

114. Charpin, C., Vielh, P., Duffaud, F., Devictor, B., Andrac, L., Lavaut, M. N., et al. 1994, *J Natl Cancer Inst* 86, 1539.
115. Beck, W. T., Grogan, T. M., Willman, C. L., Cordon-Cardo, C., Parham, D. M., Kuttesch, J. F., et al. 1996, *Cancer Res* 56, 3010.
116. O'Driscoll, L., Clynes, M. 2006, *Curr Cancer Drug Targets* 6, 365.
117. Ciarmiello, A., Del Vecchio, S., Silvestro, P., Potena, M. I., Carriero, M. V., Thomas, R., et al. 1998, *J Clin Oncol* 16, 1677.
118. Vecchio, S. D., Ciarmiello, A., Potena, M. I., Carriero, M. V., Mainolfi, C., Botti, G., et al. 1997, *Eur J Nucl Med* 24, 150.
119. Charpentier, A. H., Bednarek, A. K., Daniel, R. L., Hawkins, K. A., Laflin, K. J., Gaddis, S., et al. 2000, *Cancer Res* 60, 5977.
120. Tzukerman, M. T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M. G., Stein, R. B., et al. 1994, *Mol Endocrinol* 8, 21.
121. Barkhem, T., Carlsson, B., Nilsson, Y., Enmark, E., Gustafsson, J., Nilsson, S. 1998, *Mol Pharmacol* 54, 105.
122. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Senn, H. J. 2001, *J Clin Oncol* 19, 3817.
123. Ottaviano, Y. L., Issa, J. P., Parl, F. F., Smith, H. S., Baylin, S. B., Davidson, N. E. 1994, *Cancer Res* 54, 2552.
124. Yoshida, T., Eguchi, H., Nakachi, K., Tanimoto, K., Higashi, Y., Suemasu, K., et al. 2000, *Carcinogenesis* 21, 2193.
125. Kurebayashi, J., Otsuki, T., Moriya, T., Sonoo, H. 2001, *Jpn J Cancer Res* 92, 1093.
126. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., Keshet, E. 1992, *Nature* 359, 843.
127. Forsythe, J. A., Jiang, B. H., Iyer, N. V., Agani, F., Leung, S. W., Koos, R. D., et al. 1996, *Mol Cell Biol* 16, 4604.
128. Gasparini, G., Toi, M., Miceli, R., Vermeulen, P. B., Dittadi, R., Biganzoli, E., et al. 1999, *Cancer J Sci Am* 5, 101.
129. Hyder, S. M., Nawaz, Z., Chiappetta, C., Stancel, G. M. 2000, *Cancer Res* 60, 3183.
130. McGuire, W. L., Chamness, G. C., Fuqua, S. A. 1991, *Mol Endocrinol* 5, 1571.
131. Daffada, A. A., Johnston, S. R., Smith, I. E., Detre, S., King, N., Dowsett, M. 1995, *Cancer Res* 55, 288.
132. Kuiper, G. G., Enmark, E., Peltto-Huikko, M., Nilsson, S., Gustafsson, J. A. 1996, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 5925.
133. Mosselman, S., Polman, J., Dijkema, R. 1996, *FEBS Lett* 392, 49.
134. Kuiper, G. G., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Haggblad, J., Nilsson, S., et al. 1997, *Endocrinology* 138, 863.
135. Montano, M. M., Muller, V., Trobaugh, A., Katzenellenbogen, B. S. 1995, *Mol Endocrinol* 9, 814.
136. Nilsson, S., Gustafsson, J. A. 2000, *Breast Cancer Res* 2, 360.
137. Saji, S., Jensen, E. V., Nilsson, S., Rylander, T., Warner, M., Gustafsson, J. A. 2000, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 337.
138. Speirs, V., Skliris, G. P., Burdall, S. E., Carder, P. J. 2002, *J Clin Pathol* 55, 371.
139. Cheng, G., Li, Y., Omoto, Y., Wang, Y., Berg, T., Nord, M., et al. 2005, *J Clin Endocrinol Metab* 90, 435.

140. Leygue, E., Dotzlaw, H., Watson, P. H., Murphy, L. C. 1998, *Cancer Res* 58, 3197.
141. Hall, J. M., McDonnell, D. P. 1999, *Endocrinology* 140, 5566.
142. Cowley, S. M., Hoare, S., Mosselman, S., Parker, M. G. 1997, *J Biol Chem* 272, 19858.
143. Pace, P., Taylor, J., Suntharalingam, S., Coombes, R. C., Ali, S. 1997, *J Biol Chem* 272, 25832.
144. Roger, P., Sahla, M. E., Makela, S., Gustafsson, J. A., Baldet, P., Rochefort, H. 2001, *Cancer Res* 61, 2537.
145. Iwao, K., Miyoshi, Y., Egawa, C., Ikeda, N., Tsukamoto, F., Noguchi, S. 2000, *Cancer* 89, 1732.
146. Cullen, R., Maguire, T. M., McDermott, E. W., Hill, A. D., O'Higgins, N. J., Duffy, M. J. 2001, *Eur J Cancer* 37, 1118.
147. Jarvinen, T. A., Pelto-Huikko, M., Holli, K., Isola, J. 2000, *Am J Pathol* 156, 29.
148. Balfe, P., McCann, A., McGoldrick, A., McAllister, K., Kennedy, M., Dervan, P., et al. 2004, *Eur J Surg Oncol* 30, 469.
149. Mann, S., Laucirica, R., Carlson, N., Younes, P. S., Ali, N., Younes, A., et al. 2001, *Hum Pathol* 32, 113.
150. Skliris, G. P., Carder, P. J., Lansdown, M. R., Speirs, V. 2001, *Br J Cancer* 84, 1095.
151. Omoto, Y., Inoue, S., Ogawa, S., Toyama, T., Yamashita, H., Muramatsu, M., et al. 2001, *Cancer Lett* 163, 207.
152. Honma, N., Horii, R., Iwase, T., Saji, S., Younes, M., Takubo, K., et al. 2008, *J Clin Oncol* 26, 3727.
153. Ogawa, S., Inoue, S., Watanabe, T., Orimo, A., Hosoi, T., Ouchi, Y., et al. 1998, *Nucleic Acids Res* 26, 3505.
154. Moore, J. T., McKee, D. D., Slentz-Kesler, K., Moore, L. B., Jones, S. A., Horne, E. L., et al. 1998, *Biochem Biophys Res Commun* 247, 75.
155. Saji, S., Omoto, Y., Shimizu, C., Warner, M., Hayashi, Y., Horiguchi, S., et al. 2002, *Cancer Res* 62, 4849.
156. Paech, K., Webb, P., Kuiper, G. G., Nilsson, S., Gustafsson, J., Kushner, P. J., et al. 1997, *Science* 277, 1508.
157. Giangrande, P. H., McDonnell, D. P. 1999, *Recent Prog Horm Res* 54, 291.
158. Bamberger, A. M., Milde-Langosch, K., Schulte, H. M., Loning, T. 2000, *Horm Res* 54, 32.
159. Hopp, T. A., Weiss, H. L., Hilsenbeck, S. G., Cui, Y., Allred, D. C., Horwitz, K. B., et al. 2004, *Clin Cancer Res* 10, 2751.
160. Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., et al. 2007, *J Clin Oncol* 25, 5287.
161. Stadler, Z. K., Come, S. E. 2008, *Crit Rev Oncol Hematol*.
162. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., et al. 2000, *Nature* 406, 747.
163. Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., et al. 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 10869.
164. Sorlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., et al. 2003, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 8418.

165. Cronin, M., Pho, M., Dutta, D., Stephans, J. C., Shak, S., Kiefer, M. C., et al. 2004, *Am J Pathol* 164, 35.
166. Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., et al. 2006, *J Clin Oncol* 24, 3726.
167. Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., et al. 2004, *N Engl J Med* 351, 2817.
168. van 't Veer, L. J., Dai, H., van de Vijver, M. J., He, Y. D., Hart, A. A., Mao, M., et al. 2002, *Nature* 415, 530.
169. Wang, Y., Klijn, J. G., Zhang, Y., Sieuwerts, A. M., Look, M. P., Yang, F., et al. 2005, *Lancet* 365, 671.
170. Foekens, J. A., Atkins, D., Zhang, Y., Sweep, F. C., Harbeck, N., Paradiso, A., et al. 2006, *J Clin Oncol* 24, 1665.
171. Ma, X. J., Wang, Z., Ryan, P. D., Isakoff, S. J., Barmettler, A., Fuller, A., et al. 2004, *Cancer Cell* 5, 607.
172. Ma, X. J., Hilsenbeck, S. G., Wang, W., Ding, L., Sgroi, D. C., Bender, R. A., et al. 2006, *J Clin Oncol* 24, 4611.
173. Goetz, M. P., Suman, V. J., Ingle, J. N., Nibbe, A. M., Visscher, D. W., Reynolds, C. A., et al. 2006, *Clin Cancer Res* 12, 2080.
174. Jansen, M. P., Sieuwerts, A. M., Look, M. P., Ritstier, K., Meijer-van Gelder, M. E., van Staveren, I. L., et al. 2007, *J Clin Oncol* 25, 662.
175. Chang, H. Y., Nuyten, D. S., Sneddon, J. B., Hastie, T., Tibshirani, R., Sorlie, T., et al. 2005, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 3738.
176. Allan, A. L., Vantyghem, S. A., Tuck, A. B., Chambers, A. F. 2006, *Breast Dis* 26, 87.
177. Riethdorf, S., Pantel, K. 2008, *Pathobiology* 75, 140.
178. Raj, G. V., Moreno, J. G., Gomella, L. G. 1998, *Cancer* 82, 1419.
179. Fuhrmann, C., Schmidt-Kittler, O., Stoecklein, N. H., Petat-Dutter, K., Vay, C., Bockler, K., et al. 2008, *Nucleic Acids Res* 36, e39.
180. Ignatiadis, M., Georgoulas, V., Mavroudis, D. 2008, *Curr Opin Obstet Gynecol* 20, 55.
181. Motomura, K., Koyama, H., Noguchi, S., Inaji, H., Azuma, C. 1995, *Breast Cancer Res Treat* 33, 89.
182. Miyazaki, M., Tamaki, Y., Sakita, I., Fujiwara, Y., Kadota, M., Masuda, N., et al. 2000, *Breast Cancer Res Treat* 60, 35.
183. Lininger, R. A., Park, W. S., Man, Y. G., Pham, T., MacGrogan, G., Zhuang, Z., et al. 1998, *Hum Pathol* 29, 1113.
184. Evron, E., Dooley, W. C., Umbricht, C. B., Rosenthal, D., Sacchi, N., Gabrielson, E., et al. 2001, *Lancet* 357, 1335.
185. Sirchia, S. M., Ferguson, A. T., Sironi, E., Subramanyan, S., Orlandi, R., Sukumar, S., et al. 2000, *Oncogene* 19, 1556.
186. Evron, E., Umbricht, C. B., Korz, D., Raman, V., Loeb, D. M., Niranjana, B., et al. 2001, *Cancer Res* 61, 2782.
187. Suijkerbuijk, K. P., van der Wall, E., Vooijs, M., van Diest, P. J. 2008, *Pathobiology* 75, 149.

