

間隔で4コース施行後, docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔4コース施行し, 3~6週後に手術を行うこととした。いずれもPDと判定されない限り4コース投与することとした。

#### 4) 2コース目以降の投与基準

2コース目以降の投与時に, 投与開始前に以下の基準を満たしていることを確認し開始することとした。これらの基準を満たさない場合には, 1~2週ごとに経過を観察し, すべて満たした場合に次コースの投与を開始した。

①好中球>2,000/mm<sup>3</sup> 血小板>100,000/mm<sup>3</sup>

G-CSFの投与を行った場合は投与終了後3日以上観察期間を設けて, この基準を満たしていることを確認する。

②末梢神経障害, 浮腫: Grade2以下

③末梢神経障害, 浮腫, 脱毛以外の非血液毒性: Grade1以下

#### 5) 2コース目以降の減量基準

前コース中に下記の有害事象が認められた場合にはepirubicin, docetaxelをそれぞれ25%減量してもよいこととした。一度減量した場合は, 減量した投与量で継続投与し, 減量後下記の有害事象が再度観察された場合には中止してもよいこととした。

その他, 試験担当医師の判断により必要と考えられた場合も, 減量もしくは中止することとした。

##### (1) 発熱性好中球減少が認められた場合

好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満, 腋窩で38°C(舌下で38.5°C)以上の発熱が認められた場合。ただし, 好中球数の測定は必須とせず, day4からday18の期間に38°C以上の発熱が認められた場合は, 時期と発熱の程度からGrade3以上の発熱性好中球減少と判断することとした。

(2) 脱毛, 悪心, 嘔吐, 全身倦怠感を除くGrade3以上非血液学的毒性が認められた場合

#### 6) 治療期間中の併用療法および支持療法

本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療(他の抗悪性腫瘍剤, ホルモン療法, biochemical modulation, 放射線療法および手術療法, ビスホ

スフォネート製剤等)の併用は治療期間中は禁止することとした。各コースのpremedicationは各施設の判断にて行うこととした。出現する有害事象に対しては治療を適宜行い, 実施した場合は対症療法を症例報告書に記載することとした。

#### 7) 評価方法

病理組織学的効果は病理中央判定会を実施し「乳癌の組織学的効果判定基準(日本乳癌学会/編乳癌取り扱い規約 第15版)」<sup>5)</sup>を基にしたJBCRGの基準<sup>6)</sup>により評価を行った。浸潤巣のGrade3をpCR, 完全奏効に非常に近い効果があるがごく少量の癌細胞の残存をnear pCRとし, pCRにnear pCRを加えた場合をQuasi-pCR (QpCR)とした。

有害事象のGradeは, NCI-Common Toxicity Criteria Ver.2.0の日本語訳JCOG版<sup>7)</sup>に基づいて評価した。抗腫瘍効果は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)<sup>8)</sup>に従い評価することとした。

#### 8) 症例数の設定根拠

本試験のpCR率が, FEC-DOC75の中間集計時のpCR率<sup>9)</sup>と比較し15%上昇すると仮定し, 期待値29%, 閾値14%とした場合,  $\alpha$ エラー5%,  $\beta$ エラー20%にて二項分布に基づいて算出すると, 必要症例数は46例となる。脱落例などを考慮して, 本試験の目標症例数を50例と設定した。

#### 9) 試験の承認

本試験を実施する前に, 施設内審査委員会あるいは倫理委員会に実施試験計画書, 患者同意説明文・同意書を提出し許可を得ることとした。

### 3. 結果

#### 1) 解析対象

2004年8月から2006年7月までに50例が中央登録方式にて登録された。病理組織学的効果, 抗腫瘍効果, 乳房温存術施行率は, 中央病理判定にて非浸潤癌と判定された2例とプロトコール規定外の治療を施行した3例を除く45例, 安全性(有害事象, 治療完遂率)は50例で解析を行った。Docetaxelの有害事象は, 未投与の3例を除き評

