

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08583

研究課題名(和文) 乳癌の術前内分泌療法の新しい効果予測因子の検討 - 血管新生からのアプローチ

研究課題名(英文) New predictive markers of effectiveness of neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer by analyzing tumor angiogenesis

研究代表者

武井 寛幸 (Takei, Hiroyuki)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：40261846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：手術可能乳癌の術前内分泌療法の効果予測因子として、実臨床の解析により、臨床病期=早期、組織型=乳管癌、エストロゲン受容体=高発現が同定された。さらに、術前内分泌療法で治療された患者の再発や死亡リスク因子として、腫瘍微小環境、血管新生因子の免疫組織化学染色により、腫瘍浸潤リンパ球(CD8、FOXP3)、血管内皮(CD31)、脈管侵襲が同定された。これらの結果は乳癌診療における術前内分泌療法の標準化へ向けての重要なエビデンスになると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術可能乳癌に対する術前内分泌療法の有効性を、実臨床にて目的別コホート(手術縮小、手術回避、予定手術までの治療)、臨床病理学的因子、無増悪生存期間、術後無再発生存期間との関連性において検討し、さらに、免疫組織化学染色により腫瘍微小環境、血管新生の観点からも検討した価値あるものと考えられる。これらの結果は乳癌診療における術前内分泌療法の標準化へ向けての重要なエビデンスになると考えられる。また、COVID-19パンデミック下で手術回避という観点からも本研究結果の重要性は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：As predictive factors for the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy (NET) in operable breast cancer, clinical stage ("early stage"), histology ("ductal carcinoma"), and estrogen receptor ("high expression") were identified by clinicopathological analysis of real-world practice. In addition, immunohistochemical analysis for tumor microenvironment and angiogenic factors identified tumor infiltrating lymphocytes (CD8 and FOXP3), vascular endothelium (CD31), and lymphovascular invasion as risk factors for recurrence in patients treated with NET. These results will provide important evidence for the standardization of NET in breast cancer care.

研究分野：乳癌疾患の診断と治療

キーワード：乳癌 術前内分泌療法 エストロゲン受容体 腫瘍浸潤リンパ球 血管新生 Ki67標識率 無増悪生存期間

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術前薬物療法の利点として、腫瘍縮小による切除範囲の縮小化、薬剤感受性の情報が得られ予後改善につながる可能性などがあげられる。これらの利点は化学療法 (Chemotherapy, CT) でも内分泌療法 (Endocrine therapy, ET) でも同様に得られると推察される。しかし、術前 CT に比べ、術前 ET (Neoadjuvant ET, NET) のエビデンスは非常に少ない [1,2]。

NET は 1980 年代に 70 歳以上の患者を対象に、Tamoxifen (Tam) を増悪するまで投与する群と手術先行の群のランダム化比較試験が行われ、その結果、両群間で全生存率に有意差が認められなかった [3,4]。2000 年代から、閉経後乳癌患者において、Aromatase inhibitor (AI) と Tam、AI と CT のランダム化比較試験、さらに AI の前向きコホート研究が行われてきた [5-18]。結果として、NET により腫瘍縮小が得られ、乳房温存率が増加し、AI は Tam に比べ有効性が高く、AI と CT との間に差がないことが示された。

さらに、閉経後乳癌患者で NET 後の手術時の腫瘍径、リンパ節転移、Estrogen receptor (ER)、Ki67 の 4 つの因子を総合評価し、数値化した Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) スコアは、無再発生存率 (Recurrence-free survival, RFS)、乳癌特異的生存率 (Breast cancer-specific survival, BCSS) と有意な相関を示した [19]。

一方、閉経前乳癌患者に対する NET は、ゴナトロピン放出ホルモンアゴニスト (Gonadotropin releasing-hormone agonist, GnRHa) と Tam の併用、GnRHa と AI の併用、これら 2 群のランダム化比較試験にて、GnRHa と AI の併用群が GnRHa と Tam の併用群に比べ、腫瘍縮小率および乳房温存率において有効性が高かった [20]。

ここで NET の臨床的有用性について明確な点および不明確な点をまとめて示す。

(1) 明確な点 (閉経後乳癌患者において)

