

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焼灼療法の安全性および
有効性の評価に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木下 貴之

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価に関する研究 1
木下 貴之
(資料) 「早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価」臨床試験
プロトコールと同意書

II. 分担研究報告

1. 早期乳癌へのラジオ波熱凝固療法の手技および効果・安全性の確立 20
青儀 健二郎
2. 原発性乳癌に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究 22
山本 尚人
3. 乳癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法の検討 25
藤澤 知巳
4. ラジオ波焼灼療法の適応症例選択に関する研究 28
増田 慎三
5. 早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価 32
津田 均
6. 早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価 34
岩本 恵理子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 37

IV. 研究成果の刊行物・別刷 42

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）
総括研究報告書

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の安全性および有効性の評価

主任研究者 木下 貴之
国立がんセンター中央病院 第一領域外来部乳腺科医長
16A病棟医長

研究要旨

健康フロンティア戦略の浸透により乳癌検診受診率も上昇し、早期乳がんの発見も増加してきた。一方、これらの症例に対しても外科的切除が行なわれているのが現状である。そこで、外科的切除術となりうるラジオ波焼灼療法（RFA）の安全性および有効性を評価し、早期発見乳癌への低侵襲治療の一選択肢としての可能性を多施設共同にて検証することを目的とする。

分担研究者

| | |
|--------|--|
| 青儀 健二郎 | 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター外科 ICU 病棟医長 |
| 山本 尚人 | 千葉県立がんセンター 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 外科医員 |
| 津田 均 | 防衛医科大学校病院 病態病理学講座 准教授 |
| 岩本恵理子 | 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 医員 |

A. 研究目的

近年、国の健康フロンティア戦略の推進により、乳がん検診受診率は向上している。また、マンモグラフィや超音波検査など画像断技術の進歩も伴い、乳がんの発見率も徐々に上昇し、患者数は増加の一途をたどっている。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」と腫瘍と周囲の組織を摘出する「乳房温存術」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身体的および精神的負担が想像以上に患者へのしかり、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焼灼療法（以後RFA）が、乳がんにおいて、安全かつ有効に行えるかどうかを評価する。同治療は、電極針を病変部に穿刺し、ラジオ波電流を通電することによって腫瘍部位を焼灼する。乳房への傷は最小限の穿刺部位にとどめることができる。本研究の乳がんへの RFA に有効性が認められれば現行の治療法にともなう「患者の苦痛」を取り除くことが可能となり、大幅なQOL改善が期待できる。手術手技としても「乳房温存術」に「非切除」という新たな選択肢を、もたらしうる。中長期的には、安全性、有効性の評価およびその評価法の確立に加え、術式の標準化を図るべく、RFA の適応基準の明確化が必要不可欠である。本研究では、その適応基準の構築にも積極的に取り組み、非切除乳房温存術の発展に寄与していく。非切除乳房温存術の発展は、わが国での乳がんにおける「早期発見、早期治療」の流れを加速させ、さらなる乳がんの検診率上昇にも貢献できるものと期待する。本研究は、本邦における乳がんの診断および治療、そして患者のQOL という広範な領域において、重要な意義をもちうるものとする。

乳がんへのRFAは、海外ではIzzoら、Jeffery

ら、BurakらがRFA後の熱焼灼部位を摘出し、ラジオ波が乳がん に及ぼす効果とその安全性を報告した。その後、Hayashiら、Fornageら、Elliottらが、大きさが2センチ以下の限局型の乳がん に対し、RFAを単独で施行し、RFAが乳がん手術の低侵襲治療として確立される可能性を示唆した。なお、本邦では、Noguchiら、Earashiら、Ouraらが乳がんに対するRFAを報告し、現在も単施設で研究を行っている。しかしながら、国内外に統計学上有効となる症例数および病理判定の確立にはいまだ至っておらず、適応も定まっていない。当研究ではまず、乳がんへのRFAの安全性を確認し、本邦にて保険収載されている肝がんの同手技と同等の有効性があることを検証するとともに乳がんへのRFAの評価方法を確立する。また、発展的に新たな指針として、術後の整容性評価の構築に取り組み、女性の乳房切除に伴う精神的苦痛の解放・QOL向上にも寄与していく。

