原 著

予後因子としての乳癌リンパ節転移について

金沢大学手術部¹⁾, 同 第2外科²⁾, 同 病理部³⁾

野 口 昌 邦¹⁾²⁾ 小矢崎 直 博²⁾ 太 田 長 義²⁾

谷 屋 隆 雄²⁾ 宮 崎 逸 夫²⁾ 水 上 勇 治³⁾

1973年より1985年までに初回手術を行った乳癌症例223例を対象として、腋窩リンパ節の触診所見、腋窩リンパ節転移の有無、転移個数、転移部位、更に胸骨傍リンパ節転移の有無のいずれが予後と密接に関係しているかを単変量および多変量解析を用いて検討した。その結果、腋窩リンパ節転移の有無、特に下位の腋窩リンパ節転移の有無が予後と密接に関係していた。しかし、腋窩リンパ節の転移個数と転移部位のいずれが重要かは判明しなかった。一方、胸骨傍リンパ節転移の有無も密接に予後と関係していた。従って、下位の腋窩リンパ節郭清と胸骨傍リンパ節の生検が乳癌のリンパ節転移の有無、すなわち予後を知るのに有用であると考えられた。

索引用語：乳癌，リンパ節転移，乳癌の予後

はじめに

乳癌の領域リンパ節郭清の意義については論議が多い。特に、領域リンパ節郭清の生存率向上に及ぼす治療的意義については、胸骨傍リンパ節のみならず、腋窩リンパ節についても意見の一致を見ていない^{1)~4)}。一方、腋窩リンパ節転移の有無は重要な予後因子であることから、腋窩リンパ節郭清は診断的に意義があると考えられている。しかし、腋窩リンパ節の転移個数と転移部位のいずれがより予後と関係しているかについて論議がある^{5)~7)}。また、最近、Veronesi ら⁸⁾は胸骨傍リンパ節転移の有無も重要な予後因子であると述べている。そこで、今回、乳癌の領域リンパ節転移と予後の関係について、単変量および多変量解析を用いて検討したので報告する。

症例と方法

金沢大学第2外科で1973年より1985年までに初回手術を行った乳癌症例223例を対象とし、非浸潤癌、Stage IV 乳癌、両側性乳癌および男子乳癌症例や1986年以降の症例は除外した。対象症例は、いずれも死亡時あるいは1990年3月末の時点まで経過観察された術後経過期間5年以上の症例であった。症例の内訳を述べると年齢は21歳から78歳までで、閉経前108例、閉経後115例であった。臨床病期はStage 1 : 44例、Stage

2 : 123例、Stage 3a : 35例、Stage 3b : 21例であり、腫瘤占拠部位は内側中央占拠112例、外側占拠111例であった。乳癌研究会の乳癌取扱い規約⁹⁾に従うと組織型は乳頭腺管癌47例、充実腺管癌89例、硬癌78例、特殊型浸潤癌9例であった。手術術式は非定型乳房切断術（以下、乳房切断術は乳切と略す）14例、定型乳切61例、拡大乳切148例であり、腋窩リンパ節郭清は全例に、胸骨傍リンパ節の郭清は148例に、鎖骨上リンパ節の郭清あるいは生検は40例に行われた。郭清した腋窩リンパ節と鎖骨上リンパ節、および胸膜外法拡大乳切で郭清した胸骨傍リンパ節は用手的に脂肪組織より採取し、10%ホルマリンに固定後、H & E 染色し鏡検した。腋窩リンパ節の部位は、腋窩リンパ節外側群(1a)、内側群(1b)を下位、胸筋間リンパ節(1c)を中位、鎖骨下リンパ節(2h)を上位として3つに分類した⁹⁾。一方、胸骨縦切開 en bloc 法拡大乳切症例では、胸骨傍リンパ節を壁側胸膜、内胸動静脈と共に胸骨傍前胸壁より剝離し、10%ホルマリンに固定後、内胸動静脈を横断する方向で5mm 毎の切片を作製し、H & E 染色し鏡検した。

検討項目は、(1) 臨床病期、(2) 腫瘤の大きさ、(3) 腋窩リンパ節の触診所見、(4) 腋窩リンパ節の組織学的転移の有無、(5) 下位、中位および上位など部位別の腋窩リンパ節転移の有無、(6) 腋窩リンパ節の転移個数、(7) 胸骨傍リンパ節の組織学的転移の有無、(8)