腫瘍縮小により乳房温存率が向上する。

PEPI スコアにより手術後の RFS、BCSS の予測が可能である。

(2) 不明確な点

効果予測因子

ここでいう効果とは、腫瘍縮小を指す。ER、プロゲステロン受容体 (Progesterone receptor, PgR)、ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、Ki67 は CT および ET の効果予測因子であり、かつ、予後予測因子でもあり、日常診療でルーチンに評価されている。これら 4 つの因子により、NET の効果はある程度予測可能であるが、NET に対する特異的な効果予測因子が同定されることが望ましい。

最適な投与期間

最適の意味として、“最大効果発現までの”、“生存率の予測が可能となる”、“腫瘍学的安全性が担保される (言い換えると生存率を悪化させない)”、などが含まれるが、明確化されていない。

閉経前乳癌患者での有用性

GnRHa で薬剤性閉経が得られるが、閉経後患者で得られているような有用性のエビデンスは少ない。

今後、NET が ER 陽性乳癌患者の標準的治療として認知されるためには、上記の不明確な点が解決される必要がある。その中で効果予測因子を同定することも重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では NET の効果予測因子として血管新生に関連した新たな因子の同定を試みた。さらに、実臨床において最適な投与期間、閉経前乳癌患者での有用性についても検討した。

実臨床で NET が施行された手術可能な乳癌患者 (閉経前後いずれも含む) において、治療薬剤、治療期間、治療効果などを後方視的に調べ、臨床病理学的因子 (年齢、閉経、臨床病期、組織型、ER、PgR、HER2、Ki67 など) との関連性を検討し、NET の臨床病理学的効果予測因子の同定を試みた。さらに、最適な投与期間、閉経前乳癌患者での有用性についても検討した。

NET の効果予測因子として、腫瘍微小環境に発現する因子 (宿主側因子) に焦点を当てることは重要である。過去に乳癌領域で検討されてきた宿主側因子として、接着因子、増殖因子、血管内皮細胞、癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast, CAF)、腫瘍随伴マクロファージ (Tumor-associated macrophage, TAM)、瘍腫浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte, TIL) などがある。これらの多くは血管新生との関連性を有している。本研究では、血管内皮細胞のマーカーとして CD31、CD34 の発現、TIL のマーカーとして Foxp3、CD8 の発現、さらに、乳癌取り扱い規約 (日本乳癌学会編) による静脈侵襲、リンパ管侵襲、これらの因子を NET 前後の腫瘍組織において評価し、臨床病理学的因子との関連性を検討し、新たな効果予測因子の同定を試みた。

3. 研究の方法

日本医科大学付属病院にて、2013 年 4 月から 2020 年 9 月に、28 日間以上の NET が施行された手術可能な乳癌女性を対象とした。臨床的因子として、年齢、閉経の有無、NET の目的、NET の薬剤、NET の治療期間、NET の目的の達成率、NET 施行中の病勢、NET 開始後の無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS)、NET 後の手術術式、NET 後の補助 CT、術後無再発生存期間 (Recurrence-free survival, RFS)、さらに、病理学的因子として、腫瘍径、リンパ節転移、

組織型、組織学的グレード、ER、PgR、HER2、Ki67、リンパ管侵襲、静脈侵襲、PEPI スコアを診療録（電子カルテ）から抽出、解析し、それぞれの因子の関連性を統計学的に検討した。

NET 前生検組織と NET 後手術組織の両者で評価可能であった症例を対象とし、上記臨床病理学的因子に加え、免疫組織化学染色により、CD31、CD34、Foxp3、CD8 の発現を解析した。NET の病理学的効果判定は、組織学的治療効果の判定基準（乳癌取り扱い規約、日本乳癌学会編）に則って判定を行った。NET 後の再発リスクおよび乳癌死亡リスクの評価は、それぞれ RFS および BCSS の PEPI スコアとして算出した。

統計学的手法として、カイ二乗検定、t-検定、分散分析、Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。生存率の解析には、Kaplan-Meier 法、log-rank 検定、多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。有意水準は $P < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 臨床病理学的検討[21]

全88症例が抽出された。NETの目的は手術縮小（49例）、手術回避（31例）、予定手術までの治療（8例）の3つであった。目的別コホートのNETの平均治療期間はそれぞれ349.5（34-1923）日、869.8（36-4859）日、55.8（39-113）日（有意差あり）、目的達成率はそれぞれ79.6%、64.5%、100%（有意差あり）であった。

