

(平成 23 年度研究報告書)

21 分指-4-④ 本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究

青儀 健二郎 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

乳癌のホルモン療法や抗 HER2 療法の効果に直結するホルモン受容体 (エストロゲン/プロゲステロン)、HER2 受容体の発現を正確に評価することは、ホルモン療法、抗 HER2 療法の組み合わせを用いた個別化治療効果による患者予後改善において重要である。本研究班では、各受容体の発現評価における方法論、判定基準を確立し、精度管理のシステム構築を行うとともに、新しい受容体発現評価法を確定し、さらに新規治療効果規定因子の模索を行った。

当班では以下の 2 項目を柱に 3 年計画で研究を進めた。(研究全体図参照)

1) 受容体発現測定の精度管理：

受容体評価の精度管理システムの構築のため、現在本邦で一般的に行われている各受容体発現評価法の詳細についての調査を行い、精度の高い評価のための基礎的データとし、評価法の問題点を検討した。また抜き取り調査による精度管理の可能性を検討した。

2) 新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：

現在行われているホルモン受容体や HER2 受容体の発現以外に患者予後に影響を及ぼす新規効果規定因子の解明や、従来の方法以外の新規評価法の可能性を探索した。

その結果、以下の成果が得られた。

受容体発現測定の精度管理：

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会、がん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」(青儀班)、病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」(津田班、落合班)との共同研究の形式で実施した。標本固定時間の不順守、HER2 についての賦活化法の不適切使用例が多い、PgR 判定における抗原性賦活化液について不適切な賦活化液の割合が多い、賦活化液の pH について不適切使用が多い、等の問題点が明らかになった。アンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見も多かった。本アンケートの結果は日本病理学会のホームページ公開がなされた。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築を開始した。精度管理システム構築の流れは、「①染色・判定工程の現状調査と分析」、「②染色・判定工程の標準化・グループ化」、「③抜き取り検査を用いた精度管理システムの設計」の 3 つの課題から構成される。これまでに、当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査、および受容体発現の判定について全国各施設での実態調査の結果から、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。

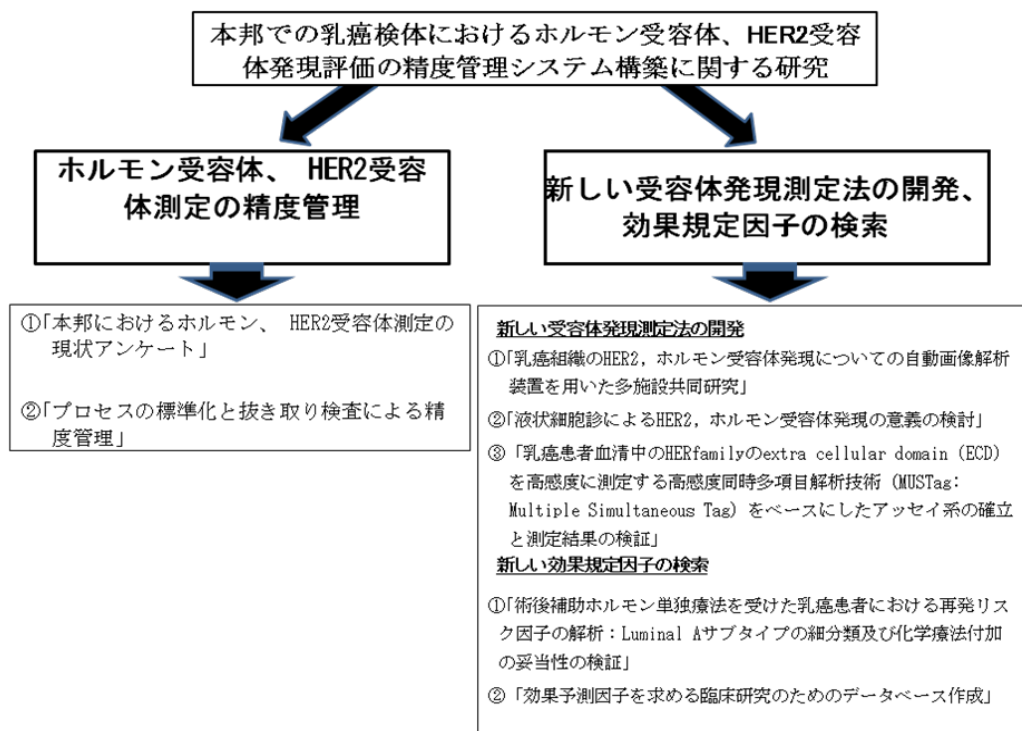
新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：