1990年5月7日受付 1990年12月3日採用

鎖骨上リンパ節の組織学的転移の有無などであり、それぞれの生存率をKaplan-Meier法によって算出し、その差をlog rank法によって検定し、更にCoxの比例ハザードモデル¹⁰⁾で検討した。しかし、健存率は、一部の症例で術後経過観察が充分でないため、算出しなかった。

結 果

(1) 臨床所見と累積生存率

223例中、169例は5年以上再発なく生存し、6例は再発生存していたが、35例は再発死亡し、12例は他病死していた。これら症例全体の5年、10年生存率はそれぞれ87%、82%であった。また、臨床病期、腫瘤の大きさおよび腋窩リンパ節の触診所見で生存率がそれぞれ有意に異なっていた。特に浮腫や潰瘍を認めたT4症例やN3症例の予後が悪かった(表1)。

(2) 組織学的転移と累積生存率

次に、領域リンパ節の組織学的転移所見から生存率を検討した。組織学的に腋窩リンパ節転移のない症例の5年、10年生存率はそれぞれ93%、91%であり、腋窩リンパ節転移のある症例はそれぞれ80%、69%であった。更に転移個数1～3個症例はそれぞれ85%、75%、転移個数4個以上の症例はそれぞれ73%、60%であり、腋窩リンパ節の転移個数が増加するに従い、生存率が有意に低下した。また、中位や上位の腋窩リンパ節に転移のある症例は、下位の腋窩リンパ節に転移のある症例に比較すると生存率が低下する傾向にあった。一方、胸骨傍リンパ節転移の有無でも、生存率に有意の差を認めなかったが、鎖骨上リンパ節転移の有無では鎖骨上リンパ節郭清を行った症例が少なく、生存率に有意の差を認めなかった(表2)。

(3) 腋窩リンパ節の転移部位、転移個数、胸骨傍リンパ節との関係

しかし、腋窩リンパ節転移を認めた100例について腋窩リンパ節の転移部位を検討すると、76例(76%)は下位腋窩リンパ節にのみ転移を認めたが、22例(22%)は下位、中位、上位の腋窩リンパ節全てに転移を認め、中位、上位の腋窩リンパ節にのみ転移を認めるいわゆる跳躍転移は2例(2%)は過ぎなかった。従って、下位の腋窩リンパ節郭清のみでも、98%の症例で転移の有無が判明するが、治療的には下位の腋窩リンパ節郭清のみでは24%の症例で中位あるいは上位腋窩リンパ節に癌が遺残することになった。また、下位腋窩リンパ節転移を認めると、転移個数1～3個の症例では2%(1例/52例)、転移個数4個以上の症例では46%

表1 Kaplan-Meier法による累積生存率(その1)

	症例数	累積生存率(%)		P値*
		5年	10年	
全体	223	87.4±2.3	81.9±3.1	
臨床病期				
(1) Stage 1	44	97.7±2.2	93.5±4.7	<0.001
(2) Stage 2	123	88.3±2.9	81.2±4.5	
(3) Stage 3a	35	82.4±6.5	77.5±7.7	
(4) Stage 3b	21	67.1±11.1	67.1±11.1	
T(腫瘤)				
(1) T1	54	96.3±2.6	92.3±4.2	<0.003
(2) T2	119	88.7±2.9	80.8±4.8	
(3) T3	32	83.5±6.7	78.3±8.1	
(4) T4	18	59.3±11.9	59.3±11.9	
N(リンパ節)				
(1) N0, N1a	149	93.1±2.1	90.7±2.7	<0.001
N1b, N2, N3	74	75.7±5.1	62.8±7.5	
(2) N0	112	91.8±2.6	89.8±3.2	<0.001
N1a	37	97.2±2.7	93.2±4.8	
N1b	57	76.5±5.7	64.9±8.0	
N2	13	81.8±11.6	54.5±23.6	
N3	4	—	—	

*log rank testによる

表2 Kaplan-Meier法による累積生存率(その2)

