

第18回日本乳癌学会関東地方会

教育セミナー

腋窩リンパ節のマネージメント

千葉県がんセンター 乳腺外科 中村力也

2022.12.3 東京ビッグサイト

第18回 日本乳癌学会関東地方会 教育セミナー

- 温存乳房内再発の腋窩マネージメント (FRQ10)
- 術前化学療法後の腋窩マネージメント (CQ2)
- 内胸リンパ節転移症例に対する腋窩マネージメント (FRQ5)

症例1 40歳女性（自験例）

【初回治療】 2010年 みぎ乳癌にてBp+SN(0/3)施行。

【病理組織学的所見】

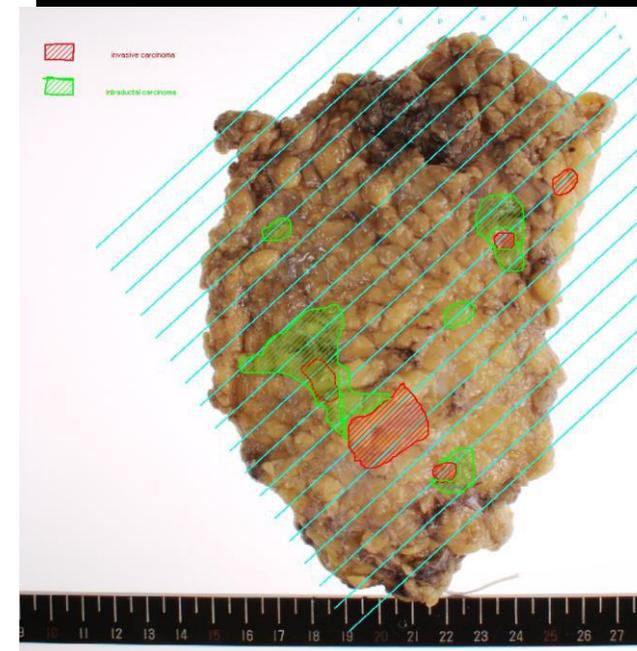
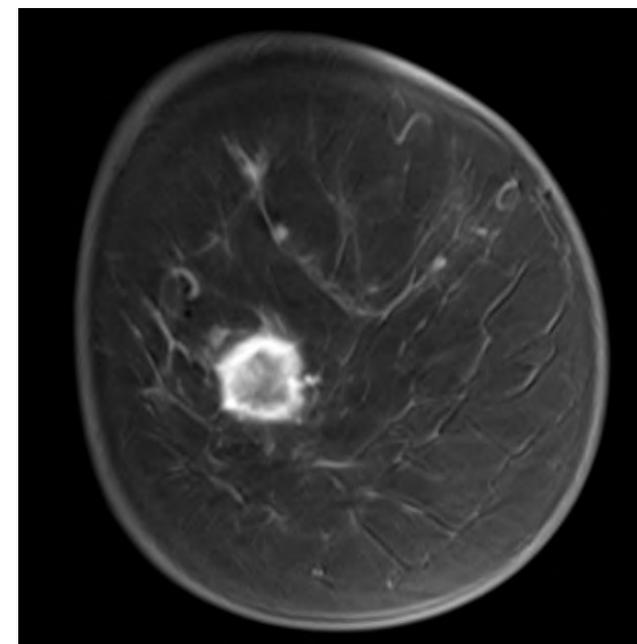
IDC, 2a3, inv, 2x1.7cm, f, HG2, ER(+)[80%], PR(+)[50%],
HER2:1+, *daughter lesion: present(multiple)

*surgical margin:浸潤部は断端から十分離れるが、
乳管内病巣部が断端5mmに近接

【術後照射】 温存乳房照射50Gy

【術後治療】 TAM(5年)+LH-RHa(2年)

【家族歴】 特記事項なし



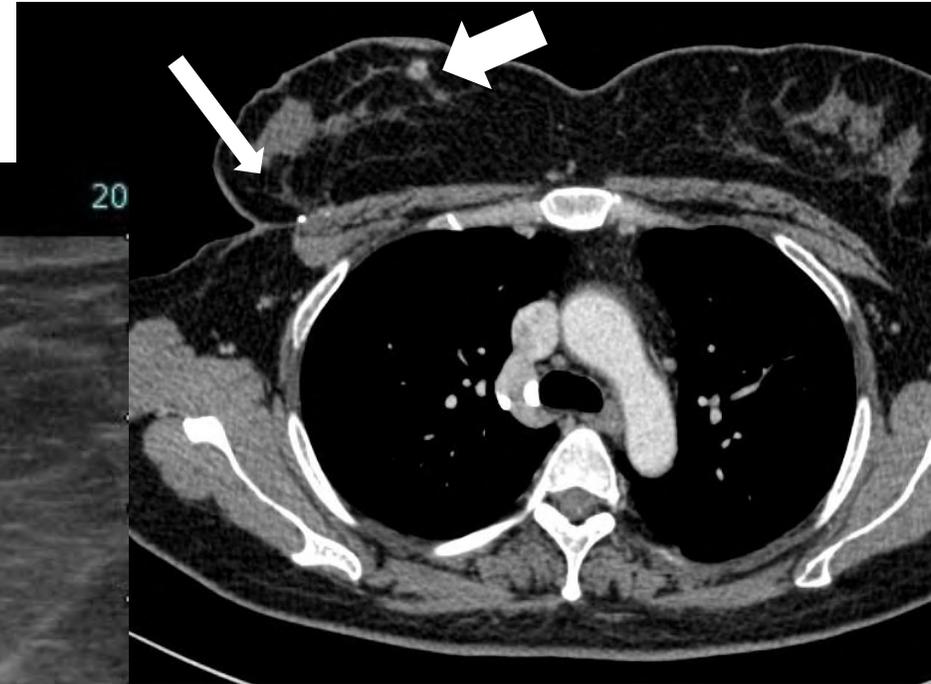
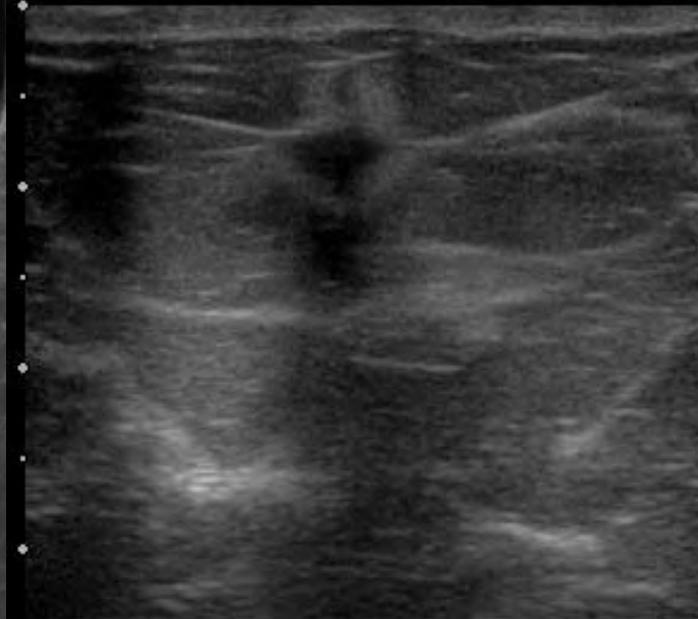
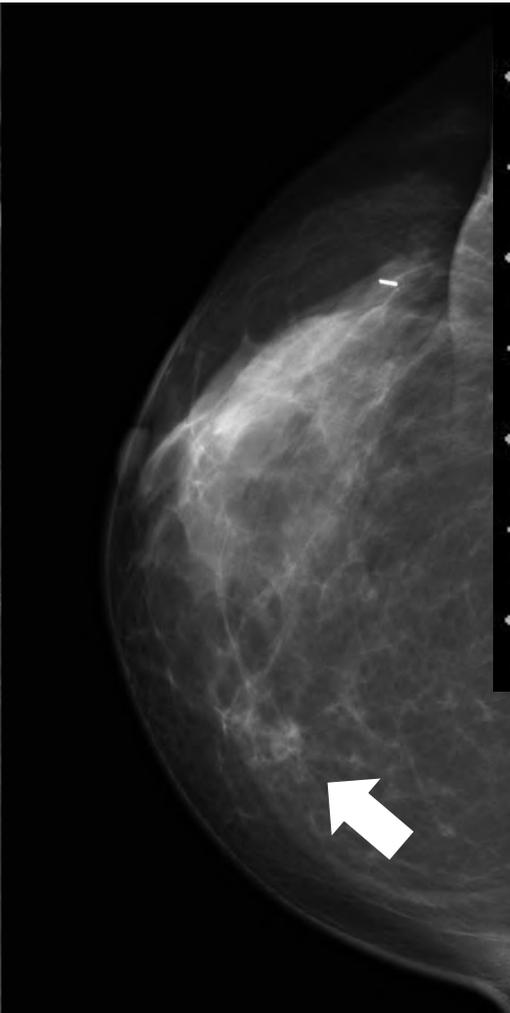
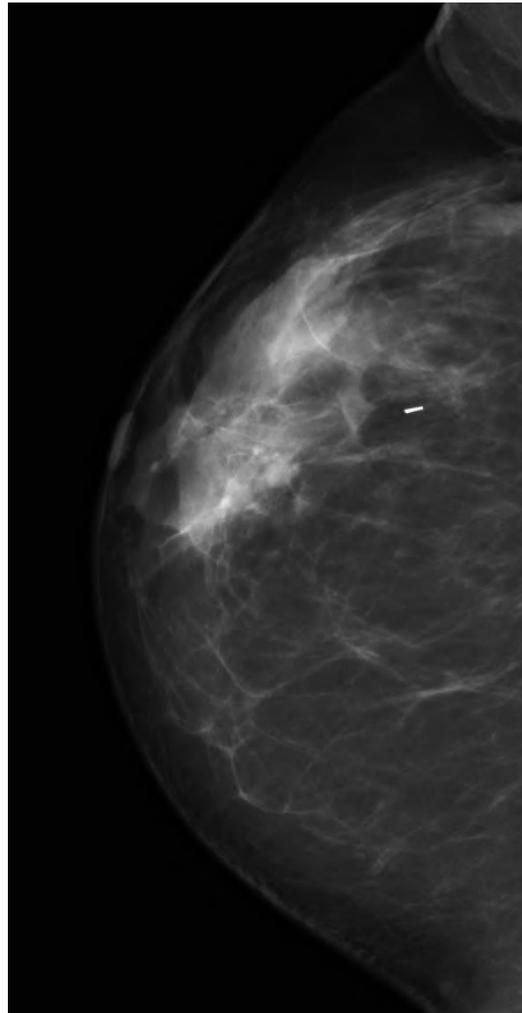
症例1 (温存乳房内再発)

【温存乳房内再発】

術後6年目検査でMMG内側に腫瘤、USでA区域5mmの腫瘤、
細胞診施行しClass Vの診断。

Clip

New tumor



Q1-1)次に必要な検査は？

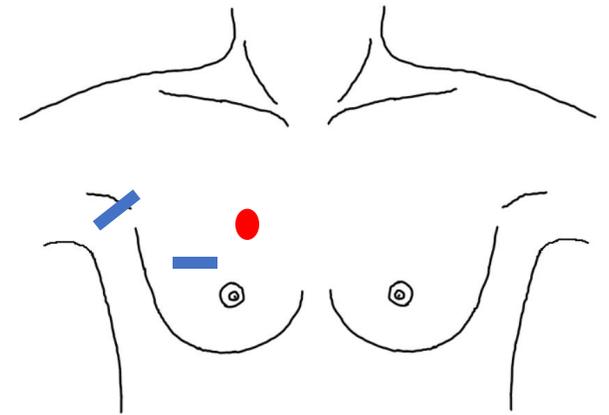
症例1

【BRCA1/2mutation】 陰性 (2021 実施)

【MRI】 省略

【乳房CNB】 invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinom
-ER(+)[90%], PgR(+)[60%], Ki67(30%), Her2(1+),HG:2

【腋窩リンパ節評価】 画像上、腋窩リンパ節転移無し



Q1-2) 術式(腋窩)は？ ①repeat SN ②Ax ③腋窩非手術 ④その他

FRQ10 乳房温存手術後の温存乳房内再発に対するセンチネルリンパ節生検は勧められるか？

FRQ10a 初回手術時腋窩リンパ節郭清なしの場合

ステートメント

初回手術時腋窩リンパ節郭清なしの場合、領域リンパ節転移の診断・治療ならびに予後予測を目的としたセンチネルリンパ節生検を行うことを考慮してもよい。

FRQ10b 初回手術時腋窩リンパ節郭清ありの場合

ステートメント

初回手術時腋窩リンパ節郭清ありの場合、領域リンパ節転移の診断・治療ならびに予後予測を目的としたセンチネルリンパ節生検を行う意義は乏しく行わないことを推奨する。

温存乳房内再発時の腋窩マネジメント

- 温存乳房内再発の真の再発と異時性同側乳癌の区別は難しい
- いずれの場合もリンパ行性に領域リンパ節への転移をきたす可能性がある
- 領域リンパ節転移の診断・治療ならびに予後予測に対するSLNBの意義は明らかでない

<重要な点>

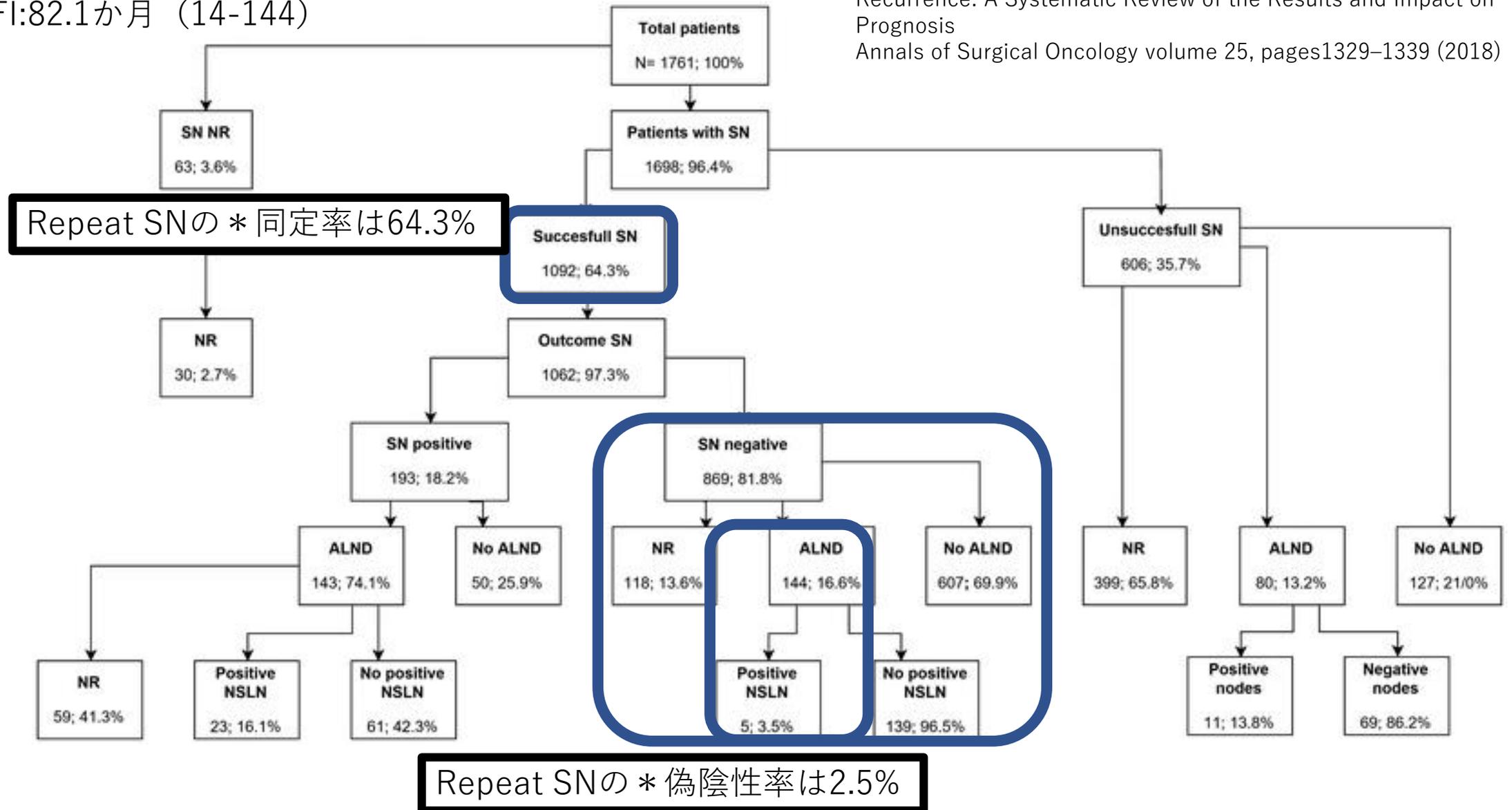
①局所制御率の向上と②転移の有無を知ることによるIBTR後の治療の最適化

	腋窩郭清	rSLNB	腋窩非手術
リンパ浮腫	害	益	益
局所制御	益	益?	害
OS	?	?	?
DFS	?	?	?

