

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 21 (2009) 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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 21 (2009) 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	
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	8
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	10
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	14
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	18
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	21
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	24
岩本 恵理子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	33

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

研究代表者 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

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。

研究分担者

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	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 分子病理診断室 医長
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、もたらさう。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考えらる。

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例にプロトコール逸脱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例にプロトコール逸脱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 Consent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40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
(パリーラボ社製) (図1)

2) 電極針

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

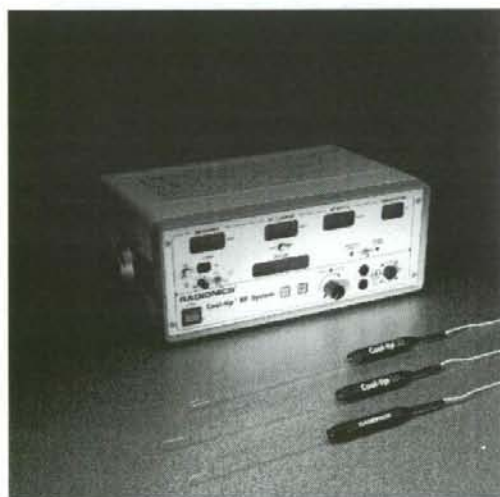


図1



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

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多施設共同研究の結果を報告する。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53例に乳癌手術前にラジオ波焼灼療法が実施された。53例中3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、50例について評価を行なった。超音波検査によるサイズは、1cm以下10例、1~1.5cm; 12例、1.6~2.0cm; 16例、2.1~3.0cm; 12例となっている。

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。大胸筋熱傷が3例に確認されたが、通常の経過と異なる疼痛や発熱および感染は認めず、予定通り退院された。

2) NADH染色のみでは、新鮮凍結標本にて評価すること、その取り扱いが煩雑であること、切除標本全体の病変の評価が困難なことからより簡便な日常診療にでもちいるH&E染色および弾性線維(EVG)染色による抗腫瘍効果の確認方法を班員および研究協力者の病理医の協力を得て確立した。

NADH染色陰性を細胞死予測のゴールドスタンダードにした場合(図3a,3b)、HEおよびEVG染色では①間質の無構造化②上皮細胞

核の淡明粗造化、線状化、濃縮が NADH 染色陰性の結果と一致することが確認された。

(図 4a,4b)

次期多施設臨床試験のために、これらの病理判定基準の結果をアトラス化して協力施設に配布する予定である。



図 3a

RFA 未施行の腫瘍の NADH 染色結果；NADH 反応陽性



図 3b

RFA 施行の腫瘍の NADH 染色結果；NADH 反応陰性

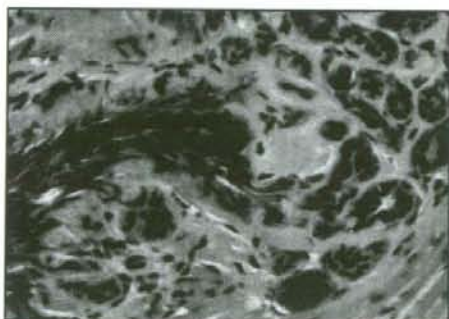


図 4a

NADH 染色陰性腫瘍の H&E 染色像；間質の無構造化、上皮細胞核の線状化、濃縮を認める。



図 4b

NADH 染色陰性腫瘍の H&E 染色像；上皮細胞核の濃縮を認める。

2) 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、中央値 3.00 cm、平均値 3.37 cm (0~6.6 cm) であった。H&E 染色における抗腫瘍効果の評価は細胞死を予測する NADH 染色の結果と対比することにより確認された。

4) 全症例 50 例中 29 例 (61.7%) に 100% の RFA 効果が確認された。

超音波検査にて腫瘍径 2 cm 以下の症例は 38 症例であり、これらの症例中 27 例 (71.1%) に 100% の RFA 効果を認めた。

この症例から乳房 MRI 検査にてより広範囲の病変および多発病変を有する症例を除くと 32 例になる。厳密な画像診断にて 2 cm 以下と判定された 32 症例中、27 例 (84.3%) に 100% の RFA 効果が確認された。