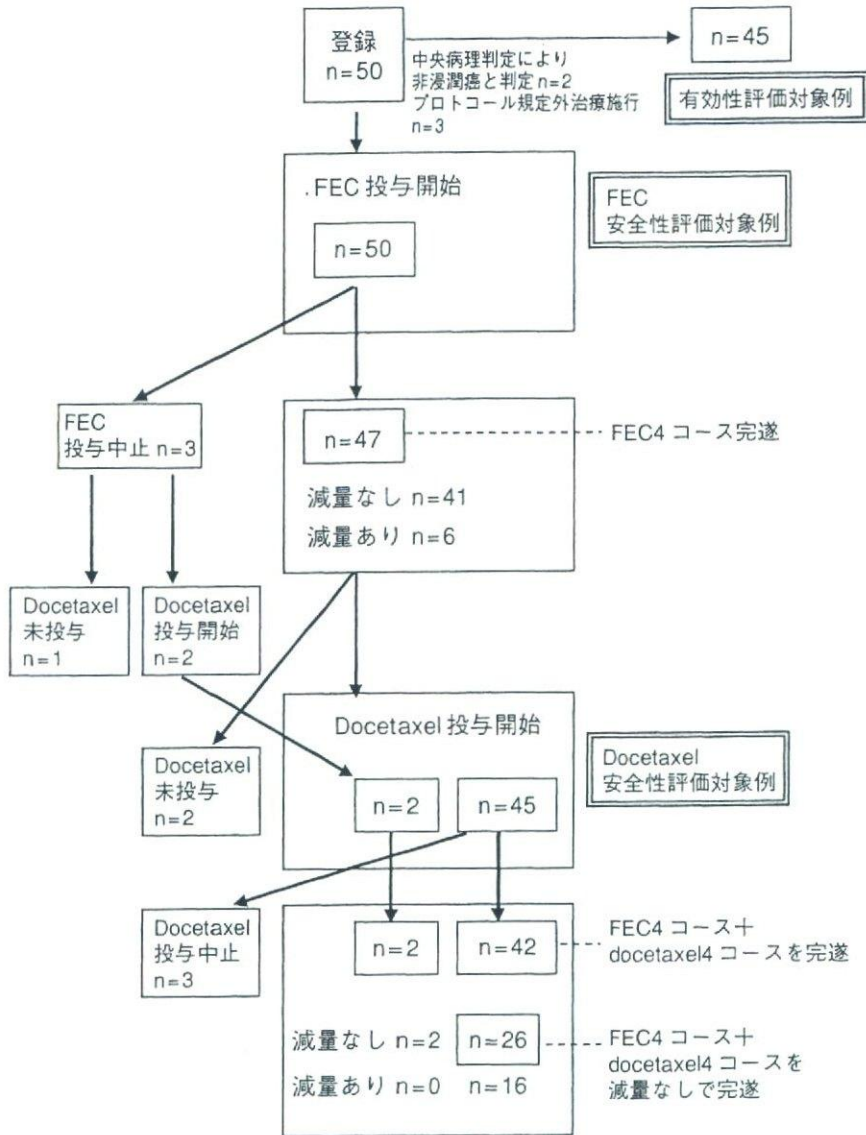


図1 投与状況及び症例の取扱い

価した (図1).

2) 対象症例の背景因子

表1に患者背景を示す。年齢は中央値47歳(30~58歳)であり、治療開始時の全身状態は全例PS0であった。閉経状況は閉経前39例、閉経後11例であった。腫瘍径の中央値は35mm(10~130mm)、TNM分類は、T1:6例、T2:36例、T3:8例、N0:16例、N1:34例であり、41例がStageIIであった。ホルモン受容体については、ER陽性:31例、ER陰性:16例、不明:3例、PgR陽性:21例、PgR陰性:25例、不明:4例であった。HER2の発現状況は、免疫組織染色法(IHC法)によるスコア0:10例、1+:13例、2+:11例、3+:12例、不明:4例であった(表1)。

3) 有効性

(1) 病理組織学的効果

病理組織学的効果はpCRが27%(12/45)[95%信頼区間(CI)15~42%]であった。pCRとnear pCRを含めたQuasi-pCR(QpCR)は31%(14/45)であった(図2)。ER・HER2 status別によるpCRは、ER陽性では21%(6/29)、ER陰性では38%(5/13)、HER2陽性(3+)では56%(5/9)、HER2陰性では22%(7/32)であった。

(2) 抗腫瘍効果

FEC投与後の臨床効果はCR 4例、PR 20例、SD 19例、PD 1例、NE 1例であり、抗腫瘍効果は53%(24/45)であった。一方、docetaxel投与後の臨床効果はCR 13例、PR 17例、SD 10例、PD 1例、NE 4例となり、抗腫瘍効果は67%(30/45)

表1 患者背景

		患者数	(%)	
年齢 (歳)	中央値	47		
	範囲	30~58		
PS	0	50	(100)	
	1	0	(0)	
閉経状況	前	39	(78)	
	後	11	(22)	
腫瘍径 (mm)	中央値	35		
	範囲	10~130		
T分類	T 1	6	(12)	
	T 2	36	(72)	
	T 3	8	(16)	
N分類	N 0	16	(32)	
	N 1	34	(68)	
病期	StageI	1	(2)	
	StageIIA	19	(38)	
	StageIIB	22	(44)	
	StageIII	8	(16)	
ホルモン受容体	ER	+	31	(62)
		-	16	(32)
		不明	3	(6)
	PgR	+	21	(42)
		-	25	(50)
		不明	4	(8)
HER2	0	10	(20)	
	1+	13	(26)	
	2+	11	(22)	
	3+	12	(24)	
	不明	4	(8)	

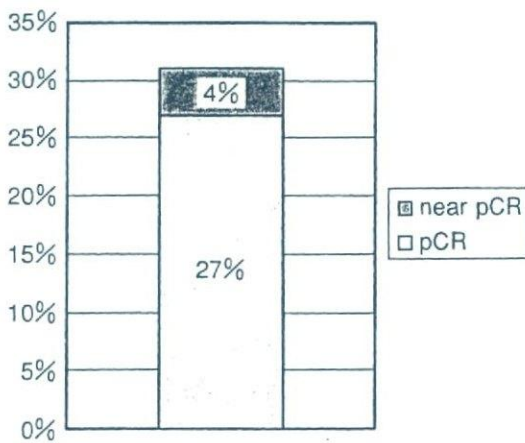


図2 病理組織学的効果

[95%CI 51~80%]であった。

(3) 乳房温存術施行率

37例が乳房温存術を施行し、乳房温存術施行率は82% (37/45)であった。

4) 安全性 (有害事象と治療完遂率)

(1) 有害事象

有害事象を表2に示す。Grade3以上の血液毒性として、FEC投与中、docetaxel投与中ともに白血球減少 (FEC投与中 6%, docetaxel投与中 11%:以下この順)、好中球減少 (12%, 13%), 発熱性好中球減少 (2%, 2%)が認められた。

FEC投与中Grade3以上の非血液毒性は、悪心 (4%), 嘔吐 (6%), 食欲不振 (2%), 便秘 (8%), が認められた。Docetaxel投与中では、Grade3以上の悪心 (2%), 食欲不振 (2%), 下痢 (6%), 便秘 (2%), 知覚性神経障害 (6%), 浮腫 (2%), 筋肉痛 (11%), 関節痛 (6%)が認められた。Grade1, 2を含むと筋肉痛は55%, 関節痛は57%に認められ、減量する症例が6例あり、1例は投与を中止した。また、浮腫は68%に、知覚性神経障害は74%に認められたが、これらの副作用で減量や投与を中止した症例はなかった。

(2) 投与状況及び治療完遂率

投与状況については、84% (42/50) は8コースを完遂した。減量を行わず8コースの予定投与量を施行されたのは52% (26/50)であった。(図1)ただし、FEC施行中の有害事象によりFEC施行中に減量した6例は、docetaxel 1コース目から75 mg/m<sup>2</sup>で投与を開始した。

