原 著

早期再発乳癌と非再発乳癌の細胞学的検討

熊本市立熊本市市民病院臨床病理科¹⁾, 同 外科²⁾河野 公成¹⁾ 宮山 東彦¹⁾ 西村 令喜²⁾ 馬場 敏夫¹⁾島本 浩二¹⁾ 松本 律男¹⁾ 梅田かおり¹⁾ 兼本真由美¹⁾

術前の乳腺穿刺吸引細胞診 (FNAs) で早期再発群と非再発群を比較することで、両者間の細胞所見に相違が見出せるかどうかを検討した。対象は1990~1996年に根治的手術が行われた症例の中から、術前にFNAsが施行された58症例を抽出し、リンパ節転移および再発の有無により4群に分類し、細胞学的に12の形態的項目(核長・短径, 核形, 核面積, 核の大小不同, 核小体長・短径, 核小体面積, N/C比, 2.5 μ m以上の核小体出現率, 核分裂指数, 壊死の有無)に関して検討した。その結果9項目でリンパ節転移の有無に関係なく早期再発群の方が非再発群に比べ有意に大きい値を示した ($P<0.001$)。その項目を中心に細胞学的異型度のスコア化(各項目0~1, 0~3)を試み、スコア合計を5以下, 6以上で区切ると有意に早期再発群の推定が可能となった ($P<0.001$)。またこの再現性をmodified Blackのnuclear grading system (NGS)と比較検討した結果, modified Black法によるNGSを用いた場合の一致率は13/58 (22.4%)だったのに対し, われわれのscoring systemを用いた場合は, 45/58 (77.6%)と高い一致率が得られた ($P<0.001$)。つまり細胞学的異型度はn因子から独立した予後因子であり, われわれのscoring systemは早期再発群の推定に有用である。

Key words: Breast cancer—Aspiration cytology—Recurrent and non recurrent cases—Morphometry—Scoring system

I. はじめに

近年, 乳癌に対する乳房温存術がわが国でも広く行われるようになってきた。しかし, その適応基準や術

Comparative analysis on cytological findings between early recurrent cases and non recurrent ones in breast cancer
Kiminari KAWANO¹⁾, C.T., I.A.C., Haruhiko MIYAYAMA¹⁾, M.D., Reiki NISHIMURA²⁾, M.D., Toshio BABA¹⁾, C.T., I.A.C., Kouji SHIMAMOTO¹⁾, C.T., I.A.C., Ritsuo MATSUMOTO¹⁾, C.T., I.A.C., Kaori UMEDA¹⁾, C.T., J.S.C., Mayumi KANEMOTO¹⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Kumamoto City Hospital

論文別刷請求先 ☎ 862-0909 熊本市湖東1の1の60 熊本市市民病院臨床病理科 河野公成

平成10年12月25日受付

平成11年6月11日受理

後の問題に関しては, 切除断端の問題を筆頭に再発, 転移の問題が最大の課題として残されている。一般に, 乳癌においては, 腋窩リンパ節転移の有無が最も重要な予後因子といわれており¹⁾, さらに癌細胞自体の生物学的悪性度, ホルモンレセプター, 増殖関連因子^{2~6)}, 癌遺伝子の異常^{7~13)}なども予後因子として重要であるとの多くの報告もある。われわれは, 乳房温存術における再発や予後因子の決定に関する要因をEICとの関連¹⁴⁾, リンパ節転移の臨床的意義¹⁵⁾, Pyrimidine nucleoside phosphorylase (PyNPase) 活性との関連¹⁶⁾, アポトーシスや癌遺伝子との関連(投稿中)などの面から検討を積み重ねてきた。そして現在, リンパ節転移と癌遺伝子蛋白の発現が予後推定に有効な因子と考えている。今回われわれは, 術前の穿刺吸引細胞診にて細胞学的異型度が予後推定因子

