

201309006B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る
多施設共同臨床研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る
多施設共同臨床研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同臨床研究……………	1
木下 貴之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	10
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	17

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総合研究報告書

早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同臨床研究

研究代表者 木下 貴之

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 科長

研究要旨

近年、国の健康フロンティア戦略の推進により、乳癌検診受診率は向上し、それにともない乳癌発見率も徐々に上昇している。現在では女性のがんの第一位となっている。現行の乳がん治療は、腫瘍の大きさ、個数、腫瘍の乳管内進展の有無等により乳房を全摘する「乳房切除術」と、腫瘍のみを摘出する「乳房部分切除術」が行われている。しかしながら、女性の象徴である乳房に傷をつけることは患者への身体的および精神的負担となり、たとえ治療が完了しても、多くの後遺症を残す。

本研究では、本邦で肝悪性腫瘍に対して保険収載されているラジオ波熱焼灼療法（RFA）が、早期乳癌に対する非切除治療として安全かつ有効に行えるかどうかを多施設共同研究にて評価する。

研究分担者

山本 尚人	千葉県がんセンター 乳腺外科 部長
藤澤 知巳	群馬県立がんセンター 乳腺科 部長
増田 慎三	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 外科・ 乳腺外科 外科医長、 乳腺外科科長
津田 均	防衛医科大学校 病態病理学講座 教授
和田 徳昭	独立行政法人 国立がん研究 センター東病院 乳腺外科 科長
土井原 博義	岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 教授
高橋 将人	独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター 乳腺外科 総括診療部長
大谷 彰一郎	広島市立広島市民病院 乳腺外科 乳腺外科 部長
高橋 三奈	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科医師

吉田 正行	独立行政法人 国立がん研究 センター中央病院 病理・臨床検査科 医員
-------	--

A. 研究目的

近年の乳癌検診受診率の向上にともなう検診早期発見乳癌患者の増加と、それに対応した局所治療の低侵襲化および簡便化は、乳癌治療の大きな課題である。このような背景で「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性および有効性の評価」に関する多施設共同研究は、平成20年3月31日臨床的な使用確認試験として実施が認められ、同4月より第3項先進医療（以下高度医療）として臨床試験を遂行することが認められた。

平成19年度～平成21年度 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性および有効性の評価」に関する多施設共同研究では、ラジオ波熱焼灼療法（以下RFA）の標準的手技

および病理判定法の確立とともに、早期乳癌局所治療におけるその安全性と有効性および適応症例の確立という成果を得た。このPhase I 試験研究の結果をもとに引き続き高度医療として、早期乳癌に対してイメージガイド下RFA(非切除)にて、有効性と安全性を評価するPhase II 試験を多施設共同研究として開始している。乳癌低侵襲局所療法としてのRFAの、中期的有効性と安全性および本治療の特徴である整容性評価を実施し、その手技を標準化していくことを目的としている。

B. 研究方法

本研究は、初年次にRFA手技の安全性および有効性を確認したPhase I 試験の結果をもとに、「非切除術」としてのRFAの安全性および有効性を検証するための、Phase II を行うこととする。また、Phase II では、RFAが現行の外科的切除法と比べて最も優位とされる「整容性」についても、検証を行う。

方法は、Phase I の結果に基づき、術前針生検にて確定診断がなされた早期乳癌(TMN分類上のT1)患者に対して、説明同意文書にて同意を取得後、全身麻酔下に手術室でRFAを行う。イメージ(US)ガイド下に体表面から乳房内病変に対してラジオ波電極針を穿刺し、病変にラジオ波による焼灼を行う。腫瘍縁から1cmマージンを目標として、ニードルポジションを設定する。焼灼中は、超音波画像にてマイクロバブル(焼灼変性部位)の範囲を確認し、クールチップシステムにて焼灼温度もモニタリングし、十分かつ安全な焼灼効果エリアを確保することとする。この際、手技中の合併症に有無を記録する。完全な焼灼確認後、乳房温存療法と同様に術後乳房照射(50/60Gy)を実施し術後補助内分泌療法を開始する。RFA後、3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月後に、超音波検査(US)やCT、MRIによる画像診断評価、およびマンモトーム生検、または針生検を実施し病理診断評価を實

施し、RFAの安全性および有効性を検証する。なお、採取された検体は、H&E染色と特殊染色法(NADH染色)を用いた病理診断によるRFA効果判定にて、腫瘍のviabilityを判定することとする。

全施設にて、本研究のIRBを申請し許可を受けるとともに、患者へのインフォームド・コンセントも必須条件とした。

(倫理面への配慮)

被験者の安全性確保については、対象選択条件、研究治療の中止、変更基準を厳密に設定しており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP等の国際的倫理原則に従い、IRBの承認を義務化し、インフォームド・コンセントの実施および個人情報保護法の遵守を徹底する。

C. 研究結果

2013年4月30日までに58症例の登録があった。

施設別の登録症例数を表1に示した。

表1.

