

200918012B

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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 22 (2010) 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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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1) プロトコール1

(資料2) 乳癌患者同意説明文書1

(資料3) 患者背景

(資料4) 病理組織学的結果

(資料5) C o o l - t i p ニードルの焼灼範囲 (参考：肝臓)

(資料6) 画像診断上の腫瘍径とRFA治療成績

(資料7) 画像診断上の腫瘍径とRFA遺残腫瘍成分の関連

(資料8) 病理組織学的結果からみたとRFAの成績

(資料9) RFAの実際1

(資料10) RFAの実際2

(資料11) プロトコール2 シェーマ

(資料12) プロトコール2 研究スケジュールと研究内容

(資料13) プロトコール2

(資料14) 乳癌患者同意説明文書2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 71

III. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 78

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

高島 大典	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 外科医員
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
和田 徳昭	国立がんセンター東病院 乳腺科 医長

記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

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

ラジオ波が乳がんにも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、国立がんセンター東病院、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6施設である。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
(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)

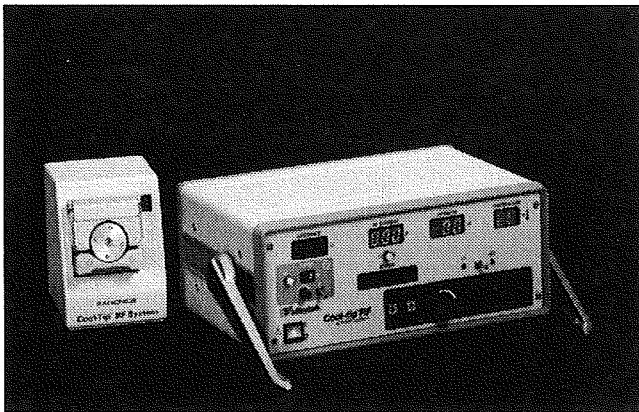


図1

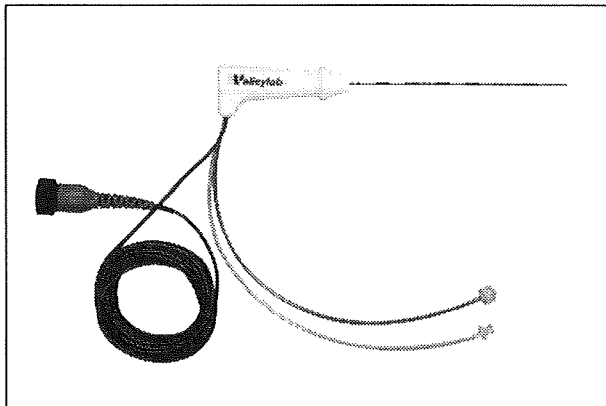
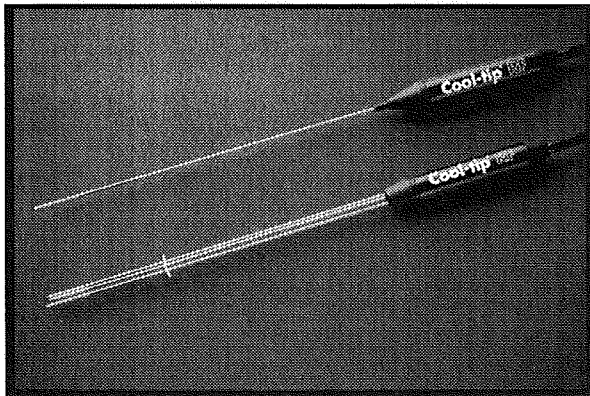


図2

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(資料1)。同意説明文書(資料2)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。患者背景は資料3に示す。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てもちいる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。