手術縮小または手術回避の二つのコホート症例において、臨床病期0または、非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ, DCIS）または浸潤性乳管癌、ER陽性細胞比率71%以上、手術縮小コホート、それぞれのカテゴリーに属する症例のPFSは、それぞれの対比カテゴリーに属する症例に比べ有意に良好であった。閉経前後とPFSとの有意な関連性は認められなかった。

手術は64例に施行された。手術回避コホートでの乳房全切除術の施行頻度が他のコホートに比べ有意に高かった。

術後補助CTの投与は、NET後手術時のリンパ節転移、Ki67標識率、脈管侵襲、PEPIスコア（RFS）と有意な関連性が認められた。

RFSは、NET後手術時のER高発現（陽性細胞比率71%以上）、NET前およびNET後のPgR高発現（陽性細胞比率51%以上）の腫瘍を有する症例で有意に良好であった。

DCISでは、手術縮小コホート8例中4例で目的達成がなされ（3例でNET継続中）、手術回避コホートの8例中7例で目的達成（NET継続中）がなされていた。

(2) 免疫組織化学染色による検討

全88症例のうち、NET前の針生検組織とNET後の手術組織の両者において評価可能であった16症例を対象とした。NETの期間は34-436日（中央値188日）であった。臨床的治療効果は縮小が5例、増大が2例、不変が9例であった。

組織学的治療効果判定はグレード1aが11例、グレード1bが2例、グレード2aが3例であった。NET後のKi-67標識率は5%以下が9例、6-15%が4例、16%以上が3例であった。リンパ管侵襲および静脈侵襲については、前者のみ陽性が6症例、後者のみ陽性が4症例、両者ともに陽性が4症例であった。

NET後のKi67標識率は、NET前腫瘍径、NETによる腫瘍縮小の有無、NET後リンパ節転移の有無、NET後リンパ管侵襲の有無、NET後静脈侵襲の有無と有意な関連性を示した。ただし、組織学的治療効果判定とは有意な関連性が認められなかった。さらに、NET後Ki-67標識率低下群では治療前CD31低発現と有意な関連性が認められた。

Foxp3陽性TILは、NET前のカウント数が、腫瘍内および間質内で高い群（カットオフ値は中央値）で再発リスクが有意に高かった。また、乳癌死亡リスクが高い傾向にあった。

CD8陽性TILは、NET後のカウント数が、腫瘍内および間質内で高い群（カットオフ値は中央値）で再発リスクおよび乳癌死亡リスクが有意に高かった。また、腫瘍内に比べ間質内でのカウント数がより強い関連性を有していた。

本研究で使用した抗体を以下に示す。

Primary antibody	Clone	Source
CD31	JC70A	Dako; Agilent Technologies, Inc. Santa Clara, CA
CD34	NU-4A1	NICHIREI BIOSCIENCES INC.; Tokyo, Japan
CD8	C8/144B	NICHIREI BIOSCIENCES INC.; Tokyo, Japan
FOXP3	236A/E7	Abcam; Cambridge, MA, USA
SMA	1A4	Dako; Agilent Technologies, Inc. Santa Clara, CA

(3) 考察

本研究では、臨床病期=早期、組織型=乳管癌、ER=高発現の症例でNETのPFSが良好であり、これらの特徴を有する症例で手術縮小および手術回避の目的が達成されやすいと考えられた。手術縮小コホート症例でのNETの期間は平均約12か月で既報と同様の結果であり、NETによる

腫瘍の最大縮小効果はおよそ1年で得られると推測された。

NETの有効性を解析した報告は閉経前症例、非浸潤性乳管癌症例で少ないが、本研究では閉経状況とNETの有効性に関連性がなく、また、多くの非浸潤性乳管癌症例で手術縮小または手術回避の目的が達成されており、これらの症例においてもNETの有効性が示唆された。

NET後手術時の臨床病理学的因子に基づいて、術後補助CTが選択されており、その結果、NET後の生存率の改善に寄与する可能性が示唆された。

Ki67標識率は細胞増殖の指標であり、NET後のRFSおよびBCSSとの有意な関連性が示されている。本研究でも、NET後のKi-67標識率は、NET前腫瘍径、NET後腫瘍縮小の有無、NET後リンパ節転移の有無、NET後リンパ管侵襲、NET後静脈侵襲、さらにNET前後でのKi67標識率の低下は治療前CD31低発現と関連性を有していたことから、NETの効果予測因子として、標準的予後因子や予後予測因子、さらに血管新生促進因子が関与していると推察された。NETと血管新生については効果と血管新生亢進との関連性も指摘されており、さらなる検討が必要である[22]

