

## センチネルリンパ節生検によって腋窩郭清を省略した乳癌患者に対して、リンパ浮腫ケアは必要か？

### 推奨

腋窩に対してセンチネルリンパ節生検のみ施行された乳癌患者は、低率であるが上肢リンパ浮腫を発症する可能性があるため、発症時に早期に対応できる診療体制が必要である。

グレードB

### 背景・目的

乳癌手術においてセンチネルリンパ節生検が標準治療となって以降、乳癌術後の上肢リンパ浮腫は著明に減少した。近年では、センチネルリンパ節転移陰性の症例だけでなく、転移陽性の症例であっても一定の条件を満たせば腋窩郭清は省略される傾向であり、腋窩郭清を受ける乳癌患者は今後さらに少なくなると考えられる。乳癌術後リンパ浮腫指導は腋窩郭清を施行された患者が対象であり、センチネルリンパ節生検のみを施行された患者のリンパ浮腫ケアについては重要視されていない。本CQではセンチネルリンパ節生検後のリンパ浮腫の実態について文献的に検証し、このような患者に対するリンパ浮腫ケアの意義について考察した。

### 解説

センチネルリンパ節生検は、腋窩郭清と比較して、術後の合併症および上肢機能障害が少なく、有意にQOLを改善させる。特に術後リンパ浮腫の発症率が明らかに低下することがデータで示され、乳癌患者のQOLの向上に大きく寄与してきた。

センチネルリンパ節転移陰性乳癌を対象として、腋窩郭清省略群と腋窩郭清群を比較したイタリアの多施設共同研究では、各群それぞれ連続した100例を抽出して、腋窩の有害事象についても調査がなされた<sup>1)</sup>。術後2年目の両上肢の周径差が1cm以上あった割合が、腋窩郭清群では37例(37%)であったのに対して腋窩郭清省略群では1例(1%)と極めて低率であった。腋窩の痛みや異常感覚も含めた有害事象は腋窩郭清省略群で有意に低率であった。センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合の腋窩郭清省略群と腋窩郭清群の治療成績を比較したIBCSG 23-01試験でも、副次的評価項目の一つとして各群のリンパ浮腫の発症率を比較している<sup>2)</sup>。リンパ浮腫の評価はNCIのCTC ver. 2に基づいてなされたが、腋窩郭清省略群の術後5年のリンパ浮腫発症率は3% (453例中15例)であり、腋窩郭清群の13% (447例中59例)と比較して非常に低率であった( $p < 0.0001$ )。オーストラリアで行われた、センチネルリンパ節生検後のリンパ浮腫の発症率を前向きに調査することを目的の一つとしたSNAC1試験では、術後5年目に患肢の体積が15%以上増加した頻度は、腋窩郭清省略群で1.7%であった(腋窩郭清群では5%,  $p = 0.004$ )<sup>3)</sup>。これら大規模臨床試験で、リンパ浮腫の定義や程度を客観的に規定した研究では、センチネルリンパ節生検のみを施行された乳癌患者の上肢リンパ浮腫の頻度は非常に低率であった。一方、リンパ浮腫の診断基準が明確にさ

れていない実態調査も含めると、発症率は5~8%との報告がある<sup>4)~6)</sup>。

さらに近年では、センチネルリンパ節に転移を認めた場合に、腋窩郭清を省略する代わりに腋窩への照射を行うケースが増加しつつある。センチネルリンパ節転移陽性症例に対する腋窩照射の有効性を検証したAMAROS試験では、術後5年のリンパ浮腫発症率は、センチネルリンパ節生検後に腋窩照射を施行した群で11% (286例中31例)、腋窩郭清群で23% (328例中76例)、患肢の周径増加率が10%以上であった頻度はそれぞれ6% (16例)、13% (43例)であった<sup>7)</sup>。

報告によって、あるいは腋窩照射の有無によって多少のばらつきはあるものの、センチネルリンパ節生検後のリンパ浮腫の発症率は1~11%程度であり、腋窩郭清を行った症例と比べて明らかに低率であるが、わが国の年間の乳癌罹患者数〔89,100人 (2017年予測値)〕を考慮すると、リンパ浮腫ケアはなお重要であると考えられる。医療者はリンパ浮腫の基本的な知識を身に付けておくべきであり、発症時に早期に対応できる体制を整えておくことが望ましい。

#### 検索式・参考にした二次資料 -----

文献の検索は、下記1)~3)の手順で行った。

- 1) センチネルリンパ節生検による腋窩郭清省略についての代表的な6試験(センチネルリンパ節転移陰性症例を対象とした3試験, センチネルリンパ節転移陽性症例を対象とした3試験)の論文から、リンパ浮腫の発症状況のデータが示されていた3論文を選択した。
- 2) 2003年1月から2017年8月までに出版された英語の医学論文をPubMedで検索した。検索語は、「lymphedema after sentinel lymphnode biopsy AND breast cancer」とした。それぞれ該当した文献のなかから、臨床的に重要なものを抽出し、さらに以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

#### [適格基準]

- ①乳癌に対するセンチネルリンパ節生検に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比較試験で、リンパ浮腫のデータが示されているもの
- ②Primary endpointがQOL, 身体的苦痛, 精神的苦痛, 生活への影響, あるいは実態調査

#### [除外基準]

- ①対象が小児に限定されているもの
  - ②Primary endpointが非臨床的指標のもの(サイトカイン, 栄養学的指標, 免疫学的指標など)
  - ③対象が終末期患者(例えば, 生命予後が6カ月以下など)に限定されているもの
  - ④Full-length paperのある同一著者による短報
- 3) 二次資料として, Cochrane Library, UpToDate, Clinical Evidence, ガイドライン, レビュー, コンセンサス論文を参照した。

以上の手順で、本CQに関係する文献7編を得た。

## 文 献 -----

- 1) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 (6) : 546-53. [PMID : 12904519]
- 2) Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al : International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. 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 (4) : 297-305. [PMID : 23491275]
- 3) Wetzig N, Gill PG, Espinoza D, et al. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance ? Five-year outcomes of the RACS sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC) 1 trial : Assessment and incidence of true lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2017 ; 24 (4) : 1064-70. [PMID : 27848050]
- 4) McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection : objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 (32) : 5213-9. [PMID : 18838709]
- 5) Bhatt NR, Boland MR, McGovern R, et al. Upper limb lymphedema in breast cancer patients in the era of Z0011, sentinel lymph node biopsy and breast conservation. *Ir J Med Sci.* 2017 Jul 27. [Epub ahead of print] [PMID : 28752233]
- 6) Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients : a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 ; 96 (6) : 1131-9. [PMID : 25637862]
- 7) Donker M, van 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 (12) : 1303-10. [PMID : 25439688]