

201313034A

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性
及び副作用予測診断システムの確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前 佛 均
平成26 (2014) 年3月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性
及び副作用予測診断システムの確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前 佛 均

平成26 (2014) 年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性
及び副作用予測診断システムの確立 1
前佛 均

II. 分担研究報告書

1. CYP2D6 遺伝子型と術前タモキシフェン治療効果の関係を
解明する前向き臨床研究 7
平田 公一
2. 乳癌症例における予後予測に関する研究 10
中村 清吾

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 11

IV. 研究成果の刊行物・別刷 15

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
 (総括)・分担) 研究報告書

遺伝子多型解析による乳癌ホルモン療法の有効性及び副作用予測診断システムの確立

研究代表者 前佛 均 札幌医科大学・道民医療推進学講座 特任講師

研究要旨

乳癌内分泌療法は効果的な治療法であるが、十分な薬剤効果が認められない症例も少なくない。本事業ではタモキシフェン治療の反応性と同薬剤の代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子型などとの関係を検討し遺伝子診断による効果的な乳癌ホルモン療法を開発し乳癌再発率・死亡率の低下を目指す。

研究分担者

平田 公一・札幌医科大学・教授
 中村 清吾・昭和大学・教授

A. 研究目的：

本研究ではタモキシフェン適応症例を対象とし、CYP2D6など後ろ向き試験の結果からタモキシフェンの有効性・副作用と関連する可能性が強い遺伝子多型について前向きに検証することで、臨床応用可能なタモキシフェン有効性診断、副作用診断システムの確立を目標とする。術前ホルモン治療が行われる症例を対象に血液検体より抽出されたゲノムDNAを用いてCYP2D6などのgenotypeを行い、治療反応性との関係を前向きに検討する。

B. 研究方法：

ホルモン受容体陽性乳癌を対象に術前タモキシフェン療法を行い、Ki-67値や組織学的効果とCYP2D6遺伝子型(患者血液由来)などとの関係を検討する。
 (倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学臨床研究審査委員会の承認を得て実施し、臨床検体の取り扱いについては同委員会の指針に従って行った。(承認番号24-37) 分担研究者・本試験参加医療機関の担当医師は乳がんであることを患者に伝えた後から、治療を開始するまでの期間で本試験の説明を行っている。本試験への参加につき即答を求めることはせずに十分に考える時間的猶予を与え、患者本人の独断では決めかねる様子であれば、周囲の近親者や場合によっては他の医師との相談の後、本試験参加の有無を決めることができることを説明している。タモキシフェン治療を開始すべき時点において本研究への参加の有無について、分担研究者・本試験参加医療機関の担当医師が問い合わせるように配慮している。あくまで自由意思であることを再度説明し、不参加による患者—医師を含む医療従事者との関係に全く影響がないことを説明し、不参加を表明した場合診療録に記

載し、再度参加を求めることのないように配慮している。更に、参加者(患者)は同意後も撤回が可能であることを十分説明し、所定の同意撤回書に署名のうえ、いつでも提出できることを説明している。各医療機関において可能な限り医師が対象患者に他の検査目的で採血を要すると判断した際に、分担研究者または同医療機関の担当医師が本研究用の採血を同時に行っている。本研究における身体的な危険は5mlの採血だけであり、健康上無視できる範囲である。このほかに、本研究に参加するにあたり新たに侵襲的な検査等により身体的な不利益、危険を被る可能性はない。また参加しない場合においても治療などあらゆる事に不利益を被ることがないことを保証し、説明している。個人識別情報は、個人情報管理者により研究参加施設にて管理され、研究実施機関には情報の伝達は行われていない。個人情報管理者は、患者に対して独自のIDを付与し、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行っている。研究代表者は、匿名化された診療情報およびヒト由来試料(血液・乳癌切片化組織)のみを受け取っている。

C. 研究結果：

薬剤に対する効果や副作用などの反応性には個人間で大きな違いがある。ゲノム研究が進み、薬剤反応性の個人差が遺伝暗号の違いつまり「遺伝子多型」というかたちで科学的に説明されつつある。近年急速に発展してきているゲノム研究の成果によって、効果的かつ副作用リスクの少ない治療、つまり“オーダーメイド医療”の実現が強く期待されている。乳癌に対するオーダーメイド医療(個別化治療)の一つとして、従来よりホルモンレセプター陽性乳がん症例を対象とした抗エストロゲン剤「タモキシフェン」治療が有効であるとされ現在も日常診療において多用されている。タモキシフェンは生体内でCYP2D6 (Cytochrome P450 family 2 subfamily D polypeptide 6)という代謝酵素によって代謝を受けて活性代謝物エンドキシフェンに変換され乳癌細胞の増殖を抑制することが知られている。しかし、CYP2D6には多くの遺伝子多型が存在し、特に正常型

に比べ、遺伝子多型によってはタモキシフェンの代謝活性が減弱してしまったり、ほとんど消失してしまったりすることが明らかにされている。本研究は、これまで我々を含む多数の研究グループがCYP2D6のgenotypeとタモキシフェンの治療効果の間に有意な関連を見だし報告している事実を踏まえ、これらの遺伝子多型解析結果の妥当性について前向き臨床試験による検証を行うことによって、その臨床的実用性を確認することを目的として開始された。