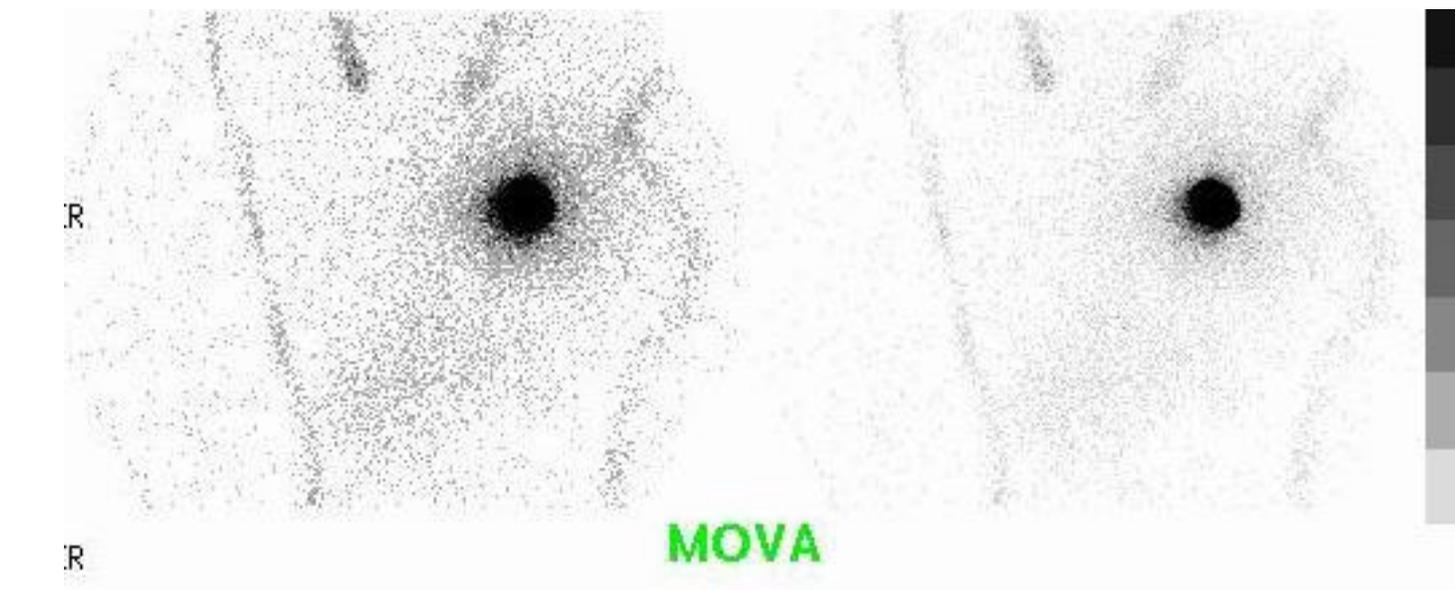
34編のシステマティックレビュー

- 1761名
- Mean DFI:82.1か月 (14-144)

Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis
Annals of Surgical Oncology volume 25, pages1329–1339 (2018)



術後6年目 2回目手術前



RI : Tc フチン酸集積なし

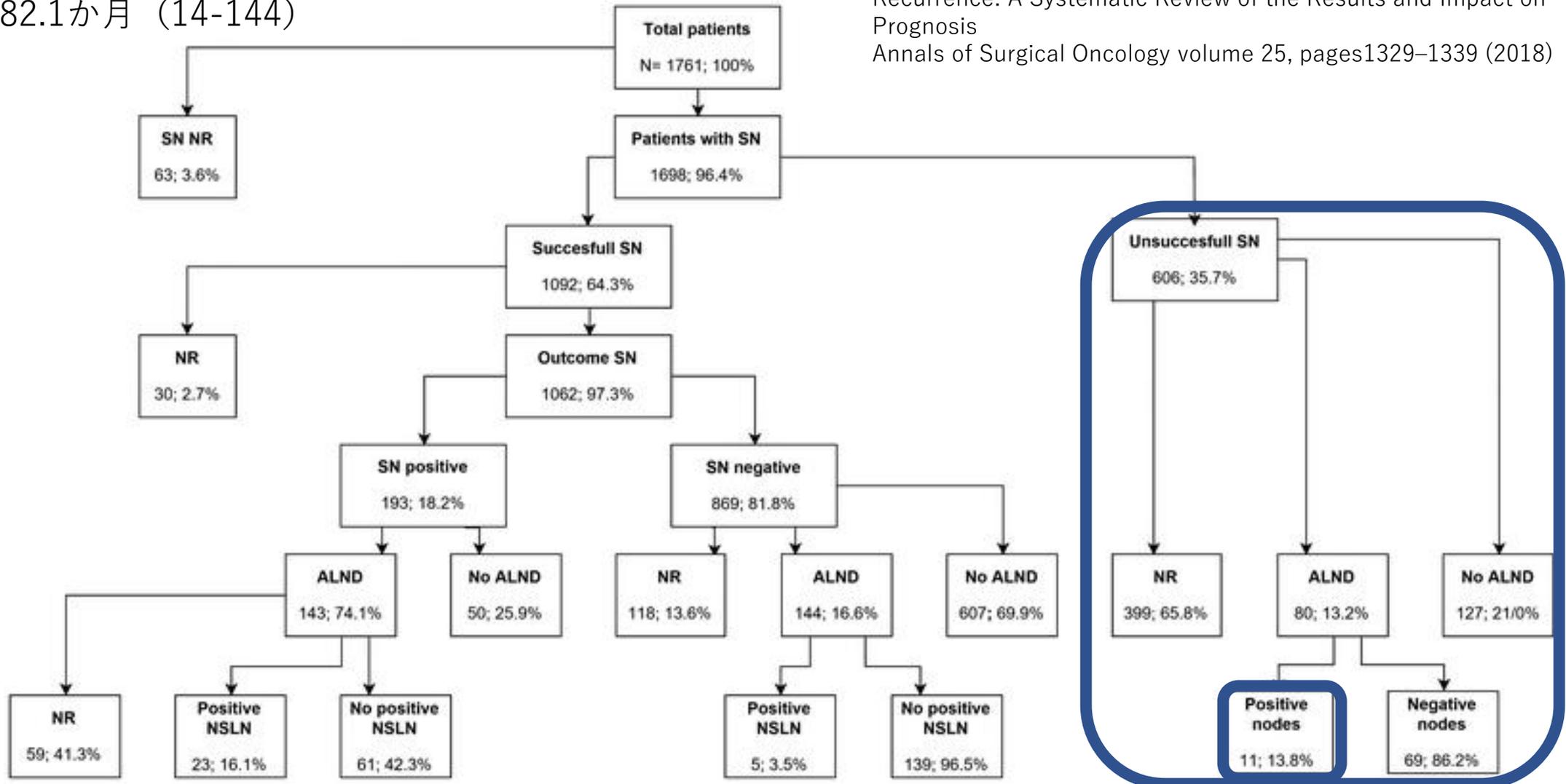
Q1-3) rSLNBで同定できない場合の術式(腋窩)は？

①Sampling ②Ax ③なし ④その他

34編のシステマティックレビュー

- 1761名
- Mean DFI:82.1か月 (14-144)

Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis
Annals of Surgical Oncology volume 25, pages1329–1339 (2018)



Repeat SNの不成功時の
転移陽性率は13.8%

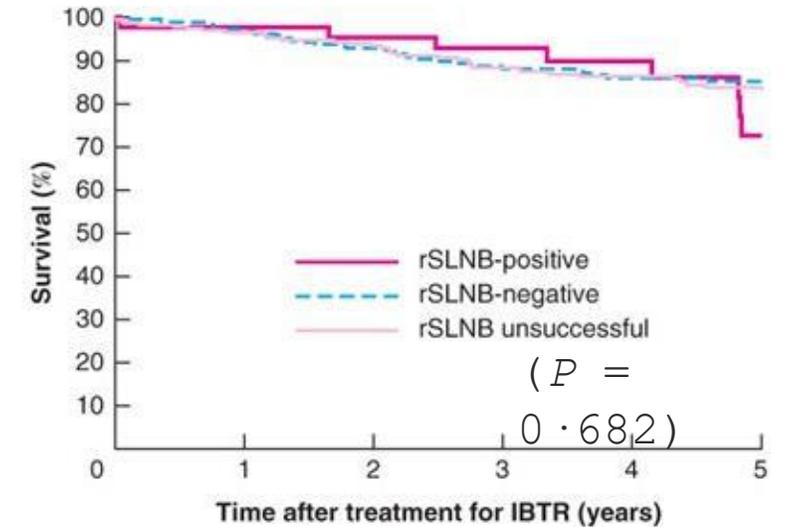
rSLNBが失敗した場合の予後に関する報告

- ・ 観察期間中央値：5.1年
- ・ 再発後の5年DFS
 - rSLNB posi 群：76%
 - rSLNB nega群：85.4%
 - rSLNB unsuccessful群：84.7%

Fig. 2

	Total (n=515)	rSLNB successful (n=276)	rSLNB unsuccessful (n=239)	P-value
Final status of primary* axillary surgery				<0.001
No axillary staging	34 (6.6%)	18 (10.1%)	6 (2.5%)	
SLNB	203 (39.4%)	129 (46.7%)	74 (31.0%)	
ALND	278 (54.0%)	119 (43.1%)	159 (66.5%)	
Primary* nodal status				0.014
Negative	372 (72.2%)	200 (72.5%)	172 (72.0%)	
Positive	91 (17.7%)	40 (14.5%)	51 (21.3%)	
Unknown	52 (10.1%)	36 (13.0%)	16 (6.7%)	
Time from primary* surgery to IBTR diagnose				
Final axillary surgery at IBTR				< 0.001
Unsuccessful rSLNB	179 (34.8%)	0 (0.0%)	179 (74.9%)	
ALND	104 (20.2%)	44 (15.9%)	60 (25.1%)	
rSLNB	232 (45.0%)	232 (84.1%)	-	

the SNARB study

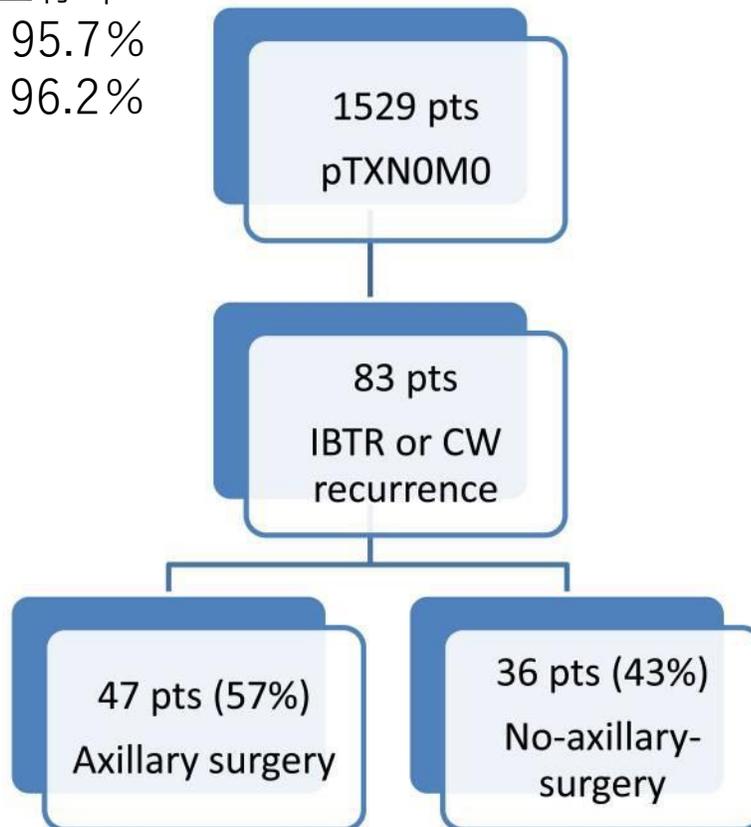


No. at risk	0	1	2	3	4	5
rSLNB-positive	46	44	40	35	28	16
rSLNB-negative	230	226	210	172	130	89
rSLNB unsuccessful	239	228	212	182	151	117

成功した場合と失敗した場合に予後に差がないという報告

OSに関してrSLNBと腋窩非手術を比較した報告

- 1997/1月～2000/12月の乳癌手術症例
- 観察期間中央値：12年
- 再発後の5年生存率
 rSLNB群：95.7%
 非手術群：96.2%



rSLNB群 vs. 非手術群

5年OS: 95.7% vs.96.2%

Table 2

Comparison of subsequent event rates between patients treated for LR with vs without axillary surgery

Event	Total events (n=83)		Axillary procedure at time of LR (n=47)		No axillary procedure at time of LR (n=36)	
	# events	5-year post-LR event rate (95% CI)	# events	5-year post-LR event rate (95% CI)	# events	5-year post-LR event rate (95% CI)
Axillary failure	3	2.6% (0.5-8.2)	1*	0.0	2	5.9% (1.0-17.4)
Non-axillary recurrence	4	5.5% (1.8-12.6)	0	0.0	4	12.8% (3.9-27.2)
Distant metastasis	8	12.5% (5.7-22.1)	5	14.7% (5.1-29.1)	3	10.1% (2.4-24.1)
Death	6	3.9% (0.7-12.1)	2	4.3% (0.3-18.4)	4	3.8% (0.3-16.5)

[Open in a separate window](#)

*this patient recurred at 6.6 years

rSLNBの実行可能性（同定率と偽陰性率）

- 同定率（4文献）：70.1から95%
- 偽陰性率（1文献）：4.1%

* 同定率は初回SLNBより劣り、偽陰性率は同等

腋窩郭清の代わりにrSLNBを行えば合併症の軽減は確実。

非手術とせずにrSLNBを行うことで薬物療法の最適化が示唆されるが予後の改善につながるかは不明。rSLNBの有用性について明確な答えを得ることはできず。

ステートメント

初回手術時腋窩リンパ節郭清なしの場合、領域リンパ節転移の診断・治療ならびに予後予測を目的としたセンチネルリンパ節生検を行うことを考慮してもよい。

1) Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. Br J Surg. 2016 ; 103 (12) : 1579-88.

2) Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence : a systematic review of the results and impact on prognosis. Ann Surg Oncol. 2018 ; 25 (5) : 1329-39.

3) Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer : a systematic review and meta-analysis of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2013 ; 138 (1) : 13-20.

4) Sato A, Sakai T, Iwase T, Kano F, Kimura K, Ogiya A, et al. Altered lymphatic drainage patterns in re-operative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. Radiat Oncol. 2019 ; 14 (1) : 159.

【2回目術式】 みぎBt+SN(0/2)+sampling + TE

【病理結果】

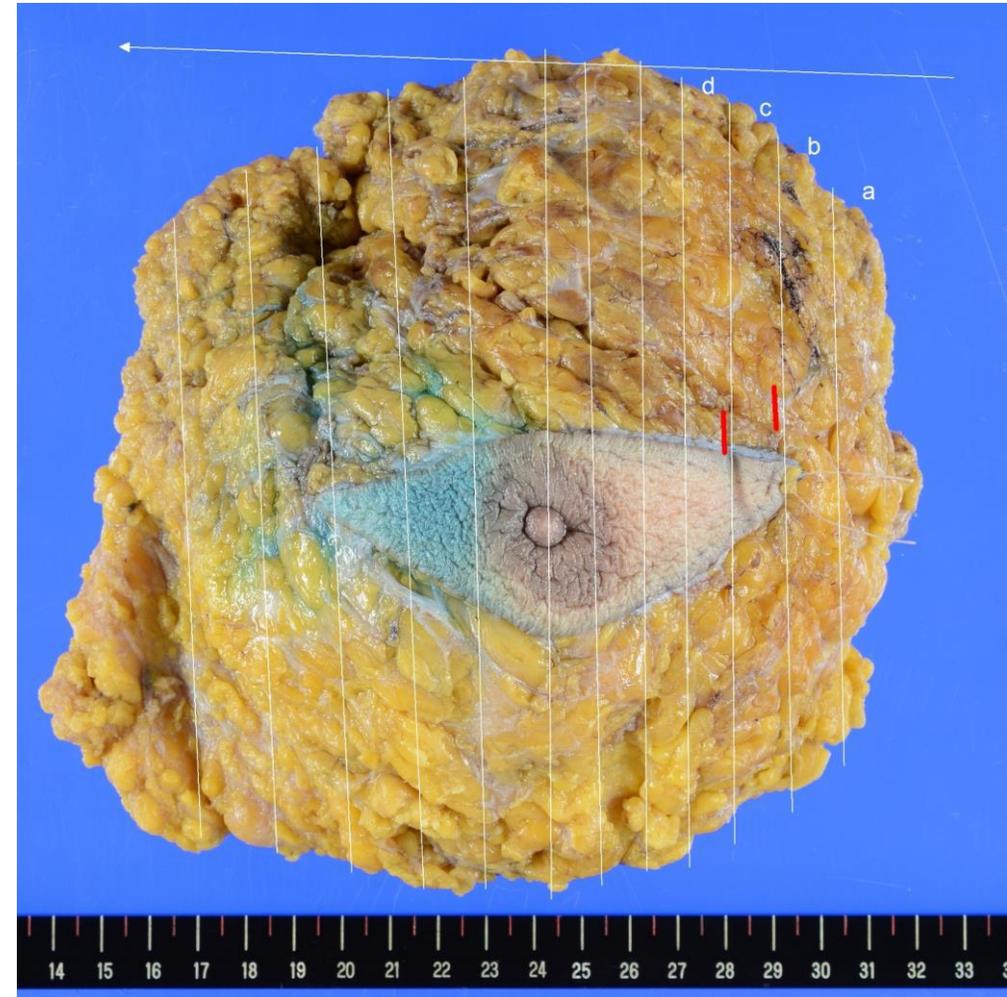
Right breast cancer, invasive ductal carcinoma,
scirrhous carcinoma, mastectomy(Bt+SN)-A,
12x9mm, f, ly(-), v(-),-surgical margin:negative -

Histological grading: Grade 2

-ER(+)[90%], PgR(+)[80%], Ki67(30%),

Her2(2+)→FISH陰性 -negative lymph node

metastasis, 0/6



Q1-4)術後化学療法は？

- ①あり ②なし ③Oncotype Dxで決定 ④その他

乳癌診療ガイドライン 2022年版

FRQ18. 局所・領域再発切除術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。

転移・再発乳癌の治療の基本は薬物療法による全身治療であり、その目的は生存期間の延長と症状緩和および生活の質(QOL)の改善である。遠隔臓器転移を伴わない局所・領域リンパ節再発（温存乳房内、領域リンパ節など）に対しては可能な限り、治癒を念頭に置いて外科治療を含む集学的治療を施行する。局所再発症例は約50%に再発がみられ、30から60%は再発後5年以内に遠隔転移により死亡している

局所・領域再発切除後の内分泌療法の有効性

a phase III randomized trial (SAKK 23/82)

- 対象：原発乳癌に対して乳房全切除後の局所再発のうち予後良好症例

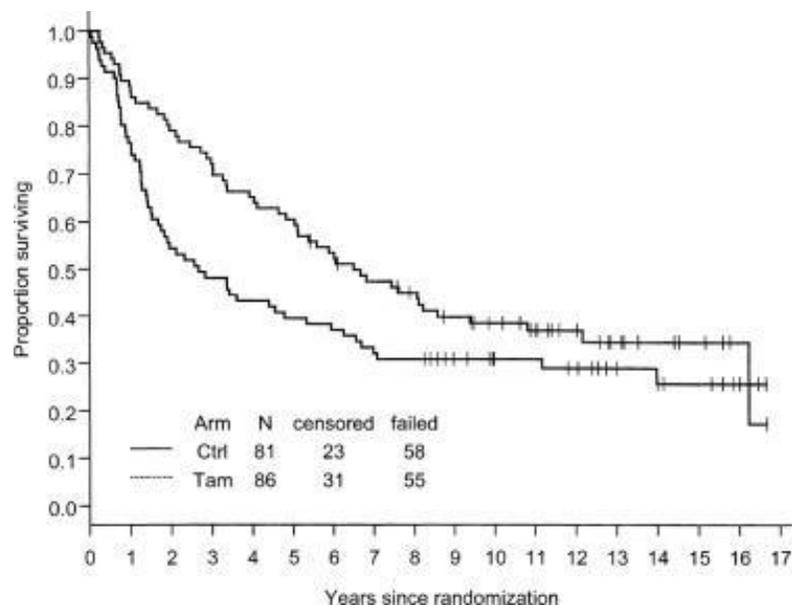
(ER陽性,DFI:12か月以上),T:3cm以下
原発乳癌に対してTAM未投与の167例

- 観察期間中央値：11.6年
- 再発後のmedianDFS/OS

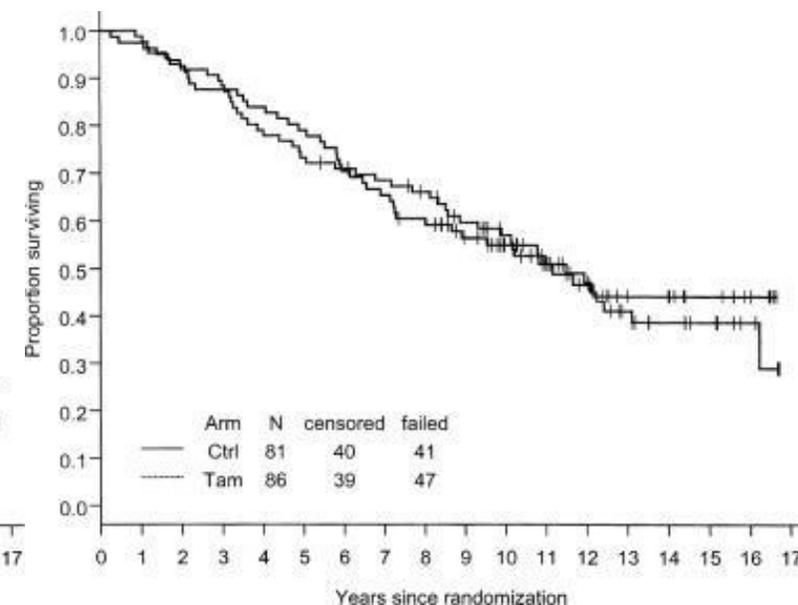
TAM群：6.5年/11.5年

無治療群：2.7年/11.2年

DFSに有意差あり



OSに有意差なし



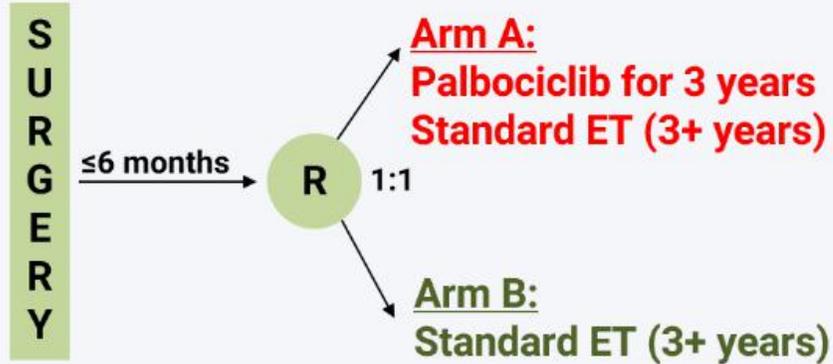
IBCSG 59-19 POLAR

(NCT 03820830)

A phase III open-label, multicenter, randomized trial of adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for patients with hormone receptor positive / HER2-negative resected isolated locoregional recurrence of breast cancer

Palbociclib for HR positive / HER2-negative Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer (POLAR)

- ILRR of BC
- HR-positive and
- HER2-negative
- women or men



温存乳房内再発後の薬物療法として
内分泌療法にCDK4/6阻害薬の上乗せ
の有用性を評価する試験が進行中

Palbociclib

125 mg/day orally for 21 days, followed by 7 days rest for 3 years

Standard endocrine therapy (as per local practice)

- May consist of AI, fulvestrant or SERM, ±LHRH analog if premenopausal or male
- Can have already started at time of randomization
- Protocol endocrine therapy duration is at least 3 years from randomization
- Patients are encouraged to continue ET beyond 3 years, according to Investigator's decision

Surgery

- Randomization must take place within 6 months from the complete gross excision of the isolated locoregional recurrence.