4. 考察

FEC followed by docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>を投与したJBCRG01試験 (FEC-DOC75) と本試験を比較すると、臨床効果は74%と68%, 乳房温存率は85%と82%とほぼ同様であったが、pCR rateは16%と27%であった。これはdocetaxel 100mg/m<sup>2</sup>を投与したNSABP B-27のpCR 26%と同様の結果であり、docetaxelを75mg/m<sup>2</sup>から100mg/m<sup>2</sup>に増量することによって得られた可能性がある。この結果から、わが国においても海外のdocetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>を使用した試験と同等のpCRが得られることが示唆された。

一方、docetaxelの血中濃度には個人差があり、1コース目のAUCが血液毒性の重要な予測因子であることなどが報告されている<sup>10)</sup>。しかし、血中濃度測定は一般的ではなく、本試験においても患

表2 有害事象

	FEC (n=50)		Docetaxel (n=47)	
	Grade3/4 n	Grade1-4 %	Grade3/4 n	Grade1-4 %
<b>血液毒性</b>				
白血球減少	3	6	33	66
好中球減少	6	12	19	38
発熱性好中球減少	1	2	1	2
ヘモグロビン減少	0	0	19	38
血小板減少	0	0	2	4
AST	0	0	13	26
ALT	0	0	19	38
クレアチニン	0	0	1	2
<b>非血液毒性</b>				
疲労	0	0	37	74
悪心	2	4	44	88
嘔吐	3	6	29	58
食欲不振	1	2	25	50
味覚異常	0	0	25	50
口内炎	0	0	34	68
便秘	4	8	33	66
下痢	0	0	17	34
血管炎	0	0	13	26
頭痛	0	0	7	14
色素沈着	0	0	6	12
めまい	0	0	5	10
アレルギー	0	0	4	8
神経障害(知覚性)	0	0	9	18
神経障害(運動性)	0	0	0	0
浮腫	0	0	10	20
筋肉痛	0	0	5	10
関節痛	0	0	3	6
皮膚の乾燥	0	0	26	52
爪の変化	0	0	1	2
流涙	0	0	0	0
体重増加	0	0	3	6
体重減少	0	0	0	0
脱毛	—	—	48	96

者個人の有害事象の発現に注意しながら投与を施行し、支持療法や患者指導についても工夫が必要と考えられた。

われわれJBCRGの試験ではとくに、支持療法や患者指導についてはプロトコルで規定していなかった。しかし以前から、参加施設の支持療法を施設間で共有する方法を模索してきた。その一環として、各参加施設が支持療法をどのように工夫されているかを調査する目的で、アンケートを実施した<sup>11)</sup>。その結果、得られた支持療法の工夫を共有化することによって治療効果を最大化し、さらに外来ベースで薬物療法を管理できるようになってきた。

本試験では、Grade3の下痢、悪心、便秘、食欲不振、知覚性神経障害、浮腫、筋肉痛、関節痛が認められた。これらの中で悪心・嘔吐、便秘などは、JBCRG内で共有化している支持療法や患者指導により対応することができた<sup>11)</sup>。一方、Grade3の発現頻度が増えた有害事象をFEC-DOC75と本試験で比較すると、下痢(FEC-DOC75 1%、FEC-DOC100 6%：以下この順)、知覚性神経障害(1%、6%)、筋肉痛(1%、11%)、関節痛(1%、6%)であった。とくにその中でdocetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>投与中に筋肉痛・関節痛により減量する症例が6例あり、1例は投与中止に至ったことが、試験実施中の中間解析により判明した。そこでその後は、NSAIDsなどの鎮痛薬を事前に処方し、早期に使用することを推奨することにより、以後は筋肉痛・関節痛により減量や中止する症例はなくなった。これらもJBCRG内で共有化している支持療法や患者指導を行った結果と考えられる。

その他、半数近くの患者で発現している口内炎、浮腫、神経障害、爪の変化を含む皮膚の症状に対しては現在確立した標準的な治療法はない。本試験の一部の参加施設(聖路加国際病院)では、患者指導を行い治療前とは異なる症状が現れた場合には予定された外来受診日以外にも連絡をもらい、必要な際には早期に支持療法を行い対処している。とくに、浮腫に対しては、水や塩分の過剰摂取への注意喚起、日々の体重測定、マッサージを勧める、また、皮膚症状に対しては、爪の剥離時に浸出液がないか悪臭がないかを確認し、症状発現時には早期に皮膚科受診を勧めるなどのきめ細かい指導も行っている。治療中の患者には日常生活において身体の変化に気を配ってもらい、外来受診日以外でも患者から症状を聞くことにより有害事象が悪化する前に早期に対応することが重要であると考えられた。

わが国における原発乳癌に対するFEC followed by docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>併用療法による術前化学療法(FEC-DOC100)は、NSABP B-27と同様のpCRで高い効果が得られるレジメンであったが、実施に当たっては減量や有害事象に対する支持療法が必要であり、患者とのコミュニケーションを取りながら患者指導を行うことが重要であ

ることが示唆された。

#### 謝辞

稿を終わるに当たり、本研究にご協力いただきましたJBCRG事務局、データマネジメント業務をお手伝い頂きました栗田まやさんに感謝申し上げます。

JBCRG02は特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構より支援を受けて実施されました。

#### 文献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005
- 2) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102, 2001
- 3) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003
- 4) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al. Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival Breast Cancer Research and Treatment 2007 [E-publishing ahead of print] DOI: 10.1007/s10549-007-9744-z
- 5) 「乳癌の組織学的効果判定基準(日本乳癌学会/編 乳癌取扱い規約 第15版)」
- 6) Kuroi K, Toi M, Tsuda H, et al: Issues of the assessment of pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 13: 38-48, 2006
- 7) NCI-Common Toxicity Criteria Ver. 2.0の日本語訳 JCOG版 (<http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>)
- 8) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) -日本語訳JCOG版-
- 9) Ohno S, Toi M, Kuroi K, et al: Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. *Biomed Pharmacother Suppl* 2: S323-324, 2005
- 10) Bruno B, Riva A, Hille A et al Pharmacokinetic and phamacodynamic properties of docetaxel: Results of Phase I and Phase II trials *Am J Health-Syst Pharm* 54 Supple 2, 1997
- 11) 増田慎三, 戸井雅和, 高塚雄一, 他: 乳癌周術期化学療法の実状およびSupportive Careの工夫-JBCRG01試験アンケートより-癌と化学療法, 34 (10), 1609-1615, 2007

## Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version)

Masafumi Kurosumi · Sadako Akashi-Tanaka · Futoshi Akiyama · Yoshifumi Komoike · Hirofumi Mukai · Seigo Nakamura · Hitoshi Tsuda ·  
(Committee for Production of Histopathological Criteria for Assessment of Therapeutic Response of the Japanese Breast Cancer Society)

Published online: 29 November 2007  
© The Japanese Breast Cancer Society 2007

In preoperative drug therapy (chemo-, endocrine, molecular-targeting, and other therapies) and/or radiotherapy for breast cancer, various degrees of histological changes of cancer tissue occur depending on the sensitivity of cancer cells to the particular treatment, kinds of therapeutic agents, dosage of drugs, method of administration, kind of combination, type and dosage of isotope, method of irradiation, duration of treatment, interval from the last treatment, and resection of cancer tissue. Histopathological criteria for assessment of response to neoadjuvant therapy for breast cancer have been established according to the degree of histological change of cancer tissue as described below.

Histological diagnosis should be confirmed before treatment using biopsy materials, and it is important to

compare the histopathological findings of cancer tissues before and after treatment for the assessment of response to therapy. Pathological response should be evaluated only from histological changes in the invasive area, and the presence of residual ductal components should be described. If only ductal components remain, the pathological response is evaluated as Grade 3.

### Classification of response criteria

- Grade 0 No response  
Almost no change in cancer cells after treatment.
- Grade 1 Slight response  
(1a) Mild response. Mild changes in cancer cells regardless of the extent, and/or marked changes in less than one-third of cancer cells.  
(1b) Moderate response. Marked changes in one-third or more but less than two-thirds of cancer cells.

This article presents the revision of the criteria (English version) published in 2001. *Breast Cancer* 2001;8:1–2.

The authors of this article comprise the members of the Committee for Production of Histopathological Criteria for Assessment of Therapeutic Response of the Japanese Breast Cancer Society; M. Kurosumi, Chairperson.

M. Kurosumi (✉)  
Department of Pathology, Saitama Cancer Center,  
Saitama, Japan  
e-mail: mkurosumi@cancer-c.pref.saitama.jp

S. Akashi-Tanaka  
Division of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital,  
Tokyo, Japan

F. Akiyama  
Department of Pathology, The Cancer Institute of the Japanese  
Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

Y. Komoike  
Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer  
and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

H. Mukai  
Division of Oncology/Hematology, National Cancer Center  
Hospital East, Kashiwa, Japan

S. Nakamura  
Department of Breast Surgical Oncology,  
St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan

H. Tsuda  
Department of Pathology II, National Defense Medical College,  
Tokorozawa, Japan

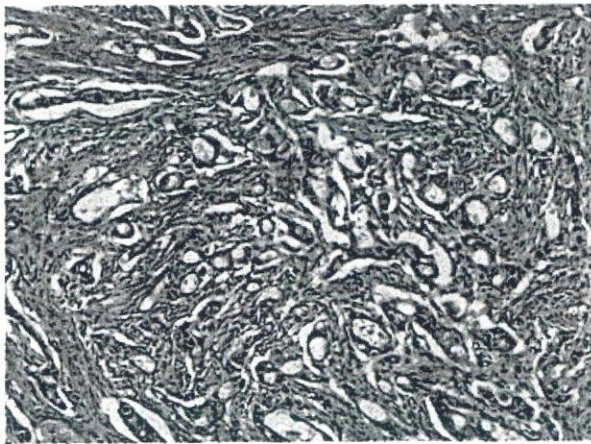
- Grade 2 Marked response  
 (2a) High grade changes. Marked changes in two-thirds or more of tumor cells with apparent remaining cancer cells.  
 (2b) Extremely high grade. Marked changes approaching a complete response with only a few remaining cancer cells.
- Grade 3 Complete response  
 Necrosis and/or disappearance of all tumor cells, and/or the replacement of cancer cells by granulation and/or fibrosis.

### Pathological complete response (pCR)

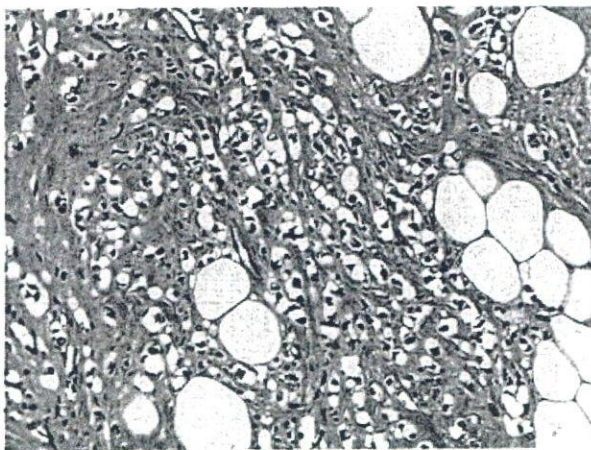
Fisher's criteria for pCR [1], that "invasive cancer cells are completely disappeared and the presence of ductal

components are not evaluated," used in the NASBP B-18 clinical study, are the generally accepted criteria for pCR. However, opinions including "the complete disappearance of ductal components and lymph node metastasis" have been presented recently and the criteria for pCR are still controversial; consequently, the criteria are not unified. It is recommended that the evaluation of pCR might be performed according to rules of each clinical study.

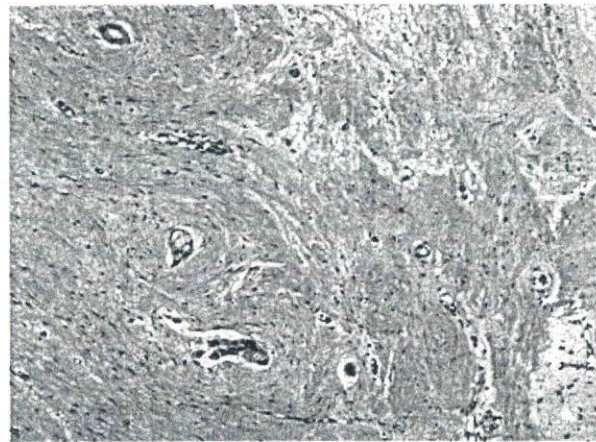
Note 1: The presence of a residual ductal component (DS) in the resected specimen should be described. The presence of lymph node metastasis should also be reported according to the ordinary used criteria of lymph node metastasis. It is preferable to describe the characteristic findings that appear to be derived from the disappearance of cancer cells.



