

第21回日本乳癌学会中国四国地方会 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

広島市立広島市民病院 乳腺外科
梶原友紀子

症例 37歳女性

【現病歴】 前医の乳癌検診マンモグラフィにて右乳房腫瘤指摘。
右乳房AC区域に23mmの腫瘤を認め、CNBにてIDCの診断。
治療目的に当院紹介。

【既往歴】 パニック発作

【内服】 アルプラゾラム、セルトラリン

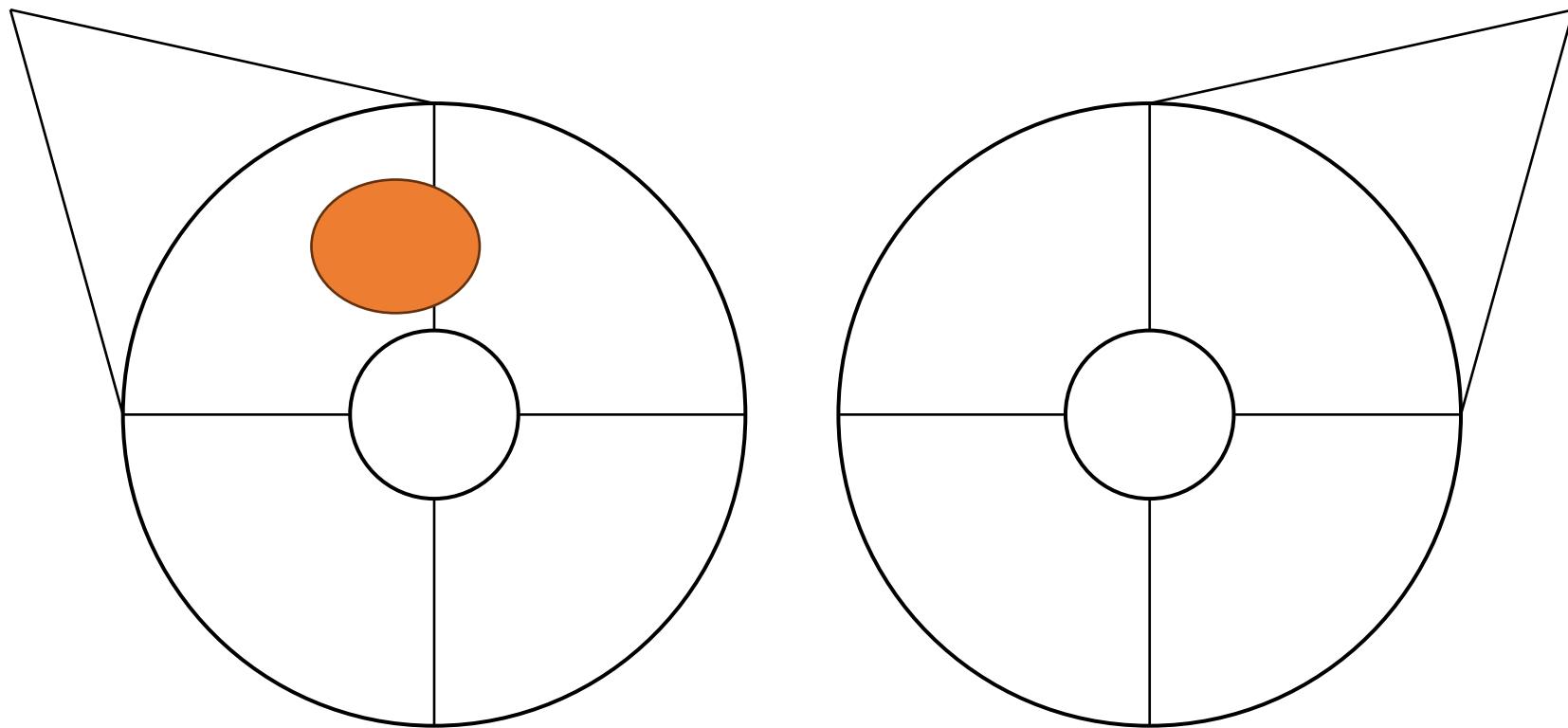
【家族歴】 母：乳癌 おば：大腸癌

【生活歴】 3経妊3経産 閉経前

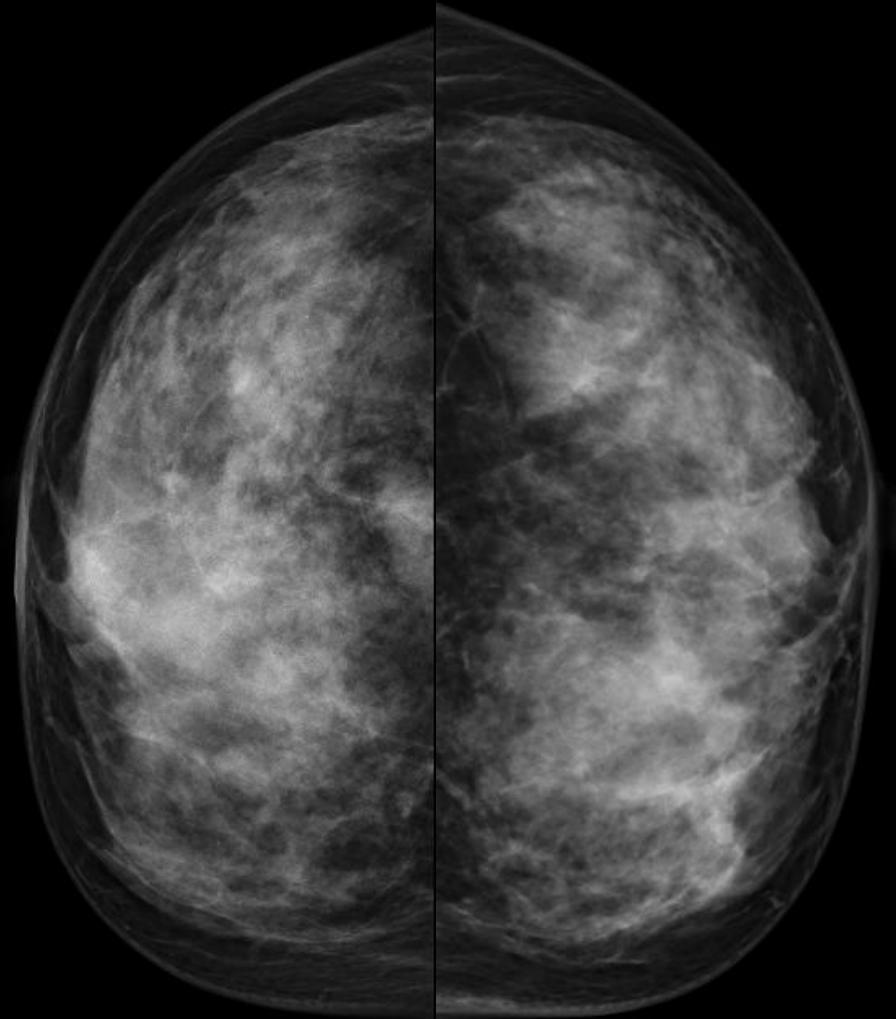
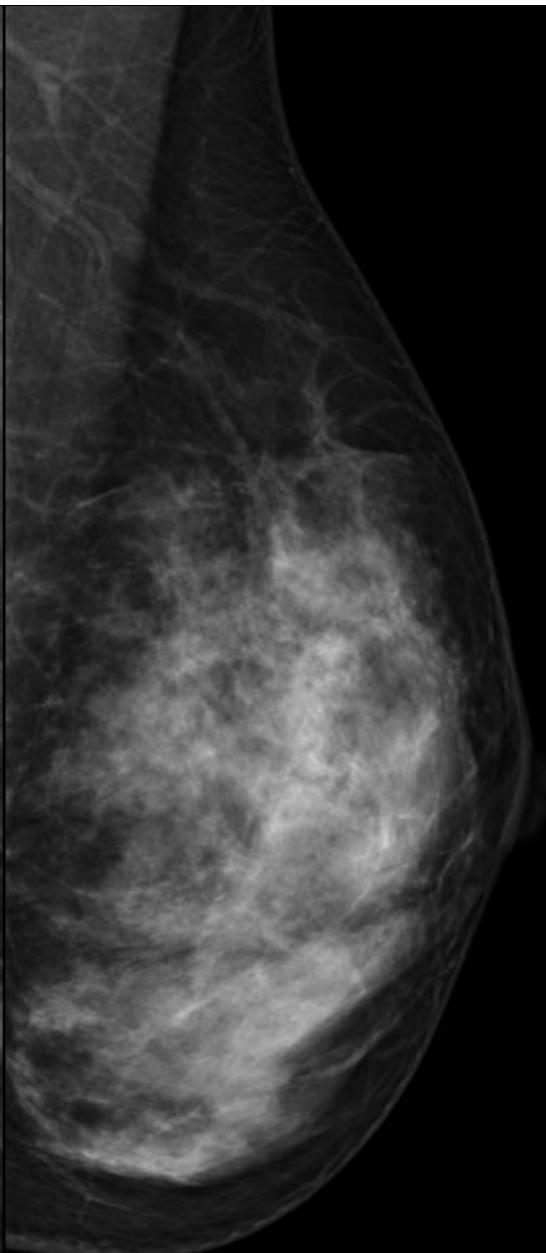
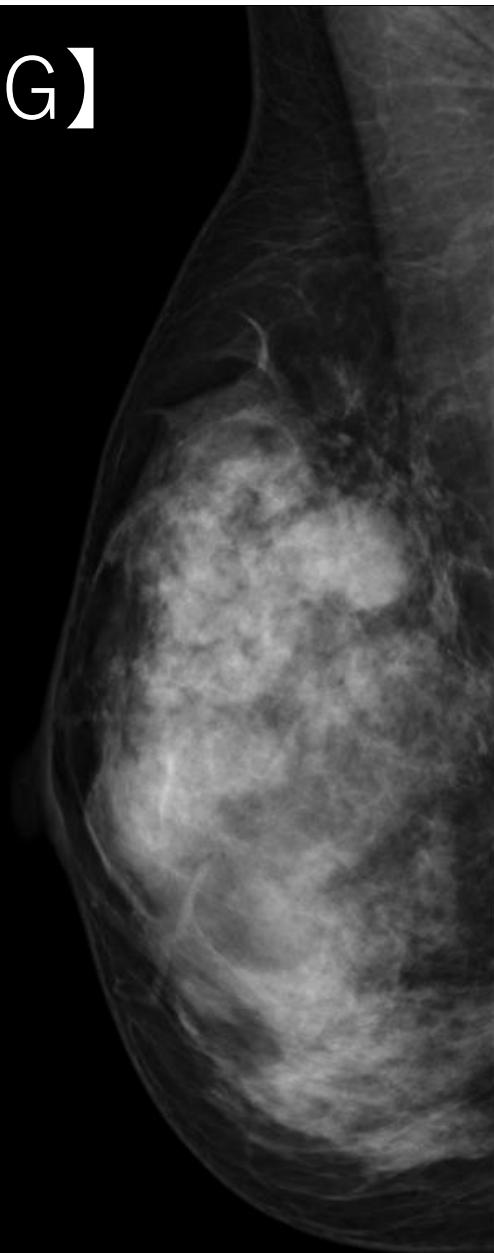
【視触診】 視診：異常なし

右AC区域 3cm大の腫瘤触知、可動性良好

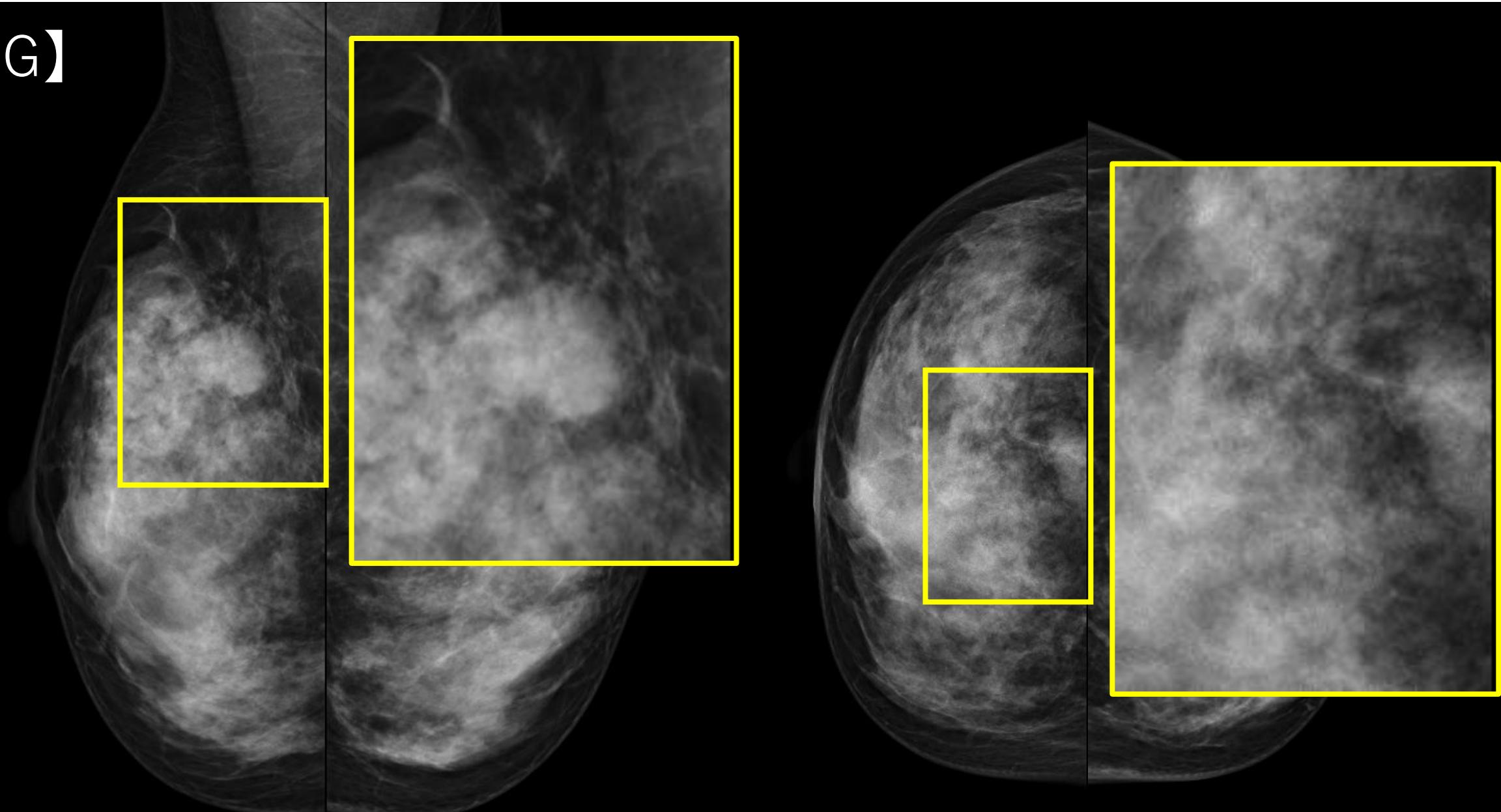
両側腋窩・鎖骨上に腋窩リンパ節腫大なし



(MG)