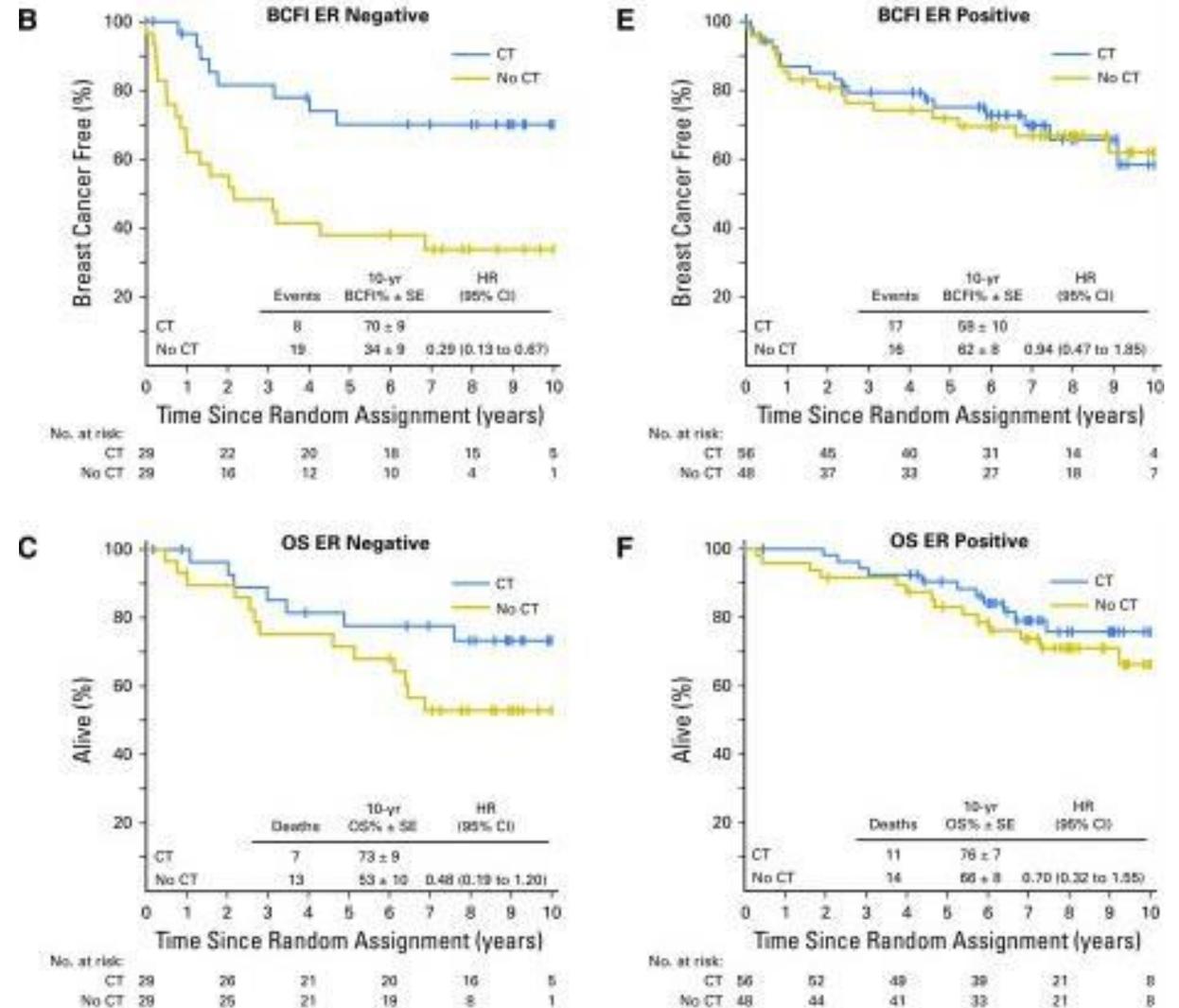
局所・領域再発切除後の化学療法の有効性

J Clin Oncol.2018 Apr 10;36(11):1073-1079.

CALOR trial

- 対象：乳房全切除および乳房部分切除後の局所再発（温存乳房・胸壁・領域リンパ節）症例
- 観察期間中央値：9年
- 再発後の10年のBCF/OS
- ER陰性群
 - 化学療法群：70%/73%
 - 非施行群：34%/53%
- ER陽性群
 - 化学療法群：58%/76%
 - 非施行群：62%/66%

*Breast cancer-free (BCF),



- 温存乳房内再発症例はOnoctype Dxで対象外

TAILORx

N Engl J Med 2018;379:111-21.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 12, 2018

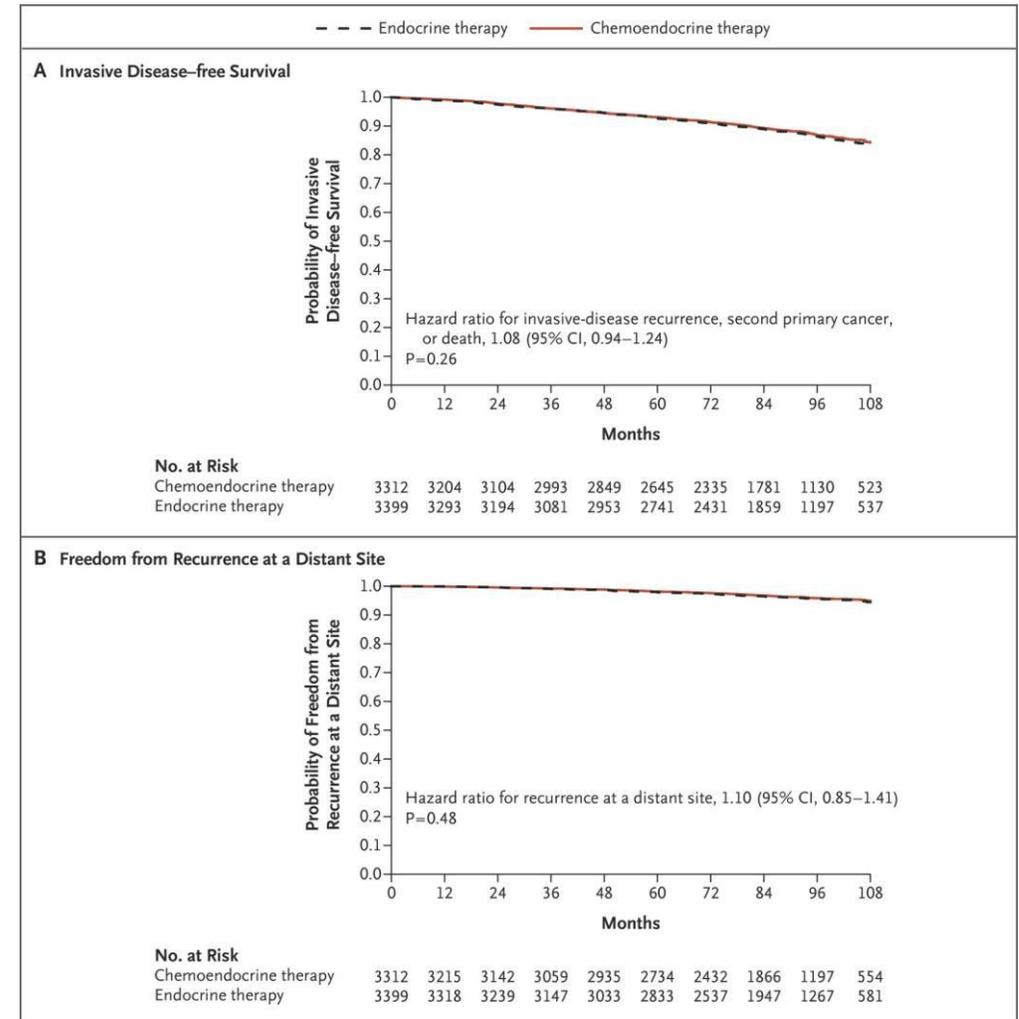
VOL. 379 NO. 2

Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

- HR(+)HER2(-)のN(-)症例に対し、21-geneRSによりLow(≤ 10), Intermediate(11-25), High(≥ 26)に分類。Low群はHTのみ、High群はHT+CTを施行、Intermediate群をランダム化し、HT v HT+CTで前向きに比較
- 18-75歳、T 1.1-5.0cm or 0.5-1.0cmでGrade2-3またはLVI+
- The primary end point was invasive disease-free survival
- Median follow-up 90moths
- HTのHT+CTに対する非劣性が示された (HR 1.08; 95%CI 0.94-1.24; p=0.26)
- 9yr iDFS 83.3% v 84.3%, OS 93.9% v 93.8%
- 50歳以下では化学療法の効果がいくらかあり

Figure 2. Clinical Outcomes among Patients with a Recurrence Score of 11 to 25.



温存乳房内再発後治療と経過

【術後化学療法】 TCx4

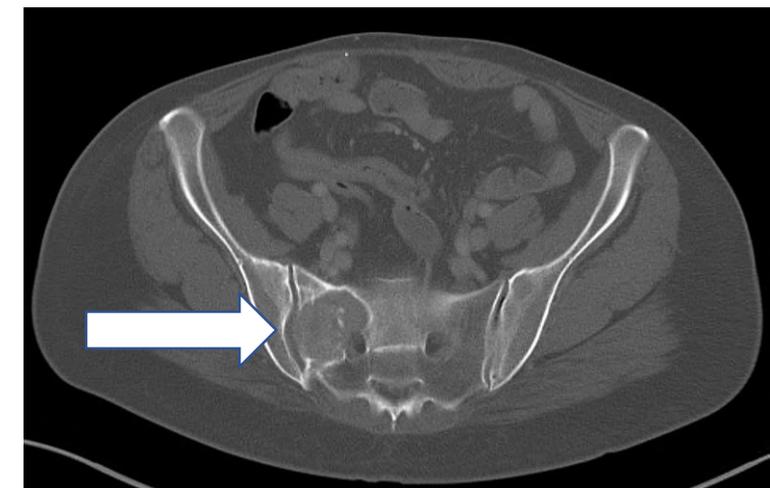
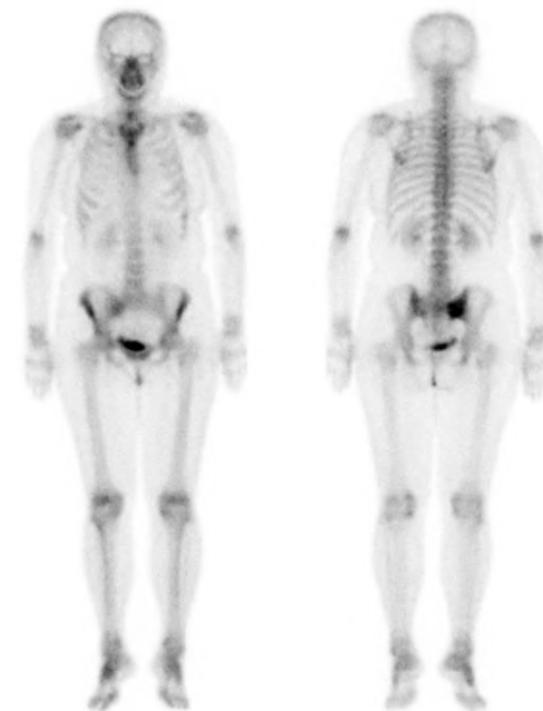
【術後内分泌療法】 TAMより開始しAI switch

【術後放射線療法】 なし

【治療経過】 再発術後5年目

- 骨シンチ:みぎ仙腸関節に異常集積有
- CT:右仙骨に溶骨性転移(36×27mm)

【遠隔転移治療】 Fulvestrant+Abem+Denosumab



症例 1 (自験例) まとめ

- FRQ10a:初回手術時腋窩リンパ節郭清なしの場合、領域リンパ節転移の診断・治療ならびに予後予測を目的としたセンチネルリンパ節生検を行うことを考慮してもよい。
- FRQ18: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。
(HR陽性群ではDFS/BCF/OSに有意差なし)
- CDK4/6阻害剤の上乗せ効果に関しては臨床試験の結果待ち。

症例2 38歳 女性（自験例）

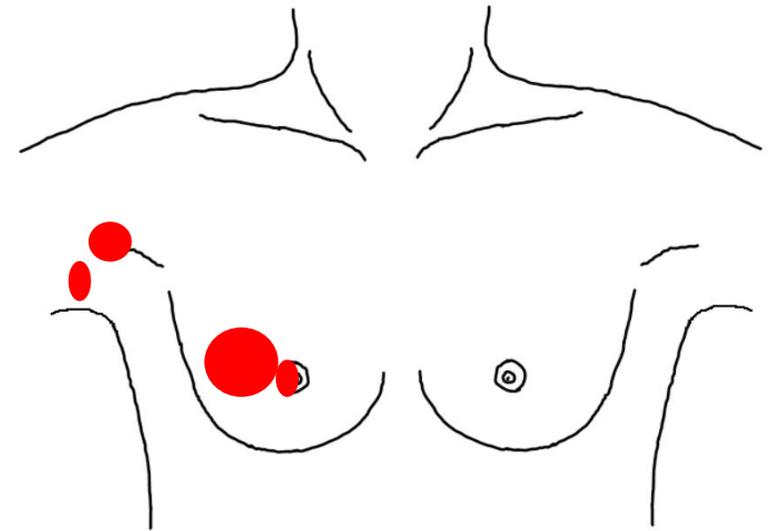
主訴（右乳房腫瘍）

cT2(3.1cm)

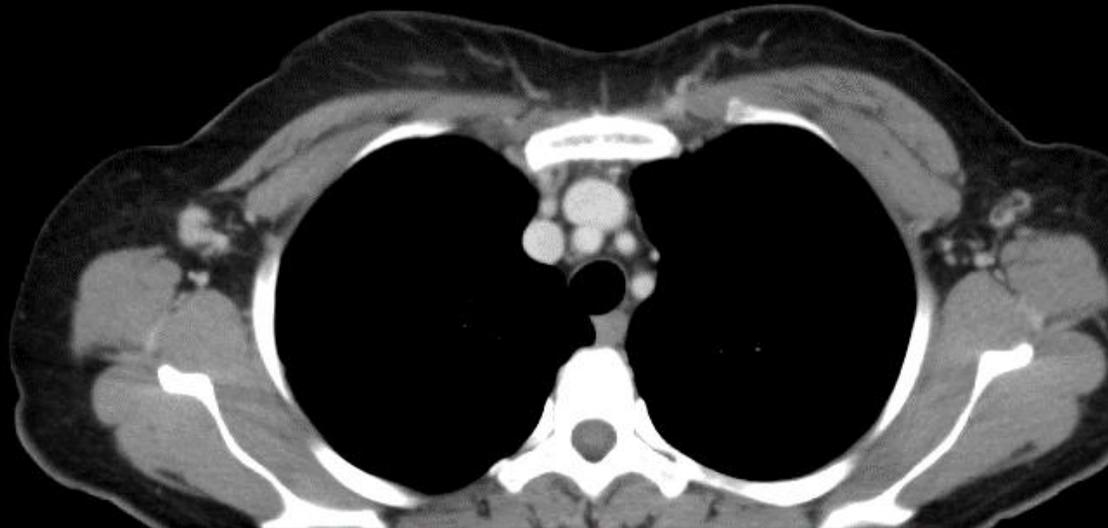
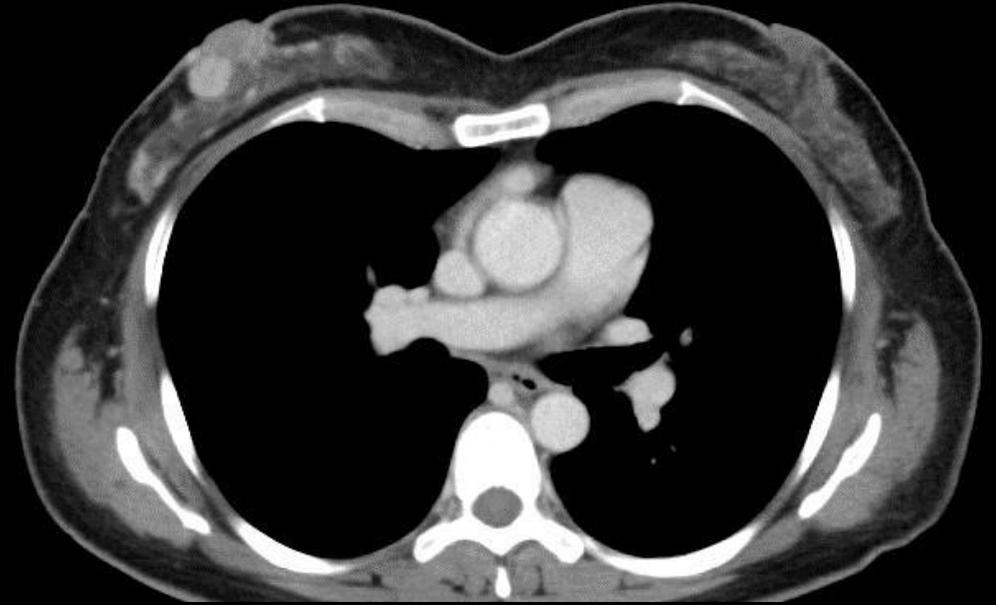
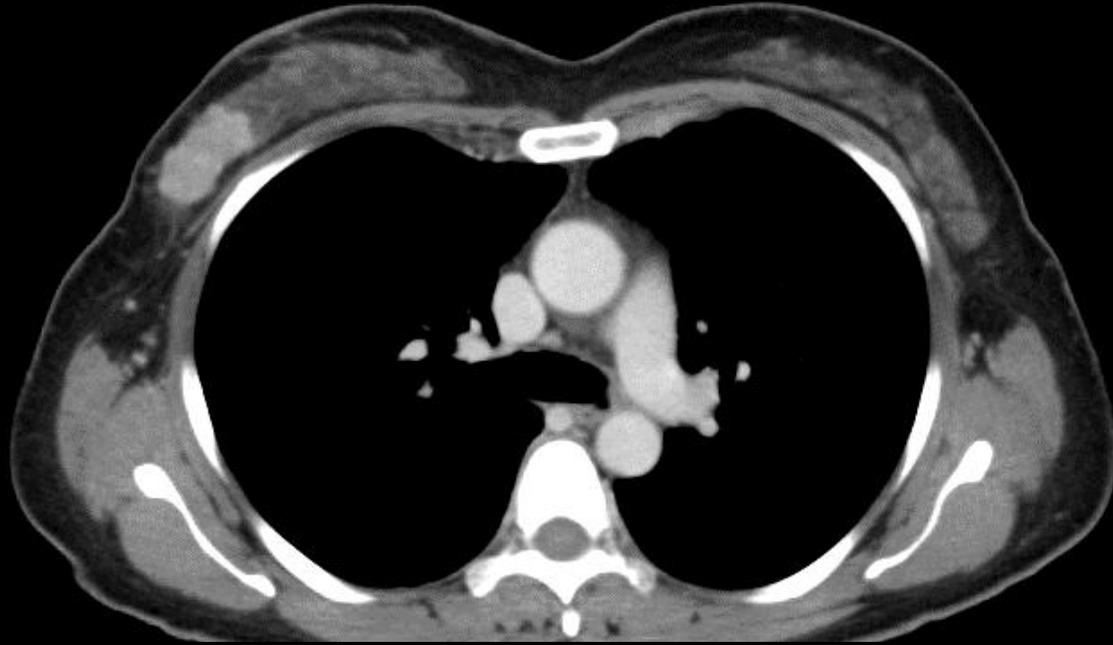
cN1(2個) LNの1個は針生検で組織学的転移を確認

