

図4 癌消失部の病理組織像 (H.E.×200)
癌細胞の間質浸潤部は黄色肉芽腫に変化していた。



図6 乳管内進展部断端陽性の病理組織像 (H.E.×200)
乳管内進展巣にて断端陽性であった。

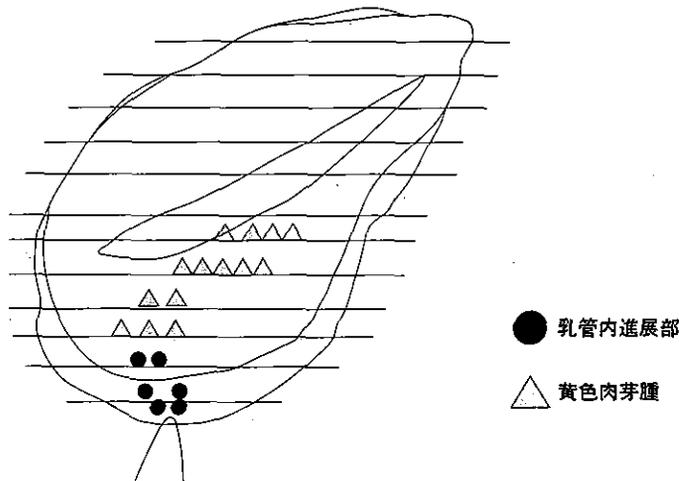


図5 切出し図
乳頭側、乳管内進展巣にて断端陽性であった。



図7 断端不明の病理組織像 (H.E.×20)
癌細胞が変化した線維性肉芽組織が切除断端に露出していた。

全割にて検索した限りでは手術材料には癌の遺残は認められず、組織学的効果はGrade3であっ

た。図7に示すように、もともと癌細胞が存在したと思われる部分は線維性肉芽組織となっており、断端に露出していた。

考 察

アンストラサイクリン系薬剤を中心とした化学療法での奏効率は50~70%で、CRは15%前後と報告されている^{3,4)}。最近では、術後補助療法で強い抗腫瘍効果が報告されているタキサン系の薬剤を含めた化学療法が術前療法にも導入され、さらに高い奏効率が期待されている^{5,6)}。当初は炎症性乳癌など局所進行乳癌が適応とされていた術前化学療法も、乳房温存療法の適応拡大を目的とする症例が増加している。

薬剤の効果が顕著で癌腫瘍が縮小、あるいは消

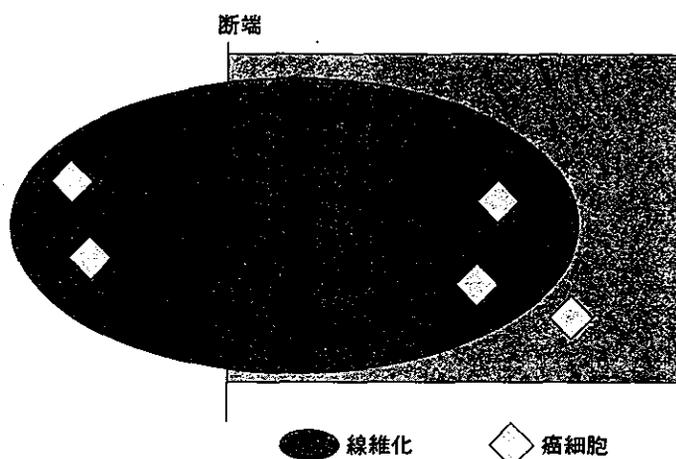


図8 断端不明の癌細胞遺残の可能性
線維性肉芽組織が断端にかかっている場合には、癌細胞遺残の可能性を否定し得ない。

失した場合には、切除部位および範囲をどのように決定するのかという問題点が生じてくる。癌腫瘍が縮小するときどのような機序で小さくなっていくのかが不明であり、消失部と遺残部がモザイク状になるような癌では、切除の中心部ならびに切除範囲の決定は困難を極めると考えられる。この問題を解決する方法として、CTならびにMRIによる画像診断に期待が寄せられている。

今回のわれわれの検討で明らかになったことは、術前化学療法併用乳房温存手術では、断端陽性率が高く、しかも間質浸潤巣で断端陽性になりやすいということ、化学療法が有効な症例では断端不明となることが多いということである。化学療法により臨床的に腫瘍が縮小し乳房温存療法の適応内に入ったとしても、間質浸潤巣での断端陽性率が38%という高率であることから、術前化療併用乳房温存療法は現時点ではまだ安全な治療法とは言いがたいと考えられる。

組織学的効果が高度な症例(Grade 2,3)に断端不明となる症例が多かったことは大きな問題である。せっかく化学療法が効いたのに、その後の治療方針が混沌としてしまうからである。癌の変性・壊死によってもたらされたと思われる線維性肉芽組織が断端に露出⁷⁾する場合(図8)、切除範囲外での癌遺残の可能性を完全には否定し得ず、真の断端診断は困難となる。このような線維性肉芽

組織から切除断端までの距離を十分に保って乳房温存手術が行われれば、断端陰性と病理学的完全消失を保証することが可能となる。今後さらに有効な薬剤の開発が期待されているが、術前化学療法併用乳房温存手術では適切な切除範囲の決定が最重要課題である。画像診断のさらなる進歩と工夫が必要であるが、その一つとして化学療法前の生検時に金属クリップなどのマーキングを挿入しておくこと⁸⁾があげられる。

病理組織学的な注意点としては、硬癌や浸潤性小葉癌などの癌細胞が集塊を形成しない症例では、化学療法により癌細胞が変性・孤立化するので、これら散在性の変性した癌細胞を見落とさないことが大切である。

まとめ

化学療法施行した後、乳房温存手術を試行しえた症例のうち、38%が間質浸潤巣で断端陽性であった。組織学的効果が高度な症例(Grade 2,3)に断端不明となる症例が多かった。

謝辞

本研究の一部は厚生労働省がん研究助成金(稲治班)の研究費によった。

文 献

- 1) 日本乳癌学会学術委員会, ガイドライン作成小委員会: 乳房温存療法ガイドライン (1999). 乳癌の臨 15: 147-156, 2000
- 2) 日本乳癌学会編: 臨床・病理 乳癌取扱い規約. 第14版, 70-72, 2000
- 3) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B: Neoadjuvant versus adjuvant chemo-therapy in premenopausal patients with considered too large for conserving surgery. Preliminary results of a randomized trial S6: *Eur J Cancer* 30A: 645-652, 1994
- 4) Fisher B, Bryant J, Wolmark N: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer: *J Clin Oncol* 16: 2672-3685, 1998
- 5) Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (Taxol): *N Eng J Med* 332: 1004-1014, 1995
- 6) Cortes JE, Pazdur R: Docetaxel: *J Clin Oncol* 13: 2643-2655, 1995
- 7) 小倉廣之, 秋山 太, 蒔田益次郎: 術前化学療法により組織学的CRが得られた乳癌の1例: 乳癌の臨 17: 262-266, 2002
- 8) Beth SE, Bruno DF, Deepak GB: US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* 213: 865-900, 1999