施設	登録症例数
国立がん研究センター中央病院	19
群馬県立がんセンター	14
千葉県がんセンター	10
国立がん研究センター東病院	6
四国がんセンター	5
岡山大学病院	—
北海道がんセンター	4
大阪医療センター	—

表2.

組織型	症例数
非浸潤性乳管癌	7
浸潤性乳管癌	13
乳頭腺管癌	14
充実腺管癌	4
硬癌	17
浸潤性小葉癌	2
管状癌	1

患者の平均年齢は 58.4 歳で、腫瘍の平均触診径は 5.8mm で、検診発見の非触知症例が 23 例であった。

針生検による組織型は、表 2 に示した。治療前の画像診断別で平均腫瘍径は、MMG; 4.2mm、US; 8.1mm、MRI; 9.1mm であった。

RFA は全例で全身麻酔下を実施され、平均 RFA 施行時間は、7.1 分 (3-14 分) であった。

術中合併症として皮膚熱傷が 2 例 (3.5%) に報告されたが、CTCAE v4 grade1 でいずれも保存的に軽快している。平均観察期間は 21.3 ヶ月 (3-40.8 ヶ月) で、局所再発や遠隔再発は認めていない。

3 ヶ月目の画像診断にてがんの遺残が疑われた症例が 3 例、12 ヶ月目では 1 例であった。3 ヶ月目の針生検は、55 例に施行され 7 例 (13%) にがんの遺残が疑われたため、プロトコールに従って切除が行われた。切除 7 例中の 5 例 (全体の 9.1%) にがんの遺残が確認された (浸潤癌 2 例、非浸潤癌 3 例)。12 ヶ月目の針生検が行われた 40 例では 1 例もがんの遺残や再発は確認されていない。

規定の治療または検査の拒否が 4 例、経過観察不能 1 例、組織抵抗値が高く治療の中止が 1 例であった。

最終整容性評価は、経過観察を拒否した 1 例を除く 57 例中、excellent が 47 例、good が 8 例、fair が 2 例であった。

針生検から得られる RFA 治療後の組織像の変化についても検討を行った。

RFA 後の乳癌組織においては、3 ヶ月後に凝固壊死や肉下組織が残存し (図 1)、凝固壊死像は 1 年経過しても、残存する症例が確認された。ただし、1 年後の組織像では繊維性癒痕および肉芽組織に置換され、液化または空洞化が目立つようになる (図 2)。