- 3) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の観察者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及び HER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では 95%以上、HER2 でも 90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 4) 液状細胞診システム (ThinPrep System：オリンパス) を用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した (82 例集積)。その結果、

ホルモンレセプター評価として正診率97.6%、感度98.4%、特異度94.4%、陽性的中率98.4%、陰性的中率94.4%で、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法によるHER2受容体評価は極めて困難であった。HER2受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2受容体発現評価が可能であることが確認できた。さらにFISH法を用いた細胞診によるHER2受容体発現評価を行う。

- 5) 患者血清中で測定できる抗HER2療法の標的因子を探索する目的で、高感度同時多項目解析技術(MUSTag: Multiple Simultaneous Tag)をベースにアッセイ系を作成し、Her1(EGFR), Her2, Her3, Her4の各ECDを23例の患者血清で測定した。それぞれの測定から数pg/mLから数万pg/mLオーダーのレンジに分布する結果を得、臨床応用の可能性が示された。
- 6) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析: Luminal Aサブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で症例登録を行った(292例集積)。内分泌療法単独施行症例では予後因子としてPgR発現低下、増殖因子Ki-67発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 7) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した(それぞれ約200例、約100例)。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子であるFOXP1発現が陰性の症例が有意に多く認められ(P=0.007)、ホルモン療法耐性とFOXP1発現の関連が示唆された。またIV期乳癌症例では、ERβ、FOXP1、SDF1は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。

(研究全体図)



平成23年度研究経費

8,928 千円

研究班の組織

青儀 健二郎	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター・ICU 病棟 医長	研究の統括及び細胞診検体における ホルモン受容体・HER2 発現評価
佐治 重衡	京都大学・特定准教授（東京 都立駒込病院 乳腺外科研究 室・非常勤医員）	乳癌患者血液中と乳癌組織内のステ ロイドホルモン濃度
清水 千佳子	国立がん研究センター中央 病院・医員	ホルモン受容体・HER2 蛋白発現と臨 床的アウトカムとの相関性の評価
大崎 昭彦	埼玉医科大学乳腺腫瘍科・准 教授	乳癌組織におけるホルモン受容体と HER2 発現の相関性に関する研究
熊木 伸枝	東海大学医学部 基盤診療学 系病理診断学領域、講師	HER2 およびホルモン受容体検索に 関する精度管理について
紅林 淳一	川崎医科大学・准教授	術後補助単独ホルモン療法を受けた乳 癌患者における予後因子の解析

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

（目的と到達目標）：

ホルモン受容体や HER2 受容体を的確に評価する方法を確立し、それら受容体発現に基づいた治療効果予測のもと、ホルモン療法、抗 HER2 療法の組み合わせによる個別化治療の効果を高めることに繋げることを目的とする。当班では以下の2項目を柱に3年計画で研究を進めることとした。

- 1) 受容体発現測定の精度管理：受容体評価の精度管理システムの構築のため、まず本邦で現在行われている各受容体発現評価法の詳細についての調査を行い、精度の高い評価のための基礎的データとし、評価法の問題点を検討した。また抜き取り調査による精度管理の可能性も検討した。
- 2) 新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：現在行われているホルモン受容体や HER2 受容体の発現以外に患者予後に影響を及ぼす新規効果規定因子の解明や、従来の方法以外の新規評価法の可能性を探索した。

