

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：田 雑 瑞穂

専攻分野：外科学（乳腺・内分泌外科）

指導教授：津川 浩一郎

主論文の題目：
臨床的腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対する術前化学療法
後腋窩リンパ節郭清省略の可能性

共著者：
津川 浩一郎

緒言

現在、術前に腋窩リンパ節転移陽性 cN(+) と診断された症例において、術前化学療法 (Neoadjuvant Chemotherapy: NAC) 後に臨床的に腋窩リンパ節転移消失 (Post Systemic Therapy Clinically Node Negative: ycN0) と判断される場合であっても腋窩リンパ節郭清 (Axillary Lymph Node Dissection: ALND) が行われている。しかし、術後に腋窩リンパ節転移消失 (Post Systemic Therapy Pathological Node Negative: ypN0) と診断される症例も少なからず存在するため、より侵襲の少ない腋窩マネジメントが求められている。近年、センチネルリンパ節生検 (Sentinel Lymph Node Biopsy: SLNB) で転移陽性であった場合でも、微少転移や 2 個以下の転移であれば ALND 省略の非劣性が示されている。今回我々は、安全に ALND 省略可能な症例を見つけるべく、その選択に必要な因子を

探索した。

方法・対象

当施設で、2013～2017年にcN(+)と診断され、NAC後にALNDを行った初発乳癌患者278例を対象とした。両側乳癌患者は除外した。対象症例の臨床情報は診療記録から抽出し、NAC終了後の画像診断における腋窩リンパ節転移消失の正診率を主要評価項目とした。術前臨床病期、ホルモン受容体(Estrogen Receptor: ER, Progesterone Receptor: PgR)及びHER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor2)蛋白の発現状況、初診時のリンパ節転移個数、原発巣の治療効果判定の各項目で正診率を後方視的に比較検討した。また、乳癌再発について、術前化学療法後の腋窩リンパ節転移残存の有無において後方視的に比較検討した。

統計学的分析にはJMP Pro ver. 13.0.0を用い、 χ^2 検定またはロジスティック回帰分析を行なった。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学・生命倫理委員会(承認4272号)の承認を得たものである。

結果

全278症例中196例(70.5%)がNAC後の画像診断でycN0と診断され、そのうち137例(69.9%)が術後病理学的検査によってypN0と診断された。一方、ycN(+)症例では73/82例(89.0%)がypN(+)と診断された。術前リンパ節転移評価の感度は55.3%、特異度は93.8%であった。

ycN0症例において、ypN0と臨床病理学的因子との相関について単変量解析をおこなった結果、ER陰性($p<0.0001$)、PgR陰性($p<0.0001$)、HER2陽性($p=0.0002$)、原発巣の臨床的奏功(Clinical Complete Response: cCR) ($p<0.0001$)及び病理学的奏功(Pathological Complete Response: pCR) ($p=0.0001$)において有意にypN0との相関を認めた。また、多変量解析において、cCR(オッズ比5.569, $p=0.0032$)、PgR陰性(オッズ比

3. 230, $p < 0.0189$)、HER2 陽性(オッズ比 3.323, $p = 0.0046$)は ypN0 と関連する因子であった。

ycN0 と診断された 196 例中 21 例(10.7%)に術後再発を認めたが、NAC 後のリンパ節転移残存 ($p = 0.620$)や初診時のリンパ節転移数 ($p = 0.6468$)によって再発の有無に有意差は認めなかった。

考察

NAC 後の cN(+) 症例に対する ALND 省略を可能とするためには、リンパ節転移消失の正確な術前評価が重要な課題である。現在の乳癌診療では NAC 後の SLNB では偽陰性率が 10%を超えることから、NAC 後の cN(+) 症例に対する SLNB は推奨されていない。しかし、近年、腋窩リンパ節転移陽性例においても ALND 省略の可能性が示されているなかで、本研究では約 5 割の症例が ypN0 と診断されており、ALND の合併症を鑑みれば無視できない値である。また、約 7 割の症例が術前画像検査により正しくリンパ節転移消失を診断されており、特に、PgR 陰性、HER2 陽性、原発巣 cCR 症例では ypN0 の正診率が有意に高かった。ホルモン受容体陰性/HER2 陽性乳癌では、他のサブタイプと比較して NAC により腋窩リンパ節における pCR を得られる可能性が有意に高いとの報告や、MRI 検査における原発巣 cCR は腋窩リンパ節転移消失と関連しているとの報告もあり、これらの因子が安全に ALND 省略可能な症例を選択する際に有用である可能性が示唆された。

また、初診時のリンパ節転移数によって術後再発に差はなく、ycN0 症例においては、術前リンパ節転移個数に関わらず ALND 省略の可能性を検討する余地がある。

一方、ycN(+) 症例では 73/82 例(89.0%)が ypN(+) と診断されており、臨床的に明らかなリンパ節転移を有する症例では、ALND 省略を検討するベネフィットは少ないと考えられた。

また、NAC 後のリンパ節転移残存の有無と乳癌再発に相関は認めなか

ったが、ALND 施行例が対象のため予後に影響した可能性がある。さらに、症例の多くは SLNB を行っておらず、NAC 症例における SLNB の同定率については検討していない。ALND 省略後の予後や ALND 省略を目的とした SLNB の適応に関しては、適応症例を限定したうえで今後さらなる検討が必要である。

結論

術前化学療法後に原発巣 cCR を得られた HER2 陽性/PgR 陰性乳癌においては、腋窩郭清を安全に省略できる可能性がある。