Foxp3は制御性T細胞に発現し、腫瘍に対する宿主の免疫応答からの回避を担っていると考えられる。その観点から、NET前のFoxp3陽性T細胞数が高値の症例(免疫応答から回避されている症例)ではNETの効果が減弱しており、再発リスクが高いという結果につながった可能性が示唆された。また、CD8は細胞障害性T細胞に発現し、CD8陽性T細胞数が高値ということは宿主の免疫応答は腫瘍の排除に働いている。本研究では、NET後のCD8陽性T細胞数が高値の症例でPEPIスコアが高く再発および死亡リスクが高いという結果であった。NETの効果が乏しい症例でCD8陽性T細胞が高発現しているということは、NETの効果を補うため宿主の免疫応答により腫瘍排除のシグナルが出ているという可能性も示唆された。ただし、NETの効果とCD8/Treg比増加が相関するという報告もあり[23]、さらなる検討が必要である。

一般にER陽性乳癌に対するETは、ER陰性乳癌に対するCTに比べ、腫瘍-宿主間の免疫応答が乏しいと考えられる。しなしながら、本研究結果から、ETにおいても腫瘍縮小効果、再発リスクに免疫応答が関与していることが示唆された。

本研究は、手術可能乳癌に対するNETの有効性を、実臨床にて目的別コホート、臨床病理学的因子、無増悪生存期間、術後無再発生存期間との関連性において検討し、さらに、免疫組織化学染色により腫瘍微小環境、血管新生の観点からも検討した、価値ある研究と考えられる。これらの結果は乳癌診療におけるNETの標準化へ向けての重要なエビデンスになると考えられる。また、COVID-19パンデミック下で手術回避という観点からも本研究結果の重要性は高いと考えられる[24]。

<引用文献>

1. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Ann Oncol. 2012;23(12):3069-74. doi: [10.1093/annonc/mds132](https://doi.org/10.1093/annonc/mds132), PMID [22674146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674146/).
2. Kim HJ, Noh WC, Lee ES, et al. Breast Cancer Res. 2020;22(1):54. doi: [10.1186/s13058-020-01288-5](https://doi.org/10.1186/s13058-020-01288-5), PMID [32460816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460816/), PMCID [PMC7251809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7251809/).
3. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1(1):CD004272. doi: [10.1002/14651858.CD004272.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004272.pub2), PMID [16437480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437480/).
4. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, et al. Ann Oncol. 2012;23(9):2296-300. doi: [10.1093/annonc/mdr630](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr630). PMID [22357257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357257/).
5. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. J Clin Oncol. 2001;19(18):3808-16. doi: [10.1200/JCO.2001.19.18.3808](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.18.3808), PMID [11559718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559718/).
6. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. J Clin Oncol. 2005;23(22):5108-16. doi: [10.1200/JCO.2005.04.005](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.005). PMID [15998903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998903/).
7. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Cancer. 2006;106(10):2095-103. doi: [10.1002/cncr.21872](https://doi.org/10.1002/cncr.21872), PMID [16598749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16598749/).
8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Cancer. 2007;110(2):244-54. doi: [10.1002/cncr.22789](https://doi.org/10.1002/cncr.22789), PMID [17538978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538978/).
9. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Breast Cancer. 2011;18(2):85-91. doi: [10.1007/s12282-010-0239-0](https://doi.org/10.1007/s12282-010-0239-0). PMID [21104350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21104350/).
10. Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(5):23. doi: [10.1007/s11864-018-0538-9](https://doi.org/10.1007/s11864-018-0538-9), PMID [29663173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663173/).

11. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. *BMC Cancer*. 2008;8:62. doi: [10.1186/1471-2407-8-62](https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-62). PMID: [18302747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302747/), PMCID [PMC2270851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2270851/).
12. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):145-51. doi: [10.1007/s10549-008-9915-6](https://doi.org/10.1007/s10549-008-9915-6). PMID [18264759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18264759/).
13. Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A, et al. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(2):125-31. doi: [10.1007/s12094-012-0771-9](https://doi.org/10.1007/s12094-012-0771-9), PMID [22301401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301401/).
14. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587-92. doi: [10.1038/bjc.2013.151](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.151). PMID [23579222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579222/), PMCID [PMC3668467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3668467/).
15. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):569-76. doi: [10.1007/s10549-014-2835-8](https://doi.org/10.1007/s10549-014-2835-8). PMID [24562823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562823/).
16. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2190-200. doi: [10.1016/j.ejca.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.010). PMID [24970786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24970786/).
17. Rusz O, Vörös A, Varga Z et al. *Pathol Oncol Res*. 2015;21(4):977-84. doi: [10.1007/s12253-015-9911-1](https://doi.org/10.1007/s12253-015-9911-1). PMID [25753983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753983/).
18. Hojo T, Kinoshita T, Imoto S, et al. *Breast*. 2013;22(3):263-7. doi: [10.1016/j.breast.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.03.002). PMID [23587451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587451/).
19. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380-8. doi: [10.1093/jnci/djn309](https://doi.org/10.1093/jnci/djn309). PMID [18812550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812550/), PMCID [PMC2556704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2556704/).
20. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):345-52. doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70373-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70373-4). PMID [22265697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265697/).
21. Iwamoto M, Takei H, Ninomiya J, et al. *J Nippon Med Sch*. 2021 Mar 9. doi: [10.1272/jnms.JNMS.2021_88-603](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-603). PMID: [33692294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692294/).
22. Chan MS, Wang L, Chanplakorn N, *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16 Suppl 1:S69-78. doi: [10.1517/14728222.2011.628938](https://doi.org/10.1517/14728222.2011.628938). PMID: [22309693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309693/).
23. Chan MS, Wang L, Felizola SJ, et al. *Int J Biol Markers*. 2012;27(4):e295-304. doi: [10.5301/JBM.2012.10439](https://doi.org/10.5301/JBM.2012.10439). PMID: [23280127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280127/).
24. Dowsett M, Ellis MJ, Dixon JM, et al. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6:21. doi: [10.1038/s41523-020-0168-9](https://doi.org/10.1038/s41523-020-0168-9), PMID [32550266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550266/), PMCID [PMC7280290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7280290/).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Tsuda Hitoshi, General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society	4. 巻 27
2. 論文標題 Histological classification of breast tumors in the General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer (18th edition)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01074-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ochi T, Bianchini G, Ando M, Nozaki F, Kobayashi D, Criscitiello C, Curigliano G, Iwamoto T, Niikura N, Takei H, Yoshida A, Takei J, Suzuki K, Yamauchi H, Hayashi N.	4. 巻 118
2. 論文標題 Predictive and prognostic value of stromal tumour-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy in triple negative and HER2-positive breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Cancer	6. 最初と最後の頁 41-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.05.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokoyama Tadashi, Makino Hiroshi, Seki Natsuki, Ueda Junji, Hosone Masaru, Katayama Hironori, Takei Hiroyuki, Yoshida Hiroshi	4. 巻 87
2. 論文標題 Capecitabine + Epirubicin + Cyclophosphamide Combination Therapy (CEX Therapy) as Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Negative Breast Cancer: A Retrospective, Single-Center Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 73 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ueno Takayuki, Saji Shigehira, Masuda Norikazu, Iwata Hiroji, Kuroi Katsumasa, Sato Nobuaki, Takei Hiroyuki, Yamamoto Yutaka, Ohno Shinji, Yamashita Hiroko, Hisamatsu Kazufumi, Aogi Kenjiro, Sasano Hironobu, Toi Masakazu	4. 巻 4
2. 論文標題 Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 e000476 ~ e000476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmoopen-2018-000476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Takayuki, Saji Shigehira, Masuda Norikazu, Kuroi Katsumasa, Sato Nobuaki, Takei Hiroyuki, Yamamoto Yutaka, Ohno Shinji, Yamashita Hiroko, Hisamatsu Kazufumi, Aogi Kenjiro, Iwata Hiroji, Yamanaka Takeharu, Sasano Hironobu, Toi Masakazu	4. 巻 3
