

## 総説

# 乳癌手術における センチネルリンパ節の術中診断

稲治 英生<sup>\*1</sup>, 柄川 千代美<sup>\*1</sup>, 菰池 佳史<sup>\*1</sup>, 元村 和由<sup>\*1</sup>, 南雲 サチ子<sup>\*2</sup>,  
春日井 務<sup>\*3</sup>, 小山 博記<sup>\*4</sup>

\*1 大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科：大阪市東成区中道一丁目3番3号（〒537-8511）  
\*2 同 臨床検査科細胞診  
\*3 同 病理細胞診断科  
\*4 同 総長

**Key Words** 乳癌, センチネルリンパ節, 腋窩リンパ節郭清, 術中診断, 微小転移

## はじめに

センチネルリンパ節とは、腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節を指す。因みにセンチネルとは「見張り」といった意味合いであるが、あえて邦語訳はせずセンチネルリンパ節と呼びならわされている。『センチネルリンパ節に癌の転移がなければその他の所属リンパ節にも転移がない可能性が極めて高い』と結論付けてよいだけのエビデンスがすでに多数蓄積されている。センチネルリンパ節の概念自体、1977年陰茎癌で提唱された<sup>1)</sup>ものであるが、乳癌領域への応用は1993年のKragら<sup>2)</sup>のラジオアイソトープを用いたセンチネルリンパ節生検の報告に端を発する。センチネルリンパ節生検の登場により乳癌外科手術は新時代を迎えつつある。

即ち、癌の手術においてリンパ節郭清(癌周辺のリンパ節をすべて切除すること)は必須のものとして長年無批判に行われてきた。しかし、少なくとも乳癌においては大規模比較試験の結果から、予防的リンパ節郭清の治療的意義は揺らいできた。「個別化された医療」が現代医療のキーワードの一つであり、リ

ンパ節転移陰性例にはリンパ節郭清を省略しようとする動きは当然の成り行きであったともいえる。画像診断による所属リンパ節の転移診断に限界があることは誰の目にも明白であり、勢いセンチネルリンパ節生検に対する期待が高まった。本稿では、乳癌手術におけるセンチネルリンパ節生検の意義とその術中診断を中心に述べる。

## 乳癌とセンチネルリンパ節生検

リンパ節郭清の意義として従来期待されてきたものは、生存率の向上、予後因子としての意義、局所コントロール、の3点である。他の癌はともかくとして、乳癌においてはの意義がNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04の結果完全に否定された<sup>3)</sup>ことの衝撃は大きい。この臨床試験では腋窩リンパ節を触知しない乳癌患者を3群にランダム化し、胸筋合併乳房切除術、単純乳房切除術(腋窩リンパ節再発例のみ2期的郭清)、単純乳房切除術+腋窩への放射線療法、の3アームから

なるデザインであるが、その25年という長期にわたる観察結果から3群間で生存率に差がなく、腋窩リンパ節郭清の治療的意義は否定的となった<sup>3)</sup>。昨年(2003年)刊行された乳がん診療ガイドライン(高嶋班報告書)においても「腋窩リンパ節郭清には治療的意義があるか」というリサーチクエスションに対して「腋窩リンパ節郭清により生存率が向上するというエビデンスはない。しかし、局所制御の目的で行う意義はある。」と推奨された<sup>4)</sup>。

このようなリンパ節郭清に関する意識の変革に加えて、乳癌ではその所属リンパ節が腋窩というアクセスしやすい部位であるという利点がある。すなわち、センチネルリンパ節転移の術中診断にはある程度限界があり、後日転移陽性と判明することが起こりうるが、そうした場合でも再手術が他臓器に比べると容易であるという利点も見逃せない。センチネルリンパ節生検のみで腋窩リンパ節郭清の省略が可能となれば、郭清にともなう合併症は大幅に軽減され、患者のquality of life (QOL)向上に役立つ。

