

（分担）研究報告書

術前化学療法、放射線療法の病理学的効果判定のための検体処理方法および診断基準の作成に関する研究

分担研究者

津田 均

防衛医科大学校病理学第二講座助教授

研究要旨

多施設共同研究「腫瘍径2 cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験(PRICRA-BC)開始にあたってプロトコール作成に加わり、病理学的治療効果判定基準の確立とその診断の精度維持の部分を担当した。分担研究施設の病理医と病理中央診断に携わる病理医の間の共同研究体制を整備し、手術標本の実際的な取扱いに関する詳細な手順書を作成した。さらに、これらの病理学的治療効果判定に関わる事柄を国際的な標準と整合させる目的で、国際的コンセンサスミーティングの開催に関わった。

A. 研究目的

JCOG乳がんグループにおける多施設共同研究「腫瘍径2 cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験(PRICRA-BC)プロトコールは、そのprimary endpointを病理学的完全寛解(pCR)の割合と定めている。したがって、病理学的治療効果を正確に判定することが不可欠である。病理学的治療効果判定を正確に行うためのプロトコールの病理に関する部分の作成に関わるとともに、研究参加施設病理医の間の共同研究体制を確立することを目的とする。

B. 研究方法

プロトコールの病理関連部分について、個々の事項に関し、過去の術前化学療法のプロトコールの研究論文を参考に、pCRの判定基準、病理標本切り出し方、精度の高い判定実施方法につき叩き台を作成し、研究参加施設病理医及び乳腺を専門とする病理専門医からなるグループで会合を重ね、叩き台に対して論議修正を重ね、原案を作成した。

これらの病理学的治療効果判定に関わる事柄を国際的な標準と整合させる目的で、米国NSABP(国立乳がん大腸がん外科補助療法プロジェクト)病理部門長Dr. Soonmyung

Paikを招聘し（招聘研究者国立がんセンター東病院 向井博文医員）、国際的コンセンサスミーティングの開催に加わり、プロトコル原案作成の参考とした。原案はJCOGの臨床試験審査委員会とJCOG病理委員会に諮った。

（倫理面への配慮）

本プロトコル研究は、JCOGの臨床試験審査委員会とJCOG病理委員会の審査承認を得たのち、効果・安全性効果委員会の監視のもとに行われ、インフォームドコンセント取得のもとに行われるので、倫理面では十分に配慮される。

### C. 研究結果

以下に述べるような内容でプロトコルの病理に関する部分の作成に関わった。

#### 1. 病理学的治療効果判定基準の確立

米国NSABPの術前化学療法のプロトコルB-18の基準にならい、切除標本における癌の残存の状態を、pCR（完全）、pCR（乳管内）とpINV（浸潤癌残存）の3基準に分けた。切除標本において、pCR（完全）は浸潤成分、乳管内成分とも完全に消失した場合、pCR（乳管内）は浸潤成分が完全に消失し、乳管内成分のみが残存する場合、そしてpINVを乳管内成分の有無にかかわらず浸潤成分が残存する場合と定義し、pCR（完全）かpCR（乳管内）の場合をpCRと取り決めた。臨床的な癌の残存の有無に関わらずこれらの基準で判定することとした。

#### 2. 病理標本切り出し方の標準化

手術前の腫瘍の存在部の中心部をあらかじめマーキングし、切除標本ではその部分を通る1割面を代表割面と定義した。代表割面における癌残存の有無でpCRかどうかを

判定するものとした。ただし、乳房温存手術が行われた場合は、切除標本を全割して標本作製と病理検索を行い、臨床的にがんが消失した可能性がある場合も広範囲に標本作製して病理検索を行うものと決めた。

#### 3. 精度の高い判定実施方法の採用

本プロトコルでは、施設診断も行うが、primary endpointの評価には、中央病理診断を取り入れることとし、3名の乳癌病理専門の病理専門医が独立に鏡検、評価後、不一致の場合はコンセンサス獲得形式で最終判定を行うことと定めた。

#### 4. 諸実務事項

各施設への標本作製依頼、標本の受け渡し法、研究資料の研究終了後の処分法などを取り決めた。

プロトコル原案は、JCOGの臨床試験審査委員会によって近く承認される予定である。また、病理関連の部分のみからなる小冊子「手術標本の実際的な取扱いに関する詳細な手順書」を作成した。JCOG病理委員会の承認を得ることができたため、近々研究参加施設に配布する予定である。

### D. 考察

病理学的な評価がprimary endpointである研究であることから、病理学的諸事項について、本研究に関わる多くの病理医、臨床医の意見を取り入れて関連部分のプロトコルを作成した。病理学的効果判定基準はNSABP B-18で用いられた基準に倣ったが、今回取り入れなかった基準（日本乳癌学会の基準その他）のなかにも優れたものがあり、どれが予後と最も関連するかについてはデータがないため、今回の研究の附随研究として基準間の臨床像との関連を比較す

ることは有用と考えられた。病理標本の切り出し方については、研究参加施設の臨床医から、代表剖面で評価してほしいという依頼が強かった。これは、欧米の術前化学療法のパCR割合が我が国の研究でのpCR割合より高く報告されており、その理由は我が国で切除標本を詳しく検索し過ぎるためであり、欧米のように大雑把に検索することで、pCR割合の増加を見込めるだろうとの推量に基づくものであった。これに対しNSABPのDr. Paikの話では、米国でも切除標本の検索は詳しく行われており、日本と大差ないのではないかという見解であった。むしろ人種間の治療感受性の違いもあるかも知れないという考えを表明した。いずれにしても、代表剖面でのデータとともに標本全体の詳細な腫瘍細胞残存に関するデータも記録し、両者を比較する附随研究を行うことは有意義と考えられる。

#### E. 結論

多施設共同研究「腫瘍径2 cm以上のI-III期原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験 (PRICRA-BC)開始にあたってプロトコール作成に加わり、病理学的治療効果判定基準の確立とその診断の精度維持の部分を担当

した。

#### H. 研究発表

##### 1.論文発表

(1) Asada K, Tsuda H. ,Reduced expression of GNA11. *Oncology* 64(4), 380, 2003

(2) Tsuda H, et al. and silencing of MCT1 in human breast cancers.

(3)Sato K, Tsuda H, Clinicopathologic and technical. *Surg. Today* 33(6), 403,2003

Tsuda H, et al. Factors associated with the uptake of radiocolloid by sentinel nodes in patients with breast cancer.

(4)Hashizume K, Tsuda H Intralaboratory comparison in *Applied Pathology*11(4), 339, 2003

Tsuda H et al. HercepTest assessment of Immunohistochem HER2 protein status in invasive ductal carcinoma of the breast. *Mol Morphology*

##### 2. 学会発表

津田均他. マイクロダイセクションによる腫瘍病変の遺伝子解析-乳腺異型過形成と子宮頸部頸管腺過形成、悪性腺腫における染色体変化と病理診断 *日本病理学会会誌* 92(1), 177, 2003