

# 日本乳癌学会中部地方会 教育セミナー(治療編)

腋窩・領域リンパ節のマネージメント  
術前化学療法を行う症例の腋窩リンパ節の扱い  
ーTAS手技の実際を含めてー

愛知県がんセンター  
服部 正也

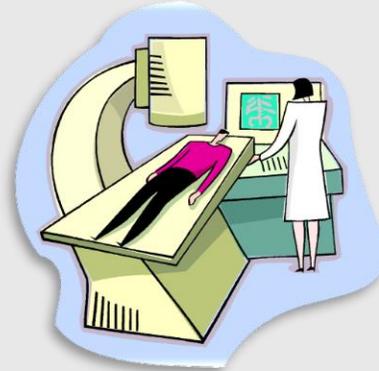
# 乳癌の治療

- 乳がんの治療法は大きく外科治療・放射線治療・薬物治療の3つに分類される

局所治療



外科治療



放射線治療

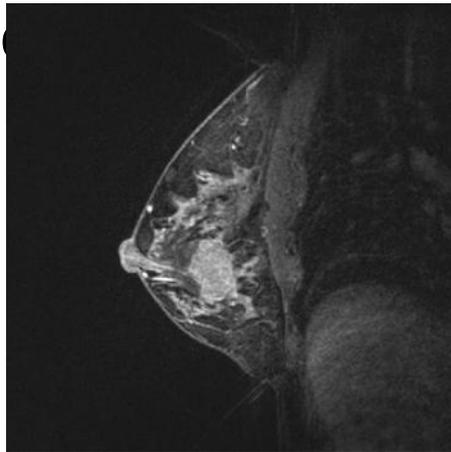
全身治療



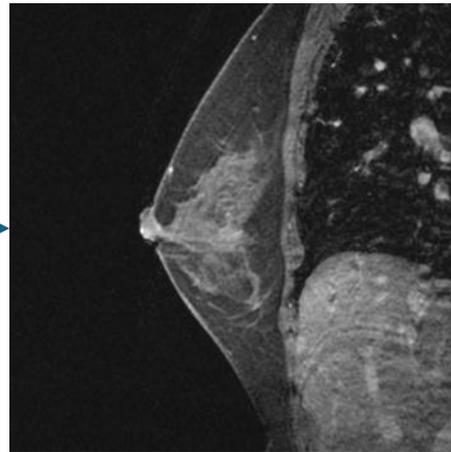
薬物治療

# 術前化学療法による局所治療の進歩

- Conversion of **inoperable** tumors to **operable**
- Conversion of **mastectomy** to **BCT**
- Improvement in **cosmetic outcome** by reducing the size of lump



neoadjuvant



更なるde-escalationへ

e.g. 術前化学療法でpCRが得られた症例に対する手術省略の可能性

# 腋窩マネジメントの進歩



- 1990s~ センチネルリンパ節 (SLN)生検による腋窩郭清省略の導入 (cN0)  
• NSABP B-32 (外科療法 総説)
- 2010s~ SLN+症例に対する放射線治療併用による腋窩郭清省略の導入 (cN0)  
• ACOSOG Z0011、AMAROS (外科療法 CQ1)  
• SENOMAC

## 更なるde-escalationへ

- 術前化学療法後の腋窩郭清省略の導入 (外科療法 CQ2)
  - 術前化学療法前後でcN0の症例に対するSLNB
  - 術前化学療法によりdown stage(cN+→cN0)した症例に対するTAS

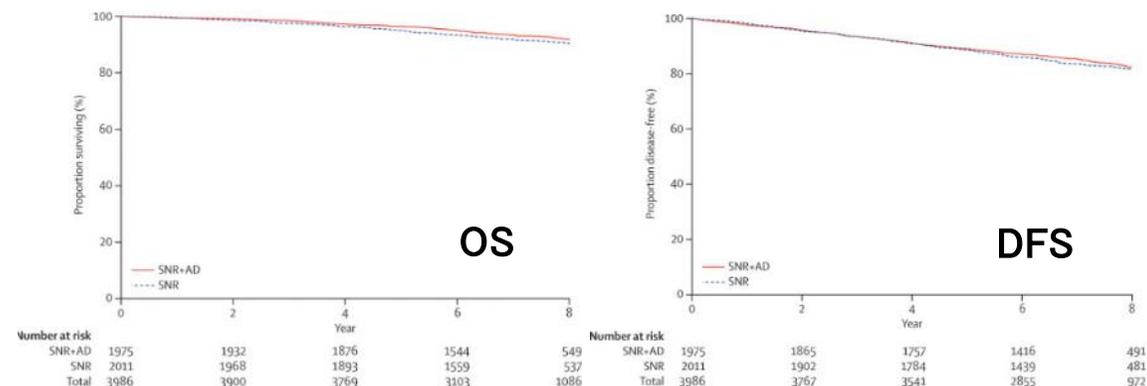
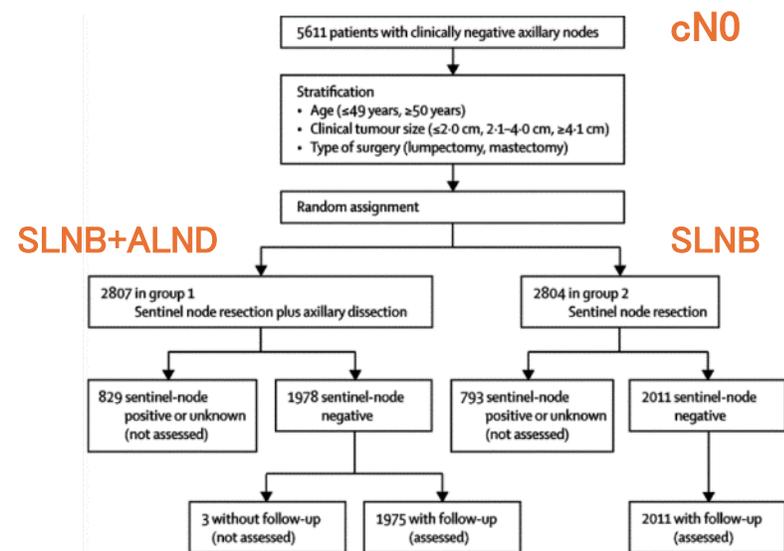
# センチネルリンパ節生検の導入 (cN0)