CYP2D6の遺伝子型とタモキシフェン治療効果の間の有意な関連を証明し、CYP2D6の遺伝子型に応じたタモキシフェンの投与量調節や適切な薬剤の選択を行うことで、有効な治療につながるのかを証明するための現実的な前向き臨床試験デザインについて研究分担者・協力者と議論を続けた。その結果、本研究ではタモキシフェン治療後の予後と強い関連があることが知られているKi-67 Labeling Indexの低下率とCYP2D6 genotypeとの関連性を検討するのが現実的かつ短期間で結果が得られる研究デザインであると判断した。術前タモキシフェン治療症例を対象に多施設共同研究として開始された本研究は、現在国内14施設、海外2施設が参加している（札幌医科大学外科学第一講座、札幌乳腺外科クリニック、東札幌病院、ことに乳腺クリニック、広域紋別病院、弘前市立病院乳腺科、埼玉県立がんセンター乳腺外科、日本医科大学乳腺外科、昭和大学医学部乳腺外科、横浜市立大学附属市民総合医療センター乳腺甲状腺外科、横浜市立みなと赤十字病院乳腺外科、聖マリアンナ医科大学乳腺外科、相良病院乳腺科、中頭病院乳腺科、Cancer Science Institute of Singapore, National University of Singapore, Tan Tock Seng Hospital in Singapore) 登録症例数は218症例に達し、目標例数の70%以上が試験登録済みである。

これまでに本試験に登録された症例において得られた情報を用いて随時解析を行っている。主要評価項目であるCYP2D6 genotypeと治療前後における乳がん組織のKi-67 labeling index変動の関係については、CYP2D6のgenotypingおよびKi-67 Labeling Index測定が終了し、乳がん組織におけるがん細胞数が1,000以上で、臨床情報を有する69例を対象に解析を行った。それぞれの結果について以下に項目別に記す。

① CYP2D6 Genotype 頻度

*1/*1: 32.9%, *1/*10: 37.3%, *1/*14: 0.6%, *1/*18: 0.6%, *1/*21: 0.6%, *1/*41: 0.3%, *1/*5: 8.7%, *10/*10: 14.3%, *10/*10*10: 0.6%, *10/*5: 1.2%, *21/*5: 0.6%であった。

② CYP2D6 アレル頻度

*1: 58.1%, *10: 34.2%, *5: 5.3%, *41: 1.2%, *21: 0.6%, *14: 0.3%, *18: 0.3%であった。これまで報告されてきた大規模日本人集団を用いた際のgenotype頻度、アレル頻度とほぼ同様の結果を示した。

③臨床病理学的因子

閉経状況は閉経前:後=43.4%:56.6%であり、日本人乳

がん患者の割合とほぼ同等であった。clinical stageはStage 1または2が95%を占めた。平均術前タモキシフェン内服期間は21.5日で組織学的効果はGrade1:2:3=57.4%:37.7%:4.9%であった。副作用(hot flash)は中等度:軽度:なし=78.3%:19.2%:2.5%であった。超音波による腫瘍径は治療前後の2方向測定の結果、治療前:後の平均値がそれぞれ242.0:174.5(mm²)で有意差を認めなかった。術式別では乳房温存術が64.8%、乳房全摘術は35.2%の症例に施行された。

④ Ki-67 Labeling Index

1. 生検検体(術前タモキシフェン治療前)におけるLabeling Index中央値は11.3%、手術摘出標本(術前タモキシフェン治療後)では5.6%を示し、2-4週の術前タモキシフェン治療により有意なKi-67 labeling indexの低下を認めた(P=0.0012)。またKi-67の平均減少率は41.5%であった。タモキシフェン治療前の乳がん組織においてKi-67 labeling indexが10%以上の症例だけに注目すると、治療前のLabeling Index中央値は23.8%、治療後では10.5%を示し、タモキシフェン治療により有意なKi-67 labeling indexの低下を認め(P=0.0003)、Ki-67の平均減少率は54.9%であった。一方、治療前Ki-67 labeling indexが10%未満の症例だけに注目すると、治療前のLabeling Index中央値は6.5%、治療後では3.3%であり(P=0.11)、Ki-67の平均減少率は39.1%に低下し、Ki-67高値のがん組織で治療による低下率が高い傾向を認めた。

⑤ CYP2D6 genotypeとKi-67 Labeling Indexの関係

CYP2D6 *1を酵素活性正常型(wt)、CYP2D6 *10, *5, *14, *18, *21, *41を酵素活性低下・消失型(*V)アレルとして、CYP2D6 wt/wt, wt/*V, *V/*Vの3 genotypeとKi-67 Labeling Index低下率との関係を検討した。前述の基準を満たす69例全例を用いて検討した結果、CYP2D6 wt/wtおよびwt/*Vの群に比べてCYP2D6 *V/*V群でタモキシフェン治療後のKi-67低下率が低い傾向を認め、CYP2D6活性低下により治療効果が減弱する可能性が示唆された(P=0.08)。この傾向は、治療前乳がん組織におけるKi-67 labeling indexが10%未満および10%以上の症例に限定した場合もほぼ同様の傾向を認めた。今後すでに登録されている症例のCYP2D6 genotype情報、Ki-67 labeling index情報を明らかにしていくことにより、統計学的有意差が認められる可能性が示唆された。

D. 考察:

CYP2D6 genotypeがタモキシフェン治療効果を予測するうえで有用なマーカーとなるのかどうかを検証した後ろ向き研究の結果は世界中の研究者により報告されているが、現在もなおcontroversialな状態である。タモキシフェンの薬理遺伝学に関する国際共同研究として、米国Mayo Clinicを中心に7カ国20施設からなるInternational Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium (ITPC)が存在するが、このコンソーシアムにおいて約5,000例のタモキ

