

特集

増え続ける大腸癌—基礎から臨床まで—

術後サーベイランスは予後の改善に寄与するか

Effect of the surveillance on prognosis after surgery for colorectal cancers

石黒 めぐみ* 小林 宏寿*
 ISHIGURO Megumi KOBAYASHI Hirotsuki
 杉原 健一**
 SUGIHARA Kenichi

本邦の大腸癌症例の5年生存率は約70%と世界でも高い水準を示しているが、一方で約30%に再発をきたす現状がある。大腸癌の予後の改善においては、再発を切除可能な状態で発見することが重要であり、術後サーベイランスの目的はその点にある。再発巣を治癒切除ができれば約40%の5年生存率が期待できる。術後サーベイランスは再発巣の治癒切除率を向上させることによって大腸癌の予後の改善に寄与し、本邦の良好な治療成績の一端を担っている。

I. 大腸癌治療における術後サーベイランスの位置づけ

近年、本邦における大腸癌罹患数は増加の一途であり、2005年の悪性腫瘍関連死亡のうち、大腸癌の死亡率は、男性では肺癌、胃癌、肝癌について4位、女性では1位である。このように大腸癌が“ふつうの病気”となった現在、その治療成績の向上が求められるのは当然のことである。

大腸癌研究会の大腸癌全国登録1991年～1994年度症例における、本邦の大腸癌の5年生存率は約70%であり¹⁾、大腸癌の地域がん登録の5年生存率を国別に示したColemanらの報告²⁾によれば、本邦は男性では1位、女性では6位と、世界

でも高い水準を示している。

このような他国に比較して良好な治療成績は、本邦における精度の高い内視鏡診断技術と高度な内視鏡治療技術や、D3 郭清や側方郭清が標準的に行われているという高い手術技術によるところが大きいと思われるが、加えて、治療後のサーベイランスが綿密に行われ、再発の早期発見・早期治療が行われていることも寄与していると考えられる。

大腸癌患者の予後を向上させる要素としては、

- ①早期発見、
- ②病巣の完全切除、
- ③再発後の生存期間の延長、

があげられる(図1)。本邦においては、「大腸癌治療ガイドライン」に沿ったリンパ節郭清を伴

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科 *助教 **教授

Key words: 大腸癌/サーベイランス/再発/治癒切除/ガイドライン

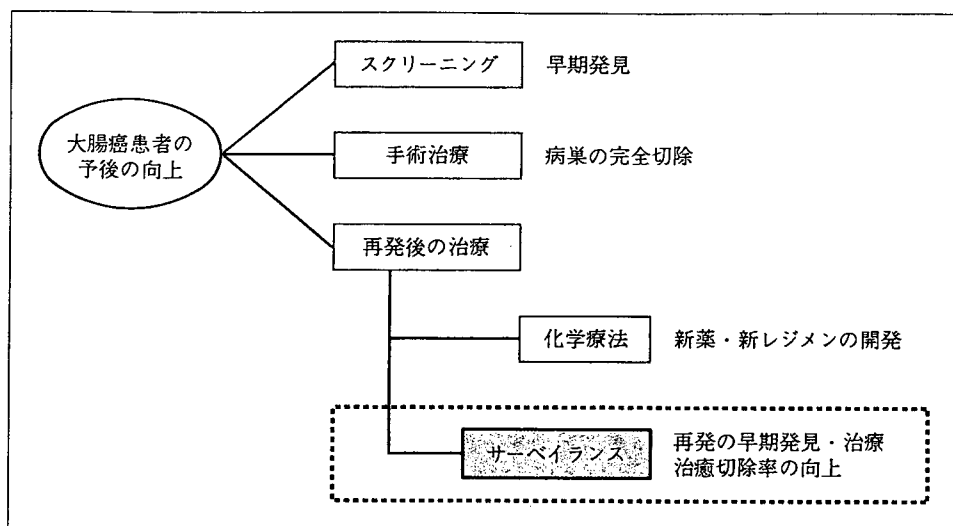


図1 大腸癌治療における術後サーベイランスの位置づけ

う手術が標準治療としてひろく普及しており、そのため、一般に治癒切除可能である Stage 0～Stage III の大腸癌においては、今後は手術手技そのものによる治療成績の大きな改善はないものと予想される。一方で、高度な手術技術や診断技術をもってしても、残念ながら一定の割合で再発を伴うことは避けられず、本邦における大腸癌治癒切除後の再発率は約30%である。したがって、今後の大腸癌患者の生存期間を延長させる主なポイントのひとつは、これらに対する「再発後の治療」であろう。

新規抗がん剤や分子標的治療薬の登場と、それに伴う新しい多剤併用レジメンの開発により、切除不能進行・再発大腸癌の生存期間中央値は20ヵ月を超える時代に突入している。しかし、化学療法を主とした非手術治療のみでは、根治にいたる症例はいまなお非常にまれである。

つまり、再発大腸癌を治癒させるためには、再発を切除可能な時期に発見することが重要であり、術後サーベイランスの目的は、まさにその点にある。術後サーベイランスは、再発大腸癌の治療、ひいては患者の予後を大きく左右する、非常に重要な要素であることを認識する必要がある。

II. 再発巣の切除による予後の改善

「大腸癌治療ガイドライン」¹⁾では、再発大腸癌に対する治療方針として、再発巣の完全切除が可能であり、かつ残存臓器機能が保たれること、患者が耐術可能であること等の条件を満たせば、積極的に手術(再発巣の切除)を行うよう推奨している。

では、再発巣の切除によって得られる予後改善効果はどの程度なのであろうか？

大腸癌研究会では、2003年7月に「大腸癌術後再発に関するフォローアップに関する研究プロジェクト」(表1)を発足し、14施設から1991年～1996年の大腸癌治癒切除症例5,230例を集積し、検討した²⁾。再発例906例(再発率：17.3%)のうち、初回再発巣に対して治癒切除を施行した379例(再発巣治癒切除率：41.8%)の初回再発後5年生存率は42.2%、生存期間中央値は1,293日であり、非治癒切除例(手術非施行例を含む)の生存期間中央値381日に比し、有意に良好であった(図2)。

加えて注目すべきは、初回再発診断時期別の予後の検討において、再発巣治癒切除後の予後は、初回再発の診断時期による差はなく、いずれも5年生存率が約40%と比較的良好であった点である

表1 大腸癌研究会「大腸癌術後再発に関するフォローアップに関する研究プロジェクト」参加施設

施設名	施設代表者	施設名	施設代表者
防衛医科大学校 外科	望月 英隆	癌研究会附属有明病院 外科	大矢 雅敏
弘前大学 第二外科	森田 隆幸	自衛隊中央病院 外科	長谷 和生
栃木県立がんセンター 外科	固武健二郎	国立国際医療センター 大腸肛門外科	斉藤 幸夫
東京医科歯科大学 腫瘍外科	杉原 健一	愛知県がんセンター中央病院 消化器外科	平井 孝
東京女子医科大学 第二外科	亀岡 信悟	藤田保健衛生大学 外科	前田耕太郎
都立駒込病院 外科	高橋 慶一	大阪府立成人病センター 第一外科	亀山 雅雄
東邦大学 消化器外科	寺本 龍生	久留米大学 外科	白水 和雄