188. Fackler, M. J., Malone, K., Zhang, Z., Schilling, E., Garrett-Mayer, E., Swift-Scanlan, T., et al. 2006, *Clin Cancer Res* 12, 3306.
189. Hiyama, E., Saeki, T., Hiyama, K., Takashima, S., Shay, J. W., Matsuura, Y., et al. 2000, *Cancer* 90, 235.
190. Fabian, C. J., Kimler, B. F., Mayo, M. S., Khan, S. A. 2005, *Endocr Relat Cancer* 12, 185.
191. Chen, X., Bonnefoi, H., Diebold-Berger, S., Lyautey, J., Lederrey, C., Faltin-Traub, E., et al. 1999, *Clin Cancer Res* 5, 2297.
192. Silva, J. M., Dominguez, G., Garcia, J. M., Gonzalez, R., Villanueva, M. J., Navarro, F., et al. 1999, *Cancer Res* 59, 3251.
193. Shaw, J. A., Smith, B. M., Walsh, T., Johnson, S., Primrose, L., Slade, M. J., et al. 2000, *Clin Cancer Res* 6, 1119.
194. Leon, S. A., Shapiro, B., Sklaroff, D. M., Yaros, M. J. 1977, *Cancer Res* 37, 646.
195. Holdenrieder, S., Stieber, P., Forg, T., Kuhl, M., Schulz, L., Busch, M., et al. 1999, *Anticancer Res* 19, 2721.
196. Kuroi, K., Tanaka, C., Toi, M. 2001, *Int J Oncol* 19, 143.
197. Shao, Z. M., Nguyen, M. 2002, *Anticancer Drugs* 13, 353.
198. Wang, Q., Larson, P. S., Schlechter, B. L., Zahid, N., Finnemore, E., de las Morenas, A., et al. 2003, *Int J Cancer* 106, 923.
199. Wang, B. G., Huang, H. Y., Chen, Y. C., Bristow, R. E., Kassaei, K., Cheng, C. C., et al. 2003, *Cancer Res* 63, 3966.
200. Rykova, E. Y., Skvortsova, T. E., Laktionov, P. P., Tamkovich, S. N., Bryzgunova, O. E., Starikov, A. V., et al. 2004, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23, 855.
201. Mulcahy, H. E., Croke, D. T., Farthing, M. J. 1996, *Lancet* 348, 628.
202. Novakovic, S., Hocevar, M., Zgajnar, J., Besic, N., Stegel, V. 2004, *Oncol Rep* 11, 245.
203. Slade, M. J., Coombes, R. C. 2007, *Nat Clin Pract Oncol* 4, 30.
204. Noguchi, S., Aihara, T., Nakamori, S., Motomura, K., Inaji, H., Imaoka, S., et al. 1994, *Cancer* 74, 1595.
205. Schoenfeld, A., Luqmani, Y., Smith, D., O'Reilly, S., Shousha, S., Sinnett, H. D., et al. 1994, *Cancer Res* 54, 2986.
206. Mori, M., Mimori, K., Inoue, H., Barnard, G. F., Tsuji, K., Nanbara, S., et al. 1995, *Cancer Res* 55, 3417.
207. Hoon, D. S., Sarantou, T., Doi, F., Chi, D. D., Kuo, C., Conrad, A. J., et al. 1996, *Int J Cancer* 69, 369.
208. Noguchi, S., Aihara, T., Motomura, K., Inaji, H., Imaoka, S., Koyama, H. 1996, *Cancer* 78, 1235.
209. Noguchi, S., Aihara, T., Motomura, K., Inaji, H., Imaoka, S., Koyama, H. 1996, *Am J Pathol* 148, 649.
210. Schoenfeld, A., Luqmani, Y., Sinnett, H. D., Shousha, S., Coombes, R. C. 1996, *Br J Cancer* 74, 1639.
211. Lockett, M. A., Baron, P. L., O'Brien, P. H., Elliott, B. M., Robison, J. G., Metcalf, J. S., et al. 1997, *Surg Oncol* 48, 861.

212. Bostick, P. J., Chatterjee, S., Chi, D. D., Huynh, K. T., Giuliano, A. E., Cote, R., et al. 1998, *J Clin Oncol* 16, 2632.
213. Gebhardt, F., Zanker, K. S., Brandt, B. 1998, *Biochem Biophys Res Commun* 247, 319.
214. Lockett, M. A., Metcalf, J. S., Baron, P. L., O'Brien, P. H., Elliott, B. M., Robison, J. G., et al. 1998, *Am Surg* 64, 539.
215. Lockett, M. A., Baron, P. L., O'Brien, P. H., Elliott, B. M., Robison, J. G., Maitre, N., et al. 1998, *J Am Coll Surg* 187, 9.
216. Aihara, T., Fujiwara, Y., Ooka, M., Sakita, I., Tamaki, Y., Monden, M. 1999, *Breast Cancer Res Treat* 58, 137.
217. Merrie, A. E., Yun, K., Gunn, J., Phillips, L. V., McCall, J. L. 1999, *Br J Cancer* 80, 2019.
218. Watson, M. A., Dintzis, S., Darrow, C. M., Voss, L. E., DiPersio, J., Jensen, R., et al. 1999, *Cancer Res* 59, 3028.
219. Leygue, E., Snell, L., Dotzlaw, H., Hole, K., Troup, S., Hiller-Hitchcock, T., et al. 1999, *J Pathol* 189, 28.
220. Masuda, N., Tamaki, Y., Sakita, I., Ooka, M., Ohnishi, T., Kadota, M., et al. 2000, *Clin Cancer Res* 6, 4176.
221. Kataoka, A., Mori, M., Sadanaga, N., Ueo, H., Tsuji, K., Rai, Y., et al. 2000, *Int J Oncol* 16, 1147.
222. Ooka, M., Sakita, I., Fujiwara, Y., Tamaki, Y., Yamamoto, H., Aihara, T., et al. 2000, *Oncol Rep* 7, 561.
223. Mitas, M., Mikhitarian, K., Walters, C., Baron, P. L., Elliott, B. M., Brothers, T. E., et al. 2001, *Int J Cancer* 93, 162.
224. Branagan, G., Hughes, D., Jeffrey, M., Crane-Robinson, C., Perry, P. M. 2002, *Br J Surg* 89, 86.
225. Mitas, M., Mikhitarian, K., Hoover, L., Lockett, M. A., Kelley, L., Hill, A., et al. 2002, *Br J Cancer* 86, 899.
226. Inokuchi, M., Ninomiya, I., Tsugawa, K., Terada, I., Miwa, K. 2003, *Br J Cancer* 89, 1750.
227. Sakaguchi, M., Virmani, A., Dudak, M. W., Peters, G. N., Leitch, A. M., Saboorian, H., et al. 2003, *Ann Surg Oncol* 10, 117.
228. Schroder, C. P., Ruiters, M. H., de Jong, S., Tiebosch, A. T., Wesseling, J., Veenstra, R., et al. 2003, *Int J Cancer* 106, 611.
229. Alvero, A. B., Burtneess, B. A., Ercan, A. G., Sapi, E. 2004, *Lab Invest* 84, 658.
230. Felton, T., Harris, G. C., Pinder, S. E., Snead, D. R., Carter, G. I., Bell, J. A., et al. 2004, *Breast* 13, 35.
231. Gillanders, W. E., Mikhitarian, K., Hebert, R., Mauldin, P. D., Palesch, Y., Walters, C., et al. 2004, *Ann Surg* 239, 828.
232. Ouellette, R. J., Richard, D., Maicas, E. 2004, *Am J Clin Pathol* 121, 637.
233. Weigelt, B., Verduijn, P., Bosma, A. J., Rutgers, E. J., Peterse, H. L., van't Veer, L. J. 2004, *Br J Cancer* 90, 1531.
234. Backus, J., Laughlin, T., Wang, Y., Belly, R., White, R., Baden, J., et al. 2005, *J Mol Diagn* 7, 327.