となりうるかどうかを, 早期再発群と非再発群の鑑別という面から検討を行った。

II. 対象および方法

1990年～1996年(ただし非再発群は1990～1993年)に当院にて根治的手術が行われた症例の中から, 術前に穿刺吸引細胞診が施行された58症例を対象とした。なお腫瘍径は5cm以下の症例に限定した。その中に, リンパ節転移は陰性でありながら2年以内の早期再発例11例が存在した。その内訳は, 通常型7例(乳頭腺管癌2例, 充実腺管癌2例, 硬癌3例), 特殊型4例(小葉癌, 紡錘細胞癌, 粘液癌, 悪性葉状腫瘍各1例)であったが, 今回の検討では通常型7例を対象とした。残りの51例もすべて通常型で, 以下の条件に従い抽出し, リンパ節転移の有無と再発の有無で4群にグループ分けを行った。つまりリンパ節転移が陰性で早期に再発した7例をグループ1(G1), リンパ節転移が陰性で非再発の16例をグループ2(G2), リンパ節転移が陽性で早期に再発した15例をグループ3(G3), リンパ節転移が陽性で非再発の20例をグループ4(G4)とした。なお今回は, 早期再発とは術後2年以内の再発で, 非再発とは術後5年以上再発の兆候のみられないものと定義した。

各症例50～100個の腫瘍細胞をオリンパスのマイク

ロメーター, VM-30を用いて, 核長径, 核長径の標準偏差(核の大小不同), 核短径, 核面積, N/C比, 核形(核短径/核長径比), 核小体長径, 核小体短径, 核小体面積, 2.5 μm 以上の核小体出現率, 核分裂指数, 壊死の有無に関して計測した。ただし核分裂指数はcell counterを用い500～1000個算定した。標本は術前穿刺吸引細胞診材料, パパニコロウ染色標本を使用した。次に, 早期再発群と非再発群間に有意差の認められた項目を中心に細胞学的異型度のスコア化を行った(Table 1)。またこの再現性を確かめるために, modified BlackのNGS(Table 2)と比較検討した。

Table 2 Nuclear grading system of the modified Black

NG 1	1. Nuclear uniformity
	2. Chromatin clumping
	3. Absent or inconspicuous nucleoli
	4. No mitosis
	5. Small nuclei
NG 2	1. Some anisonucleosis
	2. Intermediate degree of chromatin clumping
	3. Nucleoli more prominent than NG 1
	4. Rare mitosis
	5. Nuclei larger than NG 1
NG 3	1. Prominent anisonucleosis
	2. Prominent chromatin clumping
	3. Prominent nucleoli
	4. Mitosis easy to find
	5. Large nuclei

NG : nuclear grade

Table 1 Six cytological scoring parameters

Parameter		Score
1. Nuclear size	Nuclei <3 $\times$, mature lymphocyte	0
	Nuclei $\geq$ 3 $\times$, mature lymphocyte	1
2. Anisonucleosis	Absent	0
	Mild : <2 $\times$	1
	Severe : $\geq$ 2 $\times$	2
3. Nucleoli	Inconspicuous	0
	Small	1
	Large	2
4. Incidence of nucleoli $\geq$ 2.5 μm in diameter	Absent	0
	20% >	1
	20% $\leq$	2
5. Mitotic index (using cell counter)	Absent	0
	1% >	1
	1% $\leq$, <2%	2
	2% $\leq$	3
6. Necrosis	Absent	0
	Present	1

これには病理医1名、細胞検査士4名合計5名によるblind方式で判定を行った。

次に、臨床病理学的に確立されているエストロゲンレセプターとスコアとの関係についても検討を行った。さらにこのスコア化を一般に使用した場合の症例分布をみるために、1998年1月～10月に当院にて術前穿刺細胞診を施行し、組織学的に最終診断の得られた初発乳癌72例に対してスコア化を試みた。

各パラメーターの平均値の検定にはstudent t-test, 細胞学的異型度のスコア化分布の検定には χ^2 testを用いた。

III. 結 果

1. 背景因子

早期再発群ではエストロゲンレセプター陰性例が多く、組織型では非再発群において乳頭腺管癌の比率が高い傾向にあった。平均年齢、腫瘍径、術式に関しては4群間に有意な差は認められなかった (Table 3)。