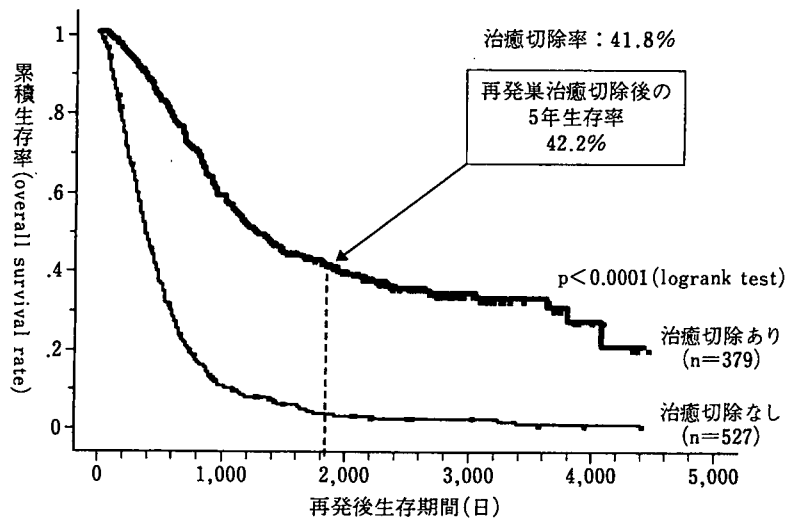


図2 大腸癌初回再発後の生存曲線

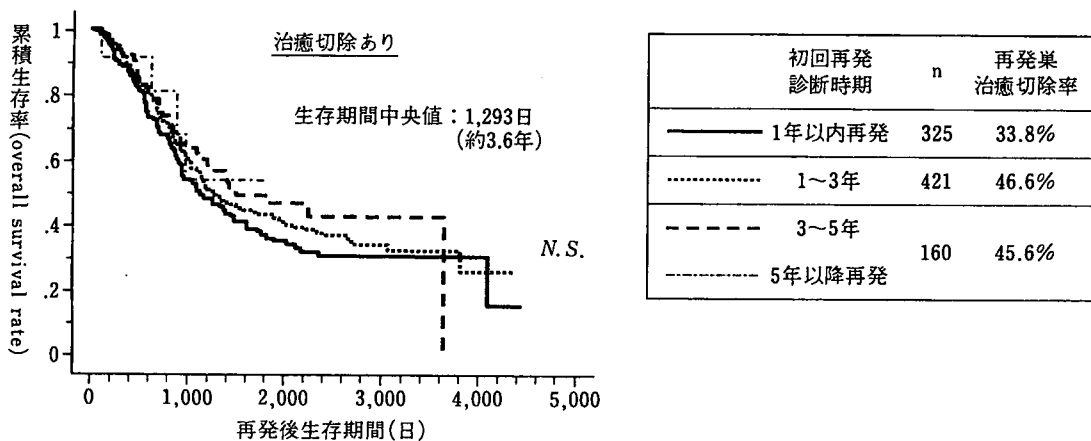


図3 初回再発診断時期別の再発巣治癒切除率と再発後生存曲線

表2 大腸癌術後サーベイランスに関するメタアナリシス
intensive サーベイランス群と less-intensive 群の比較

報告者	報告年	検討 RCT 数	症例数	再発率	再発発見時期	再発巣 治癒切除率*	全生存率*
Renehan ⁴⁾	2002	5	1,342	32% : 33% (NS)	-8.5ヵ月 [-9.4~-7.6]	-	0.81 [0.70~0.94]
Figueredo ⁵⁾	2003	6	1,679	(NS)	-	-	0.8 [0.70~0.91]
Renehan ⁶⁾	2005	6	1,679	31% : 40% (NS)	-	2.12 [1.43~3.15]	0.76 [0.67~0.86]
Jeffery ⁷⁾	2007	8	2,141	-	-6.75ヵ月 [-11.6~-2.44]	2.41 [1.63~3.54]	0.73 [0.59~0.91]
Tjandra ⁸⁾	2007	8	2,923	29% : 28.8% (NS)	-5.91ヵ月 [-8.74~-3.09]	2.81 [1.65~4.79]	0.74 [0.59~0.93]

*オッズ比([]):95%信頼区間)

(図3). 術後1年以内の再発例では, 再発巣治癒切除率が低いため, 再発例全体としての予後は術後1年以降の再発例に比し不良であるが, 再発時期にかかわらず, 再発巣に対し治癒切除を行うことができれば, 約40%の5年生存が期待できることが明らかになった。

III. 術後サーベイランスは予後の改善に寄与するか?

では, 術後サーベイランスは再発巣の治癒切除率の向上に貢献し, 予後を改善することができるのであろうか?

前述のごとく, 本邦の標準的な術後サーベイランスのもとで, 再発巣治癒切除率が41.8%, 再発巣治癒切除後の5年生存率が42.2%であったが, この結果が術後サーベイランスによってもたらされたものかどうかは証明できない。本邦においては, 大腸癌術後の再発サーベイランス法に関する比較試験は行われておらず, 今後もその施行は困難と考える。

一方, 海外からは, 1990年代後半から行われた大腸癌術後サーベイランスに関する代表的なランダム化比較試験(RCT)の結果を解析したメタアナリシス⁴⁾⁻⁸⁾が2000年以降に発表されており, 定期的な血清 CEA 値測定や肝画像検査を含む

intensive なサーベイランスが再発巣の治癒切除率を高め, 生存率を有意に改善するという結果が示された(表2)。

元来欧米における大腸癌の術後サーベイランスでは, 定期的な画像検査は行われてこなかった。しかし, これらのメタアナリシスの結果をふまえ, 定期的な腹部超音波検査や CT を含む intensive なサーベイランスの有用性が認識されるようになり, 欧米の各種ガイドラインの内容も, 本邦に近い intensive なサーベイランスを推奨するように変化した⁹⁾⁻¹¹⁾(表3)。

これらの動きから, 現在では, “適切な術後サーベイランスを行うことによって再発の早期発見および再発巣治癒切除率の向上がもたらされ, 予後が改善する”との国際的コンセンサスが得られている状況であると考ええる。

IV. 大腸癌術後サーベイランスのポイント

当然ではあるが, 頻回なサーベイランス(検査)を行えば, 再発をごく早期に発見することは可能である。しかし, 非常に小さな段階の再発巣を発見しても, 必ずしも即座に治療の対象となるわけではなく, 一定の観察期間を設けることもしばしばある。また, 頻回な検査は患者の身体的・経済的負担を伴うと同時に, 昨今は社会的にも医療費

表3 欧米の主なガイドラインにおける大腸癌術後サーベイランス

	ASCO 2005年 ⁹⁾	ESMO 2009年(結腸癌) ¹⁰⁾	NCCN 2008年(結腸癌) ¹¹⁾
診察	術後3年間は3~6ヵ月ごと 術後4~5年は6ヵ月ごと	術後3年間は3~6ヵ月ごと 術後4~5年は6~12ヵ月ごと	術後2年間は3~6ヵ月ごと その後術後5年までは6ヵ月ごと
腫瘍マーカー (CEA)	術後3年以上は3ヵ月ごと (Stage II・III症例)	術後3年間は3~6ヵ月ごと 術後4~5年は6~12ヵ月ごと	術後2年間は3~6ヵ月ごと その後術後5年までは6ヵ月ごと (T2以上症例)
CT	高リスク群：術後3年間は年1回の胸部・腹部CT 骨盤CT：放射線未照射の直腸癌術後	高リスク群では術後3年間は6ヵ月ごとの胸部・腹部CTを考慮	高リスク群では術後3年間は12ヵ月ごとの胸部・腹部・骨盤CTを考慮
大腸内視鏡検査	術後3年目 正常ならその後5年ごと すべての大腸癌患者は術前にクローンコロンであることを確認すべきである	術後1年目 その後3年ごと	術後1年目 異常があれば1年以内に再検。 腺腫があれば3年以内に再検、その後5年ごと

ASCO : American Society of Clinical Oncology
 ESMO : European Society of Medical Oncology
 NCCN : National Comprehensive Cancer Network

増大が問題であり、その妥当性は十分検討する必要がある。

術後サーベイランスの目的は生存率の向上であり、安全かつ完全に切除ができる状態で再発を発見できれば、その目的は果たされる。それに加え、患者の身体的負担や医療経済性を考慮した、より“効率的”なサーベイランス法を確立することが重要である。そのためには、再発の特徴(再発の起こりやすい時期、起こりやすい臓器)を認識しておくことがポイントとなる。

前述のプロジェクト研究では、集積した5,230例のうち、906例の再発症例を詳細に検討し、その結果が「大腸癌治療ガイドライン」¹⁾に記載されている。初回再発部位のうち、最も多いのは肝再発(373例, 7.1%)であり、ついで肺再発(251例, 4.8%), 局所再発(206例, 4.0%)の順であった。直腸癌では結腸癌に比し、有意に再発率が高率であった(それぞれ24.3%, 14.1%, $p < 0.001$)。再発部位では、結腸癌では初回再発の約半数(252例, 7.0%)が肝再発であるのに比し、直腸癌では肝再発(121例, 7.3%), 肺再発(124例, 7.5%), 局所再発(145例, 8.8%)がほぼ同数であった(図4)。これより、直腸癌の術後サーベイランスでは、結

