

2011/4045A

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 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 24 (2012) 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 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告	
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	
II. 分担研究報告	
1. 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……………	7
高島 大典	
2. 原発性乳癌に対するラジオ波焼灼療法におけるMRIによる画像評価……………	10
山本 尚人	
3. 「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多施設共同研究」 自験例経過報告……………	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 ……………	19
～サブタイプからみたRFAの適応を考える～	
増田 慎三	
5. 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……………	24
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に関する研究……………	27
和田 徳昭	
7. 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 ---RFA後の生検組織におけるviabilityの検討および長期観察例における画像評価……………	31
土井原 博義	
8. RFA乳癌治療導入における標準化への課題に関する研究……………	35
高橋 将人	
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 ……………	44

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 乳腺科・腫瘍内科 副科長

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

高島 大典	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 乳腺外科 乳腺・内分泌外科医師
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 乳腺外科 医師
津田 均	独立行政法人 国立がん研究 センター中央病院 病理科・臨床検査科 科長
和田 徳昭	独立行政法人 国立がん研究 センター東病院 乳腺科・血液科学療法科 副科長
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 医長

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～21年度 厚生労働省科学研究費補助金 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する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。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、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実施し、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。

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

2011年12月28日までに38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	13
群馬県立がん	11
千葉県がん	7
がん研究センター東	4
四国がん	3
岡山大学	—
北海道がん	—

表2.

組織型	症例数
非浸潤性乳管癌	4
浸潤性乳管癌	5
乳頭腺管癌	11
充実腺管癌	4
硬癌	11
浸潤性小葉癌	2
管状癌	1

患者の平均年齢は57.2歳で、腫瘍の平均触診径は6.0mmで、検診発見の非触知症例が15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; 4.4mm、US; 8.2mm, MRI; 9.3mm であった。

RFA は全例で全身麻酔下に実施され、平均 RFA 施行時間は 7.2 分(3-12 分)であった。術中合併症として皮膚熱傷が 2 例 (5.3%) に報告されたが、いずれも保存的に軽快している。平均観察期間は 336 日 (8-732 日) 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 2 例、12 ヶ月目では 1 例であった。3 ヶ月目の針生検は、27 例に施行され 4 例 (15%) にかんがの遺残が確認され、プロトコールに従って切除が行われた。12 ヶ月目の針生検が行われた 17 例では一例もがんの遺残や再発は確認されていない。

1 年目の時点の整容性の評価では 25 例が excellent、3 例が good、1 例が fair であった。

#### 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。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、27 例中 4 例 (15%) にかんが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、3 例は腫瘍の一部に不完全焼灼が確認された。不完全焼灼例はいずれも参加施設の初例であり、経験を重ねるにつれて改善が期待される。

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られる。

本臨床試験では、引き続きの症例登録と経

過観察データを蓄積し、より多くの症例の前向き多施設臨床試験につなげたい。

#### E. 結論

早期乳がん (T $\leq$ 1cm) に対する RFA 単独療法は、Phase I 試験の結果と同様に 10% 超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組み合わせることで、不完全焼灼例を切除に切り替えることにより、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。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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. Breast, in press.
2. Hirokawa T, Kinoshita T, et al. A Clinical Trial of Curative Surgery under Local Anesthesia for Early Breast Cancer. Breast J, in press.
3. Nagao T, Kinoshita T, et al. Primary Leiomyosarcoma of the Breast. Breast J, in press.
4. Nagao T, Kinoshita T, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous breast augmentation surgery. Breast Cancer, in press.
5. 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, in press.
6. Onoe S, Kinoshita T, et al. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. The Breast, 20:515-518, 2011.
7. Tamura N, Kinoshita T. A Case of Metaplastic Carcinoma of the Breast. Jpn J Clin Oncol, 41(8):1045, 2011.
8. 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.
9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. Kinoshita T. Preoperative therapy: recent findings. *Breast Cancer*, 18:80-84, 2011.
  13. 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.
  14. Tamura K, Kinoshita T, et al. FcγR2A 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Kinoshita T, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*, 18:10-17, 2011.
  19. 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.
2. 学会発表
    1. 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, 2011.
    2. Suzuki J, Hojo T, Jimbo K, Asaga S, Kinoshita T. Risk of breast cancer among Japanese women with a positive family history. ASCO 2011 Breast Cancer Symposium, Poster Session, San Francisco, California, 2011.
    3. Kinoshita T, Masuda N, Sagara Y, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S, Takei H, Tsuda H, Noguchi S. 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, 2011.
    4. 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, 2011.
    5. 佐藤 雄哉, 木下 貴之, 他. 乳腺 Xanthogranuloma の 1 例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    6. 小倉 拓也, 木下 貴之, 他. 扁平上皮癌成分を伴った浸潤性乳管癌の 1 例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    7. 神保 健二郎, 木下 貴之, 他. 異時性両側浸潤性微小乳頭癌の 1 例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    8. 森田 理沙, 木下 貴之, 他. Microglandular adenosis に合併した浸潤癌の一例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    9. 神谷 有希子, 木下 貴之, 他. 乳腺紡錘細胞癌の 10 切除例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    10. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他. 同時両側性 basal-like subtype 乳癌の 1 例. 第 8 回日本乳癌学会 関東地方会, 一般演題, さいたま市, 2011 年 12 月
    11. 吉田 正行, 木下 貴之, 他. 乳癌におけるセンチネルリンパ節 OSNA 法 (1+) の意義について. 第 13 回 SNN S 研究会学術集会, 一般演題, 東京都, 2011 年 12 月
    12. 田村 研治, 木下 貴之, 他. CEF 療法/