- 腋窩郭清の後遺症
  - リンパ浮腫
  - 神経障害(痛み、しびれ)
  - 運動障害

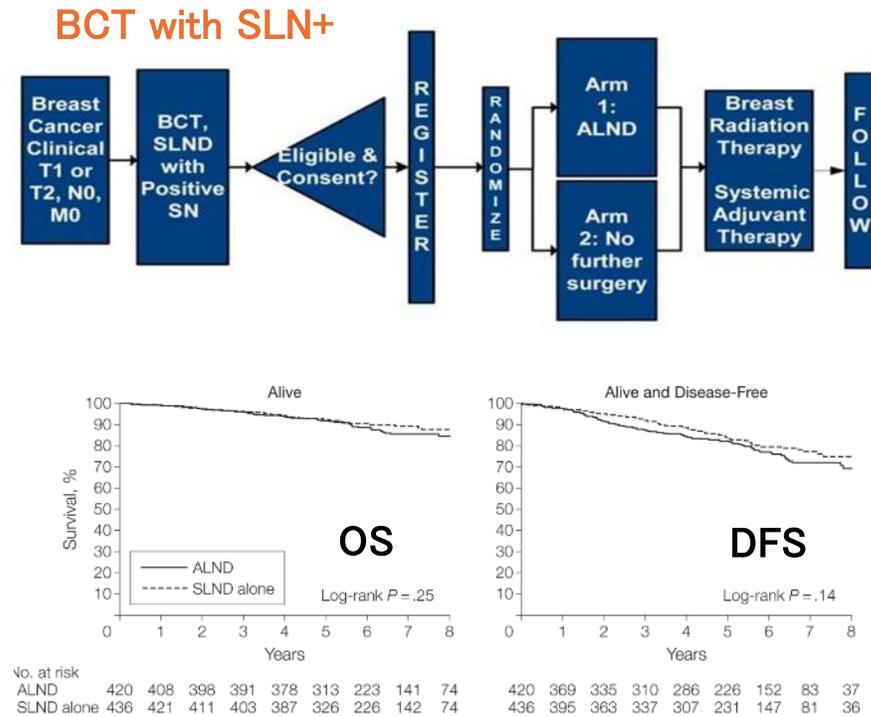
SLN(-)症例に対し腋窩郭清の省略が可能

## NSABP B32



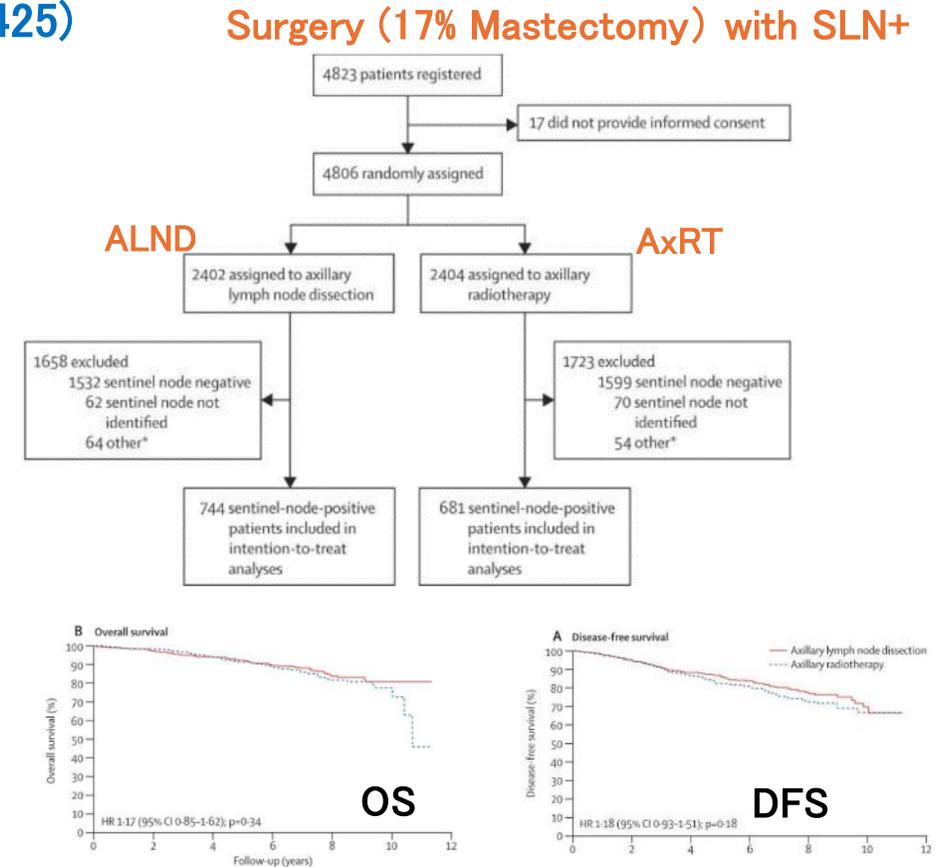
# SLN+症例に対する放射線治療併用による腋窩郭清省略の導入(cN0)