遺残症例 5 例のうちわけは、腫瘍本体の一部であるわずかな浸潤部遺残が 2 例、離れた部位のわずかな乳管内病変 (非浸潤がん) の遺残が 3 例であった。

5) 今回の 50 症例はラジオ波焼灼療法後にす

べて全乳房切除術あるいは乳房部分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MRIを追加することにより対象とする症例を的確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て実施し、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

本年度計画にて目標とした、Phase I試験を終了した。

乳癌に対するラジオ波焼灼療法の適応決定における乳房MRI検査を追加することの妥当性およびその手技の安全性および効果が確認された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shien T, Kinoshita T, et al. Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT. *Int J Clin Oncol*, 13:314-319, 2008.
2. Shien T, Kinoshita T, et al. Clinical efficacy of S-1 in pretreated metastatic breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*, 38(3):172-175, 2008.
3. Uehara M, Kinoshita T, et al. Long-term

prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol*, 13:447-451, 2008.

4. Sugano K, Kinoshita T, et al. Cross-sectional analysis of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Japanese patients suspected of hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Science*, 99(10):1967-1976, 2008.

5. 吉田 亮介, 木下 貴之, 他. 破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌の9例. *日本臨床外科学会雑誌*, 69(7):1615-1619, 2008.

6. 枝園 忠彦, 木下 貴之, 他. 原発性乳がんに対するPrimary systemic (PST)の適応—PST抵抗性乳がんを治療前に判定可能か? 乳癌の臨床, 23(1):49-53, 2008.

7. 枝園 忠彦, 木下 貴之, 他. 80歳以上の超高齢者乳癌の治療. 乳癌の臨床, 23(2):118-122, 2008.

8. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 14:10-15, 2007.

9. Tsukamoto S, Kinoshita T, et al. Brain metastases after achieving local pathological complete responses with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 14:420-424, 2007.

10. Kurebayashi J, Kinoshita T, et al. The prevalence of intrinsic subtype and prognosis in breast cancer patients of different race. *The Breast*, 16:72-77, 2007.

11. Akashi TS, 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.

12. 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.

13. Komoike Y, Kinoshita T, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer. *Cancer*, 106:35-41, 2006.

14. Kinoshita T, Fukutomi T, et al. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *The*

- American Journal of Surgery, 191:225-229, 2006.
15. Yamaguchi J, 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.
 16. 木下 貴之. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検. 乳癌の臨床, 21:135-139, 2006.
 17. Yonemori K, Kinoshita T, et al. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. Med Oncol, in press.
 18. Shien T, Kinoshita T, et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. Breast Cancer Res Treat, in press.
 19. Shimizu C, Kinoshita T, et al. Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer. Annals of Oncology, in press.
 20. Shien T, Kinoshita T, et al. Usefulness of preoperative multidetector-row computed tomography in evaluating the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer, in press.
 21. Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, et al. Whole-breast volume perfusion images using 256-row multislice computed tomography: visualization of lesions with ductal spread. Breast Cancer, in press.
 22. Hojo T, Kinoshita T, et al. Primary small cell carcinoma of the breast. Breast cancer, in press.
 23. Shien T, Kinoshita T, et al. Clinicopathological Features of Tumors as Predictors of the Efficacy of Primary Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer. World Journal of Surgery, in press.
2. 学会発表
1. 菊山 みずほ, 木下 貴之, 他. 乳腺原発 basaloid carcinoma の一例. 第 5 回日本乳癌学会関東地方会, 一般演題, 埼玉, 2008.
 2. 木下 貴之, 他. 高度医療に係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. 第 46 回日本癌治療学会総会, パネルディスカッション, 名古屋, 2008.
 3. 木下 貴之, 他. 非浸潤性乳管癌に対するセンチネルリンパ節生検の現状と展望. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, シンポジウム, 長崎, 2008.
 4. 吉田 美和, 木下 貴之, 他. BI-RAD-MRI を用いた非浸潤性乳管癌 (DCIS) の診断と治療戦略. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, サージカルフォーラム, 長崎, 2008.
 5. 中野 絵里子, 木下 貴之, 他. 国立がんセンターにおけるトリプルネガティブ乳癌の再発形式と予後について. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, サージカルフォーラム, 長崎, 2008.
 6. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 乳がんの家族歴を有する乳がん患者の臨床・病理学的検討と展望. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, デジタルポスターセッション, 長崎, 2008.
 7. 岡田 菜緒, 木下 貴之, et al. DCIS に対する乳房温存療法の展望. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, デジタルポスターセッション, 長崎, 2008.
 8. 明石 定子, 木下 貴之, 他. 21 遺伝子発現プロファイルと乳癌術前内分泌療法の効果予測. 第 108 回日本外科学会定期学術集会, デジタルポスターセッション, 長崎, 2008.
 9. 吉田 亮介, 木下 貴之, 他. 破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌の 9 例. 第 70 回日本臨床外科学会総会. 講演, 東京, 2008.
 10. 明石 定子, 木下 貴之, 他. 画像所見から見た手術の個別化. 第 16 回日本乳癌学会学術総会, プレジデンシャルシンポジウム, 大阪, 2008.
 11. 北條 隆, 木下 貴之, 他. アロマスターゼ阻害剤を用いた乳癌術前治療の検討と展望. 第 16 回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 大阪, 2008.
 12. 木下 貴之, 北條 隆, 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現状と展望. 第 16 回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 大阪, 2008.
 13. 清水 千佳子, 木下 貴之, 他. HER2 陽性