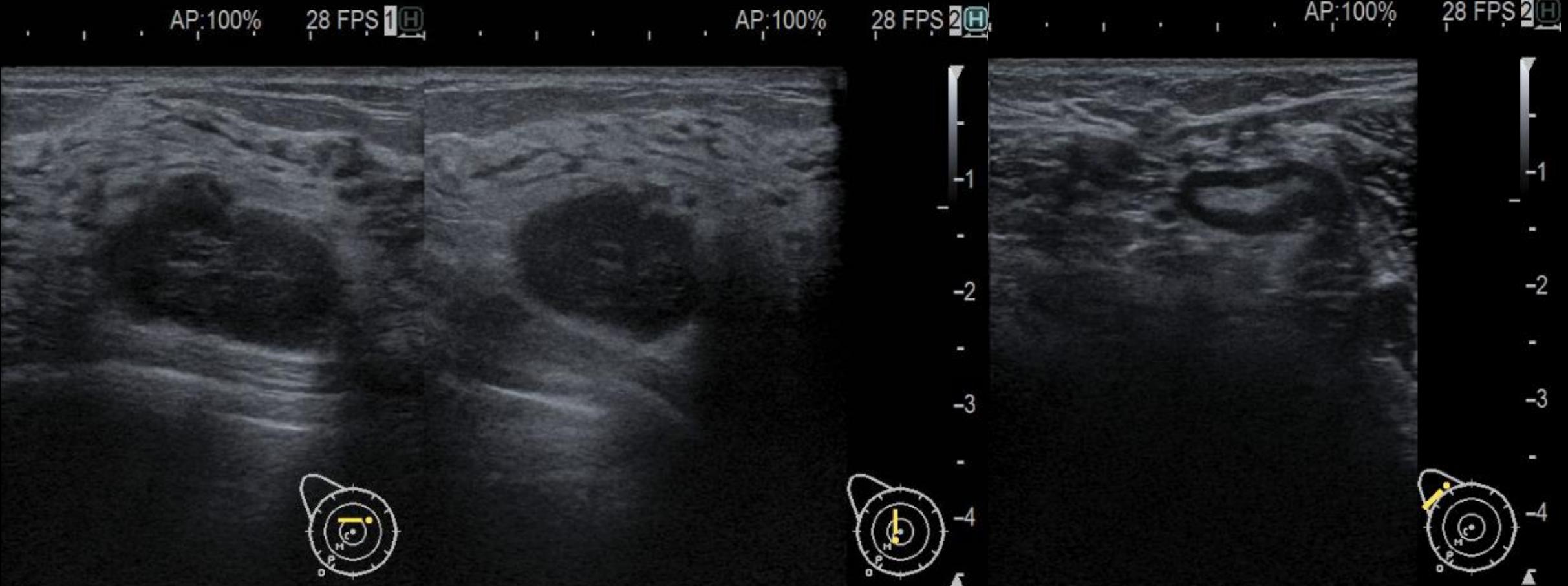


【MG】



右M・IOに辺縁微細分葉状の分葉形腫瘤 カテゴリー4

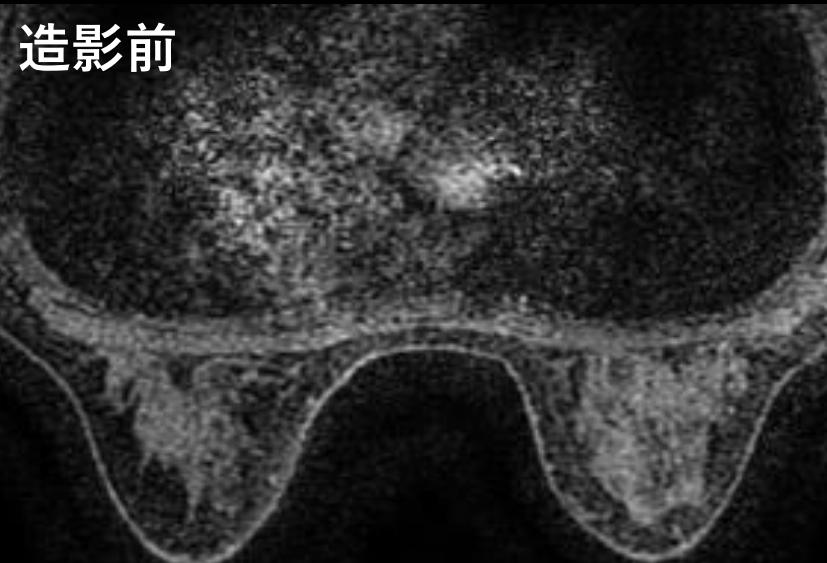
[US]



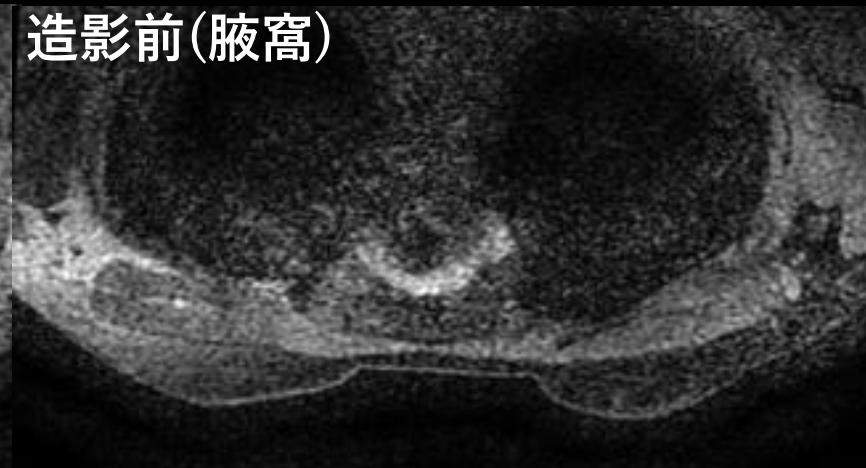
右AC区域 境界明瞭粗造な低エコー分葉形腫瘤 C-4
腋窩リンパ節 皮質の肥厚やリンパ門の消失なし

【乳房dynamicMRI】

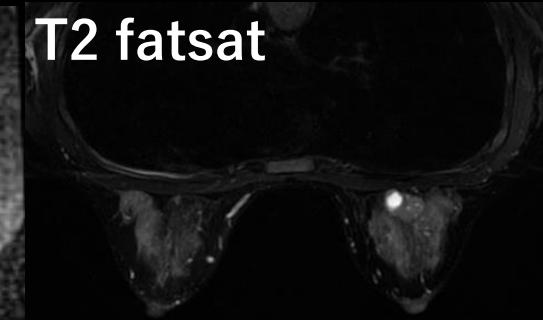
造影前



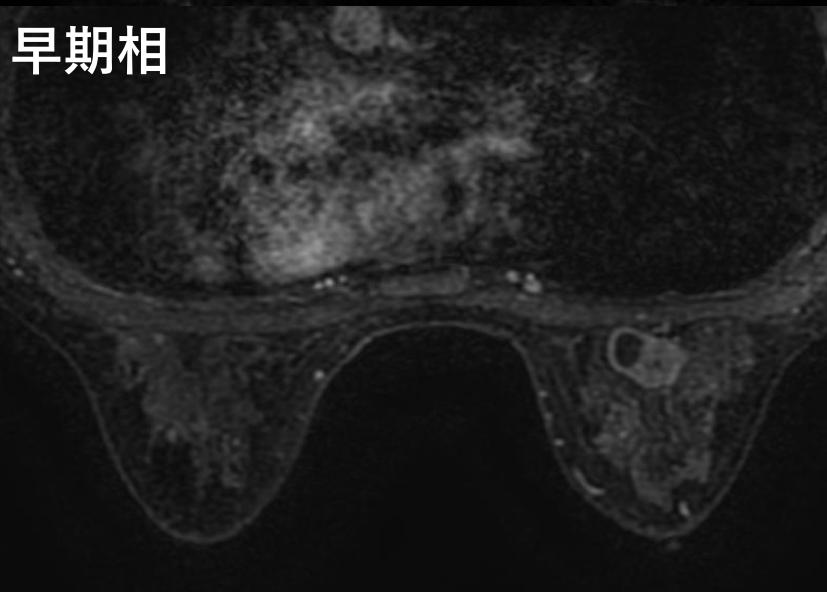
造影前(腋窩)



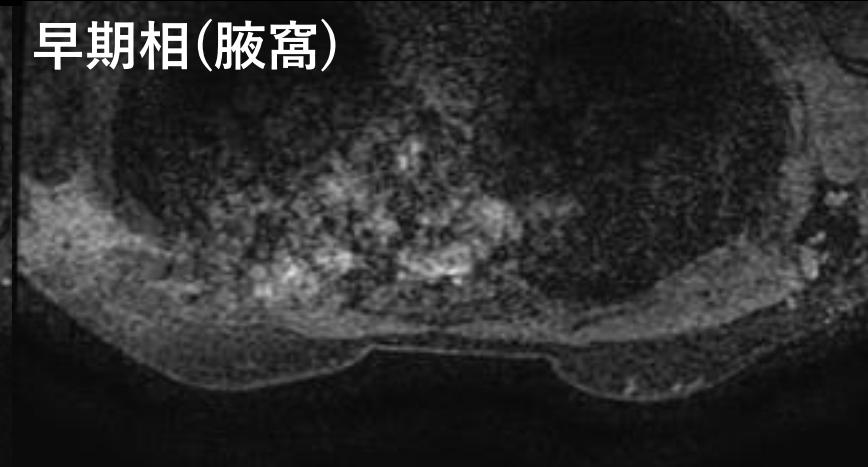
T2 fatsat



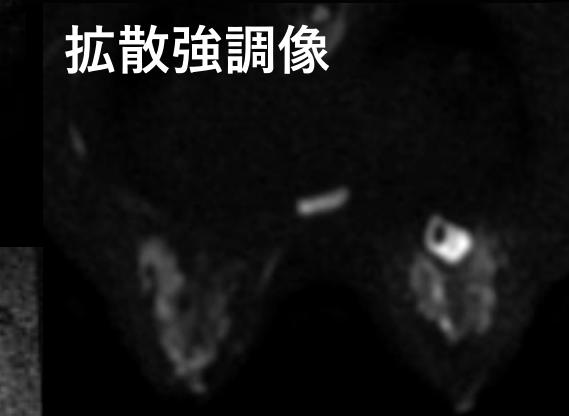
早期相



早期相(腋窩)

