

- 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ール逸脱とはしない。

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。悪性肝臓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

本ラジオ波熱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凝固療法(RFA)が考えられました。このラジオ波凝固療法は、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。

早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と 安全性の評価の同意文書

国立がんセンター中央病院長 殿

私は、「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」について、主治医から説明を受け、十分に理解しましたので、この臨床試験に参加することに同意します。

説明内容

- 現在の病気の診断について
- 臨床試験の意義
- 臨床試験の目的
- 臨床試験の方法
- 予想される結果と不利益
- 臨床試験への協力の任意性と同意撤回の自由
- 臨床試験に参加されなかった場合の診断・治療
- 臨床試験の費用
- プライバシーおよび個人情報の保護
- その他

年 月 日

本人氏名 _____ 印

今回の「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」に関して、私が説明し、同意を得られたことを確認します。

年 月 日

主治医氏名 _____ 印

資料 3

患者背景

	症例数
年齢(歳)	
中央値	61
レンジ	36-82
診断方法	
マンモグラフィ検診(症状なし)	32(64%)
自覚症状あり	18(36%)
T分類	
Tis	1 (2%)
T1	37(74%)
T2	12(24%)
占拠部位	
C	19(38%)
D	5 (10%)
A	18 (36%)
B	6 (12%)
E	2 (4%)
US 腫瘍径(cm)	
中央値	1.70
レンジ	0.5-3.0
MRI 腫瘍径(cm)	
中央値	1.70
レンジ	0.7-4.5
臨床的リンパ節転移(N)	
N0	45 (90%)
N1	5 (10%)