- 乳癌に対する術前化学療法後の予後に影響を与える因子の検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 大阪, 2008.
14. 枝園 忠彦, 木下 貴之, 他. 転移性乳癌に対する早期原発巣切除の意義~NCCHのデータとJCOG 乳腺班の研究計画. 第16回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 大阪市, 2008.
15. 加賀美 芳和, 木下 貴之, 他. 乳房温存療法における3次元原体放射線治療(3DCRT)による加速乳房部分放射線治療についての検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, ワークショップ, 大阪, 2008.
16. 関 邦彦, 木下 貴之, 他. 術中ラジオ波熱焼灼凝固療法後切除検体の病理組織学的検討—適応症例について. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
17. 小野 麻紀子, 木下 貴之, 他. 乳癌の術前化学療法の効果と予後に関する検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
18. 田村 宣子, 木下 貴之, 他. 乳がん術前化学療法の新たな予後予測因子の研究と今後の展望. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
19. 中野 絵里子, 木下 貴之, 他. トリプルネガティブ乳癌と術前化学療法. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
20. 岩本 恵理子, 木下 貴之, 他. 術前化学療法後の画像評価—MMG上の石灰化について—. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
21. 吉田 美和, 木下 貴之, 他. BI-RADS-MRI診断を応用した非浸潤性乳管癌(DCIS)の治療戦略. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
22. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他. 転移予測因子としてのリンフォシンチグラフィ(LPG)におけるRI値の検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 口演, 大阪, 2008.
23. 岡田 菜緒, 木下 貴之, 他. Metaplastic carcinomaの検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 大阪, 2008.
24. 吉田 亮介, 木下 貴之, 他. 破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌の臨床病理学的検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 大阪, 2008.
25. 木下 貴之. 非浸潤性乳管癌に対するセン

- チネルリンパ節生検の適応と意義. 第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会, シンポジウム, 秋田, 2008.
26. 木下 貴之. 当センターにおける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初期成績—. 第16回日本乳癌学会学術総会, モーニングセミナー, 大阪, 2008.
27. Kinoshita T, Shien T, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer patients after primary chemotherapy. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Oral presentation, Sydney, Australia, 2008.
28. Shien T, Kinoshita T, et al. Sentinel node biopsy after excisional biopsy or ipsilateral surgical procedure for breast cancer ~which method of SLNB does select in these patients? 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Oral presentation, Sydney, Australia, 2008.
29. Nagao T, Kinoshita T, et al. Radioisotope count in preoperative lymphoscintigraphy predicts lymph node metastasis in breast cancer patients. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Oral presentation, Sydney, Australia, 2008.