具体的な到達目標を以下に挙げる。

- 1 受容体発現評価において標本処理のための詳細について全国各施設での実態調査を計画・実施する。
- 2 受容体検査の精度管理のために、これらの受容体発現検討用の検体のサンプルピックアップ法(ランダムにピックアップし、一定の精度を保障できる管理法)を開発する。
- 3 細胞診検体を液体に浮遊させた状態で保存し、1回の細胞採取で十分な細胞量の回収、適正な細胞固定、安定した複数枚のプレパラート作製が可能な方法があり(液状細胞診法)、欧米では婦人科領域で実用化されている。これらの標本からホルモン受容体や HER2 受容体が測定できる可能性がある。この液状細胞診法検体による受容体発現の判定結果をホルマリン固定パラフィン包埋切片でのそれと比較することにより、液状細胞診を用いた乳癌のホルモン受容体と HER2 受容体測定の信頼性を確認する。
- 4 画像解析システムによる受容体発現評価の可能性を検討する。その際、複数あるシステム間の比較、同一システムにおける施設判定者間の違いも明らかにし、画像評価システムの持つ問題点・改善点を明らかにする。
- 5 高感度同時多項目解析技術をベースにアッセイ系を作成し、Her1 (EGFR), Her2, Her3, Her4 の各 ECD を患者血清で測定し得るか確認する。

- 6 ホルモン受容体陽性、HER2 受容体発現陰性の乳癌症例（Luminal A タイプ）は比較的予後がよいとされる症例群ではあるが、ホルモン療法+化学療法とホルモン療法単独治療のどちらを選択すべきか、効果・副作用の点で確立した見解がないとされる。今回ホルモン療法に加え化学療法の追加意義があることを示す因子を臨床検体において検索する。
- 7 ホルモン療法を施行された術後再発乳癌、非再発乳癌患者等を長期間フォローアップしたデータベースを作成し、ホルモン及びHER2 受容体発現の程度と治療及び患者の長期予後との相関を確認する。

（第3年次評価時点の実績要点）

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会と共同で実施した。受容体発現判定のための、固定（固定液の種類、固定時間）、前処理（抗原性賦活化）、増感法の種類、判定法等について調査したところ、固定時間の不順守、賦活法がHER2について不適切使用例が多い、抗原性賦活化液についてPgRについて、不適切な賦活化液の割合が多い、賦活化液のpHについて不適切使用が多い、等の問題点が明らかになった。またアンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見が多かった。本アンケートの解析結果は日本病理学会のホームページで公開された。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築の研究を開始した。これまでに、当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査、および受容体発現の判定についての全国各施設での実態調査の結果から、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。
- 3) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の判定者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及びHER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では95%以上、HER2でも90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 4) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した（82例集積）。その結果、ホルモンレセプター評価として正診率97.6%、感度98.4%、特異度94.4%、陽性的中率98.4%、陰性的中率94.4%で、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法によるHER2 受容体評価は極めて困難であった。HER2 受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2 受容体発現評価が可能であることが確認できた。
- 5) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析：Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で研究を開始した（292例集積）。内分泌療法単独施行症例では予後因子としてPgR 発現低下、増殖因子Ki-67 発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 6) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子であるFOXP1 発現が陰性の症例が有意に多く認められ（ $P=0.007$ ）、ホルモン療法耐性とFOXP1 発現の関連が示唆された。またIV 期乳癌症例では、ER β 、FOXP1、SDF1 は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。