## ACOSOG Z0011 (N=856)



10y 腋窩再発: 1.5% SLNB vs 0.5% ALND  
リンパ浮腫発生: 2% SLNB vs 14% ALND

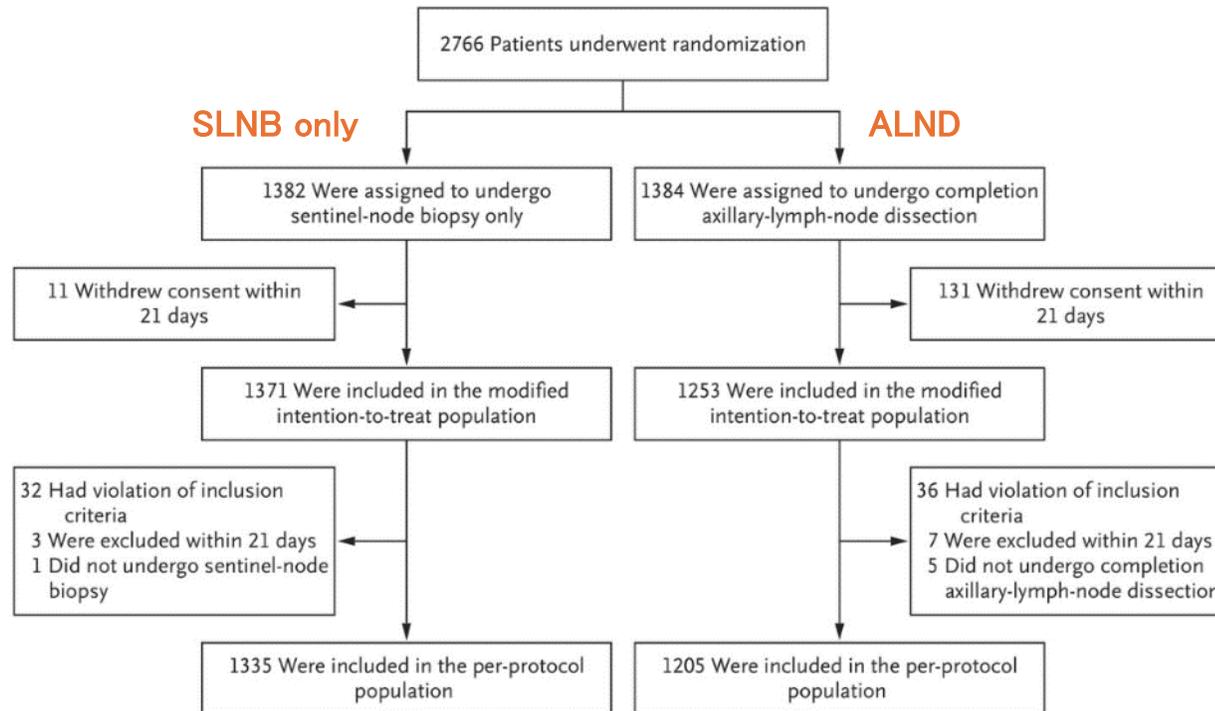
## AMAROS (N=1425)



10y 腋窩再発: 1.8% AxRT vs 0.9% ALND  
リンパ浮腫発生: 2% AxRT vs 6% ALND

# SLN+症例に対する放射線治療併用による腋窩郭清省略(cN0)

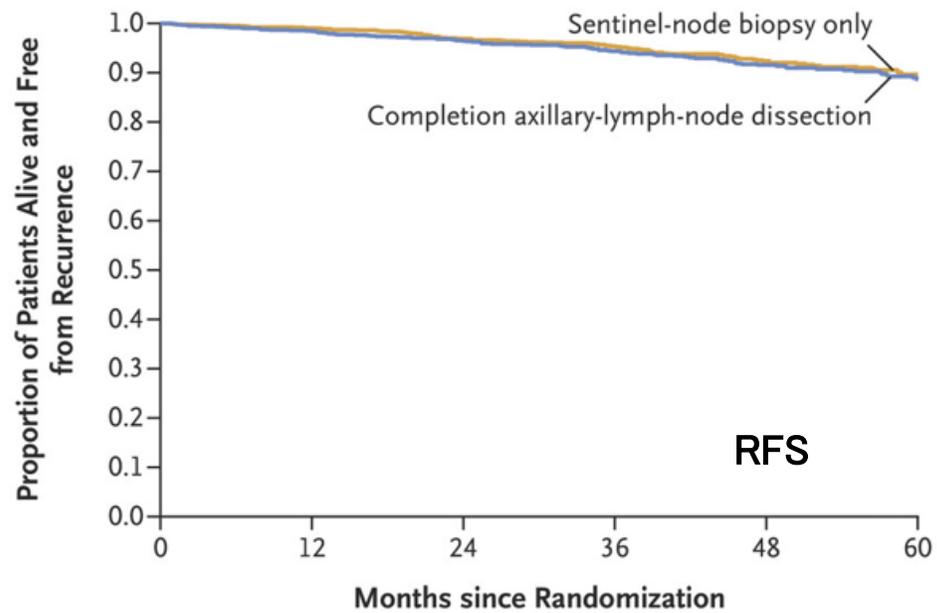
## SENOMAC (n=2766)



- cT1-3 N0
- 1-2 positive SLNs
- BCT or Mastectomy(36%)
- 99% systemic therapy
- 89% AxRT