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

研究分担者 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

研究要旨

ラジオ波熱凝固療法は細経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、整容性のすぐれた結果が望める。今回、臨床試験により、早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と効果・安全性の評価を行う事としており、現在までに1例登録した。

A. 研究目的

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と効果・安全性の評価を行う。

ラジオ波熱凝固療法は細経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。

今回の研究においては、早期乳癌に対してラジオ波熱凝固療法を行い、その効果・安全性を確認し、将来、外科切除術との比較試験を行うための基礎的データとする。

B. 研究方法

本研究は以下の概要に沿って行う。

適格条件として、

- 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、とした。

手技として、

- 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) 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。
 - 7) 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し、電極針を抜去する。
 - 8) 凝固中は病変部直上の熱傷防止の為に表皮を冷却する。
 - 9) 終了後凝固範囲を含む乳癌手術（切除・温存）をおこなう。
 - 10) 手術標本の検討を行う。
- Primary endpoint は、有害事象の発現頻度と程度、Secondary endpoint は、ラジオ波熱凝固療法のプロトコール完了の頻度とする。
- 予定登録数は40症例とする。

(倫理面への配慮)

予想される有害事象・有害反応

ラジオ波熱凝固療法手技に関連して発生すると予想されるものとして、

- 1) 皮膚熱傷(乳房部)
- 2) 皮膚熱傷(大腿部)
- 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)

が挙げられる。

これらの有害事象・有害反応は突出して起こることは考えにくく、起こったとしても十分対処可能である。

プライバシーに関する情報は、匿名化されて集積解析され、個人名と直接結びつくことはない。また、人権に関わる事項についても十分な配慮がなされる。

C. 研究結果

本研究は、当院において臨床試験としてIRBにおいて審査を行い、平成20年5月21日に通過した。平成21年1月9日に1例目の登録と治療を行った。今後適格例があれば試験に登録実施する予定である。

D. 考察

本試験により、乳癌に対するラジオ波熱凝固療法が、将来、外科切除と変わらぬ有効性、安全性を示し得るかの基礎的データとして検討を行う。

E. 結論

本試験は、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の貴重なデータとなる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 末久 弘, 青儀 健二郎, 他. 当科における進行・再発乳癌に対する Vinorelbine 有用性の検討, 癌と化学療法, 35(10), 1709-1712, 2008.
- 2) 青儀 健二郎, 高嶋 成光. 乳癌手術の進歩-進行乳癌の手術. 特集:知っておきた

い乳癌治療の進歩, 外科治療 98 (6), 888-893, 2008.

- 3) Takabatake D, Aogi K, et al. Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumors. Breast Cancer, 15, 181-184, 2008.
- 4) Saeki T, Aogi K, et al. Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with advanced or recurrent breast cancer. Journal of clinical oncology, 25(4), 411-417, 2007.

2. 学会発表

- 1) ワークショップ2 わが国の治験・臨床試験が抱える問題点と今後の展望: Japan Clinical Oncology Group (JCOG)乳がんグループの意義・問題点・展望: 青儀 健二郎: 第16回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008/9/27.
- 2) ワークショップ15 トリプルネガティブ乳癌の特徴と治療戦略: Triple negative 乳癌症例の長期予後と分子生物学的特徴からみた治療ターゲット: 青儀 健二郎、高嶋 成光、他: 第46回日本癌治療学会総会、名古屋、2008/10/31.

G. 知的財産の出願・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

原発性乳癌に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究

研究分担者 山本 尚人
千葉県がんセンター 乳腺外科 部長

研究要旨

乳癌に対するラジオ波熱凝固療法が早期乳癌に対する治療法の選択肢の一つとしてなり得るかどうかを検討する目的で、その腫瘍壊死効果ならびに臨床的有効性および安全性を評価する。

A. 研究目的

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法による腫瘍壊死効果、および臨床的有効性を評価する。

Primary endpoint：腫瘍壊死効果の評価、

Secondary endpoint：臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度

B. 研究方法

対象を以下の条件を満たす症例とした。

- 1) 組織診（針生検）にて原発性浸潤性乳癌と診断されている。
- 2) 単発腫瘍で、画像診断にて腫瘍の長径が2 cm以下。
- 3) 広範な乳管内進展がない。
- 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。

方法

全身麻酔下でセンチネルリンパ節生検又は腋窩郭清の後、超音波ガイド下に電極針を腫瘍に穿刺する。腫瘍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し再度凝固療法を行う。