原著

2003.3.17受付

術前化学療法を施行した進行乳癌の組織学的効果と予後

小倉 廣之^{*1*2} 秋山 太^{*1} 霞 富士雄^{*2} 坂元 吾偉^{*1}

Prognostic Significance of Pathological Response of Primary Tumor after Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Carcinoma: Ogura H^{*1*2}, Akiyama F^{*1}, Kasumi F^{*2}, Sakamoto G^{*1}
(*¹Dept of Breast Pathology, The Cancer Institute, *²Dept of Breast Surgery, The Cancer Institute Hospital)

Although the best method of evaluating the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy is the prognosis, it requires long-term observation. Therefore, other evaluation methods are needed. We studied the relation between survival rate and clinical, pathological response in 55 cases of locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy (CAF 2-6kur). We had no clinical CR cases. Clinical PD cases had significantly poorer prognoses. There was no difference in survival benefit between clinical PR and NC. There was a significant difference in survival benefit between those showing a high pathological effect (Grade 2 and 3) or slight pathological effect (Grade 0, 1a and 1b). These findings suggested that the survival benefit of neoadjuvant chemotherapy depends more on pathological response than on clinical response.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy, Breast carcinoma, Histological therapeutic effect

Jpn J Breast Cancer 18(3): 260~265, 2003

はじめに

個々の乳癌の治療に対する感受性が把握できれば、有効な治療を効率よく選択することが可能となる。化学療法、内分泌療法および放射線療法などを術前に施行される症例が増加しているが、これらの症例では術前療法の効果を経験的に、さらには病理組織学的に術前生検材料と手術材料を精査することが可能であり、治療効果に関して従来にはない有効な情報を得ることができる。しかしこの最大の問題点は、治療効果の評価方法である。予後で治療効果を評価するのが最良の方法であるとは思われるが、少なくとも5年以上の長期間の追跡調査を要するという欠点がある。そこで、腫瘤径の縮小率により評価される臨床的效果や化学

療法後の手術標本での組織学的効果と予後との相関を検討する必要性が生じた。1998年に日本乳癌学会により設定された乳癌の組織学的治療効果判定基準¹⁾は、癌細胞の変化の程度と量により分類している。

今回、この判定基準に基づいて術前化学療法を施行した進行乳癌症例において臨床的效果ならびに組織学的効果と予後との相関を検討した。

対象と方法

癌研究会附属病院乳腺外科で1988年から1997年までの10年間に、化学療法後に手術が施行された進行乳癌55例(遠隔転移、他院生検、両側乳癌、多発癌、特殊型は除く)を対象とした。全例生検が施行されており、治療開始前の生検標本により化学療法前の組織像、手術標本により化学療法後の組織像が観察可能である。術前化学療法は、CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-

*1 癌研究会癌研究所乳腺病理部

*2 癌研究会附属病院乳腺外科

表1 症例内訳

・年齢(歳)	
32-75 (平均51)	
・適応理由	
炎症性乳癌	32
巨大腫瘍	14
リンパ節転移高度	9
・触診最大径 (平均80mm)	
~ 50mm	8
51~100mm	31
101~ mm	16
・組織型	
乳頭腺管癌	3
充実腺管癌	15
硬癌	37

Fluorouracil)が2~6クール施行されていた。対象症例の平均年齢は51歳(32~75歳)であった。術前化学療法の適応理由は、炎症性乳癌32例、巨大腫瘍14例、高度リンパ節転移9例であった。平均最大腫瘍径は、平均8cm(3~15cm)であった。組織型は、乳頭腺管癌3例、充実腺管癌15例、硬癌37例であった(表1)。

術前化学療法の治療効果判定は、乳癌取扱い規約に則って行った。臨床的には腫瘍縮小率により、CR(病変の完全消失)、PR(病変の50%以上の減少)、NC(病変の50%未満の減少、または25%未満の増大)、PD(病変の25%以上の増大)の4段階で評価した。病理学的には、組織学的効果判定

基準によりまず分類した。その分類は、Grade 0:無効(癌細胞に治療による変化がほとんど認められない場合)、Grade 1a:軽度の効果(面積に関係なく、癌細胞に軽度の変化が認められる場合。約1/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合)、Grade 1b:中等度の効果(約1/3以上2/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合)、Grade 2:かなり有効(約2/3以上の癌細胞に高度の変化が認められる場合)、Grade 3:著効(すべての癌細胞が壊死に陥っているか、または消失した場合)である。ついでGrade 0, 1a, 1bを効果軽度群、Grade 2, 3を効果高度群の2群に分類し、予後を比較検討した。

また癌細胞の変化のうち、特に癌細胞が消失したと思われる線維性肉芽組織に注目し、これらの面積が50%未満と50%以上との2群に分類し、その予後を比較検討した。

さらに今回対象とした55例のうち、炎症性乳癌症例32例に限って、組織学的効果と予後との相関を検討した。

生存率はKaplan-Meier法にて算定し、log-rank testで $t < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

1) 臨床的效果と予後

臨床的效果別症例分布は、CR:0例(0%)、PR:27例(49.0%)、NC:25例(45.5%)、PD3例(5.5%)であった。臨床的效果別の予後は、PDと

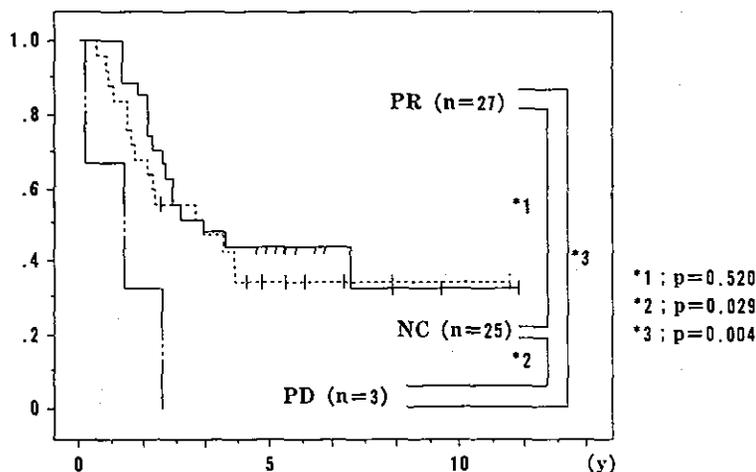


図1 臨床的效果-生存率

表2 組織学的効果

Grade 0	10例	} 効果軽度群 (n=46)
1a	25例	
1b	11例	
2	9例	} 効果高度群 (n=9)
3	0例	

表3 臨床的效果と組織学的効果

臨床効果 \ 組織効果	0 (n=10)	1a (n=25)	1b (n=11)	2 (n=9)
PD (n=3)	0	3	0	0
NC (n=25)	8	13	3	1
PR (n=27)	2	9	8	8

累積生存率

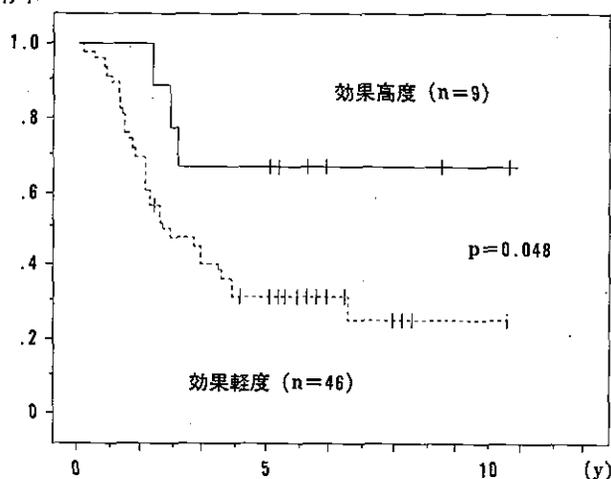


図2 組織学的効果—生存率

PR ($p=0.0035$), PDとNC ($p=0.0287$) との間には統計学的に有意な差が認められ, 化学療法中に病変の増大が認められた症例では予後不良だった. しかしながらPRとNCの間に統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.5195$) (図1).