# SLN+症例に対する放射線治療併用による腋窩郭清省略(cN0)

## SENOMAC (n=2766)



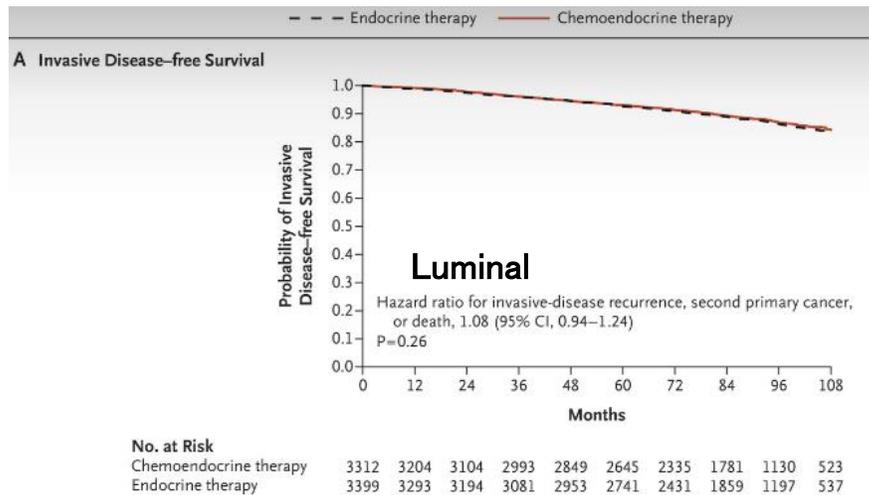
No. at Risk	0	12	24	36	48	60
Sentinel-node biopsy only	1335	1276	1069	832	577	307
Dissection	1205	1159	1009	772	544	274

Subgroup	Sentinel-Node Biopsy Only no. of patients with event/total no.	Completion Axillary-Lymph-Node Dissection	Hazard Ratio for Recurrence or Death (95% CI)
Overall, per-protocol population	89/1335	91/1205	0.89 (0.66–1.19)
Age			
<65 yr	36/806	41/709	0.77 (0.49–1.20)
≥65 yr	53/529	50/496	1.02 (0.69–1.51)
Tumor stage			
T1 or T2	84/1262	81/1131	0.94 (0.69–1.28)
T3	5/73	10/74	0.47 (0.16–1.39)
No. of macrometastases			
1	76/1143	72/1008	0.92 (0.67–1.27)
2	13/192	19/197	0.79 (0.39–1.59)
Tumor type			
Lobular	19/278	17/226	0.91 (0.47–1.76)
Nonlobular	70/1057	74/979	0.88 (0.64–1.23)
Surgery type			
Breast-conserving	48/845	46/775	0.98 (0.65–1.47)
Mastectomy	41/490	45/430	0.79 (0.52–1.21)
Extracapsular extension			
Yes	34/461	31/409	0.94 (0.58–1.54)
No	55/871	60/791	0.86 (0.60–1.25)
Tumor subtype			
ER-positive, HER2-negative	73/1166	68/1034	0.95 (0.68–1.32)
ER-positive, HER2-positive	3/84	10/88	0.26 (0.07–0.96)
ER-negative, HER2-positive	2/23	3/34	1.04 (0.17–6.35)
ER-negative, HER2-negative	10/57	10/46	0.95 (0.39–2.30)