シフェン治療症例を集積してメタ解析を行った結果が公表された。この中で、適切な解析試料を用いること(正常細胞の遺伝情報)、治療期間や治療内容(タモキシフェン単剤治療)の統一、そして欠損型なども含めCYP2D6 genotypingを十分かつ正確に行ったうえで解析を行うことにより、CYP2D6 genotypeとタモキシフェン治療効果に強い関連が存在することが示された(4.発表論文8)。本前向き臨床試験によりCYP2D6 genotypeとタモキシフェン治療効果の間に有意な関連が見出された場合、CYP2D6のgenotypeがタモキシフェン治療効果の有用なマーカーとなることが証明され、その臨床応用が更に強く期待されるものと考えられる。また我々が行ってきた候補遺伝子解析、ゲノムワイド関連解析(GWAS)の結果、タモキシフェン治療効果マーカーの有望な候補としてATP-Binding Cassette Sub-Family C(ABCC2) 遺伝子上のSNP(rs3740065)およびChromosome 10 Open Reading Frame 11(C10orf11) 遺伝子上のSNP(rs10509373)が同定された。今後、CYP2D6遺伝子のみならず、これらのSNPについても前向き試験による検証が得られた場合、更にタモキシフェンの治療効果が正確に予測可能となり、より適切な乳がんホルモン剤治療が可能になるものと考えられる。

タモキシフェン内服後の血中活性本体(エンドキシフェン)濃度はCYP2D6の活性減弱型または消失型をホモまたはヘテロで持つ人(wt/*Vまたは*V/*V)では正常型ホモ(*wt/*wt)の人に比べて有意に低下することが知られている。これまでに我々はタモキシフェン20mg/日の内服治療を行っている患者を対象にCYP2D6の遺伝子型に応じて投与量を活性減弱・消失型をホモで持つ人(*V/*V)には40mg、ヘテロ(wt/*V)には30mg、正常型ホモ(*wt/*wt)には20mgというように投与量を調節し血中エンドキシフェン濃度を比較したところ、活性減弱・消失型のホモ及びヘテロ(wt/*V、*V/*V)の患者の血中エンドキシフェン濃度が概ねCYP2D6正常型ホモ(*wt/*wt)群の血中濃度と同程度になるまで回復することを見いだした。本研究の解析結果によりCYP2D6 genotypeとタモキシフェンの治療効果の有意な関連が明らかとなれば、タモキシフェンによる投薬治療を開始する前にCYP2D6 genotypeを測定し、genotypeに応じた適切な投与量で治療を行うといった個別化投薬が実現可能になるものと考えられる。

乳癌ホルモン治療の有効性や副作用があらかじめ診断可能になることにより、一人一人の乳癌患者にとってより適切な治療、つまり効果的かつ副作用の少ない治療を提供することが可能になると考えられる。これにより現在本邦における悪性腫瘍の中で女性が最も罹患しやすかつ増加傾向にある乳癌に対する根治率を高めることが期待でき、また乳癌は他の癌に比べると比較的若年者に多くみられる疾患であることから、本研究結果が臨床応用された場合、乳癌治療後の生存率向上による労働人口の確保にもつながるものと考えられる。さらに現在閉経後乳癌

のホルモン治療として、薬価の高いアロマターゼ阻害剤が用いられており、平均的な投薬期間である3-5年間の同薬剤による内服治療が経済的にも困難である場合が少なくないが、本研究結果によりタモキシフェンが十分効果的であることが予測される症例に対しては安価な薬剤であるタモキシフェンを用いることにより、乳癌患者の経済的負担を軽減することが可能になるものと期待される。本邦の医療費を考慮した場合においても、現在年間約368億円の乳癌ホルモン剤治療費が使われているが、タモキシフェンの治療効果を予測し、有効な症例にのみ安価なタモキシフェンを用いた場合約253億円にまで治療費が抑制可能になるものと考えられ、年間115億円の医療費削減効果が期待される。

本多施設共同前向き臨床試験にはシンガポール国立大学も参加しており、本研究結果は我が国のみならず類似した遺伝子多型頻度を有するアジア諸国の医療経済にも影響を与え国際的な貢献にもつながるものと考えられる。

E. 結論 :

これまでの研究成果より、2週間のタモキシフェン治療によりKi-67 labeling Indexの有意な低下を認めており、タモキシフェン治療効果のsurrogate markerとして有用となる可能性が示唆された。また、CYP2D6 低活性型をホモでもつ群においてタモキシフェン治療後のKi-67低下率が低い傾向を認め、CYP2D6活性低下により治療効果が減弱する可能性が示唆された。今後、未解析である登録症例から得られたサンプル、臨床情報を用いて更なる検証を行う必要がある。

F. 健康危険情報 :

特記事項なし

G. 研究発表 :

1. 論文発表

1: Chhibber A, Mefford J, Stahl EA, Pendergrass SA, Baldwin RM, Owzar K, Li M, Winer EP, Hudis CA, Zembutsu H, Kubo M, Nakamura Y, McLeod HL, Ratain MJ, Shulman LN, Ritchie MD, Plenge RM, Witte JS, Kroetz DL. Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance). *Pharmacogenomics J.* 2014 Feb 11. doi: 10.1038/tpj.2014.2. [Epub ahead of print] PMID:24513692[PubMed - as supplied by publisher]

2: Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, Whaley R, Suman VJ, Schroth W, Winter S, Zembutsu H, Mushiroda T, Newman WG, Lee MT, Ambrosone CB, Beckmann MW, Choi JY,