2. 各パラメーターの検討

核長径の平均値は、G1: $13.23 \pm 2.83 \mu\text{m}$, G2: $10.35 \pm 1.85 \mu\text{m}$, G3: $11.68 \pm 2.46 \mu\text{m}$, G4: $10.65 \pm 2.13 \mu\text{m}$ で早期再発群 (G1, G3) が有意に大きい値を示した ($P < 0.001$)。その他核長径の標準偏差 (核の大小不同: SD), 核短径, 核面積, 核小体長径, 核小体短径, 核小体面積, $2.5 \mu\text{m}$ 以上の核小体出現率, 核分裂指数に関しても早期再発群 (G1, G3) が有意に大きい値を示した ($P < 0.001 \sim P <$

0.01)。核形 (核短径/核長径比), N/C比, 壊死の有無に関しては有意差は認められなかった。ただし、壊死に関しては早期再発群に多い傾向であった。主な計測結果をTable 4に示す。

3. 細胞学的異型度のスコア分布

リンパ節転移の有無に関係なく早期再発群の方が高いスコアを示した (Fig. 1)。また、カットオフ値をスコア6に設定した場合, sensitivity: 86.4%, specificity: 86.1%, accuracy: 86.2%, $P < 0.001$ と両群の鑑別に良好な結果が得られた。実際の細胞像とスコアをPhoto. 1, 2, 3, 4に示した。

4. スコア化の再現性検討

われわれのscoring systemでは5以下をlow grade, 6以上をhigh gradeと2群に分ける判定法を用いた。このscoring systemとNGS (modified Black) との再現性を比較するために一致率 (判定者5名全員が同一判定を下した症例数の割合) を検討した結果, NGS (modified Black) が58例中13例 (22.4%) だったのに対し, われわれのscoring systemでは58例中45例 (77.6%) と高い一致率を示した (Table 5)。

5. エストロゲンレセプターとスコアの関係

スコア5以下のlow gradeにER (+) 例 (23/34: 67.6%), スコア6以上のhigh gradeにER (-) 例 (19/24: 79.2%) が多く認められた (Table 6)。

6. 初発乳癌における一般的なスコア分布

1998年1月～10月までに組織学的診断が確定した

Table 3 Clinico-pathological parameters in the comparison among 4 groups

parameter	n (-)		n (+)		p-value (①: ②/③: ④/①: ④)
	rec. (+) group ①	rec. (-) group ②	rec. (+) group ③	rec. (-) group ④	
No. of cases	7	16	15	20	
Age	46.6 ± 6.37	48.1 ± 11.3	50.3 ± 11.4	47.5 ± 11.0	NS/NS/NS
Tumor size (cm)	2.46 ± 0.98	2.32 ± 0.86	3.88 ± 2.03	2.20 ± 1.29	NS/<.01/NS
Treatment					
Modified mastectomy	6	16	11	18	
B.C.S.	1	0	4	2	NS/NS/NS
Histologic type					
Papillo-tubular ca.	2	8	1	8	
Solid-tubular ca.	2	5	4	2	
Scirrhou ca.	3	3	10	10	NS/<.05/NS
Estrogen receptor					
Positive	0	9	5	14	
Negative	7	7	10	6	<.05/.068/<.01