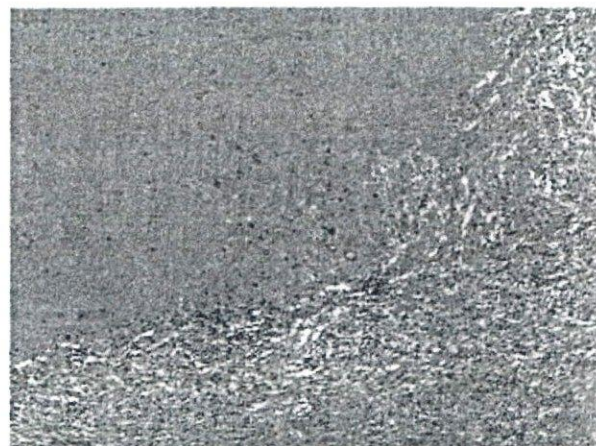
**Fig. 1** Resected specimen showing mild response to chemotherapy. Cancer cells with many vacuolations in the cytoplasm are observed



**Fig. 2** Resected specimen showing mild response to chemotherapy. Vacuolation and shrinkage of carcinoma cells are observed



**Fig. 3** Resected specimen showing marked response to chemotherapy. Marked fibrosis with a few degenerated cancer cells is observed



**Fig. 4** Resected specimen showing marked response to chemotherapy. Marked necrosis, foamy cell infiltration, and granulation are observed

Note 2: Mild changes indicate slight degenerative changes in cancer cells to the degree that the cancer cells could survive (including the cancer cells with vacuolation of cytoplasm, eosinophilic cytoplasm, swelling of nuclei, etc.) (Figs. 1, 2).

Note 3: Marked changes indicate marked degenerative changes in cancer cells to a degree of destruction that the cancer cells could barely survive (including liquefaction, necrosis, and disappearance of the cancer cells) (Figs. 3, 4).

Note 4: The ratio of degenerated area/pre-treatment tumor area should be evaluated using the estimated preoperative size of the tumor, but should not be evaluated only by the amount of residual cancer cells. (Example: In a case with a preoperative tumor estimated to be 2 cm in size, if a few cancer cells with slight changes remained in the resected specimen, the pathological response might be evaluated not as "Grade 1a", but as "Grade 2b".

Note 5: Biopsy specimens (obtained by core needle biopsy or incisional biopsy) should not be used for an assessment of the final response, but histopathological findings of individual specimens may be described.

Note 6: If the response ranges over two grades, the lower grade should be selected.

Note 7: For an assessment of Grade 3, multiple tumor sections must be examined.

## Reference

1. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672–85.



## 薬物療法の効果判定における諸問題

中村 清吾\*1

How to evaluate efficacy of primary chemotherapy for breast cancer : Nakamura S\*1(\*1Department of Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital)

In these days, chemotherapy has been adapting not only for locally advanced breast cancers but also operable cases which might be necessary to get adjuvant chemotherapy. There are two main reasons to propel the tendency. Firstly, the indication of breast conserving surgery could be widened if the tumor has shrunk centrally. Secondly, the survival benefit can be predicted if the primary chemotherapy has achieved pathological CR. The regimens for primary chemotherapy has especially improved combining with novel targeting therapies such as trastuzumab. Therefore, more than one third of the cases has become nonpalpable (clinical CR). On the contrary, assessment of chemotherapeutic effect has been still difficult by conventional imaging modalities such as Mammography and Ultrasonography. Therefore, breast MRI or CT has been taking the important role to assess the extension of cancer more accurately compared with the conventional modalities such as mammography and ultrasonography. And CTC (Circulating Tumor Cells) and other new modalities are anticipated for improving the accuracy of therapeutic efficacy.

**Key words :** Primary chemotherapy, pCR, MRI, PET

*Jpn J Breast Cancer* 23 (5) : 345~350, 2008

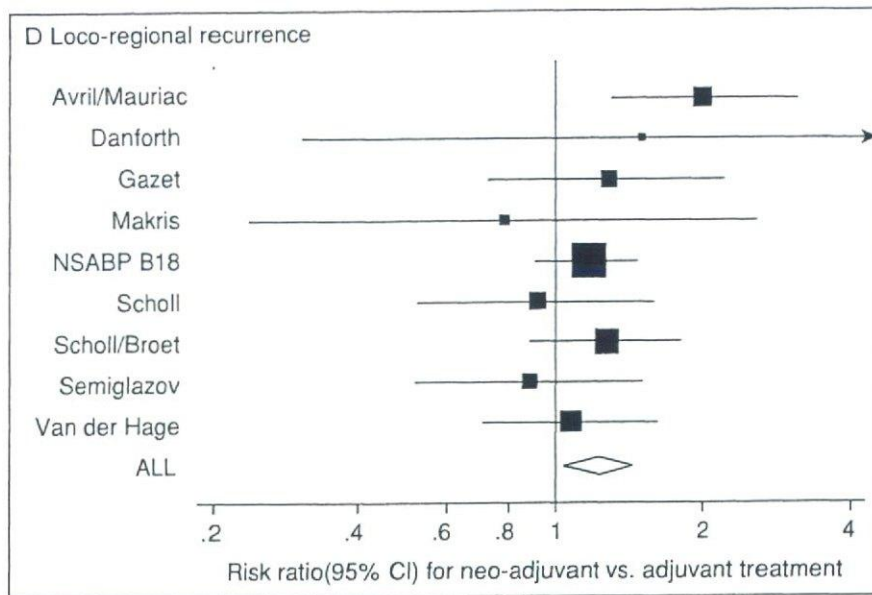
## はじめに

乳癌手術における術前薬物療法の主たる目的は、(1) 使用薬剤の感受性を *In vivo* にて直接把握できること (2) 予後の予測が可能であること (pCRを達成した場合は最も予後が良好である) (3) 乳房温存手術施行率の向上の3点があげられる。さらに、pCRを達成した場合は、非手術への可能性がでてくる。そこで、化学療法施行後に腫瘍量の変化を客観的に計測し、残存腫瘍の広がりを正確に評価することが重要となる。そこで、本特集では薬物療法の効果判定を正確に行うために行われている各手段の現状と今後の動向を取り上げた。