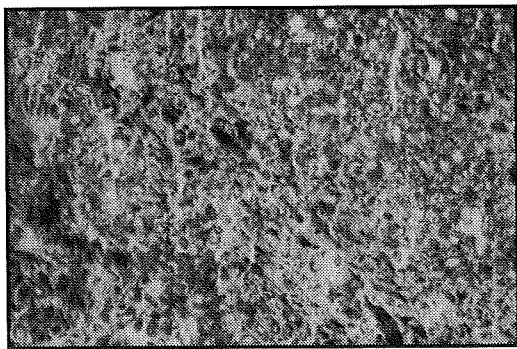


図 3a
RFA 未施行の腫瘍の NADH 染色結果；NADH 反応陽性

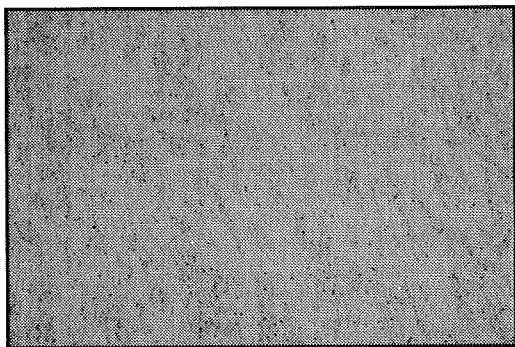


図 3b
RFA 施行の腫瘍の NADH 染色結果；NADH 反応陰性

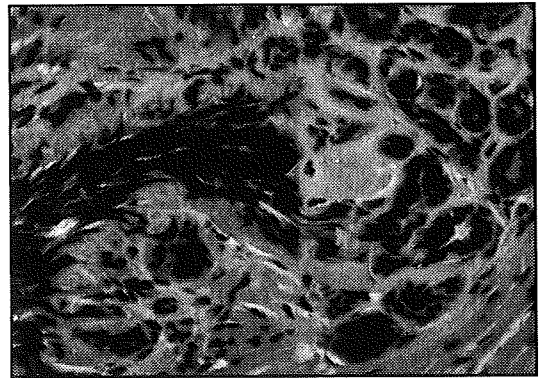


図 4a
NADH 染色陰性腫瘍の H&E 染色像；間質の無構造化、上皮細胞核の線状化、濃縮を認める。

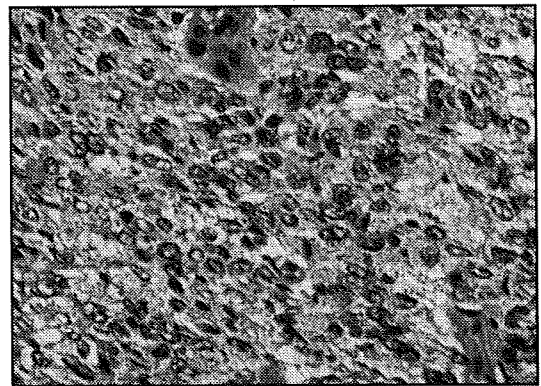


図 4b
NADH 染色陰性腫瘍の H&E 染色像；上皮細胞核の濃縮を認める。

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、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 (資料 4)。

参考までに肝臓における Cool-tip ニードルによる焼灼範囲を資料 5 に示した。

4) 全症例 50 例中 33 例 (66%) に 100% の RFA 効果が確認された (資料 6)。

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 28 例 (73.7%) に 100% の RFA 効果を認めた。超音波腫瘍径別の RFA 完全焼灼率は資料 5 に示した。

これら症例から乳房 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 2cm 以下の限局性の症例は 33 例に絞り込まれた。これらの画像診断にて 2cm 以下と判定された 33 症例中、28 例 (84.8%) に 100% の RFA 完全焼灼効果が確認された (資料 6)。

RFA 施行後癌遺残症例 17 例の内訳は、腫瘍本体の一部であるわずかな浸潤部遺残が 10 例、離れた部位あるいは周囲の乳管内病変 (非浸潤がん) の遺残が 7 例であった。

乳癌の局所治療としては、たとえ放射線治療や薬物療法を追加しても浸潤部の遺残は大きな問題となると考える。超音波検査と MRI 検査により浸潤部の遺残がどの程度防ぐことができるかを検討した (資料 7)。超音波検査のみではたとえ腫瘍径が小さくても浸潤部遺残の可能性があり、MRI 検査を追加して症例を絞り込むことが必須であることが明らかになった。一方、病理組織学的結果から治療成績に影響を与える因子を検討した。浸潤部、非浸潤部を含めた病理学的全腫瘍径が 2cm 以下の症例では 29 例中 26 例 (90%) に完全焼灼が確認され、さらには EIC の有無別の治療成績は、EIC(-)35 例中 31 例 (89%) に完全焼灼が確認された (資料 8)。