- パクリタキセル療法±トラスツズマブによる乳癌術前化学療法の病理学的寛解を予測する遺伝子発現プロファイル. 第70回日本癌学会学術総会, English Oral Sessions, 名古屋市, 2011年10月
13. 菊山 みずほ, 木下 貴之, 他. エピジェネティックに不活化された遺伝子の中からがん抑制遺伝子を選別する方法の開発. 第70回日本癌学会学術総会, ポスター, 名古屋市, 2011年10月
  14. 吉田 正行, 木下 貴之, 他. 乳癌におけるセンチネルリンパ節OSNA法(1+)の意義: 組織診断との対比と腋窩リンパ節転移との関連. 第70回日本癌学会学術総会, ポスター, 名古屋市, 2011年10月
  15. 小野 麻紀子, 木下 貴之, 他. 乳癌におけるRPN2の発現の検討. 第70回日本癌学会学術総会, 口演, 名古屋市, 2011年10月
  16. 長谷部 孝裕, 木下 貴之, 他. 異型腫瘍間質線維芽細胞. 術前薬物療法乳癌症例の予後因子としての重要性. 第70回日本癌学会学術総会, ポスター, 名古屋市, 2011年10月
  17. 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
  18. 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
  19. 田村 宜子, 木下 貴之, 他. 非湿潤癌の外科的治療戦略と術後治療とその予後. 第19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, 仙台市, 2011年9月
  20. 長尾 知哉, 木下 貴之, 他. 若年者乳癌症例からみた若年者検診の意義. 第19回日本乳癌学会学術総会, シンポジウム, 仙台市, 2011年9月
  21. 中川 彩, 木下 貴之, 他. 乳房温存療法の長期成績と重複がんの現況. 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
  22. 原野 謙一, 木下 貴之, 他. 腋窩リンパ節転移 1-3 個、ホルモン受容体陽性HER2 陰性乳癌に対する術後薬物療法に化学療法は必要か? 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  23. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 乳癌術前ホルモン療法の組織学的抗腫瘍効果と効果予測因子の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  24. 小倉 拓也, 木下 貴之, 他. 20代の若年性乳癌患者の画像所見の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  25. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他. 非湿潤性小葉癌(LCIS)の病変の広がり細胞学的悪性度に関する検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  26. 大城 泰平, 木下 貴之, 他. 非湿潤性小葉癌(LCIS)切除例からみた治療方針の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  27. 河野 昌子, 木下 貴之, 他. 出産歴のある若年乳癌の臨床病理学的特徴. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  28. 小野 麻紀子, 木下 貴之, 他. リンパ節転移陰性 Luminal 乳がんの予後について. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  29. 大家 久晴, 木下 貴之, 他. T4 乳癌の治療成績からみた外科治療のあり方. 第19回日本乳癌学会学術総会, 口演, 仙台市, 2011年9月
  30. 師田 まどか, 木下 貴之, 他. 乳房温存療法における仰臥位と腹臥位の放射線治療の線量分布の比較と腹臥位照射の安全性の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 仙台市, 2011年9月
  31. 米谷 理沙, 木下 貴之, 他. 家族性乳がん患者の臨床・病理学的検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 仙台市, 2011年9月
  32. 岩本 恵理子, 木下 貴之, 他. カテゴリー3の石灰化についての検討 -針生検の適応と病理学的特徴-. 第19回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 仙台市, 2011年9月
  33. 前田 将宏, 木下 貴之, 他. 湿潤性小葉癌の進展様式からみた臨床病理学的検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 示説討論, 仙台市, 2011年9月
  34. 大城 泰平, 木下 貴之, 他. 非浸潤性小葉癌(LCIS)の臨床的意義と治療方針. 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
  35. 田村 宜子, 木下 貴之, 他. Occult breast cancerの臨床病理学的特徴と治療戦略. 第111回日本外科学会定期学術集会, ポスタ