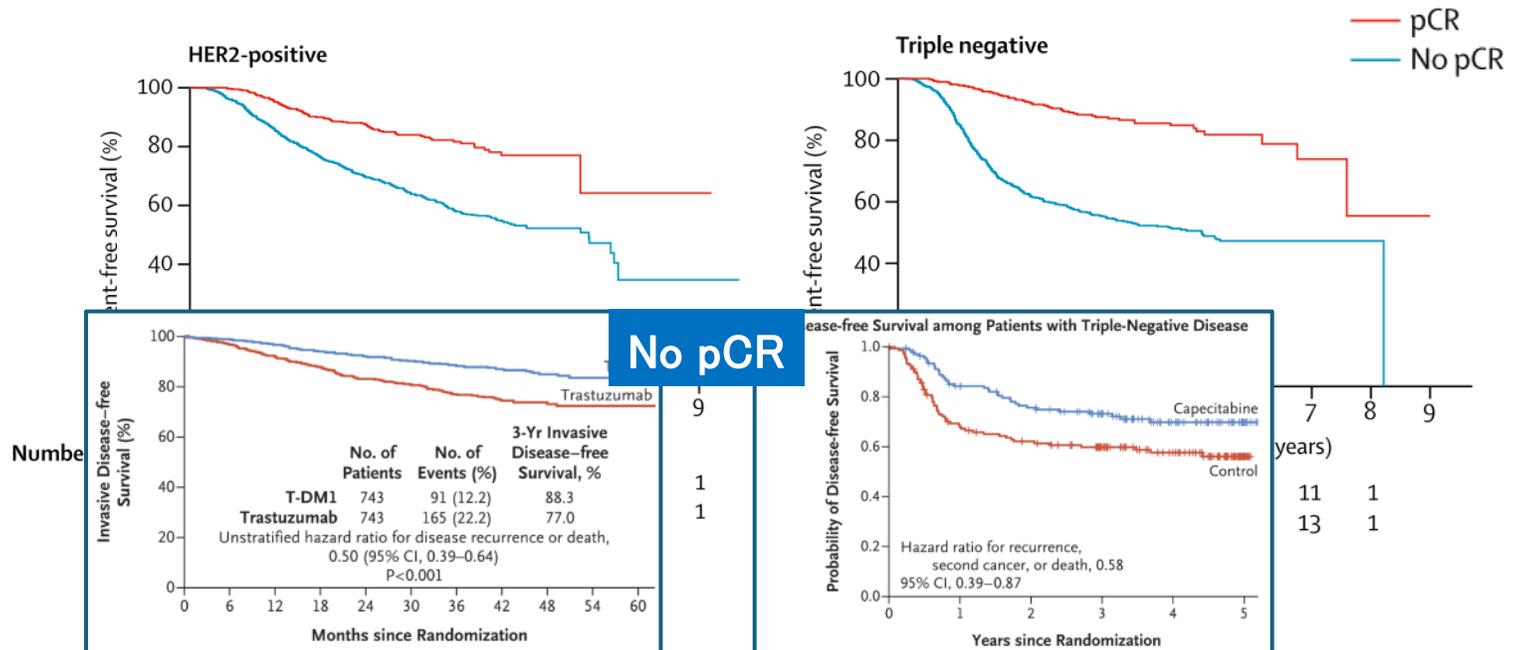
SLN(+)であっても2個までなら腋窩照射を併用することで腋窩郭清の省略が可能

# バイオロジーに基づく周術期薬物治療の進歩

## TAILORx



## CTNeoBC



## KATHERINE

## CREATE-X



## 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

### cN0

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）

### cN+

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
- CQ2b-2 Tailored axillary surgery（TAS\*）を行う場合

#### 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）

# 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検(cN0)

## cN0

**TABLE 1.** Meta-Analyses of Sentinel Lymph Node Biopsy in cN0 Patients After Neoadjuvant Chemotherapy

Study Characteristic	Xing et al (2006) <sup>26</sup>	Kelly et al (2009) <sup>23</sup>	van Deurzen et al (2009) <sup>25</sup>	Tan et al (2011) <sup>24</sup>	Geng et al (2016) <sup>22</sup>
No. of studies	21	24	27	10	16
No. of patients	1,273	1,799	2,148	449	1,456
SLN identification rate, %	90	90	91	94	96
SLN false-negative rate, %	12	8	10.5	7	6

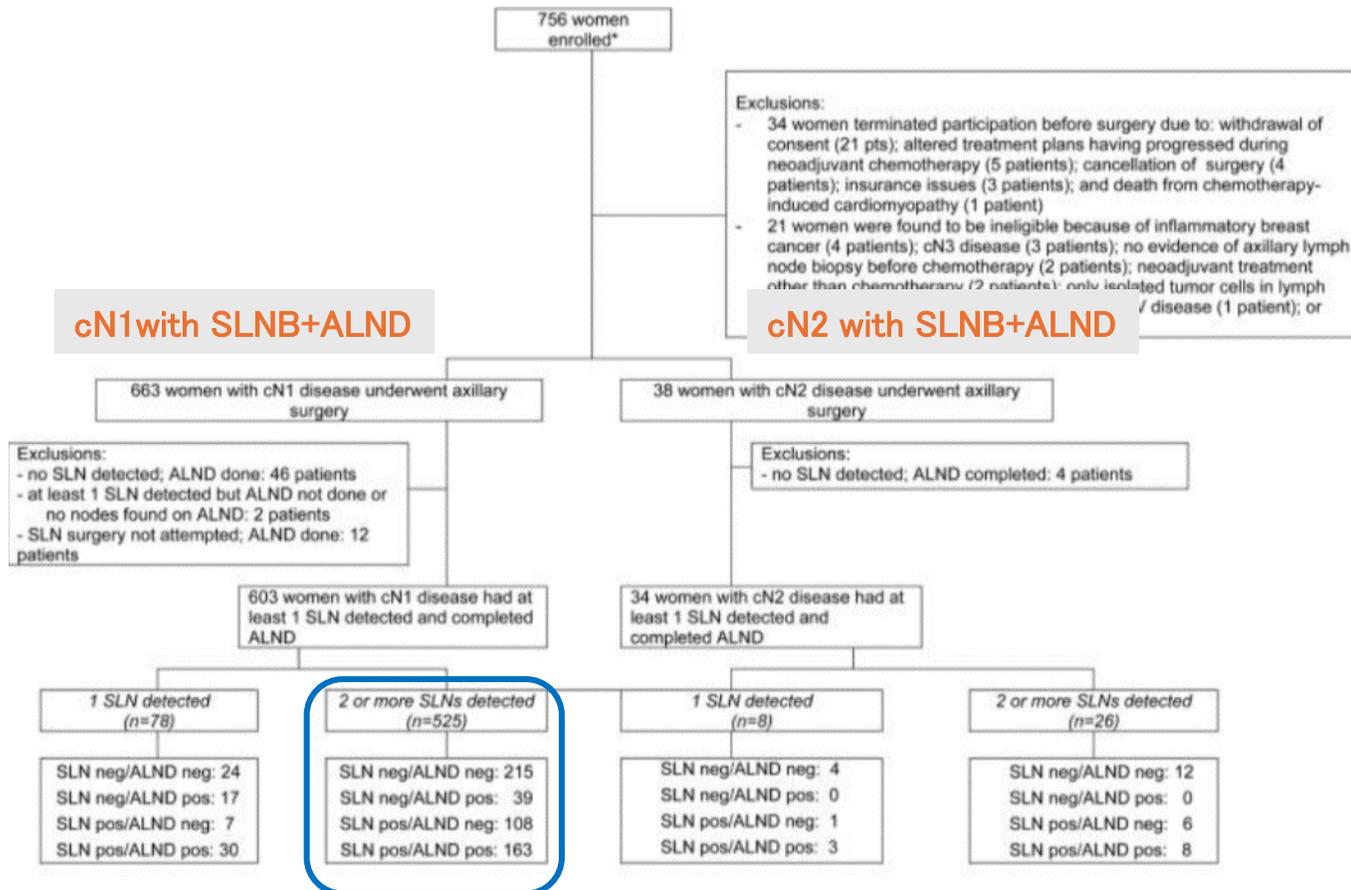
# 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検(cN+)

cN+

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

Study Characteristic	ACOSOG Z1071 <sup>33</sup>	SN FNAC <sup>30</sup>	SENTINA <sup>34</sup>	GANEA 2 <sup>27</sup>
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