第3年次

（到達目標）

- 1) 受容体発現評価において標本処理のための条件の全国各施設での実態調査を、日本病理学会、日本乳癌学会と共同で行う。
- 2) 精度管理のために、これらの受容体発現を検討する検体のサンプリングシステムを開発する。
- 3) 画像解析システムによる受容体発現評価を多施設共同研究として行う。
- 4) 新規簡易評価法としての液状細胞診法や他の方法（FISH 法、セルブロック法）による細胞診検体から受容体発現評価を確立する。
- 5) 個別化治療の一環として、ホルモン受容体陽性、HER2 受容体発現陰性の乳癌症例（Luminal A タイプ）において、ホルモン療法に加え化学療法の追加意義があることを示す因子を臨床検体において検索する多施設共同臨床研究を行う。
- 6) 現在登録中の「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」から、術後再発乳癌、非再発乳癌患者を長期間フォローアップしたデータベースと、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」登

録症例のデータベースから、ホルモン療法の臨床効果規定因子を同定し、各受容体発現の程度と治療及び患者の長期予後、効果予測との相関を確認する。

(年次評価時点の実績要点)

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、日本病理学会、日本乳癌学会、がん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」(青儀班)、病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」(津田班、落合班)との共同研究の形式で、平成22年5月中旬から同9月末にかけて行った。アンケート回収率は、日本病理学会認定施設 54.3%(266/490)、日本乳癌学会認定/関連施設 59.7% (222/372)、全体 49.2% (321/652)であった。固定時間の不順守、賦活化法がHER2について不適切使用例が多い、抗原性賦活化液についてPgRについて、不適切な賦活化液の割合が多い、賦活化液のpHについて不適切使用が多い、等の問題点が明らかになった。本邦における受容体発現判定についての大規模調査であり、実態に基づいた判定法の確定を目指すための基礎データとなる。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築の研究を開始した。精度管理システム構築の流れは、「①染色・判定工程の現状調査と分析」、「②染色・判定工程の標準化・グループ化」、「③抜き取り検査を用いた精度管理システムの設計」の3つの課題から構成される。当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査、および受容体発現の判定について全国各施設での実態調査の結果から、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。
- 3) ホルモン及びHER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では95%以上、HER2でも90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。画像解析システムを目視による評価と比較した本邦で初めての調査であり、解析装置の改良・普及に繋げる。
- 4) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した(82例集積)。その結果、ホルモンレセプター評価として正診率97.6%、感度98.4%、特異度94.4%、陽性的中率98.4%、陰性的中率94.4%で、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法によるHER2 受容体評価は極めて困難であった。しかしセルブロック法によりHER2 受容体評価を行ったところ評価可能であった。
- 5) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析:Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で研究を開始した(292例集積)。内分泌療法単独施行症例での遠隔再発・癌死の予測因子として、(1) PgR が陰性、(2) 増殖因子 Ki67 標識率が高度(30%以上)、(3) 脈管侵襲が高度、が示され、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 6) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてFOXP1発現が陰性の症例が有意に多く認められ(P=0.007)、ホルモン療法耐性とFOXP1発現の関連が示唆された。またIV期乳癌症例では、ERβ、FOXP1、SDF1は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。現在、IV期乳癌症例を対象に前向き臨床研究で、これらの因子の予後予測因子としての意義を検討する計画である。

研究成果と考察

各研究者が行った研究において検討、解析を行い、総合討議し、今後の検討課題を確定した。

研究成果

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会と共同で実施した。受容体発現判定のための、固定(固定液の種類、固定時間)、前処理(抗原性賦活化)、増感法の種類、判定法等について調査したところ、固定時間の不順守、HER2 評価において賦活化法の不適切使用例が多い、PgR 判定における抗原性賦活化液の不適切な割合が多い、賦活化液のpHの不適切例が多い、等の問題点が明らかになった。本アンケートの結果は日本病理学会のホームページ公開がなされた。アンケートでは、学会主導のサーベイランスとする意見も多かった。
- 2) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の観察者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及びHER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設

共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では95%以上、HER2でも90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。また複数の自動画像解析装置の検証も単施設で行った。画像解析システムを目視による評価と比較した本邦で初めての調査であり、解析装置の改良・普及につなげるべく提言を行っていく。