235. Fabjani, G., Tong, D., Wolf, A., Roka, S., Leodolter, S., Hoecker, P., et al. 2005, *Oncol Rep* 14, 737.
236. Mikhitarian, K., Gillanders, W. E., Almeida, J. S., Hebert Martin, R., Varela, J. C., Metcalf, J. S., et al. 2005, *Clin Cancer Res* 11, 3697.
237. Abdul-Rasool, S., Kidson, S. H., Panieri, E., Dent, D., Pillay, K., Hanekom, G. S. 2006, *J Clin Pathol* 59, 289.
238. Ghaffari, S. R., Sabokbar, T., Tahmasebi, S., Dastan, J., Shorakae, S., Moradi, A., et al. 2006, *Asian Pac J Cancer Prev* 7, 396.
239. Cannone, M., Oliveri, C., Roz, E., Rispoli, F., Ferrarese, S., Alexiadis, S., et al. 2006, *Acta Cytol* 50, 271.
240. Berger, J., Mueller-Holzner, E., Fiegl, H., Marth, C., Daxenbichler, G. 2006, *Anticancer Res* 26, 3855.
241. Dell'Orto, P., Biasi, M. O., Del Curto, B., Zurrida, S., Galimberti, V., Viale, G. 2006, *Breast Cancer Res Treat* 98, 185.
242. Ji, X. Q., Sato, H., Tanaka, H., Konishi, Y., Fujimoto, T., Takahashi, O., et al. 2006, *Gynecol Oncol* 100, 355.
243. Brown, N. M., Stenzel, T. T., Friedman, P. N., Henslee, J., Huper, G., Marks, J. R. 2006, *Breast Cancer Res Treat* 97, 41.
244. Nissan, A., Jager, D., Roystacher, M., Prus, D., Peretz, T., Eisenberg, I., et al. 2006, *Br J Cancer* 94, 681.
245. Zhu, L., Loo, W. T., Cheng, C. W., Chow, L. W. 2006, *Oncol Rep* 15, 1217.
246. Valeria, D., Daniela, A., Fernando, P., Alejandro, G., Alejandra, A., Florencia, P., et al. 2008, *Diagn Mol Pathol*.
247. Viale, G., Dell'Orto, P., Biasi, M. O., Stufano, V., De Brito Lima, L. N., Paganelli, G., et al. 2008, *Ann Surg* 247, 136.
248. Min, C. J., Tafta, L., Verbanac, K. M. 1998, *Cancer Res* 58, 4581.
249. Martin Martinez, M. D., Veys, I., Majjaj, S., Lespagnard, L., Schobben, J. C., Rouas, G., et al. 2008, *Eur J Surg Oncol*.
250. Datta, Y. H., Adams, P. T., Drobyski, W. R., Ethier, S. P., Terry, V. H., Roth, M. S. 1994, *J Clin Oncol* 12, 475.
251. Gerhard, M., Juhl, H., Kalthoff, H., Schreiber, H. W., Wagener, C., Neumaier, M. 1994, *J Clin Oncol* 12, 725.
252. Brown, D. C., Purushotham, A. D., Birnie, G. D., George, W. D. 1995, *Surgery* 117, 95.
253. Fields, K. K., Elfenbein, G. J., Trudeau, W. L., Perkins, J. B., Janssen, W. E., Moscinski, L. C. 1996, *J Clin Oncol* 14, 1868.
254. Kruger, W., Krzizanowski, C., Holweg, M., Stockschlader, M., Kroger, N., Jung, R., et al. 1996, *J Cancer Res Clin Oncol* 122, 679.
255. Luppi, M., Morselli, M., Bandjeri, E., Federico, M., Marasca, R., Barozzi, P., et al. 1996, *Ann Oncol* 7, 619.
256. Moscinski, L. C., Trudeau, W. L., Fields, K. K., Elfenbein, G. J. 1996, *Diagn Mol Pathol* 5, 173.
257. Schoenfeld, A., Kruger, K. H., Gomm, J., Sinnett, H. D., Gazet, J. C., Sacks, N., et al. 1997, *Eur J Cancer* 33, 854.

258. Wulf, G. G., Jurgens, B., Liersch, T., Gatzemeier, W., Rauschecker, H., Buske, C., et al. 1997, *J Cancer Res Clin Oncol* 123, 514.
259. Zippelius, A., Kufer, P., Honold, G., Kollerermann, M. W., Oberneder, R., Schlimok, G., et al. 1997, *J Clin Oncol* 15, 2701.
260. Vannucchi, A. M., Bosi, A., Glinz, S., Pacini, P., Linari, S., Saccardi, R., et al. 1998, *Br J Haematol* 103, 610.
261. Shammas, F. V., Van Eekelen, J. A., Wee, L., Heikkila, R., Osland, A. 1999, *Scand J Clin Lab Invest* 59, 635.
262. Slade, M. J., Smith, B. M., Sinnott, H. D., Cross, N. C., Coombes, R. C. 1999, *J Clin Oncol* 17, 870.
263. Zhong, X. Y., Kaul, S., Thompson, J., Eichler, A., Bastert, G. 1999, *J Cancer Res Clin Oncol* 125, 669.
264. Zhong, X. Y., Kaul, S., Eichler, A., Bastert, G. 1999, *Arch Gynecol Obstet* 263, 2.
265. Zhong, X. Y., Kaul, S., Diel, I., Eichler, A., Bastert, G. 1999, *J Cancer Res Clin Oncol* 125, 286.
266. Berois, N., Varangot, M., Aizen, B., Estrugo, R., Zarantonelli, L., Fernandez, P., et al. 2000, *Eur J Cancer* 36, 717.
267. Ikeda, N., Miyoshi, Y., Motomura, K., Inaji, H., Koyama, H., Noguchi, S. 2000, *Jpn J Cancer Res* 91, 918.
268. Zhong, X. Y., Kaul, S., Lin, Y. S., Eichler, A., Bastert, G. 2000, *J Cancer Res Clin Oncol* 126, 212.
269. Ooka, M., Tamaki, Y., Sakita, I., Fujiwara, Y., Yamamoto, H., Miyake, Y., et al. 2001, *Breast Cancer Res Treat* 67, 169.
270. Shammas, F. V., Deak, E., Nysted, A., van Eekelen, J. A., Osland, A., Heikkila, R. 2001, *Anticancer Res* 21, 2099.
271. Silva, A. L., Diamond, J., Silva, M. R., Passos-Coelho, J. L. 2001, *Breast Cancer Res Treat* 66, 59.
272. Silva, A. L., Tome, M. J., Correia, A. E., Passos-Coelho, J. L. 2002, *Ann Oncol* 13, 422.
273. Stathopoulou, A., Vlachonikolis, I., Mavroudis, D., Perraki, M., Kouroussis, C., Apostolaki, S., et al. 2002, *J Clin Oncol* 20, 3404.
274. Berois, N., Varangot, M., Sonora, C., Zarantonelli, L., Pressa, C., Lavina, R., et al. 2003, *Int J Cancer* 103, 550.
275. Jung, Y. S., Lee, K. J., Kim, H. J., Yim, H. E., Park, J. S., Soh, E. Y., et al. 2003, *Jpn J Clin Oncol* 33, 167.
276. Nogi, H., Takeyama, H., Uchida, K., Agata, T., Horiguchi-Yamada, J., Yamada, H. 2003, *Breast Cancer* 10, 74.
277. Xenidis, N., Vlachonikolis, I., Mavroudis, D., Perraki, M., Stathopoulou, A., Malamos, N., et al. 2003, *Ann Oncol* 14, 849.
278. Wascher, R. A., Huynh, K. T., Giuliano, A. E., Hansen, N. M., Singer, F. R., Elashoff, D., et al. 2003, *Clin Cancer Res* 9, 1427.
279. Benoy, I. H., Elst, H., Van der Auwera, I., Van Laere, S., van Dam, P., Van Marck, E., et al. 2004, *Br J Cancer* 91, 1813.