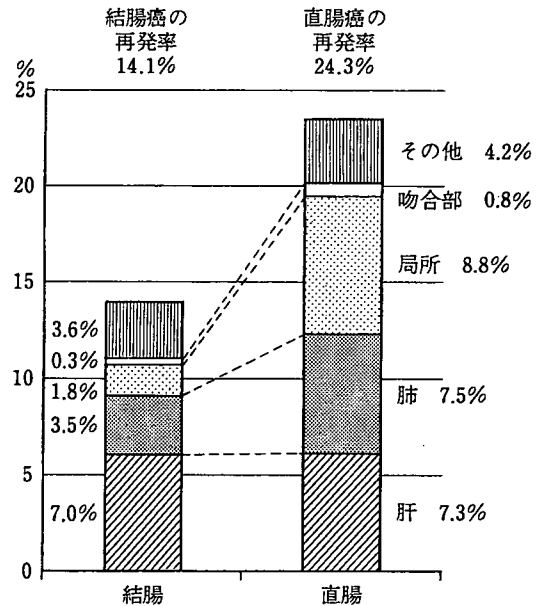


図4 結腸癌・直腸癌における初回再発部位の比較
RSは結腸として集計

腸癌に比し、肺再発・局所再発にも留意すべきである。また、再発の80%以上が術後3年以内に、95%以上が術後5年以内に診断されていた(図5)。術後5年を超えて診断された再発は、全5,230例のわずか0.6%(33例)のみであった。これより、

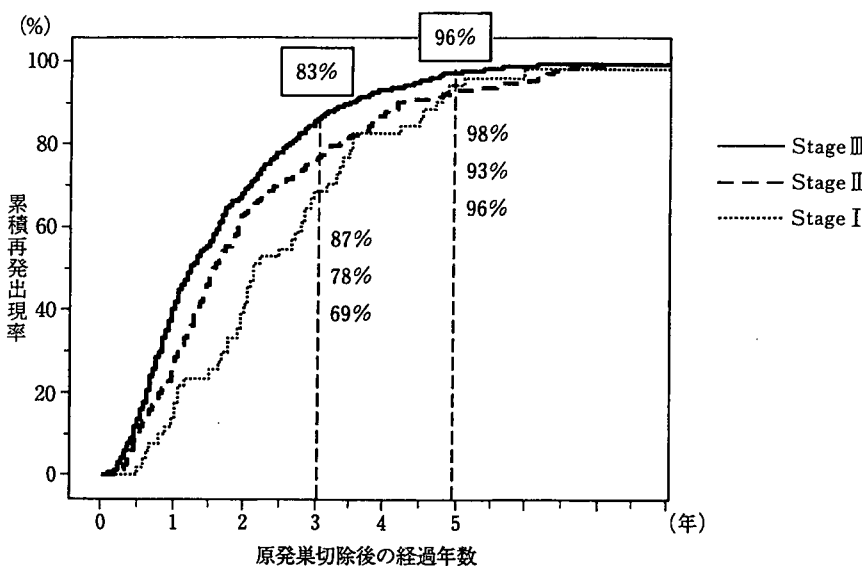


図5 Stage 別累積再発出現率
注：Stage 分類は大腸癌取扱い規約(第6版)による。

術後3年までのサーベイランスはintensiveに行い、また、少なくとも術後5年間は、再発の可能性を念頭に置き、サーベイランスを継続すべきである。

また、Stageのほかに再発リスク因子を加えるなどして再発リスクを層別化することでサーベイランスの効率化をはかるなどの試みも、今後の方向性として検討すべきと考える。

まとめ

再発大腸癌の治療成績の向上には、再発を治癒切除可能な状態で発見することが重要であり、この点において術後サーベイランスは、患者の予後

を左右する重要な要素であるとともに、本邦の良好な治療成績の一端を担っている。大腸癌術後の再発の特徴をよく把握し、大腸癌治療ガイドラインに準じて適切なサーベイランスを行うとともに、今後はサーベイランスの効率化を目指して新しいデータを集積・検討し、臨床にフィードバックしていく必要がある。

(謝辞)

症例の集積・検討に多大なご尽力をいただきました「大腸癌術後再発に関するフォローアップに関する研究プロジェクト」参加各施設の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。医師用・2009年版，pp59,pp60-62，金原出版，東京，2009。
- 2) Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al: Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncology* 9(8): 730-756, 2008.
- 3) Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, et al: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: A multicenter study. *Surgery* 141: 67-75, 2007.
- 4) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of

- randomised trial. *Br J Med* 324: 813-816, 2002.
- 5) Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 3: 26, 2003.
- 6) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Mechanisms of improved survival from intensive follow up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 92(3): 430-433, 2005.
- 7) Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 24: CD002200, 2007.
- 8) Tjandra JJ, Chan MK: Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*

- 50: 1783-1799, 2007.
- 9) Desch CE, Besson AB, Somerfield MR, et al: Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 23 (33): 8512-8519, 2005.
- 10) Van Cutsem E, Oliveira J: Primary colon cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology 20(Supplement 4): iv49-iv50, 2009.
- 11) NCCN Practice Guidelines in Oncology-v. 1 2008: Colon Cancer <http://www.nccn.org/index.asp>

●お知らせ●

第12回 国際食道疾患会議

12th World Congress of the International Society for
Diseases of the Esophagus (ISDE)

開催日: 2010年9月2日(木)~5日(日)

場所: 鹿児島市 城山観光ホテル

会長: 愛甲 孝(鹿児島大学 教授)

坪内博仁(鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学 教授)

藤田博正(久留米大学 外科学 教授)

事務局長: 夏越祥次(鹿児島大学 腫瘍制御学・消化器外科学 教授)

演題募集期間: 2009年10月1日~2010年1月15日

Early Registration: 2009年10月1日~2010年3月1日

詳しくは, 12th World Congress of ISDE ホームページ
(<http://www2.convention.co.jp/isde2010>)を
ご覧ください。

お問い合わせ先:

☎890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
鹿児島大学大学院腫瘍制御学・消化器外科学
(e-mail: isde2010@convention.co.jp)
TEL: 099-275-5361 FAX: 099-265-7426

＜大腸がんの術後補助化学療法＞

大腸がんの術後補助 化学療法、今後の展望

石黒めぐみ (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学)

石川 敏昭 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科応用腫瘍学)

植竹 宏之 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科応用腫瘍学准教授)

杉原 健一 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学教授)

Point

- ①適切な対象に、②適切な薬剤・レジメンを、③適切な期間投与することを追求した、適切な治療の選別―「治療の個別化」が今後の課題である。
- より効率的かつ可能な限り簡便な方法で「ハイリスク Stage II」症例を抽出して補助化学療法の対象に含め、予後の向上を目指すことが早急な課題である。
- 再々発予防のための、転移・再発巣切除後の補助化学療法が考慮されるが、その有用性はいまだ確立されておらず、検証が待たれる。
- 対象に見合ったレジメンを選択する手法として、再発リスクによる治療intensityの個別化とバイオマーカーによる薬剤の個別化がある。
- 補助化学療法としての経口抗がん剤の投与期間に関しては、いまだ明確なエビデンスはない。患者のQOLおよび経済的負担に直結する重要な問題であり、検証の結果が待たれる。
- 適切な「治療の個別化」により、有効性・安全性の向上のみならず、治療の効率化による患者QOL・医療経済性の向上も期待できる。わが国の治療成績に基づいた、わが国独自のエビデンスを発信することが強く望まれる。

大腸癌研究会の大腸癌全国登録
1991～1994年度症例における5年生
存率は約70%であり、大腸がんの地

域がん登録の5年生存率を国別に示し
たColemanらの報告¹⁾によれば、わが
国は男性では1位、女性では6位と、

わが国の大腸がん治療成績は世界でも高い水準を示している。わが国においては、「大腸癌治療ガイドライン」²⁾に沿った系統的リンパ節郭清を伴う手術が標準的治療として広く普及しており、そのため、一般に治療切除可能であるStage 0～Stage IIIの大腸がんにおいては、今後は手術手技そのものによる治療成績の大幅な改善はないものと予想される。一方で、高度な診断技術や手術技術をもってしても、治療切除後であっても残念ながら一定の割合で再発を伴うことは避けられず、約30%の症例に再発が起こるのが現状である。

再発大腸がんの治療としては、再発巣の完全切除(治療切除)が可能であれば、切除後には約40%の5年生存率が期待できるため、切除が推奨される。切除不能進行・再発大腸がんにおいても、新規抗がん剤や分子標的治療薬の登場と、それに伴う新しい多剤併用レジメンの開発により、生存期間中央値は20ヵ月を超える時代に突入している。しかし、化学療法を主とした非手術治療のみでは、根治に至る再発大腸がん症例は今なお非常にまれである。