	症例数	累積生存率(%)		P値
		5年	10年	
腋窩リンパ節				
(1) 転移の有無				
転移なし	123	93.4±2.2	90.6±2.9	<0.0003
転移あり	100	79.7±4.0	69.1±6.3	
(2) 転移個数				
(a) 0	123	93.4±2.2	90.6±2.9	<0.0002
(b) 1-3	55	85.0±4.9	75.3±8.0	
(c) ≥4	45	72.6±7.1	59.6±10.3	
転移部位				
(a) 下位(1a, 1b)				
転移なし	125	96.8±1.6	96.8±1.6	<0.0006
転移あり	98	74.7±4.6	60.5±6.6	
(b) 中位(1c)				
転移なし	200	89.7±2.2	84.6±3.1	<0.001
転移あり	23	66.0±10.6	55.0±13.4	
(c) 上位(2)				
転移なし	220	87.7±2.3	82.1±3.1	N.S.
転移あり	3	67.6±27.2	67.6±27.2	
胸骨傍リンパ節				
(1) 転移なし	122	90.5±2.7	83.2±4.9	<0.05
不明	75	86.4±4.0	81.2±4.8	
転移あり	26	75.4±8.8	75.4±8.8	
鎖骨上リンパ節				
(1) 転移なし	35	80.7±7.2	80.7±7.2	N.S.
転移あり	5	66.6±27.2	66.6±27.2	
不明	183	88.6±2.4	82.8±3.3	

(21例/46例)の確率が中位あるいは上位の腋窩リンパ節に転移が認められ、腋窩リンパ節の転移個数と転移部位は密接な関係があった(表3)。一方、胸骨傍リンパ節転移の有無は、腋窩リンパ節転移の有無や転移個数と密接な関係があり、胸骨傍リンパ節転移単独症例は5例(2.2%)に過ぎなかった(表4)。

(4) 多変量解析

腋窩リンパ節の触診所見および組織学的腋窩リンパ節転移の有無、転移個数、転位部位、更に胸骨傍リンパ節転移の有無のいずれが密接に予後と関係しているかをCoxの比例ハザードモデルで検討した。なお、臨床的および組織学的リンパ節転移所見のみを検討するため、臨床病期、腫瘍の大きさは除外した。その結果、腋窩リンパ節の組織学的転移の有無、特に下位の腋窩

リンパ節転移の有無が密接に予後と関係していた。しかし、腋窩リンパ節の転移個数と転移部位のいずれが重要な判明しなかった。一方、胸骨傍リンパ節転移の有無も予後と密接に関係していた(表5)。

(5) 胸骨傍リンパ節転移部位

胸骨傍リンパ節の転移部位を検討すると、第一肋間が78%と最も高く、第二肋間が70%とそれに次いでいた。第一肋間の生検だけでは充分と言えないが、第一肋間と二肋間を合わせた転移率は100%であり、それらの生検が胸骨傍リンパ節転移の有無を知るのに有用と考えられた(表6)。

考 察

腋窩リンパ節の組織学的転移の有無は、乳癌の最も重要な予後因子であることが知られている。しかし、通常の組織検査による腋窩リンパ節転移の有無は必ずしも正確でないとするものもある。すなわち、通常の組織検査により転移がないと判断されたリンパ節の中にも、連続組織切片による検査やモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的方法で、しばしば転移が発見されることが報告されている¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、このような潜在的な転移の有無は患者の予後と相関しないという報告があり¹³⁾¹⁴⁾、また、これらの方法はかなり複雑で必ずしも実用的でない。従って、通常の組織検査は依然、腋窩リンパ節転移の判定に有用であると考えられる。

予後因子として腋窩リンパ節の組織学的転移の有無性に関して、Adairら¹⁵⁾は1,458例の乳癌患者を30年間、追跡した結果、腫瘍の大きさよりも、腋窩リンパ節転移が生存率と相関したと報告している。Fisherら⁷⁾は多変量解析を用いたNSABPの研究の結果、リ

表3 腋窩リンパ節の転移個数と転移部位

腋窩リンパ節の 転移個数		腋窩リンパ節の転移部位		
		下位 単独	両方	中位および上位 単独
1-3	54	51(93%)	1(2%)	2(5%)
≥4	46	25(56%)	21(44%)	0
	100	76(76%)	22(22%)	2(2%)

表4 腋窩リンパ節転移と胸骨傍リンパ節転移の関係

胸骨傍リンパ節転移	腋窩リンパ節転移の有無とその個数		
	0(80)	1-3(32)	≥4(36)
(+)(26)	5	5	16
(-)(122)	75	27	20