B. 研究方法

本研究は、初年次にまず乳腺組織におけるRFAの焼灼効果を確認し、RFA手技の安全性および有効性を検証するためにPhase Iを行うこととする。症例数は、30例にプロトコル逸脱20%を見込んだ37例と設定する。乳房切除術の適応症例に対してRFAを施行後、乳房を切除して、その安全性および有効性を検証する。RFAの安全性および有効性の確認後、「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に、Phase IIを行うこととする。また、Phase IIではRFAが現行の治療法と比べて最も著効とされる「整容性」についても、検証を行う。症例数は30例にプロトコル逸脱20%を見込んだ37例と設定する。方法はPhase Iの結果に基づき、早期乳癌（TMN分類上おもにT1）患者に対してRFAを行い、その3ヶ月および6ヶ月後に、超音波（US）やCT、MRIによる画像診断評価、および針生検等による染色法を用いた病理診断評価にて、RFAの安全性

および長期的有効性を検証する。さらに、本研究では、この病理診断評価の方法も確立することとする。研究終了後には、RFAと現行の乳房温存術との比較試験などPhase IIIレベルの臨床試験を行い、胸部悪性腫瘍（早期乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）の保険適応化を目指していく。なお参加施設は、国立がんセンター中央病院、国立大阪医療センター、国立四国がんセンター、千葉県がんセンター、群馬県立がんセンターの5施設を見込んでいる。効果・安全性評価委員会は国立がんセンター中央病院に、病理診断評価委員会は防衛医科大学にそれぞれ置く。全施設にて本研究に参加する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する。参加施設は、本研究を通じ、国のがん対策基本法が各地域のがんセンターに求める革新的な治療に取り組むことができるのと同時に、専門知識を有する医師の育成を行うことができる。レジデント等の若手医師が革新的治療に触れる機会を設けることにより、彼らが成長し、将来のがん医療がより革新的なものになるのは間違いない。本研究は、その重要な一役も担うことができるだろう。

研究予定：

初年次…Phase I

乳房切除術を適応とする37例に対して、
切除前にRFAを行う



RFA後は、切除術を施行し、その安全性
および有効性を検証する
切除標本にて病理組織学的に 焼灼範囲、
変性範囲をH&E染色とNADH染色など
にて評価する。

2年次…Phase II

切除を伴わないRFAを37例行う



安全性および長期的有効性
を検証

3年次

RFA後の整容性を含めた総合評価を行う

これらPhase I/II の試験結果をもとに、将来は JCOG乳がんグループにて 多施設共同のPhase III 試験を計画する。

本研究の手技に用いる物品

1) ラジオ波手術器

Cool-tip RF システム ジェネレーター
(バリーラボ社製) (図1)

2) 電極針

Cool-tip RF システム シングルニードル
(バリーラボ社製) (図2)

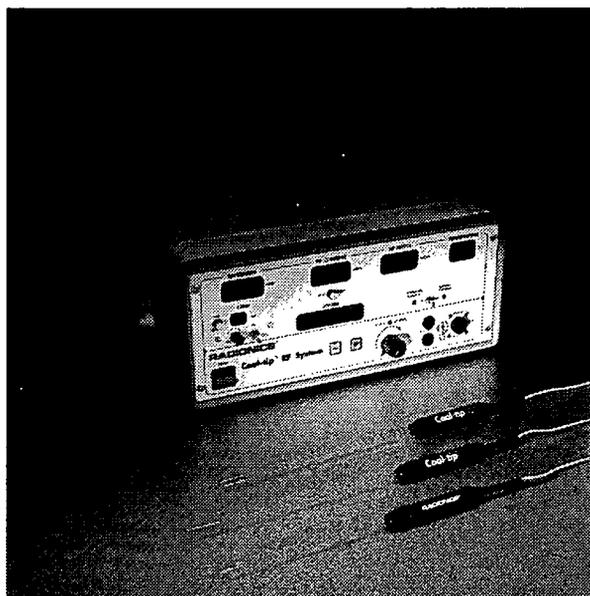


図1

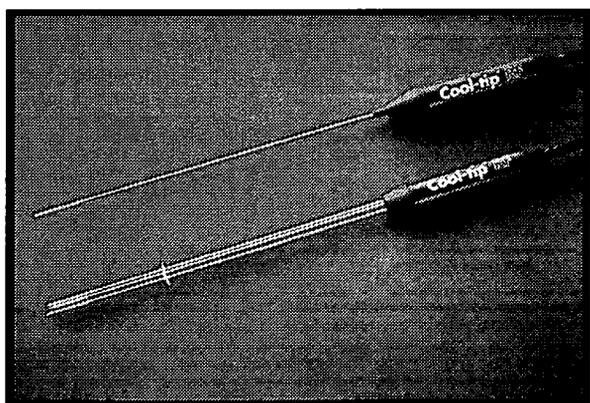


図2

国立がんセンター中央病院にて使用経験のある本システムにて、多施設共同の臨床使用試験を提案した。

(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規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 Consent 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