2) 組織学的効果と予後

表2に組織学的効果を示す. 組織学的効果別症例分布は, Grade 3: 0例 (0%), Grade 2: 9例 (16.4%), Grade 1b: 11例 (20.0%), Grade 1a: 25例 (45.4%), Grade 0: 10例 (18.2%) であった. Grade 3・2を効果高度群 ($n=9$), Grade 0・1a・1bを効果軽度群 ($n=45$) の2群に分け, 予後を比較検討した. 効果高度群は, 効果軽度群と比較し統計学的に有意差 ($p=0.048$) をもって予後良好であった (図2).

また癌細胞の変化のうち, 癌細胞が消失したと思われる線維性肉芽組織の面積が50%未満と50%以上の2群に分類し, 予後を検討すると, 50%以

上の群で予後良好な傾向がみられたが, 有意差は認められなかった ($p=0.08$) (図3).

3) 臨床的效果と組織学的効果

臨床的效果と組織学的効果との相関を表3に示す. NC25例ではGrade 0: 8例 (32.0%), Grade 1a: 13例 (52.0%) と組織学的効果が低い症例がほとんどであった. PR27例ではGrade 1a: 9例 (33.3%) Grade 1b: 8例 (29.6%), Grade 2: 8例 (29.6%) に分布していた. 臨床的效果PR27例中, 組織学的効果の効果高度群が効果軽度群と比較して有意に ($p=0.02$) 予後良好であった (図4).

4) 炎症性乳癌の組織学的効果と予後

炎症性乳癌症例32例の組織学的効果別症例分布は, Grade 2: 6例 (15.6%), Grade 1b: 6例 (18.8%), Grade 1a: 15例 (46.8%), Grade 0: 5例 (15.6%) であった. Grade 3・2を効果高度群 ($n=6$), Grade 0・1a・1bを効果軽度群 ($n=26$)

累積生存率

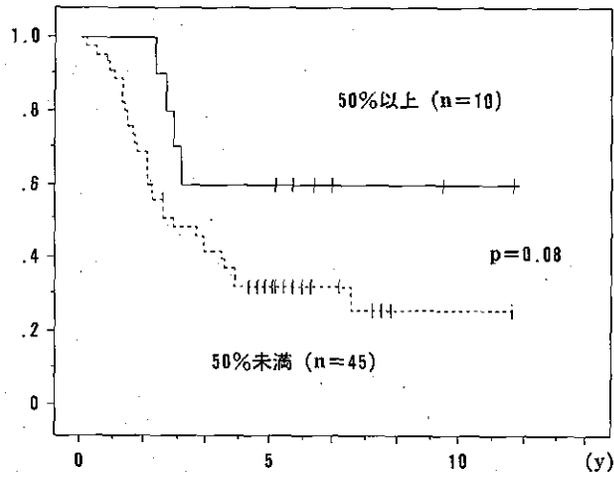


図3 癌消失部一生存率

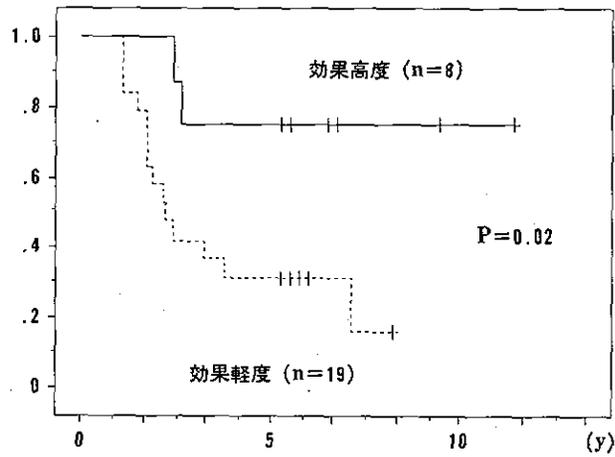


図4 組織学的効果一生存率
(臨床的効果PR27例)

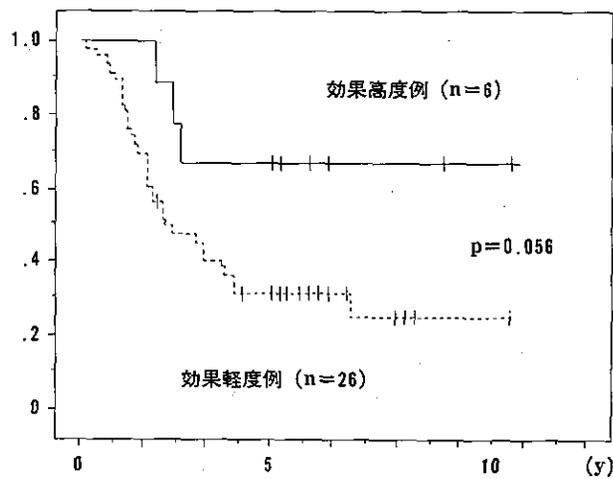


図5 組織学的効果一生存率
(炎症性乳癌32例)

の2群に分け、予後を比較検討すると、効果高度群は効果軽度群と比較し、有意差は認められなかったが($p=0.0561$)、予後良好な傾向がみられた(図5)。

考 察

Fisherらは²⁾、NSABP-B18の報告の中で、化学療法後に手術を施行した症例を、まず臨床的效果によって著効(cCR群)、有効(cPR群)、効果なし(cNR群)の3群に分類し、このうちcCR群を、さらに組織学的に癌の浸潤巣が完全に消失した群(pCR群)と浸潤巣が存在する群(pINV群)に分けて、その予後の検討を行った。pCR群の予後は他の群と比較して有意に良好であり、浸潤巣が存在するpINV群ではcPR群に近い予後を示すと報告している。

今回の研究は、後ろ向きの検討であり統一されたプロトコールに則っていないために、化学療法の量や期間が厳格に規定されていないこと、症例数が少ないために、化学療法選択の理由が巨大腫瘍、リンパ節転移多数、炎症性乳癌など、様々な病態であるという問題点がある。しかしながら、化学療法前と後の病理標本による詳細な病理組織学的検討が行われた研究は少なく、しかも1998年に定められた乳癌取り扱い規約の乳癌の組織学的効果判定基準を用いた研究はみられない。今回この判定基準の検証の意味も含めて検討を行った。

われわれの検討では、臨床的效果に関してPDは他の群と比較して有意に予後不良ではあった。しかしながらPRとNCの間には予後との相関は認められず、臨床的效果と予後との相関は認められなかった。