2. 論文標題 Impact of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy on patient outcomes: a follow-up study of JFMC34-0601 multicentre prospective neoadjuvant endocrine trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 e000314 ~ e000314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmooopen-2017-000314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Miki, Takei Hiroyuki, Ninomiya Jun, Asakawa Hideki, Kurita Tomoko, Yanagihara Keiko, Iida Shinya, Sakatani Takashi, Ohashi Ryuji	4. 巻 88
2. 論文標題 Neoadjuvant endocrine therapy in women with operable breast cancer: A retrospective analysis of real-world use	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-603	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakai Maki, Yamada Takeshi, Sekiya Kenta, Sato Ai, Hankyo Meishi, Kuriyama Sho, Takahashi Goro, Kurita Tomoko, Yanagihara Keiko, Yoshida Hiroshi, Ohashi Ryuji, Takei Hiroyuki	4. 巻 88
2. 論文標題 <i>PIK3CA</i> mutation detected by liquid biopsy in patients with metastatic breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ochi Tomohiro, Tsunoda Hiroko, Matsuda Naoko, Nozaki Fumi, Suzuki Koyu, Takei Hiroyuki, Yamauchi Hideko	4. 巻 -
2. 論文標題 Accuracy of morphologic change measurements by ultrasound in predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative and HER2-positive breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-021-01220-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Yuji, Takei Hiroyuki, Saito Tsuyoshi, Kai Toshihiro, Inoue Kenichi, Kurosumi Masafumi, Ninomiya Jun, Saitama Breast Cancer Clinical Study Group (SBCCSG)	4. 巻 87
2. 論文標題 Optimal treatment duration of neoadjuvant endocrine therapy in women aged 60 years or older with estrogen receptor-positive, HER2-negative invasive breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Onishi Hiroshi, Udagawa Chihiro, Kubo Michiaki, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 A genome-wide association study identifies three novel genetic markers for response to tamoxifen: A prospective multicenter study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0201606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0201606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi Ryuji, Namimatsu Shigeki, Sakatani Takashi, Naito Zenya, Takei Hiroyuki, Shimizu Akira	4. 巻 118
2. 論文標題 Prognostic utility of atypical mitoses in patients with breast cancer: A comparative study with Ki67 and phosphohistone H3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 557-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Leung Samuel C Y, Nielsen Torsten O, Zabaglo Lila A, et al, on behalf of the International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG NABCG)	4. 巻 75
2. 論文標題 Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 225 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13880	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hojo Takashi, Masuda Norikazu, Iwamoto Takayuki, Niikura Naoki, Anan Keisei, Aogi Kenjiro, Ohnishi Tatsuya, Yamauchi Chisako, Yoshida Masayuki, Kinoshita Takayuki, Masuoka Hideji, Sagara Yasuaki, Sakatani Takashi, Kojima Yasuyuki, Tsuda Hitoshi, Kumamaru Hiraku, Miyata Hiroaki, Nakamura Seigo	4. 巻 27
2. 論文標題 Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy for node-positive ER-positive breast cancer based on 2004-2009 data from the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 85 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-00997-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugie Tomoharu, Sato Eiichi, Miyashita Minoru, Yamaguchi Rin, Sakatani Takashi, Kozuka Yuji, Moritani Suzuki, Suzuki Eiji, Kakimi Kazuhiro, Mikami Yoshiki, Moriya Takuya	4. 巻 27
2. 論文標題 Multispectral quantitative immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in relation to programmed death-ligand 1 expression in triple-negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 519 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01110-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogiya Rin, Niikura Naoki, Kumamaru Hiraku, et al.	4. 巻 184
2. 論文標題 Breast cancer survival among Japanese individuals and US residents of Japanese and other origins: a comparative registry-based study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 585 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-020-05869-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Hitoshi, Yoshida Masayuki, Akiyama Futoshi, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Nuclear grade and comedo necrosis of ductal carcinoma in situ as histopathological eligible criteria for the Japan Clinical Oncology Group 1505 trial: an interobserver agreement study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 434 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅川 英輝、二宮 淳、坂谷 貴司、武井 寛幸
2. 発表標題 術前内分泌療法の新たな効果予測因子
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武井寛幸、柳原 恵子、栗田 智子、中井 麻木、范姜 明志、山上 あい
2. 発表標題 乳癌の内分泌療法 乳癌の術前および術後の内分泌療法
3. 学会等名 第31回日本内分泌外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井寛幸、柳原 恵子、栗田 智子、中井 麻木、范姜 明志、山上 あい
2. 発表標題 ホルモン受容体陽性・HER2陰性・進行再発乳癌の治療戦略
3. 学会等名 第52回日本内分泌外科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂谷 貴司 (Sakatani Takashi) (50431903)	日本医科大学・医学部・教授 (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	瀧澤 俊広 (Takizawa Toshihiro) (90271220)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究 分 担 者	栗田 智子 (Kurita Tomoko) (70619204)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関