国立がんセンター中央病院の倫理審査委員会にて承認された院内プロトコールに従って実施された研究症例の結果を報告する。

本研究は、RFA 施行直後に 乳房切除を実施し、安全性と摘出標本の病理組織学的評価を実施することを目的としている。

文書にて同意が得られた適格症例 10 例に乳癌手術前にラジオ波焼灼療法が実施された。10 例中 1 例は、機器の不具合にて十分に本手技が実施できなかったため、9 例について評価を行なった。

1) 皮膚熱傷は、腫瘍近傍の乳房および対極版を貼付した両側大腿部ともに認めなかった。

(0 例)

2) 9 例中 8 例は、適切にニードルが腫瘍に刺入されており、十分な焼灼の効果が確認された。1 例のみが、腫瘍の中心からニードルが外れており 十分な抗腫瘍効果が得られていなかった。

3) 摘出標本の病理組織学的検討では、H&E 染色における RFA の熱変性の範囲は、平均 3.69 cm (2.6~6.6 cm) で、細胞死を予測する NADH 染色にても同一範囲が、治療の影響を受けたものと評価できた。

4) 2 cm 以下 限局型との適応にて本研究にエントリーされた 9 例に関して、切除した標本の病理組織診断の結果から適切であったかどうかを再評価した。結果は、すべての症例が広範囲の乳管内病変を有しておらず、穿刺を失敗した 1 例を除いて、病変が焼灼範囲内

にとどまっていた。

5) 今回の9症例はラジオ波焼灼療法後にすべて全乳房切除術が実施された。事前に予定していた術式を完遂し、合併症なく予定通りの入院期間にて退院された。

D. 考察

乳癌に対するラジオ波焼灼療法は、従来のマンモグラフィ、超音波検査に乳房MR I/C Tを追加することにより対象とする症例を適格に絞り込むことが出来る。穿刺は、美容上の観点から傍乳輪から超音波ガイド下に実施し、5%ブドウ糖液の注入や氷水による皮膚冷却により合併症を防ぐことができる。ラジオ波焼灼療法の効果がおよぶ焼灼範囲は、今回の対象となった2cm以下の腫瘍に効果を及ぼすのに十分なものであると考えられた。

また、H&EおよびNADH染色によるRFAの抗腫瘍効果の結果は、限局型の早期乳癌を本手技の適応とすることが妥当であることを示唆した。

E. 結論

乳癌に対するラジオ波焼灼療法の、適応決定における妥当性およびその手技の安全性が確認された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kinoshita T. Sentinel node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*.14:10-15,2007.
2. Tsukamoto S, Shien T, Kinoshita T, et al. Brain metastases after achieving local pathological complete responses with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*.14:420-424,2007.
3. Kurebayashi J, Moriya T, Kinoshita T, et al. The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *The Breast*.16:72-77, 2007.
4. Akashi TS, Omatsu M, Kinoshita T, et al. Favorable outcome in patients with breast cancer

in the presence of pathologic response after neoadjuvant endocrine therapy. *The Breast*. 16:482-488, 2007.

5. 赤木 智徳、木下 貴之. Intracystic papillary carcinoma(ICPC)の診断と臨床的特徴—自験例14例からの検討— *乳癌の臨床*.22: 280-285,2007.
6. Komoike Y, Akiyama F, Kinoshita T, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer. *Cancer*.106: 35-41, 2006.
7. Kinoshita T, Fukutomi T, et al. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 191:225-229,2006.
8. Yamaguchi J, Akashi TS, Kinoshita T, et al. A Case of mucinous carcinoma of the breast that demonstrated a good pathological response to neoadjuvant chemotherapy despite a poor clinical response. *Breast cancer*.13:100-103, 2006.
9. 木下 貴之、福富 隆志、関 邦彦. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検。乳癌の臨.21:135-139, 2006.
10. Shien T, Kinoshita T, et al. Usefulness of preoperative multidetector-row computed tomography in evaluation the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. in press.
11. Shien T, Kinoshita T, et al. Clinically efficacy of S-1 in pretreated metastatic breast cancer patients. *JJCO*.in press.
12. Shien T, Kinoshita T, et al. Comparison among different classification systems for preoperative chemotherapy in relation to long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat*. in press.
13. Shien T, Kinoshita T, et al. Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT. *Int JCO*.in press.