- 3) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した結果、ホルモンレセプター評価として、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法によるHER2受容体評価は極めて困難であった。HER2受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2受容体発現評価が可能であることが確認できた。
- 4) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析:Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で症例登録を行った。内分泌療法単独施行症例では予後因子として多変量解析においてPgR発現低下、増殖因子Ki-67発現が重要であり、これらの症例では化学療法付加が必要であると考えられた。
- 5) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子であるFOXP1発現が陰性の症例が有意に多く認められ(P=0.007)、ホルモン療法耐性とFOXP1発現の関連が示唆された。またIV期乳癌症例では、ERβ、FOXP1、SDF1は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。現在前向き研究での検証を検討中である。

全期間（第3年次評価時点）

研究成果

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会と共同で実施した。固定時間の不順守、HER2評価において賦活化法の不適切使用例が多い、PgR判定における抗原性賦活化液の不適切な割合が多い、賦活化液のpHの不適切例が多い、等の問題点が明らかになった。アンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見も多かった。本アンケートの結果は日本病理学会のホームページ公開がなされた。学会主導のサーベイランスシステムの構築、標準的判定例の恒常的なWeb公開等、精度管理に関する情報公開が必要であると考えられる。
- 2) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の観察者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及びHER2受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が高く、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 3) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した。ホルモンレセプター評価として診断精度は高いと思われたが、一方、従来の染色法によるHER2受容体評価は極めて困難であった。HER2受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2受容体発現評価が可能であることが確認できた。さらにFISH法を用いた細胞診によるHER2受容体発現評価を行う。今後はこれら受容体発現の判定マニュアルや基準作成を行っていくと同時に、多施設共同で胸腹水検体からホルモン及びHER2受容体発現評価を行うことを計画している。
- 4) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析:Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で症例登録を行った。内分泌療法単独施行症例では予後因子としてPgR発現低下、増殖因子Ki-67発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 5) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子であるFOXP1発現が陰性の症例が有意に多く認められ、ホルモン療法耐性とFOXP1発現の関連が示唆された。またIV期乳癌症例では、ERβ、FOXP1、SDF1は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。
- 6) 高感度同時多項目解析技術によるアッセイ系で、Her1(EGFR)、Her2、Her3、Her4の各ECDを23例の患者血清で測定した。それぞれの測定から数pg/mLから数万pg/mLオーダーのレンジに分布する結果を得、臨床応用の可能性が示された。今後は結果のvalidationと治療効果との関連性を検証していく。

倫理面への配慮

厚生労働省・文部科学省の定めるところの臨床研究に関する倫理指針に準拠して研究を行った。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

2009年

Hirata T, Shimizu C, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. Br J Cancer 101(9):1529-36, 2009.

Akashi-Tanaka S, Shimizu C, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 18(3):171-4, 2009.

Yonemori K, Shimizu C, et al. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. Med Oncol 26(3):344-9, 2009.

Park Y, Osaki A, et al. Uracil-tegafur and tamoxifen vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen in post-operative adjuvant therapy for stage I, II, or IIIA lymphnode-positive breast cancer: a comparative study. Br J Cancer 101: 598-604, 2009.

Kurebayashi J. Possible Treatment strategies for triple-negative breast cancer on the basis of molecular characteristics. Breast Cancer 16(3): 275-80, 2009.

西村理恵子、青儀健二郎、他：乳癌穿刺吸引細胞診標本を用いた液状細胞診法によるホルモンレセプターの判定。乳癌の臨床 24 (5) : 625-30, 2009.

伊藤亜樹、清水千佳子：乳癌-HER2, EGFR, VEGF. カレントセラピー 27 (12) : 1122-7, 2009.

大崎昭彦、佐伯俊昭：MammaPrint®とMINDACT trial. 医学のあゆみ 230: 83-8, 2009.