- ーセッション，紙上開催，2011年5月
36. 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
  37. 堀 周太郎，木下 貴之，他. 乳がんセンチネルリンパ節 ミクロ転移例における腋窩リンパ節転移マッピング. 第111回日本外科学会定期学術集会，ポスターセッション，紙上開催，2011年5月
  38. 前田 将宏，木下 貴之，他. 乳腺浸潤性小葉癌の臨床病理学的検討. 第111回日本外科学会定期学術集会，ポスターセッション，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

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

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 乳腺外科 乳腺・内分泌外科医師

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6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）を行なう。
- 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。平成 24 年 2 月 24 日現在までに 6 例の登録を行った。手技の安定性は確保可能になったと考える。

#### 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. 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.

##### 2. 学会発表

1. Takabatake D, et al. Evaluation of clinical utility of sentinel lymph node (SLN)examination by One-step Nucleic acid Amplification(OSNA)assay in breast cancer, The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm Sweeden 23-27 Sep 2011.
2. 高島 大典, 他. 当院における針生検の現状と課題 第 64 回山陽乳腺疾患研究会、岡山 2011/3/12
3. 高島 大典, 他. 乳房針生検における超音波ガイド下マンモトームと VACORA の比較検討 第 19 回日本乳癌学会総会 仙台 2011/9/3
4. 高島 大典, 他. 術後腋窩リンパ節再発をきたした DCIS の 1 症例 第 53 回愛媛乳腺疾患懇話会、松山, 2011/10/15.

5. 高島 大典, 他. マンモグラフィー上い  
わゆる鍋ぶた様陰影を呈した両側同時  
性乳癌の2例 第21回乳癌検診学会学  
術集会 岡山 2011/10/22

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  
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

原発性乳癌に対するラジオ波焼灼療法における MRI による画像評価

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

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)後の焼灼効果判定および経過観察における MRI の有用性を検討した。MRI は、NADH 染色による組織学的効果判定を良く反映し、組織焼灼範囲の同定および経過観察に有用であった。

A. 研究目的

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法による腫瘍壊死効果と MRI による効果判定を比較検討する。また、経過観察における MRI の有用性を検討する。

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 2cm 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

全身麻酔下に乳房腫瘍をエコー下に、Cool-tip™ needle を用いて穿刺し、ジェネレーターを操作し通電を開始する。5 ワットから通電を開始し 1 分後に 10 ワットへ、その後 1 分毎に 10 ワットずつ通電を上昇させていき、ジェネレーターが自動的に通電を切断した時点で焼灼が終了となる。おおよそ 5 分～15 分の間に焼

灼が完了する。穿刺針先端にある温度センサーで腫瘍内温度を測定し 60～100℃であることを確認する。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。通常、腫瘍周囲の 1～2cm の正常乳腺組織も含め焼灼される。