rec: recurrence

Table 4 Patient group and microscopic tumor parameters

parameter	n (-)		n (+)		p-value (① vs ②/③ vs ④/① vs ④)
	rec. (+) group ①	rec. (-) group ②	rec. (+) group ③	rec. (-) group ④	
Nuclear long-length (μm)	13.23 $\pm$ 2.83	10.35 $\pm$ 1.85	11.68 $\pm$ 2.46	10.65 $\pm$ 2.13	<.001/<.001/<.001
SD (anisonucleosis)	3.01 $\pm$ 0.47	1.21 $\pm$ 0.28	1.87 $\pm$ 0.60	1.62 $\pm$ 0.37	<.001/<.001/<.001
Nuclear area (μm^2)	110.41 $\pm$ 43.52	67.78 $\pm$ 21.60	80.89 $\pm$ 27.80	68.76 $\pm$ 27.71	<.001/<.001/<.001
Nucleolar long-length (μm)	2.65 $\pm$ 0.77	1.69 $\pm$ 0.39	2.16 $\pm$ 0.54	1.80 $\pm$ 0.50	<.001/<.001/<.001
Nucleolar area (μm^2)	2.77 $\pm$ 1.70	1.69 $\pm$ 0.63	2.55 $\pm$ 1.12	1.73 $\pm$ 0.98	<.001/<.001/<.001
Incidence of Nucleoli $\geq 2.5\mu\text{m}$ (%)	50.29	2.88	23.40	7.60	<.01/<.01/<.01
Mitotic index (%)	1.31	0.46	1.33	0.24	NS/<.001/<.01
Necrosis	3/7	1/16	4/15	2/20	NS/NS/NS

rec ; recurrence

Fig. 1 Distribution of cytological score in the comparison among 4 groups

初発乳癌 72 症例に対するスコア化の結果は, 21/72 (29%) が high grade, 51/72 (79.2%) が low grade に分布した (Fig. 2).

IV. 考 察

従来乳癌患者の予後を推定する因子として腫瘍径, リンパ節転移などの臨床病期分類, 組織型, ホルモンレセプターなどが用いられてきた. 中でもリンパ節転移の有無が最も重要な予後因子といわれている¹⁾. ま

Photo. 1 Aspiration cytology of group 1. A node negative and early recurrent case. Score : 9 (Pap. ×40)

Photo. 2 Aspiration cytology of group 2. A node negative and non recurrent case. Score : 2 (Pap. ×40)

Photo. 3 Aspiration cytology of group 3. A node positive and early recurrent case. Score : 10 (Pap. $\times 40$)

Photo. 4 Aspiration cytology of group 4. A node positive and non recurrent case. Score : 1 (Pap. $\times 40$)

Table 5 Concordance rate in the comparison between the modified Black's nuclear grading system and our scoring system

concordance rate among 5 judges	No. of cases	
	modified Black	our scoring system
5/5 (100%)	13 (22.4%)	45 (77.6%)
4/5 (80%)	21	4
3/5 (60%)	22	9
2/5 (40%)	2	0
total (cases)	58	58

$p < .001$

Table 6 Correlation between cytological scoring and estrogen receptor status

score	ER		total
	—	+	
≤ 5	11 (32.4)	23 (67.6)	34
$6 \leq$	19 (79.2)	5 (20.8)	24
total	30	28	58

$P < .001$

Fig. 2 Distribution of cytological score (1998. Jan. ~ Oct.)

た最近では、乳房温存術の普及により再発や予後を左右する因子の検討が一層重要になっているが、乳房温存術におけるn因子との関連はまだ未解決である。われわれは乳房温存術後におけるリンパ節転移の臨床的意義についても検討し、乳房温存術後の全再発例に関わる因子をみると、年齢、ER、増殖能そしてリン

パ節転移であることを報告した¹⁵⁾。しかし、リンパ節転移がないのに早期に再発する症例、リンパ節転移があっても再発しない症例が実際に認められる。このようなことから、n因子とは独立した因子を探し出す必要性が生じた。われわれは、DNA ヒストグラムによる健存例と再発例を比較しその悪性度を反映するものとしてS-phase fractionに有意差があることを報告している¹⁷⁾。

今回術後2年以内の早期再発例と術後5年以上再発の兆候のない症例を、リンパ節転移の有無で分類し細胞学的に比較検討した結果、リンパ節転移の有無に関係なく早期再発群の方が非再発群に比べ、ほとんどのパラメーターにおいて有意に大きい値を示した。このことより、細胞異型の強い症例ほどリンパ節転移に関係なく早期に再発する可能性が高いことがわかった。