- Dieudonné AS, Fasching PA, Ferraldeschi R, Gong L, Haschke-Becher E, Howell A, Jordan LB, Hamann U, Kiyotani K, Krippel P, Lambrechts D, Latif A, Langsenlehner U, Lorizio W, Neven P, Nguyen AT, Park BW, Purdie CA, Quinlan P, Renner W, Schmidt M, Schwab M, Shin JG, Stingl JC, Wegman P, Wingren S, Wu AH, Ziv E, Zirpoli G, Thompson AM, Jordan VC, Nakamura Y, Altman RB, Ames MM, Weinshilboum RM, Eichelbaum M, Ingle JN, Klein TE. CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep 23. doi: 10.1038/clpt.2013.186. [Epub ahead of print] PMID: 24060820 [PubMed - as supplied by publisher]
- 3: Chung S, Low SK, Zembutsu H, Takahashi A, Kubo M, Sasa M, Nakamura YA genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2013 Sep 11;15(5):R81. [Epub ahead of print] PMID: 24025145 [PubMed - as supplied by publisher]
- 4: Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H, Nakamura Y. Important and critical scientific aspects in pharmacogenomics analysis: lessons from controversial results of tamoxifen and CYP2D6 studies. *J Hum Genet.* 2013 Jun;58(6):327-33. doi: 10.1038/jhg.2013.39. Epub 2013 May 9. PMID: 23657426 [PubMed - in process]
- 5: Low SK, Chung S, Takahashi A, Zembutsu H, Mushiroda T, Kubo M, Nakamura Y. Genome-wide association study of chemotherapeutic agent-induced severe neutropenia/leucopenia for patients in Biobank Japan. *Cancer Sci.* 2013 May 4. doi: 10.1111/cas.12186. [Epub ahead of print] PMID: 23648065 [PubMed - as supplied by publisher]
- 6: 前佛 均, 清谷 一馬, 宇野 智子, 木村 康利, 薙田 泰誠, 光畑 直喜, 伊奈 志乃美, 鬼原 史, 山上 裕機, 平田 公一, 中村 祐輔.
What's New in SURGERY FRONTIER(第77回) ゲノム医学の新情報 遺伝子解析による薬物反応性 有害事象 ゲノムワイド関連解析によるゲムシタビン副作用関連遺伝子の同定. *Surgery Frontier*(1340-5594)20巻2号 Page198-201(2013.06)
- 7: 加藤 陽一郎(岩手医科大学 泌尿器科学講座), 高田 亮, 岩崎 一洋, 小原 航, 藤岡 知昭, 前佛 均, 中村 祐輔.
What's New in SURGERY FRONTIER (第77回) ゲノム医学の新情報 遺伝子解析による薬物反応性 抗腫瘍効果 浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法 感受性予測システムの構築. *Surgery Frontier* (1340-5594) 20 巻 2 号 Page194-197 (2013.06)
- 8: 宇野 智子, 前佛 均, 中村 祐輔.
What's New in SURGERY FRONTIER (第77回) ゲノム医学の新情報 ゲノムワイド関連解析による疾病関連遺伝子の同定 子宮内膜症. *Surgery Frontier* (1340-5594) 20 巻 2 号 Page184-187(2013.06)
- 9: 中島 光子, 前佛 均.
What's New in SURGERY FRONTIER (第77回) ゲノム医学の新情報 ゲノムワイド関連解析による疾病関連遺伝子の同定 ケロイド. *Surgery Frontier*(1340-5594) 20 巻 2 号 Page178-183(2013.06)
2. 学会発表
- 1: A replication study of a GWAS identified three genetic loci associated with clinical outcomes of patients with invasive breast cancer, Goro Kutomi, Koichi Hirata, Kazuma Kiyotani, Taisei Mushiroda, Tatsuhiko Tsunoda, Fuminori Aki, Yuichi Takatsuka, Minoru Okazaki, Shozo Ohsumi, Takashi Yamakawa, Mitsunori Sasa, Yusuke Nakamura and Hitoshi Zembutsu, 第72回日本癌学会学術総会, 横浜市 (2013.10)
- 2: A prospective study to examine the availability of the prediction system of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. Yoichiro Kato, Hitoshi Zembutsu, Ryo Takata, Kazuhiro Iwasaki, Wataru Obara, Yusuke Nakamura, Tomoaki Fujioka, 第72回日本癌学会学術総会, 横浜市 (2013.10)
- 3: Genome-wide association studies identify different susceptibility loci for various subtypes of epithelial ovarian cancer in the Japanese population, Hitoshi Zembutsu, Pei-Chiang Cha, Akira Hirasawa, Atsushi Takahashi, Tomoko Akahane, Siew-Kee Low, Michiaki Kubo, Daisuke Aoki, Yusuke Nakamura, 第72回日本癌学会学術総会, 横浜市 (2013.10)

4: Prospective Clinical Study to Clarify the Relationship between CYP2D6 Genotype and the Therapeutic Effects of Preoperative Tamoxifen Therapy. Hitoshi Zembutsu, Seigo Nakamura, Sadako Akashi, Takashi Kuwayama, Tomoko Takamaru, Chie Watanabe, Hiroyuki Takei, Takashi Ishikawa, Soo Chin Lee, Ching Chan, Yasuaki Sagara, Ayami Matsukata, Minoru Okazaki, Hiroshi Matsumoto, Tousei Ohmura, Goro Kutomi, Hiroaki Shima, Atsushi Watanabe, Koichi Hirata, and Yusuke Nakamura、日本人類遺伝学会 第 58 回大会、仙台市 (2013.11)

5: ゲノムワイド関連解析によるタモキシフェン反応性診断、前佛 均、平田 公一、岡崎 稔、安藝 史典、高塚 雄一、大住 省三、山川 卓、笹 三徳、中村 祐輔、日本外科学会 第 113 回大会、福岡 (2013.4)

6: 大動脈消化管瘻に対する治療戦略 消化器外科医の立場から、原田 敬介、栗本 義彦、中村 幸雄、前佛 均、信岡 隆幸、小柳 哲也、伊藤 寿朗、川原田 修義、樋上 哲哉、平田 公一、日本外科学会 第 113 回大会、福岡 (2013.4)

7. A genome-wide association study (GWAS) of docetaxel-induced peripheral neuropathy in CALGB 90401 (Alliance). Daniel Louis Hertz, Kouros Owzar, Susan Halabi, William Kevin Kelly, Hitoshi Zembutsu, Chen Jiang, Jai Narendra Patel, Dorothy Watson, Ivo Shterev, Deanna L. Kroetz, Paula N. Friedman, John Francis Mahoney, Michael Anthony Carducci, Michael J. Kelley, Eric Jay Small, Phillip G. Febbo, Yusuke Nakamura, Michiaki Kubo, Mark J. Ratain, Howard L. McLeod. 2013 ASCO Annual Meeting.