効果判定

術後2～3週間後に造影MRI検査を行い腫瘍の壊死範囲および程度を評価する。

MRI検査後にマンモトーム®生検を行い腫瘍部位の組織を採取し、nicotinamide adenine dinucleotide-diaphorase staining(NADH染色)及びH-E染色によって腫瘍壊死判定を行う。

腫瘍の浸潤部の壊死が確認された場合は温存乳房に対して放射線治療を開始する。腫瘍の浸潤部でviableな腫瘍細胞が確認された場合は、局所麻酔下または全身麻酔下に乳房部分切除を行った後、温存乳房に対して放射線治療を開始する。

患者の不利益を最小限にするために中間解析を行い、最初の7例において組織学的に

Complete Necrosisが一例も認められない場合は試験を中止する。又、Complete Necrosisでない症例に対しては、Necrosisの多寡により二期的乳房部分切除を考慮する。

（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している。

C. 研究結果

現在までに 22 例にラジオ波熱凝固療法を行った。MRI による臨床効果判定では 2 例に腫瘍の淡い造影効果が見られた。焼灼範囲は 2 例を除き明確に同定可能であった。19 例に NADH 染色による腫瘍壊死効果の評価が可能で、17 例は陰性、2 例は一部陽性の結果であった。H-E 染色による判定は 22 例に行い、変性と硝子化が見られ壊死と判定可能なものは 1 例のみであった。有害事象では乳房皮膚の熱傷は一例もみられなかったが、焼灼部位に慢性肉芽腫性乳腺炎様病変を一例に認めた。又、ラジオ波の対極版を貼付した両大腿部のうち片側大腿部に 1cm² 程度の範囲で第Ⅲ度熱傷が一例にみられた。

D. 考察

ラジオ波熱凝固療法は、2004 年 4 月に肝臓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、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について述べた幾つか報告がある。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。

今回の 22 例までの経験では、ラジオ波電極針をエコーガイド下で腫瘍に正確に穿刺することは容易であった。又、5%Glucose を腫瘍と皮膚の間の皮下脂肪組織に注入することで電極針と皮膚との距離を十分に保つことが可能で皮膚への熱傷予防は十分確保されると思われた。今回は、患者の外科的治療（乳房部分切除術）を回避したいという強い希望を考慮し凝固後腫瘍を摘出せずにマンモトーム生検によって腫瘍の一部を摘出し組織学的効果を評価した。又、ラジオ波は、収束超音波熱凝固療法に比べ、一定の範囲内で均一のジュール熱を発生することで熱凝固をおこなうため腫瘍組織の一部を採取する

ことで概ね腫瘍全体の熱変性を判定できると考えられる。熱凝固による腫瘍の壊死判定は H-E 標本では困難で、NADH 染色による評価が必要であると思われた。NADH 染色による判定では、腫瘍壊死の割合は、89.5%(17/19)であった。

ラジオ波熱凝固療法における焼灼範囲は、最大 4×3cm の卵形であるため、焼灼部外の乳管内進展による viable cell の残存が危惧されているが、MRI によって焼灼範囲は明確に同定されるため、広範かつ多量の乳管内進展巣の残存は回避されうるものと思われる。

E. 結論

本療法による腫瘍壊死の割合は約 90%であり、MRI によって焼灼範囲も容易に同定出来、多量の乳管内進展巣の温存乳房内残存は回避されうるため、今後多数例による長期成績の検討が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurosumi M, Yamamoto N, et al. Relationship between the signal ratios of HER-2/CEP17 and C-MYC/CEP17 and the pathological response of neoadjuvant therapy using docetaxel and trastuzumab in breast cancer. *Molecular medicine reports*, 1:71-75, 2008.
2. Suga T, Yamamoto N, et al. Haplotype-based analysis of genes associated with risk of adverse skin reactions following radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 69(3): 685-693, 2007.
3. Saeki T, Yamamoto N, et al. Dofequidar Fumarate(MS-209) in Combination with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil for Patients with Advanced or recurrent Breast Cancer. *JCO*. 25(4): 411-417, 2007.
4. 山本 尚人, 他. 術前化学療法の適応と限界. *日本臨床*. 65(6): 500-506, 2007.
5. 柏葉 匡寛, 山本 尚人, 他. JBCRG03:Docetaxel75mg/m² followed by FEC100mg/m²による術前化学療法—JBCRG01,02からの review と breakthrough—. 乳癌の臨床.