()内は症例数

表5 Coxの比例ハザードモデルによる解析

共変数とコード	偏回帰係数	相対リスク	標準誤差	P値
腋窩リンパ節の触診所見				
1) N0, N1a: 0/ N1b, N2, N3: 1	0.71	2.04	0.81	0.38
2) N0: 0/N1a: 1/N1b: 2/N2: 3/N3: 4	-0.24	0.78	0.37	0.51
腋窩リンパ節転移の部位				
3) 全体 無: 0/ 有: 1	3.92	50.46	1.15	<0.001
4) 下位 無: 0/ 有: 1	-1.97	0.14	0.97	<0.05
5) 中位 無: 0/ 有: 1	-0.09	0.92	0.49	0.86
6) 上位 無: 0/ 有: 1	-0.02	0.98	1.07	0.98
腋窩リンパ節の転移個数				
7) 0: 0/ 1-3: 1/ ≥4: 2	0.63	1.89	0.45	0.16
胸骨傍リンパ節転移				
8) 無: 0/ 有: 1	1.06	2.87	0.40	<0.01

表 6 胸骨傍リンパ節転移の部位*

転移部位	転移率
内胸静脈根部付近	30%(6/20)
第一肋間	78%(18/23)
第二肋間	70%(16/23)
第三肋間	35%(8/23)
第四肋間	4%(1/23)

*転移部位の不明な3例は除外した。

ンパ節転移の有無が、年齢、腫瘍の大きさおよび組織学的異型度よりも予後と密接に関係していたと報告している。

しかし、腋窩リンパ節の組織学的転移の中で、その転移個数と転移部位のいずれが予後と密接に関係しているか意見が分かれている^{5)~7)}。Fisherらは腋窩リンパ節の転移部位よりも、転移個数がより重要であると報告している⁷⁾¹⁶⁾。特に腋窩リンパ節の転移個数1~3個の症例と4個以上の症例の間に明らかに生存率の差があるため¹⁶⁾、現在、単に転移の有無だけでなく、転移個数1~3個と4個以上に分けることが一般に受け入れている。一方、Veronesiらは腋窩リンパ節を小胸筋を目印として三つに分ける必要性があると述べている⁹⁾。Auchinclossは腋窩リンパ節の転移個数と転移部位が重要であると述べており¹⁷⁾、また、Bergは腋窩リンパ節の転移部位と腫瘍の大きさが重要であると述べている¹⁸⁾。しかし、Smithらは腋窩リンパ節の転移部位別に転移個数が等しい症例を比較すると、生存率に差がなかったと報告している⁵⁾。

しかしながら、腋窩リンパ節の転移は最初、下位のリンパ節に転移が生じ、次いで中位、上位のリンパ節と順々に転移が生じることが多い。私共は、腋窩リンパ節を下位、中位、上位の3群に分けて検討した結果、中位や上位の腋窩リンパ節に転移のある症例は、下位の腋窩リンパ節に転移のある症例に較べると生存率が低下する傾向にあった。また、腋窩リンパ節転移個数4個以上と1~3個の症例で生存率に有意の差があった。しかし、腋窩リンパ節の転移個数が増加すると転移部位も上位に及ぶ傾向にあり、転移個数と転移部位は互いに関係していた。そこで、今回、多変量解析を用いて検討したが、いずれが重要か判明しなかった。

一方、Haagensen¹⁹⁾は以前、定型乳切の適応を上位の腋窩リンパ節と胸骨傍リンパ節の生検で決めており、また、最近、Veronesiら⁸⁾は胸骨傍リンパ節の転移の有無が患者の予後を決めるのに重要であると報告し

ている。すなわち、彼らの検討では胸骨傍リンパ節転移単独症例の予後は腋窩リンパ節転移単独症例のそれと同等であり、それらの生存曲線は両方に転移を認めない症例と両方に転移を認める症例の生存曲線の中間に位置していた。従って、胸骨傍リンパ節転移は手術不能の徴候であると言う従来の考え方は改めるべきであり、胸骨傍リンパ節転移は腋窩リンパ節転移と同程度に予後と関係があると述べている。この胸骨傍リンパ節転移は非定型乳切などで見逃されてしまうため、Veronesiらは第一肋間の胸骨傍リンパ節の生検を勧めている⁸⁾。今回の私共の検討でも、胸骨傍リンパ節転移の有無が予後と密接に関係していた。しかし、胸骨傍リンパ節の転移部位を検討した結果、第一肋間の胸骨傍リンパ節の生検では不十分であり、第一と第二肋間の生検が有用であると考えられた²⁰⁾。