5) 治療成績や皮膚の合併症がミリ単位のニードルの穿刺のずれで生じる可能性が明らかになった。当院での手技は、US ガイド下に経皮的に Cool-tip ニードル (17G) を腫瘍の中心部に留置する (資料 9)。東芝メディカルシステム製 Aplio XG 超音波診断システムの 4D リニアプローブ (PLT-1204MV) を用いて矢状断に加えて水平断にてもニードルと腫瘍の位置を確認しておく (資料 9)。皮膚熱傷の予防のために RFA 前に腫瘍の皮膚側と筋肉側に 5%ブドウ糖液を注入し、さらに施術中は氷嚢にて十分に皮膚を冷却する (資料 10)。施術中は US にて適宜、腫瘍の焼灼状態をモ

ニタリングする。当院での RFA 治療時間の中央値は 8.7 分で、施術終了時には US 上、腫瘍影は発生したバブル陰影により観察不能となる (資料 10)。

6) 初年次の phase I 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。

7) Phase I 試験の結果から超音波検査と MRI を組み合わせた画像診断にて 2cm 以下と判定された 33 症例中、28 例 (84.8%) に 100% の RFA 効果が確認された。これらの症例のうち 1~2cm の症例には浸潤部の遺残が確認され、1cm 以下の症例にのみ浸潤部の遺残を認めなかった。標準治療である乳房部分切除術では浸潤部の遺残はあり得ないことと、Phase II 試験は多施設での実施ということも考慮し腫瘍径 1cm 以下の早期乳癌のみを対象とした。Phase II 試験のシエマおよび研究スケジュールおよび研究計画書を資料 11,12,13 に示した。

患者より説明同意文書 (資料 14) にて同意を取得後、本試験は実施されて、平成 21 年 10 月より厚生労働省の高度医療制度下に症例を登録、集積中である。

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。

Phase I 試験にて実施した RFA 後切除例標本の H&E および NADH 染色による抗腫瘍効果の結果より、多施設で実施するには腫瘍径 1 cm 以下の限局性病変を対象にするのが安全と考え、非切除の Phase II 試験を開始した。

Phase II 試験の結果により RFA の中期的な効果および安全性さらには整容性が明らかになるものと期待される。

E. 結論

初年度から 2 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。

現在、RFA 施行後非切除にて評価する Phase II 試験を高度医療評価制度下に多施設共同研究として開始し、症例を集積している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kinoshita T, Iwamoto E, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*, in press.
2. Hasebe T, Kinoshita T, et al. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts is closely associated with the nodal metastasis and outcome of patients with invasive ductal carcinoma who received neoadjuvant therapy. *Human PATHOLOGY*, 41: 262-270, 2010.
3. Akagi T, Kinoshita T, et al. Clinical and pathological features of intracystic papillary carcinoma of the breast. *Surgery Today*, 39(1): 5-8, 2009.
4. 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*, 113: 307-313, 2009.
5. 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*, 33: 44-51, 2009.
6. 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*, 26: 344-349, 2009.
7. Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, et al. 21-Gene expression profile on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *The Breast*, 18: 171-174, 2009.
8. 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*, 16: 62-67, 2009.
9. Yoshida M, Kinoshita T. A case of ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol*, 39(2): 132, 2009.
10. Hojo T, Kinoshita T, et al. Primary small cell carcinoma of the breast. *Breast Cancer*, 16: 68-71, 2009.
11. Tamura N, Kinoshita T, et al. Tumor histology in lymph vessels and lymph nodes for the accurate prediction of outcome among breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Science*, 100(10): 1823-1833, 2009.
12. Hasebe T, Kinoshita T, et al. p53 expression in tumor stromal fibroblasts is associated with the outcome of patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Science*, 100(11): 2101-2108, 2009.
13. Shien T, Kinoshita T, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *ONCOLOGY REPORTS*, 21: 827-832, 2009.
14. 木下 貴之. 乳癌. 治療, 91(10): 2476-2482, 2009.
15. 木下 貴之, 菊山 みずほ, 他. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の現状と展望. 乳癌の臨床, 24(1): 71-76, 2009.
16. 木下 貴之. 術前薬物療法; 最近の知見. *Pharma Medica*, 27(2): 21-25, 2009.
17. 木下 貴之. 乳癌治療における画像診断