22(5): 372-375, 2007.

6. Iwakawa M, Yamamoto N, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 13(3):300-307, 2006.

7. Kasagawa T, Yamamoto N, et al. Two Cases of Adenoid Cystic Carcinoma: Preoperative Cytological Findings were Useful in Determining Treatment Strategy. *Breast Cancer*. 13(1):112-116, 2006.

8. Sato N, Yamamoto N, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer*. 13(2):166-171, 2006.

9. 佐野 宗明, 山本 尚人, 他. HER2 過剰発現を呈する進行乳癌に対する Docetaxel と Trastuzumab 併用による術前化学療法の検討 -JECBC02 Trial-. *癌と化学療法*, 33(10): 1411-1415, 2006.

2. 学会発表

1. Sato N, Yamamoto N, et al. Neoadjuvant docetaxel (DOC75) followed by fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC100) in primary operable breast cancer; Result of a multicenter phase II trial. 6th European Breast Cancer Conference. 2008 Apr. Berlin Germany.

2. 三上 智子, 山本 尚人, 他 4 名: 術前化学療法後の乳房温存術における切除断端の検討. 第 33 会日本外科系連合会学術集会 2008.06 浦安

3. 久保 裕之, 山本 尚人, 他 3 名: レジデントの私が行った乳癌の手術. 第 33 会日本外科系連合会学術集, 2008.06, 浦安.

4. 藤本 浩司, 山本 尚人, 他 3 名: 当院におけるセンチネルリンパ節生検に基づく腋窩郭清省略の長期成績. 第 10 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究, 2008.09, 秋田.

5. Tabei T, Yamamoto N, et al. A multicenter study of docetaxel / cyclophosphamide combination (TC) as adjuvant therapy for node negative breast cancer -JECBC04 Trial-. The 26th congress of the international association for breast cancer research. 2008 Sep. Kurashiki Japan

6. 山本 尚人, 他 9 名: JBCRG03: Docetaxel 75 followed by FEC100 による術前化学療法. 第 16 回日本乳癌学, 2008.09, 大阪.

7. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他 3 名: HER2 陰性進行再発乳癌に対する治療戦略とその成績. 第 16 回日本乳癌学会学術集, 2008.09, 大阪.

8. 中野 茂治, 山本 尚人, 他 3 名: FEC100 による術前化学療法の治療成績. 第 16 回日本乳癌学会学術集, 2008.09, 大阪.

9. 三上 智子, 山本 尚人, 他 4 名: 術前化学療法後の乳房温存術における切除断端の検討. 第 16 回日本乳癌学会学術集, 2008.09, 大阪.

10. 伏見 航也, 山本 尚人, 他 3 名: 多剤耐性となった進行・再発乳癌におけるサルベージ療法としての CPT-11 の有用性. 第 16 回日本乳癌学会学術集, 2008.09, 大阪.

11. 木下 貴之, 山本 尚人, 他 6 名: 高度医療に係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. 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008.10, 名古屋.

12. 山本 尚人, 他 4 名: 早期原発性乳癌に対するラジオ波熱凝固療法 (RFA) の有効性と安全性に関する検討. 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008.10, 名古屋.

13. 藤本 浩司, 山本 尚人, 他 3 名: 術前化学療法施行例における予後因子の検討. 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008.10, 名古屋.

14. 藤本 浩司, 山本 尚人, 他 3 名: 当院におけるセンチネルリンパ節生検に基づく腋窩郭清省略の成績. 第 70 回日本臨床外科学会総会, 2008.11, 東京.

15. Iwata H, Yamamoto N, et al. A phase II, Randomized, Open-label, Dose-finding Study of TAS-108, a novel steroidal antiestrogen, administered orally in postmenopausal women with advanced or metastatic breast cancer. 31th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2008. Dec. San Antonio USA

16. 椎名 伸充, 山本 尚人, 他 5 名: HER2 陽性炎症性乳癌型再発をきたした HER2 陰性乳癌の一例. 第 4 回乳癌学会関東地方会, 2008.12, 大宮.