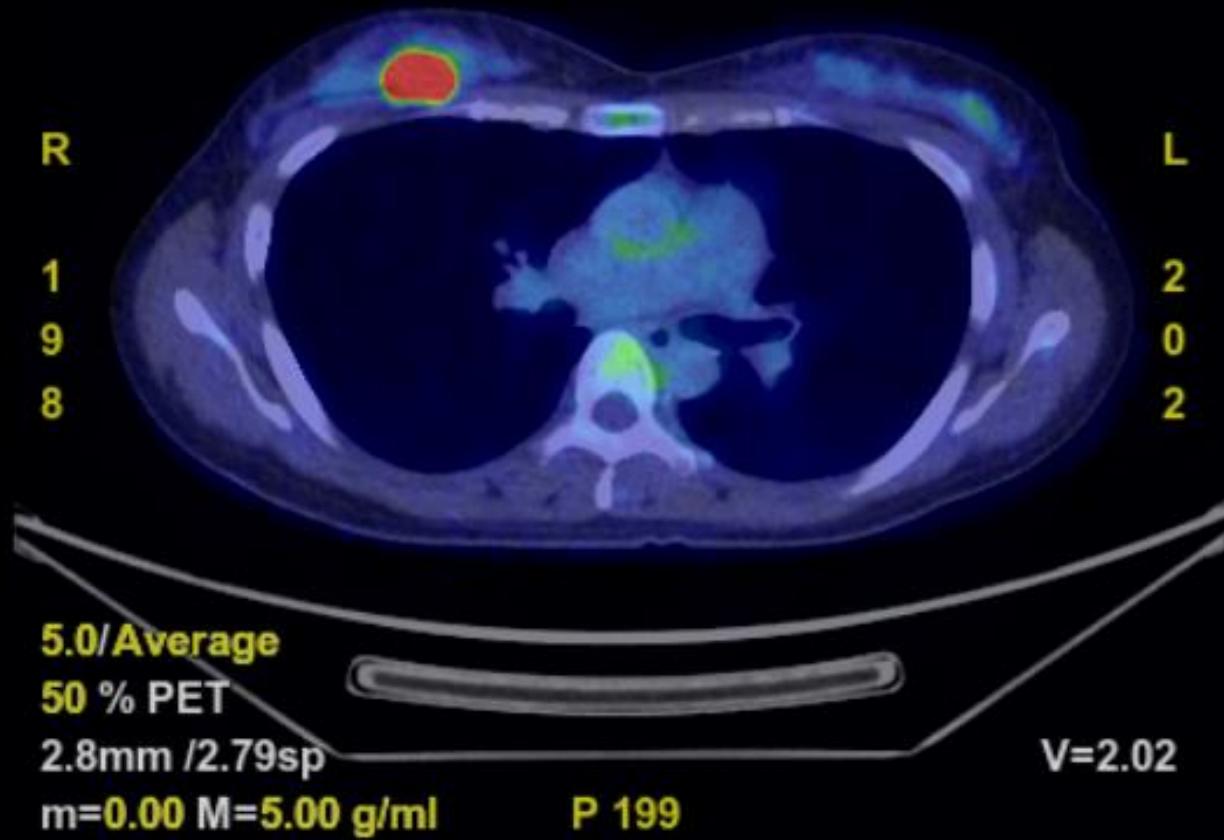


拡散強調像

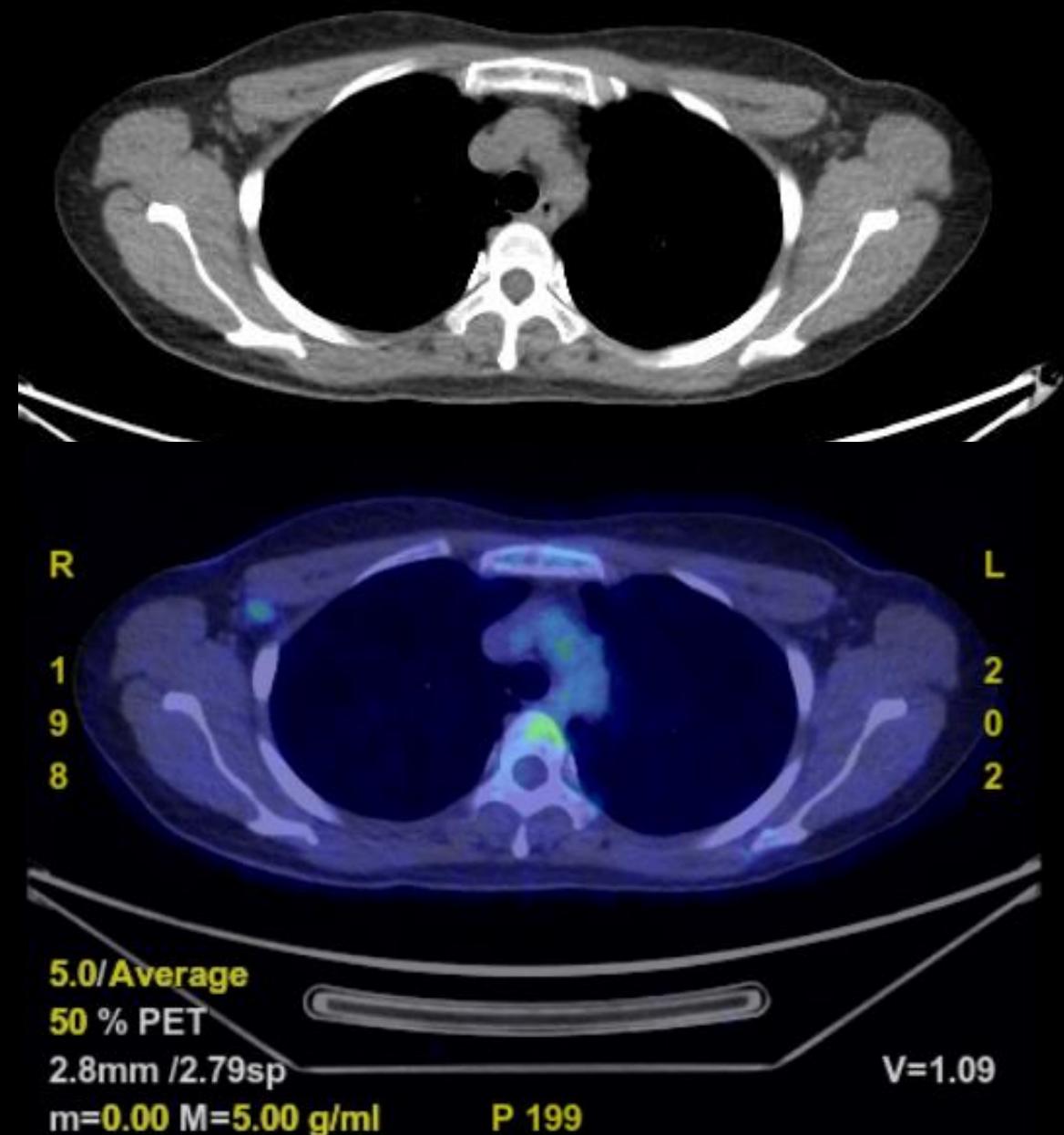


右AC区域 23mm大
早期濃染不整形腫瘤
一部は囊胞
明らかな腋窩リンパ節転移なし

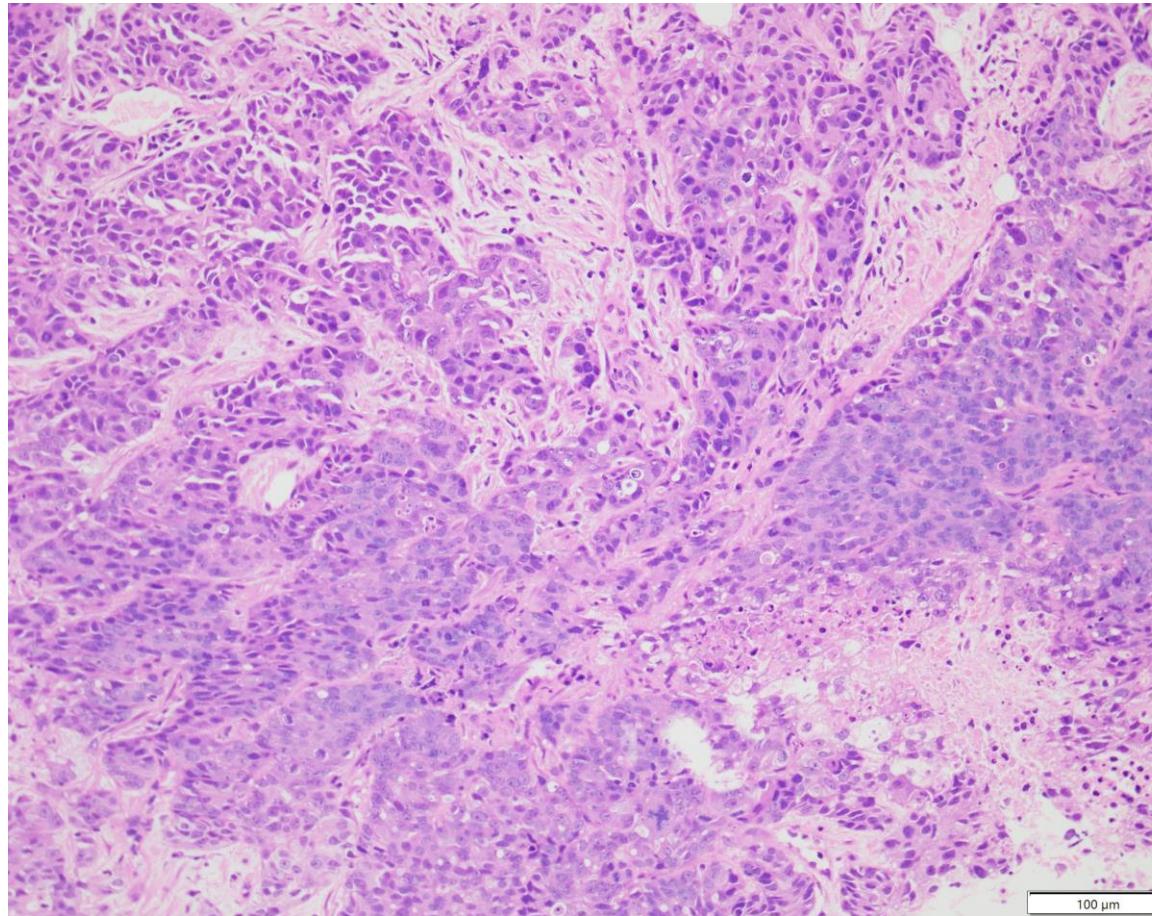
【PET-CT】



右CA区域 原発巣 SUV_{max}14.3
右腋窩 Level II に10x4mmのリンパ節
SUV_{vmax}2.5 反応性リンパ節疑い
明らかな遠隔転移なし



(組織診)



Invasive ductal carcinoma, scirrhous type

Nuclear grade:3 (nuclear atypia:3, mitotic count:3)

ER:0%, PgR:0%, HER2:1+, Ki-67%>50%

Question

臨床診断・追加で行う検査・治療方針は？

【診断】

右乳癌 AC区域

T2N0M0 stage II A

Triple negative type

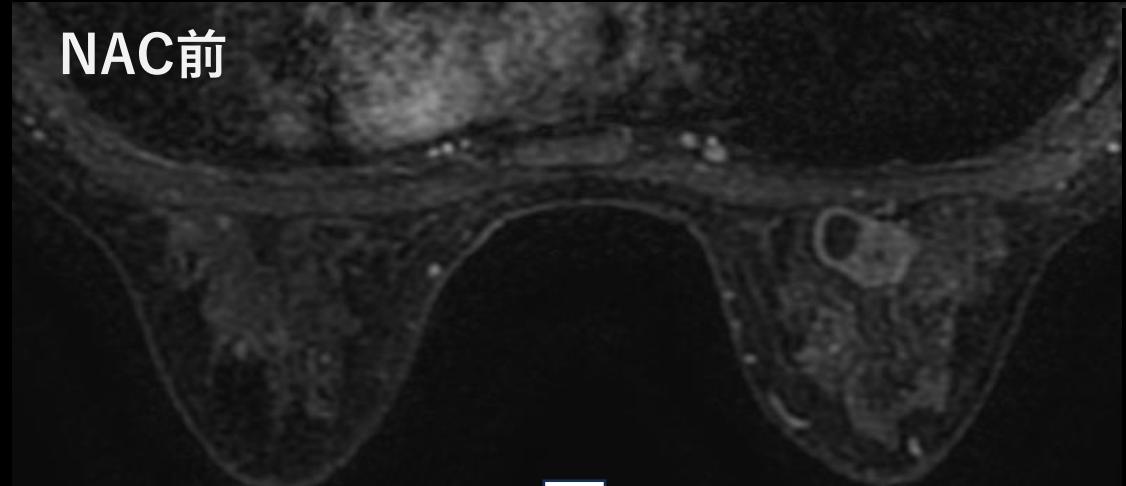
【BRACAnalysis】 病的変異なし

【妊娠性温存】

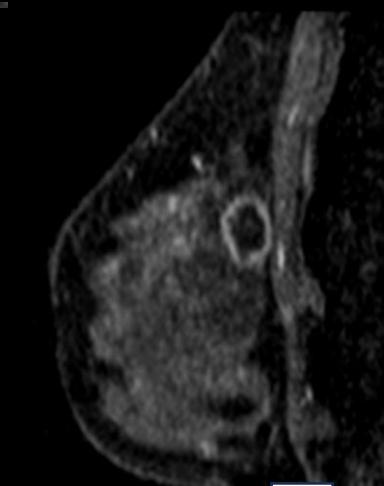
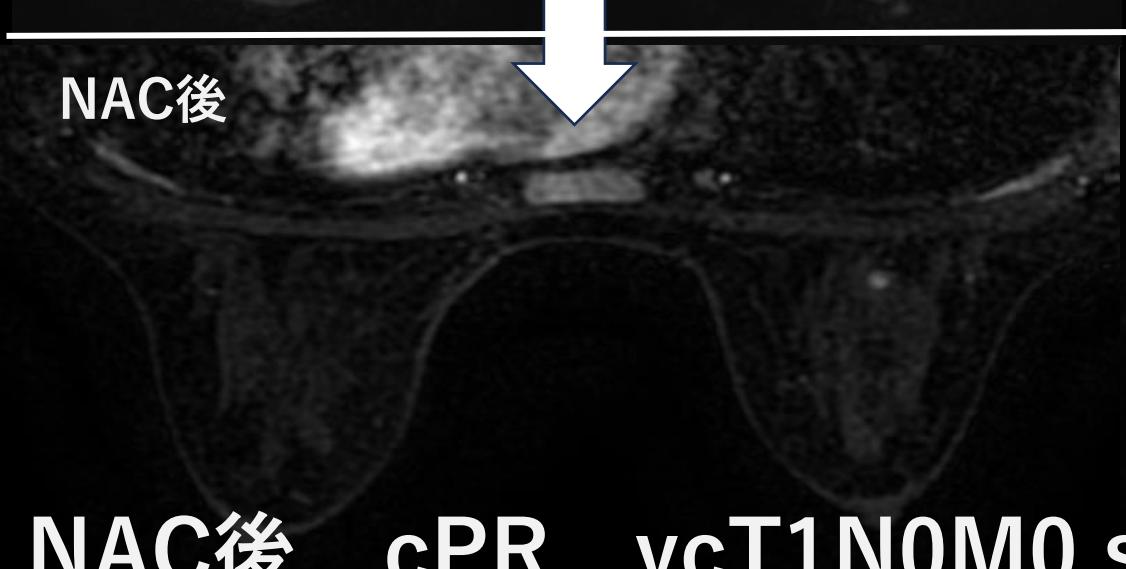
希望なし

【経過】 dose dense EC4コース ⇒ dose dense PTX4コース

NAC前

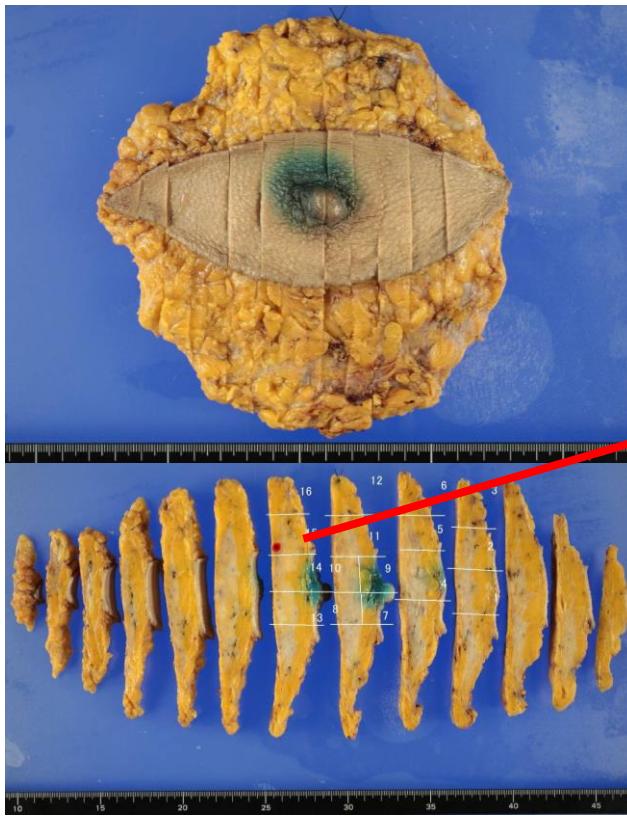


NAC後



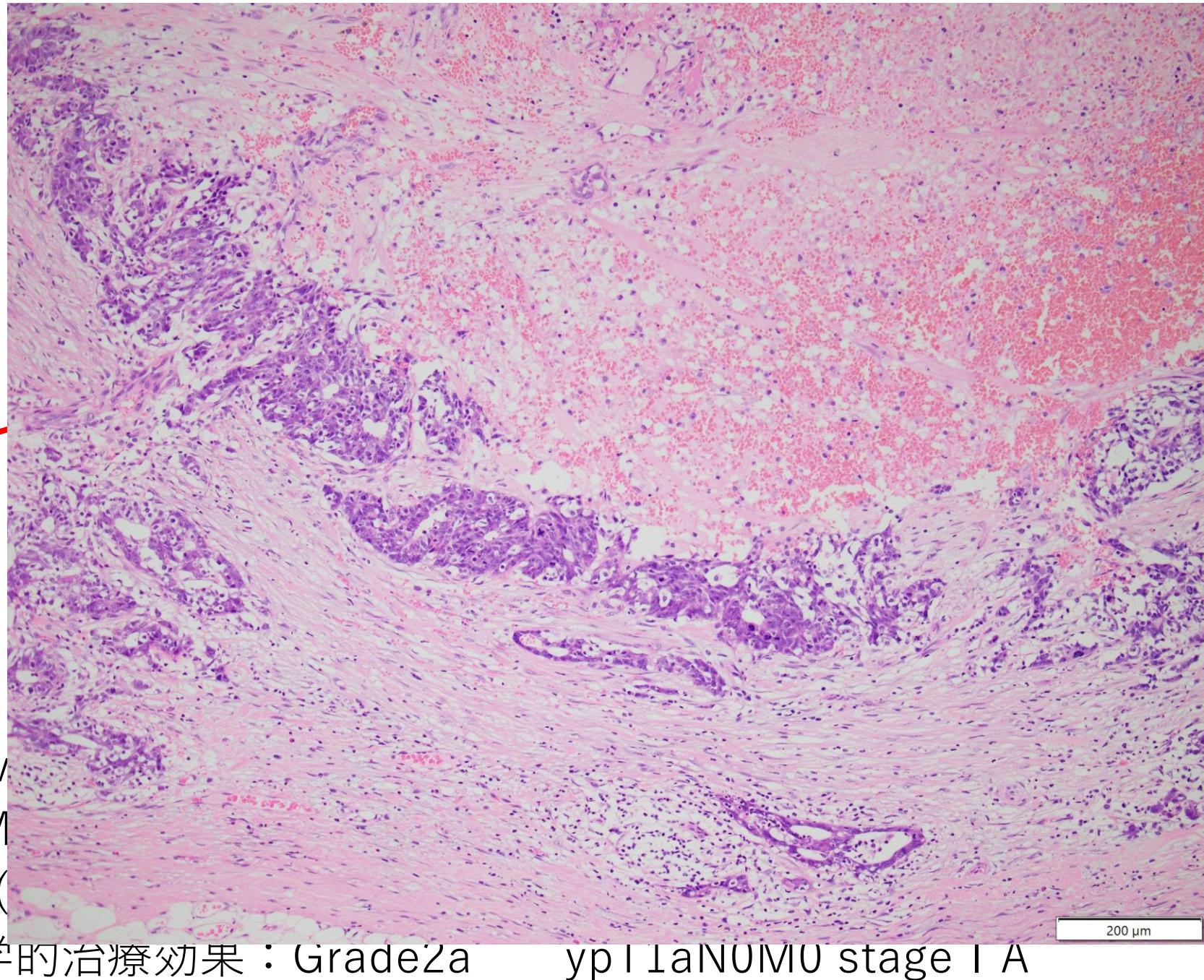
NAC後 cPR ycT1N0M0 stage I

【手術】 Bt +



ypT1a(浸潤徑4mm), Inv
f, ly0, v0, NG:3(NG:3, M
ER:3a(J-score), PgR:0 (

ypN0(SN:0/3) 細胞學的治療効果：Grade2a



Question

術後の治療方針は？

- ・薬物療法？
- ・放射線療法？
- ・ホルモン療法？

【術後治療】 S1, TAM+LH-RHa

腋窩・領域リンパ節のマネージメント

腋窩治療もDe-escalationの時代

1970-1980年代

腋窩リンパ節郭清
(ALND)