## 1. 臨床的腫瘍縮小効果判定における諸問題

かつて、術前化学療法は、切除不可能な局所進行乳癌に対して行い、手術可能とするということが主たる目的であった。したがって、肉眼や触診所見でも十分に縮小効果を判定可能な病変が対象であり、胸筋および胸廓固定が解除されたり、皮膚移植が不要の手術が可能となるなどが、直接的な効果であり、画像診断における読影ポイントであった。その後、術前化学療法を手術可能な乳癌に対してまで適応を広げるにあたり、最も重要なエビデンスを生み出した臨床試験は、NSABP B-18である。すなわち、癌細胞の増殖進展という年余に亘る長い歴史において、手術を基点として、その前後どちらにAC (Adriamycin + Cyclophosphamide) 4コースという化学療法が行われても、同じレジメンであれば、健存率、生存率ともにまったく変わりがなかったというデータが報告されたのである<sup>1,2)</sup>。このエビデンス

\*1 聖路加国際病院乳腺外科



Mauri D et al : J. Natl. Cancer Inst 97 : 188-194, 2005

図1 術前化学療法後の局所再発に関するメタアナリシス  
術前化学療法後の乳房温存手術は切除範囲の決定に細心の注意を払う必要がある

により、手術可能な場合でも、担癌状態で化学療法を行うことの安全性が保証された。この臨床試験での留意すべきは、触診可能な乳癌を対象とされ、比較的小さなものも含まれている点である。したがって、術後化療群でも、約60%に乳房温存手術が施行されている。ちなみに、術前化療群は68%で、有意差はあるものの、その差は僅かであった。

また、術前化療群では、36%がcCRになったとのことであるが、この場合は触診上計測不能となった割合を示しており、病理学的に癌が消滅したpCRは、その四分の一の9%に過ぎなかった。すなわち、cCRと判定されても約75%に癌が遺残していると言い換えることもでき、温存手術を適応する際には、画像診断を基に、かなり慎重に残存腫瘍の広がりを検討する必要があることを示唆している。NSABP B-18の8年経過観察のデータでは、術前化療群と術後化療群で局所再発率に有意差はなかった(P=0.11)ものの、9.9%対7.1%であり、遺残を取り残す危険性に対する十分な配慮が必要であろう。Mauli等も、メタアナリシスの結果として、局所再発に関しては、術前化学療法群の方が、若干高く、術前の画像診断が重要であることを示唆している(図1)<sup>3)</sup>。

## 2. 効果判定にRECIST (WHO基準) を用いた場合の問題点

新薬や、新しい併用療法の効果を客観的に評価する(主に臨床第II相試験の)指標として、腫瘍縮小率(Response rate)がある。この評価を厳密に行うために、WHO(World Health Organization)は、1979年にCR(Complete Response)、PR(Partial Response)、SD(Stable Disease)、PD(Progressive Disease)などの基準を定めて、ハンドブックの形で公表した<sup>4)</sup>。しかし、各臨床試験グループで異なった解釈の基に解析が行われていたり、CTやMRIなどの画像診断の結果をどう取り入れるかなどの問題が生じ、再検討が行われた。その結果、再度統一を図るためRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)と称されるガイドラインが作成され、1999年6月にJournal of the National Cancer Institute上で公表されている<sup>5)</sup>。

この中で最大の変更点は、腫瘍縮小効果を、それまでの二方向計測から、一方向計測に代えたことである。その根拠は、James等が提唱したモデルに基づけば、二方向計測(最大長径とそれに交わる径の積)は、一方向計測(最大長径のみ)に近似でき、より簡便化が図れるとするものである。このモデル

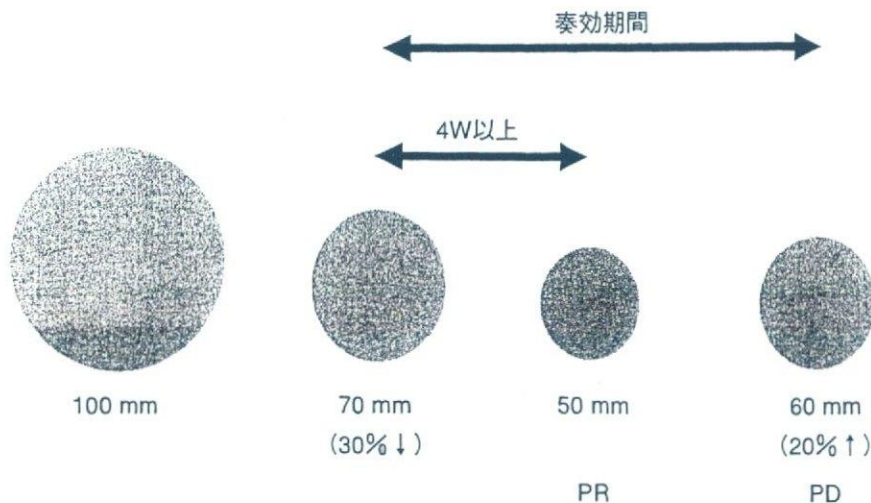


図2 RECISTによる判定例

表1 一方向計画の理論的背景(Jamesのモデル) 判定基準の変更に伴う留意点

	直径 (2r)	積 (2r) <sup>2</sup>	体積 (4r/3) <sup>2</sup>
奏効	30% ↓	50% ↓	65% ↓
PR	Ex. 10cm → 7cm	10×10cm → 7×7cm	
増悪	12% ↑	25% ↑	40% ↑
PD		(WHO)	
増悪	20% ↑	44% ↑	73% ↑
PD	(RECIST)		