2. 学会発表

1. Kinoshita T: The diagnostic use of MR imaging for breast cancer and the study of MRI imaging-guided breast surgery in MRX surgical room. The 2nd International Symposium on the Development of Surgical Support System 2007 Tokyo.
2. Kinoshita T: Japanese breast cancer registry. Japan/ USA NCDB Workshop 2007 Tokyo.
3. Kinoshita T: Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. Primary therapy of early breast cancer 10TH International Conference 2007 St.Gallen, Switzerland.

4. 木下 貴之：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現状と展望
第 107 回日本外科学会総会 シンポジウム
2007 大阪

5. 木下 貴之：日本乳癌学会全国乳がん登録の新規システムの実際と今後の展望 第 15 回日本乳癌学会総会 ワークショップ 2007
横浜

6. Kinoshita T: Sentinel node biopsy for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy
The 2007 Breast Cancer Symposium 2007 USA
San Francisco

7. 木下 貴之：MRX Surgical Room におけるイメージガイド乳がん手術療法の研究と開発 第 45 回 日本癌治療学会総会 2007
京都

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

その他
特記すべきことなし。

早期乳癌に対する
ラジオ波熱凝固療法手技の確立と
安全性の評価

平成 17 年 12 月 13 日作成

目次

- 0. 概要
 - 0. 1. 目的
 - 0. 2. 指標
 - 0. 3. 対象
 - 0. 4. 治療
 - 0. 5. 予定登録数と研究期間
- 1. 目的
- 2. 指標
- 3. 背景と試験計画の根拠
- 4. 患者選択基準
 - 3. 1. 適格条件
 - 3. 2. 除外条件
- 5. プロトコール
 - 4. 1. 定義
 - 4. 2. 手技
 - 4. 3. 手技に用いる物品
 - 4. 4. 手技の注意点
 - 4. 5. プロトコール治療の中止・完了基準
- 6. 併用療法・支持療法
- 7. 予想される有害事象・有害反応とその評価
 - 6. 1. 予想される有害事象・有害反応
 - 6. 2. 有害事象・有害反応の評価
- 8. 安全性について
- 9. 病理組織学的検討
- 10. ラジオ波熱凝固療法に関する費用
- 11. ラジオ波熱凝固療法の手術手技の確立
- 12. 参考文献

0. 概要

0. 1. 目的

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価

0. 2. 指標

Primary endpoint : 有害事象の発現頻度と程度

Secondary endpoint : ラジオ波熱凝固療法のプロトコール完了の頻度

0. 3. 対象

以下の条件を満たす症例。

- 1) 組織学的に確認された乳癌の症例。
- 2) 対象とする病変が1個で超音波エコーにて長径が2cm以下の症例。
- 3) 広範な乳管内進展がない症例。
- 4) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がなく、主要臓器機能が保持されている。
- 5) 患者本人から文書による同意が得られている、20歳以上の患者。

0. 4. 治療

全身麻酔下で滅菌された超音波エコーガイド下に電極針を穿刺する。病変内に電極針が留置された事を確認後、ラジオ波の通電を開始する。インピーダンスの上昇と出力の低下から、凝固が完成されたと判断された時点でラジオ波熱凝固療法を終了する。通電終了後、患部温度が60℃以上になっていることを確認する。温度が60度以上になっていない場合は通電を再開する。通常、通電時間は12分から20分で終了する。ラジオ波熱焼灼後、乳房切除を行う。手術はラジオ波熱焼灼の結果に係わらず事前に打ち合わせた乳房部分切除又は全切除術を予定通り実施する。切除した病変部位の組織を免疫染色によって腫瘍壊死判定する。