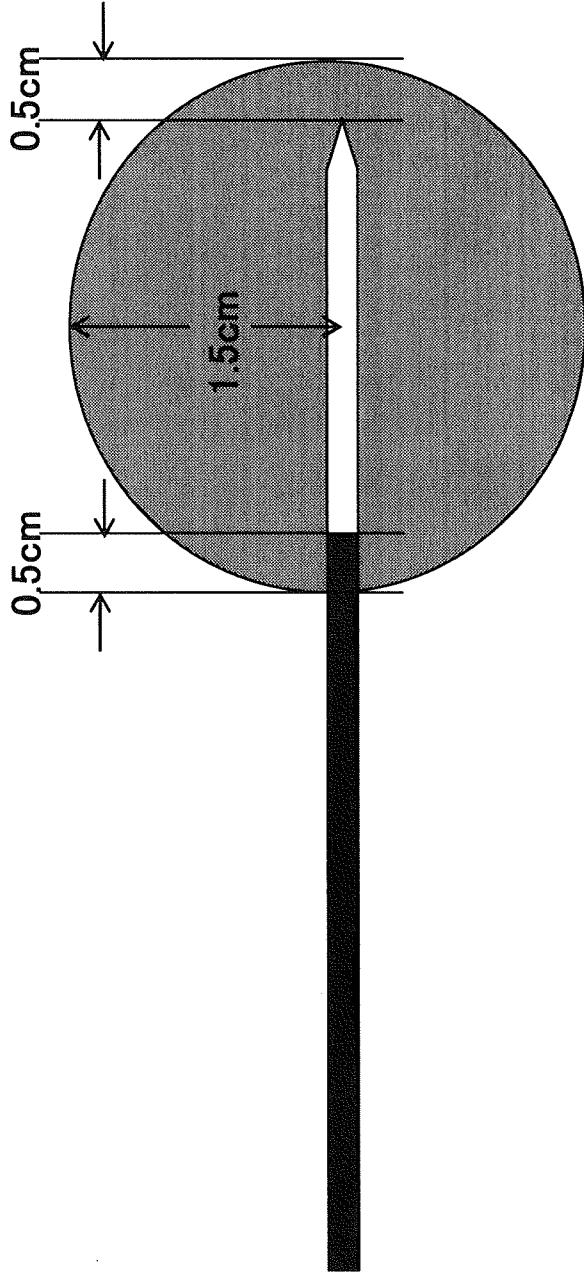
資料 4

病理組織学的結果

	症例数
組織型	
浸潤性乳管	44 (88%)
浸潤性小葉	1 (2%)
粘液	2 (4%)
髓様	2 (4%)
非浸潤性乳管	1 (2%)
組織学的グレード	
1	24 (48%)
2	15 (30%)
3	11 (22%)
リンパ節転移 (n)	
陰性	41 (82%)
陽性	9 (18%)
病理学的全腫瘍径 (cm)	
中央値	1.7
レンジ	0.6~8
Extended intraductal component (EIC)	
あり	15 (30%)
なし	35 (70%)
RFAの病理組織学的効果判定	
変性径/長径 (cm)	
中央値	3.0
平均値	3.4
レンジ	0~6.6
変性径/短径 (cm)	
中央値	2.2
平均値	2.4
レンジ	0~6.6
不完全焼灼例	17 (34%)
浸潤部遺残	10 (20%)
非浸潤部遺残	7 (14%)

RFA; radio frequency ablation

資料 5



-焼灼モデル-

Cool-tip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

超音波検査の腫瘍径 (cm)	患者数	完全焼灼率 (%)
≤1.0	10	7(70)
1.0<, ≤1.5	12	9(75)
1.5<, ≤2.0	16	12(75)
2.0<, ≤3.0	12	5(42)
Total	50	33(65)
MRI検査上の腫瘍径 (cm)	患者数	完全焼灼率 (%)
≤1.0	9	7(78)
1.0<, ≤1.5	12	9(75)
1.5<, ≤2.0	12	12(100)
2.0<, ≤3.0	11	5(45)
3.0<	6	0(0)
Total	50	33(65)

資料 7

画像診断上の腫瘍径とRFA遺残腫瘍成分の関連

超音波検査の腫瘍径 (cm)	浸潤部遺残患者数	非浸潤部遺残患者数
≤1.0	1	2
1.0<, ≤1.5	3	0
1.5<, ≤2.0	2	2
2.0<, ≤3.0	4	3
Total	10	7
MRI検査上の腫瘍径 (cm)	浸潤部遺残患者数	非浸潤部遺残患者数
≤1.0	0	2
1.0<, ≤1.5	3	0
1.5<, ≤2.0	0	2
2.0<	7	3
Total	10	7

INV; invasive carcinoma DCIS; ductal carcinoma in situ

資料 8

病理組織学的腫瘍径とRFAの成績

病理学的腫瘍径(t) *	患者数	完全焼灼(%)	不完全焼灼(%)
≤ 2cm	29	26 (90%)	4 (10%)
> 2cm	21	7 (33%)	14 (67%)

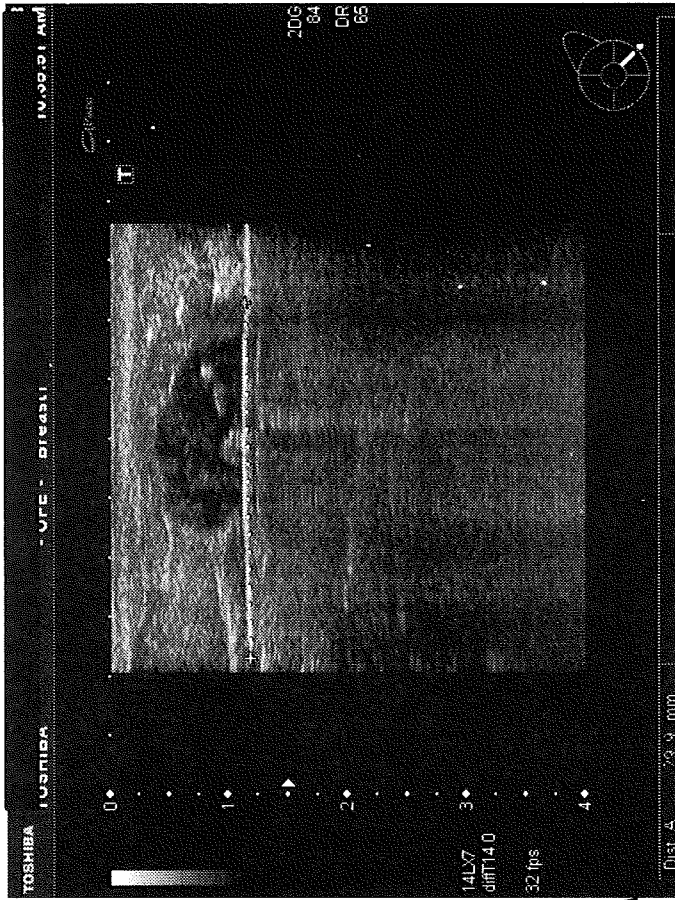
* 浸潤部、非浸潤部を含んだ全腫瘍径

EIC有無とRFAの成績

	患者数	完全焼灼(%)	不完全焼灼(%)
EIC (+)	15	2 (13%)	13 (87%)
EIC (-)	35	31 (89%)	4 (11%)