センチネルリンパ節の検出方法として、色素法、ガンマプローブ法、併用法がある。色素法はGiulianoら<sup>5)</sup>により始められたが、青染されたリンパ節をセンチネルリンパ節として同定する方法である。わが国では色素としてindigocarmine, indocyanine green, sulfan blue, isosulfan blue等が使用されている。色素法はlearning phaseを持つため十分な習熟を要するとされる。一方、ガンマプローブ法はラジオアイソトープが集積したリンパ節からのガンマ線をプローブによって同定する方法である。一般にはこれら両者の併用が望ましいとされており、我々も1998年以降センチネルリンパ節生検に関する検討を重ねてきたが手技的には色素(indocyanine green)とラジオアイソトープ(<sup>99m</sup>Tcスズコロイド)の併用法において色素法単独よりもすぐれた成績が得られることが確認された<sup>6)</sup>。また、海外での多数例での検討結果でも色素法単独あるいはガンマプローブ法単独より併用法が相補的に補い合い優れているとされる<sup>7)</sup>。我が国においても、乳癌学会班研究において併用法の同定率が高いことが示されている<sup>8)</sup>。

現在海外では、臨床的リンパ節転移陰性乳癌を対象として、腋窩リンパ節郭清とセンチネルリン

パ節生検による腋窩リンパ節非郭清とを比較する第相試験、すなわちACOSOG(American College of Surgeons Oncology Group) Z0010およびZ0011、NSABP(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-32、EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)10981等が進行中である。したがって、今の時点ではセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節非郭清は臨床試験の一つと捉えるべきものである。われわれは腫瘍径2cm以下の臨床的リンパ節転移陰性例に十分なインフォームドコンセントのもとに行っている。しかし、その一方で、海外の一部の施設ではすでに実地医療としてセンチネルリンパ節転移陰性例に対する腋窩リンパ節郭清省略が行われ始めているのも事実である<sup>9)</sup>。比較的保守的とも思われるSt. Gallen Recommendationsにおいても2003年の会合でセンチネルリンパ節生検による非郭清を容認する動きが見られる<sup>10)</sup>。

## センチネルリンパ節転移の術中診断

当然のことながらセンチネルリンパ節転移状況を術中に正確に把握できればそれに越したことはない。センチネルリンパ節の術中転移診断法として迅速病理診と細胞診がある。センチネルリンパ節転移の術中迅速病理診断に関する諸家の報告<sup>8, 11-14)</sup>を表1に示す。多数切片で綿密に検索したVeronesiら<sup>11)</sup>の成績を除くと迅速病理診断の偽陰性率はかなり高い。Veronesiらの行っているようなセンチネルリンパ節あたり60枚以上の切片を作成し、40～50分かけて評価することは実際上不可能に近い。津田ら<sup>15)</sup>は、センチネルリンパ節を3分割して、3枚の切片で評価する方法をとっている。

一方、細胞診は迅速病理診断に比べて検査時間が短い、リンパ節組織の消耗がない、微小転移の検出が可能である、等の長所がある。術中捺印細胞診での偽陰性率の報告例<sup>16-23)</sup>を表2に示した。われわれは、術中の捺印細胞診により微小転移を含めたセンチネルリンパ節転移を高い診断精度で診断しうることを確認した<sup>18)</sup>ので、術中の迅速病理診に併用していずれか一方でも陽性であれば腋窩リンパ節郭清を行う

ことにしている。捺印細胞診陽性例の1例を図1に示す。細胞標本の固定染色にはアルコール固定後HE染色<sup>17)</sup>、10%ホルマリン固定後HE染色<sup>23)</sup>、Papanicolaou染色<sup>24)</sup>等が行われいずれも良好な成績が得られているが、Diff-Quik法<sup>16,21,23)</sup>、Giemsa染色<sup>20,22)</sup>の成績は芳しくないようである。

術中捺印細胞診での留意点として、薄く輪切りにする、乾燥させない、リンパ節捺印細胞所見を見慣れておく、少数の癌細胞を見落とさない、検鏡は2名でダブルチェックすること等である<sup>24)</sup>。また、リンパ節捺印細胞診所見に慣れるためにも抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色を行うと精度管理にもつながる(図2)。