効果判定

RFA3～4 週間後に、造影 MRI による腫瘍焼灼判定と乳房内の焼灼範囲を評価する。

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。

経過観察

可能な限り年一回の MRI による温存乳房内の焼灼範囲の経過観察を行った。また、MMG 撮影を一年毎に施行した。

(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

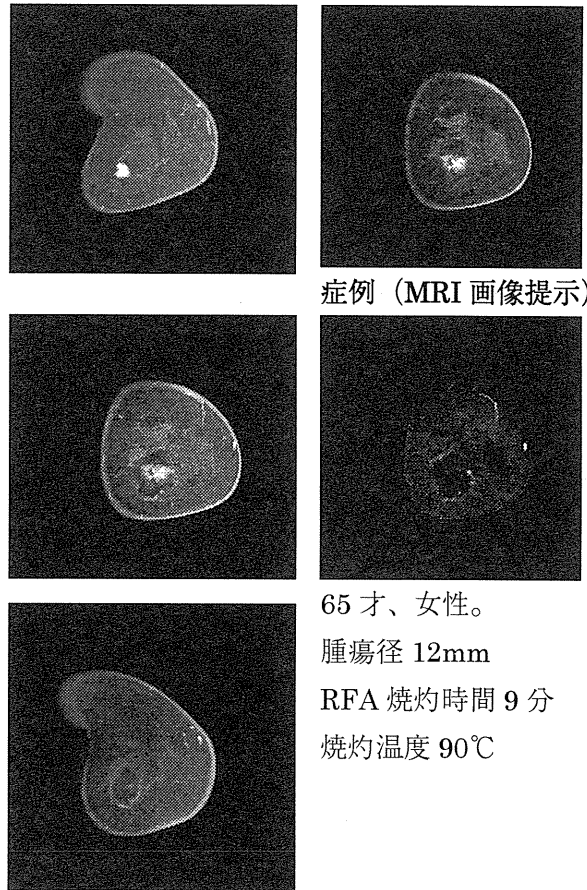
### RFA 後の MRI 画像

乳房照射前の RFA 後 3~4 週目の T1 強調単純 MRI 像では、焼灼部中央に組織の出血性壊死として捉えられる不整形から円形の高信号領域が、我々の施設で行った 30 乳房中 18 乳房、60% に認められた。造影所見では、腫瘍が造影される症例はなかった。焼灼範囲は不均一な avascular な部位として確認され、その辺縁は不整で一部非焼灼部との境界が不明瞭な場合もあった。辺縁が強く enhance されることは焼灼直後ではなかった。MRI 冠状断画像によって計測された焼灼範囲は、最大径 60×47mm 最小径 23×22mm、平均 38×36mm であった。RFA 後切除症例による検討では、病理学的焼灼範囲と MRI 画像評価による焼灼範囲は良く相関すると報告されている。1~2 年後の MRI 画像では焼灼範囲は全く造影されず、周囲組織とのコントラストがより鮮明となる。又、辺縁が平滑にリング状に enhance されるようになる。その後、経時的に焼灼範囲は縮小していく傾向がみられるが、辺縁のリング状 enhancement はそのままである。病理学的には、焼灼部位は脂肪壊死に陥り、その後次第に oil cyst に置き換わると考えられている。平均観察期間 3.5 年と短い現在までに一例の乳房内再発も認めていない。

### マンモグラム (MMG) による評価

焼灼範囲に関しては、MMG でも判定可能な症例が 30 乳房中 19 乳房に認めた。しかし、2

年目までの MMG では、焼灼内部は周囲の乳腺組織と同様~やや高濃度に描出され、腫瘍陰影消失の有無は判別困難であることが多く、焼灼効果判定は困難であった。症例によって経年的に焼灼内部は低濃度となり透過性が良くなるものが多く、長期間のフォローに対しては MMG が有用となる可能性がある。



症例 (MRI 画像提示)

65 才、女性。

腫瘍径 12mm

RFA 焼灼時間 9 分

焼灼温度 90℃

左上：RFA 前造影 T1 強調像

右上：RFA 後単純 T1 強調像

右中：RFA 後造影 T1 強調像

左中：RFA 後 T1 強調 subtraction 像

右下：2 年後造影 T1 強調像

## D. 考察

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、92.3%(24/26)であった。

乳房 MRI における癌の広がり診断は、広く認知され普及しているが、実際の乳房部分切除における病理学的断端陽性率は、現在でも 1 割程度はある。RFA では焼灼範囲外の乳腺組織における乳管内進展による癌遺残が最も懸念されている。

また、術前化学療法 MRI による病理学的完全奏効(pCR)の判定に限界がある様に、RFA においても pCR の判定は困難と思われ、現時点では(吸引式)針生検による病理学的効果判定が必要である。H-E 標本での効果判定基準は現時点ではないが、RFA 後切除症例において組織像の特徴が解明されつつあり判定可能となつて来ている。しかし、まだ (NADH)-diaphorase 染色による効果判定が必要である。

Exposure 部が 3cm の電極針によるラジオ波熱凝固療法における焼灼範囲は、理論的に概ね 4×3cm の卵形である。今回の MRI による焼灼範囲測定では平均 38×30mm と理論上の値とほぼ同等であったが、焼灼範囲にかなりのばらつきが見られた。そのばらつきの原因は今のところ明らかでなく、特に焼灼範囲が小範囲であった場合、焼灼範囲外の乳管内進展による viable cell の残存が危惧されているため、今後さらに研究が必要である。