表2 各種 pCR の定義

1. 原発巣の浸潤癌消失
2. 原発巣の浸潤癌および乳管内成分消失
3. 1およびリンパ節転移 (-)
4. 2およびリンパ節転移 (-)

の妥当性は、過去の臨床試験より抽出した約4,000名のデータからレトロスペクティブに証明された。

しかし、この結果は、ある薬剤が、以降の臨床試験（第III相試験など）を継続するに値するか否かを評価する指標であり、臨床的に重要な生存率の改善や再増悪までの期間と必ずしも一致しない。

また、Jonesのモデルは、測定可能病変に組み込まれることの多い結節状の肝転移や肺転移、すなわち球状のものが、求心的に縮小する場合を想定している（図2、表1）。一方、三次元MRIで観察すると、術前化学療法による乳癌の縮小パターンには、求心性に縮小する限局縮小型と、浸潤部が消失し乳管内病変が枯れ枝状に残る樹枝上遺残型がある。前者は、RECISTの一方向計測で評価可能であるが、後者は、効果があるにも関わらず、過小評価される懸念がある（表2）。そこで、二方向あるいは、三方向計測のほうがより正確と考えられる。

### 3. 新しい画像診断による抗腫瘍効果の判定

近年、三次元表示可能な画像診断を用いて、腫瘍の体積を推定することができるようになった。この技術を用いれば、二方向計測や三方向計測より、さらに正確で客観的な指標となるであろう。今後、化学療法剤やホルモン療法剤に加えて、分子標的治療薬や新生血管阻害剤が臨床で用いられるようになると、腫瘍量の変化が起こる以前に、その治療効果を予測することが、無駄な投薬を防ぐ上でも重要になる。したがって、PETや、MRスペクトロスコピーなどの、機能画像への応用がますます期待されている。

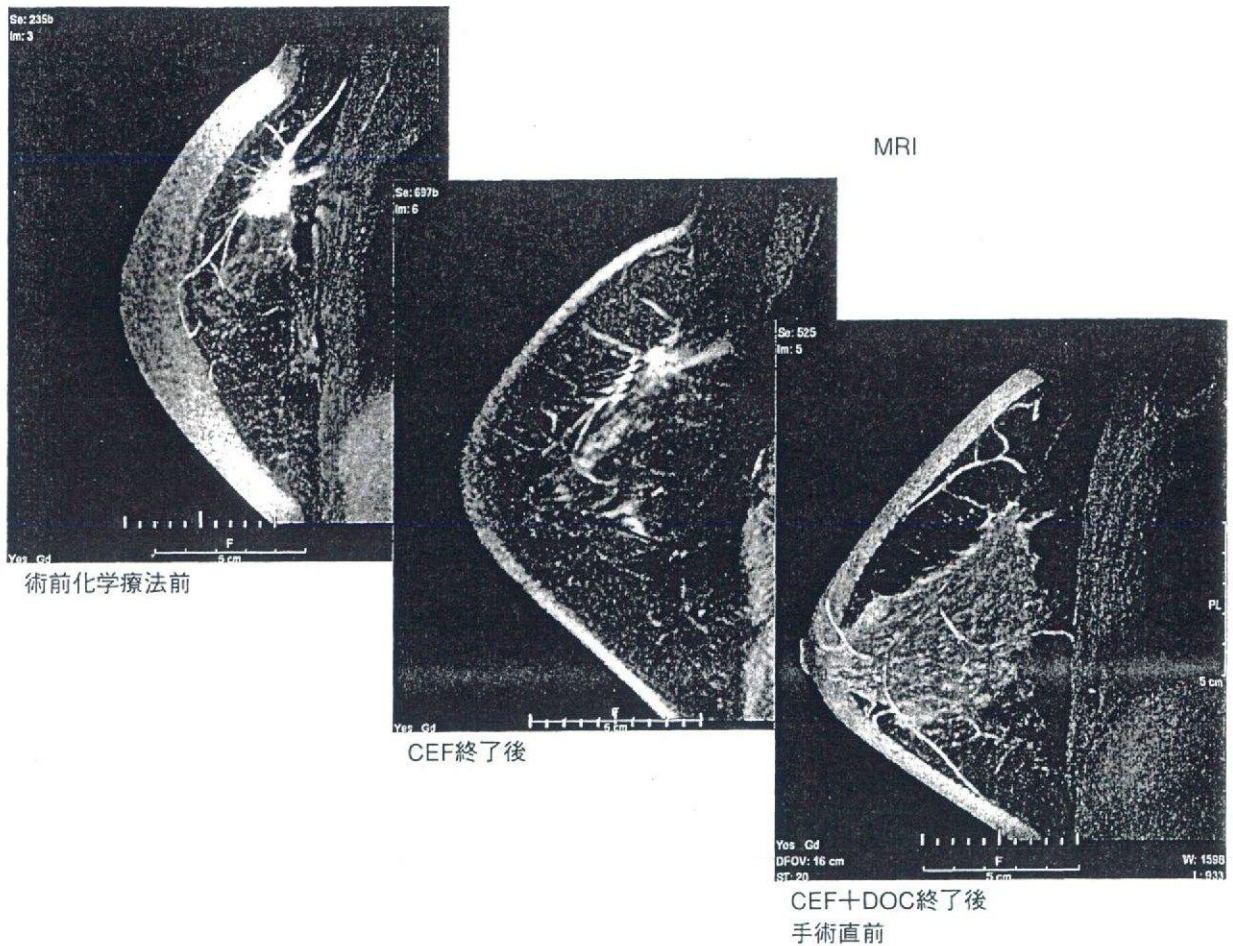


図3 術前化学療法CEF/DOC後，MRI上はpCRが予想された症例

#### 4. 病理の観点から見た効果判定の諸問題

日本乳癌学会では、本年度発行した乳癌取扱い規約第16版にて組織学的効果判定基準の改定を行った。その主な骨子は、術前化学療法が著効し、腫瘍細胞が、小集塊あるいは個細胞性に散在して残存している場合を、IIbとして、pCRに近い存在として独立させた点にある。しかし、MRIなどの画像上、求心的に腫瘍の絶対量 (Volume) は著明に減少しているにもかかわらず、残存腫瘍における細胞密度と Viability は化学療法前とあまり変わらず、IaあるいはIbと評価される場合もある。そこには、術前における広がり把握しえない段階で、針生検等で判断を下す病理診断の限界があり、治療効果判定という観点からは、画像診断と照らし合わせた今後の再検討が必要と思われる<sup>6)</sup>。