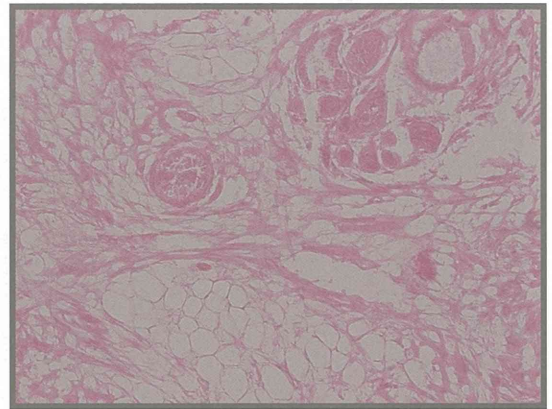


図 1 a. RFA 後典型的組織像 H&E 染色 (3 ヶ月後) : 小葉および脂肪組織の凝固壊死



図 1b. 同 NADH 染色像 : non viable

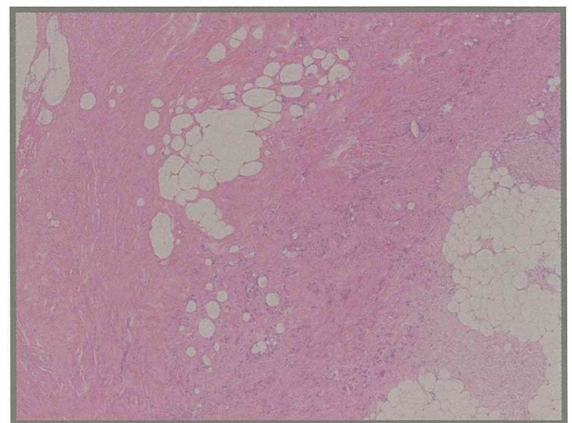


図 2a. RFA 後典型的組織像 H&E 染色 (12 ヶ月後) : 繊維性癒痕および肉芽組織に置換

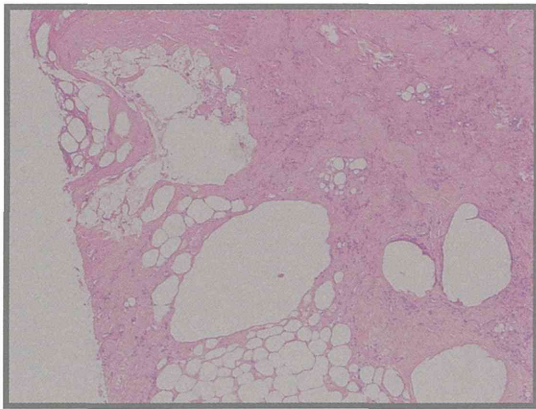


図 2b. RFA 後典型的組織像 H&E 染色 (12 ヶ月後)：液化または空洞化

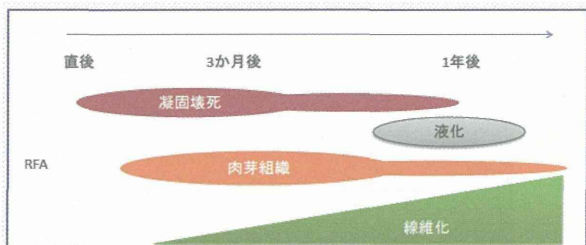


図 3. RFA 後、組織の経時的変化

RFA 後、組織の経時的変化を図 3 にまとめた。組織の viability は NADH 染色と対比することにより、H&E 染色のみでも可能であったが、多施設共同研究を実施するにあたっては、NADH や ssDNA 染色を併用することが好ましい。

D. 考察

術後の断端評価と不完全焼灼の検出を目的とした経過観察の画像診断および針生検の意義に関して、検討した。症例数を積んでも、少なくとも 1 年目までは、画像診断にて明らかに遺残あるいは再発を疑わせる症例は認めなかった。3 ヶ月目の針生検では、55 例中 5 例 (9.1%) にがんの遺残が確認された。1 例は、広範囲の EIC (乳管内病変) が確認され、4 例は、腫瘍の一部に不完全焼灼が確認された。全施設で NADH 染色が実施されておらず、中央病理判定のよる再評価が必要である

と考える。

RFA 後 1 年を経過した症例では、高い整容性が確認され、乳房温存手術と比較して患者のより高い満足度を寄与することが期待される。RFA に針生検を加え、治療の不完全性を補足することで、より安全性、整容性の高い治療法が確立されるものと考ええる。

RFA 後の組織像の経時的変化も明らかになり、多施設共同研究を実施するにあたっては、NADH や ssDNA 染色を併用することが望ましいと考えられた。

今後は、登録症例の経過観察や QOL データを蓄積し、乳がん RFA 療法の中期的問題点を明らかにし、次期臨床試験のために役立てたい。

E. 結論

早期乳がん ($T \leq 1\text{cm}$) に対する RFA 単独療法は、Phase I 試験の結果と同様に 10% 程度の不完全焼灼症例の可能性がある。施術後の針生検や画像診断を実施することで、不完全焼灼例を標準治療に切り替えることにより、患者の不利益は回避することが可能である。結果として、RFA が乳房温存療法と比較して同等の局所制御とより整容性の高い治療法となる可能性が示唆された。

今後は、乳房温存療法を比較する臨床試験を計画し、治療の標準化を目指す必要がある。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura K, Kinoshita T, et al. ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. J Nucl Med. in press.
2. Ono M, Kinoshita T, et al. Prognostic impact of Ki-67 labeling indices with

- 3 different cutoff values, histological grade, and nuclear grade in hormone-receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancers. *Breast Cancer*. in press.
3. Nagao T, Kinoshita T, et al. Locoregional recurrence risk factors and the impact of postmastectomy radiotherapy on patients with tumors 5 cm or larger. *Breast Cancer*. in press.
 4. Hojo T, Kinoshita T, et al. Use of the neo-adjuvant exemestane in postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy. *Breast*. 2013, 22(3):263-267.
 5. Asaga S, Kinoshita T, et al. Prognostic Factors for Triple-Negative Breast Cancer Patients Receiving Preoperative Systemic Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2013, 13(1):40-46.
 6. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Sci*. 2013, 104(9):1252-1261.
 7. Jimbo K, Kinoshita T, et al. Sentinel and nonsentinel lymph node assessment using a combination of one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination. *The Breast*. 2013, 22:1194-1199.
 8. Osako T, Kinoshita T, et al. Molecular detection of lymph node metastasis in breast cancer patients treated with preoperative systemic chemotherapy: a prospective multicentre trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Br J Cancer*. 2013, 109(6):1693-1698.
 9. Sugie T, Kinoshita T, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013, 20(7):2213-2218.
 10. Shien T, Kinoshita T, et al. p53 expression in pretreatment specimen predicts response to neoadjuvant chemotherapy including anthracycline and taxane in patients with primary breast cancer. *Acta Med Okayama*. 2013, 67(3):165-170.
 11. Iwata H, Kinoshita T, et al. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. *Cancer*. 2013, 119(4):704-713.
 12. Nagao T, Kinoshita T, et al. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2013, 18(1):54-61.
 13. Kawano A, Kinoshita T, et al. Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2013, 20:145-151.
 14. Tanabe Y, Kinoshita T, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013, 18(1):132-138. Nagao T, Kinoshita T, et al. Primary Leiomyosarcoma of the Breast. *Breast J*. 2012, 18(1):81-82.
 15. Asaga S, Kinoshita T. A case of multidisciplinary treatment for a massive locoregional recurrence of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012, 42(9):865.
 16. Shien T, Kinoshita T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour

- Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol.* 2012, 42(10):970-973.
17. Tamaki Y, Kinoshita T, et al. Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicenter study in Japan. *Cancer.* 2012, 118(14):3477-3483.
 18. Nagao T, Kinoshita T, et al. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *The Breast.* 2012, 21(3):289-295.
 19. Nagao T, Kinoshita T, et al. Sentinel lymph node biopsy using indigo carmine blue dye and the validity of '10% rule' and '4 nodes rule'. *The Breast.* 2012, 21(4):455-458.
 20. Ono M, Kinoshita T, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012, 132(3):793-805.
 21. Tateishi U, Kinoshita T, et al. Comparative Study on the Value of Dual Tracer PET/CT to Evaluate Breast Cancer. *Cancer Science.* 2012, 103(9):1701-1707.
 22. Tateishi U, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging-prospective assessment. *Radiology.* 2012, 263(1):53-63.
 23. Hirokawa T, Kinoshita T, et al. A Clinical Trial of Curative Surgery under Local Anesthesia for Early Breast Cancer. *Breast J.* 2012, 18:195-197.
 24. Kikuyama M, Kinoshita T, et al. Development of a novel approach, the epigenome-based outlier approach, to identify tumor-suppressor genes silenced by aberrant DNA methylation. *Cancer Letters.* 2012, 322(2):204-212.
 25. Yoshida M, Kinoshita T, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 16q suggests malignancy in core needle biopsy specimens of intraductal papillary breast lesions. *Virchows Arch.* 2012, 460(5):497-504.
 26. Masuda N, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13(4):345-352.
 27. 木下 貴之. 術前ホルモン療法の現状と課題. *癌と化学療法.* 2012, 39(13):2479-2482.
 28. 垂野 香苗, 木下 貴之. 非浸潤性小葉癌(LCIS)の治療方針. *日本臨牀.* 2012, 70:397-400.
 29. 神保 健二郎, 木下 貴之. 乳癌の疫学. *臨床外科.* 2012, 67(11):66-71.
 30. 木下 貴之. 乳癌診療における術前薬物療法と外科治療の現状. *日本医事新報.* 2012, 4605:78-83.
 31. 木下 貴之. 術前化学療法施行例の外科治療—乳房温存療法, センチネルリンパ節生検の実際. *医学のあゆみ 乳癌診療 Update—最新診療コンセンサス* 2012. 2012, 242(1):79-85.
 32. 木下 貴之. 早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 切らないので痕跡が目立たない低侵襲治療—適応を間違えれば再発の危険性も. *ライフライン 21 がんの先進医療.* 2012, 5:19-23.
 33. 木下 貴之. 詳細な病理診断にて発見されるセンチネルリンパ節の微小な潜在的転移の予後に対する影響は, 大きな