組織学的効果に関しては、効果高度群(Grade 3・2)と効果軽度群(Grade 1b・1a・0)の2群に分け予後を比較検討したところ、効果高度群は効果軽度群と比較して統計学的に有意差($p=0.048$)をもって予後良好であった。

しかしながら今回の検討で組織学的効果を判定するときの問題点として、消失した癌細胞の量が不明なことがあげられた。化学療法前の生検で癌が組織学的に確認されている症例で、化学療法後に癌細胞が完全に消失した症例では、Grade 3の

判定は容易である。しかし、部分的に癌細胞が消失した場合は、炎症の治癒機転が働き、癌細胞が存在した場所は、壊死組織、肉芽組織、線維組織に置換し、瘢痕収縮がおり、元々の量がわからなくなってしまうのである。現在の組織学的効果判定基準でも予後との相関関係が認められたが、今後さらに、MRI³⁾やUS⁴⁾による画像的な腫瘍の変化量を付加することにより総合的な評価法も検討することも必要と考えられた。

また観察者による判定の差も問題としてあげられる。質的な変化に関しては、高度の変化と軽度の変化の判定に観察者の主観が入ってしまう可能性がある。そのため、癌細胞の質的な変化のうち消失部に注目して、消失部の面積を50%で分類を試みて予後との相関を検討したが、統計学的には予後との相関は認められなかった。今回の症例には、癌細胞が完全消失したGrade 3の症例は認められず、癌の浸潤巣が消失したpCRも1例しか認められなかった。近年、さらに強い抗腫瘍効果を有する薬剤が開発され、その使用により浸潤巣の完全消失に持ち込める症例の増加が期待される。今後、それらの症例を用いて、組織学的効果と予後との検討が必要である。

また、炎症性乳癌症例は様々な全身療法の組み合わせた集学的治療にも関わらず予後不良とされている⁵⁾が、組織学的効果が高度であった症例では予後良好な傾向が認められた。

まとめ

今後、術前化学療法施行症例を用いた化学療法の感受性予知に関する研究が展開されていくと思われるが、術前化学療法の効果の評価は組織学的効果を重視して行うべきであると考えられる。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：乳癌取り扱い規約 第14版，金原出版，東京，2000
- 2) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685, 1998
- 3) 中村清吾：3次元MRI(乳腺)，外科治療 81: 334-341, 1999

- 4) Gawne-Cain ML, Smith E, Darby M : The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pro-adjuvant therapy : *Clin Radiol* 50 : 681-686, 1995
- 5) 田島知郎, 徳田 裕, 久保田光博 : 炎症性乳癌, 治療法 : 乳癌の臨 7 : 45-55, 1992
-

特集 至適な乳癌診療のための病理診断**乳房温存手術における断端診断**秋山 太^{*1} 高橋 かおる^{*2} 霞 富士雄^{*2} 坂元 吾偉^{*1}

Histopathological Diagnosis of Surgical Margin of Breast Conservative Surgery : Akiyama F^{*1}, Takahashi K^{*2}, Kasumi F^{*2}, Sakamoto G^{*1} (*¹Department of Breast Pathology, Cancer Institute, ^{*2}Department of Breast Surgery, Cancer Institute Hospital)

Histopathological diagnosis of surgical margin of breast conservative surgery for breast cancer is important, because it determines postoperative therapy. In Cancer Institute Hospital, irradiation to conserved breast is not performed for the case with negative margin for cancer. Thus, we need to have reliance on histopathological diagnosis of negative margin for cancer. The breast conservative surgery material is investigated by making serial sectioning every 5mm width. Absence of cancer cell within 5 mm from surgical margin is negative for cancer. In histopathological management of breast conservative surgery material, it is most important to clarify surgical margin itself macroscopically and whether conservative surgery material is adequate to make diagnosis of negative for cancer or not. Quantity of remaining cancer in the conserved breast is related to the number of blocks with positive surgical margin. Surgical margin positive case has different degrees of quantity of remaining cancer in the conserved breast. Therefore, guidelines of management for breast cancer with positive margin are essential for avoiding local recurrence in the breast.

Key words : Pathology, Breast cancer, Breast conservative surgery

Jpn J Breast Cancer 18(5) : 404~411, 2003

はじめに

最近の乳癌診療の進歩は目覚ましく、部分切除、センチネルリンパ節生検、HER2などの治療感受性予知指標など、乳癌領域は癌診療の最前線の様相を呈している。癌の個性に適したテーラーメイド治療の重要性、必要性が謳われているが、乳癌ではその道程を着実に歩んでいると言える。特に乳房温存治療の普及は、多くの乳癌患者のQOLの向上に大きく貢献している。

乳癌の進行様式には、間質浸潤と乳管内進展の2つがある。個々の乳癌において、間質浸潤と乳管内進展の程度は様々であり、このことが乳房温存治療における乳癌の重要な個性となっている。間質浸潤は触診腫瘍径に反映され、乳房温存療法の適応を触診腫瘍径3 cm以下と規定すれば、間質浸潤に関する問題は解決される。乳管内進展に関しては、画像診断による進展範囲の同定の研究が進められているが、

*1 癌研究会癌研究所乳腺病理部

*2 癌研究会附属病院乳腺外科

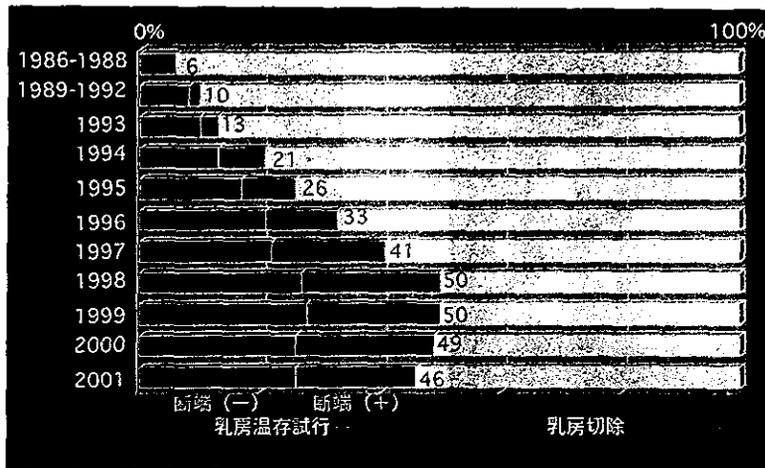


図1 乳房温存試行率と断端 (-) 症例の割合

最終的には病理組織学的検索に委ねざるを得ない状況である。この乳管内進展で乳房温存手術の断端が癌陽性となる。

乳房温存手術標本の病理診断は、その後の治療方針を決めるための重要な情報である。癌研では、切除断端の病理診断に応じたテーラーメイドの治療が行われている。すなわち、病理組織学的な断端の状況により、非照射、照射、照射+Boost、追加切除術、追加切除術+照射、乳房切除術などの治療方針が決められている。

本稿では、上記のような環境下での2,500例を超える乳房温存手術断端の病理診断の経験より得られた診断のコツを紹介する。

1. 癌研での乳房温存治療

癌研では1986年より乳房温存治療が開始されたが、当初より断端の病理診断が重視され術後の治療方針が決められてきた。断端陰性は非照射となるため、断端陰性という診断は癌細胞の遺残なしを意味する。したがって、我々は断端陰性に厳しい立場で診断を行っている。