# ACOSOG Z1071



- 生検時に転移陽性腋窩リンパ節にクリップを留置した症例 (170例)
  - 摘出リンパ節にクリッピングリンパ節含む症例の偽陰性率: **6.8%**
  - 摘出リンパ節にクリッピングリンパ節が含まれない症例の偽陰性率: **19.0%**
  - クリッピングリンパ節が同定できなかった症例の偽陰性率: **14.3%**
- クリップを留置しなかった症例 (355例) の偽陰性率: **13.4%**

術前化学療法後の腋窩郭清省略における偽陰性率を改善する方法として、治療開始前の転移リンパ節へのマーキングと、手術時のSLNマッピングとマーキングリンパ節の摘出が推奨される

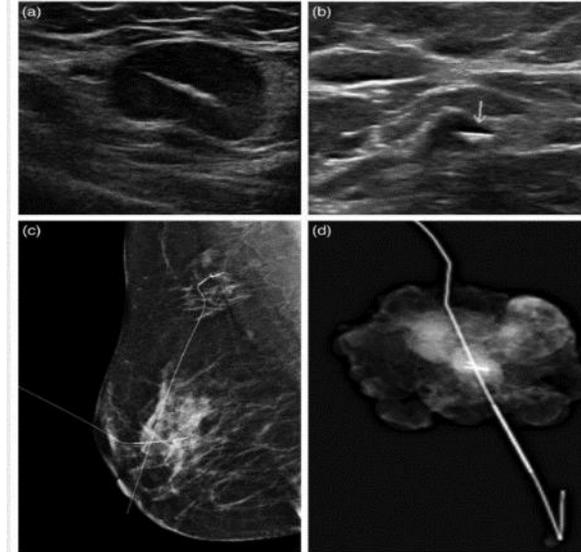
# cN+症例における術前化学療法後の腋窩リンパ節マネジメント

- 術前化学療法前に「cN+」で術前化学療法後に「cN0」となった場合

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）

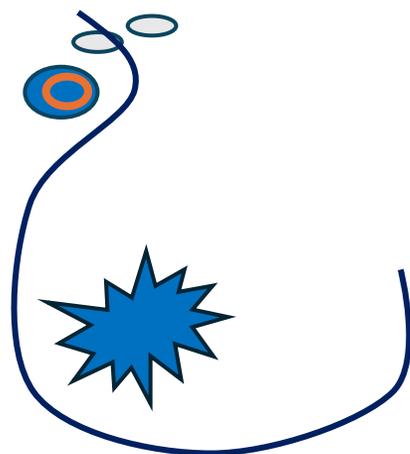


\*TAS：偽陰性を可能な限り少なくすることを目的に，TAD（targeted axillary dissection），SLNB，samplingなどを複合的に行い，元来転移のあったリンパ節を含めて切除する腋窩縮小手術

# TAD (Targeted Axillary Dissection) 手技

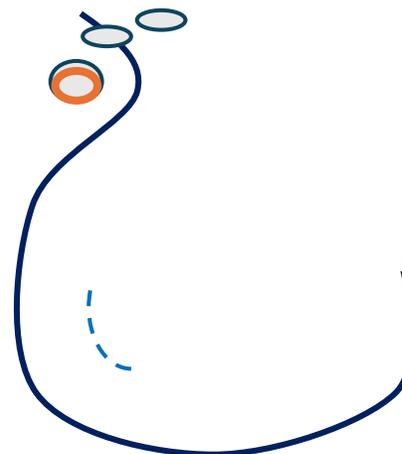
細胞診、組織診でリンパ節転移陽性を確認  
転移陽性リンパ節へのマーキング(主にクリップ)

手術時にマーキングリンパ節を標識し(Localization)、  
SLN、触知リンパ節とあわせ摘出



BIOPSY

Subtype毎の  
術前治療

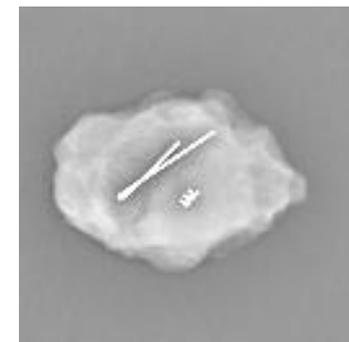


SURGERY

- ✓ 治療の奏効によるリンパ節の縮小、構造の線維化
- ✓ クリップの同定が困難



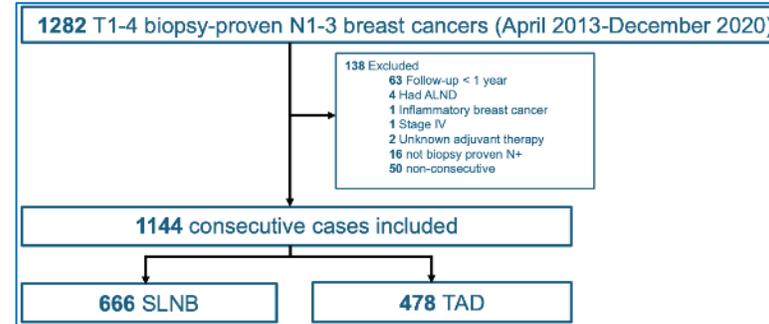
Ultra Cor Twirlプレスト  
トマーカー(約4mm)