そこで、細胞異型度を客観的に捉えるために細胞学的異型度のスコア化を試みた。スコア化には有意差の認められた項目を中心に設定することで、より精度の高いシステムが可能となった。

以前より、細胞学的異型度が予後と関係があるこ

と¹⁸⁾から, nuclear gradeの検討が細胞診の分野でも行われている¹⁹⁾. その判定項目, 判定法には, 主観的要素も多く再現性に関しては改良の余地があると思われる. 今回のscoring systemでは, low, highの2段階法, NGSでは1~3の3段階法と異なる評価法での一致率比較ではあるが, scoring systemが高い一致率(77.6%)を示したことより, このスコア化は再現性にも優れているシステムであることが証明された.

本院では1997年以降ドリル生検や切除組織を行わずに, FNAsのみの診断で, 乳房部分切除になる例が大部分を占めている. そこで, 1998年1月~10月に当院で術前穿刺吸引細胞診が施行され, 組織学的に診断が確定した初発乳癌72例のスコア分布をみると, 21例(29%)がhigh grade, 51例(71%)がlow gradeに分布しており, 乳癌の再発率と比較してもほぼ一致する結果で, その実用性も証明された.

またERとスコア(細胞学的異型度)との検討においても, 両者間に負の相関関係が認められた. われわれはER陰性例ではDNA-polymerase α 陽性例が多い, すなわち増殖能の強いことを報告しており⁶⁾, スコアは細胞の増殖能を反映しているものと推察される. 事実, Dalquenら⁵⁾はnuclear pleomorphism, histologic gradeとMIB-1陽性率には相関があると報告している.

これに関連して, 最近では乳癌の転移, 再発には腫瘍細胞自身の増殖能やアポトーシスなどの生物学的要因が深く関わっていることが指摘されており, MIB-1, c-erbB-2, p53などの癌遺伝子異常と予後に関する報告も増えてきている. MIB-1は腫瘍径, 腋窩リンパ節転移, 臨床病期, 生存率にも有意に関連し, MIB-1が10%以下ではリンパ節転移が(-)で, 予後良好だが, 30%以上だと予後不良であり³⁾, またn0乳癌の再発にはMIB-1, cdc-2 protein, mitotic indexなどの細胞増殖因子が有意に関連しているという報告もあり⁴⁾, われわれの検討の結果を支持する報告である.

c-erbB-2遺伝子に関しては, 乳癌では10~40%の頻度で増幅が認められ, 非増幅群に比べ予後不良であるといわれている. さらに, c-erbB-2遺伝子の増幅と過剰発現は強く関連し, 免疫組織化学的検索でc-erbB-2遺伝子増幅の有無が予測可能で, 特にリンパ節転移(+)例において, c-erbB-2蛋白の発現検索は組織学的異型度と同様, 予後予測に有用という報告

がある¹⁰⁾. また, ホルモン非依存性増殖に関係するEGFRとc-erbB-2はそれぞれ単独でも有用な予後因子であり, 両者ともチロシンキナーゼ活性を有す点などより, 両因子の発現は腫瘍細胞の増殖に密接に関与していることが示唆され, 健存率, 生存率の検討で, これら2因子の組み合わせでより正確に悪性度の高い群を鑑別することが可能と報告されている⁷⁾. また乳腺の穿刺細胞診を材料としたc-erbB-2の検討も多く, c-erbB-2陽性群で腋窩リンパ節転移(+)例が有意に多く, さらにDNA ploidy patternとの関連も認められている⁸⁾. ところが逆に, c-erbB-2はリンパ節転移との相関は認められないが, 乳管内進展や増殖の速度に関与しており, comedo typeの乳管内病巣の存在の有無を示唆できることより, 乳房温存療法の適応症例の予測に役立つという報告もある⁹⁾.

