoto. Clinical implication of occult metastases or isolated tumor cells in sentinel and non-sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer: a serial step section analysis with long-term follow-up. Ann. Surg. Oncol., 19(4): 1160-1166, 2012.
9. Yasuhiro Tamaki, Nobuaki Sato, Daisuke Takabatake, Rieko Nishimura, Masahiko Tsujimoto, Katsuhide Yoshidome, Hitoshi Tsuda, Takayuki Kinoshita, Hironori Kato, Kiyomi Taniyama, Takako Kamio, Seigo Nakamura, Futoshi Akiyama, Shinzaburo Noguchi, and the Japanese One-Step Nucleic Acid Amplification Study Group.

Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter study in Japan. *Cancer*, 2012 Jan 17. doi: 10.1002/cncr.26683 in press, 2012年

(学会発表)

2010年

1. 中村清吾: 術前薬物療法におけるセンチネルリンパ節生検. 第48回日本癌治療学会、京都、2010.10.28-30.
2. 津川浩一郎: 乳癌術前化学療法前におけるセンチネルリンパ節生検—その有用性と限界. 第18回日本乳癌学会学術総会、札幌、2010.6.24-25.
3. 大迫 智、堀井 理絵、山下 恭子、木村 聖美、岩瀬 拓士、秋山 太: OSNA法を用いた乳癌センチネルリンパ節転移量による非センチネルリンパ節転移予測の可能性. 第18回日本乳癌学会総会、札幌、H22.6.24-25.
4. 岩田広治: 乳がん術前内分泌療法の意義と臨床試験の展望. 第48回日本癌治療学会、京都、2010.10.28-30.
5. 大迫 智、秋山 太: OSNA法による乳癌リンパ節全検索法と病理組織学的な部分的検索法の転移陽性率の比較. 第49回日本癌治療学会総会、名古屋、H22.10.27-29.
6. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: False negatives and false positives in the diagnosis of sentinel node metastases using SPIO-enhanced MR imaging and CT lymphography in patients with breast cancer. The 7th International Sentinel Node Society Meeting, Yokohama, 2010.11.18-20.
7. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: True sentinel nodes identified by CT-lymphography accurately stage the axilla in patients with breast cancer: Removal of true sentinel nodes alone is sufficient. 33th San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2010.12.8-12.

2011年

1. Kojima Y, Tsugawa K, Enokido K, Iwata H, Ohno S, Akiyama F, Motomura K, Watanabe C, Nakamura S: A Nomogram to Predict Nonsentinel Lymph Node Involvement in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastases. ASCO Breast Cancer Symposium, San Francisco, Sep.8-10, 2011.
2. Enokido K, Nakamura S, Tsugawa K, Kojima Y, Iwata H, Ohno S, Akiyama F, Motomura K: Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in clinically node-negative breast cancer patients. ASCO Breast Cancer Symposium, San Francisco, Sep.8-10, 2011.
3. 中村清吾: 乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検—現状と今後の展望—. 第8回日本乳癌学会関東地方会教育講演2、大宮、H23.12.3 (予定)
4. 津川浩一郎、中村清吾、秋山太、岩田広治、大野真司、元村和由、徳田安春、芳賀駿介: 高度医療評価制度のもとでの乳癌センチネルリンパ節生検に関する多施設共同臨床確認試験. 第19回日本乳癌学会学術総会パネルディスカッション2-2、仙台市、2011.9.2-4.
5. 津川浩一郎、中村清吾、秋山太、岩田広治、大野真司、元村和由、徳田安春: 高度医療評価制度のもとでの乳癌センチネルリンパ節生検に関する多施設共同臨床確認試験. 第51回日本核医学会学術総会シンポジウム6-7、つくば市、H23.10.27-29.
6. 藤田崇史: 乳房部分切除におけるセンチネルリンパ節転移陽性例の検討. 第8回日本乳癌学会中部地方会、山梨、H23.10.9-10.
7. 松田直子、梶浦由香、矢形寛、角田博子、鈴木高祐、関口建次、山内英子: 術前科学療法後に施行した乳房温存療法の局所再発リスク因子の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会、仙台、H23.9.2-4.
8. 川野純子、津川浩一郎、吉田谷英美、松田直子、北野敦子、尹玲花、梶浦由香、吉田敦、中野絵里子、矢形寛、角田博子、関口建次、鈴木高祐、山内英子: 外来センチネルリンパ節生検—術前化学療法の腋窩郭清省略は可能か—. 第19回日本乳癌学会学術総会、仙台、H23.9.2-4.
9. 竹下卓志、津田 均、他. 乳癌におけるセンチネルリンパ節潜伏転移の臨床的検討. 第111回日本外科学会定期学術集会(震災のため誌上发表のみ) 日本外科学会雑誌 112巻(臨増1-2): 640, 2011
10. 吉田正行、津田 均、他. 乳癌におけるセンチネルリンパ節 OSNA法1+の意義: 組織診断との対比と腋窩リンパ節転移との関連. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、H23.10.3-5.
11. 吉田正行、津田 均、他. 乳癌におけるセンチネルリンパ節 OSNA法(1+)の意義について. 第13回SNNS研究会学術集会、東京、H23.12.2-3.

12. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: Patterns of nodal enhancement on MR imaging with SPIO in patients with breast cancer demonstrating positive sentinel nodes. 12th International St.Gallen Breast Cancer Conference, St Gallen, Swiss, 2011. 3. 16-20.
13. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: How many sentinel node are enough? 第19回日本乳癌学会学術総会、仙台、H23. 9. 2-4.
14. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: 造影 CT 及び磁性体造影剤 SPIO を用いた MRI による乳癌センチネルリンパ節転移診断. 第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、H23. 10. 27-29.
15. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: How many sentinel node are enough?. 第73回日本臨床外科学会総会、東京、H23. 11. 17-19.
16. Nobuaki Sato, Keiichi Honma, Shinzaburo Noguchi, Yasuhiro Tamaki, Hitoshi Tsuda, Takayuki Kinoshita, Seigo Nakamura, Kouichiro Tsugawa, Koyu Suzuki, Masahiko Tsujimoto, Katsuhide Yoshidome, Futoshi Akiyama, Takuji Iwase, Daisuke Takabatake, Rieko Nishimura, Kiyomi Taniyama, Hironori Kato, Shinobu Umemura, Yutaka Tokuda, Takako Kamio, OSNA Researchers' Group: Multi-institutional evaluation of sentinel lymph node (SLN) examination by one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in breast cancer: Performance of metastases detection and prediction of additional non-sentinel lymph node (Non-SLN) involvement. 47th ASCO Annual Meeting, 2011. 6, Chicago.
17. 吉田正行、田村宜子、鈴木純子、麻賀創太、北條隆、明石-田中定子、木下貴之、柴田龍弘、長谷部孝裕、九嶋亮治、笹島ゆう子、津田均. 乳癌におけるセンチネルリンパ節 OSNA 法 1+ の意義: 組織診断との対比と腋窩リンパ節転移との関連. 第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3日~5日、名古屋市 Proceedings of 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 166, 2011, 9.
18. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: How many sentinel node are enough? 第19回日本乳癌学会学術総会、仙台、2011. 9. 2-9. 4
19. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: 造影 CT 及び磁性体造影剤 SPIO を用いた MRI による乳癌センチネルリンパ節転移診断. 第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011. 10. 27-29.
20. 津田均、竹下卓志、守屋智之、山崎民大、小須田茂、山本順司、吉田正行、田村宜子、栗原宏明、北條隆、明石定子、木下貴之. センチネルリンパ節ナビゲーション手術の現状と展望. センチネルリンパ節における潜伏転移の臨床的意義-連続切片による検討と OSNA 法併用による知見から-第31回日本核医学会学術総会、2011年10月27日~29日、つくば. 核医学 48(3): S166, 2011.
21. 元村和由、中原早紀、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、堀之内隆、中西克之: How many sentinel node are enough?. 第73回日本臨床外科学会総会、東京、2011. 11. 17-19
22. 吉田正行、田村宜子、神保健二郎、鈴木純子、麻賀創太、北條隆、木下貴之、笹島ゆう子、津田均. 乳癌におけるセンチネルリンパ節 OSNA 法 (1+) の意義について. 第13回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会、2011年12月2~3日、東京. 第13回 SNNS 研究会学術集会プログラム抄録集、pp. 45, 2011年11月.
23. Motomura K, Nakahara S, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: Accuracy of SPIO-enhanced MR imaging alone for the diagnosis of sentinel node metastases in patients with breast cancer. 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 2011. 12. 6-10
24. Motomura K, Nakahara S, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K: Correlation between the area of high-signal intensity on SPIO-enhanced MR imaging and the pathologic size of sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. 8th European Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 2012. 3. 21-24

(書籍)

2010年

1. Seigo Nakamura: Current status of sentinel node biopsy for breast cancer in Japan: Local and systemic management of primary breast cancers edited by Masakazu Toi and Eric P Winer. Kyoto University Press, 2010.

2011年

2. 津川浩一郎: 「第2章 外科治療 1. センチネルリンパ節生検の適応拡大について」 これからの乳癌診療 2011-2012 金原出版株式会社 P20-24, 2011