1990年代

センチネルリンパ節生検
(SLNB)

NSABP B-32
Milan trial

2000年代

SLNB陽性に対する
ALND省略

ACOSOGZ0011
AMAROS
IBCSG23-01
OTOASOR
SINODAR-ONE
SENOMAC

2010年代

NAC後のSLNB

ACOSOGZ1071
SENTINA
SN FNAC



2020年代

SLNBの省略

SOUND



腋窩のde-escalation

腋窩治療による最も大きな弊害 ⇒

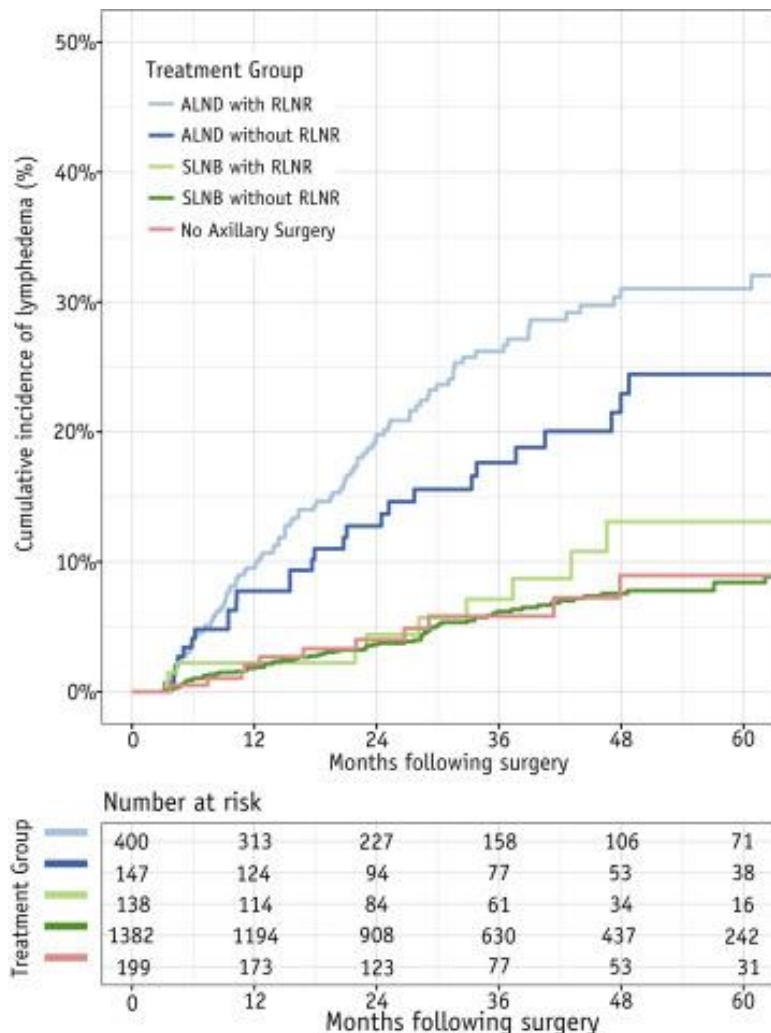
リンパ浮腫

リンパ浮腫のリスク因子

- 腋窩リンパ節郭清
- 術後放射線治療
- 肥満
- 感染
- タキサン系薬剤



腋窩治療とリンパ浮腫



RNI : Regional Nodal Irradiation 領域リンパ節照射

ALND+RNI

ALND

SLNB+RNI

SLNB

| | 2y | 5y |
|----------|-------|-------|
| ALND+RNI | 19.0% | 31.2% |
| ALND | 12.7% | 24.6% |
| SLNB+RNI | 4.3% | 12.2% |
| SLNB | 3.7% | 8.3% |

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Jan 1;103(1):62-70.

第32回日本乳癌学会学術総会教育セミナー
佐貫直子先生ご講演スライドより(一部改変)

腋窩・領域リンパ節のマネージメント

- cN0の診断
- 術前化学療法を行う場合の腋窩・領域リンパ節のマネージメント

Clinical N0とは？

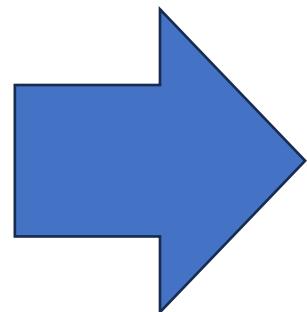
腋窩リンパ節転移の診断

- 触診
- 画像検査
 - 超音波検査

MRI

CT

FDG-PET/CT



疑わしければ

超音波ガイド下に腋窩リンパ節の細胞診

治療前のリンパ節転移評価には
もちろん限界あり

ステートメント

●遠隔転移の徴候がないI-II期の乳癌術前のCT, PET-CTによる全身検索を行う意義は低い。ただし、術前化学療法(NAC)の対象となる症例や、乳癌サブタイプや腫瘍グレード、患者背景によっては、CT, PET-CTによる全身検索を考慮する必要がある。

BQ2 Stage I - II 乳癌の術前に
CT, PET, PET-CTによる全身検索を行うか？

腋窩リンパ節転移の診断

- 触診

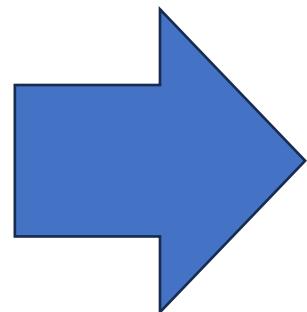
- 画像検査

超音波検査

MRI

CT

FDG-PET/CT



疑わしければ

超音波ガイド下に腋窩リンパ節の細胞診

治療前のリンパ節転移評価には
もちろん限界あり

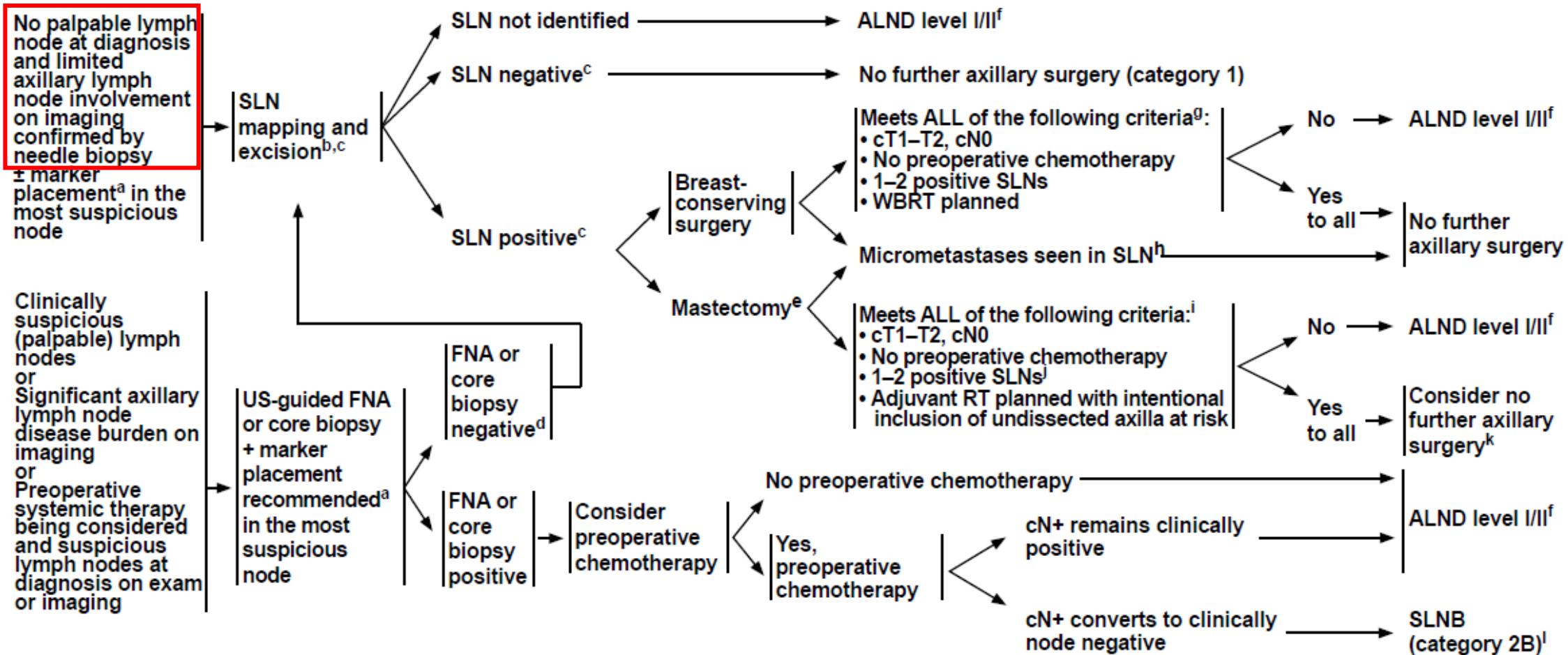
ステートメント

●遠隔転移の徴候がないI-II期の乳癌術前のCT, PET-CTによる全身検索を行う意義は低い。ただし、術前化学療法(NAC)の対象となる症例や、乳癌サブタイプや腫瘍グレード、患者背景によっては、CT, PET-CTによる全身検索を考慮する必要がある。

BQ2 Stage I - II 乳癌の術前に
CT, PET, PET-CTによる全身検索を行うか?



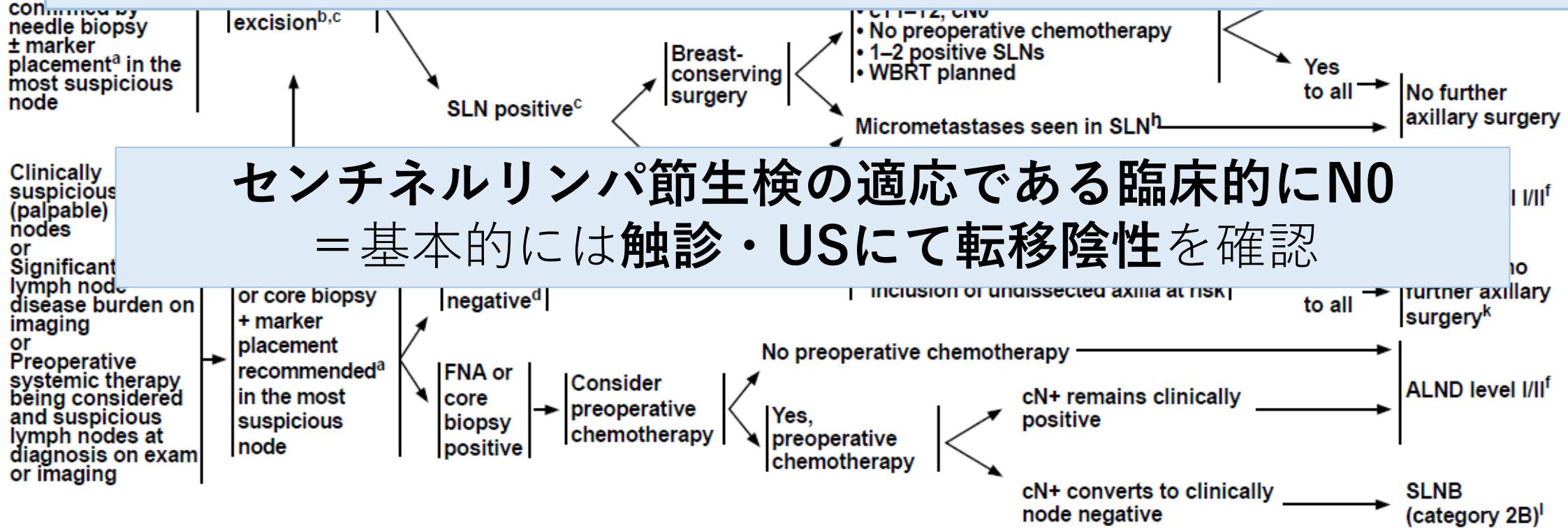
CONSIDERATIONS FOR SURGICAL AXILLARY STAGING



The Panel has reiterated that routine systemic imaging is not indicated for patients with early-stage breast cancer in the absence of signs/symptoms of metastatic disease.

NCCNガイドラインでも

“転移徵候や症状のない早期乳癌患者に全身検査は必要なし”



WORKUP PRIOR TO PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

CLINICAL STAGE

ADDITIONAL WORKUP^a

術前化学療法を行う前の事前検査

c \geq T2^{WW} or cN+ and M0
or
cT1c, cN0 HER2-positive
disease
or
cT1c, cN0 TNBC
(For preoperative
systemic therapy criteria,
see [BINV-M 1](#))

- Axillary assessment with exam
 - Consider ultrasound
 - Percutaneous biopsy of suspicious nodes^{UU}
- CBC
- Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase

Additional tests to consider as clinically indicated

- Chest diagnostic CT ± contrast
- Abdomen ± pelvis diagnostic CT with contrast or MRI with contrast
- Bone scan or sodium fluoride PET/CT (category 2B)
- FDG-PET/CT^{WW}
- Breast MRI^b (optional), with special consideration for mammographically occult tumors, if not previously done

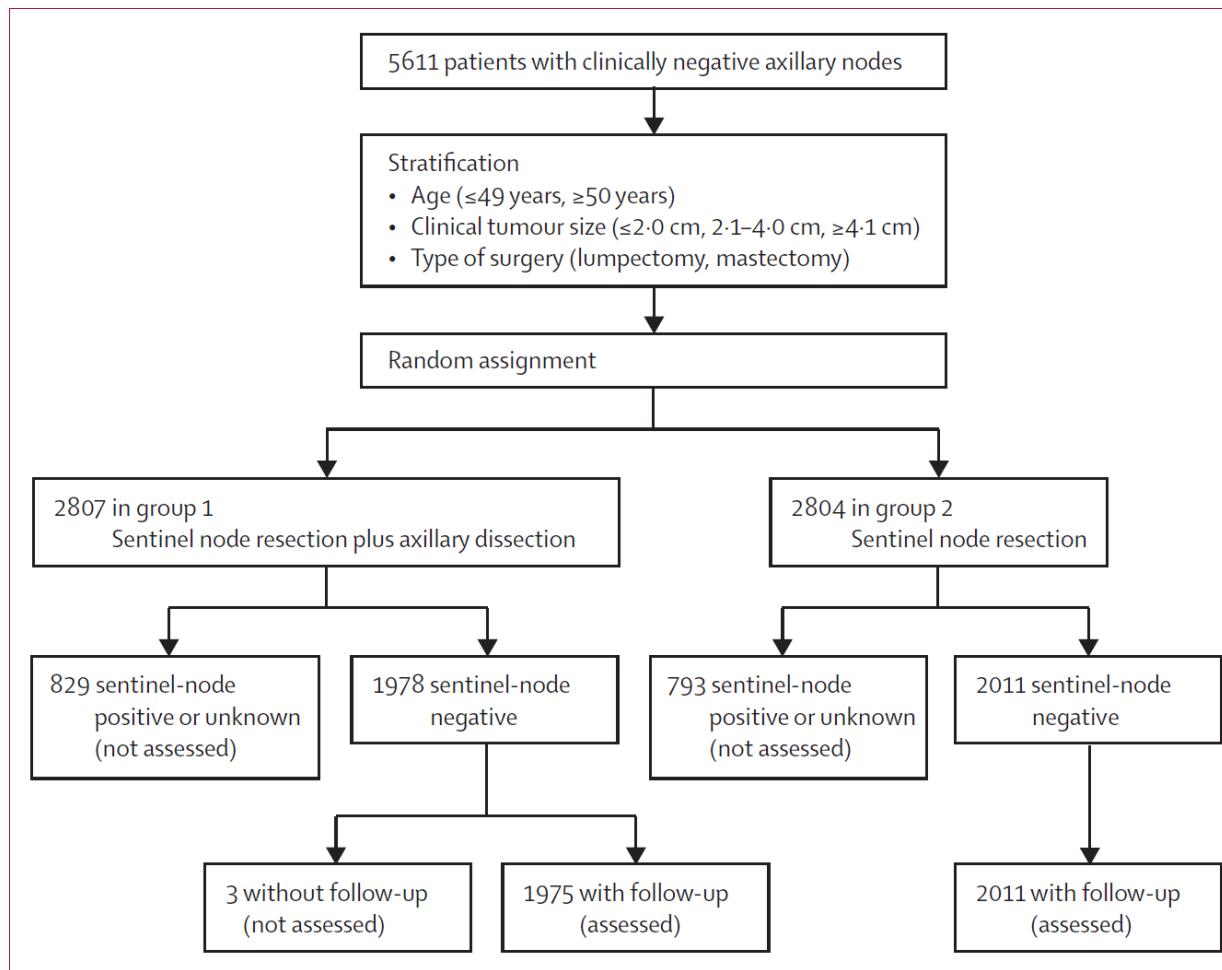
For operable breast
cancers: see [Breast and
Axillary Evaluation Prior
to Preoperative Systemic
Therapy \(BINV-13\)](#)