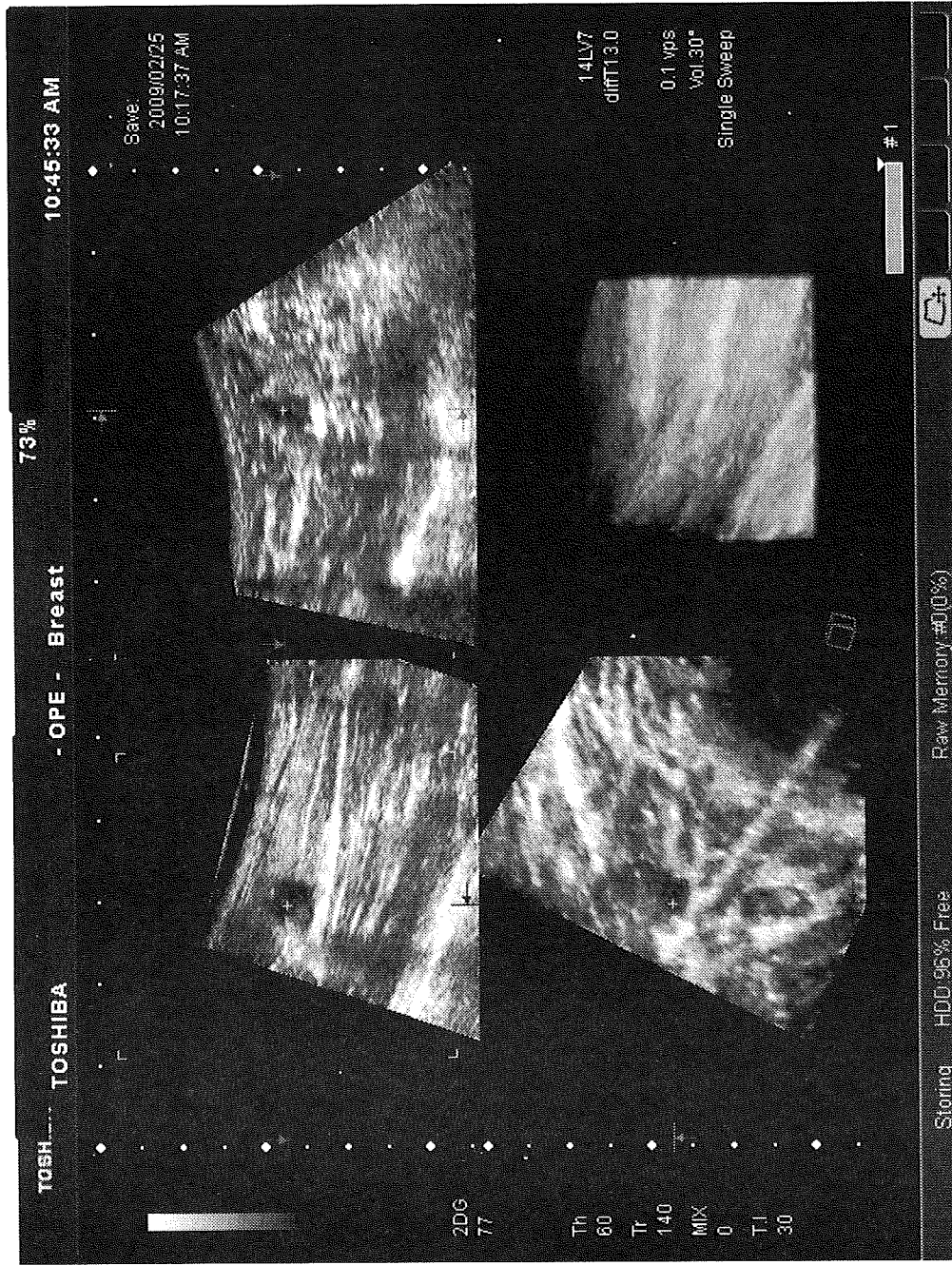
EIC: extended intraductal component

資料 9-1



RFA施術風景

資料 9-2



特殊プローブを用いて穿刺部位の再確認