280. Janku, F., Kleibl, Z., Novotny, J., Tesarova, P., Petruzalka, L., Matous, B. 2004, *Neoplasma* 51, 204.
281. Masuda, T. A., Kataoka, A., Ohno, S., Murakami, S., Mimori, K., Utsunomiya, T., et al. 2005, *Int J Oncol* 26, 721.
282. Kwon, S., Kang, S. H., Ro, J., Jeon, C. H., Park, J. W., Lee, E. S. 2005, *Cancer* 104, 251.
283. Benoy, I. H., Salgado, R., Elst, H., Van Dam, P., Weyler, J., Van Marck, E., et al. 2005, *Breast Cancer Res* 7, R210.
284. Varangot, M., Barrios, E., Sonora, C., Aizen, B., Pressa, C., Estrugo, R., et al. 2005, *Oncol Rep* 14, 537.
285. Slade, M. J., Singh, A., Smith, B. M., Tripuraneni, G., Hall, E., Peckitt, C., et al. 2005, *Int J Cancer* 114, 94.
286. Freire, T., Berois, N., Sonora, C., Varangot, M., Barrios, E., Osinaga, E. 2006, *Int J Cancer* 119, 1383.
287. Benoy, I. H., Elst, H., Philips, M., Wuyts, H., Van Dam, P., Scharpe, S., et al. 2006, *Br J Cancer* 94, 672.
288. Benoy, I. H., Elst, H., Philips, M., Wuyts, H., Van Dam, P., Scharpe, S., et al. 2006, *Clin Breast Cancer* 7, 146.
289. Kruger, W. H., Stockschlader, M., Hennings, S., Aschenbrenner, M., Gruber, M., Gutensohn, K., et al. 1996, *Bone Marrow Transplant* 18 Suppl 1, S18.
290. Lehrer, S., Terk, M., Piccoli, S. P., Song, H. K., Lavagnini, P., Luderer, A. A. 1996, *Br J Cancer* 74, 871.
291. Mori, M., Mimori, K., Ueo, H., Karimine, N., Barnard, G. F., Sugimachi, K., et al. 1996, *Int J Cancer* 68, 739.
292. Mapara, M. Y., Korner, I. J., Hildebrandt, M., Bargou, R., Krahl, D., Reichardt, P., et al. 1997, *Blood* 89, 337.
293. Traystman, M. D., Cochran, G. T., Hake, S. J., Kuszynski, C. A., Mann, S. L., Murphy, B. J., et al. 1997, *J Hematother* 6, 551.
294. Leitzel, K., Lieu, B., Curley, E., Smith, J., Chinchilli, V., Rychlik, W., et al. 1998, *Clin Cancer Res* 4, 3037.
295. Luke, S., Kaul, K. 1998, *Mol Diagn* 3, 149.
296. Lambrechts, A. C., Bosma, A. J., Klaver, S. G., Top, B., Perebolte, L., van't Veer, L. J., et al. 1999, *Breast Cancer Res Treat* 56, 219.
297. Soria, J. C., Gauthier, L. R., Raymond, E., Granotier, C., Morat, L., Armand, J. P., et al. 1999, *Clin Cancer Res* 5, 971.
298. Zach, O., Kasparu, H., Krieger, O., Hehenwarter, W., Girschikofsky, M., Lutz, D. 1999, *J Clin Oncol* 17, 2015.
299. de Cremoux, P., Extra, J. M., Denis, M. G., Pierga, J. Y., Bourstyn, E., Nos, C., et al. 2000, *Clin Cancer Res* 6, 3117.
300. Grunewald, K., Haun, M., Urbanek, M., Fiegl, M., Muller-Holzner, E., Gunsilius, E., et al. 2000, *Lab Invest* 80, 1071.
301. Kahn, H. J., Yang, L. Y., Blondal, J., Lickley, L., Holloway, C., Hanna, W., et al. 2000, *Breast Cancer Res Treat* 60, 143.
302. Sabbatini, R., Federico, M., Morselli, M., Depenni, R., Cagossi, K., Luppi, M., et al. 2000, *J Clin Oncol* 18, 1914.

303. Smith, B. M., Slade, M. J., English, J., Graham, H., Luchtenborg, M., Sinnott, H. D., et al. 2000, *J Clin Oncol* 18, 1432.
304. Aerts, J., Wynendaele, W., Paridaens, R., Christiaens, M. R., van den Bogaert, W., van Oosterom, A. T., et al. 2001, *Ann Oncol* 12, 39.
305. An, X. Y., Egami, H., Hayashi, N., Kurusu, Y., Yamashita, J. I., Ogawa, M. 2001, *Tohoku J Exp Med* 193, 153.
306. Houghton, R. L., Dillon, D. C., Molesh, D. A., Zehentner, B. K., Xu, J., Jiang, J., et al. 2001, *Mol Diagn* 6, 79.
307. Hu, X. C., Chow, L. W. 2001, *Anticancer Res* 21, 421.
308. Martin, K. J., Graner, E., Li, Y., Price, L. M., Kritzman, B. M., Fournier, M. V., et al. 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2646.
309. Taback, B., Chan, A. D., Kuo, C. T., Bostick, P. J., Wang, H. J., Giuliano, A. E., et al. 2001, *Cancer Res* 61, 8845.
310. Bossolasco, P., Ricci, C., Farina, G., Soligo, D., Pedretti, D., Scanni, A., et al. 2002, *Cancer Detect Prev* 26, 60.
311. Bosma, A. J., Weigelt, B., Lambrechts, A. C., Verhagen, O. J., Pruntel, R., Hart, A. A., et al. 2002, *Clin Cancer Res* 8, 1871.
312. Fonseca, F. L., Soares, H. P., Manhani, A. R., Bendit, I., Novaes, M., Zatta, S. M., et al. 2002, *Clin Breast Cancer* 3, 201.
313. Galan, M., Vinolas, N., Colomer, D., Soler, G., Munoz, M., Longaron, R., et al. 2002, *Anticancer Res* 22, 2877.
314. Gradilone, A., Gazzaniga, P., Silvestri, I., Gandini, O., Trasatti, L., Lauro, S., et al. 2003, *Oncol Rep* 10, 217.
315. Baker, M. K., Mikhitarian, K., Osta, W., Callahan, K., Hoda, R., Brescia, F., et al. 2003, *Clin Cancer Res* 9, 4865.
316. Stathopoulou, A., Mavroudis, D., Perraki, M., Apostolaki, S., Vlachonikolis, I., Lianidou, E., et al. 2003, *Anticancer Res* 23, 1883.
317. Stathopoulou, A., Gizi, A., Perraki, M., Apostolaki, S., Malamos, N., Mavroudis, D., et al. 2003, *Clin Cancer Res* 9, 5145.
318. Demel, U., Tilz, G. P., Foeldes-Papp, Z., Gutierrez, B., Albert, W. H., Bocher, O. 2004, *J Exp Clin Cancer Res* 23, 465.
319. Dulaimi, E., Hillinck, J., Ibanez de Caceres, I., Al-Saleem, T., Cairns, P. 2004, *Clin Cancer Res* 10, 6189.
320. Cerveira, N., Torres, L., Rocha, P., Bizarro, S., Pereira, D., Abreu, J., et al. 2004, *Int J Cancer* 108, 592.
321. Jotsuka, T., Okumura, Y., Nakano, S., Nitta, H., Sato, T., Miyachi, M., et al. 2004, *Surgery* 135, 419.
322. Fabisiewicz, A., Kulik, J., Kober, P., Brewczynska, E., Pienkowski, T., Siedlecki, J. A. 2004, *Acta Biochim Pol* 51, 747.
323. Schwarzenbach, H., Muller, V., Stahmann, N., Pantel, K. 2004, *Ann N Y Acad Sci* 1022, 25.
324. Roncella, S., Ferro, P., Bacigalupo, B., Pronzato, P., Tognoni, A., Falco, E., et al. 2005, *J Exp Clin Cancer Res* 24, 265.
325. Smirnov, D. A., Zweitzig, D. R., Foulk, B. W., Miller, M. C., Doyle, G. V., Pienta, K. J., et al. 2005, *Cancer Res* 65, 4993.

326. Alix-Panabieres, C., Brouillet, J. P., Fabbro, M., Yssel, H., Rousset, T., Maudelonde, T., et al. 2005, *J Immunol Methods* 299, 177.
327. Reinholz, M. M., Nibbe, A., Jonart, L. M., Kitzmann, K., Suman, V. J., Ingle, J. N., et al. 2005, *Clin Cancer Res* 11, 3722.
328. Ring, A. E., Zabaglo, L., Ormerod, M. G., Smith, I. E., Dowsett, M. 2005, *Br J Cancer* 92, 906.
329. Stathopoulos, E. N., Sanidas, E., Kafousi, M., Mavroudis, D., Askoxylakis, J., Bozionelou, V., et al. 2005, *Ann Oncol* 16, 240.
330. Lankiewicz, S., Rivero, B. G., Bocher, O. 2006, *Mol Biotechnol* 34, 15.
331. Ntoulia, M., Stathopoulou, A., Ignatiadis, M., Malamou, N., Mavroudis, D., Georgoulas, V., et al. 2006, *Clin Biochem* 39, 879.
332. Hoque, M. O., Feng, Q., Toure, P., Dem, A., Critchlow, C. W., Hawes, S. E., et al. 2006, *J Clin Oncol* 24, 4262.
333. Gargano, G., Agnese, V., Calo, V., Corsale, S., Augello, C., Bruno, L., et al. 2006, *Ann Oncol* 17 Suppl 7, vii41.
334. Pinzani, P., Salvadori, B., Simi, L., Bianchi, S., Distanti, V., Cataliotti, L., et al. 2006, *Hum Pathol* 37, 711.
335. Zehentner, B. K., Secrist, H., Hayes, D. C., Zhang, X., Ostenson, R. C., Loop, S., et al. 2006, *Mol Diagn Ther* 10, 41.
336. Giribaldi, G., Procida, S., Ulliers, D., Mannu, F., Volpato, R., Mandili, G., et al. 2006, *J Mol Diagn* 8, 105.
337. Huang, Z. H., Li, L. H., Hua, D. 2006, *Cancer Lett* 243, 64.
338. Xu, Y., Yao, L., Li, H., Ouyang, T., Li, J., Wang, T., et al. 2006, *Breast Cancer Res Treat* 97, 49.
339. Chen, C. C., Hou, M. F., Wang, J. Y., Chang, T. W., Lai, D. Y., Chen, Y. F., et al. 2006, *Cancer Lett* 240, 279.
340. Xenidis, N., Perraki, M., Kafousi, M., Apostolaki, S., Bolonaki, I., Stathopoulou, A., et al. 2006, *J Clin Oncol* 24, 3756.
341. Benoy, I. H., Elst, H., Van Dam, P., Scharpe, S., Van Marck, E., Vermeulen, P. B., et al. 2006, *Clin Chem Lab Med* 44, 1082.
342. Yie, S. M., Luo, B., Ye, N. Y., Xie, K., Ye, S. R. 2006, *Clin Exp Metastasis* 23, 279.
343. Ignatiadis, M., Perraki, M., Apostolaki, S., Politaki, E., Xenidis, N., Kafousi, M., et al. 2007, *Clin Breast Cancer* 7, 883.
344. Ignatiadis, M., Xenidis, N., Perraki, M., Apostolaki, S., Politaki, E., Kafousi, M., et al. 2007, *J Clin Oncol* 25, 5194.
345. Xenidis, N., Markos, V., Apostolaki, S., Perraki, M., Pallis, A., Sfakiotaki, G., et al. 2007, *Ann Oncol* 18, 1623.
346. Xi, L., Nicastrì, D. G., El-Hefnawy, T., Hughes, S. J., Luketich, J. D., Godfrey, T. E. 2007, *Clin Chem* 53, 1206.
347. Apostolaki, S., Perraki, M., Pallis, A., Bozionelou, V., Agelaki, S., Kanellou, P., et al. 2007, *Ann Oncol* 18, 851.
348. Tan, S. H., Ida, H., Lau, Q. C., Goh, B. C., Chieng, W. S., Loh, M., et al. 2007, *Oncol Rep* 18, 1225.