断端陰性の定義は以下の通りである。乳房部分切除術標本を乳頭と癌を結ぶ線に直角に5mm幅で全割し、病理組織学的に検索を行う。この検索方法により、断端より5mm以内に癌がない場合が断端陰性である。

1986年から2001年までの癌研での乳癌手術の状況を図1に示す。年々、乳房温存試行率は上昇し、1998、1999年には50%に達したが、最近ではやや低下傾向にある。乳房温存試行率の上昇に伴い断端陽性率も上昇し、乳房温存試行率50%時には断端陽性率も約50%に達した。2001年に限ると、乳癌手術総数775例中355例(46%)に乳房温存手術が試行され、断端陽性は151例(43%)であった。50例(温存試行の14%)が乳房切除術に変更され、305例に乳房温存療法が遂行された。その内訳は、非照射168例(55%)、照射137例(45%)であった。

2. 乳房温存手術の断端診断のコツ

我々は、断端陰性と診断し非照射でも大丈夫と保証することを目指して、断端診断に取り組んでいる。このような立場での断端診断のコツを述べる。

1) 断端陰性と診断可能な標本

a. 手術標本自体の条件



図2 乳房温存手術標本（皮膚側面）

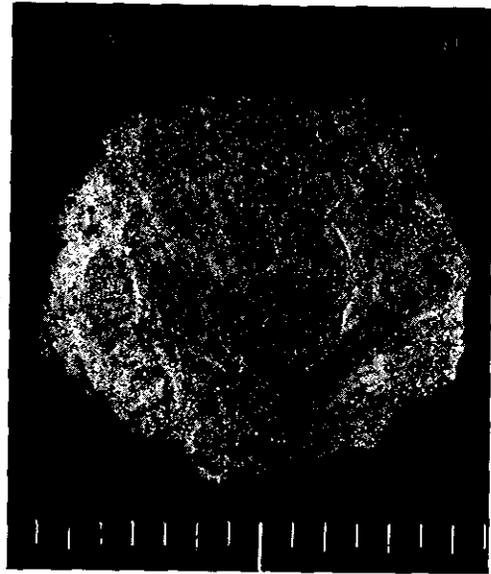


図3 乳房温存手術標本（大胸筋側面）

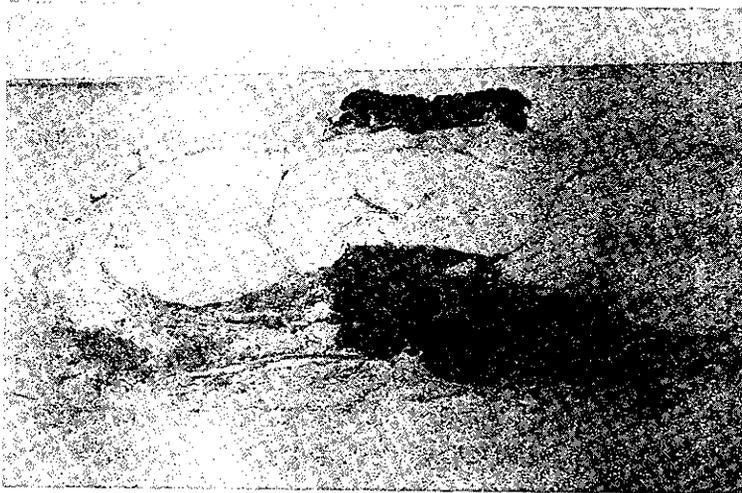


図4 乳房温存手術標本断面のルーペ像

乳房温存手術の中心に浸潤癌が位置し、直上に皮膚、乳腺組織下に脂肪織があり、断端陰性と診断するのに適した手術標本である。

乳房温存手術が断端陰性であると保証されるためには、それなりの条件が必要であることをここでまず強調したい。断端陰性と診断し保証できる手術標本であるかを判断しなければならない。

病理組織学的検索は、立体的な組織から平面的な病理標本を作製して行われる。顕微鏡により観察して得られる二次元的情報を積み重ねて、立体的に再構築することではじめて三次元的情報を得ることができる。乳管内を連続的に拡がる癌細胞と乳房温存手術の断端との位置関係により判断する断端診断は、きわめて立体的である。乳房温存手術の断端の診断を精度の高いものとするためには、手術標本の断端の範囲をできるだけ狭めて二次元的にしなければならない。例えば、球状の切除標本であれば全周が断端となり、リングの皮をむくように全周をきれいに切り出して標本を作製するという、実行困難な病理組織学的検索を行わなければ、断端陰性と保証することは不可能である。

皮膚と大胸筋筋膜をある程度付けたショートケーキ状あるいは円筒状の切除標本（図2～4）であれば、皮膚側と胸壁側の外科的切離面が断端とならないために、癌が取り切れたことを病理組織学的に保証することが可能となる。乳癌では癌細胞は乳頭側や末梢側に乳管内進展する傾向にあり、癌と乳頭を結んだ方向の断端が最も重要であり、ここを確実に診断するためには皮膚側と胸筋側の断端診断をある程度犠牲にせざるを得ない。

b. 切り出しまでの標本の取扱い

断端診断を重要視する乳房温存手術標本には、割を入れないでホルマリン固定することが望ましい。どうしても割を入れなければならない場合には、断端の検索に支障が生じないように病理での切り出し