0. 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：40症例

登録期間：2006年2月1日～2009年3月31日

早期乳癌症例40例を目標とする。本試験によって発生するグレード1以上の有害事象が6%以下であり80%の信頼区間を設定した場合に必要な症例数は37例である。

1. 目的

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法の手技の確立と安全性の評価

2. 指標

Primary endpoint : 有害事象の発現頻度と程度

Secondary endpoint : ラジオ波熱凝固療法のプロトコール完了の頻度

3. 背景と試験計画の根拠

3. 1. 乳癌の背景

近年、乳癌は年々増加の一途をたどっている。現在では年間約 3 万 5 千人の方が乳癌のとの診断を受けており、死亡率も日本女性の癌の上位にあたる。しかし、検診による早期乳癌の発見により、早期治療の機会も増加している。

乳癌治療の基本は、乳房局所の癌の根治と潜在性の転移に対する治療である。最近では、局所の根治の為に切除範囲を広げても再発率等に差が無い事が明らかになった為(1')(2'), 切除は出来るだけ最小限に止めて、術後放射線治療、ホルモン療法、抗癌剤治療を併用し、再発予防をおこなう乳房温存療法が選択される傾向にある。これは再発率に差異がないことを受け術後の整容性を重視したことによる結果である。

3. 2. ラジオ波熱凝固療法の背景

ラジオ波熱凝固療法は細径の電極針を病変部位に穿刺し、ラジオ波により発生するジュール熱により病変を凝固壊死させる治療法である。経皮的に施行可能であり、治療時間も 1~2 時間程度と短時間で施行可能である。また、画像誘導下で正確に施行する事により、低侵襲で外科切除に匹敵する根治的効果が期待され、整容的にもすぐれた結果が望める。切除不能肝腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法では Livraghi ら(1)が平均観察期間 10 ヶ月で 90%の高い局所制御効果を報告し、本邦でも 2004 年 4 月に悪性肝癌に対し保険が適応され広く普及しつつある。

乳癌の場合、Burak ら(2)、Hayashi ら(3)、Izzo ら(4)、Fornage ら(5)がラジオ波熱凝固療法後の凝固部位を摘出し、ラジオ波が乳癌に及ぼす効果を報告した。また、病変へのアプローチもエコーガイド下の針生検やマンモトーム生検としてすでに確立している。臨床応用は 1999 年 Jeffrey ら(6)、その後 Elliott ら(7)も報告し新たな治療法としての可能性を示唆している。しかし、いずれも初期経験の報告であり、確立した長期成績の報告は未だない。合併症として尾浦ら(8)や位藤ら(9)の報告によれば術後疼痛や熱傷があったがいずれも経過観察で対処可能で、外科的処置を要する重篤例は報告されていない。

また、ボストン社製のデバイスを用いた同様の臨床研究が、平成 17 年度の国立がんセンターの倫理委員会にて承認され、国立がんセンター東病院にて既に開始されているが、大きな合併症は確認されていない。

3. 3. 臨床試験の根拠

本試験はこのような背景のもとに、乳癌に対するラジオ波熱凝固療法の手術手技の確立ならびに臨床的安全性を評価するために立案されたものである。

今回の試験では乳癌腫瘍を早期の I 期で対象病変の長径を 2cm 以下とした。

4. 患者選択規準

4. 1. 適格条件

- 1) 組織学的に確認された乳癌の症例。
- 2) 対象とする病変が 1 個で、超音波エコーにて長径が 2cm 以下の症例。
- 3) 乳管内に広範な進展がない症例。
- 4) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がなく、主要臓器機能が保持されている。
- 5) 本人から文書による同意が得られる、20 歳以上の患者。

4. 2. 除外規準

- 1) 超音波エコーで病変径の測定が困難な症例。
- 2) 広範な乳管内進展を呈している症例。
- 3) 活動性の炎症や感染を合併している症例。
- 4) 38℃以上の発熱がある症例。
- 5) 心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器を留置している症例。
- 6) 抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝固薬等出血傾向を助長させる薬剤を投与中の症例。
- 7) 妊娠中あるいは妊娠している可能性のある症例。
- 8) 全身状態の極めて重篤な症例。
- 9) 担当医が本試験の対象として不相当と判断した症例。

5. プロトコール治療内容

5. 1. 定義

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法とは、「体表面から乳房内病変に対して画像ガイド下に電極針を穿刺し、病変の熱凝固を行う手技」と定義する。