癌抑制遺伝子p53の異常も乳癌において高頻度に見られるとする報告があり, 年齢^{11,12)}, ER(-)¹²⁾, PgR(-)^{2,12)}, 核分裂指数¹¹⁾, PCNA¹³⁾, collagen type IV¹³⁾と相関がみられたが, 家族歴¹²⁾, 腫瘍径^{2,12,13)}, 組織型および異型度^{12,13)}, リンパ節転移の有無^{11~13)}, 臨床病期^{11~13)}には有意な相関は認められないと報告がある.

ところでEGF(Epidermal Growth Factor)は乳癌細胞の重要な増殖因子であり, またTamoxifenの乳癌細胞増殖抑制効果およびアポトーシスの誘導は, EGFの情報伝達系の抑制を通して一部行われている. EGFによるアポトーシスにはp53依存性と非依存性が存在し, p53依存性アポトーシスにはp53遺伝子に調節されるアポトーシス関連遺伝子群:Bcl-2ファミリーが存在する(アポトーシス誘導を阻害するbcl-2, bcl-X_L, 促進するbcl-X_s, bax)²⁰⁾.

このように乳癌の増殖, 抑制, アポトーシスには種々の癌遺伝子が関わっており, 予後推定に最も適した因子は現段階では特定できない. われわれもスコアとMIB-1($P<0.001$), c-erbB-2($P<0.01$), P53($P<0.01$)との関連, およびMIB-1, c-erbB-2陽性率が早期再発群の推定に有用であることを, 1998年の第1回欧州乳癌学会において発表しており²¹⁾, スコアと癌遺伝子の組み合わせで高精度の予後推定が可能と考えている. 現在も癌遺伝子およびアポトーシスとの関連に関しては, さらに検討を進めているところである.

乳腺の穿刺吸引細胞診はその普及, 診断技術の向上により, 最近では術前の最終診断の手段として用いら

れるケースが増えてきているが、術前の穿刺細胞診で予後推定が可能となれば、エストロゲンレセプターなどとの組み合わせで、術式を含めた治療方針決定にも一役を担うものとする。

Abstract

Objective: To determine cytological differences between early recurrent cases and nonrecurrent breast cancer.

Study Design: Fifty-eight FNAs cases were studied. They were divided into 4 groups; 7 node-negative and early recurrent cases within two years (group 1), 16 node-negative and cases nonrecurrent for more than five years (group 2), 15 node-positive and cases early recurrent within two years (group 3), and 20 node-positive and cases nonrecurrent for more than five years (group 4). Cytological atypia of the primary tumor was analyzed using an Olympus Micrometer VM-30.

Results: Early recurrent cases (groups 1, 3) showed significantly increased nuclear long axis length, nuclear short axis length, nuclear area, nucleolar long axis length, nucleolar short axis length, nucleolar area, incidence of nucleoli $>2.5 \mu\text{m}$ and mitotic index than nonrecurrent cases (groups 2, 4). Our scoring system composed of these parameters, showed a significant difference between recurrent and nonrecurrent cases if the cutoff score was six.

Conclusion: More severe cytological atypia in FNAs of breast cancer was seen in early recurrent patients independent of nodal status. Our scoring system of cytological dysplasia should be a useful parameter of early recurrence in breast cancer.