結 語

1973年より1985年までに初回手術を行った乳癌症例223例を対象として、乳癌の予後因子としての領域リンパ節転移について検討した。その結果、腋窩リンパ節の組織学的転移の有無、特に下位の腋窩リンパ節転移の有無と胸骨傍リンパ節転移の有無が予後と相関していた。従って、下位の腋窩リンパ節郭清と胸骨傍リンパ節の生検が乳癌のリンパ節転移の有無、すなわち予後を知るのに有用であると考えられた。

文 献

- 1) Yang JH, Slack NH, Nemoto T: Effect of axillary nodal status on the long-term survival following mastectomy for breast carcinoma: Nodal metastases may not always suggest systemic disease. *J Surg Oncol* 36: 243—248, 1987
- 2) Fisher B, Montague E, Redmond C, et al: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827—2839, 1977
- 3) Meier P, Ferguson DJ, Karrison T: A controlled trial of extended radical mastectomy. *Cancer* 55: 880—891, 1985
- 4) Veronesi U, Valagussa P: Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47: 170—175, 1981
- 5) Smith JA III, Gamez-Araujo JJ, Gallager HS, et al: Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 39: 527—532, 1977
- 6) Veronesi U, Rilke F, Luini A, et al: Distribu-

- tion of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 59: 682—687, 1987
- 7) Fisher B, Bauer M, Wickerham L, et al: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52: 1551—1557, 1983
 - 8) Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al: Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 202: 702—707, 1985
 - 9) 乳癌研究会編: 臨床・病理. 乳癌取扱い規約, 金原出版, 東京, 1988, p6—22
 - 10) Cox DR: Regression models and lifetables. *J R Stat Soc [B]* 34: 187—220, 1972
 - 11) Saphir OM, Amromin GD: Obscure axillary lymph-node metastasis in carcinoma of the breast. *Cancer* 1: 238—241, 1948
 - 12) Trojani M, Mascarel ID, Bonichon F, et al: Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 55: 303—306, 1987
 - 13) Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, et al: Detection and significance of occult axillary node metastases in patients invasive breast cancer. *Cancer* 42: 2025—2031, 1978
 - 14) Pickren JW: Significance of occult metastases, a study of breast cancer. *Cancer* 14: 1266—1271, 1961
 - 15) Adair F, Berg J, Joubert L, et al: Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 33: 1145—1150, 1974
 - 16) Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 168: 337—356, 1968
 - 17) Auchincloss H: Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation. *Ann Surg* 158: 37—46, 1963
 - 18) Berg JW: The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 8: 776—778, 1955
 - 19) Haagensen CD: Diseases of the breast. WB Saunders CO Philadelphia, 1971, p635—642
 - 20) 野口昌邦, 谷屋隆雄, 小矢崎直博他: 乳癌の領域リンパ節転移状況よりみた非定型乳切の適応, 外科治療 62: 399—404, 1990

REGIONAL LYMPH NODE METASTASES AS A PROGNOSTIC FACTOR IN BREAST CANCERS

Masakuni NOGUCHI¹⁾²⁾, Naohiro KOYASAKI²⁾, Nagayoshi OHTA²⁾, Takao TANIYA²⁾,
Itsuo MIYAZAKI²⁾ and Yuji MIZUKAMI³⁾

¹⁾Operation Center, ²⁾Second Department of Surgery, ³⁾Pathology Unit, Kanazawa University Hospital

In order to evaluate the prognostic importance of clinical and histological node informations, we made univariate and multivariate analyses of regional lymph node metastases in 233 patients with operable breast cancer, who were surgically treated from 1973 to 1985. Clinical axillary node status, histological involvement of axillary lymph nodes, their anatomical levels and numbers, and histological involvement of internal mammary lymph nodes were selected as evaluating prognostic factors. The histological presence of axillary node involvement, especially at the distal level, was proved to be the most important prognostic factor. However, it was obscure that either the anatomical level or number of histologically involved axillary lymph nodes had a priority in the prognosis determination. On the other hand, histological involvement of internal mammary nodes appeared to be an important, and independent prognostic factor. Therefore, we concluded that axillary lymph node dissection with a biopsy of internal mammary nodes would provide more accurate informations about the prognosis in patients with operable breast cancer.