H. 知的財産権の出願・登録状況：
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総括・分担）研究報告書

CYP2D6 遺伝子型と術前タモキシフェン治療効果の関係を解明する前向き臨床研究

研究代表者 平田 公一 札幌医科大学・外科学第一講座 教授

研究要旨

血液検体を用いて CYP2D6 遺伝子型がホルモンレセプター陽性乳がん患者における術前タモキシフェン療法に対する反応性に与える影響を前向きに検討する。

A. 研究目的：

タモキシフェンの反応性と同薬剤代謝酵素 CYP2D6 などの遺伝子型との関係を前向きに検証し、臨床応用可能な薬剤反応性診断システムを確立することで乳癌再発率・死亡率を低下させ、労働人口の確保につなげること。

B. 研究方法：

札幌医科大学附属病院および札幌乳腺外科クリニックを受診したホルモン受容体陽性乳癌症例を対象に、本試験の適格基準である、①ER陽性(10%以上のER陽性細胞を有する)、②Stage IIIA以下の浸潤性乳がん、③Her-2陰性などを満たした症例に対し、本試験の十分な説明を行い、同意の得られた症例を本試験に登録する。術前タモキシフェン療法を行い、Ki-67値や組織学的効果とCYP2D6 遺伝子型（患者血液由来）などとの関係を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究への参加はあくまで自由意思であることを説明し、不参加による患者—医師を含む医療従事者との関係に影響は全くないことを説明する。同意撤回はいつでも表明することができ、同意撤回書に署名の上医療機関担当者に書類を提出する。可能な限り他の検査目的で採血を要すると判断した際に本研究用の採血を同時に行うように配慮する。本研究における身体的な危険は5mlの採血だけであり、健康上無視できる範囲である。個人識別情報は、個人情報管理者により研究協力施設にて管理され、研究実施機関には情報の伝達が行われない。個人情報管理者は、患者に対して独自のIDを付与し、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行う。また、本研究は、札幌医科大学臨床研究審査委員会の承認を得て実施し、個人情報および臨床検体の取り扱いについては同委員会の指針に従う。

（承認番号24-37）

C. 研究結果：

平成24年度内にゲノム倫理審査委員会、およびIRBにて本試験について審議を行い、承認を得ることができ平成24年7月より試験登録を開始し、できるだけ多くの適格症例を登録するように配慮した。現在

のところ、Informed Consent取得率は100%であり、24症例を本試験に登録した。これまで登録した症例の臨床効果（超音波断層撮影による腫瘍サイズの変化）については、

1. 術前タモキシフェン治療前における腫瘍径
(2方向): 205.9mm (36mm² - 575 mm²)

2. 術後タモキシフェン治療前における腫瘍径
(2方向): 153.5mm (35mm² - 550 mm²)

であり、2週～4週間の術前タモキシフェン治療により腫瘍サイズが低下する傾向を認めたが統計学的有意差を認めなかった (P = 0.12)

D. 考察：

当院における手術待機期間を利用した臨床試験であるため、患者の理解を得られやすく、副作用が発現する可能性も低いことから、Informed Consent取得率が100%に達したものと考えられ、24例の登録が可能となったものと考えられる。術前タモキシフェン治療を2-4週行うことでも超音波検査上、腫瘍サイズの縮小を示す傾向を認めたが、統計学的有意差を認めていないため、今後更に症例数を増やして検討する必要があるものと考えられた。

E. 結論：

今後更に積極的に登録症例数を増やしていくことで、腫瘍評価項目であるCYP2D6のgenotypeとKi-67 Labeling Indexの変動との関係を解析する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Noshio K, Igarashi H, Nojima M, Ito M, Maruyama R, Yoshii S, Naito T, Sukawa Y, Mikami M, Sumioka W, Yamamoto E, Kurokawa S, Adachi Y, Takahashi H, Okuda H, Kusumi T, Hosokawa M, Fujita M, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Suzuki H, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation,

- colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24242331.
2. Tanimizu N, Nakamura Y, Ichinohe N, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes in vitro during development. *J Cell Sci*. 2013 Nov 15;126(Pt 22):5239-46. doi: 10.1242/jcs.133082. Epub 2013 Sep 17. PubMed PMID: 24046446.
 3. Hashimoto K, Masumori N, Tanaka T, Maeda T, Kobayashi K, Kitamura H, Hirata K, Tsukamoto T. Zoledronic acid but not somatostatin analogs exerts anti-tumor effects in a model of murine prostatic neuroendocrine carcinoma of the development of castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2013 Apr;73(5):500-11. doi: 10.1002/pros.22590. Epub 2012 Sep 19. PubMed PMID: 22996996.
 4. Ichinohe N, Tanimizu N, Ooe H, Nakamura Y, Mizuguchi T, Kon J, Hirata K, Mitaka T. Differentiation capacity of hepatic stem/progenitor cells isolated from D-galactosamine-treated rat livers. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1192-202. doi: 10.1002/hep.26084. Epub 2013 Jan 27. PubMed PMID: 22991225.
2. 学会発表
 1. 乳癌予後規定因子としてのhERO1-L α の可能性. 九富 五郎、田村 保明、久木田 和晴、里見 露乃、島 宏彰、亀嶋 秀和、大村 東生、鳥越 俊彦、佐藤 昇志、平田 公一. 第 113 回日本外科学会定期学術集会：福岡（2013 年 4 月 11-13 日）
 2. SPECT/CTによるセンチネルリンパ節の局在の検討. 島 宏彰、鈴木 やすよ、里見 露乃、高丸 智子、九富 五郎、畠中 正光、平田 公一. 第 113 回日本外科学会定期学術集会：福岡（2013 年 4 月 11-13 日）
 3. 他疾患治療中に発見された乳癌の検討. 島 宏彰、鈴木 やすよ、里見 露乃、高丸 智子、亀嶋 秀和、大村 東生、湯山 友一、九富 五郎、長谷川 匡、平田 公一. 第 30 回日本乳癌甲状腺超音波診断会議：福島（2013 年 4 月 20-21 日）
 4. 造影 CTによる術前腋窩リンパ節評価におけるスコア化の可能性. 九富 五郎、鈴木 やすよ、里見 露乃、高丸 智子、島 宏彰、亀嶋 秀和、大村 東生、平田 公一. 第 21 回日本乳癌学会学術総会：浜松（2013 年 6 月 27-29 日）
 5. マンモグラフィで所見を認めなかった乳癌症例の検討. 鈴木 やすよ、岡崎 稔、岡崎 亮、渡部 芳樹、浅石 和昭、増岡 秀次、岡崎 裕、里見 露乃、島 宏彰、九富 五郎、大村 東生、長谷川 匡、平田 公一. 第 21 回日本乳癌学会学術総会：浜松（2013 年 6 月 27-29 日）
 6. 当院ならびに大学乳腺チーム医師が関与している施設乳癌検診の成績. 亀嶋 秀和、大村 東生、九富 五郎、島 宏彰、鈴木 やすよ、里見 露乃、平田 公一. 第 21 回日本乳癌学会学術総会：浜松（2013 年 6 月 27-29 日）
 7. SPECT/CTによるセンチネルリンパ節の局在の検討. 島 宏彰、鈴木 やすよ、里見 露乃、高丸 智子、九富 五郎、畠中 正光、平田 公一. 第 21 回日本乳癌学会学術総会：浜松（2013 年 6 月 27-29 日）
 8. 当科の妊娠期乳癌 4 例の治療経験. 里見 露乃、鈴木 やすよ、高丸 智子、島 宏彰、九富 五郎、亀嶋 秀和、大村 東生、平田 公一. 第 21 回日本乳癌学会学術総会：浜松（2013 年 6 月 27-29 日）
 9. 家族歴の有無で検診への意識は異なるか？. 島 宏彰、九富 五郎、里見 露乃、高丸 智子、前田 豪樹、亀嶋 秀和、大村 東生、古畑 智久、平田 公一. 第 19 回日本家族性腫瘍学会学術集会：別府（2013 年 7 月 26 日）
 10. 遊離真皮脂肪弁移植を施行した 4 例. 九富 五郎、島 宏彰、前田 豪樹、里見 露乃、亀嶋 秀和、大村 東生、平田 公一. 第 1 回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会総会：福岡（2013 年 9 月 19-20 日）
 11. 当院で経験した乳房造影超音波検査. 島 宏彰、九富 五郎、里見 露乃、前田 豪樹、亀嶋 秀和、大村 東生、湯山 友一、平田 公一. 第 31 回日本乳癌甲状腺超音波診断会議：神戸（2013 年 9 月 22-23 日）

12. ゲノムワイド関連解析による乳がん予後規定遺伝子の同定 九富 五郎、平田 公一、清谷 一馬、蒔田 泰誠、角田 達彦、安芸 史典、高塚 雄一、岡崎 稔、大住 省三、山川 卓、笹 三徳、中村 祐輔、前佛 均。
第 72 回日本癌学会学術総会：
横浜（2013 年 10 月 3-5 日）

13. 転移・再発乳癌症例に対する nab-paclitaxel と Cyclophosphamide の併用第 I 相試験 (ABC-BC01). 里見 露乃、九富 五郎、島 宏彰、前田 豪樹、岡崎 稔、岡崎 亮、渡部 芳樹、佐藤 文彦、増岡 秀次、三神 俊彦、大村 東生、亀嶋 秀和、澁谷 均、佐々木 賢一、平田 公一。
第 51 回日本癌治療学会学術集会：
京都(2013 年 10 月 24-26 日)

14. 当科にて経験した男性乳癌 6 症例。
里見 露乃、九富 五郎、前田 豪樹、島 宏彰、鈴木 やすよ、亀嶋 秀和、大村 東生、平田 公一。第 75 回日本臨床外科学会総会：
名古屋(2013 年 11 月 21-23 日)

15. HSP-癌ペプチド複合体ワクチンの治療への可能性。九富 五郎、田村 保明、廣橋 良彦、鳥越 俊彦、島 宏彰、前田 豪樹、里見 露乃、水口 徹、古畑 智久、佐藤 昇志、平田 公一。
第 26 回日本バイオセラピー学会学術総会：
盛岡（2013 年 12 月 5-6 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総括・分担）研究報告書

乳癌症例における予後予測に関する研究

研究分担者 中村 清吾 昭和大学・医学部 教授

研究要旨

早期乳癌（非浸潤癌）の中で将来浸潤癌に移行しない乳癌と、早期に浸潤を来す乳癌と
か鑑別可能となれば、効果的な乳癌検診、非手術の選択肢などの可能性がある。今回その
予測可能なバイオマーカー候補であるオンコタイプ DCIS で検討したが、非浸潤癌におけ
る浸潤の有無との相関は認めなかった。

A. 研究目的：

マンモグラフィ検診で見つけている一定の割合の
非浸潤癌は将来浸潤癌に移行しない可能性が指摘さ
れている。非浸潤癌を同定できれば、将来これらの
非浸潤癌には手術で対応可能となるかもしれない。
浸潤癌に移行しない非浸潤癌を予測できる可能性の
あるバイオマーカー（オンコタイプDCISなど）を検
索する。これにより診断精度を向上させ、効果的な
検診の導入と乳癌再発率・死亡率を低下させ、労働
人口の確保につなげること。

