

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591354

研究課題名（和文） SPECT合成3D-CT乳腺リンパ管造影によるセンチネルリンパ節生検の検証

研究課題名（英文） STUDY OF THE SENTINEL NODE BIOPSY BY SPECT-FUSED 3D-CT MAMMARY LYMPHOGRAPHY

研究代表者

山下 浩二（YAMASHITA KOJI）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10287758

研究成果の概要（和文）：3D-CT 乳腺リンパ管造影(LG)は、個人差の大きい乳房のリンパ流を詳細に描出して、正確なセンチネルリンパ節を描出することが出来るが、リンフォシンチグラフィ SPECT と合成することにより、アイソトープ(RI)を取り込んだリンパ節の位置を 3D-CT LG 画像内に表示することに成功した。これで手術中にラジオガイド・ナビゲーション生検が可能となり、3D-CT LG でのみ検出できる RI の取り込みのないリンパ節の位置情報も把握し生検でき、偽陰性を防ぐ善策であることが確認できた。

研究成果の概要（英文）：3D-CT mammary lymphography (LG) can draw the variable lymphatic flow of the breast between each individual, and can show the accurate sentinel nodes. We fused SPECT image with this 3D-CT LG and succeeded to recognize the location of RI-uptaken sentinel nodes on 3D-CT map. This makes it possible to perform the radio-guided navigation biopsy during surgery. We can find and biopsy the sentinel nodes without RI-uptake only by 3D-CT LG, and can avoid the false negative study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2012年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：センチネルリンパ節生検・3D-CT リンパ管造影・SPECT・乳癌

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 早期乳癌の治療において腋窩リンパ節転移の有無は、進行病期を判断するだけでなく、治療方針を決定し予後を判定するうえで、非常に重要な因子と考えられている。術後生活の質 QOL の改善を目的として、腋窩リンパ節転移のない患者には腋窩郭清を省略することが試みられ、センチネルリンパ節生検が考案された。

(2) センチネルリンパ節(SN)は腫瘍からのリンパ流が最初に流れ着くリンパ節と定義される。一般的には、SN の同定方法は、色素法と RI 法とがあるが、偽陰性となる症例も少なくない。3D-CT 乳腺リンパ管造影(LG)は、SN の位置を正確に同定し術前に皮膚上にマーキングする事ができ、SN 生検を容易とし、精度の向上をもたらす。

## 2. 研究の目的

(1) 3D-CT 乳腺リンパ管造影(LG)は、個人差の大きい乳房のリンパ流を詳細に描出して、正確なセンチネルリンパ節を描出することが出来るが、リンフォシンチグラフィ SPECT と合成することにより、アイソトープ(RI)を取り込んだリンパ節の位置を 3D-CT LG 画像内に表示することに我々が初めて成功した。これにより手術中にラジオガイド・ナビゲーション生検が可能となり、3D-CT LG でのみ検出できる RI の取り込みのないリンパ節の位置情報も把握でき、生検できる。

(2) 本研究では、RI 取り込みがなく、通常の RI 法では見逃され偽陰性となるセンチネルリンパ節を、SPECT 合成 3D-CT LG で検出し、その性状と転移機序を明らかにして、予後診断に役立てたい。

## 3. 研究の方法

(1) 早期乳癌および進行乳癌化学療法後の患者約 60 名(22 年 30 名、23 年 30 名)を対象とする。3D-CT 乳腺リンパ管造影(LG)および  $^{99m}\text{Tc}$  フチン酸注射によるリンフォシンチグラフィの SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)撮影を手術前に検査し、センチネルリンパ節マッピングを行う。両者の DICOM データを画像処理合成ソフトウェアにより、合成し 3 次元立体表示する。これにより、造影された腋窩リンパ節群マッピング上にアイソトープ(RI)取り込み像を重ね合わせて表示できる。手術中には、RI ナビゲーションと色素法によるセンチネルリンパ節(SN)生検を内視鏡下手術で行い、RI 陰性 SN と色素陰性 SN の分布を観察し、各方法による SN 生検の正確性、安全性、低侵襲性を評価する。また、化学療法後の SN 生検は偽陰性が多いため、この SPECT 合成 3D-CT LG を利用して、SN 生検の精度を高めたい。