2010年

Toi M, Saji S, et al. Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2 homodimers in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer. BMC Cancer 10: 56-66, 2010.

Kitagawa D, Saji S, et al. Alternation of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression in Primary Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Breast J 16(4):435-6, 2010.

Iwase H, Kurebayashi J, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer 17(2):118-24, 2010.

佐治重衡、佐々木康綱：ホルモン療法の効果予測。最新医学 65(6)：1388-99, 2010.

大崎昭彦、佐伯俊昭：乳癌患者の閉経状況とエストロゲン合成関連酵素ならびにホルモン受容体発現。乳癌の臨床. 25 (1) : 43-9, 2010.

2011年

Nishimura R, Aogi K, et al. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch* 458(2):153-8, 2011.

Araki K, Saji S, et al. Possible Available Treatment Option for Early Stage, Small, Node-Negative and HER2-Overexpressing Breast Cancer. *Breast Cancer* (in press)

Honma N, Saji S, Harada N, et al. Sex Steroid Hormones in Pairs of Tumor and Serum from Breast Cancer Patients and Pathobiological Role of Androstene-3b,17b-diol. *Cancer Science*, 102:1848-54, 2011.

Toi M, Saji S, Aogi K, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancers patients treated with 24 weeks aromataseinhibition. *Cancer Science*, 102(4):858-65. 2011.

Kawano A, Shimizu C, Tsuda H, et al. Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2011 Dec 3. [Epub ahead of print]

Kumaki N, Umemura S, et al. Alternation of immunohistochemical biomarkers between pre- and post-chemotherapy: Hormone receptors, HER2 and Ki-67. *Breast Cancer* 18:98-102, 2011.

Kurebayashi J, Kanomata N, et al. The cell cycle profile (C2P) test is a prognostic indicator for breast cancer patients treated with postoperative 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 41(6): 739-46, 2011.

Kanomata N, Kurebayashi J, et al. Clinicopathological significance of Y416Src and Y527Src expression in breast cancer. *J Clin Pathol.* 64(7): 578-86, 2011.

Ikeda M, Kurebayashi J, Inoue S, et al. Characterization of functional domains and quantification in the cells of a steroid receptor-binding protein, SRB-RGS. *Kawasaki Medical Journal* 37(1): 43-56, 2011.

西村理恵子、青儀健二郎：乳癌細胞診検体を用いたレセプター判定の必要性：アンケート結果から。乳癌の臨床 26(1):121-30, 2011.

西村理恵子、青儀健二郎、他：セルブロックを用いた乳癌HER2判定の可能性。乳癌の臨床 (in press)

増田しのぶ、熊木伸枝、津田均：診断病理の精度管理・HER2検査の精度管理。病理と臨床 29: 353-9, 2011.

山本裕、紅林淳一、他：乳癌におけるKi-67の生物学的検討。内分泌外科 28(3): 175-9, 2011.

紅林淳一、他：1 cm以下のHER2陽性乳癌の術後化学療法にトラスツズマブを投与すべきか？「不要である」とする立場から。Cancer Board乳癌、2012 (in press)

2012年

Honma N, Saji S, et al. Clinical importance of androgen receptor in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]

Takada M, Saji S, Aogi K, et al. Relationship between body mass index and preoperative treatment response to aromatase inhibitor exemestane in postmenopausal patients with primary breast cancer. *The Breast* 21:40-45, 2012.

Hashimoto K, Shimizu C, Tsuda H, Saji S, Osaki A, Shigekawa T, Aogi K. Immunohistochemical Detection of Breast Cancer Stem Cells in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer and Their Role in Response to Endocrine Therapy and Clinical Outcome. *Oncology*, 82(3):168-174, 2012.