- の役割—術前化学療法と画像診断—. 日獨医報, 54(2): 136-142, 2009.
18. 菊山 みずほ, 木下 貴之. 若年男性乳癌の1例. 手術, 63(11): 1735-1739, 2009.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 14: 10-15, 2007.
 27. Tsukamoto S, Kinoshita T, et al. Brain metastases after achieving local pathological complete responses with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 14: 420-424, 2007.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Takabatake D, Taira N, et al. Feasibility Study of Docetaxel with Cyclophosphamide as Adjuvant Chemotherapy for Japanese Breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol*, 39(8): 478-483, 2009.
 32. Takabatake D, Taira N, et al. Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumor. *Breast Cancer*, 15: 181-184, 2008.
 33. 山本 尚人, 田部井 敏夫, 他. 腋窩リンパ節転移陰性乳がんに対する術後補助化学療法としての Docetaxel と Cyclophosphamide の忍容性および安全性. 癌と化学療法, 37(1):57-63, 2010.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Kojima M, Fujisawa T, et al. Presence of immunoglobulin heavy chain rearrangement in so-called "plasma cell granuloma of the lung". *Pathol Res Pract*, 206(2):83-87, 2010.
 40. 山本 尚人, 藤澤 知巳, 他. 腋窩リンパ節転移陰性乳がんに対する術後補助化学療法としての Docetaxel と Cyclophosphamide の忍容性および安全性. 癌と化学療法, 37(1):57-63, 2010.
 41. Kimura M, Fujisawa T. 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 Research and Treatment*, 106(3):407-411, 2007.
 42. Onishi H, Masuda N, et al. Computed

- radiography-based mammography with 50- μ m pixel size: intra-individual comparison with film-screen mammography for diagnosis of breast cancers. *Academic radiology*, 16(7): 836-841, 2009.
43. 増田 慎三, 他. 乳癌の術後補助療法決定のストラテジー. *外科治療*, 106(6), 674-680, 2009.
 44. 増田 慎三, 他. 乳頭異常分泌症例に対する ICG 蛍光法を用いた乳管腺葉部分切除. *外科*, 71(9): 922-928, 2009.
 45. 多根井 智紀, 増田 慎三, 他. 乳頭分泌液中 CEA におけるイムノクロマトグラフィ (ICGA)法と酵素免疫測定(EIA)法の比較検討. *乳癌の臨床*, 23(2): 123-128, 2008.
 46. 増田 慎三. Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩-個別化治療への挑戦. *癌と化学療法*, 34(12): 2228-2235, 2007.
 47. 増田 慎三. 乳がん治療の現状と展望-個別化治療をめざして-. *総合臨床*, 56(11): 3103-3105, 2007.
 48. Watanabe T, Tsuda H, et al. Oral uracil-tegafur compared with classical cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 trial. *J Clin Oncol*. 27(9): 1368-1374, 2009.
 49. Sasaki Y, Tsuda H, et al. Histological differences between invasive ductal carcinoma with a large central acellular zone and matrix-producing carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 59(6): 390-394, 2009.
 50. Ishihara A, Tsuda H, et al. Morphological characteristics of basal-like subtype of breast carcinoma with special reference to cytopathological features. *Breast Cancer*, 16(3): 179-185, 2009.
 51. Tsuchiya S, Tsuda H, et al. A new reporting form for breast cytology. *Breast Cancer*, 16(3): 202-206, 2009.
 52. Toi M, Tsuda H, et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat*. 110(3): 531-539, 2008.
 53. Kurosumi M, Tsuda H, et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134(6): 715-722, 2008.
 54. Tsuda H. Individualization of breast cancer based on histopathological features and molecular alterations. *Breast Cancer*, 15: 121-132, 2008.
 55. Umemura S, Tsuda H, et al. What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? : A Japanese ring study in conjunction with the global standard. *Am J Clin Pathol*, 130(6): 883-891, 2008.
 56. Toi M, Tsuda H, et al. Predictive implications of nucleoside metabolizing enzymes in premenopausal women with node-positive primary breast cancer who were randomly assigned to receive tamoxifen alone or tamoxifen plus tegafur-uracil as adjuvant therapy. *Int J Oncol*, 31(4): 899-906, 2007.
 57. Imoto S, Wada N, et al. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *The Breast*, 18(2): 130-134, 2009.
 58. 藤井 博史, 和田 徳昭, 他. 核医学検査、臨床の最前線” SPECT の臨床 センチネルリンパ節. *Rad Fan*, 7(12): 35-38, 2009.
 59. 藤井 博史, 和田 徳昭, 他. 乳癌の診断と治療 update 乳腺のリンパ系の解剖と画像診断. *臨床放射線*, 51(11): 1435-1445, 2009.
 60. 清水 薫, 和田 徳昭, 他. 図説放射線診断・治療シリーズ 非触知乳がん診断の進め方. *国立医療学会誌 医療*, 63(6): 392-398, 2009.
 61. Hasebe T, Wada N, et al. Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol*, 39(5): 681-693, 2008.
 62. Tanaka K, Wada N, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J*, 14(2): 164-168, 2008.
 63. Hasebe T, Wada N, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol*, 39(3): 427-436, 2008.
 64. Wada N, Imoto S. Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol*, 13(1): 24-32, 2008.
 65. Wada N, Sakemura N, et al. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: Radioactive detection and metastatic disease. *Eur J Surg Oncol*, 33(6): 691-695, 2007.