B. 研究方法：

術前の針生検で非浸潤癌と診断された検体を用い
てオンコタイプ DCISを測定し、DCISスコアと手術
検体における浸潤傾向との相関を認めるか検証した。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理委員会にて承認済みである。
通常の診療において採取した病理検体に対しての
再検査であり、患者本人にはなんら危害、不利益を
与えるものではない。試験はホームページ上に掲載
した。検査実施に当たり連結匿名化を実施した。

C. 研究結果：

微小浸潤の有無とDCISスコアの間には関連を見
出せなかった。

D. 考察：

オンコタイプDCISは非浸潤癌の乳房内再発予測
するマーカーとして開発された。今回は少数例での
検討であったが、残念ながら非浸潤癌の浸潤癌への
移行 は予測不可能であった。

E. 結論：

針生検でのオンコタイプDCISを測定することに
より微小浸潤の予測可能か検討したが、少数例での
結果ではあるが今回はその傾向はみとめなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第21回日本乳癌学会学術集会,
2013/6/27-29 浜松 ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hitoshi Zembutsu	Tamoxifen Pharmacogenetics		Clinical Genomics	The McGraw-Hill Education		2013	35 ～ 37
明石定子	治療効果判定 ①化学療法	位藤 俊一	乳房画像診断最新線	南江堂	東京	2013	216 ～ 221

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Province MA, Goetz MP, Zembutsu H, et al.	<i>CYP2D6</i> Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations.	Clin Pharmacol Ther.	95巻2号	216 ～ 27	2013
Chung S, Zembutsu H, Takahashi A, et al.	A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients.	Breast Cancer Res.	15巻5号	R81	2013
Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H, et al.	Important and critical scientific aspects in pharmacogenomics analysis: lessons from controversial results of tamoxifen and <i>CYP2D6</i> studies.	J Hum Genet.	58巻6号	327 ～ 333	2013
Low SK, Chung S, Zembutsu H, et al.	Genome-wide association study of chemotherapeutic agent-induced severe neutropenia/leucopenia for patients in Biobank Japan.	Cancer Sci.	104巻8号	1074 ～ 1082	2013
前佛 均、清谷 一馬、宇野 智子、他 8 名	有害事象 ゲノムワイド関連解析によるゲムシタピン副作用関連遺伝子の同定	SURGERY FRONTIER (第 77 回)	20巻2号	198 ～ 201	2013
加藤 陽一郎、高田 亮、岩崎 一洋、小原 航、前佛 均、その他 2 名	抗腫瘍効果 浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法 感受性予測システムの構築	SURGERY FRONTIER (第 77 回)	20巻2号	194 ～ 197	2013

宇野 智子、 前佛 均、 中村 祐輔	ゲノムワイド関連解析による疾病 関連遺伝子の同定 子宮内膜症	SURGERY FRONTIER (第 77 回)	20巻2号	184 ~ 187	2013
中島 光子 前佛 均	ゲノムワイド関連解析による疾病 関連遺伝子の同定 ケロイド	SURGERY FRONTIER (第 77 回)	20巻2号	178 ~ 183	2013
Nosho K, Igarashi H, <u>Hirata K.</u> et al.	Association of microRNA-31 with <i>BRAF</i> mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway	Carcinogenesis	35巻4号	776 ~ 783	2013
Tanimizu N, Nakamura Y, <u>Hirata K.</u> et al.	Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes <i>in vitro</i> during development.	Journal of Cell Science	126巻22号	5239 ~ 5246	2013
Ichinohe N, Tanimizu N, <u>Hirata K.</u> et al.	Differentiation Capacity of Hepatic Stem/Progenitor Cells Isolated From D-Galactosamine-Treated Rat Livers	HEPATOLOGY	57巻3号	1192 ~ 1202	2013
Hashimoto K, Masumori N, <u>Hirata K.</u> et al.	Zoledronic acid but not somatostatin analogs exerts anti-tumor effects in a model of murine prostatic neuroendocrine carcinoma of the development of castration-resistant prostate cancer.	Prostate	73巻5号	500 ~ 511	2013
Kuroi K, Toi M, <u>Nakamura S.</u> et al.	Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG.	Breast Cancer			2013
Yamauchi H, Nakagawa C, <u>Nakamura S.</u> et al.	Prospective Study of the Effect of the 21-Gene Assay on Adjuvant Clinical Decision-Making in Japanese Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative, and Node-Positive Breast Cancer.	Clin Breast Cancer.	14巻3号	191 ~ 197	2013
Yagata H, Yamauchi H, <u>Nakamura S.</u> et al.	Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer.	Clin Breast Cancer	13巻6号	471 ~ 477	2013
<u>Nakamura S.</u> Takahashi M, Tozaki M, et al.	Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan.	Breast Cancer			2013

Mukai H, Watanabe T, <u>Nakamura S.</u> et al.	Final results of a safety and efficacy trial of preoperative sequential chemoradiation therapy for the nonsurgical treatment of early breast cancer; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0306	Oncology	85巻6号	336 ～ 341	2013
Onoda T, Yamauchi H, <u>Nakamura S.</u> et al.	The value of progesterone receptor expression in predicting the Recurrence Score for hormone-receptor positive invasive breast cancer patients.	Breast Cancer			2013
Tamai N, Horii M, <u>Nakamura S.</u> et al.	Morphological characteristics of and factors related to moisture-associated dermatitis surrounding malignant wounds in breast cancer patients	Oncology Nursing	17巻5号	673 ～ 680	2013
<u>Nakamura S</u>	Axillary lymph node dissection in sentinel node positive breast cancer; is it necessary?	Curr Opin Obstet Gyne	13巻6号	471 ～ 477	2013
Iwata H, Masuda N, <u>Nakamura S.</u> et al.	Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer.	Cancer	119巻4号	704 ～ 713	2013
Aogi K, Saeki T, <u>Nakamura S.</u> et al.	A multicenter, phase II study of epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel and concurrent trastuzumab as primary systemic therapy for HER-2 positive advance breast cancer (the HER2NAT study).	International Journal of Clinical Oncology	18巻4号	598 ～ 606	2013
Akashi-Tanaka S	Preoperative CT evaluation of intraductal spread of breast cancer and surgical treatment.	Breast Cancer	20巻1号	21 ～ 25	2013
中村 清吾	診療ガイドラインの社会的意義と問題点	日本内科学会 雑誌	102巻9号	2285 ～ 2290	2013
奥田 逸子、 中島 康雄、 戸崎 光宏、 中村 清吾 他6名	ハイリスク乳癌に対する乳癌検診をどうするか “乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン” の解説	日本乳癌検診 学会誌	22巻2号	198 ～ 202	2013
中村 清吾	ハイリスク乳癌に対する乳癌検診をどうするか わが国におけるHBOCの現状と今後の取組み	日本乳癌検診 学会誌	22巻2号	182 ～ 186	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations

MA Province¹, MP Goetz², H Brauch³, DA Flockhart⁴, JM Hebert⁵, R Whaley⁵, VJ Suman⁶, W Schroth³, S Winter³, H Zembutsu⁷, T Mushiroda⁸, WG Newman⁹, M-TM Lee¹⁰, CB Ambrosone¹¹, MW Beckmann¹², J-Y Choi¹³, A-S Dieudonné¹⁴, PA Fasching^{12,15}, R Ferraldeschi⁹, L Gong⁵, E Haschke-Becher¹⁶, A Howell¹⁷, LB Jordan¹⁸, U Hamann¹⁹, K Kiyotani⁸, P Krippel²⁰, D Lambrechts²¹, A Latif⁹, U Langsenlehner²⁰, W Lorizio²², P Neven²³, AT Nguyen⁴, B-W Park²⁴, CA Purdie¹⁸, P Quinlan²⁵, W Renner²⁰, M Schmidt^{3,26}, M Schwab²⁷, J-G Shin^{28,29}, JC Stingl³⁰, P Wegman³¹, S Wingren³¹, AHB Wu³², E Ziv²², G Zirpoli¹¹, AM Thompson²⁵, VC Jordan³³, Y Nakamura⁷, RB Altman^{5,34}, MM Ames³⁵, RM Weinshilboum³⁵, M Eichelbaum³, JN Ingle³⁶ and TE Klein⁵; on behalf of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium

The International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium was established to address the controversy regarding cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*) status and clinical outcomes in tamoxifen therapy. We performed a meta-analysis on data from 4,973 tamoxifen-treated patients (12 globally distributed sites). Using strict eligibility requirements (postmenopausal women with estrogen receptor–positive breast cancer, receiving 20 mg/day tamoxifen for 5 years, criterion 1), *CYP2D6* poor metabolizer status was associated with poorer invasive disease–free survival (IDFS: hazard ratio = 1.25; 95% confidence interval = 1.06, 1.47; $P = 0.009$). However, *CYP2D6* status was not statistically significant when tamoxifen duration, menopausal status, and annual follow-up were not specified (criterion 2, $n = 2,443$; $P = 0.25$) or when no exclusions were applied (criterion 3, $n = 4,935$; $P = 0.38$). Although *CYP2D6* is a strong predictor of IDFS using strict inclusion criteria, because the results are not robust to inclusion criteria (these were not defined *a priori*), prospective studies are necessary to fully establish the value of *CYP2D6* genotyping in tamoxifen therapy.

The first two authors contributed equally to this work.

¹Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ²Department of Oncology and Pharmacology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ³Dr Margarete Fischer-Bosch Institute of Clinical Pharmacology and University Tuebingen, Germany; ⁴Division of Clinical Pharmacology, School of Medicine, Indiana University, Bloomington, Indiana, USA; ⁵Department of Genetics, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California, USA; ⁶Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁷Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁸Laboratory for Pharmacogenetics, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan; ⁹Centre for Genetic Medicine, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester and Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ¹⁰Laboratory for International Alliance, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan; ¹¹Department of Cancer Prevention and Control, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA; ¹²Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ¹³Department of Biomedical Science, Graduate School, Seoul National University, Seoul, Korea; ¹⁴Department of Oncology, Catholic University Leuven, Leuven, Belgium; ¹⁵Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California, USA; ¹⁶University Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Paracelsus Private Medical University, Salzburg, Austria; ¹⁷The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁸Department of Pathology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK; ¹⁹Molecular Genetics of Breast Cancer, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Germany; ²⁰Medical University Graz, Graz, Austria; ²¹Vesalius Research Center, VIB and Laboratory of Translational Genetics, Department of Oncology, Catholic University Leuven, Leuven, Belgium; ²²Division of General Internal Medicine, Department of Medicine and Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA; ²³Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ²⁴Department of Surgery, Yonsei University Health System, Seoul, Korea; ²⁵Dundee Cancer Centre, Dundee, UK; ²⁶Department of Gynecology and Obstetrics, University of Mainz, Mainz, Germany; ²⁷Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany; ²⁸Department of Pharmacology and Pharmacogenomics Research Center, Inje University College of Medicine, Busan, Korea; ²⁹Department of Clinical Pharmacology, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea; ³⁰Division of Research, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, University of Bonn Medical Faculty, Bonn, Germany; ³¹Department of Clinical Medicine, Örebro University, Örebro, Sweden; ³²Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA; ³³Department of Oncology, Georgetown University, Washington, DC, USA; ³⁴Department of Bioengineering, Stanford University, Stanford, California, USA; ³⁵Department of Pharmacology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ³⁶Department of Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. Correspondence: TE Klein (teri.klein@stanford.edu)

Received 3 June 2013; accepted 9 September 2013; advance online publication 18 December 2013. doi:10.1038/clpt.2013.186