また、FITCで標識した抗サイトケラチン抗体で免

疫染色を行いよい成績をあげたとする報告もある<sup>25)</sup>。要は各施設の実情に応じてセンチネルリンパ節に関する精度の高い検査法を確立していくことが求められる。

## センチネルリンパ節転移の永久標本診断

HE染色と免疫組織染色でセンチネルリンパ節転移陰性と判定されれば、非センチネルリンパ節が転移陽性である可能性は0.1%以下とされる<sup>26)</sup>。また、郭清リンパ節すべてについて代表1割面で検索するよりも、センチネルリンパ節について多数切片で免疫組織染色を含めた詳細な検索を行う方がより高率に

表1. センチネルリンパ節の術中迅速病理診断偽陰性率

報告者(年)	症例数	偽陰性率(%)
Veronesi (1999)	192	32
	119*	5.5*
Weiser(2000)	890	42
Noguchi (2000)	425	28
Chao(2002)	203	32
Henry-Tillman(2002)	247	14

\*多数切片で詳細な検討を行った場合に限った成績

表2. センチネルリンパ節の術中細胞診偽陰性率

報告者(年)	症例数	偽陰性率(%)
van Diest (1999)	45	36
Ratanawichitrasin (1999)	55	6.7
Motomura (2000)	101	9
Cserni (2001)	72	17
Smidt (2002)	148	33
Lee (2002)	65	35
Llatjos (2002)	76	32
Creager (2002)	618	47

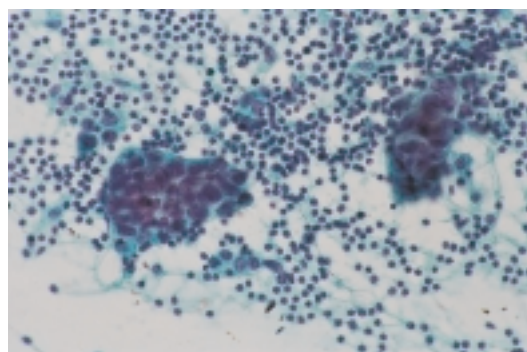


図1. リンパ節捺印細胞診陽性例

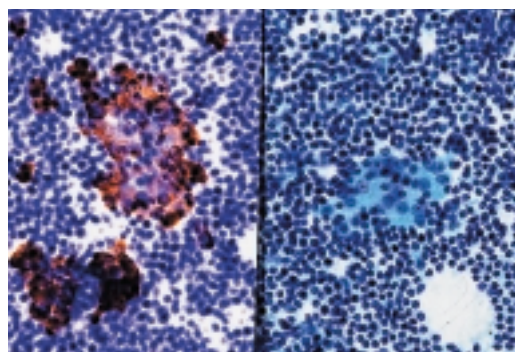


図2. リンパ球に埋もれた癌細胞集団  
Papanicolaou染色標本とサイトケラチン免疫染色を比較し、埋もれた癌細胞を見逃さないようにリンパ節捺印細胞標本を見慣れておくことが精度管理につながる

微小転移を検出しようとも言われる<sup>27)</sup>。さらに、センチネルリンパ節の転移の有無を通常のHE標本のみで行うよりもサイトケラチンを用いた免疫組織染色を併用する方が高感度に微小転移を検出しようが、微小転移、とくに isolated tumor cell に関しての意義は不明である<sup>10)</sup>ことから必ずしも必須とはいえない。同様な理由で高感度微小転移検出法としてのサイトケラチン19やマンマグロビンの mRNA をターゲットとした reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) 法の意義についても今後の研究を待たねばならない。

## おわりに

センチネルリンパ節生検は臨床検査の一つであり、陰性の時のみ臨床的意義を有する。Feasibility study の成績等で正診率がしばしば提示されるが、正診率は対象集団の true positive 例数に左右され意味をなさず、偽陰性率あるいは陰性的中率(negative predictive value)のみが意味をもつことを認識すべきである。今後腋窩リンパ節郭清の適応決定にますますセンチネルリンパ節生検の情報が活用されるであろうが、臨床検査としてのセンチネルリンパ節生検の標準化が期待される。