349. Zieglschmid, V., Hollmann, C., Gutierrez, B., Krehan, A., Kaul, S., Bocher, O. 2007, *Anticancer Res* 27, 1769.
350. Savino, M., Garrubba, M., Parrella, P., Baorda, F., Copetti, M., Murgo, R., et al. 2007, *Clin Chim Acta* 384, 52.
351. O'Driscoll, L., Kenny, E., Mehta, J. P., Doolan, P., Joyce, H., Gammell, P., et al. 2008, *Cancer Genomics Proteomics* 5, 94.
352. Mikhitarian, K., Martin, R. H., Ruppel, M. B., Gillanders, W. E., Hoda, R., Schutte del, H., et al. 2008, *BMC Cancer* 8, 55.
353. de Matos Granja, N., Soares, R., Rocha, S., Paredes, J., Longatto Filho, A., Alves, V. A., et al. 2002, *Diagn Cytopathol* 27, 210.
354. Sakaguchi, M., Virmani, A. K., Ashfaq, R., Rogers, T. E., Rathi, A., Liu, Y., et al. 1999, *Br J Cancer* 79, 416.
355. Passebosc-Faure, K., Li, G., Lambert, C., Cottier, M., Gentil-Perret, A., Fournel, P., et al. 2005, *Clin Cancer Res* 11, 6862.
356. Li, G., Passebosc-Faure, K., Feng, G., Lambert, C., Cottier, M., Gentil-Perret, A., et al. 2007, *Biomarkers* 12, 214.
357. Roncella, S., Ferro, P., Bacigalupo, B., Dessanti, P., Pronzato, P., Franceschini, M. C., et al. 2008, *Diagn Mol Pathol* 17, 28.
358. Greenberg, R., Schwartz, I., Skornick, Y., Kaplan, O. 2003, *Breast Cancer Res* 5, R71.
359. Greenberg, R., Barnea, Y., Schneebaum, S., Kashtan, H., Kaplan, O., Skornick, Y. 2003, *Isr Med Assoc J* 5, 649.
360. Greenberg, R., Barnea, Y., Kaplan, O., Kashtan, H., Skornick, Y. 2004, *Breast* 13, 49.
361. Zhang, Y., Ma, Q. Y., Dang, C. X., Moureau-Zabotto, M., Chen, W. K. 2006, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 505.
362. 1990, *Lancet* 335, 1565.
363. Hainsworth, P. J., Tjandra, J. J., Stillwell, R. G., Machet, D., Henderson, M. A., Rennie, G. C., et al. 1993, *Br J Surg* 80, 459.
364. Nasser, I. A., Lee, A. K., Bosari, S., Saganich, R., Heatley, G., Silverman, M. L. 1993, *Hum Pathol* 24, 950.
365. Cote, R. J., Peterson, H. F., Chaiwun, B., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Castiglione-Gertsch, M., et al. 1999, *Lancet* 354, 896.
366. de Mascarel, I., Bonichon, F., Coindre, J. M., Trojani, M. 1992, *Br J Cancer* 66, 523.
367. Tsujimoto, M., Nakabayashi, K., Yoshidome, K., Kaneko, T., Iwase, T., Akiyama, F., et al. 2007, *Clin Cancer Res* 13, 4807.
368. Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M., Morton, D. L. 1994, *Ann Surg* 220, 391.
369. Krag, D. N., Weaver, D. L., Alex, J. C., Fairbank, J. T. 1993, *Surg Oncol* 2, 335.
370. Evans, S. B., Gass, J., Wazer, D. E. 2008, *Am J Clin Oncol* 31, 293.
371. Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V., Viale, G., Zurrida, S., Bedoni, M., et al. 1997, *Lancet* 349, 1864.
372. Cserni, G. 2006, *Breast J* 12, S152.
373. Kurosumi, M., Takei, H. 2007, *Breast Cancer* 14, 342.

374. Visser, M., Jiwa, M., Horstman, A., Brink, A. A., Pol, R. P., van Diest, P., et al. 2008, *Int J Cancer* 122, 2562.
375. Julian, T. B., Blumencranz, P., Deck, K., Whitworth, P., Berry, D. A., Berry, S. M., et al. 2008, *J Clin Oncol* 26, 3338.
376. Funke, I., Schraut, W. 1998, *J Clin Oncol* 16, 557.
377. Mansi, J. L., Gogas, H., Bliss, J. M., Gazet, J. C., Berger, U., Coombes, R. C. 1999, *Lancet* 354, 197.
378. Mansi, J. L., Easton, D., Berger, U., Gazet, J. C., Ford, H. T., Dearnaley, D., et al. 1991, *Eur J Cancer* 27, 1552.
379. Cote, R. J., Rosen, P. P., Lesser, M. L., Old, L. J., Osborne, M. P. 1991, *J Clin Oncol* 9, 1749.
380. Braun, S., Pantel, K., Muller, P., Janni, W., Hepp, F., Kantenich, C. R., et al. 2000, *N Engl J Med* 342, 525.
381. Brugger, W., Bross, K. J., Glatt, M., Weber, F., Mertelsmann, R., Kanz, L. 1994, *Blood* 83, 636.
382. Nakagawa, T., Martinez, S. R., Goto, Y., Koyanagi, K., Kitago, M., Shingai, T., et al. 2007, *Clin Cancer Res* 13, 4105.
383. Mori, M., Mimori, K., Ueo, H., Tsuji, K., Shiraishi, T., Barnard, G. F., et al. 1998, *J Clin Oncol* 16, 128.
384. Tewes, M., Aktas, B., Welt, A., Mueller, S., Hauch, S., Kimmig, R., et al. 2008, *Breast Cancer Res Treat*.
385. Cristofanilli, M., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Matera, J., Miller, M. C., et al. 2004, *N Engl J Med* 351, 781.
386. Weiss, L. 1990, *Adv Cancer Res* 54, 159.
387. Talmadge, J. E., Fidler, I. J. 1982, *Nature* 297, 593.
388. Fidler, I. J. 1990, *Cancer Res* 50, 6130.
389. Eltahir, E. M., Mallinson, D. S., Birnie, G. D., Hagan, C., George, W. D., Purushotham, A. D. 1998, *Br J Cancer* 77, 1203.
390. Savtchenko, E. S., Schiff, T. A., Jiang, C. K., Freedberg, I. M., Blumenberg, M. 1988, *Am J Hum Genet* 43, 630.
391. Crisan, D., Ruark, D. S., Decker, D. A., Drevon, A. M., Dicarolo, R. G. 2000, *Mol Diagn* 5, 33.
392. Quinlan, R. A., Schiller, D. L., Hatzfeld, M., Achtstatter, T., Moll, R., Jorcano, J. L., et al. 1985, *Ann N Y Acad Sci* 455, 282.
393. Zou, Z., Anisowicz, A., Hendrix, M. J., Thor, A., Neveu, M., Sheng, S., et al. 1994, *Science* 263, 526.
394. Watson, M. A., Darrow, C., Zimonjic, D. B., Popescu, N. C., Fleming, T. P. 1998, *Oncogene* 16, 817.
395. Watson, M. A., Fleming, T. P. 1996, *Cancer Res* 56, 860.
396. Becker, R. M., Darrow, C., Zimonjic, D. B., Popescu, N. C., Watson, M. A., Fleming, T. P. 1998, *Genomics* 54, 70.
397. Zehentner, B. K., Carter, D. 2004, *Clin Biochem* 37, 249.

乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫

—JBCRG01 試験アンケートより—

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

増田 慎三^{*1} 戸井 雅和^{*2} 高塚 雄一^{*3} 中村 清吾^{*4} 岩田 広治^{*5}
 大野 真司^{*6} 黒井 克昌^{*7} 日馬 幹弘^{*8} 久松 和史^{*9} 山崎 弘資^{*10}
 辛 栄成^{*11} 佐藤 康幸^{*12} 海瀬 博史^{*13} 柏葉 匡寛^{*14} 岩瀬 弘敏^{*15}
 黒住 昌史^{*16} 津田 均^{*17} 秋山 太^{*18}

[Jpn J Cancer Chemother 34(10): 1609-1615, October, 2007]

Results of Survey Conducted on Perioperative Chemotherapy and Supportive Care in Primary Breast Cancer (JBCRG01): Norikazu Masuda^{*1}, Masakazu Toi^{*2}, Yuichi Takatsuka^{*3}, Seigo Nakamura^{*4}, Hiroji Iwata^{*5}, Shinji Ohno^{*6}, Katsumasa Kuroi^{*7}, Mikihiro Kusama^{*8}, Kazufumi Hisamatsu^{*9}, Kosuke Yamazaki^{*10}, Shin Eisei^{*11}, Yasuyuki Sato^{*12}, Hiroshi Kaise^{*13}, Masahiro Kashiwaba^{*14}, Hirotaka Iwase^{*15}, Masafumi Kurosuni^{*16}, Hitoshi Tsuda^{*17} and Futoshi Akiyama^{*18} (Japan Breast Cancer Research Group, ^{*1}Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, ^{*2}Dept. of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Medicine, Kyoto University, ^{*3}Dept. of Breast Surgery, Kansai Rosai Hospital, ^{*4}Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, ^{*5}Dept. of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, ^{*6}Division of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, ^{*7}Division of Clinical Trials and Research and Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, ^{*8}Shinjuku Breast Center Kusama Clinic, ^{*9}Dept. of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, ^{*10}Sapporo Kotoni Breast Clinic, ^{*11}Dept. of Breast Oncology, Iseikai Hospital, ^{*12}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, ^{*13}Dept. of Breast Oncology, Tokyo Medical University Hospital, ^{*14}Dept. of Surgery, Iwate Medical University, ^{*15}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ^{*16}Dept. of Pathology, Saitama Cancer Center, ^{*17}Dept. of Basic Pathology, National Defense Medical College, ^{*18}Dept. of Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research)

Summary

We carried out a survey of supportive care at institutions that participated in the JBCRG01 study (FEC followed by docetaxel) as neoadjuvant therapy for operable breast cancer. The purpose was to share the information of supportive care for the treatment effect of perioperative intensive chemotherapy among institutions.