また、本研究では Exposure 部が 3cm の電極針を一貫して用いたが、腫瘍径が 1cm 以下の場合は Exposure 部が 2cm の電極針を用いても十分な焼灼範囲を確保できる可能性がある。

## E. 結論

本療法による腫瘍壊死の割合は 90%を越え、MRI によって焼灼範囲も容易に同定出来、多量

の乳管内進展巢の温存乳房内残存は回避されうと思われた。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. Iwata H, Yamamoto N, et al. Docetaxcel Followed by Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Primary Breast Cancer. JJCO, 41(7):867-875, 2011.
2. Yamamoto N, et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: Evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. Breast Cancer, 18: 3-9. 2011.
3. 大久保 嘉之, 山本 尚人, 他. 当院における進行・再発乳癌に対するエキサメスタンの治療成績. 乳癌の臨床, 26 (4) :439-444, 2011.
4. 榊原 淳太, 山本 尚人, 他. 乳癌術後再発例における中心静脈ポート留置による左内頸静脈血栓症の一例. 日本臨床外科学会誌, 72(3):608-611. 2011.

### 2. 学会発表

1. 山本 尚人, 他 4 名: 早期乳癌に対する非切除ラジオ波熱凝固療法臨床試験. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 2011 年 4 月. 東京
2. 中村 力也, 山本 尚人, 他 5 名: 乳がん再発臓器における HER2 発現変化症例の検討. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 2011 年 4 月. 東京
3. 渡邊 善寛, 山本 尚人, 他 6 名: 乳房温存術後に Paget 型再発を来した一例. 第 821 回外科集談会. 2011 年 6 月. 千葉
4. 押田 恵子, 山本 尚人, 他 3 名: 乳癌診療地域連携パスの運用と実際. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
5. 岩瀬 俊明, 山本 尚人, 他 6 名: 日本人における Neoadjuvant Chemotherapy に及ぼす Body mass Index の影響. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
6. 大久保 嘉之, 山本 尚人, 他 4 名: 温存乳房内再発例の対するセンチネルリンパ節生

- 件再施行の適応拡大に向けての検討. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
7. 山本 尚人, 他 9 名: 再発リスク別地域連携クリティカルパスによる地域連携運用のコツ. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  8. 谷野 裕一, 山本 尚人, 他 11 名: 乳がんラジオ波治療 (RFA) のレトロスペクティブ研究. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  9. 岡田 淑, 山本 尚人, 他 4 名: 乳癌センチネルリンパ節生検、郭清省略後の腋窩リンパ節再発の検討. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  10. 中村 力也, 山本 尚人, 他 4 名: 術前針生検と転移巣生検の病理学的意義. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  11. 小西 孝宣, 山本 尚人, 他 3 名: 乳癌における癌性心膜炎症例の検討. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  12. 山本 尚人: 早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法における画像評価. 第 19 回日本乳癌学会学術総会. 2011 年 9 月. 仙台
  13. 中村 力也, 山本 尚人, 他 5 名: 当院における進行再発乳癌に対する Examestane の治療成績. 第 49 回日本癌治療学会. 2011 年 10 月. 名古屋
  14. 岡田 淑, 山本 尚人, 他 4 名: 乳癌センチネルリンパ節生検における微小転移症例郭清省略の妥当性. 第 73 回日本臨床外科学会総会. 2011 年 11 月. 東京
  15. 尾内 康英, 山本 尚人, 他 5 名: 乳癌術中 S N B 転移陽性症例における腋窩リンパ節の画像的検討. 第 73 回日本臨床外科学会総会. 2011 年 11 月. 東京
  16. 渡邊 善寛, 山本 尚人, 他 6 名: 当院での浸潤性微小乳頭癌 62 例の検討. 第 73 回日本臨床外科学会総会. 2011 年 11 月. 東京
  17. 渡邊 善寛, 山本 尚人, 他 3 名: 浸潤性微小乳頭癌の術前診断と予後に関する検討. 第 1235 回千葉医学会総会. 2011 年 11 月. 千葉
  18. 味八木 寿子, 山本 尚人, 他 5 名: 胃癌との鑑別を要した乳腺浸潤性小葉癌胃転移の一例. 第 8 回日本乳癌学会関東地方会. 2011 年 12 月. 大宮
  19. 渡邊 善寛, 山本 尚人, 他 6 名: 浸潤性微小乳頭癌に対し術前ホルモン療法が著効した一例. 第 8 回日本乳癌学会関東地方会. 2011 年 12 月. 大宮
- G. 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