## 4. 研究成果

(1) 3D-CT 乳腺リンパ管造影(LG)は、個人差の大きい乳房のリンパ流を詳細に描出することができ、正確なセンチネルリンパ節を描出することが出来るが、リンフォシンチグラフィ SPECT と合成することにより、アイソトープ(RI)を取り込んだリンパ節の位置を 3D-CT LG 画像内に表示することができ、3D-CT LG でのみ検出できる RI の取り込みのないリンパ節の位置情報も把握できる。今回調査した 62 例の 3D-CT LG +SPECT 合成について、RI 取り込みと色素染色の有無を表 1 に示す。6 例は両者とも陰性であり、そのうち 2 例にリンパ節転

移が確認された。つまり、両者併用法による偽陰性 13.3%を救済したことになる。

表 1.

RI	+		-	
	+	-	+	-
Dye	+	-	+	-
3D-CT LG +SPECT	62	8	16	6
<b>Metastasis</b>	5	3	5	2

(2) センチネルリンパ節生検の際のナビゲーションとは、図 1 の如く、RI 取り込みのある SN #1 をアンカーとして、3D-CT LG で SN #2, #3 の位置が把握でき、色素の有無によらず、採取が可能となる。この例では、SN #2 に転移が有り、第 2 の SN #4 にも転移を認めた。

図 1.

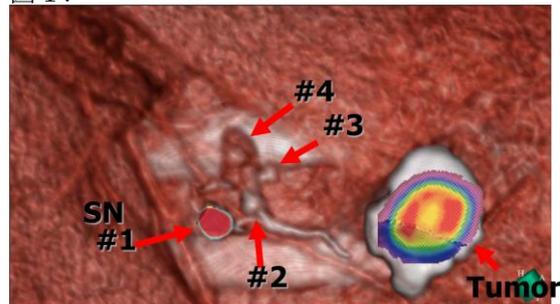


表 2.

	RI	Dye	Meta
#1	+	+	-
#2	-	+	+
#3	-	-	-
<b>#4</b>	-	-	+

(3) ACOSOG Z0011 により、SN に転移があっても、腋窩無郭清で予後に有意差がないとの報告があり、腋窩温存を探る検討が始まったが、当研究においては、通常の SN を超えた第 2、第 3 のリンパ節を生検採取することにより、SN 転移陽性例における腋窩リンパ節郭清の必要性・腋窩温存の意義を検討した。その際、通常 RI も色素も SN を超えることが少ないため、上記の如く、SPECT 合成 3D-CT LG によりナビゲーションし、採取することができた。表 3 に示した様に、SN 転移陽性 70 例について、第 2・第 3SN に転移のない 27 例には、その他の腋窩リンパ節に転移がないことを確

認した。このことより、第2・第3SN生検により、腋窩温存可能症例を選別することが可能となった。

表 3.

Status of 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> Sentinel Node Metastasis	Status of Axillary Node metastasis*		
	Negative	Positive	
Positive	43	24	19
<b>Negative</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>0</b>
Total	70	51	19

(4) 術前評価としてのSNの転移予測には、3D-CT LG と MRI 造影効果との組み合わせによる転移傾向を表4に示した。リンパ節の全体造影、部分的造影、無造影の3段階で造影効果を分類し、多変量解析により、MRIは、HR 3.12 (1.04-9.36), p=0.042、CTは、HR 0.22 (0.67-0.71), p=0.011 と評価された。組み合わせのスコア化では、有意差を得られなかった。

表 4.