Appropriate supportive care for nausea, vomiting, edema and febrile neutropenia (FN) is important with respect to the safety of chemotherapy. According to the results of the questionnaire, support from the family and the relationships with doctors, nurses and pharmacists familiar with the chemotherapy were important. The equipment and service for outpatients' cancer chemotherapy center are also important.

This multicenter study enhances the exchange of information among institutes. The results of this survey suggest that adequate supportive care makes anthracycline and taxane chemotherapy manageable in the outpatient setting.

*1 国立病院機構大阪医療センター・外科
 *2 東京都立駒込病院・外科, 現 京都大学医学部・外科 (乳
 腺外科)
 *3 関西労災病院・乳腺外科
 *4 聖路加国際病院・乳腺外科
 *5 愛知県がんセンター中央病院・乳腺科
 *6 国立病院機構九州がんセンター・乳腺科
 *7 医療法人にゅうわ会及川病院外科・乳腺腫瘍科, 現 東京
 都立駒込病院臨床試験科・外科
 *8 新宿プレストセンター クサマクリニック

*9 広島市立安佐市民病院・外科
 *10 札幌ことに乳腺クリニック
 *11 医誠会病院・乳腺科
 *12 国立病院機構名古屋医療センター・乳腺内分必外科
 *13 東京医科大学病院・乳腺科
 *14 岩手医科大学・外科
 *15 熊本大学大学院医学薬学研究部・乳腺内分必外科
 *16 埼玉県立がんセンター・病理科
 *17 防衛医科大学校・病態病理学講座
 *18 癌研究会癌研究所・病理部

Key words: Breast cancer, Primary systemic chemotherapy, Supportive care (Received Mar. 30, 2007/Accepted April 26, 2007)

要旨 乳癌周術期の intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫が各施設にて行われている。FEC+docetaxel の術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) 参加施設の supportive care の工夫を施設間で共有することを目的にアンケート調査を実施した。化学療法を安全に遂行するには悪心・嘔吐や浮腫、発熱性好中球減少症などの有害事象に対する適切な supportive care が重要である。それには医師のみでなく、癌薬物療法に詳しい看護師や薬剤師をはじめとする医療スタッフのかかわり、外来化学療法センターなどのハード面の整備、家族の支えなどが重要なポイントであることがアンケート調査から判明した。本グループのように多施設臨床試験を遂行することで施設間の情報交換も進む。今回のアンケートで得られた工夫が十分に行われていれば、anthracycline 系ならびに taxane 系薬物療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

はじめに

近年、乳癌の治療をめざし、エビデンスやガイドラインに準拠した化学療法レジメンの遂行が重要視されている。よりよい成果を得るためには、適格なレジメンの選択と同時に、予定されている投与サイクル、投与量を計画的に実施することがポイントである。化学療法には悪心・嘔吐、全身倦怠感などをはじめ数々の副作用を伴うことから、その予防と管理が重要である^{1,2)}。

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) では、2002~2004 年に FEC (5-FU 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) を 4 コース後、docetaxel (DOC) 75 mg/m² を 4 コース行う術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) を実施した。79 例の中間解析では、完遂率は FEC 97.5%、DOC で 92.3% とコンプライアンスは良好であり、臨床的效果は 71% であった³⁾。

今回われわれは intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫を施設間で共有することを目的に、JBCRG01 試験参加施設を対象に周術期化学療法の現状および各有害事象に対する supportive care の現状についてアンケート調査を行い検討した。

I. 対象と方法

2005 年 6 月に、JBCRG01 試験に参加した 13 施設を対象に、周術期化学療法の現状ならびに各有害事象に対する supportive care の現状に関するアンケート調査 (図 1) を、e メールもしくは FAX による回答形式で実施した。回収率は 100% であった。

本調査参加施設は、国立病院機構大阪医療センター、東京都立駒込病院、関西労災病院、聖路加国際病院、愛知県がんセンター中央病院、国立病院機構九州がんセンター、広島市立安佐市民病院、旭川医科大学、東京医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、昭和大学附属豊洲病院、岩手医科大学、熊本大学の 13 施設である。

II. 調査結果

1. JBCRG 参加施設における周術期化学療法の現状
周術期化学療法の各施設の現状を、1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて、2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況、3) 外来化学療法システムの整備、4) クリニカルパスの導入、5) informed consent (IC) の工夫、としてまとめた。

1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて

1 年間の乳癌初発症例数 (2004 年度) は、中央値で 160 (20~500) 例であった。術前化学療法施行数は、中央値で 16 (3~150) 例、13 施設での平均施行率は 15.8 (4~40) % であった。その際、通常よく使用する術前化学療法レジメンとして、表 1 に示すレジメンが列挙されたが、多くは anthracycline 系と taxane 系の逐次併用レジメンであった。

2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況

6 施設が全コース外来実施を基本としていた。しかし、このうち 5 施設においては、JBCRG01 試験参加前には 1 コース目の化学療法は入院にて行っていた。

外来実施が可能な主な理由として、① 治療内容、目的、起こり得る副作用とその対策についての十分な説明をチーム医療で行っている、② 緊急時の対応が可能 (検査・入院体制)、③ 看護師をはじめスタッフが有害事象に関してもよく理解慣れている、などがあげられた。

一方、7 施設が 1 コース目は入院、2 コース目以降は外来で行う体制をとっていた。1 コース目に入院にて治療を行うメリットは、① 十分な説明と理解のための時間の確保ができる (患者への対応や教育の充実)、② 不安解消・副作用出現時の対策をとりやすい、③ 個人差の掌握が可能、④ 病床稼働率・平均入院日数減少への貢献、などをほぼ共通してあげていた。デメリットは、医療費の高騰、患者負担の増加 (生活制限・入院費)、ベッドコントロールの煩雑さがあげられた。

周術期化学療法に関するアンケート

周術期化学療法の現状についてお答えください。再発例の場合は除いてお答えください。

- 施設と症例数・基本治療レジメについて
 - ① 1年間(2004年)の乳癌患者数(新患原発例)
 - ② 術前化学療法施行症例数(2004年)と代表的レジメ(3つ)
- 患者さんの治療形態について
 - ① 術前ないし術後の化学療法の施行場所について
全コース外来を基本 or 1コース目は入院で2コース目以降は外来 or 施行毎に入院 or その他
 - ② 全コース外来を基本とされている施設への質問
◆昔、FEC やタキサン系治療を最初にはじめられたときでも、入院治療の経験はありませんか？
最初は入院治療で経過をみたり、WBCなどを測定したり、[]などの経験を踏んだ上で、今は外来治療スタートが可能となった or 最初から、外来治療で安心と考え、入院での治療経験はない
◆全コース外来治療が可能な理由
 - ③ 入院治療を行う施設の先生方へ質問。その理由をお聞かせください。
 - ④ 入院治療を行うメリット・デメリットは何でしょうか？
- 外来通院型治療法施行の際の工夫について
 1. ハード面の整備として外来化学療法センターの整備はありますか？
有りのご施設は以下の①～⑦の質問にお答えください。無しのご施設は2.以降の質問にお答えください。
 - ① 外来化学療法センターの開設時期
 - ② ホームページや外来等で化学療法室について紹介していますか？
 - ③ スタッフについて:専任医師____名・専任薬剤師____名・専任看護師____名
 - ④ 設備について
ベッド/救急カート/EKG モニター/ナースコール/リクライニングチェア/トイレ/洗面台/ テレビ/DVD プレイヤー/冷蔵庫/
図書/BGM/プライベート空間確保のためのカーテンなど
 - ⑤ 稼働日・稼働時間について
 - ⑥ 業務について:ルート確保及び薬剤の調合は誰が行いますか？
 2. 化学療法に関し、クリニカルパスは導入していますか？
導入している場合各レジメ毎に作成？何種類あるか？
導入していない場合他に何か工夫をしていますか？
 3. 化学療法に関する患者さん向け文書を利用しているか？
 4. ソフト面での工夫(一般的に使用するレジメを想定してお書きください)
 - ① 治療効果をあげる目的では、治療の完遂が大切かと思えます。そのために工夫されているICのポイントなどを列記してください。
 - ② 患者を支える家族へのアプローチには何か工夫がありますか？
 - ③ 悪心・嘔吐対策・予防
 - ④ 口内炎などの粘膜障害への対策・予防
 - ⑤ 血管炎、血管痛対策・予防
 - ⑥ 血管外漏出に対する予防⇒実際に起きたときを想定してマニュアルを作成していますか？
 - ⑦ FN(好中球減少性発熱)への対策・予防(予防的抗生物質を処方する場合にはその使用基準もお示しください)
⇒実際に熱がどのようになれば、救急受診など含めて来院するように指導していますか？
⇒実際に、クール途中で、好中球などを測定しますか？その理由も。
⇒あるクールで、FNを確認した場合、次クールでの対策は？
⇒G-CSFについて、その使用基準をお教えください。
⇒FNの際に、使用する抗菌剤・抗生物質について、使用薬剤・投与期間・使用基準・抗菌剤使用の有無
 - ⑧ 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害への対策・予防
 - ⑨ 神経毒性(しびれ、感覚異常など)への対策・予防
 - ⑩ 関節痛・筋肉痛への対策・予防
 - ⑪ 浮腫対策・予防
 - ⑫ 脱毛対策・予防