腋窩リンパ節を触知

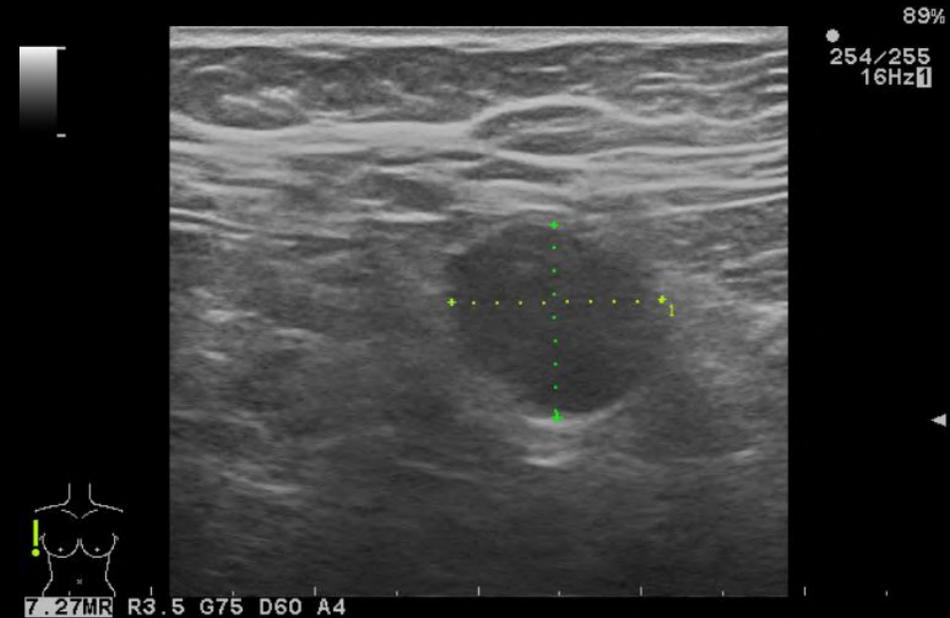
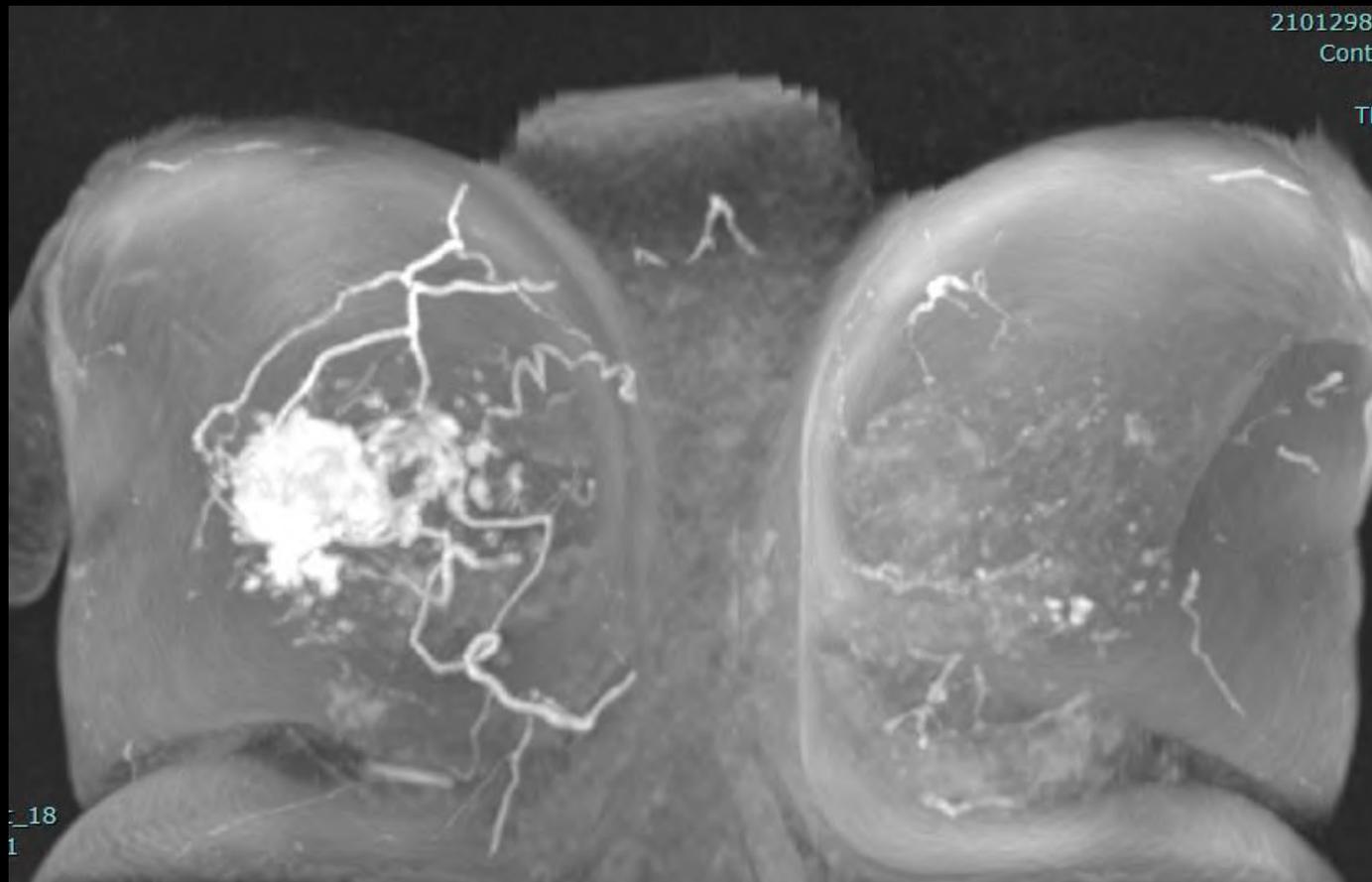
HG:2,ER(90%)PgR(20%)HER2(1+)



症例 2 CT画像

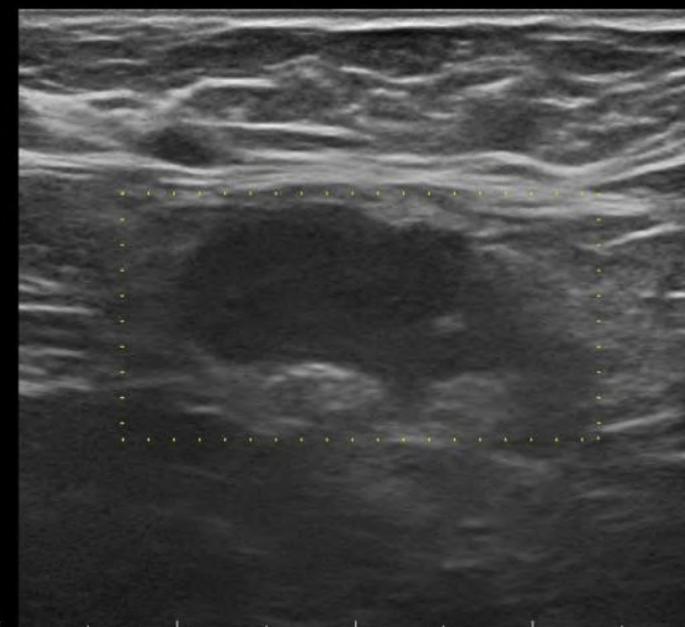


症例 2 MRI, 腋窩US画像



1Dist: 1.29cm +Dist: 1.18cm

0.05
64



乳房(針生検)

Invasive ductal carcinoma,

一部micropapillary patternも認める。

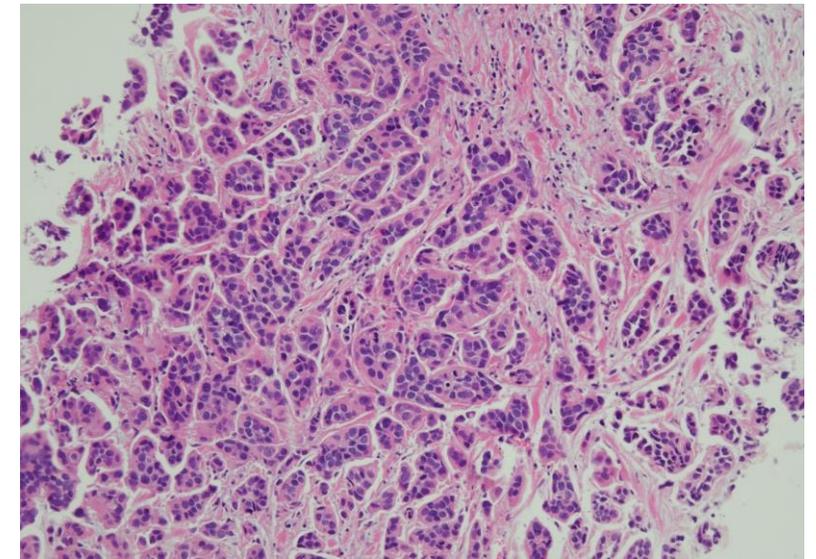
- NG3, HG2
- ER: 90%, PgR: 20%, HER2:1+

腋窩リンパ節 (針生検) : 癌の転移を認める

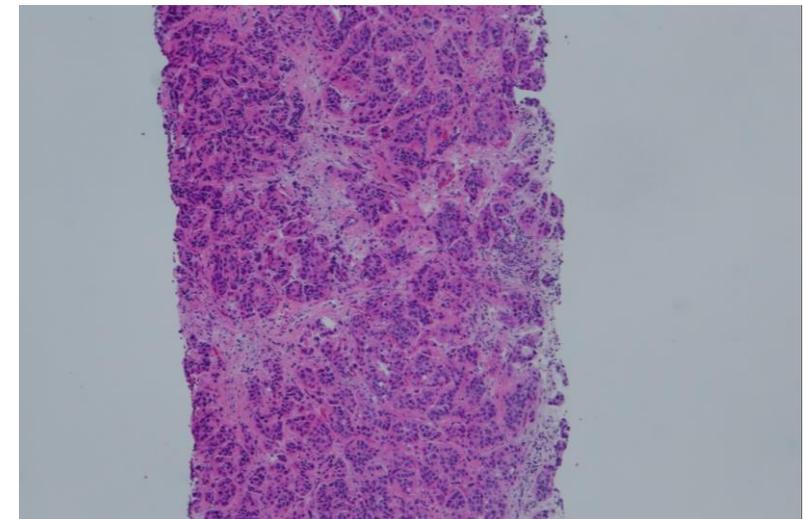
Q2-1)治療方針は？ (Stage IIB)

- 1) 手術先行
- 2) 術前化学療法
- 3) 術前内分泌療法
- 4) その他 : OncotypeDxによって検討

乳房腫瘍:CNB



腋窩リンパ節: CNB



総説（乳癌診療ガイドライン2022）

術前薬物療法の意義と適応

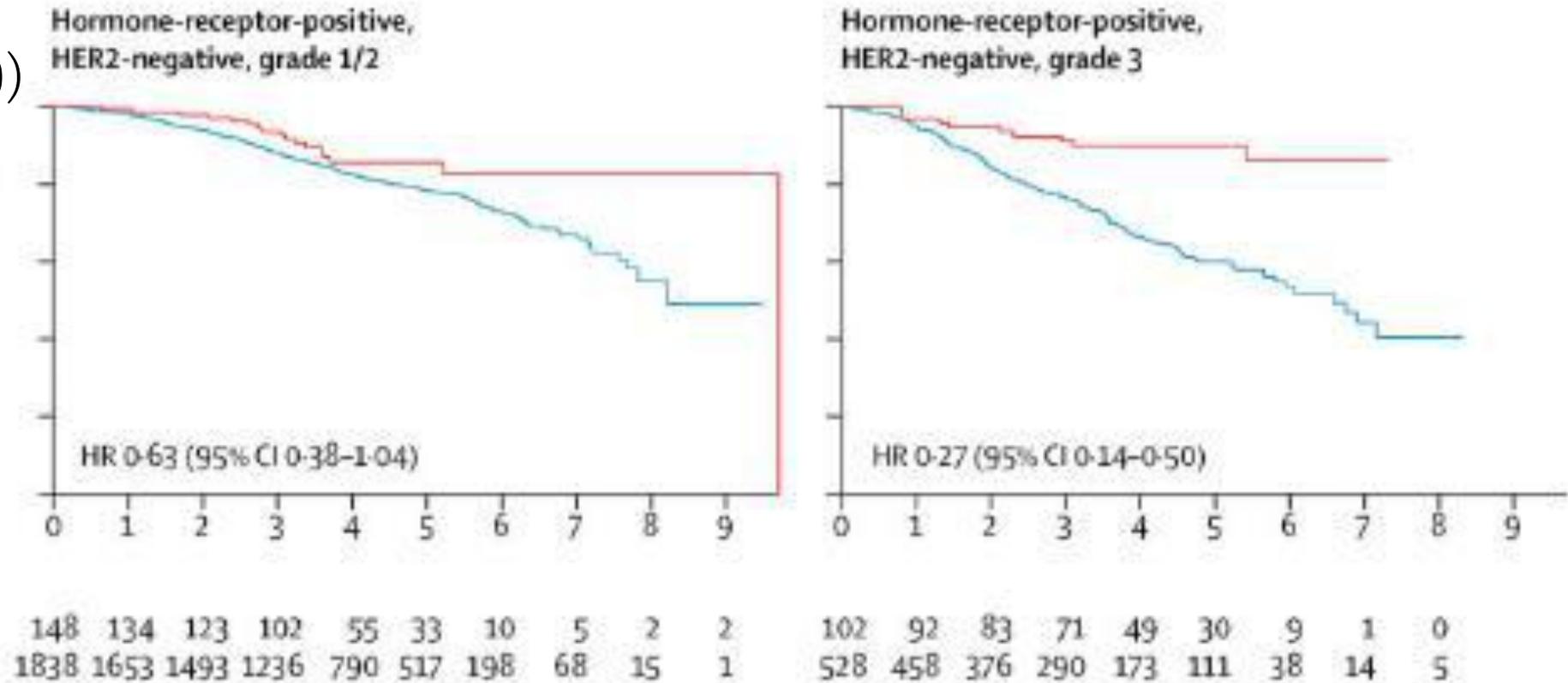
➤ 適応とその意義

- ・ 局所進行乳癌（StageIIIB,IIIC）：ダウンステージ目的に術前化学療法を行う。
- ・ 早期乳癌（StageI-III A）：乳房部分切除を行うことを目的に、あるいは、下記の「残存病変に基づく治療選択（residual disease-guided approach）」を目的として術前化学療法を行うことがある。
- ・ ホルモン受容体陽性・HER2陰性かつ組織学的グレード3,HER2陽性かつホルモン受容体陰性,トリプルネガティブといった増殖能が高いサブタイプではpCR群で予後が良好

術前薬物療法後のpCRのDFSやOSの 代替エンドポイントとしての意義

Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72

- CTNeoBCプール解析 (12試験)
- 11955症例
- pCR(y_pT0/is y_pN0)
- No-pCR



HR陽性HER2陰性乳癌において、組織学的グレード:1/2の症例ではpCRの有無で予後に有意差を認めず。

GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Recurrence Risk	Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for postmenopausal patients with pN0 and pN1 [1–3 positive nodes]) ^c	<26	Patients with T1b/c–2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors, with risk scores (RS) between 0–10 have a risk of distant recurrence of <4% and those with RS 11–25 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹ Postmenopausal patients with pT1–3, pN1, HR-positive, HER2-negative, with RS <26 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective RxPONDER study. ²
	≥26	In postmenopausal patients with pT1–3, HR-positive, HER2-negative, and pN0 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ^{1,2}
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients: pN0)	≤15	Premenopausal patients with T1b/c –2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors with RS <16 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹
	16–25	In premenopausal patients with RS between 16–25, a small benefit from the addition of chemotherapy could not be ruled out, but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effect promoted by chemotherapy in premenopausal patients. ^{1,2} For this group, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI.
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, and pN0 tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ¹
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients with 1–3 positive nodes) ^c	<26	In premenopausal patients with pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS <26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrence compared with endocrine monotherapy ^c but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effects promoted by chemotherapy. For this group of patients, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI. ²
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ²

閉経前リンパ節転移陽性症例に対するOncotypeDxの意義は明らかでない

^a Gene expression assays provide prognostic and therapy-predictive information that complements T,N,M and biomarker information. Use of these assays is not required for staging. The 21-gene assay (Oncotype Dx) is preferred by the NCCN Breast Cancer Panel for prognosis and prediction of chemotherapy benefit. Other prognostic gene expression assays can provide prognostic information but the ability to predict chemotherapy benefit is unknown.

^b See [Special Considerations for Breast Cancer in Males \(Sex Assigned at Birth\) \(BINV-J\)](#).

^c In the overall study population of the RxPONDER trial, 10.3% had high-grade disease and 9.2% had 3 involved nodes.