図5 乳房温存手術標本の全割
断端の同定が容易となるよう塗料で標識する。



図6 断端の組織像
修正液を塗布すると影絵のように断端が黒く見える。

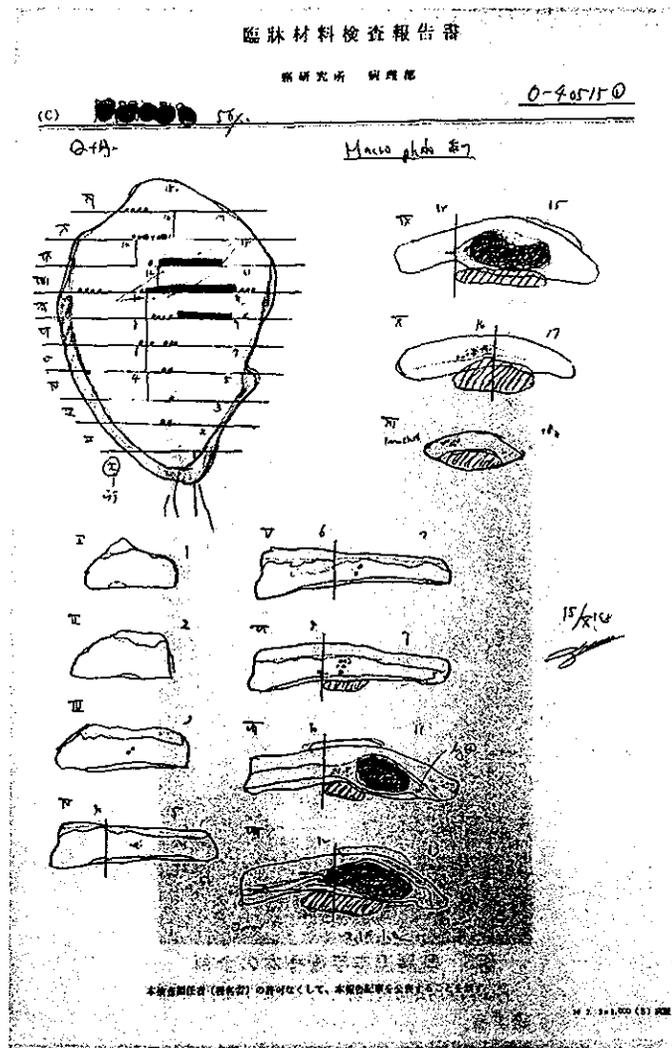


図7 乳房温存手術標本の切り出し図と断面図

面に直角に、すなわち乳頭と癌腫瘍を結ぶ線に入れる。そして、採取する癌組織は必要最低限量とする。

安心して切除標本の検索を行うことができるように、乳頭側と頭側あるいは外側などに糸をかけてオリエンテーションをつけ、断端に塗料を塗りわかりやすくする。癌研では、修正液に青色のポスターカラーを混ぜた塗料を用いている(図5)。修正液は、アルコール処理でも落ちず、顕微鏡で観察すると光が通らず黒く見える(図6)。

固定は、標本の形が崩れぬようにコルク板に貼り付けて行う。特に切除標本の皮膚側と胸筋側がズレないように注意する。小さな切除標本でも板に貼らないでそのまま固定すると、大胸筋筋膜側が収縮するので切除標本は変形し断端の同定が困難となる。切り出しのときに断端の同定がしっかりしていないと、プレパラートになったときには全く断端の同定ができなくなるので、最初の固定の段階から一貫してきちんと標本を取扱うことが大切である。

2) 断端陰性を保証するために全割で検索

断端陰性を病理組織学的に保証するためには、切除標本を全割して検索することが必要である(図

7). 全割の方法は、乳頭と癌腫瘍を結ぶ線に直角に約5 mm幅で切り出す方法である。すべての切片の病理標本を作製するが、乳房外側上部領域の扇状部分切除術では末梢は腋窩の脂肪組織であるから、肉眼的に乳腺組織が観察できる範囲を切り出す。

全割して病理組織学的に検索することの利点として、良悪性の鑑別が非常に難しい乳管内病変の診断が容易になるという点を挙げるができる。乳管内病変の拡がり具合を考慮して観察すると、病変が見えてくるのがしばしば経験される。

3) 肉眼的観察で断端を同定

固定標本の原寸大のスケッチに割線を記入して切り出し図を作る。切り出しを行うときに重要なことは、固定標本を肉眼的によく観察してオリエンテーションをつけて断端の同定を行うことである。

標本の割面の原寸大スケッチを描き、乳腺組織、皮膚、大胸筋筋膜などの肉眼所見を記入する。ここでは特に大胸筋筋膜の付着範囲に注目して、乳腺組織の外科的切離端すなわち側方の断端と肉眼的に区別しておく。ブロックに切り出す割線を書き込み原寸大の割面図を作る。

4) 癌の広がりをマッピングし断端との位置関係を把握

顕微鏡でプレパラートを観察しながら原寸大の割面図(図7)に癌の部分は黒く塗り、間質浸潤、乳管内癌巣、そして脂肪織浸潤やリンパ管侵襲などの波及度の組織所見を記入する。癌のみならず乳腺症などの良性病変があれば所見を記入し割面図を完成させる。肉眼的所見を参考にしながら顕微鏡的に断端を同定して、断端と癌との関係を二次元的に把握する。そして、すべての割面図における癌の広がりを切り出し図(図7)に投影して切り出し図を完成させる。完成した切り出し図と割面図により縦横の癌の広がりを観察することができるので、癌の拡がり断端との位置関係の三次元的な把握が可能となり、より真実に近い断端診断を行うことができる。

切り出し図と割面図での断端と癌の先進部との位置関係を確認しながら断端の診断を行うのであるが、上述のような方法で検索を行ったという条件のもとで、断端から癌の先進部までの距離が5 mmを超えれば断端癌陰性と診断している。これは、乳頭側、末梢側などの側方断端についての診断基準である。大胸筋筋膜が切除してあれば、切離端近傍に乳管内癌があってもそこは断端陰性である。皮膚側切離端でも、真皮が付いていれば断端陰性である。真皮が付いていない皮膚側切離端近傍に乳管内癌が存在する場合には、皮弁の厚さが問題となるので、術者と話し合うことが重要である。

断端から5 mm前後の微妙な距離に癌が存在する場合、画一的に断端の診断を行っているのではなく、三次元的な癌の拡がり方、すなわち癌の進展方向や進展の勢いを考慮している。断端診断に悩んだ場合、陽性疑い、陰性疑いなどと診断している。断端の同定が困難な場合には、断端不明の診断である。断端陽性となる最大の要因である癌の乳管内進展が散在性なのか密集性なのか、比較的太い乳管内なのか、小葉内進展を伴うようなものなのか、などの組織所見も参考にしている。

5) 乳管内癌の診断基準の問題

乳房温存手術の断端診断で最も重要なことは、乳管内病変の良悪性の鑑別である。癌の乳管内要素の最先進部では、癌細胞の増生は弱く構造異型がなくなり核異型も弱くなる。したがって、断端近くの乳頭状病変の良悪性の鑑別には非常に苦慮することとなる。連続的に観察しなければ見落とししてしまう(図8, 9)、あるいは良性と診断してしまいうような乳管内癌巣を正しく診断するということにも、乳房温存手術標本を全割により検索する意義がある。乳管内病変の良悪性鑑別の究極は、平坦型乳管内癌と閉塞性腺症との鑑別である。

3. 乳房温存手術断端陽性の治療指針

乳房温存手術で断端陽性となり、乳房切除術が行われた症例がある。これらの手術標本から多数切片を切り出し、癌遺残状況を検索した。1993年から1997年の間の87例の検討では、癌遺残が確認できた症