- ものにはならない. *Critical Eyes on Clinical Oncology*. 2012, 41:4-5.
34. 久保 昌子, 木下 貴之, 他. 乳癌薬物治療に伴う妊孕性への影響に関する情報提供の実態調査. *癌と化学療法*. 2012, 39(3):399-403.
 35. Onoe S, Kinoshita T, et al. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. *The Breast*. 2011, 20:515-8.
 36. Tamura N, Kinoshita T. A Case of Metaplastic Carcinoma of the Breast. *Jpn J Clin Onco*. 2011, 41(8):1045.
 37. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Prognostic significance of mitotic figures in metastatic mammary ductal carcinoma to the lymph nodes. *Hum Pathol*. 2011, 42:1823-32.
 38. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Modified primary tumour/vessel tumour/nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer*. 2011, 105:698-708.
 39. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Important histologic outcome predictors for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2011, 35(10):1484-97.
 40. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2011, 35(3):325-36.
 41. Kinoshita T. Preoperative therapy: recent findings. *Breast Cancer*. 2011, 18:80-4.
 42. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinomas of the breast treated with neoadjuvant therapy. *Hum Pathol*. 2011, 42:998-1006.
 43. Tamura K, Kinoshita T, et al. FcyR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology*. 2011, 22:1302-7.
 44. Yoshida M, Kinoshita T, et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2011, 41(2):180-9.
 45. Tsuda H, Kinoshita T, et al. A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer. *Breast Cancer*. 2011, 18:24-32.
 46. Seki K, Kinoshita T, et al. Histopathological effect of radiofrequency ablation therapy for primary breast cancer, with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and a comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer*. 2011, 18:18-23.
 47. Kinoshita T, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2011, 18:10-17.
 48. 木下 貴之. 乳癌に対する熱凝固療法の適応と限界—RFAを中心に— *Surgery Frontier*. 2011, 18(3):19-26.
2. 学会発表
 1. Kinoshita T, et al. A multi-center prospective study of image-guided radiofrequency ablation for small breast carcinomas. The 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. San Antonio, USA. December, 2013.
 2. Kinoshita T. 日中韓合同 OSNA®ミーティング. ミーティング参加. Seoul, Korea. October, 2013.
 3. Kinoshita T. Our studies and current topics of sentinel lymph node navigation surgery (SNNS) and OSNA application in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. 3rd Sysmex Symposium of Molecular Pathology.

- Invited Lecture. Bilbao, Spain. September, 2013.
4. Kinoshita T. Breast surgery. International Surgical Week 2013. Moderator. Helsinki, Finland. August, 2013.
 5. Kinoshita T., et al. Efficacy of scalp cooling to prevent hair loss in breast cancer patients receiving chemotherapy. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Poster presentation. St.Gallen, Switzerland. March, 2013.
 6. 木下 貴之. 乳癌外科的治療の最新トピックスの紹介. Tokyo Breast Cancer Workshop2013. 特別発言. 東京. 2013年11月.
 7. 木下 貴之. 乳がんの腋窩リンパ節郭清. 第9回東北乳癌化学療法セミナー. 招聘講演. 秋田. 2013年7月.
 8. 木下 貴之, 他. 術前化学療法後乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検の成績と問題点. 第21回日本乳癌学会学術総会. 治療プレナリーセッション6. 浜松. 2013年6月.
 9. 木下 貴之. 先進医療で実施する乳癌ラジオ波焼灼療法. 第21回日本乳癌学会学術総会. ランチョンセミナー5. 浜松. 2013年6月.
 10. 木下 貴之. 腋窩郭清判断標準化と課題—OSNA法研究会の取り組み—. 第21回日本乳癌学会学術総会. イブニングセミナー8. 浜松. 2013年6月.
 11. 神谷 有希子, 木下 貴之, 他. ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) 後非切除例の病理学的治療効果判定の有用性と問題点. 第21回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013年6月.
 12. 木下 貴之. 新規先進医療制度下に実施する早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. ビデオフォーラム (66) 「乳腺 鏡視下・低侵襲手術」. 第113回日本外科学会学術集会. 福岡. 2013年4月.
木下 貴之. 新規先進医療制度と乳癌局所療法治療としてのラジオ波熱焼灼療法(RNA). 第65回京滋乳癌研究会. 招聘講演. 京都. 2013年3月.
 13. Kinoshita T., et al. Studies of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients. ESSO (32nd Congress of the European Society of surgical Oncology). Oral Presentation. Valencia, Spain. September, 2012.
 14. Kinoshita T., et al. A multicenter prospective study of image-guided radiofrequency ablation for small breast carcinomas. ASCO Annual 2012 Meeting. Poster Session. Chicago, Illinois. June, 2012.
 15. Kinoshita T. Perioperative endocrine therapy for premenopausal breast cancer. WJOG 4th International Symposium on Clinical Trials. Plenary Session. Fukuoka, Japan. April, 2012.
 16. Kinoshita T., et al. Image-guided Radiofrequency Ablation in Patients with Primary Breast Carcinoma: A Multicentre Study of 40 Patients. EBCC8 (European Breast Cancer Conference). Poster Session. Vienna, Austria. March, 2012.
 17. 木下 貴之, 他. 科学療法実施中乳がん患者に対する脱毛予防のための頭皮冷却法に関する研究. 第50回日本癌治療学会学術集会. 一般演題 (示説). 横浜. 2012年10月.
 18. 木下 貴之, 他. 長期成績からみた乳がんセンチネルリンパ節生検および腋窩リンパ節郭清の臨床的意義. 第20回日本乳癌学会学術総会. 口演. 熊本. 2012年6月.
 19. 木下 貴之, 他. 早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. 第112回日本外科学会定期学術集会. ワークショップ. 千葉. 2012年4月.
 20. Kinoshita T. Study of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. ASCO 2011 Breast Cancer Symposium. Poster Session. San

Francisco, California. September, 2011.