66. Yamauchi C, Wada N, et al. Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance. Hum Pathol, 38(2): 247-259, 2007.
67. Inagaki M, Wada N, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Cancer, 109(1): 146-156, 2007.
68. 田中 仁寛, 和田 徳昭, 他. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検にて術中迅速病理診断が偽陰性となった浸潤性小葉癌の1例. 乳癌の臨床, 22: 409-412, 2007.

2. 学会発表

国内学会

1. 木下 貴之. OSNA 法による乳癌センチネルリンパ節転移診断の可能性. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会, サテライトシンポジウム, 東京都, 2009 年 11 月
2. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他. 乳癌センチネルリンパ節生検における至適摘出個数の検討. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会, 一般演題, 東京都, 2009 年 11 月
3. 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 71 回日本臨床外科学会総会, ワークショップ, 京都市, 2009 年 11 月
4. 石田 道弘, 木下 貴之, 他. 男性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検導入の検討. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 口演, 京都市, 2009 年 11 月
5. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他. 炎症性乳癌の診断と治療戦略の現状と展望. 第 71 回日本臨床外科学会総会, ワークショップ, 京都市, 2009 年 11 月
6. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 乳がん術前ホルモン療法による MRI での腫瘍縮小パターンの検討. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 口演, 京都市, 2009 年 11 月
7. 明石 定子, 木下 貴之, 他. 21 遺伝子発現プロファイルによる術前内分泌療法の効果予測. 第 68 回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜市, 2009 年 10 月
8. 長谷部 孝裕, 木下 貴之, 他. 乳癌腫瘍間質線維芽細胞における p53 蛋白発現の予後因子としての重要性. 第 68 回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜市, 2009 年 10 月
9. 張 明姫, 木下 貴之, 他. 院内がん登録データと診療科データの整合性について. 第 68 回日本癌学会学術総会, ポスター, 横浜市, 2009 年 10 月
10. 吉田 美和, 木下 貴之, 他. 組織診断が困難であった乳腺腫瘍コア針生検標本に対する染色体領域 16g のヘテロ接合性消失解析の診断応用. 第 68 回日本癌学会学術総会, ポスター, 横浜市, 2009 年 10 月
11. 木下 貴之. 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 10 回乳癌最新情報カンファレンス, イブニングセミナー, 金沢市, 2009 年 8 月
12. 木下 貴之. 乳癌 RFA 治療の保険収載に向けてのストラテジーについて. 第 5 回乳癌低侵襲治療研究会, 特別企画, 東京都, 2009 年 7 月
13. 小野 麻紀子, 木下 貴之, 他. 全乳房切除後の孤立性胸壁再発 (ILR) の予後因子の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 東京都, 2009 年 7 月
14. 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諸問題. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, パネルディスカッション, 東京都, 2009 年 7 月
15. 和泉 秀子, 木下 貴之, 他. 化学療法を受ける患者に対する外見ケアプログラムの意義. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
16. 廣川 高久, 木下 貴之, 他. 早期乳癌手術の低侵襲化手術にともなう Day surgery 化への安全性試験. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
17. 岡田 菜緒, 木下 貴之, 他. 当院における乳房温存療法. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
18. 吉田 美和, 木下 貴之, 他. 転移性乳癌の予後-転移再発乳癌と Stage IV 乳癌の比較-. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
19. 内田 香織, 木下 貴之, 他. 浸潤性乳管癌の仰臥位および腹臥位 MRI の比較. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
20. 奥田 幸恵, 木下 貴之, 他. 乳癌家族歴を持つ乳癌患者の臨床・病理学的検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
21. 菊山 みずほ, 木下 貴之, 他. 乳房温存術における断端術中迅速組織診断の有