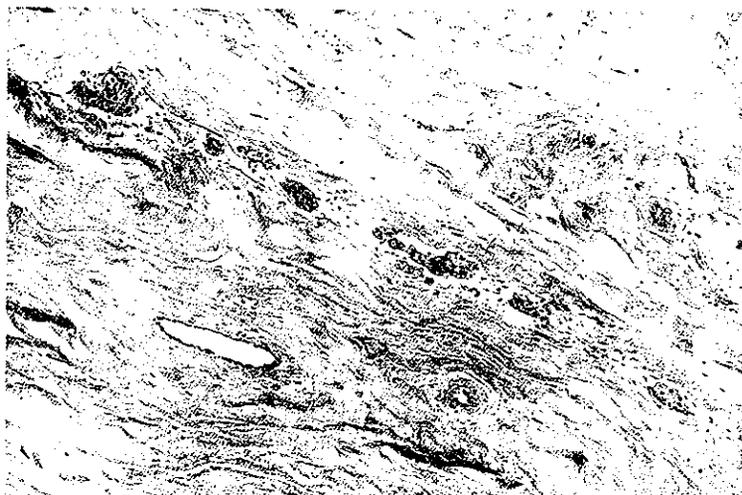


図8 癌の乳管内進展（弱拡大）
弱拡大では見落としそうな乳管内癌巣である。

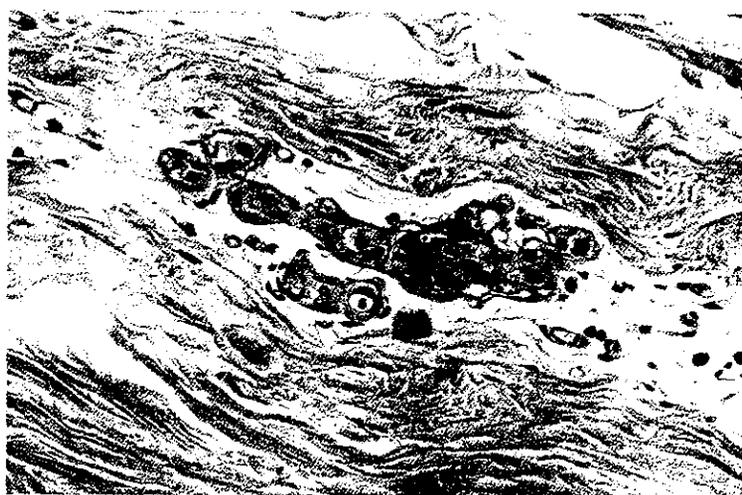


図9 癌の乳管内進展（強拡大）
図8の強拡大像で、少数ながら癌細胞が乳管内を進展している。

例は73例で84%であった。断端陽性の状況と癌遺残量との関係を表1に示す。断端陽性の程度と癌遺残の量を癌が存在するブロック数で表すというかなり粗な方法ではあるが、断端陽性の程度と癌遺残の量とは相関する傾向にある。ここで注目すべきは、5ブロック以上で断端陽性となった場合には、5ブロック以上の多数のブロックに癌が遺残していたという点である。癌遺残量の多い場合に、乳房温存療法を遂行するのは乳房内再発の危険性が高いと考えられる。5ブロック以上で断端陽性となる場合には、乳房切除術を第一選択とするのが良いと思われる。

乳房が下垂することに起因して、領域により乳管の走行が彎曲することがある。このことにより、乳管内進展軸と乳頭と腫瘤を結ぶ乳房温存手術標本の軸とが一致しない場合がある。5ブロック以上の癌遺残率を見る（図10）と、軸が一致した症例では5%（1/20）、軸が一致しなかった症例では44%（17/39）であった。乳管内進展が全方向に向かった症例の5ブロック以上癌遺残率は48%（12/25）であり、軸が不一致の場合とほぼ同率であった。

表1 断端陽性→乳房切除術例による断端陽性状況と癌遺残量との関係 (癌研, 1993~1997年)

断端陽性	癌遺残	0ブロック	1~4	5~	計
1ブロック		7	7	2	16
2~4		7	21	5	33
5~		0	13	25*	38
計		14	41	32	87

*78% (25/32)

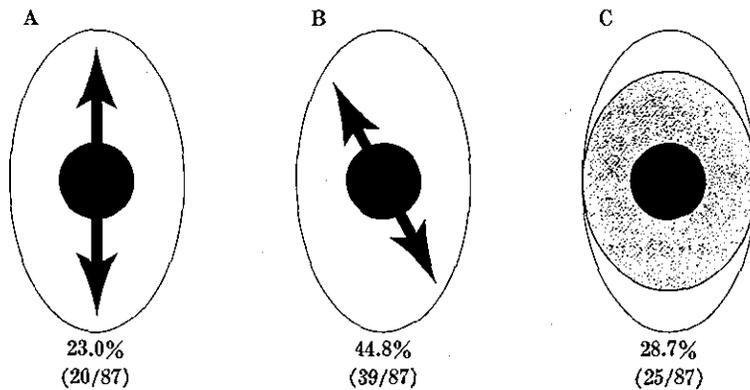


図10 乳管内進展軸と乳房温存手術軸との関係

我々は、断端陰性を保証することを目的に、全割による病理組織学的検索を行ってきたが、この結果より断端陽性の状況も詳細に把握することができ、断端陽性症例の治療方針決定に役立つこととなっている。

おわりに

乳房温存手術の病理診断の実際について、これまでの経験から得られた知見を述べた。本稿が日常診療の参考となれば幸甚である。

文 献

- 1) Kasumi F, Iwase T, Yoshimoto M, et al: Experience of quadrantectomy with axillary dissection without radiotherapy sustained by serial pathological examination for stage I breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 121: 549-554, 1995
- 2) 秋山 太, 坂元吾偉, 難波 清, 他: 照射を行わない乳房温存術に対する病理学的保証. *乳癌の臨* 5: 95-102, 1990
- 3) 秋山 太, 坂元吾偉: 乳房温存治療・病理の実際. *病理と臨* 15: 41-49, 1997
- 4) 秋山 太, 坂元吾偉, 霞 富士雄: 乳房温存手術断端陽性の治療指針. *乳癌の臨* 14: 296-300, 1999

特集

悪性度診断から治療感受性診断へ(第61回日本癌学会総会より)

乳癌の抗癌剤感受性診断と腫瘍の不均質性の問題点

秋山 太*¹ 小倉 廣之*¹ 堀井 理絵*¹ 霞 富士雄*²
坂元 吾偉*¹

Problems of Estimation of Chemotherapy Effect and Heterogeneity in Clinical Study to Detect Predictive Factor of Chemosensitivity in Breast Cancer: Akiyama F*¹, Ogura H*¹, Horii R*¹, Kasumi F*² and Sakamoto G*¹ (*¹Dept of Breast Pathology, Cancer Institute, *²Dept of Breast Surgery, Cancer Institute Hospital)

Clinical study to detect predictive factor of chemosensitivity in breast cancer is going at Cancer Institute, Tokyo. The design of this study is preoperative chemotherapy using one medicine for intermediately advanced invasive cancer, more than 3.0 cm in diameter. We hope that predictive factor of chemosensitivity will be clarified to analyze the relation between gene expression in core needle biopsy material from breast cancer before chemotherapy and histopathological change of breast cancer cell in operation material after chemotherapy. But there are some questions in this study. First, is using histopathological change as effect of chemotherapy OK? Secondly, is using core needle biopsy material as representation of tumor OK? We discuss the relation between histopathological change and prognosis, and heterogeneity of tumor.