21. Kinoshita T. et al. Neoadjuvant anastrozole or tamoxifen for premenopausal breast cancer: Ki67 expression data from the STAGE study. 2011 ASCO Annual Meeting. Clinical Symposium Oral Presentation. Chicago, Illinois. June, 2011.
22. Kinoshita T. A multicenter study of image-guided radiofrequency ablation of small breast carcinomas in Japan. Gyeonggi-Incheon Breast Cancer Society (GIBCS) 2th Biennial International Symposium. Session. Hong Cheon, Korea. June, 2011.
23. 木下 貴之, 他. 長期成績からみた乳がんセンチネルリンパ節生検の諸問題と今後の展開. 第19回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 仙台市, 2011年9月
24. 木下 貴之. 高度医療制度下に実施されている早期乳がんに対するRFAの現状と今後. 第19回日本乳癌学会学術総会, サテライトシンポジウム, 仙台市, 2011年9月
25. 木下 貴之, 他. RVS (Real-time Virtual Sonography) を応用した乳がん低侵襲局所療法の開発. 第111回日本外科学会定期学術集会, サージカルフォーラム, 紙上開催, 2011年5月

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

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
木下 貴之.	乳癌のサブタイプ分類と薬物療法	木下 貴之, 戸井 雅和	オンコロジー クリニカルガイド 乳癌薬物療法	南山堂	東京	2013	15-24
木下 貴之.	オンコロジー クリニカルガイド 乳癌薬物療法	木下 貴之, 戸井 雅和	オンコロジー クリニカルガイド 乳癌薬物療法	南山堂	東京	2013	編集
木下 貴之.	がん登録と診療の質の評価	福田 護, 池田 正, 佐伯 俊昭, 鹿間 直人	これからの乳癌診療 2013-2014	金原出版株式会社	東京	2013	125-133
木下 貴之.	乳癌	泉 孝英	今日の診療のために ガイドライン外来診療 2013	日経メディカル 開発	東京	2013	584-586
木下 貴之.	術前化学療法施行例の外科治療-乳房温存療法, センチネルリンパ節生検の実際-	戸井 雅和	別冊 医学のあゆみ 乳癌診療 Update-最新診療コンセンサス 2012	医歯薬出版株式会社	東京	2013	79-85
木下 貴之.	乳がん 治療 検査 療養	木下 貴之, 藤原 康弘	乳がん 治療 検査 療養	小学館	東京	2013	監修
木下 貴之.	Ⅲ. 治療 1. 薬物治療 e) 抗 RANKL 中和抗体とビスフォスフォネートの比較	米田 俊之	がん骨転移のバイオロジーとマネジメント	株式会社 医薬ジャーナル社	東京	2012	207-210
木下 貴之.	センチネルリンパ節の同定法と生検手技 色素法・アイソトープ法①	丹黒 章	センチネルリンパ節生検手技・エビデンス・ピットフォール	株式会社 日本医事新報社	東京	2012	68-77
木下 貴之.	鏡視下手術	日本乳癌学会	乳腺腫瘍学	金原出版株式会社	東京	2012	170-172

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamura K, Kinoshita T, et al.	64Cu-DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Patients with HER2-Positive Breast Cancer.	J Nucl Med			in press
Ono M, Kinoshita T, et al.	Prognostic impact of Ki-67 labeling indices with 3 different cutoff values, histological grade, and nuclear grade in hormone-receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancers.	Breast Cancer			in press
Nagao T, Kinoshita T, et al.	Locoregional recurrence risk factors and the impact of postmastectomy radiotherapy on patients with tumors 5 cm or larger.	Breast Cancer			in press
Hojo T, Kinoshita T, et al.	Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy.	Breast	22(3)	263-267	2013
Asaga S, Kinoshita T, et al.	Prognostic Factors for Triple-Negative Breast Cancer Patients Receiving Preoperative Systemic Chemotherapy.	Clin Breast Cancer	13(1)	40-46	2013
Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast.	Cancer Sci	104(9)	1252-1261	2013
Jimbo K, Kinoshita T, et al.	Sentinel and nonsentinel lymph node assessment using a combination of one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination.	The Breast	22	1194-1199	2013