5. 2. 手技

- 1) 全身麻酔にて手術室にて行う。
- 2) 対極板を両側大腿部に貼付。
- 3) 超音波エコー滅菌プローブにて病変の位置関係を把握し、病変の径を測定する。

- 4) 穿刺部位は乳輪部とし、メスにて皮切する。
- 5) 電極針を超音波エコー下にて病変に穿刺する。
- 6) 病変部位と体表に十分距離を保つために5%ブドウ糖液を注入する(必要に応じて)。
- 7) エコー画像上にて病変が凝固範囲内にあることを確認後、通電を開始する。5Wよりスタートし、1分後に10Wに、それ以降は10W/1分の割合で出力上昇を行う。ブレイクが入った時点を終了とし、組織温度を測定する。また、ブレイクが入らない場合は局所所見、超音波所見を参考にして終了し、温度を測定する。終了時組織温度が60℃以上を凝固完了の目安とする。
- 8) 凝固完了後超音波画像にて病変および病変周囲の変化を確認する。
- 9) 電極針を抜去する。
- 10) 凝固中は病変部直上の熱傷防止の為表皮を冷却する。
- 11) ラジオ波熱凝固療法は約1時間で終了する。
- 12) 終了後凝固範囲を含む乳房切除をおこなう。

5. 3. 手技に用いる物品

- 1) ラジオ波手術器
Cool-tip RF システム ジェネレーター (バリーラボ社製)
- 2) 電極針
Cool-tip RF システム シングルニードル (バリーラボ社製)

5. 4. 手技上の注意点

- 1) 対極板貼付のため大腿部は剃毛を行う(必要に応じて)。
- 2) 病変の穿刺回数は最小限にする。
- 3) 目的以外の他臓器への通電を避ける。

5. 5. プロトコール治療の中止・完了規準

5. 5. 1. プロトコール治療中止規準

- 1) 目的部位への穿刺不能
- 2) 十分な時間の通電にても凝固完了不能
- 3) 有害事象の発生
- 4) 器具の破損
- 5) その他、術者が手技を中止すべきと判断した場合

5. 5. 2. プロトコール治療完了規準

通電による熱発生に伴うインピーダンスの上昇によりブレイクが生じた時点で器械を停

止する。器械停止の後温度測定を行い、病変の穿刺軸の遠位端と近位端の温度が 60℃以上を示した場合、電極針を抜去し凝固完了とする。1 箇所に通電で病変全体をカバーできない場合、病変全体をカバーするよう複数箇所に通電を行い、全ての箇所組織温度が 60℃以上を示し、電極針が抜去された時点で凝固完了とする。その後、乳房切除にて病変部位を摘出する。乳房切除術が完了した時点で治療完了とする。

6. 併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。ただし、行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

- 1) 術中および術後の病変部直上表皮の冷却が推奨される。

7. 予想される有害事象・有害反応とその評価

7. 1. 予想される有害事象・有害反応

7. 1. 1. ラジオ波熱凝固療法手技に関連して発生するもの

- 1) 皮膚熱傷(乳房部)
- 2) 皮膚熱傷(大腿部)
- 1)、2) の発生頻度は 0.6%
- 3) 穿刺部位からの出血
- 4) 発熱
- 5) 疼痛
- 6) 病変部の血腫形成
- 7) 腫瘍播種 (穿刺ルートへの)

7. 2. 有害事象・有害反応の評価

7. 2. 1. ラジオ波手術器および電極針との関連性

有害事象・有害反応とラジオ波手術器および電極針との関連性の評価は次の 5 項目で行う。

- ア) 関連性無し
- イ) 関連性が無いと思われる
- ウ) 関連性を否定・肯定できない (不明・判定不能)
- エ) 関連性があると思われる
- オ) 関連性あり

7. 2. 2. 有害事象・有害反応の程度

有害事象・有害反応の程度は次の3項目で行う。

- ア) グレード1: 軽度 保存的治療、もしくは加療(1週間以内の入院期間の延長)にて軽快
- イ) グレード2: 中等度 1週間を越える入院期間の延長、もしくは特別な処置等を要したものの、永続的な機能不全等に陥ることなく軽快
- ウ) グレード3: 重篤 日常生活に支障を来たす永続的な機能不全等

8. 安全性について

安全性の評価については本ラジオ波凝固療法の一部以上が施行された全症例において観察された有害事象について、個々の発生頻度を「6. 2. 2. 有害事象・有害反応の程度」のグレード別に求める。悪性肝癌に対するラジオ波熱凝固療法の有害事象の発生率(10)と比較し同率もしくは下回れば安全と評価する。

