

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<sup>\*1\*2</sup> 秋山 太<sup>\*1</sup> 霞 富士雄<sup>\*2</sup> 坂元 吾偉<sup>\*1</sup>

**Prognostic Significance of Pathological Response of Primary Tumor after Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Carcinoma : Ogura H<sup>\*1\*2</sup>, Akiyama F<sup>\*1</sup>, Kasumi F<sup>\*2</sup>, Sakamoto G<sup>\*1</sup>**  
(\*<sup>1</sup>Dept of Breast Pathology, The Cancer Institute, \*<sup>2</sup>Dept 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臨床的に、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<sup>1)</sup>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) 臨床的効果と予後

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

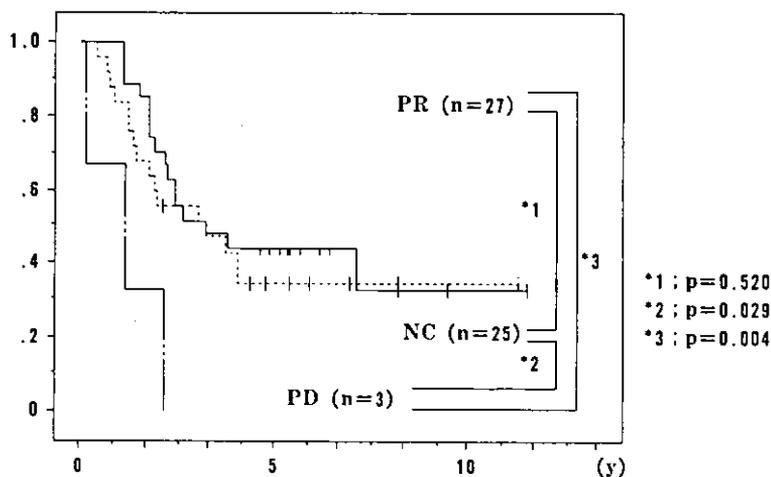


図1 臨床的効果—生存率

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

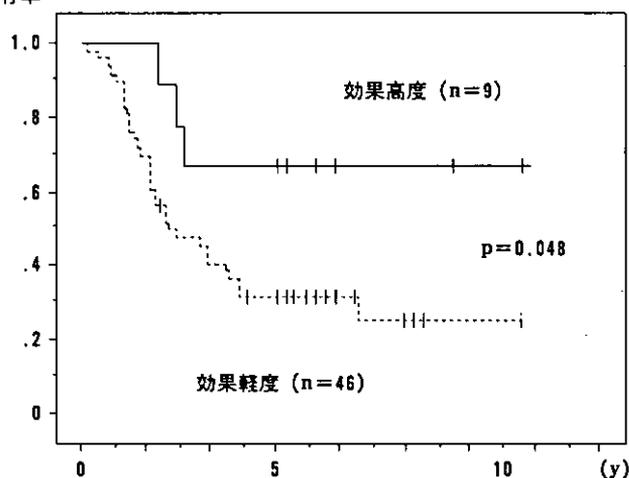


図2 組織学的効果-生存率

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, 予後と比較検討した。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

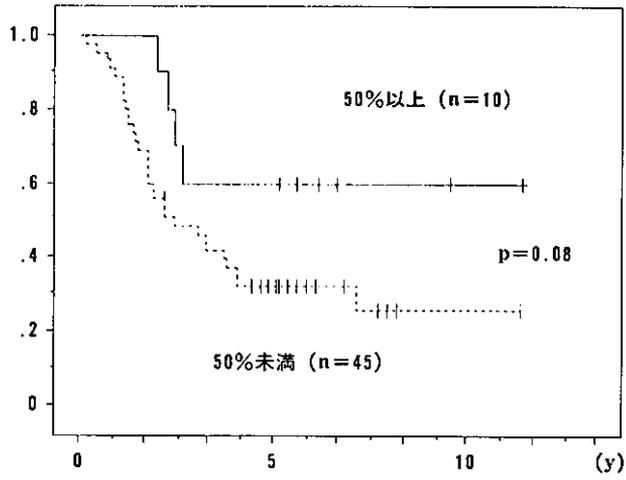


図3 癌消失部一生存率

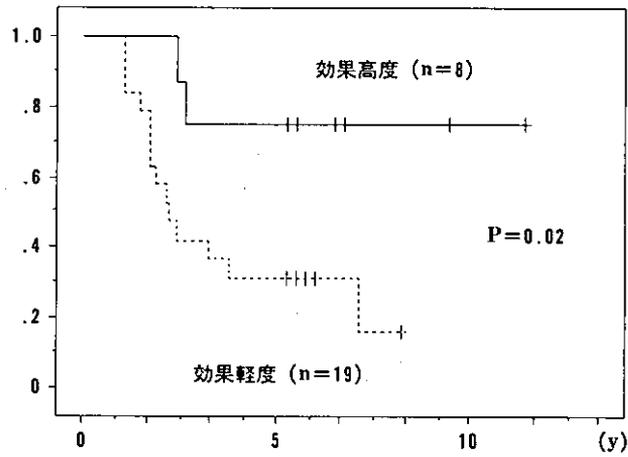


図4 組織学的効果一生存率  
(臨床の効果PR27例)

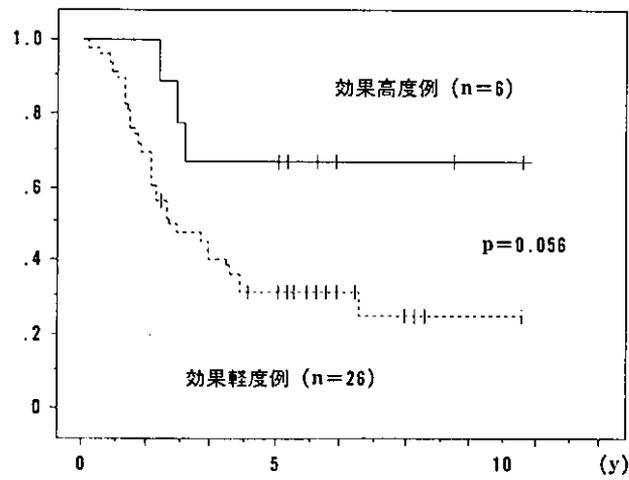


図5 組織学的効果一生存率  
(炎症性乳癌32例)

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<sup>2)</sup>、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、MRI<sup>3)</sup>やUS<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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
-