また、術前化学療法において Pathological CR (pCR) が得られた場合は、予後が良好であるといわれている。しかし、各臨床試験によって、pCRの定義は、①乳管内成分の遺残を含めか否か、②リンパ節転移の有無を含むか否かがあり、その定義によっても、結果が異なっていることに注意を払うべきである。pCRが最も予後がよいとするデータは出ているが、基準が緩い場合は、主腫瘍の遺残 (全身のどこかに潜んでいる微少転移を反映?) の有無を正確に捉えていない可能性がある。その点を勘案して、各臨床試験のデータを解釈する必要がある。

Symmans等は、RCB (Residual Cancer Burden) という概念を提唱し、術前薬物療法施行前の腫瘍量や、図3, 4の如く小集塊状で散在性に遺残した場合などを加味した予後予測法を考案した (図5)<sup>7)</sup>。すなわち、過去を振り返る (効果判定) こともさることながら、未来 (予後) を予測し、その改善を図ることにつながるがもっと重要であることを意図したものである。

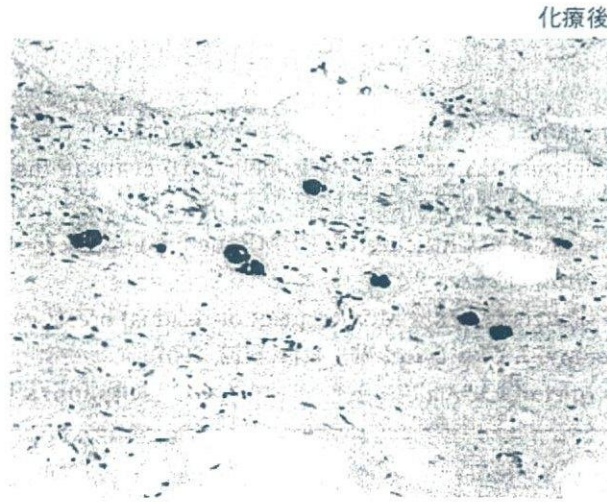
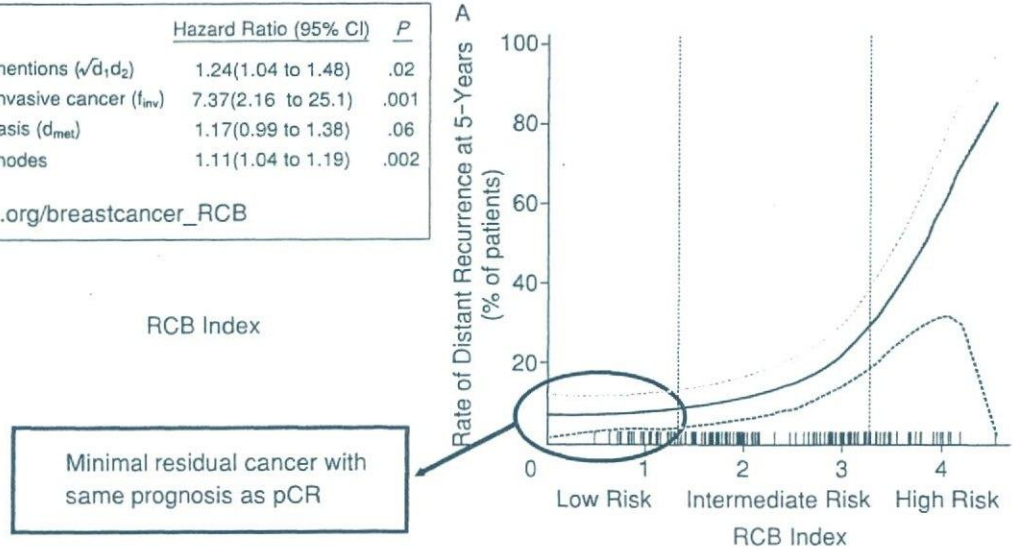


図4 図3の症例における手術標本  
サイトケラチン染色にて、孤立散在性の腫瘍を認めた

MRC(Minimal Residual Cancer) あるいは  
MRD(Minimal Residual Disease) あるいは  
Residual Cancer Burden = multivariate model of residual cancer volume

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	P
Primary tumor bed dimensions ( $\sqrt{d_1 d_2}$ )	1.24(1.04 to 1.48)	.02
Cellularity fraction of invasive cancer ( $f_{inv}$ )	7.37(2.16 to 25.1)	.001
Size of largest metastasis ( $d_{met}$ )	1.17(0.99 to 1.38)	.06
No. of positive lymph nodes	1.11(1.04 to 1.19)	.002

www.mdanderson.org/breastcancer\_RCB



Symmans WF et al, *JCO* 25 : 4414-4422, 2007

図5 RCB (Residual Cancer Burden) indexについて

さいごに

今後、術前薬物療法の適応は益々拡大するものと考えられ、特に予後を予測し、術後再発予防のための戦略を練るうえでも、適切な画像診断と病理学的判定を照らし合わせた、新たな診断基準の作成が急務である。循環癌細胞 (Circulating Tumor Cell : CTC) も、新たな視点からの試みとして注目を集めている。そこで、本特集では、各種検査手段の現状と今後の展望についてまとめていただいた。

文献

- 1) Fisher B, Bryant J, Walmark N, et al : Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16 : 2672-2685, 1998
- 2) Fisher B, Brown A, Mamounas E : Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin*

*Oncol* 15 : 2483-2493, 1997

- 3) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP : Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 97 : 188-194, 2005
  - 4) Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, et al : Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47 : 207-214, 1981
  - 5) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al : New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92 : 205-216, 2000
  - 6) Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, et al : Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 9 : 15-19, 2002
  - 7) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al : Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25 : 4414-4422, 2007
-