9. 病理組織学的検討

切除された腫瘍を含む乳腺組織は原則5mm間隔にて連続切片を作成する。ホルマリン固定による免疫染色を含む腫瘍細胞のviabilityについての病理組織学的検討を行なう。

10. ラジオ波熱凝固療法に関する費用

ラジオ波熱凝固療法に関する費用はセンチュリーメディカル社との共同研究にて提供される。それ以外の乳がんの治療に関する費用は、適正な診療報酬に基づいて請求される。

11. ラジオ波熱凝固療法の手術手技の確立

本ラジオ波凝固療法の一部以上が施行された全症例に対しプロトコール完了の頻度を評価し、ラジオ波熱凝固療法の手術手技の確立を目指す。

1 2. 参考文献

- (1)Livraghi T, Goldberg SN, et al: Small hepatocellular carcinoma:treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661
- (2)William E. Burak, Jr., Doreen M. Agnese, et al: Radiofrequency Ablation of Invasive Breast Carcinoma followed by Delayed Surgical Excision. *Cancer* 2003;98(7):1369-76
- (3)Allen H. Hayashi, Stuart F. Silver, et al: Treatment of invasive breast cartinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *The American Journal of Surgery* 185(2003) 429-435
- (4)Francesco Izzo, Renato Thomas, et al: Radiofrequency Ablation in Patients with Primary Breast Cartinoma: A Pilot Study in 26 Patients. *Cancer*. 2001;92:2036-2044
- (5)Bruno D. Fornage, S. Eva Singletary, et al: Small(<2-cm)Breast Cancer Treated with US-guided Radiofrequency Ablation: Feasibility Study. *RSNA*, 2004
- (6)Stefanie S. Jeffrey, Robyn L. Birdwell, et al: Radiofrequency Ablation of Breast Cancer. *ARCH SURG* 1999;134:1064-68
- (7)Elliott RL, Rice PB, Suits JA, Ostrowe AJ, Head JF. Radiofrequency Ablation of Stereotactically Localized Nonpalpable Breast Cartinoma: *Am Surg*, 2002; 68:1-5
- (8)尾浦 正二, 平井 一成, 他: Cool-tip RF 電極針による乳癌ラジオ波熱凝固療法 *Progress in Medicine* 2004;24(11):2751-55
- (9)位藤 俊一, 水野 均, 他: 乳癌に対するラジオ波熱凝固療法 外科治療 2005;92(1):83-84
- (10)春日井博志, 大崎往夫, 他: 多施設(38 施設)調査に基づくラジオ波治療の現状と問題点 *肝臓* 2003;632-640
- (1')Fisher V, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8.
- (2')Veronesi U, Salvadori B, Luini A, etal. Conservation treatment of early breast cancer: Long-term results of 1,232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211:250-9.

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と 安全性の評価

患者さんへの説明文書

はじめに

私ども乳腺外科チームでは、早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法に関する臨床試験を行っています。臨床試験とは、より良い診断法や治療法を開発するために行う研究です。がん治療を受けられる皆様へより良い医療を提供していただけるように努力していきたくと存じますので、是非ご協力をいただきたくお願い申し上げます。この文書はこの臨床試験に参加するかどうかを決められる前に、主治医の説明を補い、理解を助けるために用意したものです。従いましてこの臨床試験に関する説明はこの文書だけでは充分でなく、必ず主治医からの詳しい説明を受けて、ものわからないことや疑問に思われることがあれば、主治医に遠慮なくおたずねください。

1. 臨床試験の目的および方法について

乳がん治療は、外科的な切除が中心的役割を果たします。特にがんの病変部分とその周りの一部のみを切除する部分切除は、本邦で広く実施され、その有用性が認められています。しかしたとえ部分的な切除に留まったとしても、部位によって乳房の変形が起こる可能性は否めません。この乳房の変形を最大限に押さえつつ、部分切除と同等の効果や安全性を期待できる療法としてラジオ波熱凝固療法(RFA)が考えられました。このラジオ波熱凝固療法は、最近肝臓がんに対して保険適応され広く普及し、特に小さな腫瘍に対して手術に匹敵する効果を上げています。ただし、このRFAの乳がん組織に対する効果ははっきりとしていません。この研究の最終的な目的としては目的部位を切除せずに治療し乳房の形を温存することですが、それ以前に乳がんに対するRFAの安全性及び有効性に関して新たに評価することが必要と考え、本臨床試験