文 献

- 1) 泉 雄勝. 癌の治療成績とそれを左右する因子 I. 乳癌. 癌の臨床 1981; 27: 834~839.
- 2) 岩瀬弘敬, 小林俊三, 福岡英樹, 伊藤由加志, 山下啓子, 葛島達也・ほか. ヒト乳癌組織における増殖関連因子の解析. 乳癌の臨床 1992; 7: 3: 397~403.
- 3) Nakagomi, H., Miyake, T., Hada, M., Hagiwara, J., Furuya, K., Muto, S., et al. Prognostic and Therapeutic Implications of the MIB-1 Labeling Index in Breast Cancer. Breast Cancer 1998; 5: 3: 255~259.
- 4) Umemura, S., Komaki, K., Noguchi, S., Shiba, E., Toi, M., Kimijima, I., et al. Prognostic Factors for Node-Negative Breast Cancers: Results of a Study Program by the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer 1998; 5: 3: 243~249.
- 5) Dalquen, P., Baschiera, B., Chaffard, R., Dieterich, H., Feichter, G.E., Krömer, K., et al. MIB-1 (Ki-67) Immunostaining of Breast Cancer cells in Cytologic Smears. Acta Cytologica 1997; 41: 2: 229~237.
- 6) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一郎, 松岡由起夫・ほか. 乳癌における DNA polymerase α を用いた増殖能の臨床病理学的検討—とくに予後との関連について—. 癌の臨床 1992; 38; 11: 1195~1201.
- 7) 大崎昭彦, 戸井雅和, 山田裕典. 乳がんにおける c-erbB-2 蛋白質および epidermal growth factor receptor 共発現の予後因子としての意義. 乳癌の臨床 1991; 6; 1: 19~26.
- 8) 岡田卓子, 山岡博元, 河野敏郎, 石山 暁. 乳癌穿刺細胞診における c-erbB-2 蛋白の発現. 乳癌の臨床 1992; 385~386.
- 9) 山登直美, 南雲サチ子, 宝来 威, 春日井務, 小山博記. 乳癌細胞の c-erbB-2 遺伝子蛋白発現の免疫細胞化学的検討. 日臨細胞誌 1998; 37; 4: 383~388.
- 10) 津田 均. 乳癌の組織像と癌遺伝子増幅との関連並びにそれらの予後因子としての重要性. 乳癌の臨床 1991; 6; 1: 9~17.
- 11) 駒木幹正, 笹 三徳, 鎌村好孝, 北市雅代, 井上洋行, 田中浩克. ヒト乳癌における癌抑制遺伝子 p 53 蛋白発現. 乳癌の臨床 1995; 10; 1: 155~160.
- 12) Caleffi, M., Teague, M.W., Jensen, R.A., Vnencak-Jones, C. L., Dupont, W.D., Parl, F.F. P 53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer. Cancer 1994; 73; 8: 2147~2156.
- 13) Ioachim, E., Skopelitou, A., Kamina, S., Nomi, A., Agnantis, N.J. P53 protein expression in human breast cancer; An immunohistochemical study including correlation with steroid receptor status, proliferation indices, collagen type IV, laminin, c-erbB-2 oncoprotein and cathepsin D. Breast cancer 1998; 7: 42~48.
- 14) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一郎, 松岡由起夫. 乳房温存術における extensive intraductal component (EIC) 症例の検討—comedo 成分の有無による相違について—. 乳癌の臨床 1996; 11: 327~332.
- 15) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一郎, 松岡由起夫. 乳房温存術におけるリンパ節転移の臨床的意義について. 乳癌の臨床 1997; 12; 4: 667~672.
- 16) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一

- 郎, 松岡由起夫・ほか. 乳癌における Pyrimidine Nucleoside Phosphorylase (PyNPase) 活性と臨床病理学的因子および予後との関連性について. 癌と化学療法 1998 ; 25 ; 1 : 59~66.
- 17) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一郎, 松岡由起夫. Flow Cytometry による DNA 量分析と乳癌の予後因子の検討. 乳癌の臨床 1992 ; 7 ; 2 : 262~267.
- 18) Elston, C.W., Ellis, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer ; The value of histological grade in breast cancer. Histopathology 1991 ; 19 : 403~410.
- 19) Cajulis, R.S., Gleun Hessel, R., Frias-Hidvegi, D., Yu, G.H. Cytologic Grading of Fine Needle Aspirates of Breast Carcinoma by Private Practice Pathologists. Acta Cytology 1997 ; 41 ; 2 : 313~319.
- 20) 邑山洋一. 乳癌のホルモン依存症とアポトーシス. 乳癌の臨床 1996 ; 11 ; 3 : 389~396.
- 21) Kawano, K., Miyayama, H., Nishimura, R., Nagao, K. Comparative studies on cytological findings between early recurrent cases with negative nodes and recurrence-free cases with positive nodes in breast cancer. The European Journal of Cancer ; abstract 1998 ; 34 ; 5 : 112.
-