- 用性. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
22. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他. 特殊型乳癌に対する術前化学療法の効果と予後. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 口演, 東京都, 2009 年 7 月
 23. 関 邦彦, 木下 貴之, 他. 術中ラジオ波熱焼灼凝固療法 (RFA) 後切除検体の病理組織学的検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 東京都, 2009 年 7 月
 24. 中村 ハルミ, 木下 貴之, 他. コア針生検における葉状腫瘍と線維腺腫の鑑別診断の精度. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 東京都, 2009 年 7 月
 25. 出口 靖記, 木下 貴之, 他. 浸潤性小葉癌の臨床病理学的特徴とセンチネルリンパ節生検の適応. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 東京都, 2009 年 7 月
 26. 田村 宜子, 木下 貴之, 他. 当院における micrometastasis (pN1mi) と非センチネルリンパ節転移予測因子の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 東京都, 2009 年 7 月
 27. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 術前術後補助療法から見た胸壁再発症例の臨床病理学的検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 東京都, 2009 年 7 月
 28. 木下 貴之. センチネルリンパ節生検をはじめにあって知っておきたいこと. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 特別企画, 東京都, 2009 年 7 月
 29. 明石 定子, 木下 貴之, 他. 21 遺伝子発現プロファイルを用いた術前内分泌療法の効果予測. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 東京都, 2009 年 7 月
 30. 清水 千佳子, 木下 貴之, 他. ファーマコゲノミクスを用いたトラスツズマブ (T) の patient enrichment. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 東京都, 2009 年 7 月
 31. 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多施設共同研究. 第 109 回日本外科学会定期学術集会, シンポジウム, 福岡市, 2009 年 4 月
 32. 増村 京子, 木下 貴之, 他. 浸潤性小葉癌の術前診断からみた適切な術式の検討. 第 109 回日本外科学会定期学術集会, ハイブリッドポスター, 福岡市, 2009 年 4 月
 33. 高島 大典, 他. 進行再発乳癌における another taxane の効果予測. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 横浜, 2009/7/3.
 34. 高島 大典, 他. マンモグラフィーカーゴリー-1 乳癌症例の検討. 第 13 回四国乳房画像研究会, 高知, 2009/7/26.
 35. 高島 大典, 他. 吸引式乳房組織生検システム VAB (VACORA) の使用経験. 第 6 回日本乳癌学会中国四国地方会, 岡山, 2009/9/5.
 36. 高島 大典, 他. 当院における乳癌センチネルリンパ節生検 (OSNA 法) 導入の現状. 第 41 回癌とリンパ節研究会, 横浜, 2009/10/24.
 37. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他. 原発性乳がんにおける血清 p53 抗体測定の臨床的意義. 第 109 回日本外科学会定期学術総会, 2009.4, 福岡.
 38. 山本 尚人, 他. 乳がん術後再発リスク別地域連携クリティカルパスの開発による地域連携の構築. 第 11 回日本医療マネジメント学会学術総会, 2009.06, 長崎.
 39. 山本 尚人, 他. がん専門病院における乳腺外来初期診断システムと術後経過観. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 40. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他. Trastuzumab/Taxans 併用療法にて緩解後、Trastuzumab 単独維持療法を施行した HER2 陽性再発乳癌 11 例の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 41. 藤本 浩司, 山本 尚人, 他. 術前化学療法は乳房切除量の減少に役立っているか? ~腫瘍径と乳房切除量の関係~. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 42. 吉井 淳, 山本 尚人, 他. 早期原発性乳癌に対するラジオ波熱凝固療法臨床試験. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 43. 前田 慎太郎, 山本 尚人, 他. 乳腺 invasive micropapillary carcinoma 5 症例の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 44. 矢野 健太郎, 山本 尚人, 他. 進行再発乳癌に対する vinorelbine 長期投与有用性の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2008.09, 大阪.
 45. 押田 恵子, 山本 尚人, 他. 当施設における乳がん検診症例の検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, 2009.07, 東京.
 46. 中村 力也, 山本 尚人, 他. 乳腺腋窩リンパ節に対する穿刺吸引細胞診陽性症例の検討. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2009.10, 福岡.
 47. 木下 貴之, 山本 尚人, 他. 早期乳がんに対するラジオ波熱凝固療法 (RFA). 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.