そこで、重要となるのは“再発の抑制”であり、その手段として、術後補助化学療法のさらなる発展が期待される。

わが国における大腸がん術後補助化学療法の現状と課題

従来わが国では、大腸がん術後補助

化学療法として、経口フッ化ピリミジン(FU)系薬剤の1～2年間投与が行われてきたが、1990年代に欧米において、5-FU+ロイコボリン(LV)静注療法の結腸がん術後補助化学療法としての有効性が確立され、1999年にわが国でLVが保険承認されると、「エビデンスに基づいた補助化学療法」の考え方が浸透し、5-FU+LVによる術後補助化学療法が広く行われるようになった。その後、5-FU+LV療法(RPMI法)とUFT+LV療法、5-FU+LV療法(Mayo法)とカベシタピン療法の非劣性が証明され^{3,4)}、併せて、経口抗がん剤としての利便性、医療経済性の高さも報告された^{5,6)}。

現在わが国では、5-FU+LV静注療法(RPMI法)、UFT+LV療法、カベシタピン療法の3レジメンが、結腸がん術後補助化学療法の「標準治療」として「大腸癌治療ガイドライン(医師用・2009年版)」²⁾に記載されている。加えて、現在わが国では、UFT+LVとS-1の非劣性を検証する大規模比較試験(ACTS-CC trial)が進行中であり、S-1とカベシタピンの非劣性を検証する臨床試験も開始予定である。さらに、2009年9月頃には、オキサリプラチンの大腸がん術後補助化学療法としての適応拡大が予定されており、大腸がん術後補助化学療法における選択肢が広がってきている(図1)。

治療法の選択にあたって考慮すべきことは、第一にその有効性(効果)と安全性(副作用)であり、さらにそれらに加えて、患者の利便性やQOL、医療経済性がある。そこで今後は、これらの要素をすべて満たすべく、①適切な

対象に、②適切な薬剤・レジメンを、③適切な期間投与することを追求した、適切な治療の選別-「治療の個別化」が課題である(図2)。

対象の個別化 ～再発リスクによる 対象の選別～

効率的な術後補助化学療法を行うには、その治療によって予後の改善というメリットを得ることができる可能性が高い対象を選ぶことが重要である。その方法として一般的なのは、再発リスクを分別することである。

1. Stage IIハイリスク群の抽出

「大腸癌治療ガイドライン(医師用・2009年版)」²⁾では、補助化学療法の「適応の原則」を「R0切除が行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)」としている。大腸癌研究会プロジェクト研究におけるStage別再発率は、Stage IIでは13.3%、Stage IIIでは30.8%であり^{2,7)}(Stage分類は大腸癌取扱い規約【第6版】による)、Stage IIIの再発率はStage IIに比し2倍以上と高く、また、Stage IIIに対する術後補助化学療法の有用性は国際的にコンセンサスが得られている(図3、図4)。

一方、わが国におけるStage II症例の予後は、5年生存率が約80%と非常に良好であり、Stage IIに対する補助化学療法の必要性については「大腸癌治療ガイドライン」²⁾でも、「再発リスクが高いStage II大腸癌には、適切なインフォームド・コンセントのもとに、補助化学療法の適応を考慮する」、加

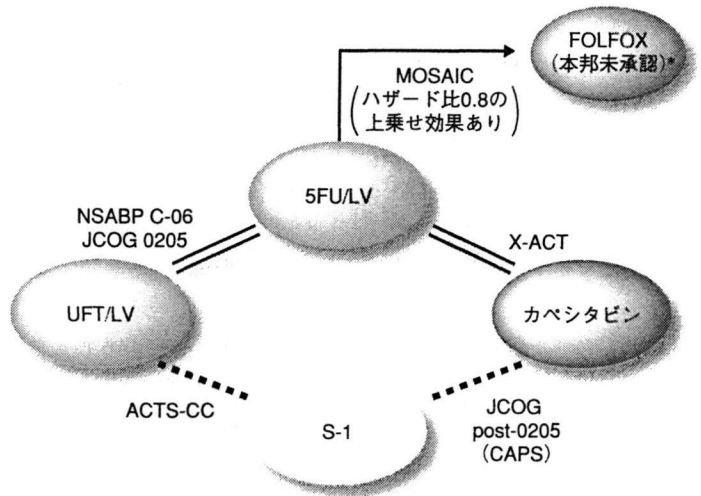


図1 結腸がん術後補助化学療法の選択肢
* : 2009年8月現在。

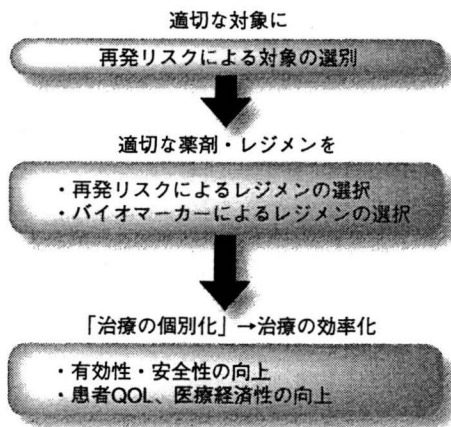


図2 治療法の選択にあたって
～治療の個別化～

えてClinical Questionとして「Stage II大腸癌に対する術後補助化学療法の有用性は確立しておらず、すべてのStage II大腸癌に対して一律に補助化学療法を適応することは妥当ではない」としている。

しかしその一方で、Stage IIのなか

に、Stage IIIに勝る再発高危険群が存在することも指摘されている。Petersenら⁸⁾はDukes' B症例の予後不良因子として漿膜浸潤、脈管侵襲、断端陽性、穿孔の4つをあげてスコア化し、スコア別の予後をDukes' C症例と比較した。その結果、リンパ節転

移が1個のみのDukes' C症例に比し、このスコアにより分別された「ハイリスクStage II」症例では有意に予後が不良であった。米国の代表的なガイドラインであるNCCNガイドライン⁹⁾では、結腸がん術後補助化学療法の対象を、リンパ節転移のある症例(大腸癌取扱

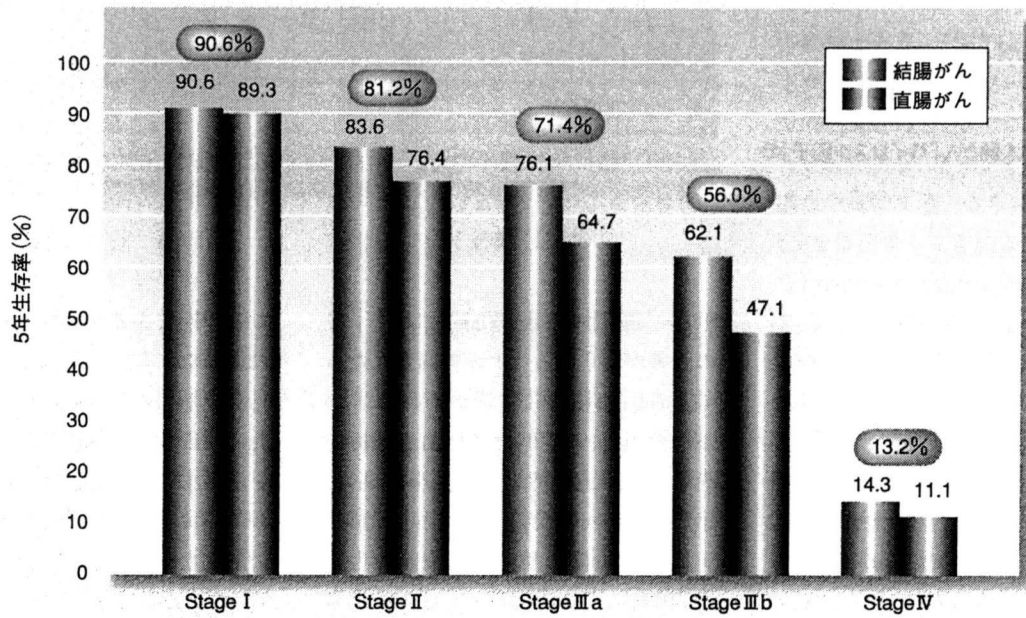


図3 Stage別5年生存率(文献2より改変引用)(大腸癌研究会・大腸癌全国登録 1991～1994年度症例)
注) Stage分類は「大腸癌取り扱い規約」[第6版]による。