For inoperable
breast cancers: see
[Preoperative Systemic
Therapy \(BINV-15\)](#)

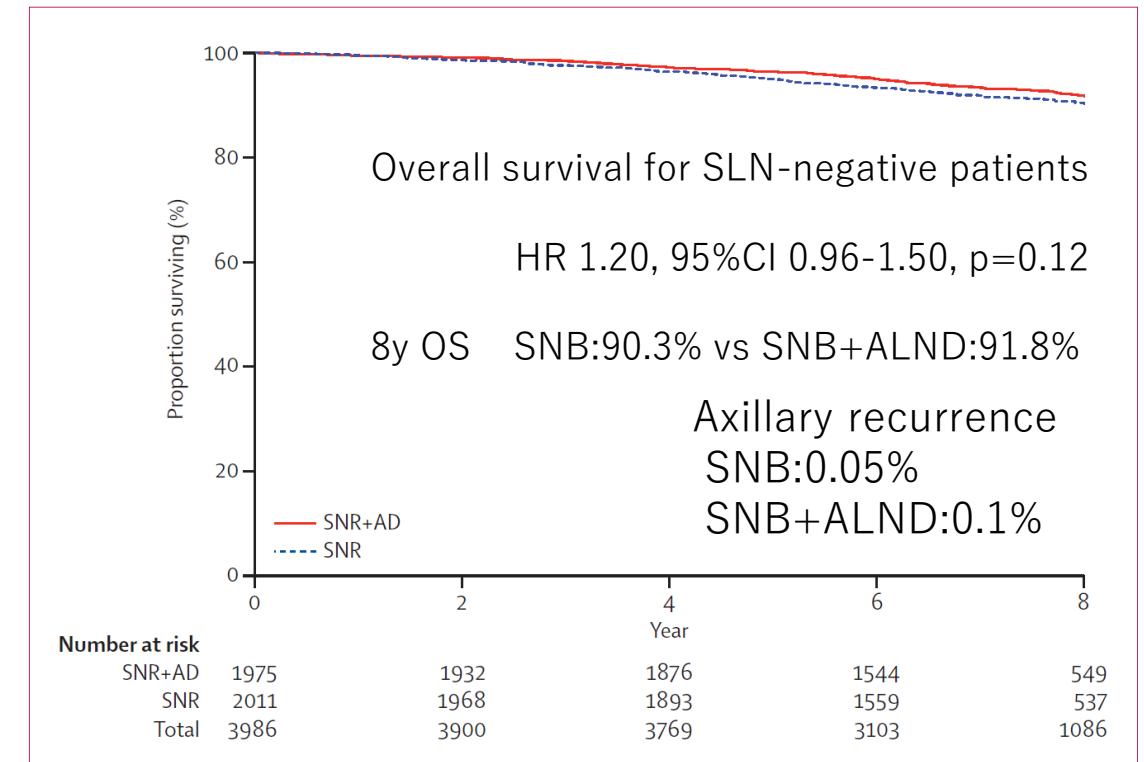
術前化学療法を行う場合でも、PET/CTなどはオプションで
必須ではない

Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial

David N Krag, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown, Seth P Harlow, Joseph P Costantino, Takamaru Ashikaga, Donald L Weaver, Eleftherios P Mamounas, Lynne M Jalovec, Thomas G Frazier, R Dirk Noyes, André Robidoux, Hugh M C Scarth, Norman Wolmark



| Clinical tumour size (cm)†‡ | SNB+ALND | SNB |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| ≤2.0 | 1655 (83.7%) | 1689 (84.0%) |
| 2.1-4.0 | 291 (14.7%) | 294 (14.6%) |
| ≥4.1 | 32 (1.6%) | 28 (1.4%) |
| | | 60 (1.5%) |



画像によるリンパ節転移の感度・特異度

皮質の肥厚
リンパ門の脂肪織の消失
リンパ門以外の異常血流 など

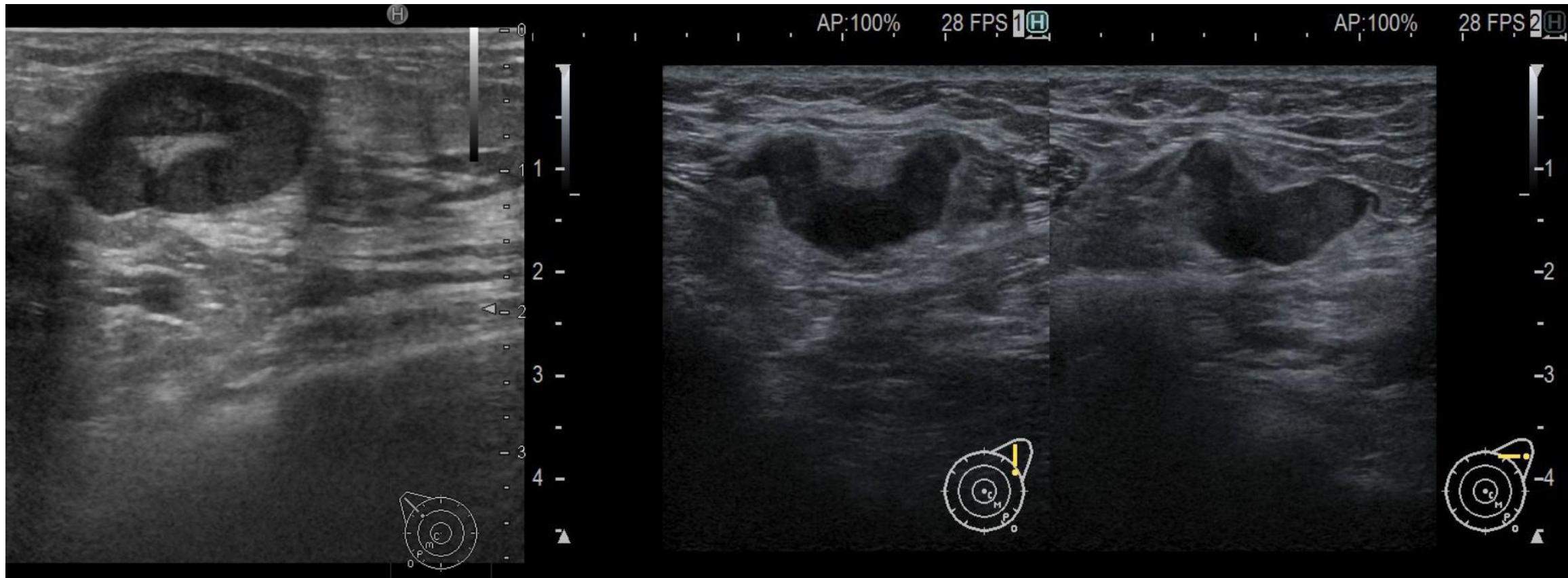
CT同様+
拡散係数 など

大きさ
形態や左右差 など

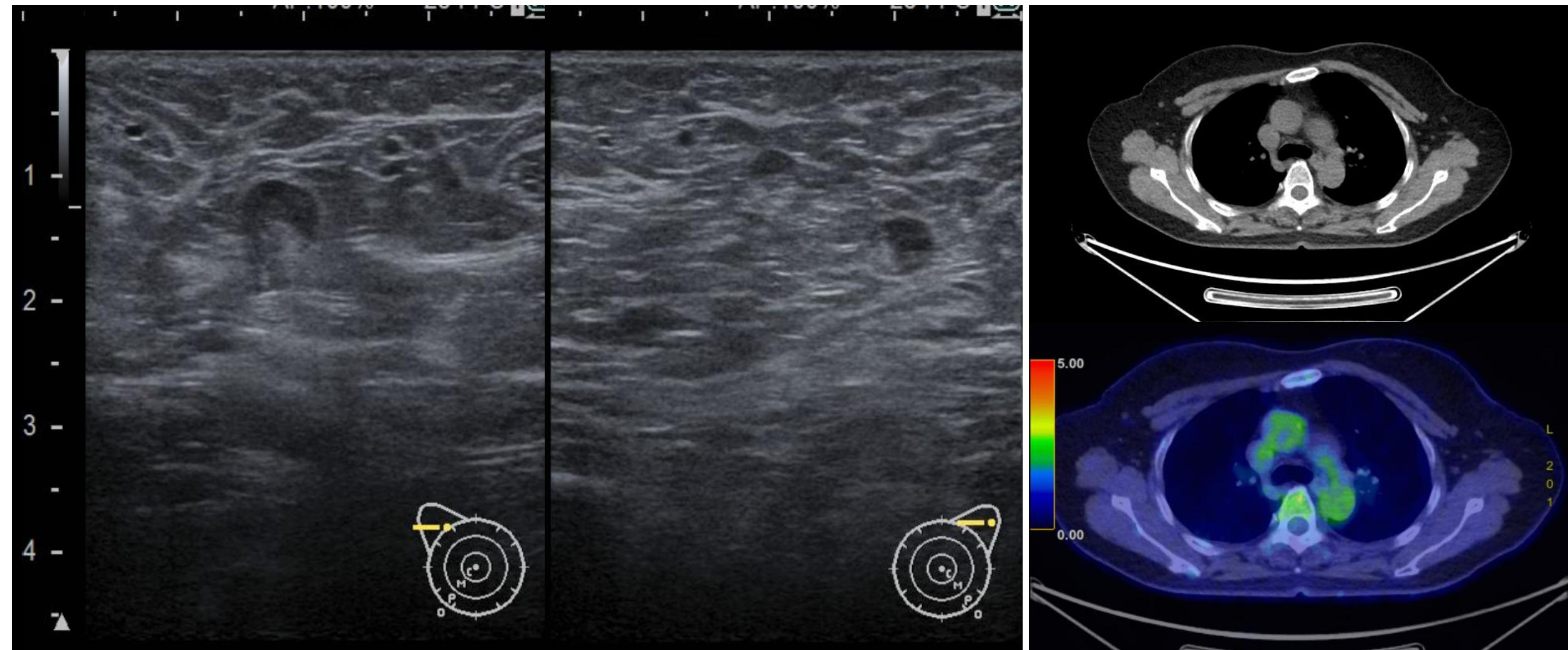
CT+FDG集積

| | US | MRI | CT | FDG-PET/CT |
|----------------|--------|----------------|--------|----------------|
| 感度 (統合感度) | 49-87% | 40-100% 82% | 60-80% | 20-89% 64% |
| 特異度 (統合特異度) | 56-97% | 44-100% 93% | 76-97% | 77-100% 93% |

皮質の肥厚や リンパ門の脂肪織の消失



PET/CTで陰性 USでは皮質の一部突出



センチネルリンパ節生検における clinical N0とは？

感度より特異度重視：偽陽性による無用な郭清を避ける

実臨床では”多少疑わしくてもセンチネルで確認”としている

術前化学療法を行う場合の 腋窩・領域リンパ節のマネージメント

乳癌診療ガイドライン2022年版

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？

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？

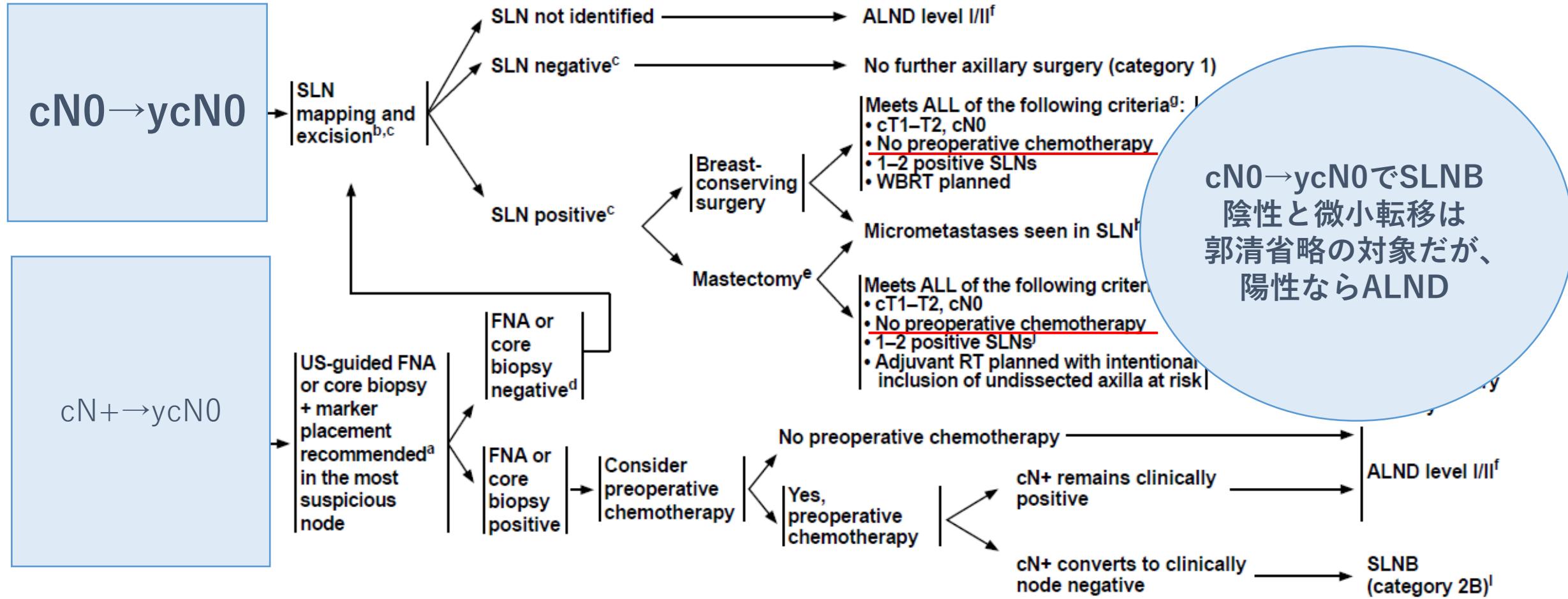
推奨

- 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)



CONSIDERATIONS FOR SURGICAL AXILLARY STAGING



乳癌診療ガイドライン2022年版

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？

CQ2b 臨床的腋窩リンパ節転移陽性乳癌が術前化学療法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。