症例 2 (自験例)

【診断】 cT2N1M0, HG:2, ER(90%)PgR(20%)HER2(1+)

【治療方針】

①乳房全切除術 + 腋窩リンパ節郭清術

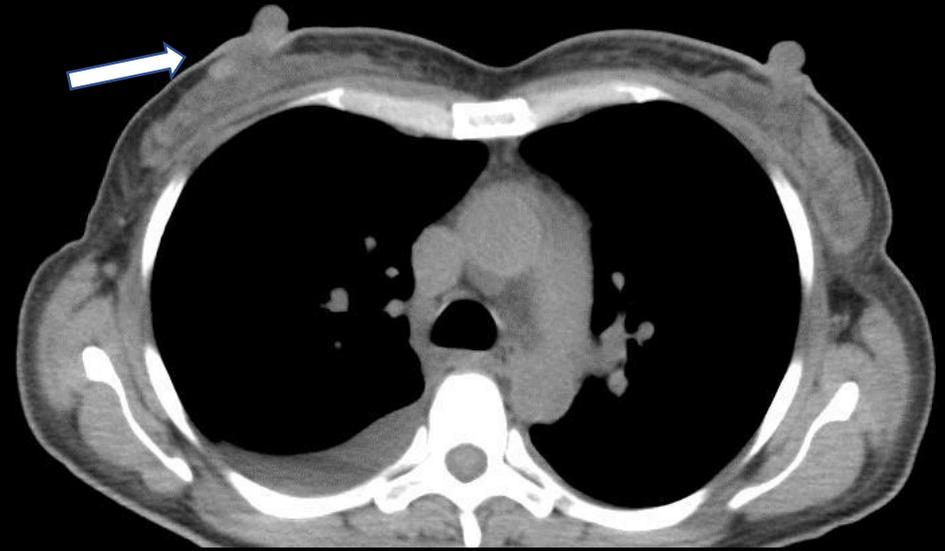
⇒術後化学療法、内分泌療法、放射線照射

②術前化学療法 (患者選択) ddAC*4-ddPTX*4

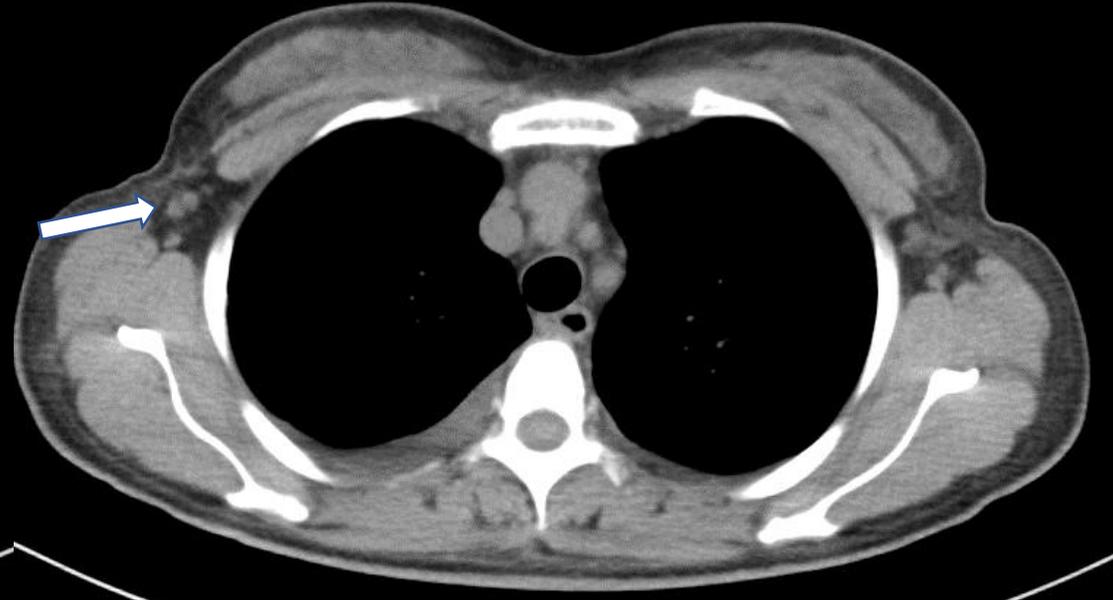
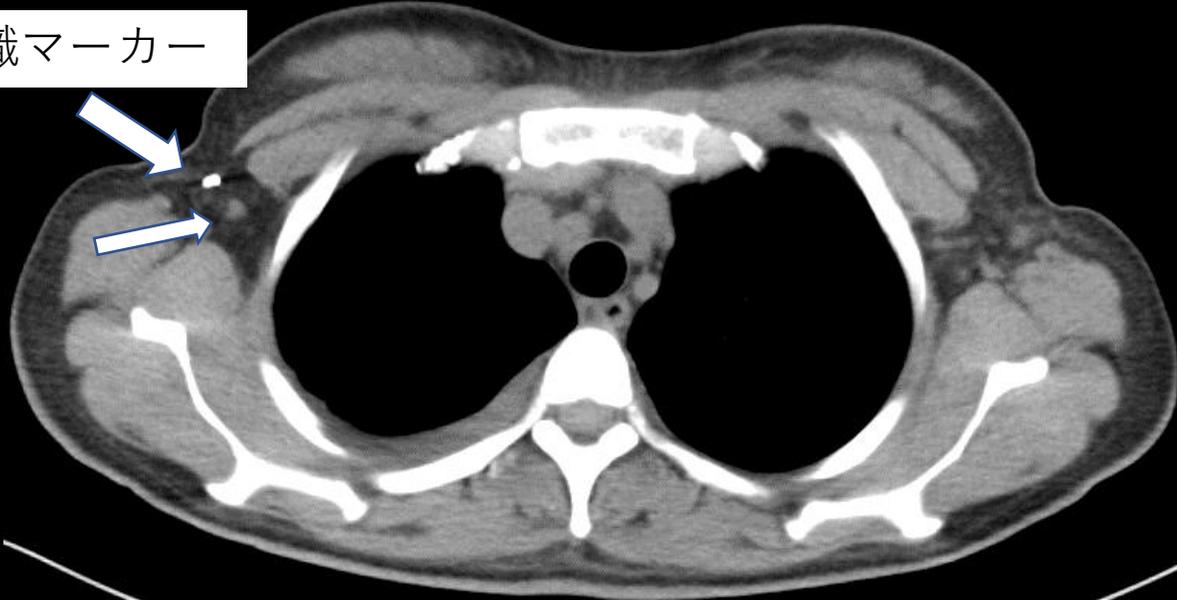
⇒乳房全切除 + Tailored axillary surgery (TAS) or 腋窩郭清術

⇒residual disease-guided 薬物療法、放射線照射

症例 2 MRI,CT画像 (術前化学療法後)



組織マーカー



症例 2 (自験例)

【診断】 cT2N1M0, HG:2,ER(90%)PgR(20%)HER2(1+)

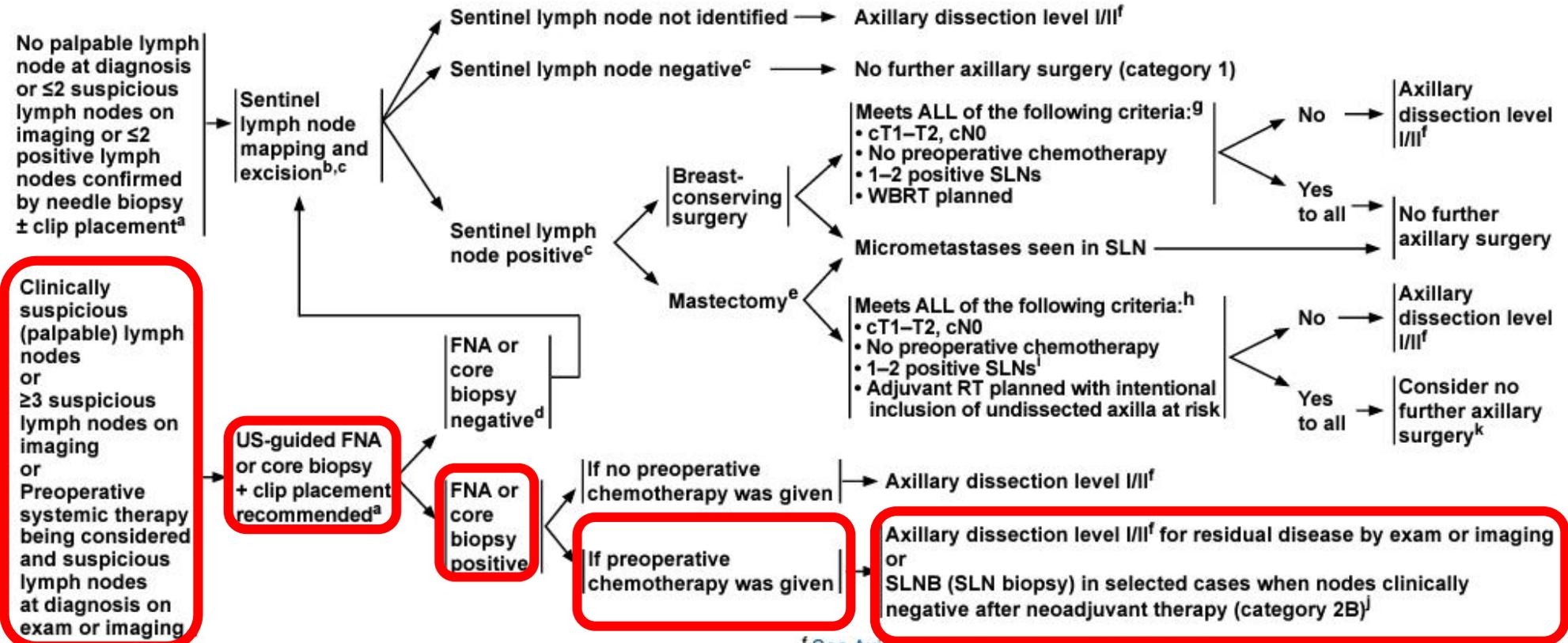
【術前化学療法後の治療評価】

- 乳房：乳頭近傍の造影結節の遺残：cPR
- 腋窩リンパ節:2個のリンパ節は縮小（1個に組織マーカー留置）

Q2-2)腋窩術式

- ① Tailored axillary surgery (TAS)
- ② 腋窩郭清術

CONSIDERATIONS FOR SURGICAL AXILLARY STAGING



触知リンパ節
or
画像上、3個以上の転移疑いリンパ節

^f See Axillary Lymph Node Staging (B1N1V-E).

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.

^h EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

ⁱ Limited data exist for ≥3 positive SLNs.

^j Among patients shown to be N+ prior to preoperative systemic therapy, SLNB has a >10% false-negative rate when performed after preoperative systemic therapy. This rate can be improved by marking biopsied lymph nodes to document their removal, using dual tracer, and by removing ≥3 sentinel nodes (targeted axillary lymph node dissection). (Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

^k In the mastectomy setting, in patients who were initially cN0, who have positive nodes on SLNB, and have no axillary dissection, RT to the chest wall should include undissected axilla at risk ± RNI.

sentinel node after chemotherapy, consider completion axillary lymph node dissection or multidisciplinary tumor board discussion on appropriateness of radiation of axilla without further surgery.

^e Limited data exist for mastectomy patients.

臨床的リンパ節転移陽性症例における 化学療法後のSLNBの妥当性を検証した前向き試験

J Clin Oncol. 2020 Jul 10;38(20):2281-2289.

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

Study Characteristic	ACOSOG Z1071 ³³	SN FNAC ³⁰	SENTINA ³⁴	GANEA 2 ²⁷
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

Abbreviations: ACOSOG, American College of Surgeons Oncology Group; cN+, clinically node positive; GANEA 2, Ganglion Sentinel Apres

Chemiothérapie Néoadjuvante 2 (French); NR, not reported; SENTINA, Sentinel Neoadjuvant SLN; SN FNAC, Sentinel

Negative Node Biopsy

臨床的腋窩リンパ節転移陽性から術前化学療法後に転移陰性と判断された症例
SLNBの同定率：79.5-92.7%，偽陰性率:11.9-14.2%

*摘出SNを3個以上、Dual tracerを用いることで、FNRが10%以下になる。

術前化学療法後センチネルリンパ節生検

<治療前に臨床的リンパ節転移陰性症例: cN0>

SLNBの同定率96.0% (95%CI: 95.0-97.0%), 偽陰性率6.0% (95%CI: 3.0-8.0%)

<臨床的腋窩リンパ節転移陽性からPST後に転移陰性と判断された症例:ycN0>

SLNB同定率90.9% (95%CI: 87.6-93.4%),**偽陰性率13.0%** (95%CI: 10.8-15.6%)

→術前化学療法なしの症例と比較してやや劣る

乳癌診療ガイドライン 2022年版

CQ2. 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郭清省略は推奨されるか？

CQ2b-1 センチネル生検の結果のみによる場合
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:弱, 合意率:100% (42/42)

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

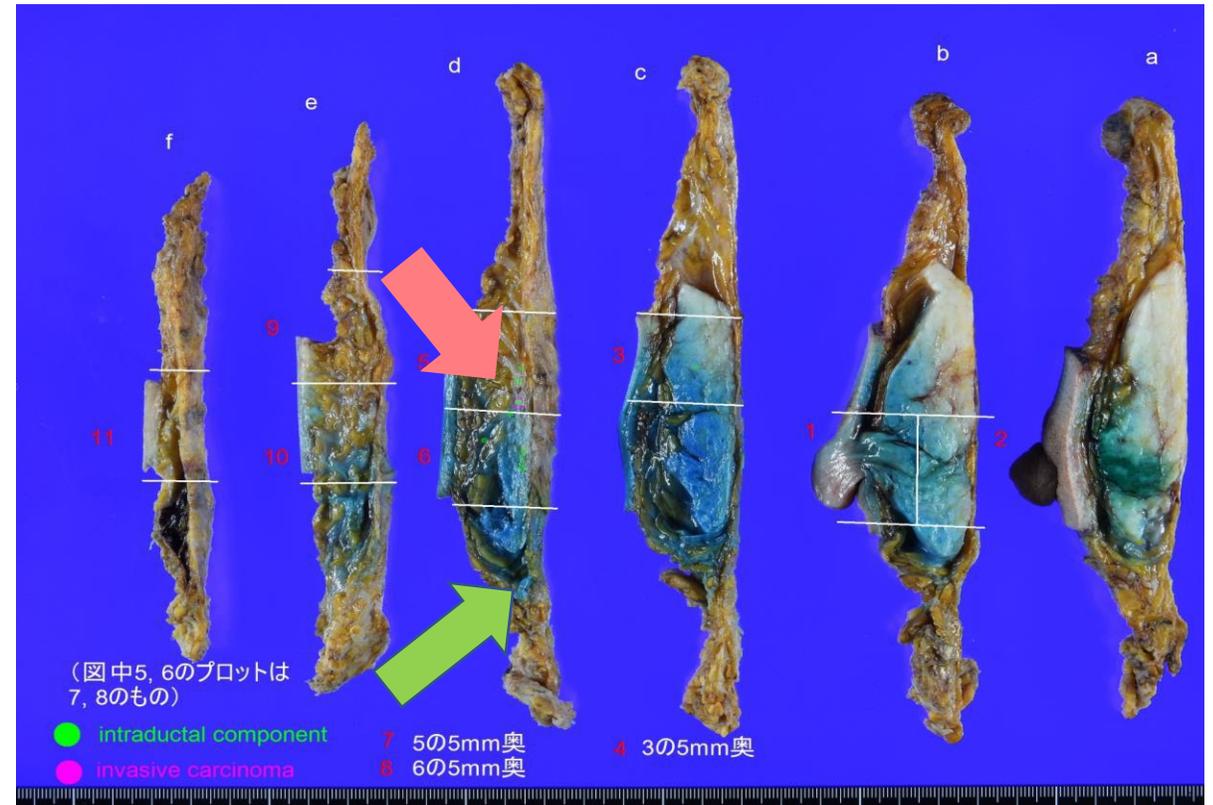
推奨の強さ: 2, エビデンス:弱, 合意率:98% (42/43)

術前化学療法 of 病理組織学的治療効果判定

(術式) 乳房全切除 + TAS

【病理所見】

-Residual breast cancer, S/P chemotherapy, Microinvasive carcinoma, ypTmi, g, Ly0(D2-40), V0(EVG), ER(+), PGR(-), HER2: 2+(FISH:増幅無し), ypN0(0/4), Therapeutic effect: Grade 2b, margin(-).



Q2-3)術後薬物療法は？

①TAM ± LHRHa ②TAM ± LHRHa + S1 ③TAM ± LHRHa + CDK4/6 ④その他

乳癌診療ガイドライン 2022年版

CQ5. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にS-1を併用することは勧められるか？

推奨

● 再発リスクが高い場合、内分泌療法にS-1を1年間併用することを強く推奨する。

推奨の強さ: 1, エビデンス: 中, 合意率: 72% (31/43)

■ 再発リスクに基づく患者選択は解説文中のPOTENT試験の適格基準および除外基準を参考に決定すること。

■ 2022年5月未満の添付文章上で、S-1は早期乳癌に対して保険適用外である。

乳癌診療ガイドライン 2022年版

CQ6. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にアベマシクリブを併用することは勧められるか？

推奨

● 再発リスクが高い場合、内分泌療法にアベマシクリブを2年間併用することを強く推奨する。

推奨の強さ: 1, エビデンス: 中, 合意率: 75% (27/36)

■ 再発リスクに基づく患者選択は解説文中のmonarchE試験の適格基準, またわが国の保険適用参考決定すること。

■ 薬物CQ5の投与患者対象と重複する場合、治療選択に際しては、両治療法の益と害のバランス、患者の希望を考慮して決めること。

	POTENT試験	monarchE試験
症例数	1930 (S-1併用 957 vs. 内分泌療法単独群 973)	5637(アベマシクリブ併用2808 vs 内分泌療法単独2829)
相対的な再発リスク	Moderate-high risk	High risk
介入治療期間	S-1 を1年間	アベマシクリブ2年間
介入治療中断	198(21%)	982(17%)
フォローアップ期間	52.2か月	27.1か月
腋窩リンパ節転移陽性	1228(63%)	5622(99%)
N1-3症例	657(34%)	2260(40%)
N4個以上	189(10%)	3362(60%)
術前化学療法	392(20%)	2056(36%)
術前または術後化学療法	1076(56%)	5376(95%)
IDFS	HR 0.63(95%CI 0.49-0.81)	HR 0.70(95%CI 0.59-0.82)
DDFS/DRFS	101(11%) vs 155(16%) DDSのHRは報告されていない	191(6.8%) vs.278(10%) HR 0.69(95%CI 0.57-0.83)
IDFSリンパ節転移陽性	HR 0.70 (95%CI 0.52-0.93)	HR 0.70(95%CI 0.59-0.82)

POTENT試験とmonarchE試験の比較（ガイドライン2022）

POTENT試験の適格基準：

以下脳条件を満たすStage I-III B

腋窩リンパ節 転移	HG	腫瘍径		
		2cm未満	2cm～3cm未満	3cm以上
なし	1	一部適格	一部適格	適格
	2	一部適格	適格	適格
	3	適格	適格	適格
1から3個	1～3	適格	適格	適格
4から9個	1～3	適格	適格	適格

術前化学療法前にリンパ節転移を認めず手術でpCRであった症例は不適格

monarchE試験の適格基準

腋窩リンパ節 転移	HG	腫瘍径	
		5cm未満	5cm以上
なし	1～3	不適格	
1から3個	1～2	Ki67 \geq 20% (保険 適応外)	適格
	3	適格	適格
4個以上	1～3	適格	適格

術前化学療法前にリンパ節転移を認めず手術でpCRであった症例は不適格

乳癌診療ガイドライン 2022年版

CQ10. 術前化学療法で病理学的完全奏効(pCR)が得られなかったHER2陰性早期乳癌に対する術後化学療法として、カペシタビンは勧められるか？

推奨

- カペシタビン6～8サイクルの投与を強く推奨する。

推奨の強さ: 1, エビデンス: 中, 合意率: 77% (36/47)