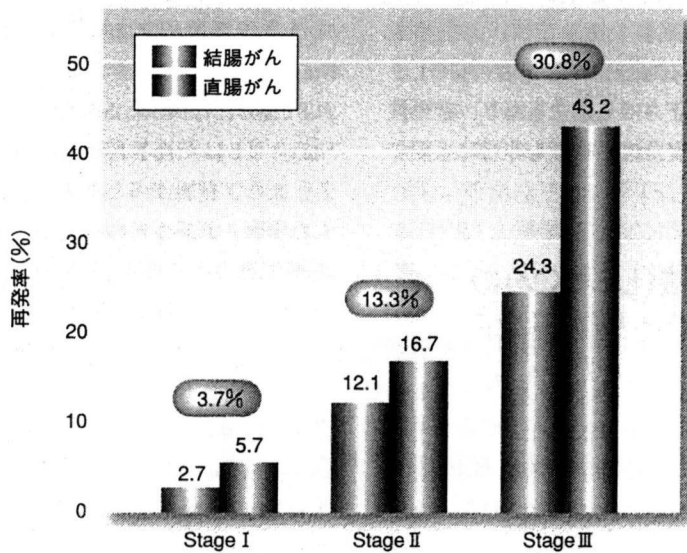


図4 Stage別再発率(文献2,7より改変引用)
(大腸癌研究会プロジェクト研究 1991～1996年症例)

注) Stage分類は「大腸癌取り扱い規約」[第6版]による。

表1 Stage II大腸がん「ハイリスク因子」の候補

臨床病理学的因子
深達度T4、漿膜浸潤、低分化な組織型、脈管侵襲、簇出、穿孔、腸閉塞、検索リンパ節個数(12個未満)など
分子生物学的因子
MSI (microsatellite instability)、18qLOHなど

い規約【第7版】のStage IIIにあたる)および、リスク因子のあるTNM-Stage II症例(同規約【第7版】Stage IIにあたる)としており、リスク因子として、T4、穿孔、腸閉塞、脈管侵襲、閉塞、低分化な組織型、検索リンパ節個数12個未満、などをあげている。その他のガイドラインなどにおいても、この「ハイリスクStage II」という表現はしばしば用いられ、ほぼ同様の因子がリスク因子としてあげられているが、明確な定義はなされておらず、いまだ統一したコンセンサスが得られていない状況である(表1)。

今後は、より効率的かつ可能な限り簡便な方法で「ハイリスクStage II」症例を抽出し、補助化学療法の対象に含め、これらの症例における予後の向上を目指すことが、早急な課題であろう。わが国では、Stage II結腸がんに対する術後補助化学療法の有用性、および「ハイリスクStage II」症例を抽出する因子の探索を目的とした大規模比較試験(SACURA trial)が進行中であり、その結果が待たれる。

2. 転移・再発巣切除後の補助化学療法
の有用性の検証
大腸がんにおいては、前述の如く、

転移・再発巣の治癒切除により予後の改善が得られることが明らかとなっており、積極的に切除が行われている。約40%の症例では根治も期待できるが、一方でその再々発率は高い。そこで、再々発予防のための、転移・再発巣切除後の補助化学療法が考慮されるが、その有用性はいまだ確立されていない。

現在わが国において、大腸がんの転移・再発として最も頻度の高い肝転移について、肝切除後の補助化学療法としてのFOLFOX療法の有用性が検討されている(JCOG0603)。肝臓や肺などの主要臓器の切除後は、有害事象が強く出る可能性や、患者のQOLを著しく低下させる懸念もあり、有効性と併せて安全性の検証も非常に重要である。

治療法(レジメン)の個別化～何を基準に選択すべきか～

レジメンの選択にあたっては、その治療によって対象とする患者群にどれだけの予後改善が見込めるか、また、補助化学療法であるという性格上、予想される効果に対して許容できる範囲

の副作用であるか、患者のQOLを極力損ねないものであるか、また費用に見合う効果が得られるか、などを総合的に判断し、対象に見合ったレジメンを選択することが望まれる。その選択が的中する“精度”を上げるためには、一般的な方法として、再発リスクによる治療intensityの個別化があり、今後の発展が期待される方法として、バイオマーカーによる薬剤の個別化がある。

1. 再発リスクによるレジメンの選択

Stageは単純で分別能の高い有用な予後予測因子である。Stage II、Stage III a、III bの5年生存率はそれぞれ81.2%、71.4%、56.0%であり²⁾、Stage III bは予後不良群であるといえる。また、結腸がんと直腸がんを比較した場合、直腸がんの再発率は有意に高率であり、5年生存率においてもStageによっては5～15%程度の開きがある²⁾。このような予後の異なる患者群に対して、画一的に同じレジメンによる補助化学療法を行うのは非効率である。Stage III bのような、再発率が30%を超えるいわゆる「再発高危険群」に対しては、現在のわが国における標準レジメンである5-FU + LVな

どよりもさらに強力な治療として、FOLFOXなどのオキサリプラチン併用レジメンを考慮する余地がある。

MOSAIC¹⁰⁾では、FOLFOX4と5-FU + LVとのStage II・III症例に対する補助化学療法としての有効性を比較し、Stage III症例において5年無病生存割合で5.9% (73.3% : 67.4%、ハザード比0.80)、6年全生存割合で2.5% (78.5% : 76.0%、ハザード比0.84)のオキサリプラチンによる上乗せ効果が示された。ただし、わが国と欧米ではそもそも治療成績が異なり、5年生存率において10~20%の差が存在する。そのため、わが国においては、すべてのStage III症例に術後補助化学療法としてFOLFOXを行うことは大いに議論の余地のあるところである。しかし、いくつかのリスク因子によりさらに症例を絞り込めば、「ハイリスクStage III」症例の治療成績を向上させる強力な手段となる可能性も高く、期待がもたれる。

また、同試験においては、Stage II症例におけるオキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった。もともと再発率が15%程度のStage II症例に対して、一律にFOLFOXのようなintensiveかつ高価な治療を行うことは、効果がないばかりか、患者QOLおよび医療経済的な観点においてむしろマイナスである。

いずれにせよ、わが国と欧米では手術成績も異なり、また医療保険制度も大きく異なるため、術後補助化学療法に関しては、欧米のエビデンスをそのまま外挿することには慎重にならねばならない。また、同じStageであって

も、その臨床病理学的因子によって、特に予後良好な群、平均的な予後を辿る群、特に予後不良な群が存在することは、常に感じるところである。Stageのみによる分別ではなく、より効率的なリスク因子の同定を含めた、わが国におけるエビデンスを積極的に構築していく必要がある。

2. バイオマーカーによるレジメンの選択

前述のごとく、結腸がん術後補助化学療法として、わが国で使用できるレジメンには複数の選択肢がある。非劣性とされている複数のレジメンのなかから、何を基準に、どのレジメンを選択すべきかが、今後解決すべき課題である。

そもそもFU系薬剤の歴史は長く、FU系薬剤の感受性に関する研究はこれまでに数多く行われてきた。これらの結果から、その有効性・安全性は、TS、DPD、TP、OPRTなどのFU系代謝関連酵素の発現に影響を受けることが報告されている(図5)。Salongaら¹¹⁾は、高TS、高DPD、高TPの腫瘍は5-FU + LVに抵抗性であることを示し、市川ら¹²⁾は、低TS、低DPD、高OPRTの腫瘍でUFT/LVの効果が高いことを報告した。また、西村ら¹³⁾は、カベシタビン投与症例において、腫瘍内TPが高値の症例群ではTP低値群に比し有意に無再発生存率が高いことを示した。これらと同様の内容の報告は複数あり、すでにコンセンサスを得ていると考えられるが、個々の報告における検討症例数は少なく、いまだ臨床応用には至っていない。

また、個々のFU系経口抗がん剤には、創薬コンセプトともいうべき薬剤の特性がある。UFTは、5-FUのプロドラッグであるテガフルンに、5-FUを分解代謝するDPDを阻害するウラシルを配合することにより、5-FUの血中濃度を維持する。さらに、葉酸であるLVを併用することにより、TSと強固なternary complexを形成し、5-FUの抗腫瘍効果を高めている。カベシタビンは、3つの代謝酵素により段階的に代謝を受け、腫瘍内に発現の多いTPで選択的に5-FUに変換され、腫瘍内5-FU濃度を選択的に高めるとともに、消化管毒性を軽減させる工夫がなされている。

今後の大腸がん術後補助化学療法は、これらFU系代謝関連酵素などを<バイオマーカー>として、個々の腫瘍プロファイルと薬剤の特性に応じて、理論的に薬剤を選択する「個別化治療」の臨床応用の実現を目指す方向へ進むものと予想される。現在わが国では、腫瘍内のFU系代謝関連酵素の発現と補助化学療法の有効性・安全性との関連を検討し、個別化治療の可能性を検討する大規模コホート研究(B-CAST)が進行中である。