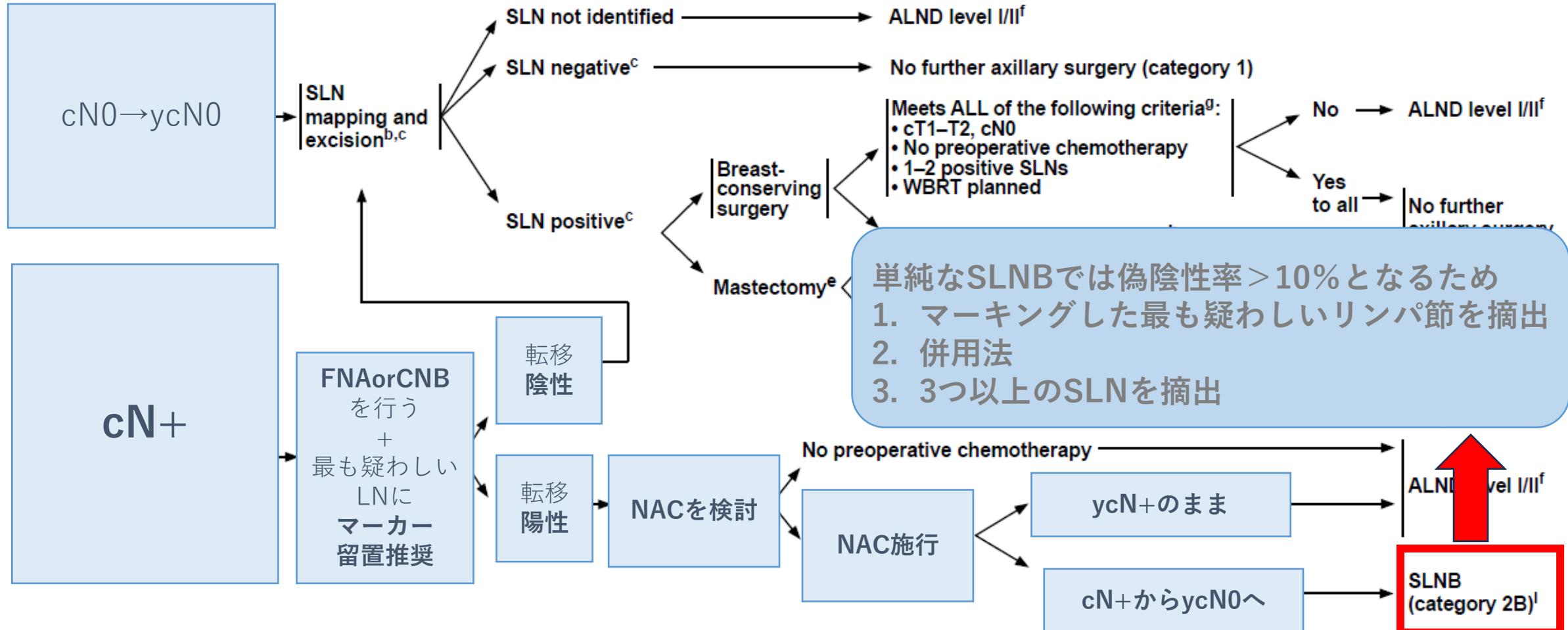
推奨の強さ：3，エビデンスの強さ：弱，合意率：100% (42/42)

- 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
Tailored axillary surgery

CONSIDERATIONS FOR SURGICAL AXILLARY STAGING



Tailored Axillary Surgery

偽陰性を限りなく少なくすることを目的に、
TAD(Targeted axillary dissection), **SLNB**, **sampling**など複合的に行い、
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



確立された方法は未だない

TAD(Targeted axillary dissection)に用いられるデバイスも様々

UltraCor Twirl ブレストマーカー(メディコン)

【使用目的または効果】

乳房の軟部組織および腋窩リンパ節に植え込み、生検部位を特定するために用いる組織マーク
* 算定負荷で費用は持ち出し



← 3.86mm →

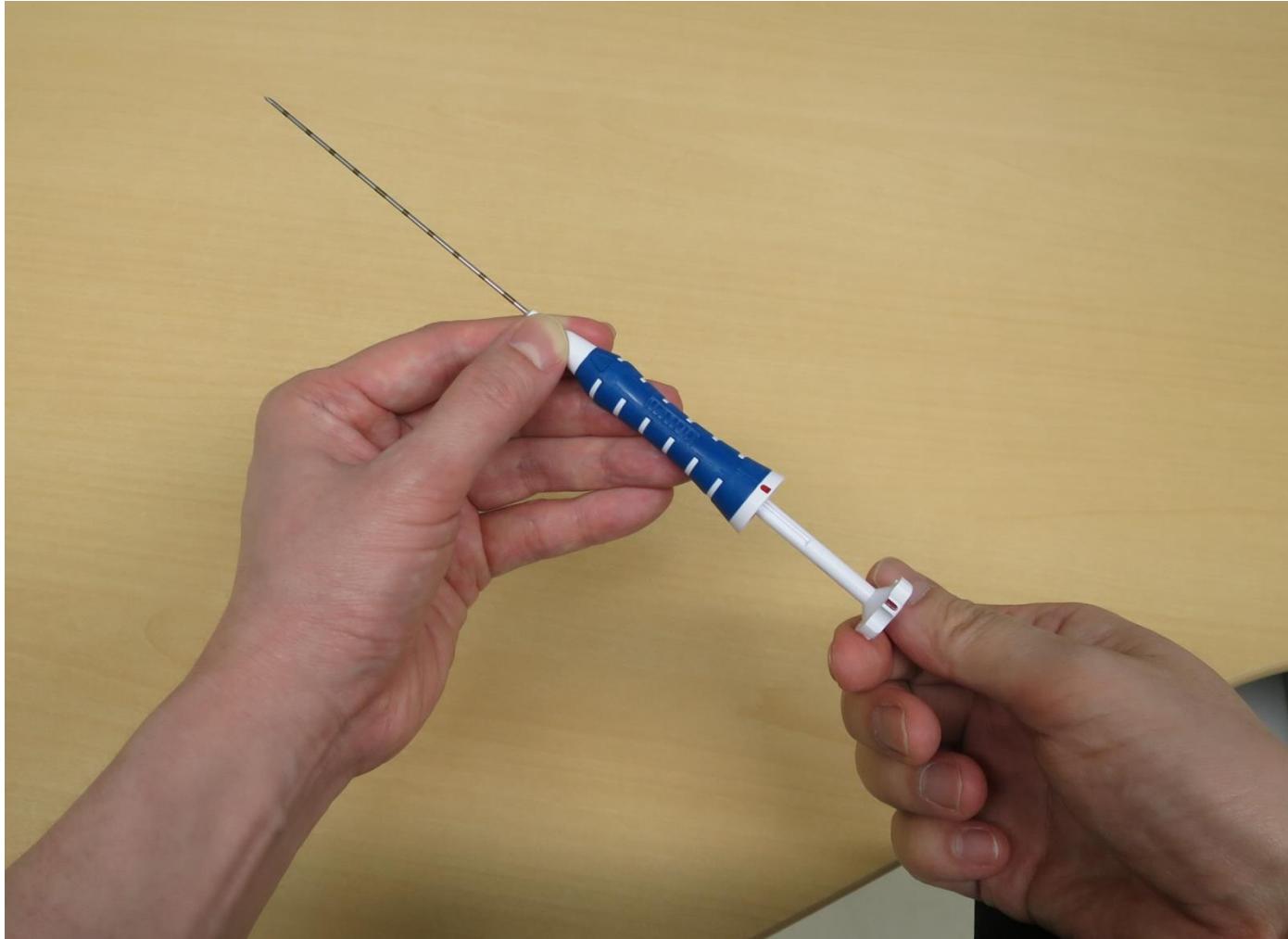
大きい！見えやすい！ずれにくい！

リング状の形態
ニチノール性マーク
(ニッケル・チタン合金)

しっかりした形状記憶



UltraCor Twirl ブレストマーカー(メディコン)



HITACHI

BSA: 1.72m²

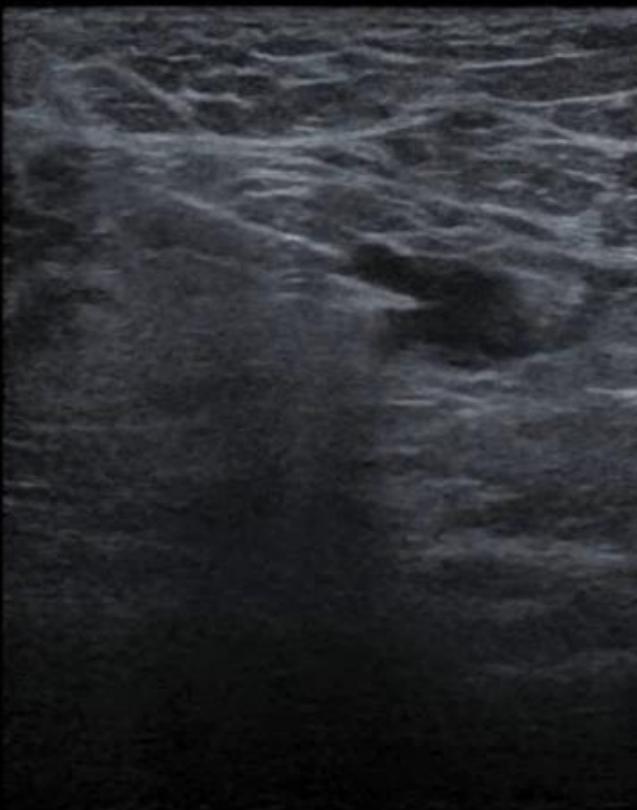
'24/07/25

16:38:30

MI 1.40 TIS<0.4 AP:100%

(H)

28 FPS 2



18MHz
HdT-10.0R R:5.00 BG:55 BD:77

Breast 18MHz

術前化学療法を行う場合の
腋窩・領域リンパ節のマネージメント

術前化学療法後、腋窩手術を行った後は・・

乳癌診療ガイドライン2022年版

FRQ1 術前化学療法後が奏功した場合でも乳房全切除術後放射線療法(PMRT)は勧められるか？

ステートメント

●術前化学療法が奏効した場合の術後放射線療法の適応に関する十分なエビデンスはなく、原則として術前化学療法前の病期に従って行うことを検討する。

ガイドラインではPMRTのみについての項目となっているが、部分切除後+RNIについても同様



RT with Preoperative or Adjuvant Systemic Therapy

- In patients treated with preoperative systemic therapy, adjuvant RT is based on the maximal disease stage (ie, clinical stage, pathologic stage, tumor characteristics) at diagnosis (before preoperative systemic therapy) and pathology results after preoperative systemic therapy.

術前化学療法後のRTは、NAC前の最大Stageと手術時の病理結果に基づいて行うべき

これまでの腋窩のDe-escalationの変遷からは、

腋窩の縮小手術とRTはセット

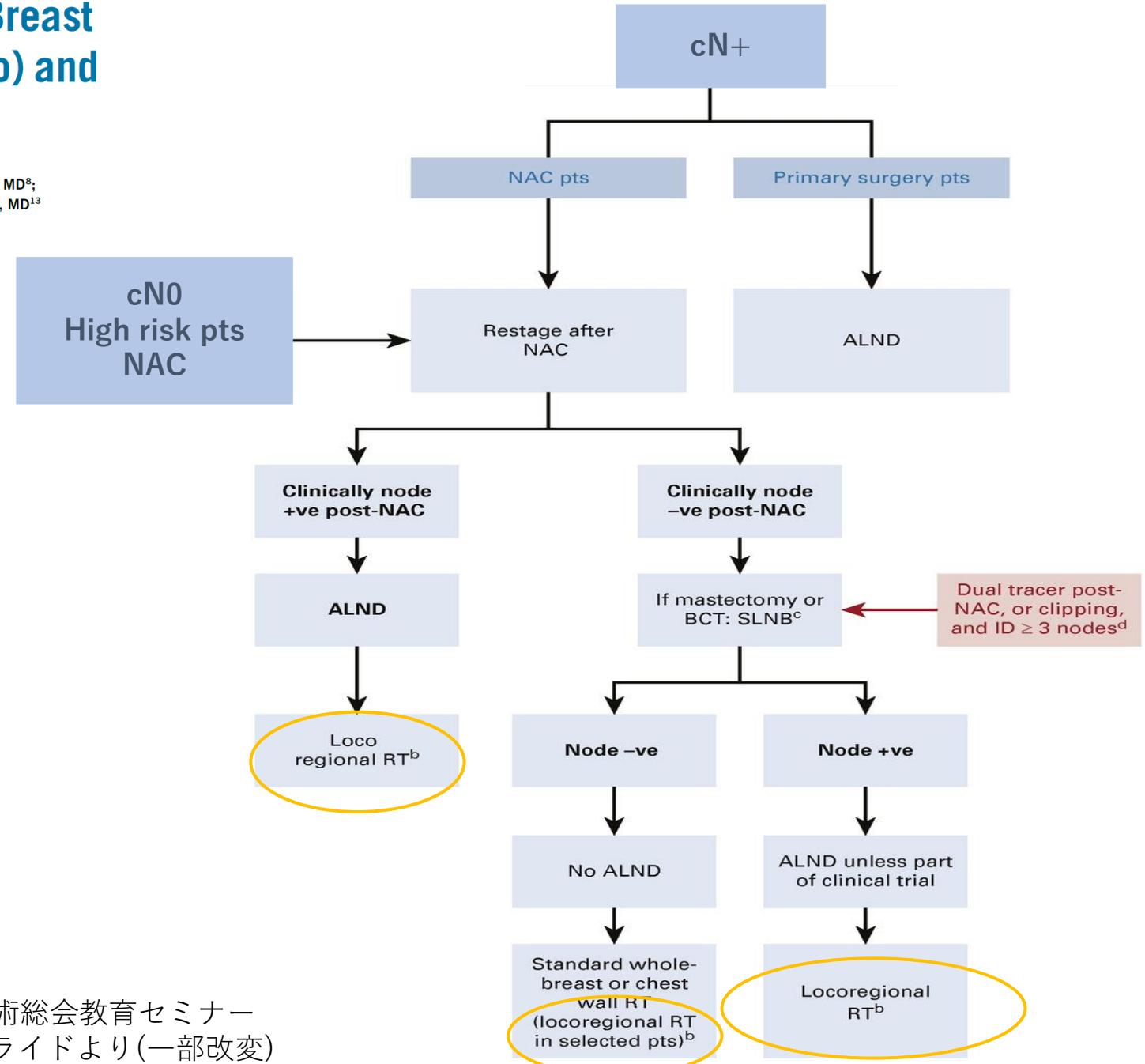
NAC前cN+であればリンパ節転移個数に関係なく
TAS症例はRT(RNIまで必要かは不明だが)が基本的に必要か？

Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline

Muriel Brackstone, MD, PhD¹; Fulvia G. Baldassarre, MSc²; Francisco E. Perera, MD¹; Tulin Cil, MD, MEd³; Mariana Chavez Mac Gregor, MD, MSc⁴; Ian S. Dayes, MD⁵; Jay Engel, MBBCh⁶; Janet K. Horton, MD⁷; Tari A. King, MD⁸; Anat Kornecki, MD⁹; Ralph George, MD¹⁰; Sandip K. SenGupta, MD¹¹; Patricia A. Spears, BS¹²; and Andrea F. Eisen, MD¹³

ASCO special art

意思決定はケースバイケース
長所と短所を検討して、
患者中心のアプローチで決定



第32回日本乳癌学会学術総会教育セミナー
佐貫直子先生ご講演スライドより(一部改変)

NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III Trial Evaluating Benefit of Adjuvant Regional Nodal Irradiation in Patients With Early Breast Cancer Converting to Axillary Lymph Node Negativity After Neoadjuvant Chemotherapy

CCO Independent Conference Coverage*

of the *2023 SABCS Annual Meeting, December 5-9, 2023*

*CCO is an independent medical education company that provides state-of-the-art medical information to healthcare professionals through conference coverage and other educational programs.

Provided by Clinical Care Options, LLC

Supported by educational grants from AstraZeneca; Daiichi Sankyo, Inc;
Gilead Sciences, Inc.; Lilly; Merck Sharp & Dohme LLC; and Seagen Inc.



NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Study Design

- Randomized, open-label phase III trial

Stratified by type of surgery (mastectomy vs lumpectomy), HR status (+/-), HER2 status (+/-), adjuvant chemotherapy (Y/N), and breast pCR status (Y/N)

Patients with clinical T1-3, N1, M0 breast cancer; axillary LN+ by FNA or core needle biopsy; completed ≥8 wk of neoadjuvant chemotherapy (+ anti-HER2 therapy if HER2+); ypN0 by SLNB (≥ 2 nodes excised), ALND, or both after neoadjuvant chemotherapy; mastectomy or lumpectomy (N = 1641)

対象 cT1-3 N1で
NAC後ypN0となった症例
腋窩手術はSLNB or ALND(±SLNB)

No regional nodal irradiation (n = 821)
Breast radiation if breast-conserving surgery
No chest wall radiation if mastectomy

Regional nodal irradiation (n = 820)
Breast radiation if breast-conserving surgery
Chest wall radiation if mastectomy

- Primary endpoint:** IBCRFI (time from randomization to invasive local, regional, or distant recurrence, or death from breast cancer) **浸潤癌のRFI**
- Secondary endpoints:** LRRFI (locoregional recurrence without distant recurrence within 2 mo), DRFI, DFS, OS, toxicity

NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Baseline Characteristics

| Characteristic | No RNI (n = 821) | RNI (n = 820) |
|-------------------------|------------------|---------------|
| Median age, yr (range) | 52 | 52 |
| Age, % | | |
| ▪ ≤49 yr | 40 | 41 |
| ▪ 50-59 yr | 32 | 33 |
| ▪ ≥60 yr | 28 | 26 |
| Race, % | | |
| ▪ White | 69 | 69 |
| ▪ Black | 17 | 18 |
| ▪ Asian | 8 | 6 |
| ▪ Unknown/other | 6 | 6 |
| Ethnicity, % | | |
| ▪ Not Hispanic/Latino/a | 83 | 82 |
| ▪ Hispanic/Latino/a | 14 | 14 |
| ▪ Other | 3 | 3 |
| Clinical tumor size, % | | |
| ▪ T1 | 21 | 21 |
| ▪ T2 | 59 | 61 |
| ▪ T3 | 20 | 18 |

| Characteristic, % | No RNI (n = 821) | RNI (n = 820) |
|-------------------------|------------------|---------------|
| Tumor subtype | | |
| ▪ TNBC | 21 | 23 |
| ▪ ER+ and/or PgR+/HER2- | 22 | 20 |
| ▪ ER- and PgR-/HER2+ | 25 | 24 |
| ▪ ER+ and/or PgR+/HER2+ | 31 | 33 |
| Breast surgery | | |
| ▪ Lumpectomy | 58 | 58 |
| ▪ Mastectomy | 42 | 42 |
| Axillary surgery | | |
| ▪ SLNB | 55 | 56 |
| ▪ ALND (± SLNB) | 45 | 44 |
| pCR in breast | | |
| ▪ No | 22 | 21 |
| ▪ Yes | 78 | 79 |
| Adjuvant chemotherapy | | |
| ▪ No | 100 | 99 |
| ▪ Yes | <1 | 1 |

NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Efficacy

| Parameter | No RNI (n = 784) | RNI (n = 772) | HR (95% CI) | P Value |
|------------------------------|------------------|---------------|------------------|---------|
| ICRIFI events, n | 59 | 50 | 0.88 (0.60-1.29) | .51 |
| ▪ 5-yr estimate of ICRIFI, % | 91.8 | 92.7 | | |
| Isolated LRRFI events, % | 11* | 4† | 0.37 (0.12-1.16) | .088 |
| ▪ 5-yr estimate of LRRFI, % | 98.4 | 99.3 | | |
| DRFI events, n | 48 | 46 | 1.00 (0.67-1.51) | .99 |
| ▪ 5-yr estimate of DRFI, % | 93.4 | 93.4 | 全て局所 | |
| DFS events, n | 83 | 85 | 1.06 (0.79-1.44) | .69 |
| ▪ 5-yr estimate of DFS, % | 88.5 | 88.3 | | |
| | (n = 802) | (n = 800) | HR (95% CI) | P Value |
| OS events, n | 45 | 49 | 1.12 (0.75-1.68) | .59 |
| ▪ 5-yr estimate of OS, % | 94.0 | 93.6 | | |

*2 local, 8 regional, and 1 locoregional. †All local.

- No significant difference in ICRIFI between arms for all stratification subgroups or exploratory age, race, and axillary surgery subgroups
- Significant interaction between treatment arm and tumor subtype based on small number of events and patients ($P = .037$)

術前化学療法を行う場合の 腋窩・領域リンパ節のマネージメント

新規薬剤登場によりNACの奏効率も上がり、予後も改善
局所制御の意義はより低くなっている

↓

腋窩のDe-escalationは今後も発展

Shared decision makingが重要

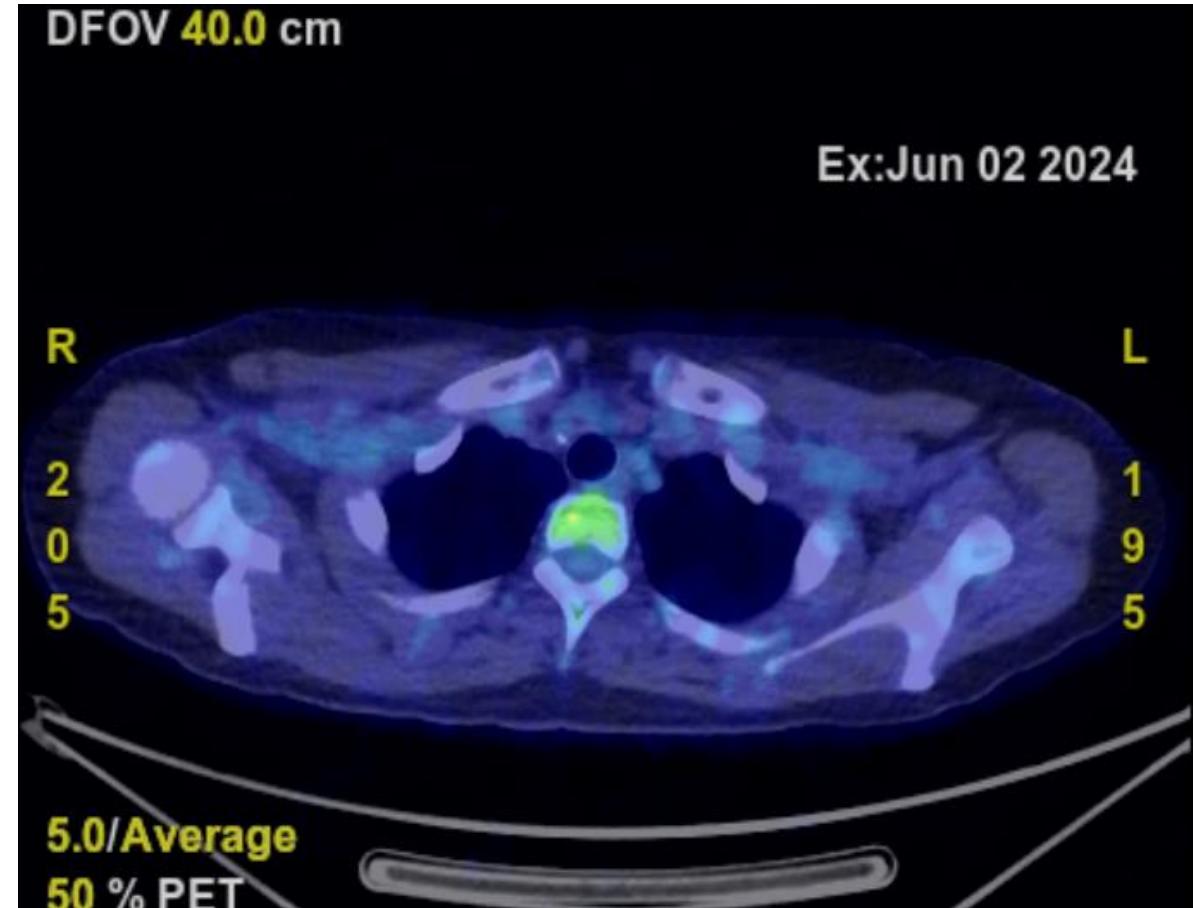
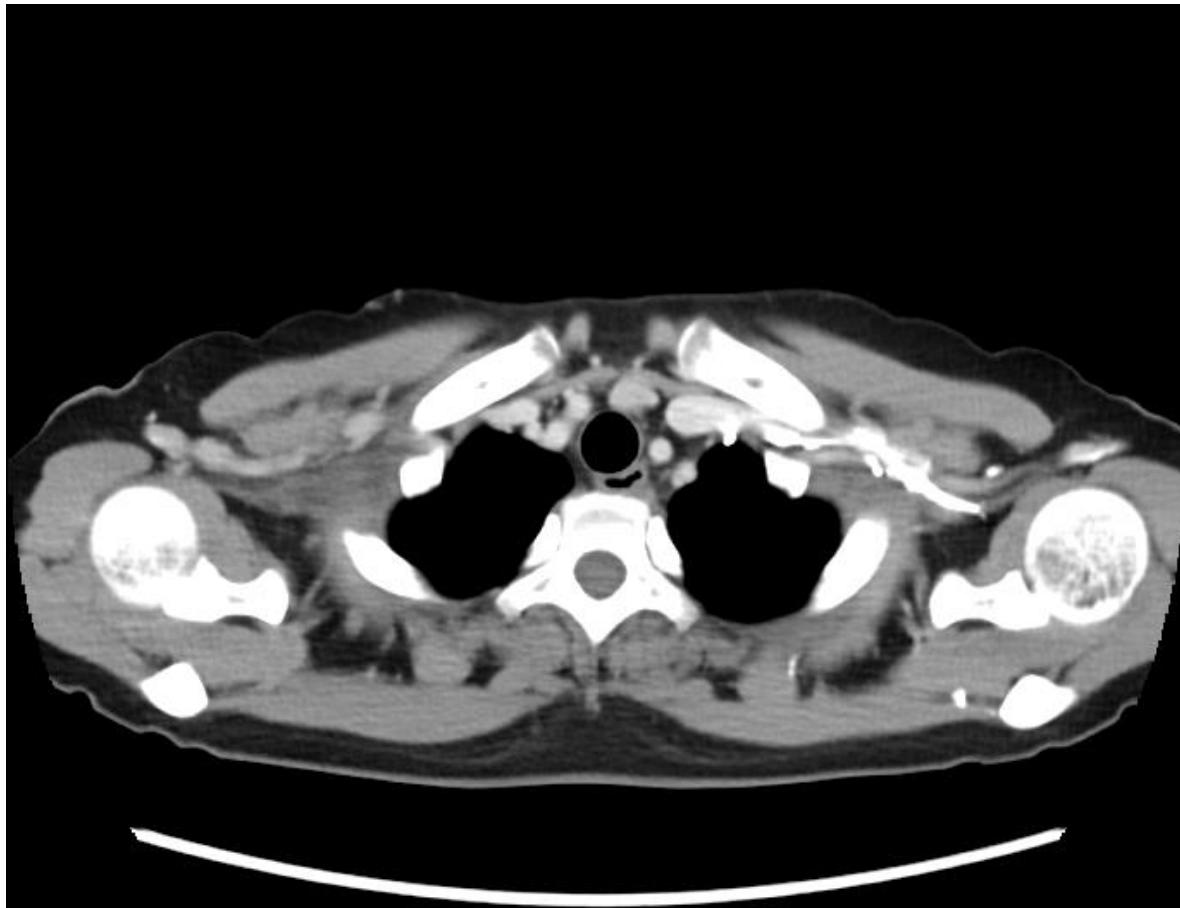
症例

S1 ⇒ 内服6か月 有害事象(流涙にて中止)

術後1年 TAM+LH-Rha中 脇窩リンパ節再発



PETで腋窩リンパ節以外の遠隔転移は指摘できず



乳癌診療ガイドライン2022年版

BQ 4 初回腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節再発に対する
外科的切除は勧められるか？

ステートメント

●初回腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節再発では外科的切除を行う。

腋窩リンパ節再発に関しては、初回の腋窩リンパ節郭清が不十分であった可能性があり、根治を目指せる症例が一部に存在し、再郭清による生存率向上の恩恵を受ける可能性を重要視して、外科的切除を行うことを勧める。

センチネルリンパ節生検後の腋窩リンパ節再発は1%未満
センチネルリンパ節生検の腋窩再発は郭清が基本 + 術後RTも考慮

Favorable Outcome of Secondary Axillary Dissection in Breast Cancer Patients with Axillary Nodal Relapse

Shih-Che Shen, MD¹, Chien-Hung Liao, MD¹, Yung-Feng Lo, MD¹, Hsiu-Pei Tsai, MD¹, Wen-Lin Kuo, MD¹, Chi-Chang Yu, MD¹, Tzu-Chieh Chao, MD¹, Miin-Fu Chen, MD¹, Hsien-Kun Chang, MD², Yung-Chang Lin, MD², Wen-Chi Shen, MD², Shir-Hwa Ueng, MD³, Li-Yu Lee, MD³, Swei Hsueh, MD³, Yi-Ting Huang, MD⁴, and Shin-Cheh Chen, MD¹

乳癌術後4473例 観察期間70.2ヵ月
35例(0.8%)の腋窩リンパ節再発症例の検討

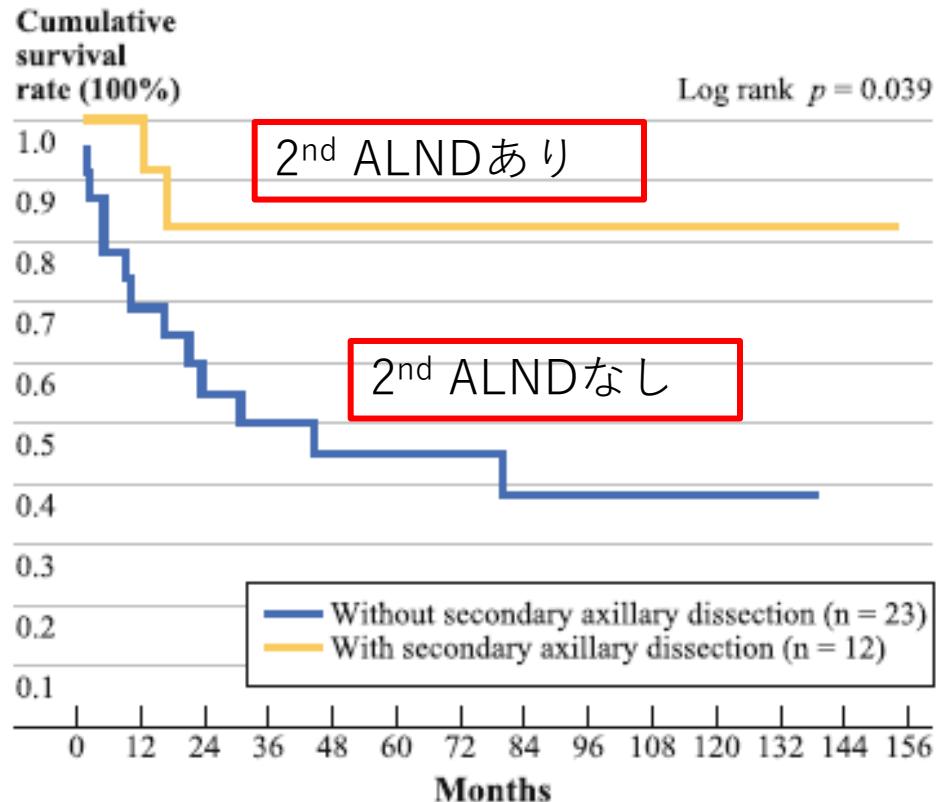


FIG. 1 Breast-cancer-specific survival of patients with axillary recurrence, with or without secondary axillary dissection