郭清省略した場合はAxRT

# Localizationの方法

OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study



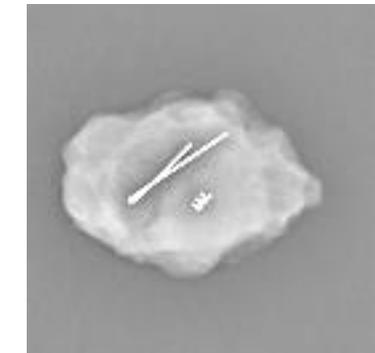
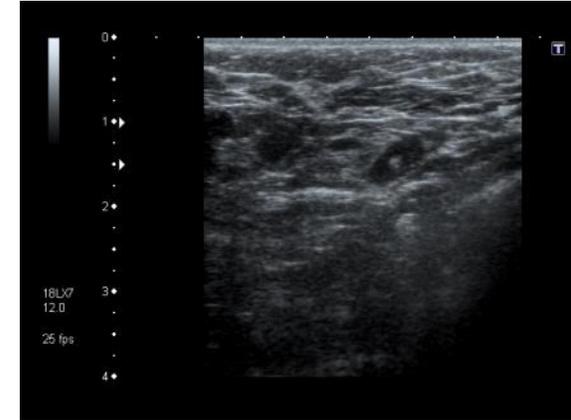
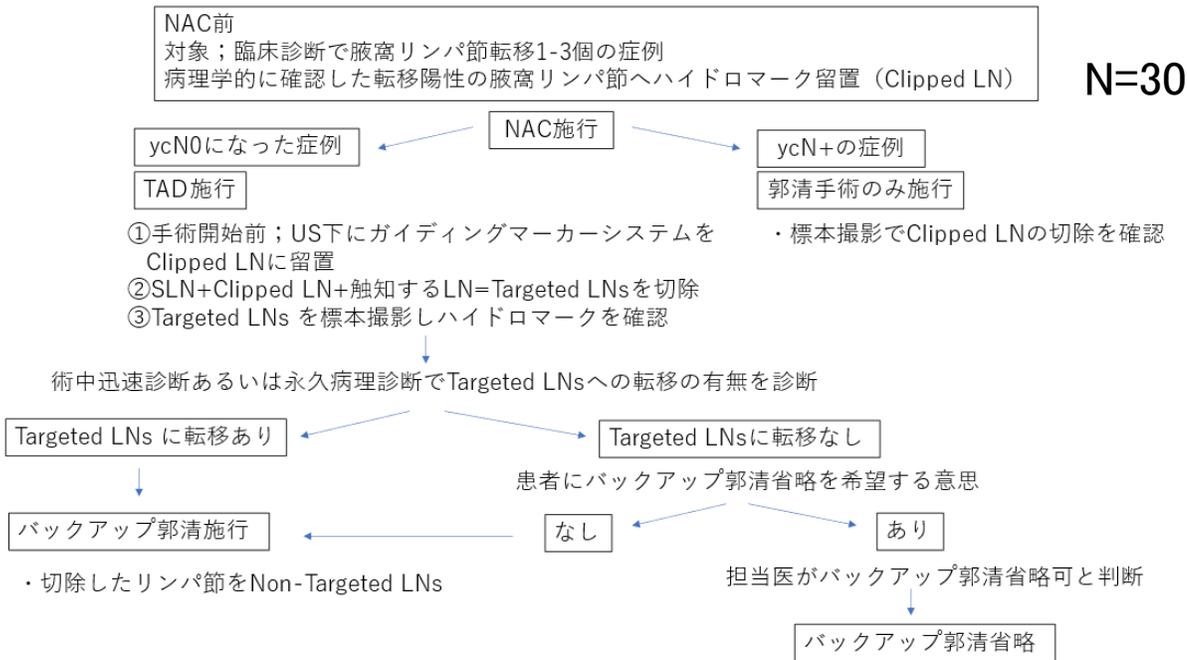
**SLNB n = 666**

- Dual-tracer mapping: 666 (100%)
- Clip placement: 152/666 (23%)
- Clipped node removed (without localization): 129/154 (86%)
- **Median follow-up: 4.2 years**

**TAD n = 478**

- Dual-tracer mapping: not required
- Localization technique
  - Radioactive seed: 343/478 (72%)
  - Wire: 115/478 (24%)
  - Ultrasound: 11/478 (2.3%)
  - Other (Magseed, tattoo and wire, seed and wire): 9/478 (1.9%)
- **Clipped node removed: 466/478 (99%)**
- **Median follow-up: 2.7 years**