17. 吉井 淳, 山本 尚人, 他 5 名: 腋窩リンパ節転移を疑った広範囲非浸潤性病変を伴う浸潤癌の 2 例. 第 4 回乳癌学会関東地方会, 2008.12, 大宮.

18. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他 3 名: Trastuzumab と Letrozole による併用療法が著効した高度進行乳癌 (Stage IV) の 1 例. 第 4 回乳癌学会関東地方会, 2008.12, 大宮.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
分担研究報告書

乳癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法を検討

研究分担者 藤澤 知巳
群馬県立がんセンター 乳腺科 部長

研究要旨

本治療法導入に際してのfeasibility studyである。
根治性と整容性の二面性を兼ね備えた乳房温存療法である
ラジオ波治療の安全性の確認、手技の確立を目的とする。

A. 研究目的

乳癌の罹患率、死亡率は増加の一途を辿っている一方、厚生労働省の「がん対策推進基本計画」により乳癌の検診率も上昇している。このため早期発見率も向上し早期治療の患者も増えている。

乳癌治療に於いて局所治療としての乳房温存術は既に確立した治療体系となっている。乳房の整容性を可及的に維持しつつ腫瘍を切除する乳房温存術は術後放射線治療を組み合わせることでより縮小手術の方向へ向かっている。が、外科的切除を伴う以上乳房への侵襲は避けられない。検診の普及により早期治療の機会に恵まれたとしても女性のシンボリック臓器である乳房に外科的処置を施さねばならないのが現状である。

当院において、平成18年8月1日より施行開始した「乳癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法を検討(feasibility study)において目標とされる5症例を経験した。

Feasibility studyの解析にて、規定の術式にて十分腫瘍組織は安全に焼灼され局所コントロールは可能であると考えられた。よって、次の段階として乳房切除を行わず焼灼術及び術後照射を施行する臨床試験を計画した。

B. 研究方法

2. 試験計画・試験デザイン

1)対象患者（適格基準）

年齢20歳以上の初発乳癌患者で整容性を重視する者。

女性。

病理組織学的に乳癌と診断されており、術後補助療法を施行するに際し十分な病理学的情報が得られている。

試験参加について患者本人から文書で同意が得られているもの。

全身麻酔可能なもの。

術後補助療法を受容できうる全身状態のもの。

除外項目をのぞく。

2)除外基準

以下のいずれかの項目に該当するものは除外する。

1. 皮膚への浸潤を有する乳癌
2. 2cm以上の大きさ
3. 乳管内進展を伴うもの（腫瘍を越える石灰化を認めるもの）
4. 男性乳癌
5. 重篤な心機能不全・呼吸機能不全・腎機能不全等があるもの

6.その他、担当医師が不相当と判断した患者

3)医療機器の概要

feasibility study で用いた Valleylab 社の Cool-tip RF ニードルを用いた。



4)試験方法

全身麻酔導入後、以下の手順にて処置を行った。

本療法では摘出組織からの病理的診断が得られないので、術前に必ず針生検を行い術後補助療法の治療法選択に必要な分の組織を採取しておく。

センチネルリンパ節生検或いは腋窩郭清は通常通り行う。

刺入創が目立たないよう乳輪を一部切開しニードルを挿入する。エコー下にて腫瘍への穿刺を確認する。RFA 熱波及の範囲を鑑み可能な限り腫瘍中心を穿刺した。熱の波及に伴う周辺正常組織への障害を避けるため体表から組織を冷却しながら熱凝固を行う。

熱凝固はニードル穿刺部位をエコーにて確認後、5W から出力を開始し、1分経過ごとに 10W ずつ出力を上げていく。焼灼度合いが増し電気抵抗値が一定量に達すると出力が中断される。この時のニードル先端の温度を測定し 70 度以上をもって焼灼完了温度とする。それ以下の温度であった場合、再度同部位から追加焼灼を行う。

組織型、ER、PgR、HER2 発現状況、核異

型度、脈管侵襲など術後補助療法に必要な情報は術前に行った針生検の検体から得ることとする。

腫瘍径は術前超音波検査で得られたサイズとする。各コンセンサスに準じてリスク分類し、全身治療としての補助療法を決定する。

患側乳房への術後照射は必須とする。照射線量等は乳房温存術施行時と同等に行う。術後観察は以下のスケジュールに則っておこなう。

局所再発の有無は画像診断と適宜生検を行い確認する。

整容性に関しては日本乳癌学会班研究「乳房温存療法の切除範囲評価と整容性評価の研究」で開発されたポイント表(別添1)でポイント計算し、Poor、Average、Good、Excellentの4段階で評価する。