Osako T, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Molecular detection of lymph node metastasis in breast cancer patients treated with preoperative systemic chemotherapy: a prospective multicentre trial using the one-step nucleic acid amplification assay.	Br J Cancer	109(6)	1693-1698	2013
Sugie T, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer.	Ann Surg Oncol	20(7)	2213-2218	2013
Shien T, <u>Kinoshita T, et al.</u>	p53 expression in pretreatment specimen predicts response to neoadjuvant chemotherapy including anthracycline and taxane in patients with primary breast cancer.	Acta Med Okayama	67(3)	165-170	2013
Iwata H, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer.	Cancer	119(4)	704-713	2013
Nagao T, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy.	Int J Clin Oncol	18(1)	54-61	2013
Kawano A, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer.	Breast Cancer	20	145-151	2013
Tanabe Y, <u>Kinoshita T, et al.</u>	Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer.	Int J Clin Oncol	18(1)	132-138	2013

Nagao T, Kinoshita T, et al.	Primary Leiomyosarcoma of the Breast.	Breast J	18(1)	81-82	2012
Asaga S, Kinoshita T.	A case of multidisciplinary treatment for a massive locoregional recurrence of breast cancer.	Jpn J Clin Oncol	42(9)	865	2012
Shien T, Kinoshita T, et al.	A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017.	Jpn J Clin Oncol	42(10)	970-973	2012
Tamaki Y, Kinoshita T, et al.	Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicenter study in Japan.	Cancer	118(14)	3477-3483	2012
Nagao T, Kinoshita T, et al.	The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics.	The Breast	21(3)	289-295	2012
Nagao T, Kinoshita T, et al.	Sentinel lymph node biopsy using indigo carmine blue dye and the validity of '10% rule' and '4 nodes rule'.	The Breast	21(4)	455-458	2012
Ono M, Kinoshita T, et al.	Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer.	Breast Cancer Res Treat	132(3)	793-805	2012

Tateishi U, Kinoshita T, et al.	Comparative Study on the Value of Dual Tracer PET/CT to Evaluate Breast Cancer.	Cancer Science	103(9)	1701-1707	2012
Tateishi U, Kinoshita T, et al.	Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging—prospective assessment.	Radiology	263(1)	53-63	2012
Hirokawa T, Kinoshita T, et al.	A Clinical Trial of Curative Surgery under Local Anesthesia for Early Breast Cancer.	Breast J	18	195-197	2012
Kikuyama M, Kinoshita T, et al.	Development of a novel approach, the epigenome-based outlier approach, to identify tumor-suppressor genes silenced by aberrant DNA methylation.	Cancer Letters	322(2)	204-212	2012
Yoshida M, Kinoshita T, et al.	Loss of heterozygosity on chromosome 16q suggests malignancy in core needle biopsy specimens of intraductal papillary breast lesions.	Virchows Arch	460(5)	497-504	2012
Masuda N, Kinoshita T, et al.	Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial.	Lancet Oncol	13(4)	345-352	2012
木下 貴之.	術前ホルモン療法の現状と課題	癌と化学療法	39(13)	2479-2482	2012
垂野 香苗, 木下 貴之.	非浸潤性小葉癌 (LCIS) の治療方針	日本臨牀	70	397-400	2012
神保 健二郎, 木下 貴之.	乳癌の疫学	臨床外科	67(11)	66-71	2012
木下 貴之.	乳癌診療における術前薬物療法と外科治療の現状	日本医事新報	4605	78-83	2012

木下 貴之.	術前化学療法施行例の 外科治療—乳房温存療 法, センチネルリンパ節 生検の実際	医学のあゆみ 乳癌診療 Update—最新診 療コンセンサス 2012	242(1)	79-85	2012
木下 貴之.	早期乳がんに対するラ ジオ波焼灼療法 切ら ないので痕跡が目立た ない低侵襲治療—適 応を間違えれば再発の 危険性も	ライフライン 21 がんの先進医療	5	19-22	2012
木下 貴之.	詳細な病理診断にて発 見されるセンチネルリ ンパ節の微小な潜在的 転移の予後に対する影 響は, 大きなものにはな らない	Critical Eyes on Clinical Oncology	41	4-5	2012
久保 昌子, 木下 貴之, 他	乳癌薬物治療に伴う妊 孕性への影響に関する 情報提供の実態調査	癌と化学療法	39(3)	399-403	2012
Onoe S, Kinoshita T, et al.	Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease.	The Breast	20	515-518	2011
Tamura N, Kinoshita T.	A Case of Metaplastic Carcinoma of the Breast.	Jpn J Clin Oncol	41(8)	1045	2011
Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Prognostic significance of mitotic figures in metastatic mammary ductal carcinoma to the lymph nodes.	Hum Pathol	42	1823-1832	2011
Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Modified primary tumour/vessel tumour/nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast.	British Journal of Cancer	105	698-708	2011
Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Important histologic outcome predictors for patients with invasive ductal carcinoma of the breast.	Am J Surg Pathol	35(10)	1484-1497	2011
Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinoma of the breast.	Am J Surg Pathol	35(3)	325-336	2011
Kinoshita T.	Preoperative therapy: recent findings.	Breast Cancer	18	80-84	2011