それでは具体的に・・・今回の術前化学療法における貴施設の基本的な支持療法をお教えください。

JBCRG 01(FEC→Doc) 試験の supportive care に関するアンケート

副作用対策としてレジメごとに工夫されている支持療法を具体的にご記入ください。

- **FEC時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
- **Doc時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由

図1 JBCRG01 アンケート概要

表 1 JBCRG 参加施設で施行されている術前化学療法レジメン (施設数)

FEC100×4 コース+docetaxel×4 コース (n=13)
AC (adriamycin+cyclophosphamide)×4 コース+weekly paclitaxel×12 コース (n=3)
FEC100×4 コース+weekly paclitaxel×12 コース (n=2)
AC×6 コース (n=2)
ET (epirubicin+docetaxel)×6 コース (n=1)
weekly paclitaxel×12 コース (n=1) など

各施設より主な3レジメンが列挙された

表 2 周術期化学療法における IC の工夫

① 乳癌について現実を理解してもらう	全身病の性格, 具体的な数字を示し再発したら助からないことを理解する
② 化学療法のメリットを理解してもらう	治療の目的・目標 (治療完遂の重要性), スケジュールを明確にし, 治療意欲を惹起する 特に術前化学療法の場合は, 治療効果の確認, pCR の意義, 温存術成功の可能性などメリットを明言 オーダーメード医療の一環, translational research への貢献も説明
③ 化学療法の副作用を理解してもらう	副作用の十分な説明とともに, supportive care を示し, 不安を解消する 予防できることできないこと (脱毛など) を明確にする
④ 緊急時の連絡先, 対応などを明示	電話相談, メール相談
⑤ 精神的なサポート (安心感を与える)	カウンセラー, 患者中心の精神サポートグループへの参加を提案 同じ治療を受ける患者間での情報交換, 患者どうしの支えあいもポイント
⑥ 説明時の工夫	説明パンフレットの利用, 家族の同席, 同意を急がない, 生活様式の調整を図る 医療相談室へ紹介し, 早期から経済支援方法の検討を提案する 家族のみとの話し合いにより患者の精神的サポートをお願いする

3) 外来化学療法システムの整備

整備された外来化学療法センターは9施設で稼働している。開設時期は早い施設で1994年, 1999年に開設されているが, その他は2002年以降であった。9施設のうち7施設が外来やホームページで外来化学療法センターの開設について紹介していた。7施設が月～金の朝から夕方まで平日はほぼ全日稼働していた。各施設の規模は異なるもののほぼ共通して, ベッド, リクライニングチェア (3~25床), 救急カート, ECGモニター, ナースコール, カーテンなどのプライベート空間確保, 洗面台, トイレの設備がされていた。これらの設備に加え, BGM, 図書, テレビ, DVDプレーヤー, 冷蔵庫など患者が心地よく過ごせるためのアメニティも工夫され, 癒しの環境づくりに力を入れている施設があった。

9施設とも外来化学療法センターの専任医師, 専任薬剤師, 専任看護師のいずれかが常駐しており, 5施設では専任医師・専任薬剤師・専任看護師すべてが常駐していた。外来化学療法センターの整備に伴い, 業務の分担も明確になってきている。13施設中, 調剤は薬剤師が担当するのが8施設, 点滴ルートの確保も一定の資格を有した看護師が実施する施設は3施設あった。

4) クリニカルバスの導入

5施設で化学療法用のクリニカルバスが導入され, 基本レジメン以外に複数のクリニカルバスが作成されていた。一方, 未導入の8施設でも電子カルテのレジメン登録機能の活用, レジメンの固定, チェック機能の強化, 医療スタッフの固定, 患者情報を共有するなど工夫を行い, 常に同じレベルで患者への対応や指導説明ができる体制をとっていた。

5) Informed consent (IC) の工夫

適格な治療を選択し完遂率を高め, ひいては治療率を向上させるために informed consent (IC) は大変重要である。各施設の IC の工夫をまとめた結果を表2に示す。周術期化学療法に際しては告知はもちろんのこと, 具体的に再発リスクを示すなど治療への意欲を引き出す工夫がなされている。患者説明用パンフレットの活用は12施設で実施されており, 11施設では製薬メーカーの冊子を応用するだけでなく, 院内で独自に作成していた。

2. JBCRG01 試験参加施設における supportive care

各施設で基本的なレジメンを行う上で, 各有害事象に対する supportive care の現状を調査した。図2は

共通で施行

デキサメタゾン iv 8-24mg/day
20mg/dayが多数

5-HT₃拮抗剤

塩酸グラニセトロン iv 1A

デキサメタゾン po 8mg/day
翌日からor当日夜から2-5日間

5-HT₃拮抗剤

塩酸グラニセトロン iv 1A
塩酸グラニセトロン錠 po
翌日から3-5日間

デキサメタゾン iv 4-20mg/day
8mg/dayが多数

5-HT₃拮抗剤

塩酸グラニセトロン iv 1A

デキサメタゾン po 8mg/day
翌日からor当日夜から2-5日間

Premedication	FEC	Supportive care	Premedication	Doc	Supportive care
制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・メトクロプラミド iv ・塩酸アゼセトロン iv 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	制吐 ・塩酸アゼセトロン錠 po ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・メトクロプラミド錠 po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker po ・スルピリド po	発熱時 塩酸シプロフロキサシン錠 便秘 センノシド錠	制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・パモ酸ヒドロキシジン注射液 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	制吐 ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・ステロイド po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・スルピリド po	筋肉痛・関節痛 NSAIDs 浮腫 利尿剤(フロセミド錠po フロセミド・iv, スピロラクトン錠 po) 便秘 酸化マグネシウム, センノシド錠

各施設における工夫

図2 JBCRG01試験における supportive care の工夫

上段は各施設でほぼ共通して行われており、下段は各施設で試行されている工夫を示している。

JBCRG01 (FEC-DOC 術前化学療法) 時の premedication と supportive care を示す。以下、有害事象別の予防と対策のポイントであった。

1) 悪心・嘔吐、便秘

悪心・嘔吐、倦怠感に対しては、図2に示すステロイドと5-HT₃拮抗剤の前投薬が各施設で共通しており、化学療法後の supportive care も内容の細部は異なるものの、各施設で制吐剤が中心であった。注射剤の5-HT₃拮抗剤の前投薬以外に、投与の翌日以降から3~5日間経口5-HT₃拮抗剤を併用するなどの工夫がされていた。予測性嘔吐に対してマイナートランキライザーをあらかじめ内服させる施設もあった。制吐剤によるコントロール以外に、急性期嘔吐と遅発性嘔吐を管理できるように症状経過の予測をあらかじめ説明したり、開始前の外来受診時に化学療法室(治療現場)を見学することで予測性嘔吐を予防したり、食事の工夫、患者との信頼関係の構築、排便コントロールの重要性を啓発するなどの工夫がなされていた。

5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になる場合もあるが、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得る。便秘に対しては、センノシド錠、酸化マグネシウムなどの緩下剤をあらかじめ処方する、水分コン

ロール・食事の工夫を考え指導する、などがなされていた。

2) 口内炎など粘膜障害

予防として、うがいの励行、治療開始前の歯磨治療・口腔内の保清の指導がされていた。化学療法中にエレーヌアイスボールなど氷片を含み、発現時にはステロイド外用薬(デキササルチン軟膏、プロピオン酸ベクロメタゾン)が処方されていた。

3) 血管炎、血管痛

繰り返す同じ血管を用いない、点滴時間を速くし化学療法終了後、生理食塩水によりフラッシュする、点滴中は加温(ホットパックなど)、終了後冷庵する、FECのepirubicinでRTU(水溶液)を用いる時はステロイドとの併用でpHを調整するなど予防の工夫がされていた⁴⁾。実際に血管炎が起きた場合には、ステロイド軟膏を処方する、重症例では一期的にCVポートを留置するなどされていた。

4) 血管外漏出

予防として、確実なルートを確認するために太い血管を選ぶ、関節近傍の血管には挿入しない、採血用のルートと点滴用の血管を変える、抜針前生理食塩水のフラッシュを徹底する、実際に起きた場合はステロイド軟膏・

ステロイド局注を行い、生理食塩水ガーゼで冷電がされていた。8施設では実際に起こったことを想定してマニュアルを作成し、皮膚科紹介などがされていた。

5) 発熱性好中球減少症 (FN)

あらかじめニューキノロン系薬剤 (ciprofloxacin, ofloxacin) やセフェム系抗生物質などを処方し発熱時の対応を指導する。経口の抗生物質を使用しても遷延 (抗菌剤を服用しても熱が下がらない場合、熱が3日以上継続する時) や高熱を認める場合には救急受診するように指導されていた。