(倫理面への配慮)

研究担当医師は本研究の実施に際し研究の内容等を説明文書に従って患者に説明し本研究への参加について文書により、自由意志による同意を得るものとする。

C. 研究結果

群馬県立がんセンター倫理委員会にて承認後、2007年8月から2008年4月までの期間に4例の臨床試験を行った。

平均年齢	61.3 歳
平均腫瘍径	14.3mm
観察期間	11.8 ヶ月

全例術中 8-10 分の焼灼時間であり焼灼後内部温度も 80-90 度と腫瘍焼灼に十分な温度に達していた。術後合併症無くクリティカルパス通りに退院となった。

全例術後補助療法として局所治療は乳房照

射、全身治療は内分泌療法を行った。

乳房照射は定型通り 50Gy/25Fr、ブースト照射を追加した。術後経過観察における画像検査等により患側乳房内に明らかな転移再発を認めなかった。

D. 考察

5 症例の feasibility study の臨床経験から焼灼術の手技について問題なく行うことが出来た。

最長観察期間 17 ヶ月にわたって明らかな局所再発兆候はみられていない。

術後 12 ヶ月経過した 1 症例目についてエコー下マンモトーム生検を行った。焼灼部位が熱凝固による腫瘍により整容性を損なっていたため焼灼部位の残存腫瘍の有無を確認すること、腫瘍を内部から volume reduction をすることを目的に行った。採取組織は HE 染色、NADH 染色にて生物活性のなきこと確認した。マンモトーム生検にて内部から腫瘍を切除することで整容性の改善が図れた。

他の症例の整容性は、1 例は焼灼による癒着によって皮膚陥凹をきたした。他 3 例は整容性も良好で(「乳房温存療法の切除範囲評価と整容性評価の研究」ポイント 6-11)患者の満足度も高かった。

現時点での RFA 焼灼術について安全性は確立されたものとする。今後は長期間の観察により局所制御率等の有効性を検証していく。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura M, Fujisawa T, et al. Study of time-course changes in annual recurrence rates for breast cancer: data analysis of 2,209 patients for 10 years post-surgery. Breast Cancer Res Treat, 106(3): 407-11, 2007.

2. 学会発表

1. 乳癌術前化学療法における触診による治療効果予測：藤澤 知己，柳田 康弘，他. 第 13 回乳癌画像病理カンファ, 2008 年 1 月 10 日, 群馬県前橋市.

2. MRI 拡散強調画像を用いた乳癌術前化学療法の効果判定：藤澤 知己，柳田 康弘，他. 第 6 回日本臨床腫瘍学会, 2008 年 3 月 19-21 日, 福岡県博多市.

3. 当院に於ける乳がん術前化学療法の効果予測因子に関する検討：藤澤 知己，柳田 康弘，他. 第 16 回日本乳癌学会, 2008 年 9 月 26、27 日, 大阪府大阪市.

4. 当院における早期乳癌 RFA の試み：藤澤 知己，柳田 康弘，他. 第 4 回乳癌低侵襲治療研究会, 2008 年 9 月 27 日, 大阪府大阪市.

5. 乳癌造影超音波検査の可能性：藤澤 知己，柳田 康弘，他. 第 46 回日本癌治療学会, 2008 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 名古屋.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. その他

特記すべきことなし。

試験スケジュール

評価項目	治療前	3ヶ月後	2年目まで6ヶ月ごと
被験者背景			
初発時乳癌診断（針生検）	○		
HER2 発現状況	○		
ホルモンレセプター発現状況	○		
臨床検査			
血液生化学	○	○	○
腫瘍マーカー	○	○	○
自他覚所見			
自他覚症状		○	○
整容性評価		○	○
画像診断			
乳房 MRI	○	○	○
乳房 US	○	○	○
マンモグラム	○	○	○
胸腹部 CT	○	—	適宜
骨シンチ	○	—	適宜