- 乳房及びリンパ節での浸潤癌の消失、または乳管内成分のみの遺残する場合をpCRと定義している。
- 層別解析においては、トリプルネガティブ乳癌でDFS, OSの改善が認められた。

*2022年4月時点で、早期乳癌において保険適用外

CREATE-

X

N Engl J Med. 2017 Jun
1;376(22):2147-2159

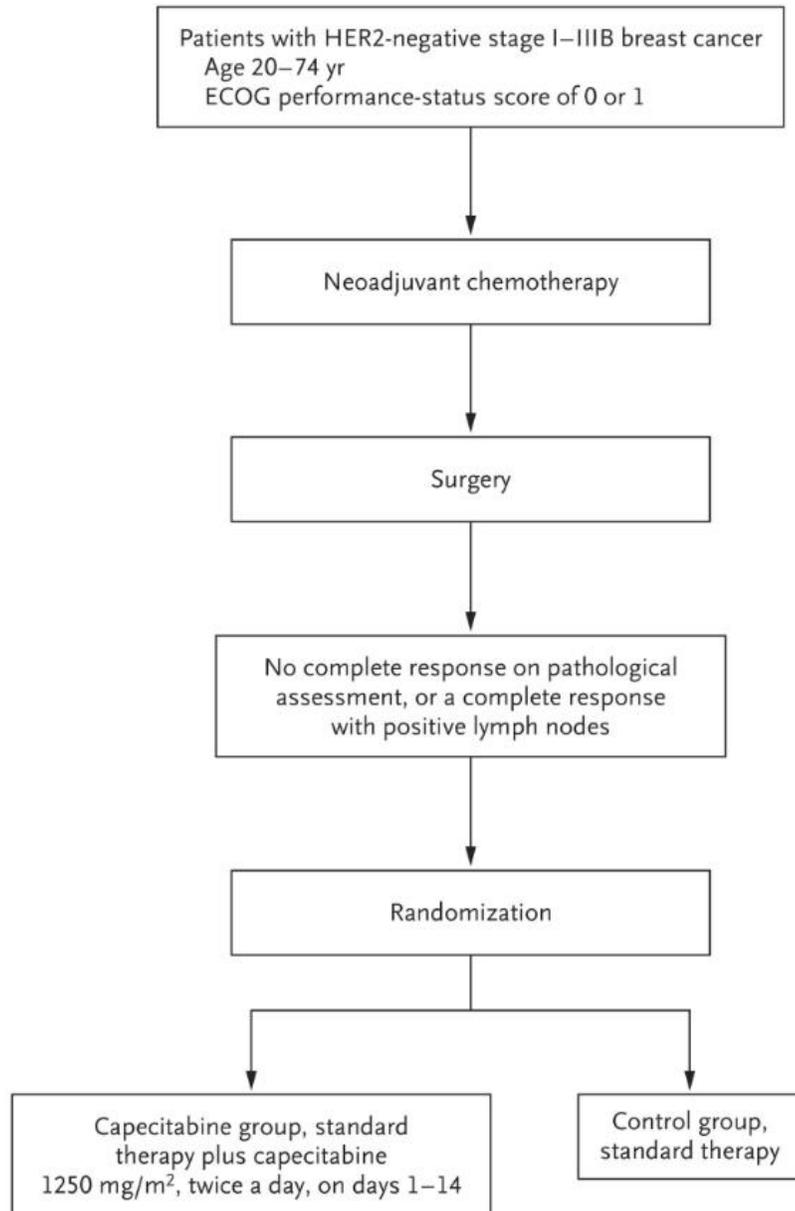
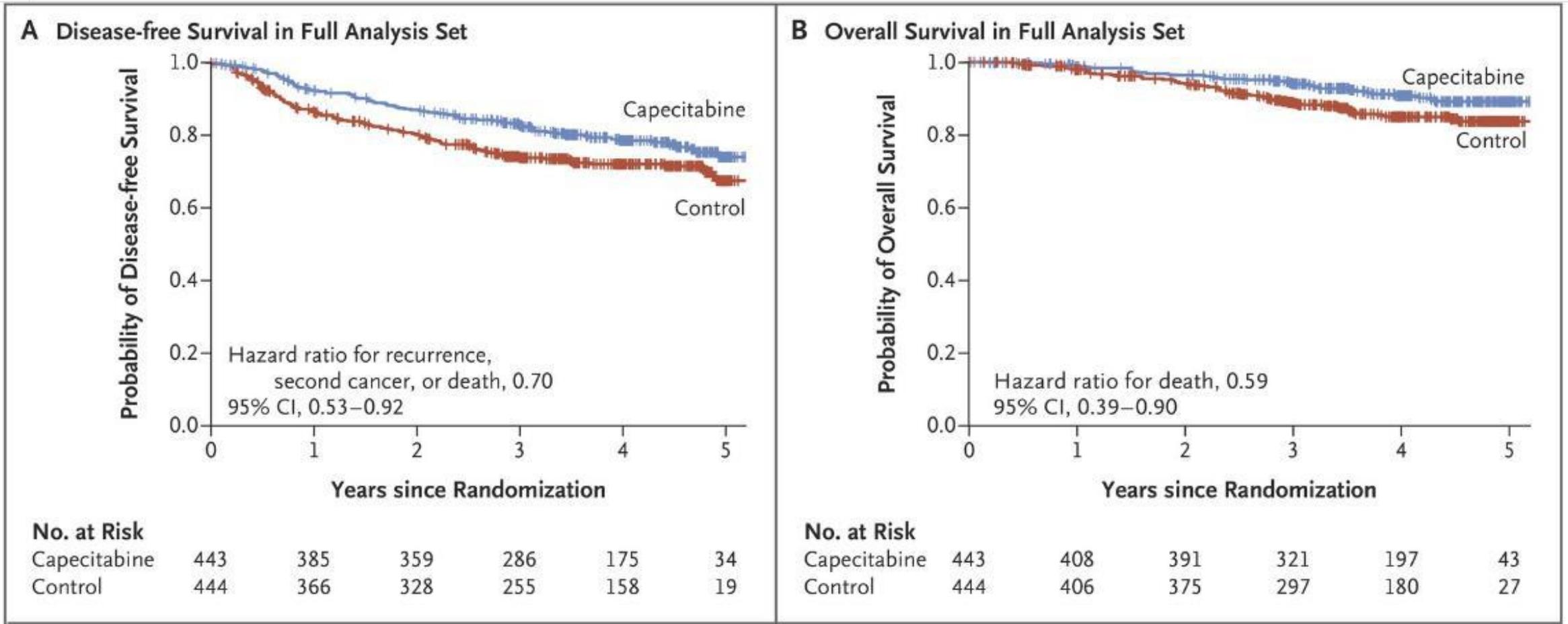


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.[¶]

Characteristic	Capecitabine Group (N = 443)	Control Group (N = 444)
Age at enrollment — yr		
Median	48	48
Range	25-74	25-74
Menopausal status — no. (%)		
Premenopausal	262 (59.1)	248 (55.9)
Postmenopausal	181 (40.9)	196 (44.1)
Body-mass index [†]		
Median	22.6	23.0
Range	15.6-39.9	15.6-41.2
Tumor size at diagnosis — no./total no. (%)		
≤2 cm	68/442 (15.4)	61/444 (13.7)
>2 to ≤5 cm	244/442 (55.2)	275/444 (61.9)
>5 cm	65/442 (14.7)	69/444 (15.5)
Skin or chest-wall infiltration of any size — no./total no. (%)	65/442 (14.7)	39/444 (8.8)
Hormone-receptor status — no. (%)		
Estrogen-receptor positive or progesterone-receptor positive	304 (68.6)	297 (66.9)
Estrogen-receptor negative and progesterone-receptor negative	139 (31.4)	147 (33.1)
Neoadjuvant chemotherapy — no. (%)		
Sequential anthracycline and taxane	357 (80.6)	372 (83.8)
Concurrent anthracycline and taxane	63 (14.2)	53 (11.9)
Anthracycline-containing chemotherapy only or docetaxel and cyclophosphamide only	23 (5.2)	19 (4.3)
Fluorouracil plus anthracycline [‡]	262 (59.1)	271 (61.0)
Pathological-effect grade — no./total no. (%) [§]		
0	19/434 (4.4)	13/435 (3.0)
1a or 1b	232/434 (53.5)	220/435 (50.6)
2 or 3	183/434 (42.2)	202/435 (46.4)
No. of lymph nodes involved on histologic assessment — no. (%)		
0	176 (39.7)	171 (38.5)
1-3	165 (37.2)	174 (39.2)
≥4	102 (23.0)	99 (22.3)
Adjuvant endocrine therapy — no. (%)		
Yes	298 (67.3)	304 (68.5)
No	145 (32.7)	140 (31.5)
Radiotherapy — no. (%) [¶]		
Yes	321 (72.5)	326 (73.4)
No	122 (27.5)	118 (26.6)

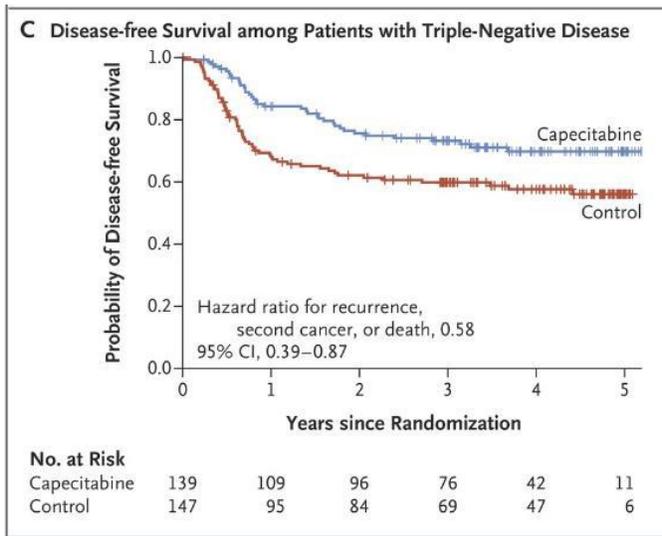
XHER2陰性乳癌 stage I-III B症例に対して術前化学療法後のNon-pCR症例へのCapecitabineの上乗せ効果あり



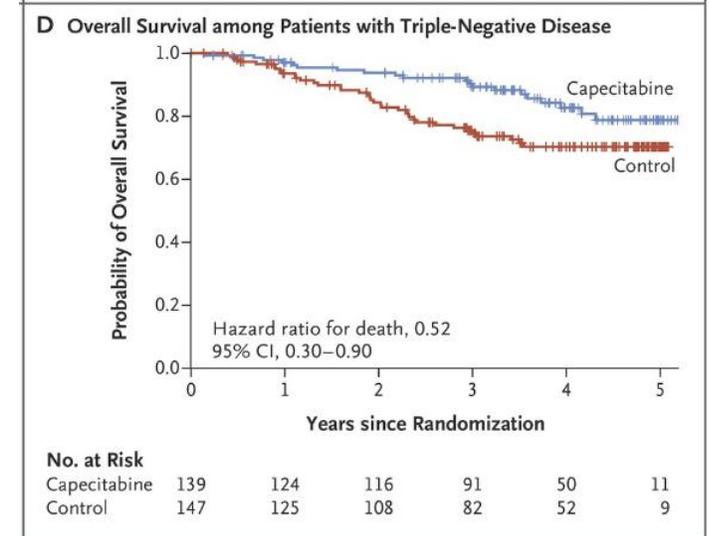
CREATE-

N Engl J Med. 2017 Jun1;376(22):2147-2159

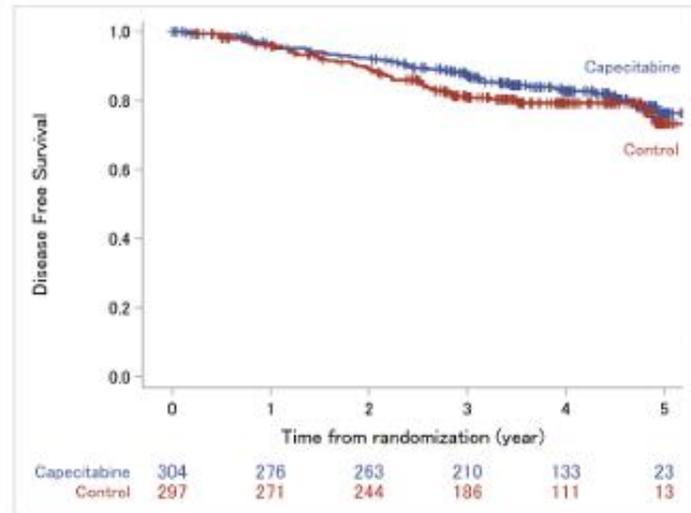
X



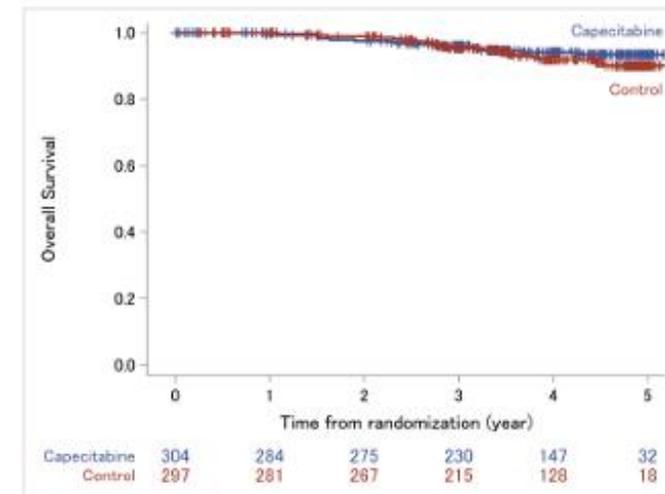
層別解析においては、トリプルネガティブ乳癌でDFS、OSの改善が認められた。



DFS in Negative for estrogen receptors, progesterone receptors, and HER2

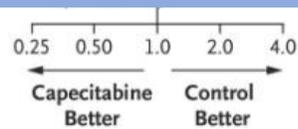
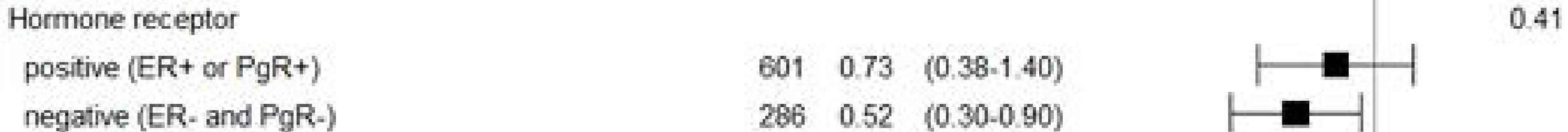
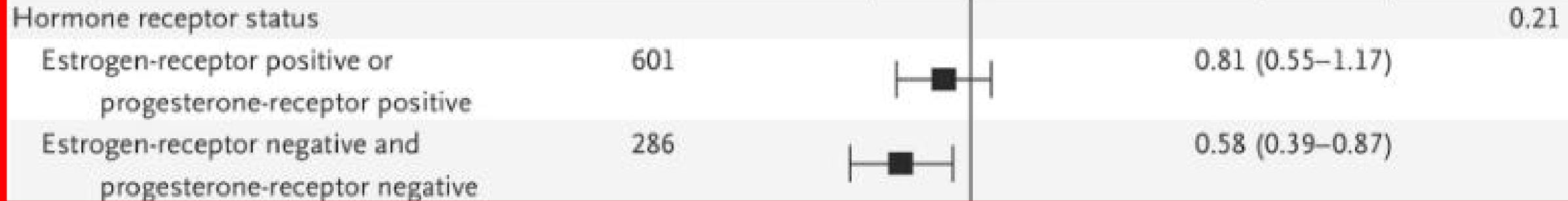


Panel A: Disease-Free Survival in the Subgroup of Patients with Hormone Receptor Positive Disease.

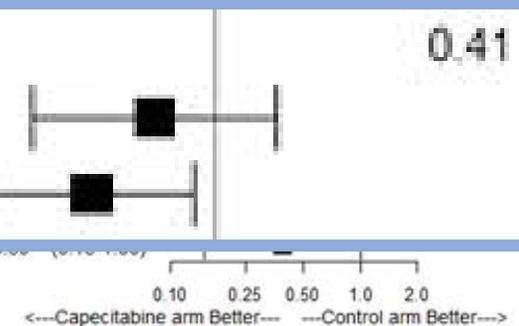
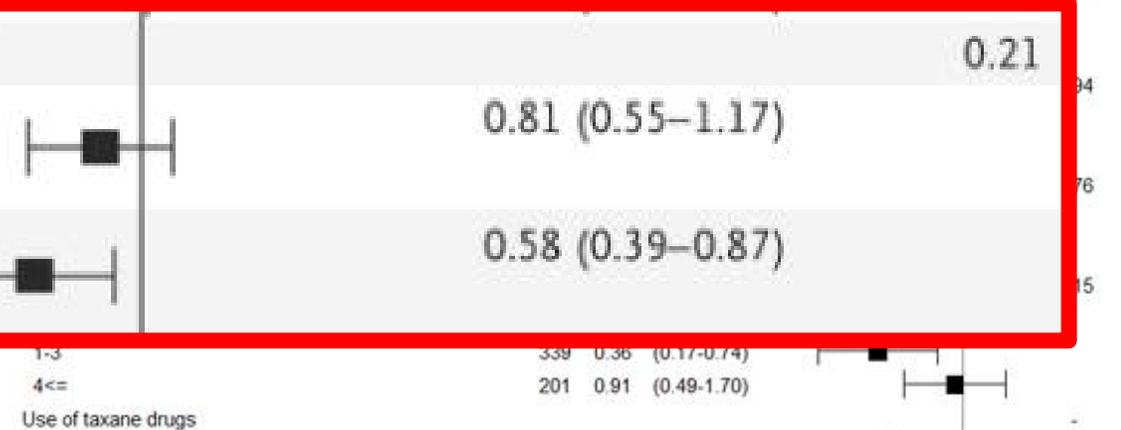


Panel B: Overall Survival in the Subgroup of Patients with Hormone Receptor Positive Disease.