MRI	3D-CT LG			Total
	Whole	Partial	None	
Whole	32(12)	12(8)	0	44(20)
Partial	8(2)	9(5)	0	17(7)
None	8(0)	1(0)	0	9(0)
Total	48(14)	22(13)	0	70(27)

( ): 転移SN数

(5) 術前化学療法後乳癌に関しては、化学療法の前後でのリンパ流の変化とSNの縮小・転移消失・形状の変化を比較観察したが、症例数が少なく、偽陰性症例の減少には役立つものの、腋窩リンパ節に対する治療効果予測には、不十分であった。今後さらに症例を積み重ねる必要があると考える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Koji Yamashita, Breast Cancer Patients treated by Video-assisted

Breast Surgery (VABS) have Better Long-Term Results. Proceedings (PY07) of the 38th World Congress of the Int. College of Surgeons, 査読有、2013, in print

- ② 山下浩二、芳賀駿介、3D-CT リンパ管造影によるセンチネルリンパ節生検、乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-乳癌の検査・診断、査読無、2012, 70, 377-380
- ③ Koji Yamashita, Shunsuke Haga, Kazu Shimizu, 3D-CT Mammary Lymphography Facilitate the Endoscopic Sentinel Node Biopsy In "Computed Tomography: Clinical Applications" (Editor: Luca Saba), Intech, 査読有, 2011, 29-40.
- ④ 山下 浩二、乳腺内視鏡手術と 3D-CT 乳腺リンパ管造影<その 1>乳腺内視鏡手術の整容性と根治性 Video-Assisted Breast Surgery and 3-Dimensional Computed Tomographic Mammary Lymphography <1> Aesthetic Results and Curability of Video-assisted Breast Surgery, 日医大医会誌, 査読無、2010 6(3), 104-110
- ⑤ 乳腺内視鏡手術と 3D-CT 乳腺リンパ管造影<その 2>3D-CT 乳腺リンパ管造影によるセンチネルリンパ節生検 Video-Assisted Breast Surgery and 3-Dimensional Computed Tomographic Mammary Lymphography <2> Sentinel Node Biopsy with 3D-CT Mammary Lymphography, 山下 浩二、日医大医会誌, 査読無、2010, 6(3), 111-117, 2010

[学会発表] (計11件)

- ① 山下浩二、3T-MRI と 3D-CT リンパ管造影の第2・第3リンパ節転移評価による腋窩郭清省略の検討、第20回日本乳癌学会学術総会、2012年06月28日～2012年06月30日
- ② Koji Yamashita, Second nodes biopsy is guided by 3D-CT lymphography to avoid the axillary node dissection on sentinel node-metastasized patients. 13th Annual Meeting of American Society of Breast Surgery, 2012年05月02日～2012年05月06日、Phenix, USA
- ③ 山下浩二、センチネルリンパ節転移陽性者の腋窩郭清省略へ向けて、3D-CT リンパ管造影による第2・第3リンパ節生検の有用性、第112回日本外科学会学術総会、2012年04月12日～2012年04月14日

- ④ Koji Yamashita, Axillary node preservation on sentinel node-metastasized patients can be justified by second nodes biopsy guided by 3D-CT lymphograph, 8th European Breast Cancer Conference, 2012年3月21日～24日
- ⑤ Koji Yamashita, 3D-CT mammary lymphography with the arm lymph flow enhancement navigates sentinel node biopsy and selective axillary dissection. 2011 Breast Cancer Symposium of ASCO, 2011年9月8日～10日
- ⑥ Koji Yamashita, 3D-CT mammary lymphography with the arm lymph flow enhancement navigates sentinel node biopsy and selective axillary dissection. 47th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2011年6月3日～7日
- ⑦ Koji Yamashita, 3D-MRI and 3D-CT Mammary Lymphography Can Predict the Sentinel Node Metastasis. 12th Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons, 2011年4月27日～5月1日
- ⑧ Koji Yamashita, 3D-CT Lymphography of the Breast Fused with SPECT Shows the Discordance between RI-uptake and Dye-stain. 7th International Sentinel Node Society Meeting, 2010年11月17日～20日
- ⑨ Koji Yamashita, 3D-CT mammary lymphography fused with SPECT shows the discordance between RI uptake and dye staining. Breast Cancer Symposium 2010, 2010年10月1日～3日
- ⑩ Koji Yamashita, 3D-CT mammary lymphography fused with SPECT for endoscopic sentinel node biopsy. 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology, 2010年9月15日～17日
- ⑪ Koji Yamashita, SPECT fused with 3D-CT mammary lymphography for endoscopic sentinel node biopsy. 46th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2010年6月4日～8日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山下 浩二 (YAMASHITA KOJI)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10287758