Key words: Breast cancer, Chemosensitivity, Heterogeneity

Jpn J Cancer Clin 49(5): 389~394, 2003

はじめに

最近の乳癌治療の進歩は著しい。手術に関しては、乳房温存治療やセンチネルリンパ節生検により急速に縮小化が進んでいる。薬物療法に関しては、リンパ節転移陰性乳癌への術後補助薬物療法、乳房温存治療の適応拡大のための術前補助薬物療法、そして最も重要なのはトラスツズマブやタキサン系薬物などの治療効果が期待される多種多様の薬剤の登場である。特に、HER2 過剰発現乳癌で高い奏効率が得られるトラスツズマブの登場は刺激的であり、薬物に対する治療感受性予知指標が注目される一因となった。もともと乳癌では、エストロゲンレセプターやプロゲステロン

レセプターなどのホルモン受容体陽性乳癌には、抗エストロゲン剤が投与されているが、このことも含めて癌の薬物療法の分野で乳癌は最先端を走っていると言える。しかしながら、乳癌においてもまだまだ感受性を考慮しない多剤併用薬物療法が一般的である。多剤併用薬物療法においても、それぞれの薬剤の治療感受性指標の確立による奏効率の向上が求められる。

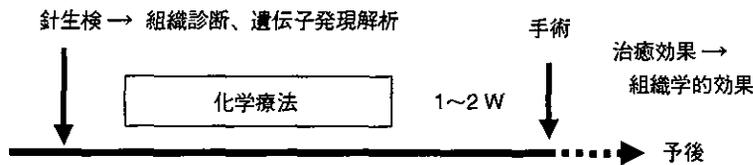
本稿では、癌研で現在進行している臨床試験を紹介し、その問題点について述べる。

1. 乳癌の化学療法感受性予知指標の解明に関する臨床試験

乳癌の遺伝子発現パターンと化学療法の治療効果との関連について解析し、化学療法感受性予知指標としての遺伝子変化の意義を明らかにすることを目的に、癌研では乳癌の化学療法感受性予知

*1 癌研究会癌研究所乳腺病理部

*2 癌研究会附属病院乳腺外科



- ・症例登録開始：2001年3月
- ・対象症例：3.1cm ≤ 浸潤径の Stage I / IIa 原発性乳癌
 1. paclitaxel 80 mg / m² / week × 12
 2. epirubicin 90 mg / m² / q3wks × 4
 3. . . .

図1 臨床試験の概要

指標の解明に関する臨床試験が現在進行中である。この臨床試験の最終的な目標は、癌の個性に則した最適な乳癌化学療法体系の構築である。

臨床試験の概要を図1に示す。本臨床試験の対象は、浸潤径が3.0 cmを超える病期ⅡとⅢaの中程度進行した原発性乳癌である。これらは、本来ならば乳房切除術の適応であるが、術前化学療法の効果によっては乳房温存治療の適応となり得る症例である。画像診断後に針生検で乳癌組織を数本採取、この中から病理標本作製し浸潤癌であることの病理組織学的診断を得て、化学療法を施行、画像診断を行い、化学療法終了後1~2週間以内に手術を行い、手術標本で組織学的効果を判定する、という流れである。化学療法で使用する薬剤は、単剤でもある程度の奏効率が期待される薬剤とし、単剤投与を原則としている。最初はパクリタキセルで、次はエビルピシンである。それぞれの薬剤で50症例以上の登録数を目標としている。針生検標本で病理組織学的検索と遺伝子発現解析を行い、手術標本で組織学的治療効果を診断する。本研究では、薬剤の治療効果を組織学的効果で評価し、遺伝子発現との対比で予知指標を探ろうという計画である。

治療の成否は本来予後でみるべきであるが、そうすると癌の大きさ、リンパ節転移の有無、術後補助薬物療法などの多数の因子が複雑に絡み合い、また結果が出るのに5年、10年という時間がかかるという欠点がある。本研究では手術標本での組織学的効果をもって薬剤の治療効果とする計画である。ここに本研究の問題点があると考え

られる。そこで、この計画が妥当であるか否かを検証するために、組織学的効果と予後との相関を調べた。

2. 組織学的効果と予後との相関

日本乳癌学会の乳癌の組織学的効果判定基準¹⁾を表1に示す。組織学的効果は、治療による変化の程度と面積比によって5段階に分類される。すなわち、Grade 0：無効、Grade 1a：軽度の効果、Grade 1b：中等度の効果、Grade 2：かなり有効、Grade 3：著効、である。Grade 0は治療による変化がほとんど認められない場合、Grade 3は癌細胞が消失した場合である。Grade 0と3の中間のGrade 1a, 1b, 2は、表1に示すように変化の面積比と変化の程度との組み合わせによって定義されている。

この組織学的効果判定基準の問題点は以下の通りである。変化の面積比の評価が非常に難しいということが第一点である。薬物療法により癌細胞が消失し、その部分が肉芽組織になり線維化がおこり収縮する。どの程度収縮したのかが把握できないために、軽度の変化の癌細胞が残っている場合には消失部分との面積比を正確に評価するのは困難となる。第二点は、癌細胞の変化の程度を軽度と高度とに分けているが、この判定が主観的であるということである。

Grade 3の定義は明確である。薬物療法が著効して、すべての癌細胞が消失してしまった場合には客観的にGrade 3と診断できるが、この場合には標本の切り出し方などの検索方法が問題とな

表1 乳癌の組織学的効果判定基準

判定基準分類

Grade 0 無効
癌細胞に治療による変化がほとんど認められない場合.

Grade 1 やや有効
1a) 軽度の効果
面積に関係なく, 癌細胞に軽度の変化が認められる場合.
約1/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合.
1b) 中等度の効果
約1/3以上2/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合.

Grade 2 かなり有効
約2/3以上の癌細胞に高度の変化が認められる場合.

Grade 3 著効
すべての癌細胞が壊死に陥っているか, または, 消失した場合. 肉芽腫様組織あるいは繊維化巣で置き換えられている場合. ただし, 癌細胞がまったく消失した場合には, 治療前に癌が存在していた病理学的な証拠があることが前提となる.

変化の面積比	変化の程度	軽度の変化	高度の変化
1/3 未満		1a	1a
1/3 以上, 2/3 未満		1a	1b
2/3 以上		1a	2

効果判定基準 (Grade 1, 2) を図式化すると左表のようになる.

る. 癌細胞があるところを切り出さなければ, Grade 3 となるのである. 高度に変化した癌細胞が散在性に遺残している場合, これらを癌細胞と認識するのが難しい場合もある. このような場合には, EMA などによる免疫組織化学的検索が有用である.

術前化学療法による組織学的治療効果と予後の相関を見るために, 術前化学療法 (CAF2~6 グール) が施行された局所進行乳癌を集積し, 癌研乳腺外科の1988年から1997年までの55症例を対象とした. 術前化学療法の適応理由は, 炎症性乳癌32例, 巨大腫瘤14例, リンパ節転移高度9例であった.

日本乳癌学会の組織学的治療効果判定基準により治療効果を再評価した. その結果を表2に示す. Grade 0: 10例 (18%), Grade 1a: 25例 (45%), Grade 1b: 11例 (20%), Grade 2: 9例 (16%), Grade 3: 0例 (0%) であった. Grade 0, 1a, 1b を効果軽度群, Grade 2, 3 を効果高度群と分けると, 効果軽度群46例 (83.6%), 効果高度群9例 (16.4%) となる. これら

表2 術前化学療法の組織学的効果 (1988~1997年, CAF)

群	Grade	例数	%
効果軽度群 (46例)	0	10	18
	1a	25	45
	1b	11	20
効果高度群 (9例)	2	9	16
	3	0	0
計		55	100

2群間の予後の相関を図2に示す. 効果高度群は, 効果軽度群に対して有意 ($p=0.048$) に予後良好であった.

組織学的効果判定と予後とは有意な相関があることが明らかとなり, 治療効果判定を組織学的効果で行うことの妥当性が検証された.

3. 治療感受性と乳癌の不均質性

術前化学療法で部分的に癌が消失した症例を経験することがある. このような部分消失症例の存在は, 同じ癌病変の中にも治療感受性が異なる癌