Hasebe T, Kinoshita T, et al.	Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinomas of the breast treated with neoadjuvant therapy.	Hum Pathol	42	998-1006	2011
Tamura K, Kinoshita T, et al.	FcyR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer.	Annals of Oncology	22	1302-1307	2011
Yoshida M, Kinoshita T, et al.	Prognostic factors in young japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis.	Jpn J Clin Oncol	41(2)	180-189	2011
Tsuda H, Kinoshita T, et al.	A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer.	Breast Cancer	18	24-32	2011
Seki K, Kinoshita T, et al.	Histopathological effect of radiofrequency ablation therapy for primary breast cancer, with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and a comparison with enzyme histochemistry.	Breast Cancer	18	18-23	2011
Kinoshita T, et al.	Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas.	Breast Cancer	18	10-17	2011
木下 貴之.	乳癌に対する熱凝固療 法の適応と限界－RFA を中心に－	Surgery Frontier	18(3)	19-26	2011



Original article

Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy

Takashi Hojo^{a,*}, Takayuki Kinoshita^a, Shigeru Imoto^b, Chikako Shimizu^c, Hirotsugu Isaka^b, Hiroki Ito^b, Kentaro Imi^b, Noriaki Wada^d, Masashi Ando^c, Yasuhiro Fujiwara^c

^a Department of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital, 1-1, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

^b Department of Breast Surgery, Kyorin University, Tokyo, Japan

^c Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

^d Department of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 June 2012

Received in revised form

5 February 2013

Accepted 3 March 2013

Keywords:

Neo-adjuvant endocrine therapy
Optimal treatment duration time
Breast cancer

ABSTRACT

Purpose: The optimal treatment duration time and the causal relationship between neoadjuvant endocrine therapy and clinical response are not clear. Therefore, we conducted the present study to investigate the potential benefits of neoadjuvant exemestane therapy with the goal of identifying the optimal treatment duration.

Methods: This study was conducted at three hospitals, as a multicenter, randomized phase II trial (UMIN000005668) of pre-operative exemestane treatment in post-menopausal women with untreated primary breast cancer. Fifty-one post-menopausal women with ER-positive and/or PgR-positive invasive breast cancer were randomly assigned to exemestane for 4 months or 6 months. Clinical response, pathological response, and decisions regarding breast-conserving surgery were the main outcome measures.

Results: Of the 52 patients that enrolled, 51 patients underwent surgery. Of those, 26 and 25 patients had been treated with exemestane for 4 and 6 months, respectively. Treatments were performed at 3 hospitals in Japan between April 2008 and August 2010. The response rates as assessed by clinical examination were 42.3% and 48.0% for 4 and 6 months of treatment, respectively. Pathological responses (minimal response or better) were observed in 19.2% and 32.0% of patients, and breast-conserving surgery was performed on 50.0% and 48.0% of patients from the 4 and 6 month treatment groups, respectively.

Conclusion: The results of this study demonstrate that responses were equal to 4 or 6 months of exemestane treatment. Therefore, we propose that the rates of breast-conserving surgery could be maximized by 4 months of treatment. Furthermore, in addition to using exemestane as a preoperative treatment in post-menopausal women with ER-positive breast cancer, we envision administering the drug over the long term under careful clinical supervision.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Since the 1990s, primary endocrine therapy has been considered the gold standard in the adjuvant and metastatic treatment settings for estrogen (ER) and/or progesterone (PR) receptor-positive breast cancer. The NSABP B-18 clinical trial¹ in 1988 demonstrated that neoadjuvant chemotherapy yielded the same survival rate as

adjuvant chemotherapy, with an improved rate of breast-conserving surgery, indicating that neoadjuvant therapy could have important clinical ramifications. With that in mind, neo-adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer was also assessed, and was shown to be effective in a number of clinical trials (Table 1). Recently, clinical interest has shifted from tamoxifen to third-generation aromatase inhibitors. A few trials^{2–8} have indicated that anastrozole led to improved response rates as compared to tamoxifen, but the results were not statistically significant. The PROACT trial reported that anastrozole treatment allowed for breast-conserving surgery in significantly

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3542 2511; fax: +81 3 3542 3815.
E-mail address: tahojo@ncc.go.jp (T. Hojo).