選択バイアスはあるが、
切除による根治を目指せる症例が一部には存在しているはず！

乳癌診療ガイドライン2022年版

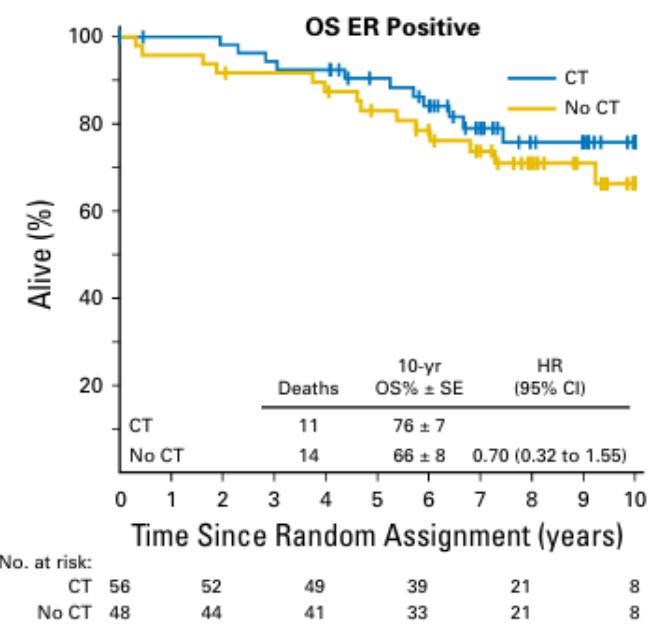
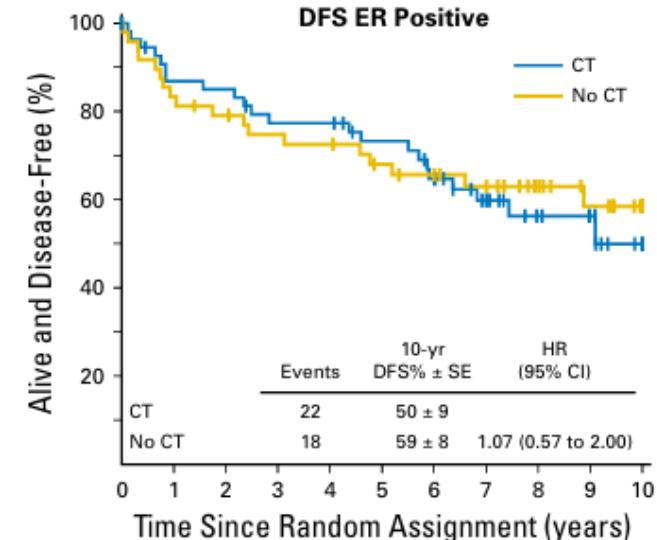
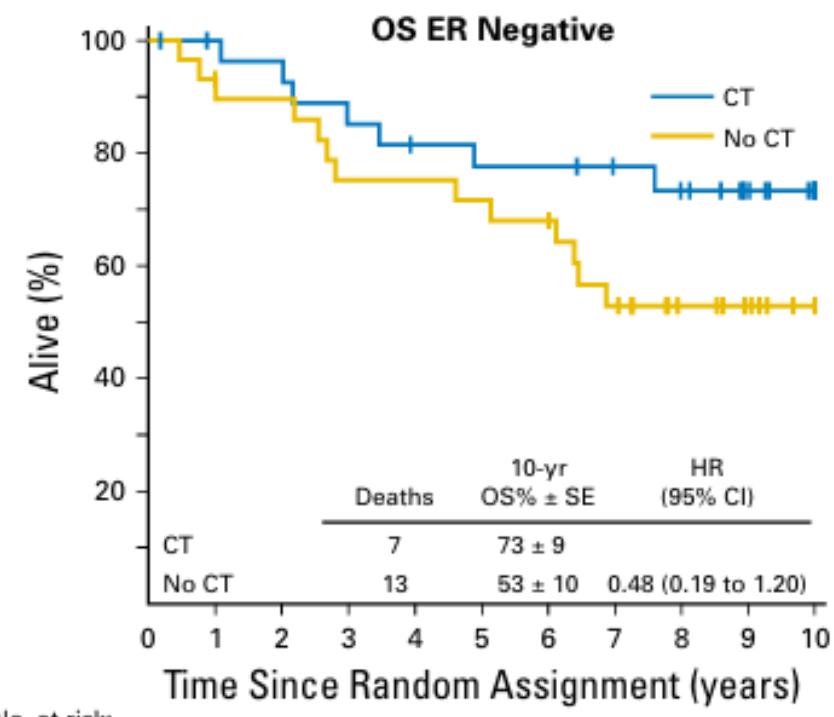
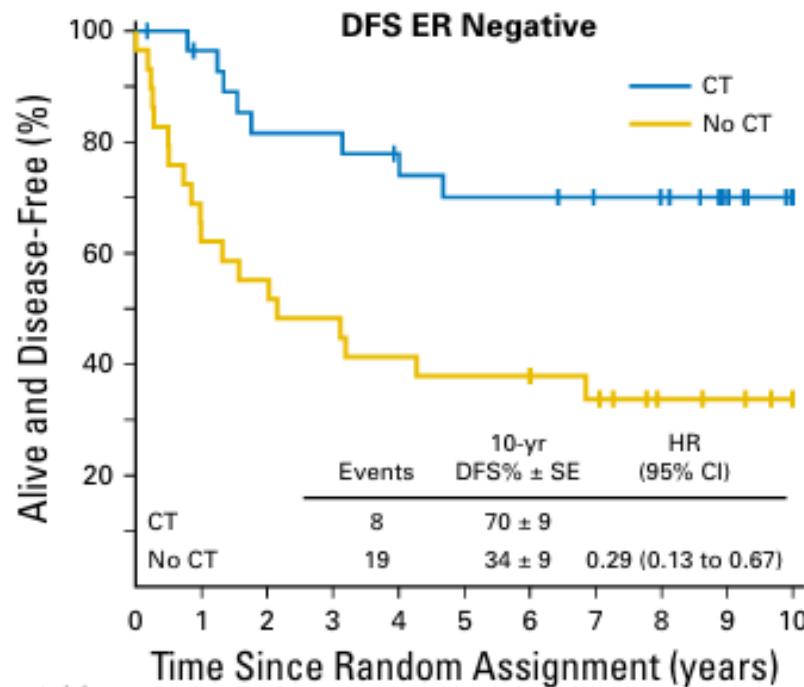
FRQ18 局所・領域再発切除後に薬物療法は勧められるか？

ステートメント

- 局所・領域再発切除術後には、術後の薬物療法のエビデンスを参考に、治療歴等を踏まえて、内分泌療法や化学療法を考慮する。

Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial

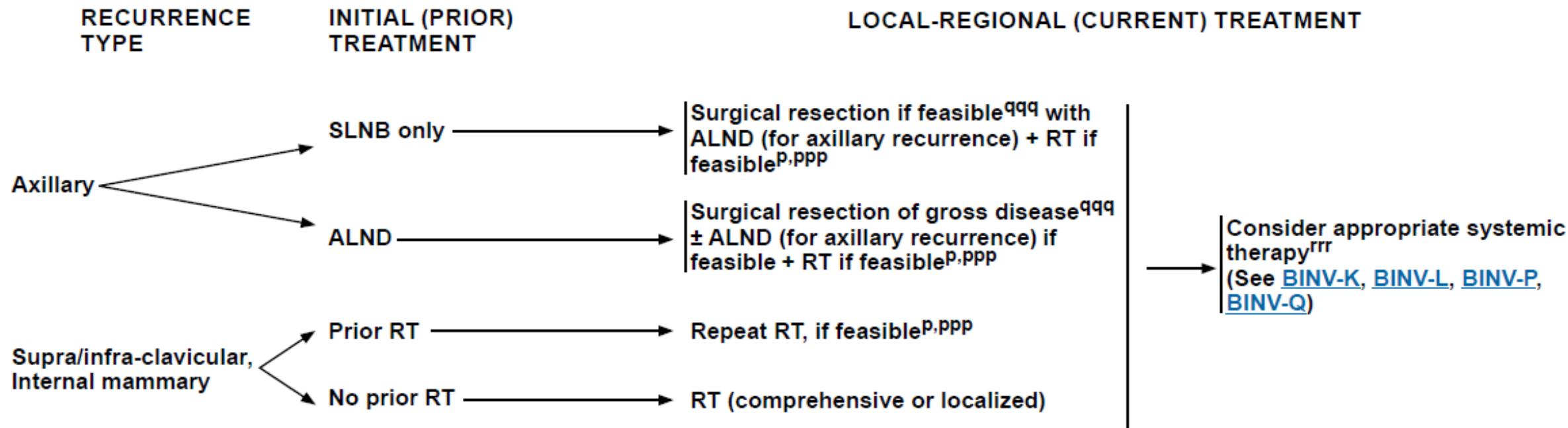
Irene L. Wapnir, Karen N. Price, Stewart J. Anderson, André Robidoux, Miguel Martín, Johan W.R. Nortier, Alexander H.G. Paterson, Mothaffar F. Rimawi, István Láng, José Manuel Baena-Cañada, Beat Thürlimann, Eleftherios P. Mamounas, Charles E. Geyer Jr, Shari Gelber, Alan S. Coates, Richard D. Gelber, Priya Rastogi, Meredith M. Regan, Norman Wolmark, and Stefan Aebi, on behalf of the International Breast Cancer Study Group, NRG Oncology, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, BOOG Dutch Breast Cancer Trialists' Group, and Breast International Group





TREATMENT OF REGIONAL ± LOCAL RECURRENCE^{mmm}

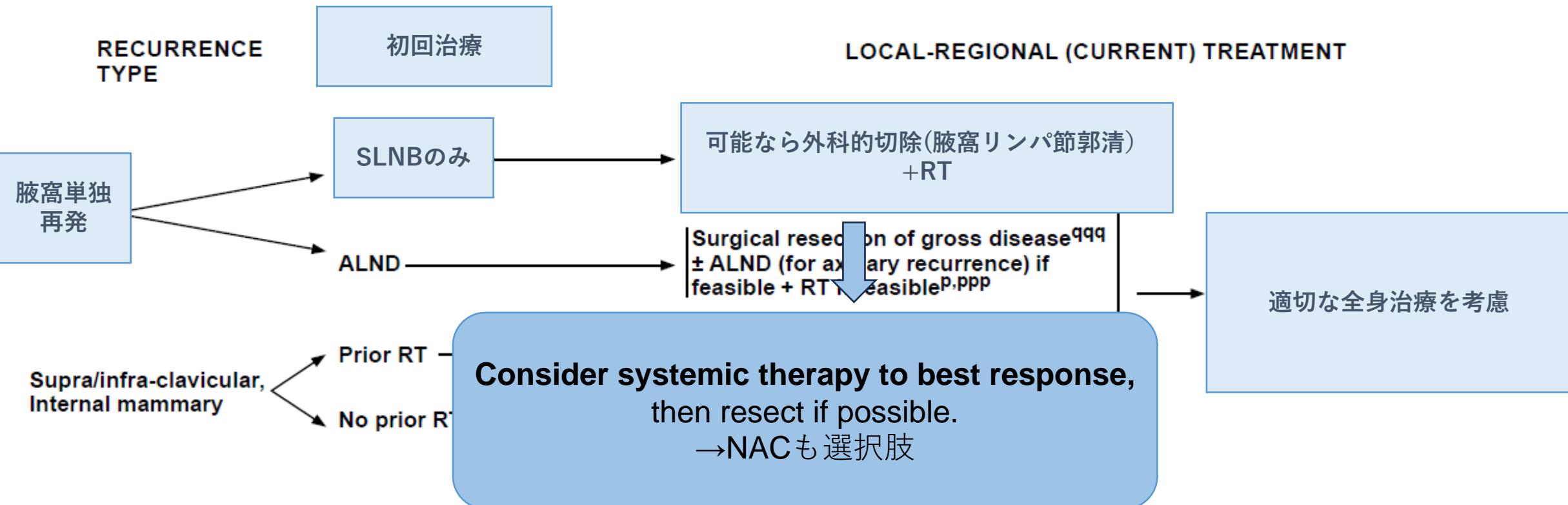
(For LOCAL ONLY RECURRENCE see [BINV-19](#))

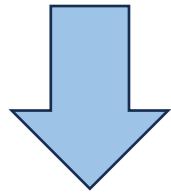
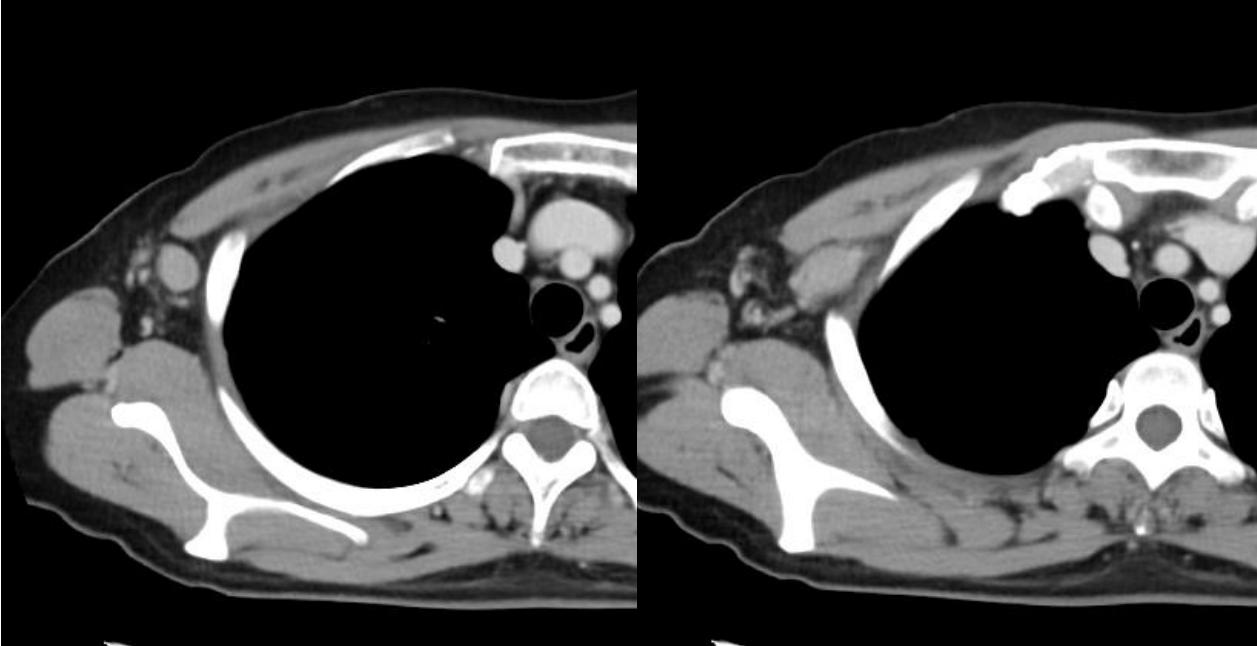




TREATMENT OF REGIONAL ± LOCAL RECURRENCE^{mmm}

(For LOCAL ONLY RECURRENCE see [BINV-19](#))





Level II - IIIの方のリンパ節は
取れないこともないが、、、
Biomarkerを確認して、
ER陰性なら治療効果が
確認できるので
先に化学療法を行おう！

【腋窩リンパ節CNB】

Metastatic carcinoma, NG3(NA2, MC3), ER:0, PgR:0, HER2:0, Ki-67>50%
Triple negative type

- NACの奏効率上昇によってイベントも少なくなり、腋窩治療の低侵襲化への統計的には有意差なくなる
- 少数の残念な一例を減らすためにできること
⇒ 安全なDe-escalationのために、適応(cN0の診断)をより慎重に！