Subgroup Analysis of Disease-free Survival



Subgroup Analysis of Overall Survival

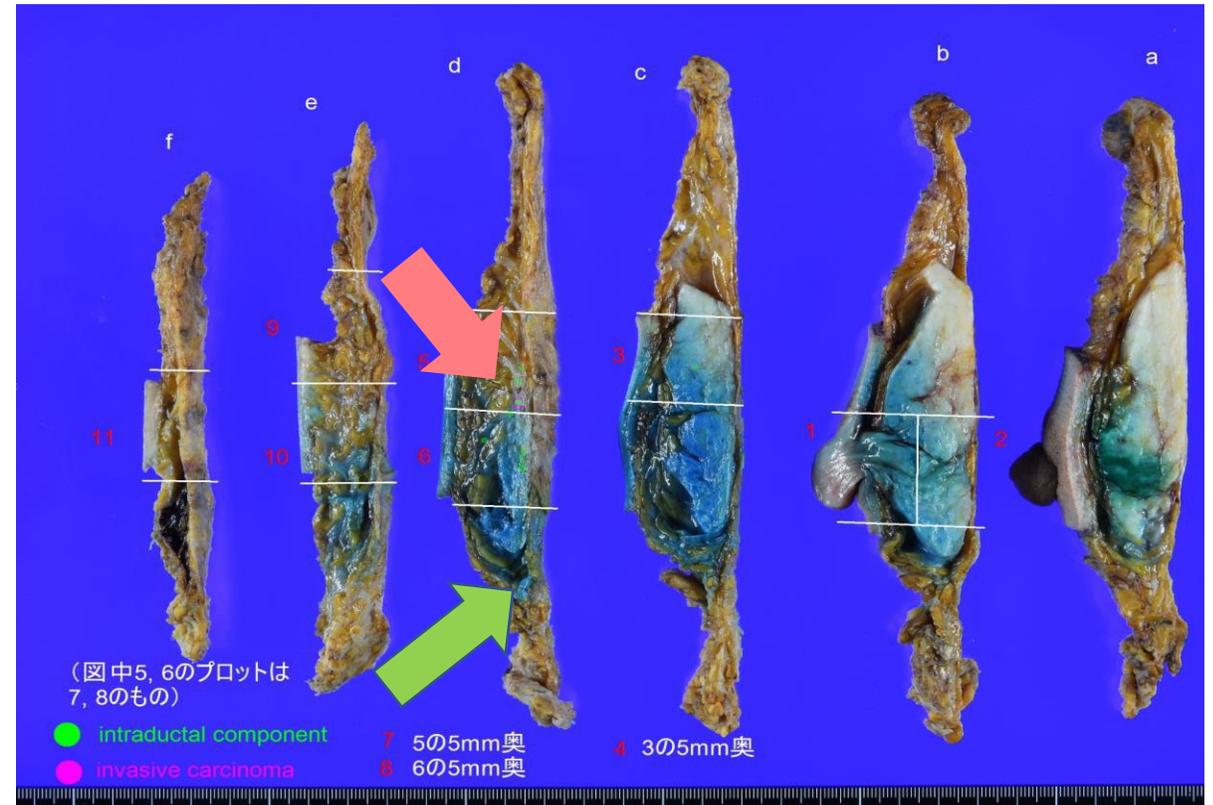


術前化学療法 of 病理組織学的治療効果判定

(術式) 乳房全切除 + TAS

【病理所見】

-Residual breast cancer, S/P chemotherapy, Microinvasive carcinoma, ypTmi, g, Ly0, V0, ER(+), PGR(-), HER2: 2+(FISH:増幅無し), ypN0(0/4), Therapeutic effect: Grade 2b, margin(-).



Q2-4) ypN0症例に乳房全切除術後放射線治療(PMRT)を追加するか？

乳癌診療ガイドライン 2022年版

FRQ1. 術前化学療法が奏効した場合でも乳房全切除後放射線療法(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。

術前化学療法後のPMRTの前向きランダム化比較試験の報告はない。

米国がん登録データを用いた観察研究からの報告

National Cancer Data Base
cT1-4cN1-3cM0 breast cancer
Diagnosed 2004-2017
(N= 278,957)

Excluded (N= 264,267)
 Non invasive ductal carcinoma (N= 39,272)
 Male gender (N= 2,738)
 Neoadjuvant chemotherapy not given (N=5,793)
 Not treated with mastectomy (N= 26,132)
 Residual nodal disease after chemotherapy (N= 44,216)
 No record regarding radiation status (N= 562)

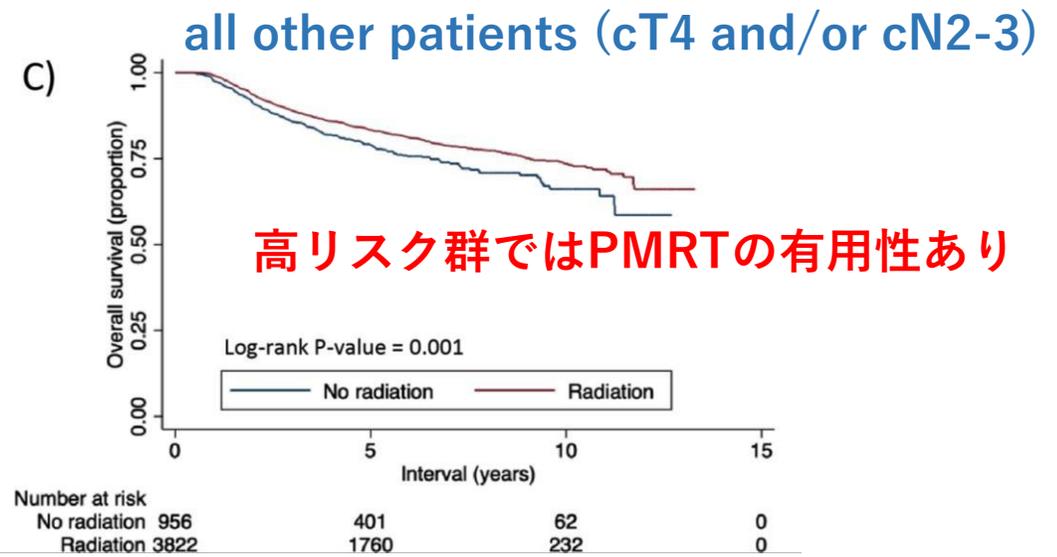
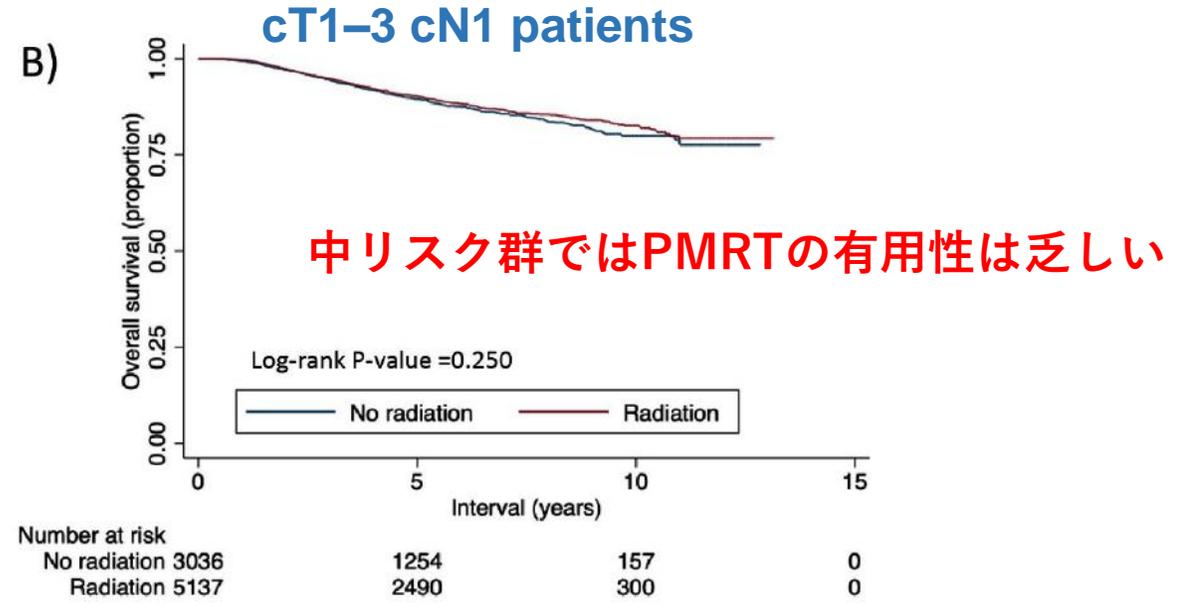
Study population N= 14,690

ypN0症例の初診時の病期分類が重要

Postmastectomy radiation therapy
N= 10,092
(1168 deaths)

No postmastectomy radiation therapy
N= 4,598
(517 deaths)

Radiother Oncol. 2021 Sep;162:52-59.

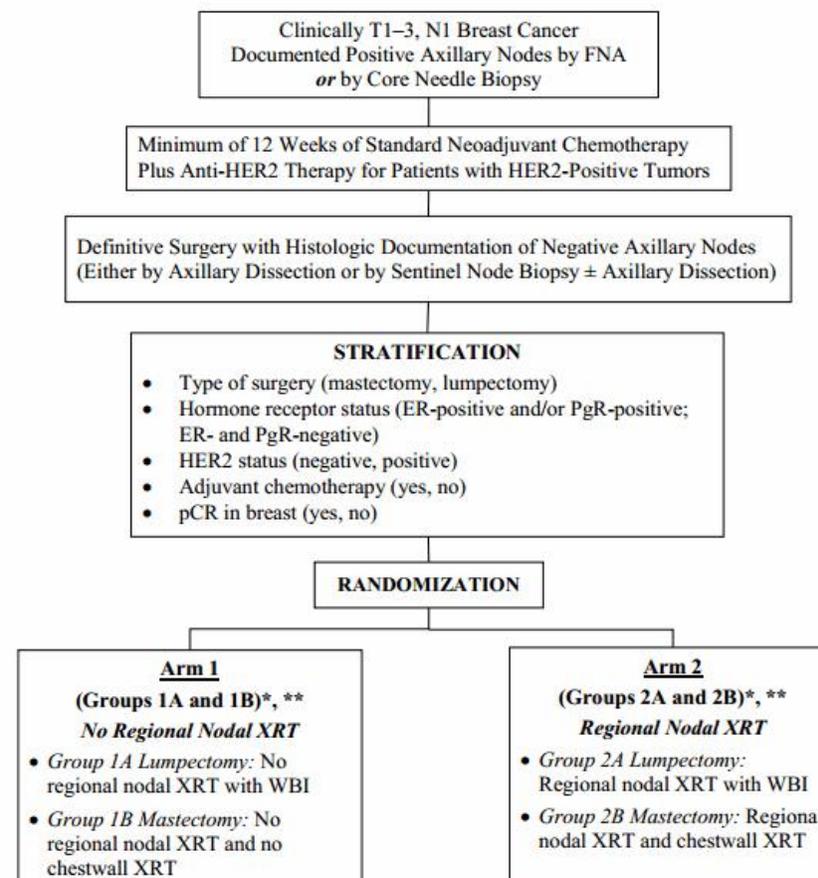


NSABP Clinical Trials Overview

観察研究でPMRTの有用性が示されていない
 中リスク群についてcT1-3,N1乳がんに対する
 術前化学療法後のypN0症例を対象としてPMRTもしくはは
 領域リンパ節照射の意義を検討する第III相ランダム化比較試験
 (NRG Oncology/NSABP-B51/RTOG 1304)が進行中

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	1636 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	None (Open Label)
Primary Purpose:	Treatment
Study Start Date :	August 2013
Estimated Primary Completion Date :	July 2023
Estimated Study Completion Date :	August 2028

Figure 1
NSABP B-51/RTOG 1304 Schema



* Patients will be randomized to one of the following:

- **Arm 1**
 - **Radiation therapy for Group 1A**
Whole breast irradiation + boost
 - **No radiation therapy for Group 1B**
- **Arm 2**
 - **Radiation therapy for Group 2A**
Whole breast irradiation + boost and regional nodal irradiation
 - **Radiation therapy for Group 2B**
Chest wall and regional nodal irradiation

** All patients will receive additional systemic therapy as planned (i.e., hormonal therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer and trastuzumab or other anti-HER2 therapy for patients with breast cancer that is HER2-positive).

症例2 まとめ

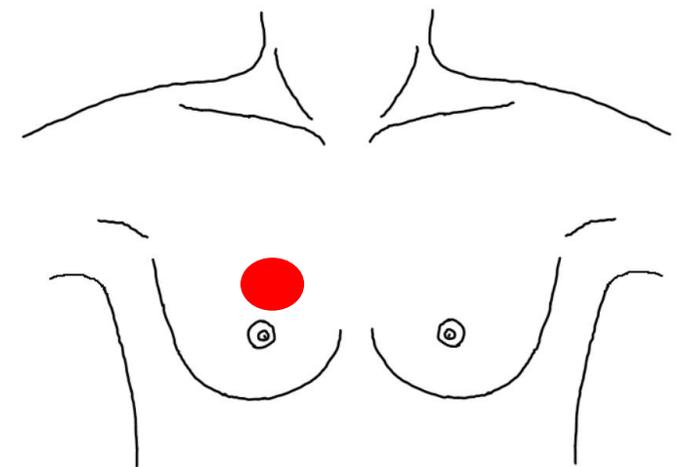
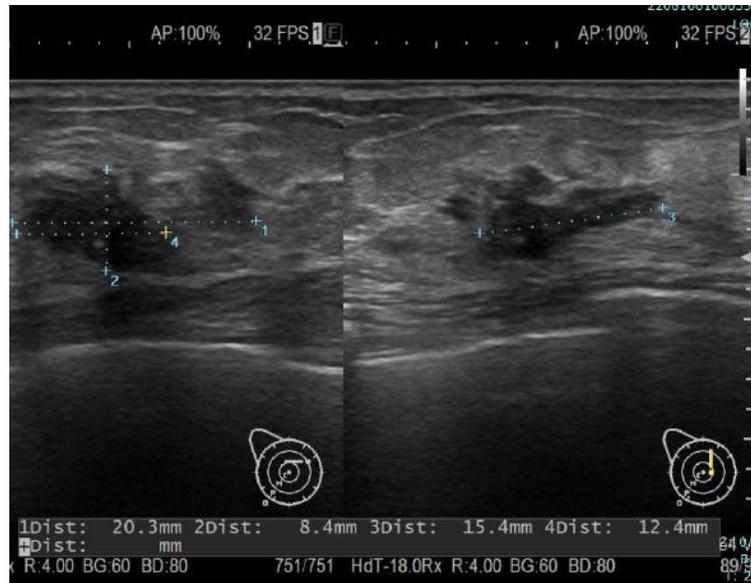
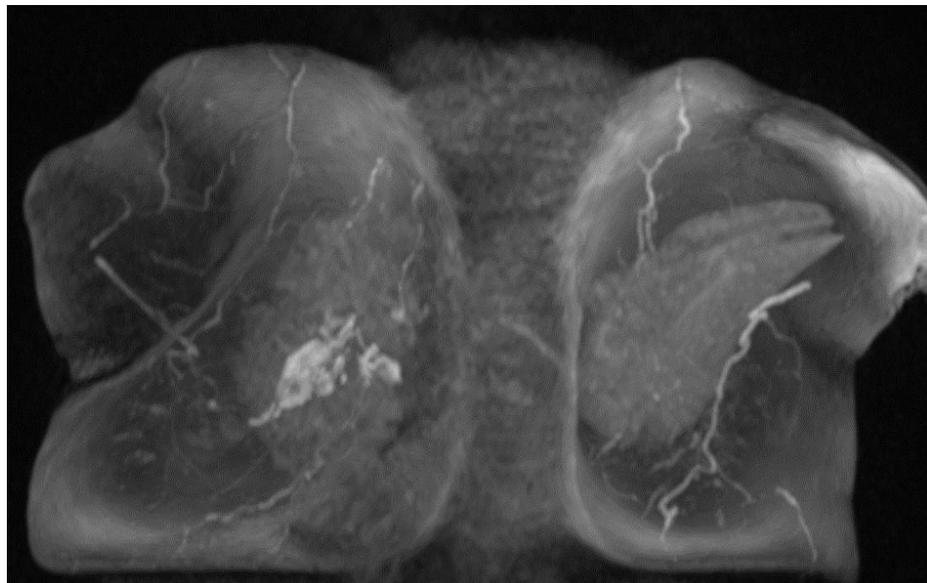
- 残存病変に基づく治療選択（residual disease-guided approach）を目的として術前化学療法を行う機会が増加している。
- cN+症例に対する術前化学療法後の腋窩マネージメントに関しては偽陰性を可能な限り少なくすることを目的にTAD,SLNB,samplingなどを複合的に行い、ALNDを省略することが推奨される。
- 術前化学療法後の治療選択には、初診時診断と術前化学療法後の画像評価が重要となる。

症例3 内胸リンパ節腫大 (自験例)

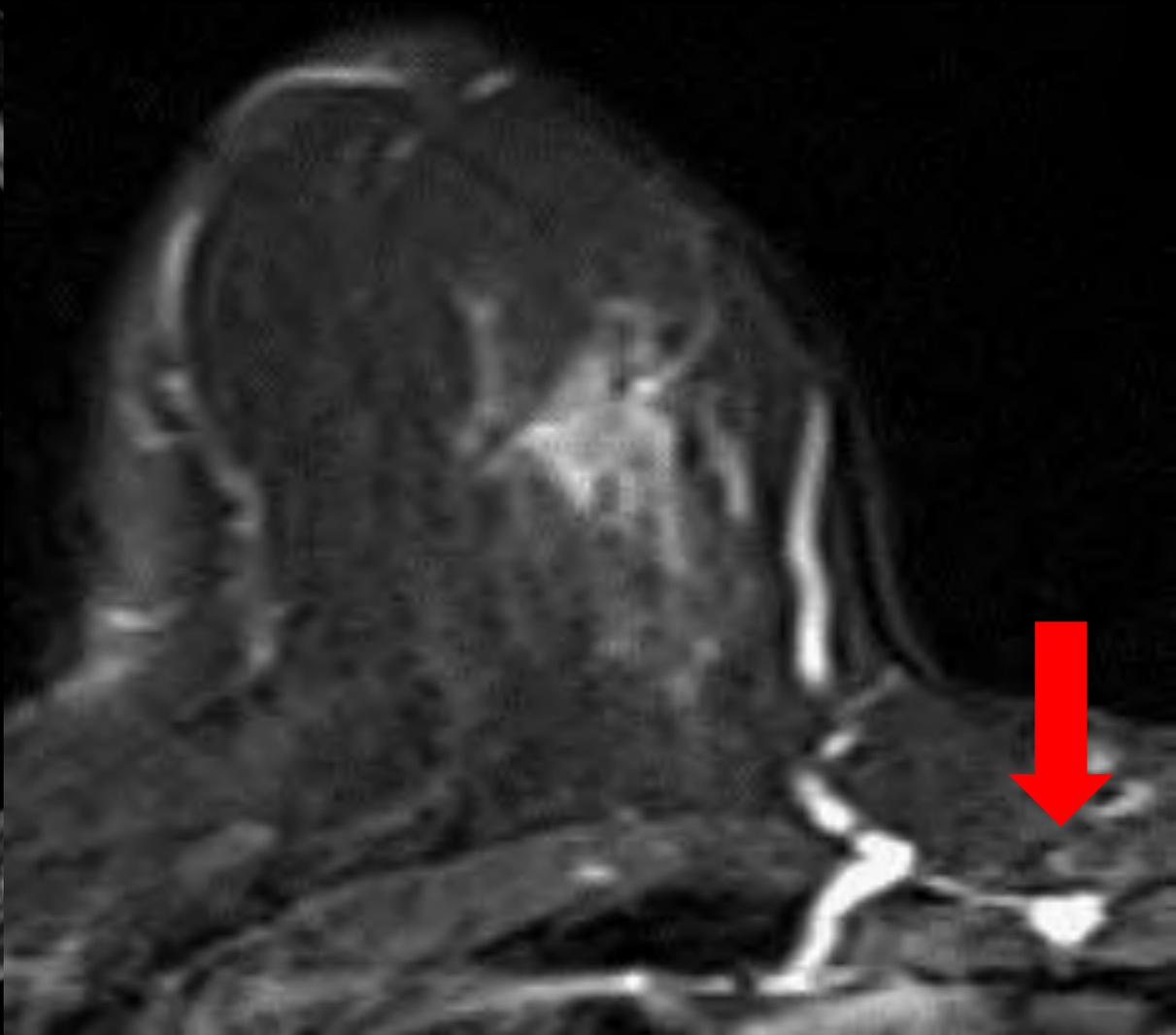
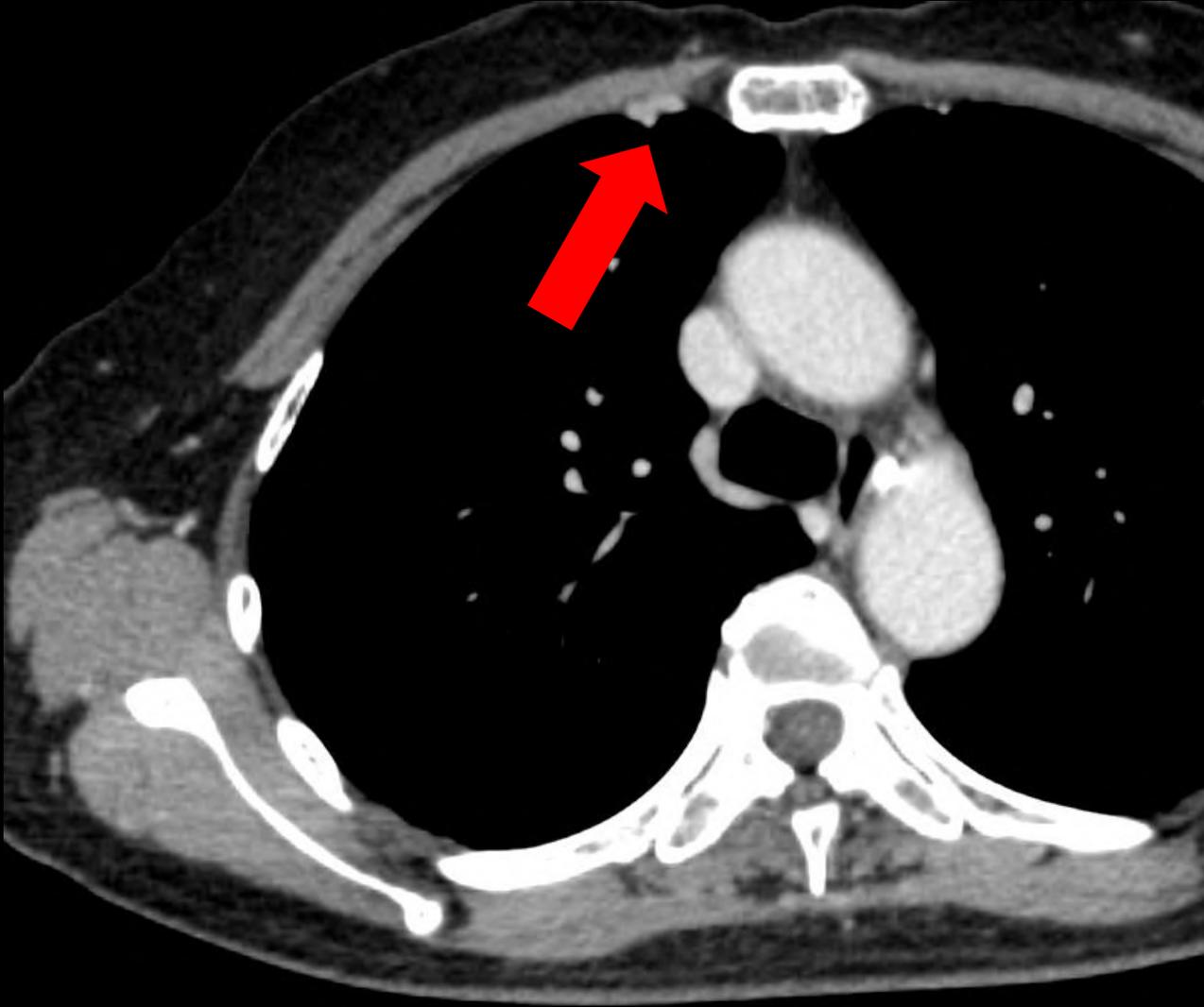
55歳 女性 主訴 (右乳房腫瘍)