48. 山本 尚人, 他. 乳がん術後、再発リスク別地域連携クリティカルパスの開発による地域連携の構築. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.
49. 大木 陽亮, 山本 尚人, 他. 乳がんの化学療法後無月経における内分泌療法選択についての検討. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.
50. 藤本 浩司, 山本 尚人, 他. 乳癌に対するラジオ波熱凝固療法(RFA)施行後、肉芽腫を生じ整容性が低下した 1 例. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.
51. 吉井 淳, 山本 尚人, 他. 経過観察中に急性増大し切除術を施行した非浸潤性小葉癌の一例. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.
52. 榊原 淳太, 山本 尚人, 他. 乳癌術後再発症例における中心静脈ポート留置による、左内頸静脈血栓の 1 症例. 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009.11, 京都.
53. 大木 陽亮, 山本 尚人, 他. 脳転移で初発再発をきたした triple negative 両側乳癌の一例. 第 6 回日本乳癌学会関東地方会, 2009.12, 大宮.
54. 荒井 学, 山本 尚人, 他. 乳房内リンパ節転移の 1 例. 第 6 回日本乳癌学会関東地方会, 2009.12, 大宮.
55. 藤澤 知巳, 他. 当院における乳癌術前化学療法の効果予測因子及び薬剤耐性の検討. 第 7 回日本臨床腫瘍学会総会, 口演, 2009/3/20、21, 名古屋.
56. 藤澤 知巳, 他. 上腕留置 CV ポートの安全性に於ける検討. 第 40 回埼玉群馬乳癌疾患研究会, 2009/6/6, 埼玉.
57. 藤澤 知巳, 他. 高用量トレミフェンによる薬剤耐性遺伝子発現抑制に関する検討. 第 17 回日本乳癌学会総会, 口演, 2009/7/2, 東京.
58. 藤澤 知巳, 他. 早期乳癌 RFA 術後の整容性評価に関する検討. 第 47 回日本癌治療学会総会, 2009/10/23, 横浜.
59. 藤澤 知巳, 他. 当院における上腕留置 CV ポートの安全性における検討. 第 6 回乳癌学会地方会, 2009/12/5, 埼玉.
60. 増田 紘子, 増田 慎三, 他. 術前化学療法からみた triple negative 乳癌における Biomarker の検討. 第 34 回乳癌懇話会, 福岡, 2009.
61. 津田 均. ラジオ波熱凝固療法の現状と今後. 第 17 回日本乳癌学会総会、東京、2009 年 7 月 3 日～4 日. 抄録集 p59.
62. 津田 均. ワークショップ 3「癌化学療法及び放射線療法の病理診断医の役割」. 乳癌診療における病理診断の役割. 第 47 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009 年 10 月 22 日～24 日. 日本癌治療学会誌、44(2): 315, 2009.
63. 嶋田 俊之, 和田 徳昭, 他. 肥満乳癌患者におけるセンチネルリンパ節同定率についての検討. 第 109 回日本外科学会総会, 一般演題, 2009. 4, 福岡.
64. 和田 徳昭, 他. 乳房温存術後の整容性評価と患者満足度. 第 17 回日本乳癌学会学術総会, ワークショップ, 2009. 7, 東京.
65. 嶋田 俊之, 和田 徳昭, 他. 併用法におけるラジオアイソトープ (RI) 10% rule の有用性. 第 17 回日本乳癌学会総会, 一般演題, 2009. 7, 東京.
66. 和田 徳昭, 他. SLN 陽性乳癌における non-SLN 転移を予測する因子 術前術中に判定可能な Scoring System. 第 47 回日本癌治療学会総会, 一般演題, 2009. 10, 横浜.
67. 嶋田 俊之, 和田 徳昭, 他. 純型粘液癌の臨床病理学的特徴. 第 47 回日本癌治療学会総会, 一般演題, 2009.10, 横浜.
68. 和田 徳昭. 現在の乳癌手術 温存手術の整容性評価と低侵襲治療に向けて. 静岡県形成外科医会, 特別講演, 2009.9, 静岡.
69. 和田 徳昭, 他. 乳癌センチネルリンパ節微小転移の治療戦略. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会, 学術集会, シンポジウム, 2009.11, 東京.