Shimo T, Kurebayashi J, et al. Anti-tumor and anti-cancer stem cell activity of a poly ADP-ribose polymerase inhibitor olaparib in breast cancer cells. Breast Cancer 2012 (in Press)

Kurebayashi J, Kanomata N, Aogi K, Shimizu C, et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity and high Ki67 labeling index predict a poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. Breast Cancer 2012 (in Press)

(学会発表)

2010年

青儀健二郎、西村理恵子、他：液状細胞診システムのホルモン感受性評価における有用性の検討。第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月10日

青儀健二郎、西村理恵子、他：液状細胞診システムによるホルモン受容体ならびにHER2受容体評価の検討。第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010年10月29日

Saji S, et al. Toward the personalized treatment with endocrine therapy for breast cancer. 第69回日本癌学会学術総会 Symposia on Specific Tumors6、大阪、2010年9月24日

紅林淳一、他：術後補助化学療法を受けた乳癌患者におけるC2P検査の予後予測因子としての有用性。第48回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム21、京都、2010年10月29日

2011年

Aogi K, et al. Clinical usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis for fine needle aspiration specimens of breast cancer patients. 12th International Conference on Primary Breast Cancer, St.Gallen, March 17 th, 2011.

Saji S, et al. Explore the factors predicting response of endocrine therapy for breast cancer (Invited Speaker). The Capital International Cancer Conference (CICC) 2011, Beijing China, 2011.Sep 23th (22-24), 2011.

佐治重衡：ホルモン療法が効かないとは？ 耐性克服へのアプローチ (Novartis, ランチョンセミナー) 第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011年10月27日

佐治重衡：On-going promising view of anti-HER2 therapy in breast cancer (シンポジウム) 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、横浜、2011年7月21日

清水千佳子、津田均、大崎昭彦、重川崇、青儀健二郎、他：IV期乳癌における内分泌療法(ET)効果予測因子の検討：ホルモン抵抗性の克服に向けて。第19回日本乳癌学会総会、仙台、2011年9月2日

熊木伸枝、増田しのぶ、西村理恵子、鹿股直樹、桜井孝規、青儀健二郎、津田均：乳癌組織のホルモン受容体発現についての自動画像解析装置を用いた多施設協同研究。第100回日本病理学会学術総会、横浜、2011年4月28-30日

紅林淳一：Intrinsic subtypeの開発と生物学的意義。第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、ワークショップ1「Intrinsic subtypeに基づいた転移・再発乳癌の治療戦略」、横浜、2011年7月21日

紅林淳一、鹿股直樹、他：乳癌の克服を目指した薬物療法：乳癌幹細胞を指標とした基礎研究。第19回日本乳癌学会学術総会プレジデンシャルシンポジウム1、仙台、2011年9月2日

紅林淳一：免疫組織化学的サブタイプ分類を用いた治療選択。第19回日本乳癌学会学術総会サテライトシンポジウム14、仙台、2011年9月3日

紅林淳一：乳癌の薬物療法：サブタイプ分類に基づいた治療戦略。第8回日本乳癌学会中国四国地方会特別講演1、高

松、2011年9月10日

紅林淳一: St. Gallen 2011 サブタイプ別の治療戦略. 第50回日本臨床細胞学会秋季大会ランチョンセミナー13、東京、2011年10月23日

(書籍)

2009年

熊木伸枝、梅村しのぶ: HER2 の検索法と陽性の基準. 「みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床」、pp. 370-6、戸井雅和編、医薬ジャーナル社、東京、2009.

紅林淳一: 第3章テーラーメイド治療の実践: サブタイプ別にみた治療体系. 「乳癌テーラーメイド治療の理論と実践」、pp. 93-100、稲治英生監修、金原出版社、東京、2009.

2011年

紅林淳一: 臨床医が感じるコンパニオン診断薬の有用性の手ごたえと治療成績—乳がん治療での効果予測因子の検査を例として—. 「個別化医療の市場・開展望2011」、pp. 65-74、技術情報協会、東京、2011.

紅林淳一: 新薬情報、「これからの乳癌診療 2011-2012」、pp. 120-126、金原出版株式会社、東京、2011.