資料10-1



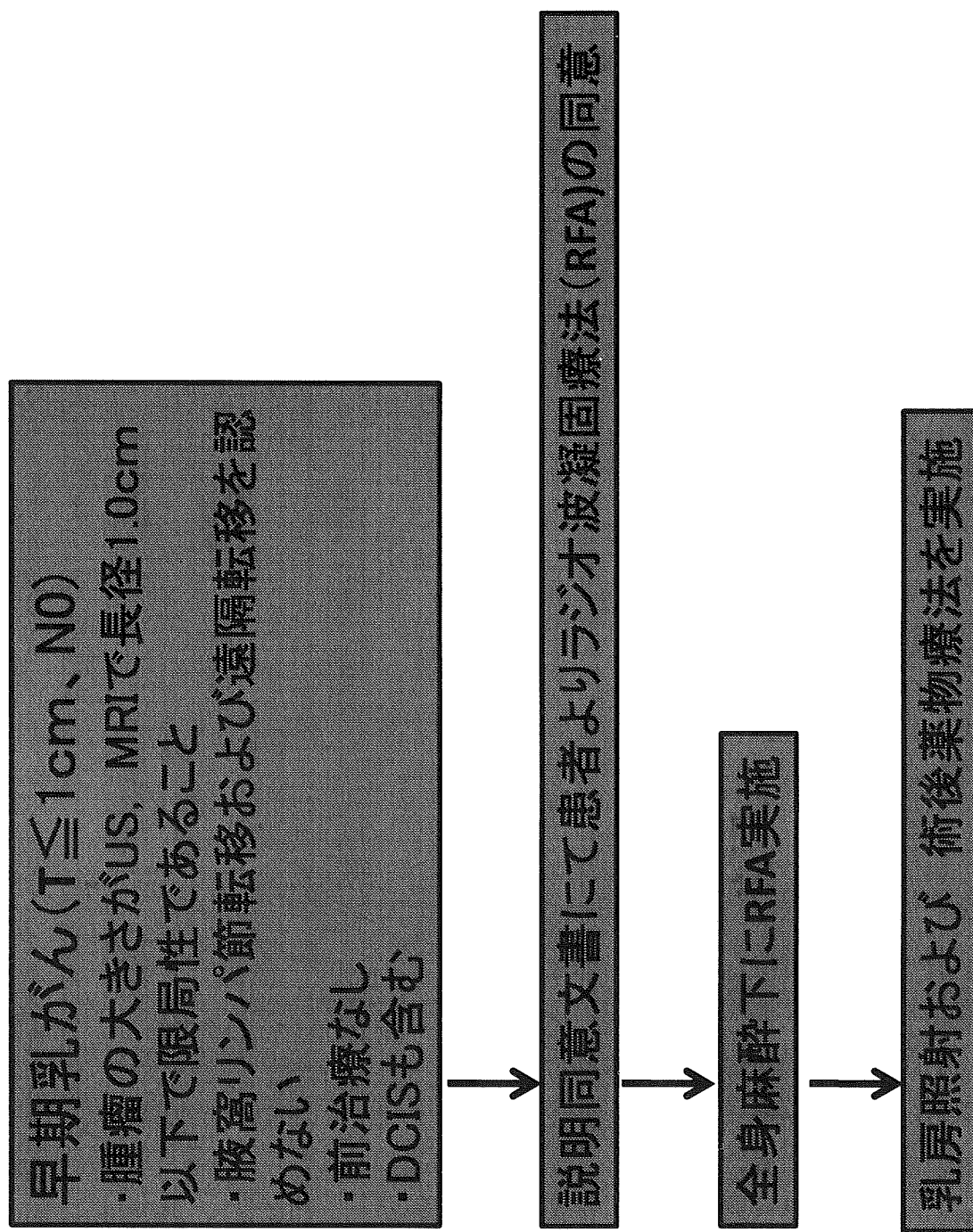
RFA施行中は氷嚢にて熱傷予防

資料10-2



RFA終了時の腫瘍超音波画像

資料11



予定症例数:40例

RFA非切除試験のシエーム