3施設で、個人差把握の目的で実際にコース途中で好中球数を測定していた。10施設では発熱時以外、好中球数は測定していなかった。

G-CSFの投与のタイミングは、発熱後すぐ開始 (3施設)、FNが続く時のみ使用する (7施設)、原則使用しない (1施設)、FNがなくても遷延などによる dose intensity 低下を防ぐ目的で使用 (2施設) と回答が分かれた。経口抗生物質でコントロール可能なFNであった場合、次コース以降の対応は、25%減量し投与するのが7施設、再度減量せず投与するのが4施設、G-CSFを使用しながら dose intensity を維持するのが2施設との回答であった。G-CSFの投与はガイドラインに基づき行われていた^{5,6)}。

6) 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害

ビタミンB₆、ケラチナミン軟膏、尿素軟膏、デキサルチン軟膏などの処方がされていた。投与中に冷却パックで冷癒する、爪に対してマニキュアで爪を保護するという施設もあった。

7) 神経毒性 (しびれ・感覚異常など)

発現時にビタミンB₁₂・B₆剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、胃炎・潰瘍治療剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの処方がされていたが、標準的治療はなかった。

8) 関節痛・筋肉痛

ビタミンB₁₂剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、NSAIDs など鎮痛剤の処方が行われていた。

9) 浮腫

ステロイド剤の予防投与、心・腎機能が正常ならば出現時には早期から利尿剤の処方、治療前から浮腫傾向がある患者には漢方薬として柴苓湯や五苓散が処方されていた。サポーターや弾性包帯の使用、マッサージ、減塩食の指導などの工夫もされていた。

10) 脱毛

予防はできないため、脱毛は抗瘍剤使用中に限られる点の理解を得、かつらや帽子、バンダナの紹介を行っていた。

III. 考 察

JBCRG 参加施設における周術期化学療法のレジメンは基本的に anthracycline 系と taxane 系の逐次併用療法であり、これらの intensive な治療を確実に行うためには、外来化学療法センターの設備 (アメニティ) などのハード面の工夫と、看護師・薬剤師とのチーム医療の実践、そして有害事象のマネージメントがポイントとしてあげられる。外来での化学療法により、患者はQOLを維持しながら通常の生活を継続することが可能になる。また、化学療法入院治療から外来治療への移行は、今後、diagnosis-procedure combination (DPC) の採用に伴いますます加速するものと思われる⁷⁾。JBCRGに参加している施設は、初回コースの治療開始状況は外来治療と入院治療に分かれていたが、2コース目以降は全施設で外来治療が行われていた。外来治療でも緊急時に対応できる体制として、専門スタッフの固定、レジメンの固定、クリニカルパスの導入などがされており、外来化学療法にはチーム医療による治療管理体制の構築が重要と思われた。また、患者に化学療法への能動的な気持ちを惹起するために、ICの際に家族のみとの話し合いを行い患者の精神的サポートの協力を依頼したりするなど、家族の協力や患者間での情報交換支援が重要なポイントと思われた。

有害事象がいったん生じると患者の化学療法継続への意欲低下、ひいては治療率の低下に結び付くため、予防に重点をおくことが大切である。JBCRG01 試験の中間解析時には、前半のFEC時には grade 1, 2の悪心・嘔吐が半数以上の患者で発現し、grade 3も認められた。嘔吐は約半数で発現しているが、後半のDOCでは発現頻度は低下していた³⁾。基本は予防であり、ガイドラインに従い5-HT₃拮抗剤とステロイドの投与は全施設で実施されていた⁸⁻¹⁰⁾。悪心・嘔吐を理由に治療継続を断念した例はなかったことから、悪心・嘔吐に対する premedication や supportive care により管理可能と考えられた。ただし、FEC療法中の悪心の発現率は高く、さらに予測性の悪心・嘔吐対策にも心がける必要があると思われた。また、5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になり、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得るので、FEC療法での便秘への対策も必須と考えられた。

また、中間解析の結果では、DOC療法はFEC療法に対し浮腫や筋肉痛・関節痛の発現頻度が高かったが、いずれも grade 1, 2であり、重篤なものはなかった。浮腫に対してはステロイドの予防投与や早期からの利尿剤の処方、筋肉痛・関節痛が発現した際にはNSAIDsを服用す

るよう指導がされており、早期の supportive care により重篤な副作用が避けられると思われた。FN は DOC に対し FEC 療法で発現頻度が高かったが (19% vs 3.8%)³⁾、多くの施設で発熱時以外には好中球を測定しておらず、発熱時に抗菌剤を服用するように指導されていた。副作用の発現時の服用を指示する以外に、外来化学療法の施行時には感染予防のためのセルフケア支援なども重要と考えられた¹¹⁾。

今回のアンケート調査の結果から、各施設の様々なアイデアを得ることができ、グループ内で共有することができた。本グループのように多施設臨床試験の遂行により、施設間の情報交換が進む。副作用対策に関してもガイドラインに準拠する以外に、今回のアンケートのように施設間で情報交換し、すぐに実践するような姿勢が、高い完遂率と良好な治療成績に結び付くものと思われた。今回の調査で得ることができた様々な化学療法時の supportive care が十分に行われていれば、FEC 療法や taxane 系薬剤による化学療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

文 献

- 1) 中村清吾: がん化学療法をいかにサポートするか—医師からがん化学療法と支持療法 乳がん治療を中心に、薬の知識 54(5):122-125, 2003.
- 2) 黒井克昌, 戸井雅和: QOL 向上を目指した癌の外来化学療法マニュアル. 主な外来化学療法の実践. 都立駒込病院外科・昭和大学附属豊洲病院外科 (垣添忠生・監), メディカルレビュー社, 東京, 2003, pp166-177.
- 3) Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12(2):99-103, 2005.
- 4) 増田慎三, 阿南節子, 石飛真人・他: FEC 療法におけるサポーターケアの工夫—血管痛・静脈炎の予防—. *The Medical Oncologists* 1(4):55-62, 2005.
- 5) Fever and neutropenia: treatment guideline for patients with cancer. NCCN guideline, 2002.
- 6) 日本癌治療学会臨床試験委員会・編: G-CSF 適正使用ガイドライン. 日癌治療誌 6 (別冊), 2001.
- 7) 石川ベンジャミン光一: 癌化学療法と DPC. 癌と化学療法 33(2):159-163, 2006.
- 8) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al: Recommendations for the use of antiemetics: Evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17(9):2971-2994, 1999.
- 9) Hesketh PJ: Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 18(2):163-173, 2000.
- 10) Pendergrass KB: Options in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Cancer Practice* 6(5):276-281, 1998.
- 11) 増田慎三, 石飛真人, 多根井智紀: 発熱性好中球減少症とその対策. 乳癌の臨床 21(1):14-23, 2006.

1) 中村清吾: がん化学療法をいかにサポートするか—医師からがん化学療法と支持療法 乳がん治療を中心に、薬

Review

Controversies of aromatase localization in human breast cancer—Stromal versus parenchymal cells[☆]

Yasuhiro Miki, Takashi Suzuki, Hironobu Sasano*

Department of Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi-ken 980-8575, Japan

Abstract

Aromatase is a key enzyme of estrogen production through conversion from serum androgens in estrogen-dependent postmenopausal breast cancer. Aromatase has been reported to be predominantly located in intratumoral stromal cells and adipocytes but not in parenchymal or carcinoma cells in breast cancer tissue. It is, however, true that there have been controversies regarding intratumoral localization of aromatase in human breast carcinoma, especially whether intratumoral production of estrogens through aromatase occurs in parenchymal or stromal cells. Results of several studies suggested that aromatase present in parenchymal carcinoma cells plays more important roles in the growth and invasion of breast carcinomas than that in stromal cells through providing higher levels of estrogens to carcinoma cells. Aromatase inhibitors are increasingly being used in place of tamoxifen after results of various clinical trials demonstrated that aromatase inhibitors are more effective in increasing survival and recurrence of estrogen-dependent breast cancer patients. Therefore, it is important to clarify the estrogen supplying pathway by aromatase inside of breast carcinoma tissues in order to evaluate the possible efficacy of aromatase inhibitor treatment. In this review, the controversies regarding these intratumoral localization patterns in human breast carcinoma will be briefly summarized.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Aromatase; Breast carcinoma; Estrogen; Localization

Contents

1. Introduction	97
2. Controversies in aromatase localization in human breast cancer	98
3. Aromatase in human breast carcinoma cell lines	99
4. Conclusion: intracrine "paracrine versus autocrine" in breast carcinomas	100
References	100

1. Introduction

The aromatase P450 gene is located at chromosome 15 (15q21.2). This enzyme complex consists of two components such as aromatase cytochrome P450 (aromatase) and NADPH-cytochrome P450 reductase (reductase). Both

aromatase and reductase are located in the endoplasmic reticulum [1]. However, human placental aromatase was reported to be associated with both the mitochondrial and microsomal compartments [2]. Aromatase is a key enzyme in the estrogen synthesis involved in aromatization of C19 steroids such as androstenedione and testosterone into estrogens. In vertebrates, aromatase is expressed primarily in gonads such as ovary, whereas human aromatase was detected in numerous other peripheral tissues including adipose tissue [3], bone [4], muscle [3], skin [5], aorta [6] and placenta [7]. In addition, it is also well known that pathological tissues such as breast

[☆] Presented at the VIII International Aromatase Conference: 'Aromatase 2006' (Baltimore, Maryland, USA, 18–20 September 2006).

* Corresponding author. Tel.: +81 22 717 8050; fax: +81 22 717 8051.

E-mail address: hsasano@patholo2.med.tohoku.ac.jp (H. Sasano).