## 参考文献

- 1) Cabanas R : An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39 : 456 ~ 466, 1977.
- 2) Krag DN, Weaver DL, Alex C, et al. : Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 2 : 335 ~ 340, 1993.
- 3) Fisher B et al. : Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*, 347 : 567 ~ 575, 2002.
- 4) 平成14年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業(H14 - 医療 064)研究報告書 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する研究, 199, 2003.
- 5) Giuliano AE, et al. : Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 220 : 391 ~ 401, 1994.
- 6) Motomura K, et al. : Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol*, 76 : 95 ~ 99, 2001.
- 7) Cody HS . Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res*, 3 : 104 ~ 108, 2001.
- 8) Noguchi M, et al. : A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat*, 63 : 31 ~ 40, 2000.
- 9) Edge SB, et al. : Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst*, 95 : 1514 ~ 1521, 2003.
- 10) Goldhirsch A, et al. : Meeting highlights : updated international consensus panel on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*, 21 : 2003.
- 11) Veronesi U, et al. : Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst*, 91 : 363 ~ 373, 1999.
- 12) Weiser MR, et al. : Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol*, 7 : 651 ~ 655, 2000.
- 13) Chao C, et al. : Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*, 182 : 609 ~ 615, 2002.
- 14) Henry-Tillman RS, et al. : Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy : a 4-year experience. *Ann Surg Oncol*, 9 : 333 ~ 339, 2002.
- 15) 津田 均, 他 : 乳癌におけるセンチネルリンパ節転移の病理診断. *乳癌の臨床*, 18 : 396 ~ 403, 2003.
- 16) van Diest PJ, et al. : Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*, 35 : 14 ~ 18, 1999.
- 17) Ratanawichitrasin A, et al. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 86 : 1346 ~ 1349, 1999.
- 18) Motomura K, et al. : Intraoperative sentinel node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg*, 87 : 597 ~ 601, 2000.
- 19) Cserni G : The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer

- patients. *Am Surg*, 67 : 86 ~ 91, 2001.
- 20) Smidt ML, et al. : Intraoperative scrape cytology of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 89 : 1290 ~ 1293, 2002.
- 21) Lee A, et al. Intraoperative touch imprint of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer (Cancer Cytopathology)*, 96 : 225 ~ 231, 2002.
- 22) Llatjos M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer (Cancer Cytopathology)*, 96 : 150 ~ 156, 2002.
- 23) Creager AJ, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol*, 15 : 1140 ~ 1147, 2002.
- 24) 南雲サチ子, 他 : 乳房温存療法における断端検索および Sentinel node biopsy の転移診断への応用. *乳癌の臨床*, 18 : 16 ~ 23, 2003.
- 25) Munakata S, et al. : Application of immunofluorescence for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 98 : 1562 ~ 1568, 2003.
- 26) Turner RR, et al. : Histopathologic validation of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol*, 23 : 263 ~ 267, 1999.
- 27) Dowlatshahi K, et al. : Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. A preliminary study. *Cancer*, 86 : 990 ~ 996, 1999.

## Intraoperative Diagnosis of Sentinel Lymph Node during Breast Surgery

Hideo INAJI<sup>\*1</sup>, Chiyomi EGAWA<sup>\*1</sup>, Yoshifumi KOMOIKE<sup>\*1</sup>, Kazuyoshi MOTOMURA<sup>\*1</sup>, Sachiko NAGUMO<sup>\*2</sup>, Tsutomu KASUGAI<sup>\*3</sup>, and Hiroki KOYAMA<sup>\*4</sup>

\*1 Department of Surgery, \*2 Department of Cytology, \*3 Department of Pathology, \*4 President, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511.

### Key Words

Breast Cancer, Sentinel Lymph Node, Axillary Dissection, Intraoperative Diagnosis, Micrometastasis