術後補助化学療法の至適期間の検証

1990年代の欧米の無作為比較試験において、間接的ではあるが、5-FU + LVの6ヵ月投与は5-FU + LEVや5-FU + LVの1年間投与と同等の有効性があることが示された。これに準じて、その後の経口抗がん剤と5-FU + LVと

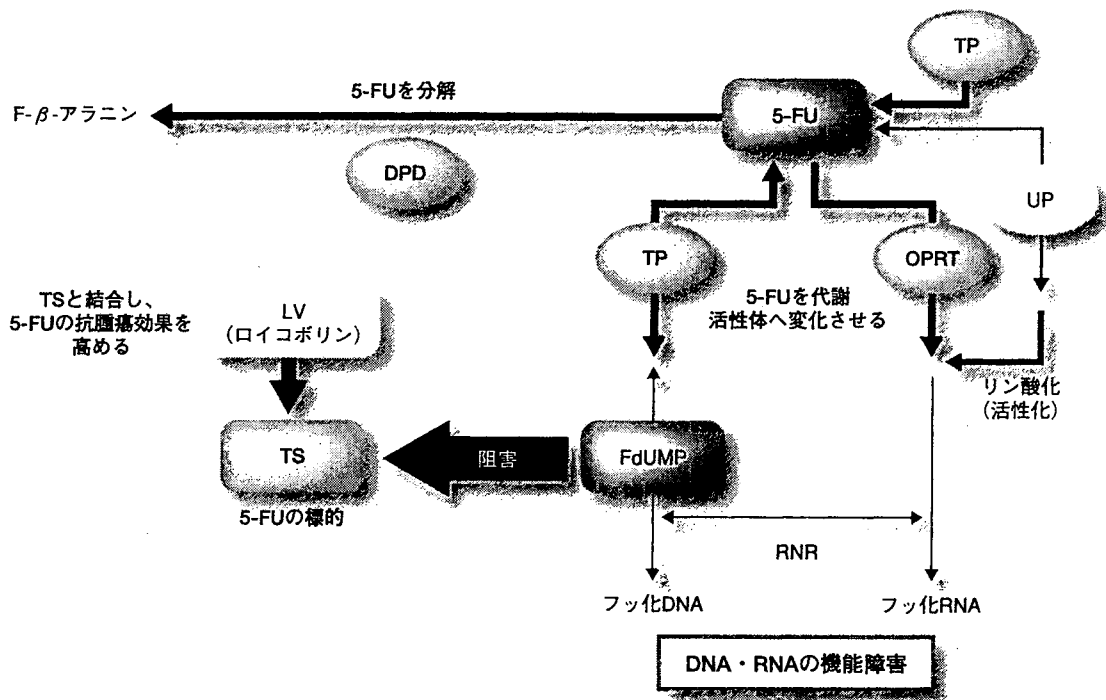


図5 5-FUの作用・代謝経路

DPD : dihydropyrimidine dehydrogenase、FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate、OPRT : orotate phosphoribosyl transferase、RNR : ribonucleotide reductase、TP : thymidine phosphorylase、TS : thymidylate synthetase、UP : uridine phosphorylase。

の比較試験においても、6ヵ月投与によるエビデンスが集積され^{3,4)}、現在、術後補助化学療法は「6ヵ月間」が標準とみなされている。しかし、補助化学療法としての経口抗がん剤の投与期間に関しては、いまだ明確な検証はなされていない。治療期間の長短による効果の差異が証明されれば、再発リスクに応じて治療期間を決定するという、新たな「治療の個別化」の可能性も生じてくる。

現在、わが国では経口抗がん剤(UFT、カベシタピン)、海外では

FOLFOX4の至適投与期間を検討する比較試験が行われている。補助化学療法の投与期間は、その有効性のみならず、患者のQOLおよび経済的負担に直結する重要な問題であり、検証の結果が待たれる。

おわりに

大腸がん術後の補助化学療法は、治療の選択肢が広がった現在、新たな方向性である「個別化治療」を目指す時

代に入っている。具体的には、

- ・再発リスクの層別化と、リスクに応じた治療intensityの選択
- ・腫瘍プロファイル(バイオマーカー)による、より有効かつ安全なレジメンの選択

が当面の課題である。適切な「個別化」を図ることによって、有効性・安全性の向上のみならず、治療の効率化による患者QOL・医療経済性の向上も期待できる。わが国の治療成績に基づいた、わが国独自のエビデンスを発信することが強く望まれる。

文献

- 1) Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al.; CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-56.
- 2) 大腸癌研究会, 編. 大腸癌治療ガイドライン医師用・2009年版. 東京: 金原出版; 2009.
- 3) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059-64.
- 4) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.
- 5) Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Cecchini RS, Wieand HS, et al. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol* 2007; 25: 424-30.
- 6) Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006; 94: 1122-9.
- 7) Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141: 67-75.
- 8) Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51: 65-9.
- 9) NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2 2009: Colon Cancer <http://www.nccn.org/index.asp>
- 10) André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-16.
- 11) Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, Metzger R, Groshen S, Tsao-Wei DD, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1322-7.
- 12) Ichikawa W, Uetake H, Shiota Y, Yamada H, Nishi N, Sugihara K, et al. Combination of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions in primary tumors as predictive parameters for the efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 786-91.
- 13) Nishimura G, Terada I, Kobayashi T, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, et al. Thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase levels in primary colorectal cancer show a relationship to clinical effects of 5'-deoxy-5-fluorouridine as adjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2002; 9: 479-82.

Apocrine metaplasia of breast cancer: clinicopathological features and predicting response

Akiko Ogiya · Rie Horii · Tomo Osako ·
Yoshinori Ito · Takuji Iwase · Yoshinobu Eishi ·
Futoshi Akiyama

Received: 2 February 2009 / Accepted: 4 August 2009
© The Japanese Breast Cancer Society 2009

Abstract

Background Tailor-made therapies are currently gaining prominence, and the clarification of predictive markers for anticancer agents represents an important research issue. From our institutional neoadjuvant experience, apocrine carcinoma showed a high correlation with therapeutic effect against breast cancer. We thus considered that apocrine metaplasia (AM) might represent a predictive marker for breast cancer.

Methods A total of 210 primary invasive breast cancers from Japanese patients were scored according to the size of cytoplasmic granules and abundance of cytoplasm, then classified into three categories: non-AM, incomplete AM and complete AM. Clinicopathological features were evaluated based on these classifications.

Results Distribution according to the classification of AM was: non-AM, 61%; incomplete AM, 36%; and complete

AM, 3%. No significant differences with regard to estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor type 2, androgen receptor or bcl-2 were observed among the three groups. Gross cystic fluid protein-15 showed a high positive rate (83%) for complete AM. Cases of incomplete AM and complete AM were combined to form the AM group. Among lymph node-positive patients without chemotherapy, the 10-year recurrence-free survival (RFS) rate was 85% for non-AM and 44% for AM ($p < 0.05$). Conversely, among the lymph node-positive group with chemotherapy, the 10-year RFS rate was 45% for non-AM and 75% for AM ($p < 0.05$). Prognoses for non-AM and AM were turned around by chemotherapy. Lymph node metastasis was related to prognosis in multivariate analysis, although AM did not remain an independent prognosticator.

Conclusions Apocrine metaplasia appears to offer an effective predictive marker for anticancer therapy.

Keywords Breast cancer · Apocrine metaplasia · Chemotherapy · Predictive marker

A. Ogiya (✉) · F. Akiyama
Department of Pathology,
The Cancer Institute of the Japanese Foundation
for Cancer Research, 3-10-6 Ariake, Koto-ku,
Tokyo 135-8550, Japan
e-mail: a.ogiya@scchr.jp

R. Horii · T. Osako · Y. Ito · T. Iwase
Departments of Pathology, Medical Oncology
and Breast Oncology, The Cancer Institute Hospital
of the Japanese Foundation for Cancer Research,
3-10-6 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

Y. Eishi
Department of Human Pathology,
Graduate School of Medicine, Tokyo Medical
and Dental University, 1-5-45 Yushima,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

Abbreviations

AM	Apocrine metaplasia
IDC-NST	Invasive ductal carcinoma of no special type
RFS	Recurrence-free survival
ER	Estrogen receptor
PgR	Progesterone receptor
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2
AR	Androgen receptor
CMF	Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil
GCDFP-15	Gross cystic disease fluid protein-15

Introduction

Apocrine metaplasia (AM) is a common pathological change in breast epithelial cells and is seen in association with normal ducts and lobules, benign lesions such as cyst and papilloma, in situ carcinoma and invasive carcinoma [1–3]. Apocrine carcinoma demonstrates the same architectural growth pattern as invasive ductal carcinoma of no special type (IDC-NST), differing only in cytological appearance. Carcinoma showing cytological features of apocrine cells in most of the tumor cells is diagnosed as apocrine carcinoma [1, 4, 5]. The prevalence of apocrine carcinoma is reportedly 0.3–4% [2, 6–8]. AM is not reflected in the diagnosis if the association with breast cancer is focal or incomplete, but these kinds of AM are not uncommon and can be seen in 12–63% of IDC-NST [7, 9, 10].