cT1(2.0cm)

HG:2,ER(90%)PgR(20%)HER2(1+)



MRI.CT画像所見



近年、技術の進歩に伴いセンチネルリンパ節生検または術前画像診断で内胸リンパ節が描出されるようになった。

Q3-1)

術中に内胸リンパ節にセンチネルを認めた場合の対応は？

Q3-2) 症例提示（自験例）

術前画像診断で内胸リンパ節の腫脹を認めた場合の対応は？



FQ3. 内胸リンパ節領域にセンチネルリンパ節を認めた場合、生検は勧められるか？

ステートメント

- ・実臨床では、内胸リンパ節領域のセンチネルリンパ節生検を勧める根拠は不十分である。

内胸センチネルリンパ節の情報によりステージングおよび術後療法が変更され、予後が改善される可能性はあるが、いまだデータが不十分である。さらに最もその恩恵を受けるはずである腋窩リンパ節転移を伴わない内胸センチネルリンパ節転移陽性乳癌の割合が少ないことから、現時点で推奨する段階ではないと思われる。

FRQ5. 内胸リンパ節領域にセンチネルリンパ節を認めた場合、生検は勧められるか？

ステートメント

- 内胸リンパ節領域のセンチネルリンパ節生検を勧める根拠は不十分である。
- 内胸センチネルリンパ節生検を行った場合、転移を認める割合は10.0～22.2%
- 内胸リンパ節転移によりステージングが変更される。
- 放射線照射＋術後治療の追加により予後が改善する可能性あり

Q3-1)内胸リンパ節(IM)にセンチネルを認めた場合の対応は？

Multicenter Study > Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22(13):4254-62. doi: 10.1245/s10434-015-4535-y.
Epub 2015 Mar 26.

Prognostic Significance of Tumor-Positive Internal Mammary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study

Eva V E Madsen ¹, Kim C Aalders ², Margriet van der Heiden-van der Loo ³, Paul D Gobardhan ⁴,
Poultje M P van Oort ², Fred W van der Ent ⁵, Emiel J T Rutgers ¹, Renato A Valdés Olmes ⁶,
Sjoerd G Elias ⁷, Thijs van Dalen ⁸

- IM生検の同定率：3685例中の754例(20.5%)
- IM摘出611例のIM転移陽性：130例(21.3%)
- IM摘出611例のIM単独転移43例(7%)はpN0症例と
比べ予後不良：[HR] 2.68
- IM摘出の合併症；出血、気胸など約3%

Long-Term Outcome of Internal Mammary Lymph Node Detected by Lymphoscintigraphy in Early Breast Cancer

Min Young Koo, Se Kyung Lee, [...], and Jung-Hyun Yang

Breast cancer specific death rate and recurrence rate

	Follow-up (months)*	Events No. (%)	5YRS rate (%)	p-value†
Death				0.306
Axilla only	118.8 (7-122)	14 (3.6)	97.6	
IMLN	107.1 (14-108)	1 (1.3)	98.6	
Total	121.2 (7-124)	15 (3.2)	97.8	
Recurrence				0.962
Axilla only	111.9 (7-122)	38 (9.7)	92	
IMLN	95.1 (8-1.3)	8 (10.4)	93.3	
Total	110.8 (7-122)	46 (9.8)	92.4	
LR recurrence				0.723
Axilla only	111.6 (7-122)	20 (5.1)	96	
IMLN	98.4 (8-103)	5 (6.5)	95.8	
Total	115.5 (7-122)	25 (5.3)	96.1	

- 術前リンフォシンチグラフィを施行した
 - 腋窩リンパ節のみ描出393症例(Axilla group)
 - 内胸リンパ節描出 77症例(IMLN group)
- 観察期間中央値 119か月 vs. 108か月
OS : death; 3.6% vs. 1.3% (p=0.484)

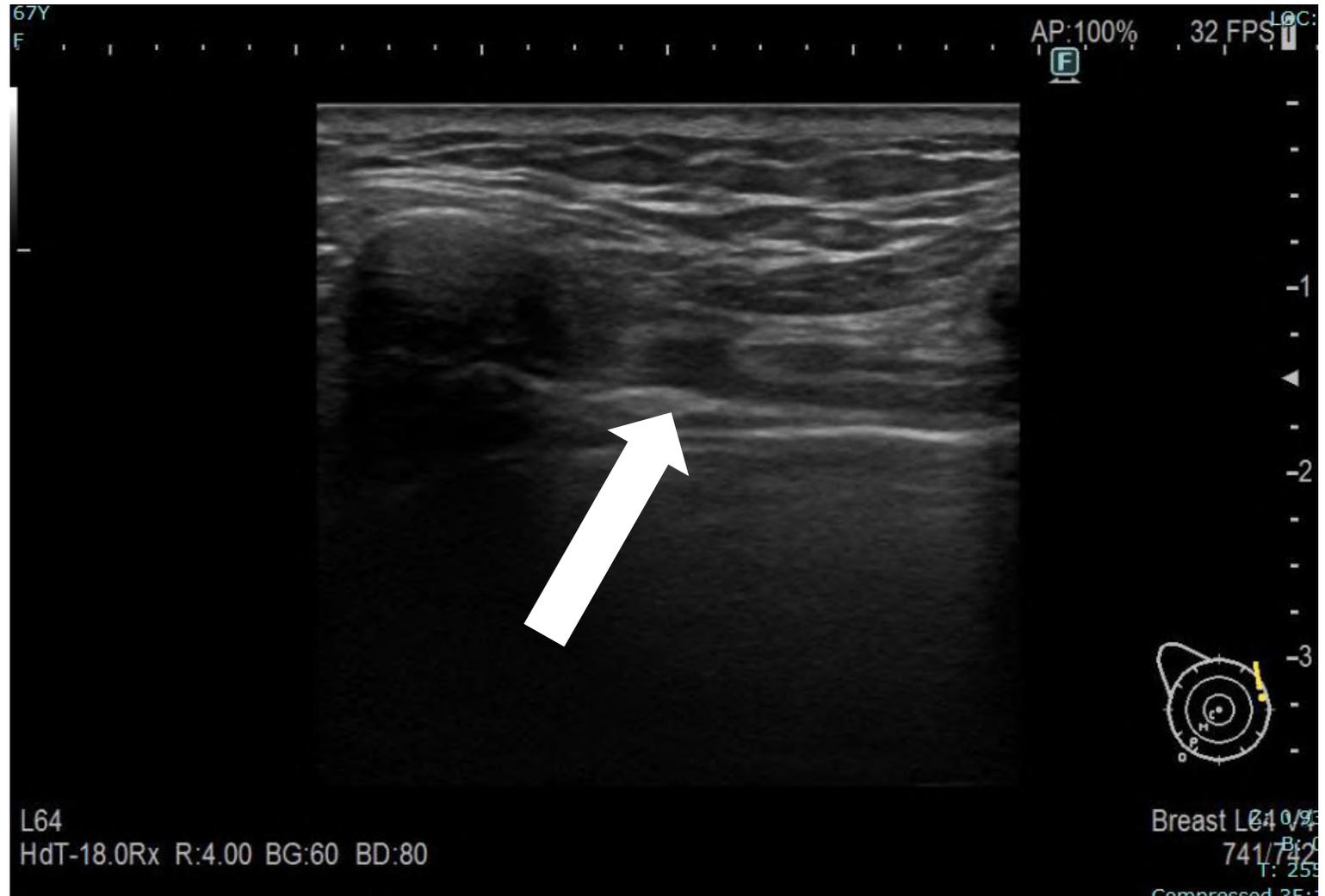
*術前リンフォシンチグラフィを施行し、内胸リンパ節(IM)が描出したグループはIMを摘出を施行していない。

Q3-2)術前画像診断で内胸リンパ節の腫脹を認めた場合の対応？

①SNB

②穿刺吸引細胞診(FNA)

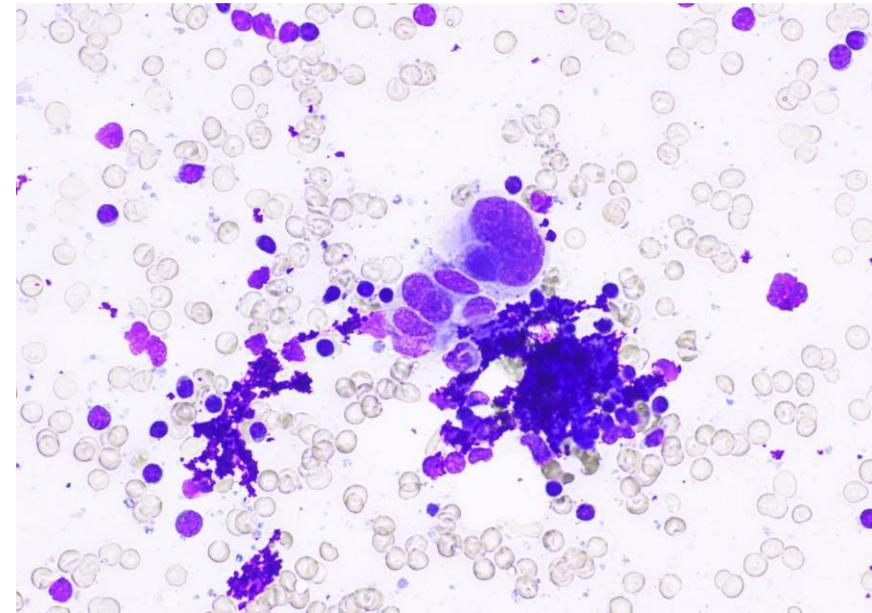
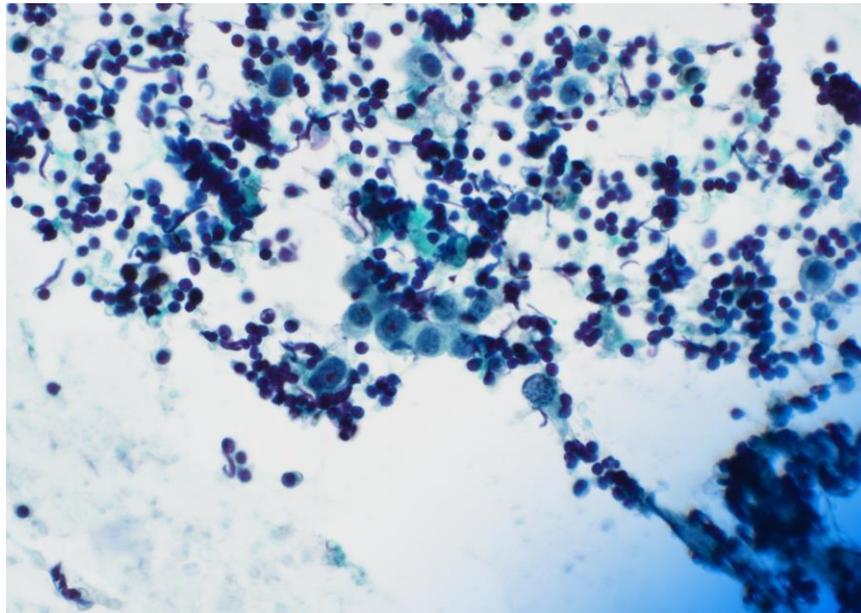
③針生検(CNB)



【穿刺吸引細胞診】

内胸リンパ節転移

cT2N2b Stage IIIA



Q3-3) リンパ節のマネージメントは？

① Ax+Ps

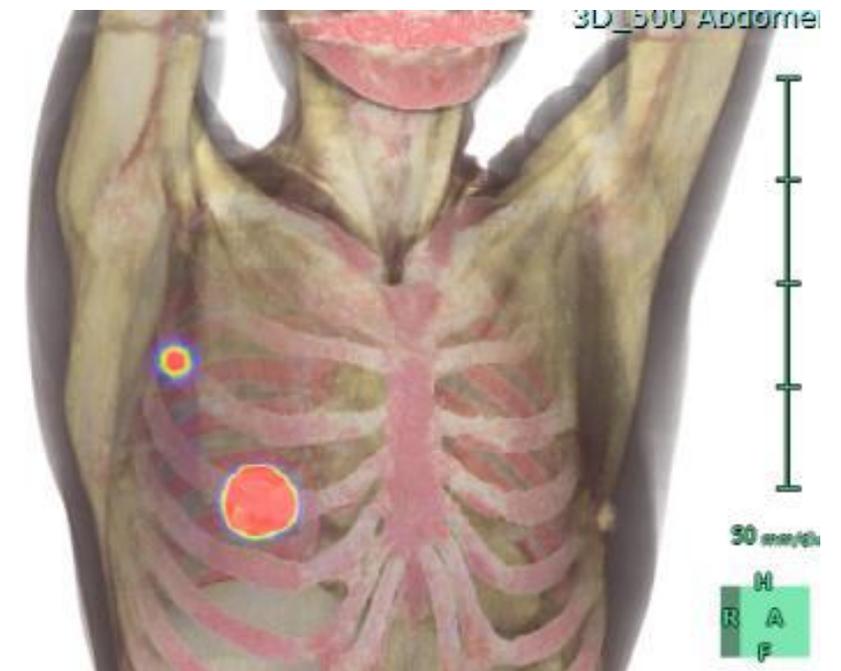
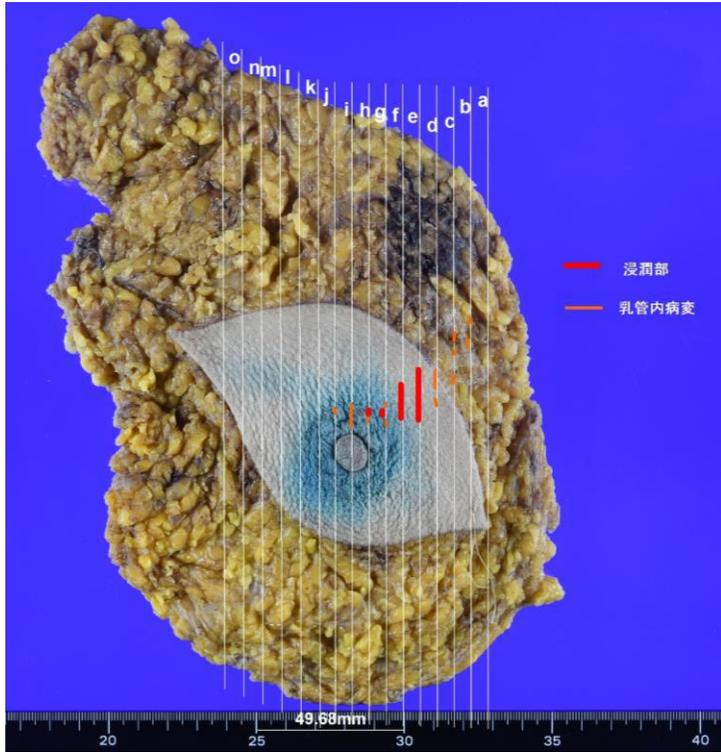
② SLNB+Ps

③ SLNB

④ 他

本症例はRt.Bt +SN(0/2)を施行.

術後化学療法を施行中. PMRTを予定.



Invasive lobular carcinoma of the right breast, mastectomy -total size: 4.5x2.0x1.6cm (AC area),
invasive size: 2.0x1.6x1.6cm (A area)

-f, Ly0 (D2-40), V0 (EVG)-pT1c, pN0sn (n0/2) HG:
-ER(+), PgR(-), HER2: score 1+, -surgical margin: negative

症例3（自験例） まとめ

- 本症例はSLNBを施行しSN陰性で放射線照射を施行。
- 1980年代に行われた内胸リンパ節(IMN)を郭清する拡大乳房切除は生存率の向上に寄与せずIMNは採取されなくなっている。
- しかし、近年ではセンチネルリンパ節生検または術前画像診断でIMNが稀に描出される。
- 腋窩リンパ節転移を伴わない内胸リンパ節単独転移の割合は少なくSLNBを勧める根拠は不十分である。
- しかしその予後は不良であり、画像診断で指摘されるIM転移の腋窩マネジメントに対してもさらなる研究の蓄積が期待される。