が立案されました。本臨床試験は全身麻酔のかかった後、事前に打ち合わせた乳房部分切除または全切除術の直前に RFA を腫瘍に対して行います。RFA を行った病変部位の乳がん組織に対する RFA の効果を調べ、安全性及び抗腫瘍効果について評価することを目的として実施されます。

本臨床試験は手術室にて全身麻酔下に行います。乳輪より RFA 用の電極針を超音波エコーで確認しながら乳がん部位に穿刺します。超音波エコー下で目的の部位への穿刺を確認後、通電を開始し十分な温度（60℃以上）まで温度が上がったことを確認後、電極針を抜去します。通常通電は約 12 分から 20 分で終了します。手術はラジオ波熱焼灼の結果に係わらず事前に打ち合わせた乳房部分切除又は全切除術を予定通り実施されます。

実際の方法などに関しては、あなたやあなたの病気の状態、適応する診断・治療手技などに配慮して、具体的に説明をよくお聞きください。

2. この診断・治療手技を行うことによる不利益について

本治療によって軽度から重度まで様々な副作用・合併症（有害事象）が起こる可能性があります。RFA 手技に関連したものでは、発熱、大腿部の熱傷、凝固部位直上の表皮の熱傷などが挙げられます。また肝癌の治療においてラジオ波熱凝固療法は確立された手技として一般的に用いられており穿刺部位からの播種が 0.001%で起っております。

これらの副作用に対しては、予め予想のつく場合には予防的な処置を講じますし、出現した場合にもこれが可能な限り軽い症状で収まるように適切かつ最大限の対処を行います。本治療によるすべての副作用を予測することはできませんが、治療中あるいは治療に関連して生じた好ましくない症状や変化については、常に治療との関連の可能性を考慮し、必要と考えられる検査を適宜行い適切な処置を行うことで対処していきます。

3. 同意はあなたの自由意志で、また同意はいつでも撤回できます

私たちは診断・治療の目的を達することがあなたにとって重要であり、またこうして確立された診断・治療技術や機器・装置が、将来の患者さんのために役立つと考えています。しかしその治療法に同意することは、あくまであなたの自由意志に基づくものであり、決して強制ではありません。

この臨床試験への参加に同意した後でも、また既に診断・治療手技を開始している場合でも、あなたはいつでも同意を撤回できます。仮に同意を撤回した場合でも、通常の診断・治療手技の適応を再度検討できることはいうまでもありません。また診断・治療手技を既に開始している場合には、その時点で中止することの不利益に関してもご説明いたします。

4. プライバシーの保護について

この試験は、国立がんセンター中央病院の倫理審査委員会により承認されたものであり、あなたのプライバシーに関する秘密は厳重に守られ、また、その他、人権に関わる事項についても十分な配慮がなされます。なお、あなた個人のプライバシーと結びつかない医学的データについては、再度あなたが治療を受ける病院の倫理審査委員会により承認された場合に限り、この試験以外の研究結果との比較などのために二次利用される可能性があります。

5. 診断・治療手技を行った結果はご説明いたします

この乳がんに対する診断・治療手技を行った経過、効果は、十分ご説明します。また不利益が発生した場合にも、その内容、経過、処置について十分ご説明いたします。また疑問点があれば、遠慮なく主治医におたずねください。

6. 施設内における審査について

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価の臨床試験が医学的に妥当であり、患者さんの人権が守られていることについては、院内の倫理審査委員会で審査を受け、承認を受けております。

7. 費用の負担について

乳がんのRFAにかかる電極針の費用および腫瘍壊死効果の検査費用は当方で負担いたします。乳房切除術については既に保険適用を受けている術式です。また、本試験に関連して発生した不具合に対しては、一般診療の範疇で最善の対処がなされます。

8. 説明・同意書の扱いについて

臨床試験における同意とはご本人の同意を意味します。したがって、この説明・同意書にはあなたの署名、捺印をいただき、3枚複写とし、カルテ上に保管するものとあなたが保管するもの、研究代表者が保管するものとします。

以上の主治医からの説明を十分理解し、納得されましたら、同意書に署名、捺印するようにしてください。疑問が残っている場合には、いつでも遠慮なく主治医にお尋ねください。