Breast cancer is classified into numerous histological types according to morphology. Recently, in addition to the classification of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2), classification by gene profiling using DNA microarray analysis has been established and has opened a new era of histological classification for the breast cancer. Conversely, to achieve optimal systematization for chemotherapy, there is a continual drive to identify markers that will aid in predicting prognosis and response to therapy [11–15]. Breast cancer is a morphologically and biologically heterogeneous disease that shows individual responses to the same treatment. Valid predictors of the efficacy of chemotherapy would allow the selection of candidates who will respond well to treatment and would also help to exclude poor candidates who are likely to experience undesirable side effects rather than the benefits of treatment. Over the last decade, several efforts have been made to identify predictors of response to anti-cancer agents. ER and PgR status has been used for many years to help determine the suitability of patients for endocrine therapy. More recently, testing for HER2 has been included in routine patient workups, in recognition of the value of this parameter as both a prognostic marker and, more particularly, a predictor of response to trastuzumab. In addition, numerous studies have investigated prognostic factors in breast cancer, such as histopathological features [16] and, at the molecular level, proliferation indices (Ki67, S-phase fraction) and p53 mutations to predict response to general anticancer agents. Evaluations have likewise been conducted for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase levels in tumor to predict response to 5-fluorouracil [17, 18] and HER2 and topoisomerase II α levels in tumor to predict response to anthracycline [19, 20]. Such predictive biomarkers remain under development.

At the Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research, neoadjuvant chemotherapy was performed for 473 patients between January 2000 and June 2006 [21]. The rate of complete response according to histological therapeutic efficacy criteria in Breast Cancer Management was 7% (10/141) for solid-tubular carcinoma, which was the most effective therapeutic effect among IDC-NST. With respect to special types, few cases of apocrine carcinoma were seen, and the rate of complete response was 25% (2/8), representing the highest therapeutic effect among the histological types of invasive carcinoma. This result suggests AM as a good candidate for a predictive marker.

AM is also interesting at the level of basic research. Farmer et al. [22] reported the identification of a group of breast tumors with increased androgen signaling and a “molecular apocrine” gene expression profile using cDNA expression arrays. All tumors in this group were ER-negative and were non-basal tumors as defined by the intrinsic gene set in the Stanford array studies [23]. Pathological review of these tumors showed that all demonstrated marked apocrine features, so the tumors were referred to as “molecular apocrine.” Molecular apocrine tumors overlapped significantly with the HER2 group, for which anthracycline regimens show high efficacy [24, 25], suggesting a link between AM and chemosensitivity at the molecular level. Associations between therapeutic effect and “molecular apocrine” have yet to be studied, and the clinical value of “molecular apocrine” remains unclear. Further studies are required to confirm associations between “molecular apocrine” and therapeutic effect.

The present study hypothesized that AM offers a useful predictive marker for therapeutic efficacy and proceeded to analyze our institutional data retrospectively.

Patients and methods

Patients

We retrospectively examined data from 483 Japanese patients who had been surgically treated for primary invasive breast cancer in 1996 at the Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan. Patients with bilateral breast cancer, unilateral multiple breast cancers, unknown cause of death, double cancers, neoadjuvant therapy, post-excisional biopsy, stage IV cancer, unmeasurable cancer (tremendous lymphatic permeation or mucocele-like tumor) or death due to reasons other than breast cancer were excluded from analysis. A total of 210 cases (43%) with tumors showing a diameter of 1.1–3.0 cm were selected. Median duration of follow-up was 124 months (range 43–129 months).

In 1996, no guidelines had been set for adjuvant therapy, and the individual doctor made the decision as to whether adjuvant therapy would be performed for a patient. Hormone therapy was considered to have been performed if duration of this therapy was >2 years. At that time, 92% of adjuvant hormonal therapy was tamoxifen and 70% of adjuvant chemotherapy was cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF).

Scoring

A representative slide was stained using hematoxylin and eosin. Based on the characteristics of AM, we scored the size of cytoplasmic granules and the abundance of cytoplasm into three categories each. Abundance of cytoplasm was defined as the ratio of cytoplasmic area to nuclear area. Cytoplasmic granule score was: 1, no cytoplasmic granules; 2, fine cytoplasmic granules; 3, coarse cytoplasmic granules (Fig. 1). Abundance of cytoplasm score was: 1, ratio <2 ; 2, ratio ≥ 2 but <3 ; 3, ratio ≥ 3 (Fig. 2). Total score was then classified as follows: total score 2 or 3, non-AM; 4 or 5, incomplete AM; 6, complete AM.

Immunohistochemistry

Staining for ER, PgR, HER2, gross cystic disease fluid protein (GCDFP)-15, AR and bcl-2 were performed immunohistochemically. All immunohistochemical studies were performed using formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. Representative slides were selected for immunohistochemistry. Antigen retrieval was performed by boiling sections to be immunostained for ER, PgR or bcl-2

for 2 min in 10 mM citrate buffer (pH 6) utilizing a pressure cooker. For AR immunohistochemistry, sections were boiled in Target Retrieval Solution High pH (Dako, Carpinteria, CA) for 40 min. Antigen retrieval was not needed for GCDFP-15 staining. Sections were incubated with the following antibodies: anti-GCDFP-15 mouse monoclonal (clone D6, diluted 1:100; Signet Laboratories, Dedham, MA), anti-AR mouse monoclonal (clone AR27, diluted 1:100; Novocastra Laboratories, Newcastle, UK), prediluted anti-ER mouse monoclonal (clone 1D5; Dako), prediluted anti-PgR mouse monoclonal (clone 1A6; Dako) and anti-bcl-2 oncoprotein mouse monoclonal (clone 124, diluted 1:20; Dako). Incubation for anti-GCDFP-15, -ER, -PgR and -bcl-2 antibodies was for 60 min at room temperature, while that for anti-AR antibody was overnight at 4°C. ChemMate Envision (Dako) was used for all immunohistochemical reactions. Appropriate negative and positive controls were included in each batch. HER2 immunohistochemistry was performed using a Dako Herceptest kit (Dako) according to the designated procedure.

Immunoreactivities for ER, PgR, AR, GCDFP-15 and bcl-2 were scored independently by evaluating the percentage of positively stained cancer cells, with nuclear immunoreactivity to steroid hormone receptors in $\geq 10\%$ of cancer cells and cytoplasmic immunoreactivity to GCDFP-15 and bcl-2 in $\geq 10\%$ of cancer cells considered as positive results. Tumors were considered HER2-positive if $\geq 10\%$ of tumor cells showed distinct circumferential membrane staining. HER2 was scored with a system that has recently come into clinical use (scores: 0; 1+, $>10\%$ cells weakly positive; 2+, moderate homogeneous staining; 3+, strong homogeneous staining).