# ガイディングマーカースystemを使用した標的腋窩リンパ節切除の安全性と有用性を検討する臨床試験



## 主要評価項目

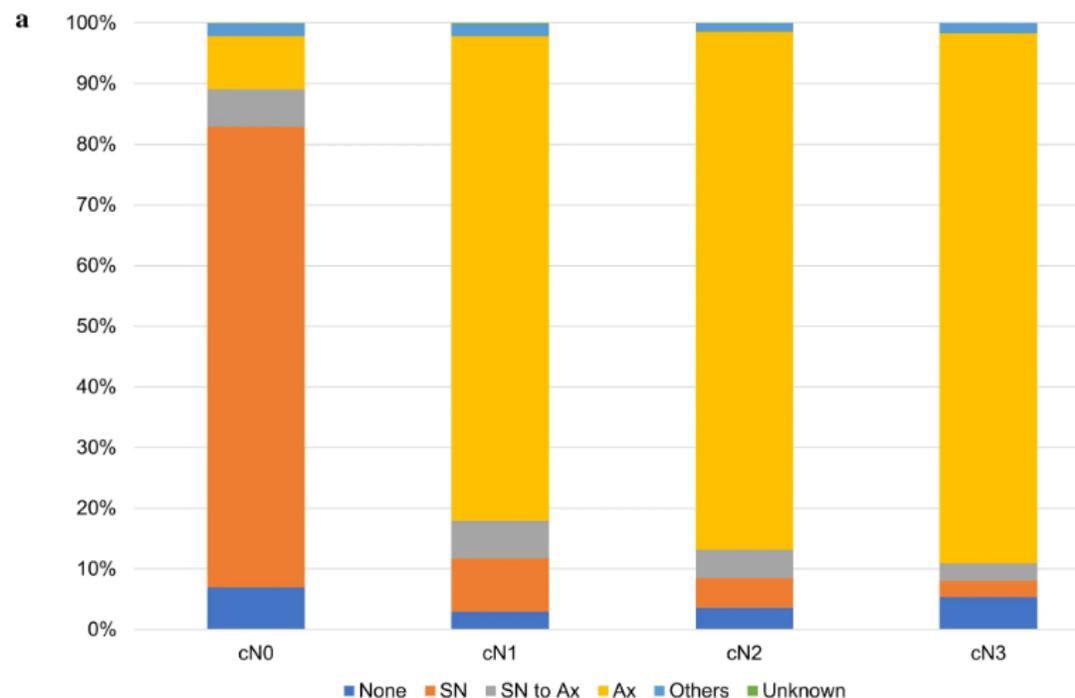
- TASの成功率→90%
- TASの安全性→有害事象発生なし

- 日本においてはUSガイド下の点墨等が一般的
- TADに関し、薬事承認されている機器を使用することは可能だが、費用はいずれも持ち出し

# 日本における状況 (NCDデータ)

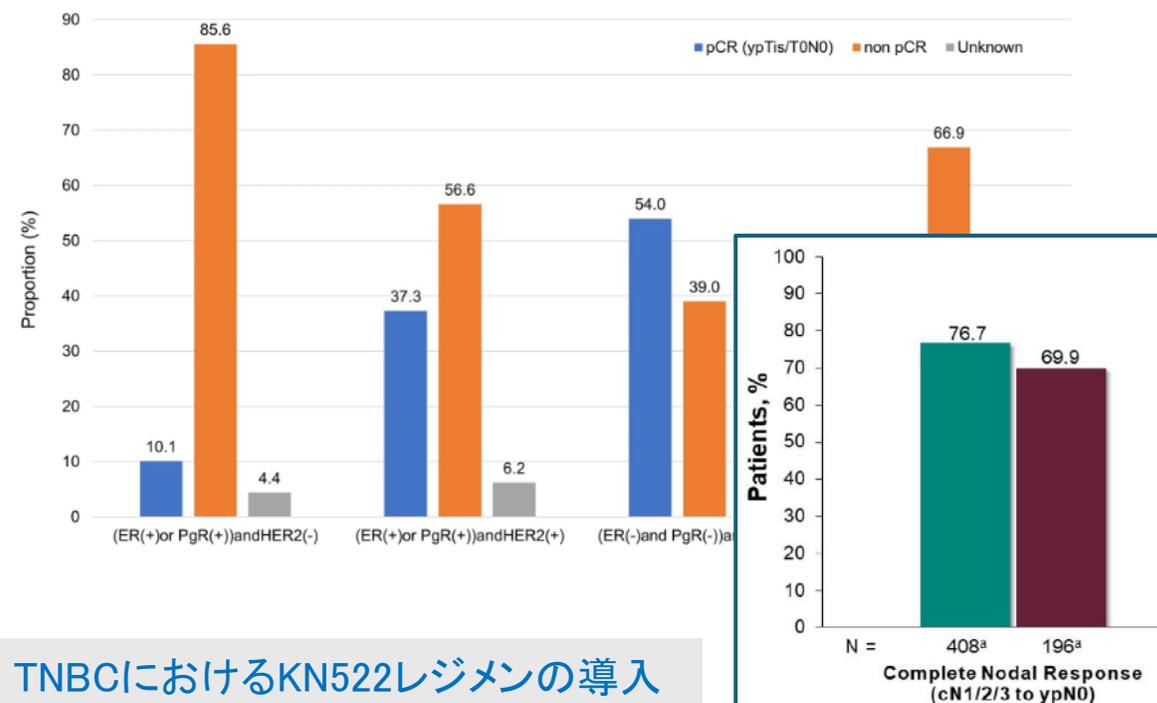
## 術前化学療法後の腋窩治療

From: Annual report of the Japanese Breast Cancer Registry for 2019



## 術前化学療法によるpCR率

From: Annual report of the Japanese Breast Cancer Registry for 2019



## TNBCにおけるKN522レジメンの導入

# 当院での腋窩マネジメント(術前治療症例)

cN0

SLNB



pN0: 郭清省略

pN+(ITC以上): 腋窩郭清

cN+

- 術前治療開始前に転移陽性リンパ節にマーキング(クリップ留置)

- 画像上cN+のまま→腋窩郭清
- 画像上cN0と診断→TAD+SLNB



pN0: 郭清省略(術後腋窩照射)

pN+(ITC以上): 腋窩郭清

## まとめ

- 薬物治療、放射線治療の進歩に伴い、乳癌外科治療において、さらなる縮小手術への取り組みがすすめられており、予後とQOLのバランスを鑑みた治療選択が求められる
- cN+で術前化学療法を行い、cN0へとダウンスタージングした症例に対してはTAS (Tailored axillary surgery) による腋窩郭清省略が治療選択肢となっている
- 本邦では機器や手技に対する保険収載の問題などもあるが、乳癌治療の進歩に伴い、腋窩郭清が省略される症例がさらに増加することが想像され、今後の新たなエビデンスの構築、検証が期待される