

— 話題 —

乳癌の腋窩リンパ節転移に対する
仮説および治療の変遷

日本医科大学付属病院乳腺外科

武井 寛幸, 柳原 恵子, 栗田 智子
中井 麻木, 范姜 明志, 佐藤 あい

Halsted の仮説

1889年, Johns Hopkins 病院の Halsted 医師は乳癌に対する根治的乳房切除術を行った¹。この手術は乳房, 大小胸筋, 腋窩リンパ節および鎖骨下リンパ節を一塊に切除する術式で解剖学的に最も高い根治度を有する術式と考えられる。私が外科に入局した1980年代, この手術は Standard radical mastectomy と呼ばれ, 本邦の多くの施設で施行されていた。内胸リンパ節郭清 (第2~4肋骨を胸骨近傍で切除して郭清), さらに鎖骨上リンパ節郭清 (胸骨を切離, 開排して郭清) を伴う拡大手術 (Extended radical mastectomy と呼ばれる) も施行されていた。Halsted の手術の有効性の根拠となる仮説は, 乳癌は解剖学的にリンパ行性に順序立って浸潤, 転移するというもので Halsted の仮説と呼ばれている。

代替仮説

1950~60年代, Pittsburg 大学の Fisher 医師は, 乳癌は比較的早期の段階から全身性潜在性転移を有しており, 局所の手術術式は患者の生存期間に大きな影響を与えないという仮説 (代替仮説と呼ばれる) を提唱した²。この仮説に基づいて, Fisher 医師は1971年にランダム化比較試験を開始した³。この臨床試験は臨床的にリンパ節転移陰性と診断された症例を対象に①Halsted の手術, ②乳房全切除術のみ (ただし, 手術後腋窩リンパ節転移が顕在化した場合, 腋窩リンパ節郭清を施行), ③乳房全切除術+リンパ節領域への放射線治療の3群を比較する試験であった。術後の薬物療法は投与されず, 局所治療の差のみの生存期間への影響が検討された試験である。この試験はリンパ節に着目すると郭清, 非郭清→郭清 (転移顕在化), 放射線治療の比較であった。②群の19%でリンパ節転移が顕在化し, 腋窩リンパ節郭清が施行された。リンパ節転移顕在化までの期間の中央値は15カ月 (3~135カ月) であった。また, ①群の40%が病理学的にリンパ節転移陽性であったことから, リンパ節転移が臨床的に顕在化するのはいくぶんであることが示された。術後25年間という長期の経過観察において3群間で全生存期間に差は認められなかった。この結果は, 乳癌の所属リンパ節は腫瘍細胞進

展のバリアーとしては有効でなく, 転移陽性リンパ節は遠隔転移を許容する宿主と腫瘍の関係の指標である, という代替仮説を支持するものであった。このような結果にもかかわらず, 腋窩リンパ節郭清にはリンパ節転移の有無の診断という意義もあり, 1990年代, センチネルリンパ節生検の登場まで継続して行われた。

スペクトラム仮説

1994年, シカゴ大学の Hellman 医師は, リンパ節転移は重要な予後因子であり, それは生物学的悪性度を示すのみならず, 遠隔転移の供給源にもなる, また, 局所に持続的に存在する腫瘍は遠隔転移を生じさせるため, 代替仮説と対照的に, 局所治療が重要である, という第3の仮説 (スペクトラム仮説と呼ばれる) を提唱した⁴。Halsted の仮説と代替仮説の両者を統合した内容である。2005年, Lancet に発表された局所治療の拡大および縮小の生存期間に及ぼす影響を比較したランダム化比較試験のメタ解析によると, 術後5年の局所再発率と術後15年の乳癌死亡率は相関し, 術後5年以内に局所再発が認められた症例の4分の1は術後15年以内に乳癌により死亡するというものであった⁵。この結果はスペクトラム仮説を支持するもので, 局所治療により遺残した乳癌は遠隔転移を生じさせるリスクがあり, 局所治療の重要性を示している。

センチネルリンパ節生検

スペクトラム仮説が提唱された1990年代, 乳癌においてセンチネルリンパ節の概念が導入された。センチネルリンパ節とは腫瘍からのリンパ流が最初に到達し, 最初に転移を形成するリンパ節であり, 陰茎癌でその存在が証明された⁶。センチネルリンパ節を同定するトレーサーとして放射性コロイドおよび色素が用いられ, これらのトレーサーを乳房に注射し, センチネルリンパ節の同定が試みられ, さらに腋窩リンパ節郭清が引き続き施行され, センチネルリンパ節の転移の有無と非センチネルリンパ節の転移の有無との関連性が検討された^{7,8}。これらの多くの臨床試験の, メタ解析により, センチネルリンパ節の同定率は96%, 偽陰性率は7%と報告された⁹。これらの結果を受けて1999年から2002年にかけて, 第3相多施設共同臨床試験が開始された。すなわち, センチネルリンパ節転移陰性症例, さらに転移陽性症例も対象とし, 無病生存率, 全生存率, リンパ節再発率などをエンドポイントとして腋窩リンパ節郭清 vs 非郭清, 腋窩リンパ節郭清 vs 放射線治療のランダム化比較が行われた。これらの結果から, センチネルリンパ節転移陰性または微小転移 (転移径, 2mm以下) であれば, 腋窩リンパ節郭清の有無でリンパ節再発率, 全生存率に有意差は認められなかった¹⁰。また, センチネルリンパ節転移陽性でも, 転移長径に関わらず2個ま

での転移であり、乳房部分切除術、全乳房への放射線治療が施行されれば、腋窩リンパ節郭清の有無でリンパ節再発率、全生存率に有意差は認められなかった¹¹。また、転移径・個数に関わらず、腋窩リンパ節郭清と腋窩から鎖骨上領域への放射線治療とで局所再発率、全生存率に有意差は認められなかった¹²。その他の臨床試験も加えたメタ解析結果でもこれら2群間に有意差は認められなかった¹³。以上より、日本乳癌学会のガイドライン¹⁴では、センチネルリンパ節転移陰性または微小転移であれば、腋窩リンパ節郭清の省略が強く推奨され、センチネルリンパ節にマクロ転移があれば、乳房温存療法の場合、腋窩リンパ節郭清の省略が弱く推奨され、乳房全切除術で放射線治療なしの場合、腋窩リンパ節郭清が強く推奨され、乳房全切除術で放射線治療ありの場合、腋窩リンパ節郭清の省略が弱く推奨される、と示されている。現在、センチネルリンパ節生検自体を省略する臨床試験も行われており、腋窩リンパ節に対する治療はさらなる個別化が進展すると考えられる。

文 献

- Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555.
- Fisher B: Laboratory and clinical research in breast cancer: A personal adventure—The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 1980; 40: 3863-3874.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, 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* 2002; 347: 567-575.
- Hellman S: Natural history of small breast cancers. Karnofsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-2234.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
- Cavanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
- 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* 1993; 2: 335-339; discussion 340.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398; discussion 398-401.
- Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al, International Breast Cancer Study Group: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575.
- Donker M, Tienhoven G, Straver ME, et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-1310.
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW: Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *SpringerPlus* 2016; 5: 85.
- 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版. 2018; 金原出版 東京.

(受付：2019年3月11日)

(受理：2019年5月2日)