Fig. 1 Cytoplasmic granule score (H&E). **a** Score 1, no cytoplasmic granules. **b** Score 2, fine cytoplasmic granules. **c** Score 3, coarse cytoplasmic granules

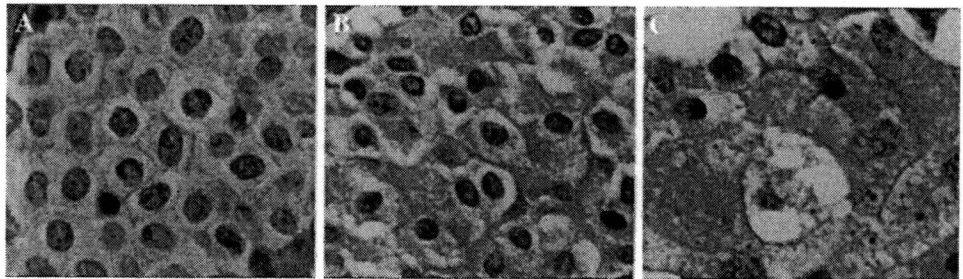
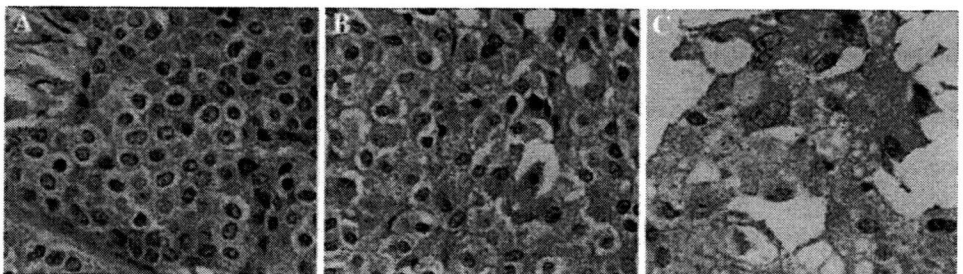


Fig. 2 Abundance of cytoplasm score (H&E). **a** Score 1, cytoplasmic area/nuclear area <2 . **b** Score 2, cytoplasmic area/nuclear area ≥ 2 but <3 . **c** Score 3, cytoplasmic area/nuclear area ≥ 3



Statistical analysis

Recurrence-free survival (RFS) and overall survival were calculated using Kaplan–Meier methods and compared using log-rank testing. Statistical differences were analyzed using the χ^2 test, or Fisher's exact test when indicated. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Relationship between classification of apocrine metaplasia and clinicopathological characteristics

For the 210 patients, the distribution according to the classification of AM was: non-AM, 61%; incomplete AM, 36%; and complete AM, 3%. In 1996, only three cases of breast cancers were diagnosed as apocrine carcinoma, with incomplete AM in two cases and complete AM in the remaining case according to our scoring system. Mean age was 52 years for non-AM, 56 years for incomplete AM and 61 years for complete AM. Age tended to be higher for patients with complete AM than for the other groups, but no significant difference was identified. The rate of positive lymph node metastasis was comparable among the three groups. According to the architectural growth pattern, non-AM was mostly scirrhous carcinoma that invaded diffusely, while incomplete AM and AM appeared as solid-tubular carcinoma that invaded expansively. This difference was significant ($p < 0.05$) (Table 1).

Classification of apocrine metaplasia and immunohistochemical characteristics

No significant differences with regard to ER, PgR, HER2, AR or bcl-2 were observed between groups. For complete AM, rates of ER and PgR double-negative and bcl-2-negative were both 67% (4/6), respectively, tending to be higher than in the other groups. The AR-positive rate was 64% in all cases, and no significant difference in AR was seen between groups. The positive rate for GCDFP-15 was 83% for complete AM, 37% for incomplete AM and 25% for non-AM ($p < 0.05$) (Table 2).

Correlations to clinical outcome

To investigate whether the three different groups identified by the scoring system represented clinically distinct subgroups of patients, univariate survival analyses were performed to compare groups in terms of overall survival and RFS (Fig. 3). No significant differences in RFS or overall survival were apparent between groups. Cases of incomplete and complete AM were combined to form an AM group, then therapeutic effects were compared between AM and non-AM groups. No significant differences in RFS were observed between groups either with or without chemotherapy. However, in the with-chemotherapy group, AM showed better prognosis than non-AM in terms of 10-year RFS rates (non-AM, 60%; AM, 74%) (Fig. 4). We also examined the RFS of patients stratified according to nodal status. In the lymph node-negative group, no significant differences in RFS were observed between

Table 1 Clinicopathological characteristics of classification of apocrine metaplasia

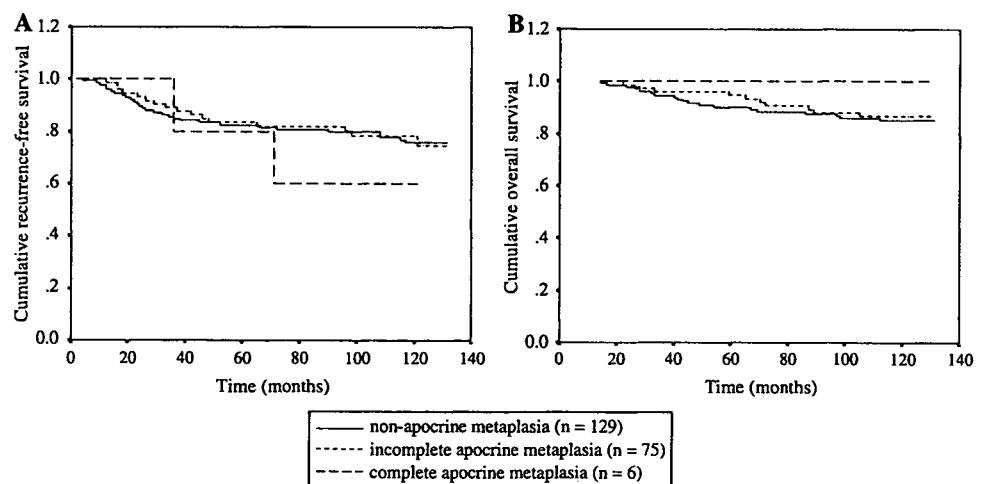
	All ($n = 210$)	Non-apocrine metaplasia ($n = 129$)	Incomplete apocrine metaplasia ($n = 75$)	Complete apocrine metaplasia ($n = 6$)	p value
Distribution		61%	36%	3%	
Median age (range, years)	54 (24–80)	52 (24–79)	56 (36–74)	61 (49–80)	0.17
Tumor size (cm)	1.8	1.8	1.9	1.7	0.93
Lymph node metastasis					
Negative	124	82	39	3	0.14
Positive	86	47	36	3	
Architectural growth pattern					
Papillotubular	15	10	4	1	<0.05
Solid-tubular	91	34	53	4	
Scirrhous	104	85	18	1	
Hormonal therapy					
No	147	97	47	3	0.09
Yes	63	32	28	3	
Chemotherapy					
No	124	76	43	5	0.46
Yes	86	53	32	1	

Table 2 Immunohistochemical characteristics of classification of apocrine metaplasia

	All (<i>n</i> = 210)	Non-apocrine metaplasia (<i>n</i> = 129)	Incomplete apocrine metaplasia (<i>n</i> = 75)	Complete apocrine metaplasia (<i>n</i> = 6)	<i>p</i> value
ER, PgR					
ER (-) PgR (-)	67	37	26	4	0.13
ER (+) PgR (+)	102	64	37	1	
ER (+) PgR (-)	32	19	12	1	
ER (-) PgR (+)	9	9	0	0	
HER2					
0	150	95	50	5	0.55
1+	13	7	6	0	
2+	10	6	3	1	
3+	37	21	16	0	
AR					
Negative	75	46	26	3	0.75
Positive	135	83	49	3	
bcl-2					
Negative	63	37	22	4	0.14
Positive	147	92	53	2	
GCDFP-15					
Negative	145	97	47	1	<0.05
Positive	65	32	28	5	

ER Estrogen receptor, PgR progesterone receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor type 2, AR androgen receptor, GCDFP-15 gross cystic disease fluid protein-15

Fig. 3 Recurrence-free survival (a) and overall survival (b) of patients with non-apocrine metaplasia (full line), incomplete apocrine metaplasia (short dotted line) and complete apocrine metaplasia (long dotted line). No significant differences were seen among the three groups for either recurrence-free survival or overall survival



patients with or without chemotherapy (Fig. 5). However, in the lymph node-positive group without chemotherapy, the 10-year RFS rate in patients with non-AM was 85% compared to 44% in patients with AM ($p < 0.05$) (Fig. 6). The AM group thus showed worse prognosis than the non-AM group. Conversely, in the lymph node-positive group with chemotherapy, the 10-year RFS rate was 45% in patients with non-AM and 75% in patients with AM ($p < 0.05$) (Fig. 7). The AM group thus showed better prognosis than the non-AM group. We also examined RFS

excluding cases with metastasis to >10 lymph node. In the group without chemotherapy, AM was still associated with significantly worse outcomes than non-AM (10-year RFS rate: AM, 44%; non-AM, 85%; $p < 0.05$), while in the group with chemotherapy, no significant difference was apparent in RFS rate between non-apocrine and AM. No significant differences, except in architectural growth pattern, were noted when the various clinical and pathological parameters (including age, tumor size, lymph node metastasis, HER2 and hormonal therapy) were compared