国際学会

1. Kinoshita T, et al. A phase I/II study of radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas: Amulticenter study in Japan. 2009 ASCO Breast Cancer Symposium. General Poster Session, San Francisco, California, 2009.
2. Kinoshita T. Axillary diagnosis and treatment. Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2009 International Convention. Discussant, Kyoto, Japan, 2009.
3. Ono M, Kinoshita T, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor cell apoptosis as predictive markers for response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. General Poster Session, Orlando, Florida, 2009.
4. Tamura K, Kinoshita T, et al. Correlation of FcγR II a-H131R and III a-V158F polymorphisms and clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic

- setting in patients with HER-2 positive breast cancer. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. General Poster Session, Orlando, Florida, 2009.
5. Masuda N, Yamamoto N, et al. Randomized phase II study of neo-adjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of HER2. ASCO, Annual meeting, Jun 2009, Orland, Florida, USA.
 6. Nakayama T, Yamamoto N, et al. Assessment of uterus, bone, serum lipids and hormones in postmenopausal breast cancer patients treated with TAS-108, a novel steroidal antiestrogen: results of a randomized phase II study. ASCO. Breast Cancer Symposium, Oct. 2009, San Francisco, USA.
 7. Sagara Y, Yamamoto N, et al. Three dose regimens of Fulvestrant in advanced breast cancer: Result from a double-blind, comparative study (FINDER1). ASCO. Breast Cancer Symposium, Oct. 2009, San Francisco, USA.
 8. Masuda H, Masuda N, et al: Predictive factors for effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancers. IMPAKT Breast Cancer Conference, Belgium, 2009 .
 9. Masuda N, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of HER2. 2009 ASCO Annual Meeting, USA, 2009.
 10. Masuda N, et al. Coparison of Molecular characterization of ER+early-stage cancer by standardized quantitative RT-PCR analysis between Japanese and North American populations. ASCO Breast, USA, 2009.
 11. Kinoshita T, Masuda N, et al. A phase I/ II study of radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas: A multicenter study in Japan, ASCO Breast, USA, 2009.
 12. Ono, M., Tsuda, H., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor cell apoptosis are predictive markers for response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. The 45th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, May 29-June 2, 2009. J. Clin. Oncol. 27(Suppl): 15s, 2009 (Abstr 559)
 13. Ishihara M, Wada N, et al. A Retrospective Analysis of Risk Factors of Central Nervous System Metastases in Operable Breast Cancer: Different Survival by Biological Subtype and Ki67 Overexpression. 32nd San Antonio Breast

Cancer Symposium, Poster Session, 2009. 12, San Antonio, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

(資料 1)

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。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。