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

「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多施設共同研究」自験例経過報告

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

乳腺領域におけるラジオ波焼灼療法の安全性を検証し、同療法の画像診断による効果判定および有効性の評価を研究する。

A. 研究目的

乳房温存術、センチネルリンパ節生検等、乳癌局所治療の縮小傾向は徐々に広がりつつある。様々な全身治療の発展により乳癌罹患患者の全生存期間、無病生存期間の延長により QOL を重視した治療が望まれる背景もある。このなかで、悪性腫瘍に対する治療としてラジオ波焼灼術は手技の簡便さ及び患者への侵襲の低さから肺癌、腎臓癌、骨腫瘍へと適応拡大を視野にいたした臨床試験が進行中である。

当研究は、乳腺領域におけるラジオ波焼灼療法の安全性を検証し、同療法の画像診断による効果判定および有効性の評価を目的とした。

現時点で当臨床試験での予定登録数 40 例中 12 例を当院から登録できた。自施設 12 例の解析を行い、次なる試験の参考とすべく報告する。

B. 研究方法

1. 試験計画・試験デザイン

1) 対象患者（適格基準）

(1)患者適応基準

正常な臓器機能を有し、術後放射線治療

の施行に耐えうること。

脳梗塞、心筋梗塞等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。

患者本人から文書にて同意を得られていること。

(2)病変適応基準

腫瘍の大きさが、術前の超音波検査において長径 1 cm 以下の限局性病変であること。

腫瘍の数が 1 カ所のみであること。

触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いが無いこと。

(3)患者適応除外基準

他臓器の悪性腫瘍を有している、もしくは疑われる症例。

妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。

心臓ペースメーカーまたは植込み型除細動器を留置している症例。

局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。

重篤な心疾患、脳疾患を有している症例。

人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、ラジオ波焼灼療法が有効でない症例。

抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が

予想される症例。

担当医が本研究の対象として不相当と判断した症例。

#### (4)病変適応除外基準

腫瘍縁が明瞭に描出できない症例。

多発病変を有する症例。

浸潤性小葉癌

広範囲の乳管内病変を有する症例

マンモグラフィ（MMG）で広範な石灰化を認める症例。

他臓器転移を認める症例。

#### 2) 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。

#### 3) 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。

エコーで腫瘍が確認されニードルの刺入が容易な乳房の皮膚を一部小切開し、ニードルをエコー下に刺入する。RFA 熱波及の範囲を鑑み可能な限り腫瘍中心を穿刺した。エコーでニードルから皮膚、或は筋膜までの距離を測定し、熱の波及範囲を想定して5%ブドウ糖液を注入し組織の熱傷を防いだ。

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。

組織型、ER、PgR、HER2、Ki67 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行なう。画像診断と3ヶ月後、12ヶ月後の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、2009年11月から2011年12月までの期間に12例の臨床試験を行った。

平均年齢	60.7±2.81 歳
平均腫瘍径	1.01±0.12mm
観察期間	平均 16.9 ヶ月

全例術中3～10分（平均5.92±0.62分）の焼灼時間であり、焼灼後内部温度も69～90度（平均80.3±2.1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

イ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、ブースト照射は行わなかった。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。また、術後 3、12 ヶ月目に焼灼部位のマンモトーム生検 (MMT 生検) を行い、通常の HE 染色及び熱変性による細胞死を同定する為に NADH 染色を行うも、生物学的活性の残存した腫瘍細胞は見られず、焼灼及び術後照射による腫瘍細胞壊死を確認した。

#### D. 考察

最長観察期間 26.9 ヶ月にわたり画像診断及び病理診断にて明らかな局所再発兆候はみられていない。

術後 3、12 ヶ月経過した症例について、エコー下 MMT 生検を行った。焼灼部位が熱凝固による腫瘤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、腫瘤を内部から 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。また、焼灼後の腫瘤は、乳腺組織の RFA 熱による蛋白凝固のため自然経過をみるに容易には吸収されず、硬結として遺残する。MMT 生検にて内部から腫瘤を切除することで整容性の改善も図れた。

1 例において、焼灼後 MMT 生検にて皮膚欠損及び創感染による皮膚陥凹をきたした。MMT 生検時過度に生検切除を行ったため腫瘤直上皮膚が吸引され切除、そこから感染を来したものと考えられた。これは MMT 生検の手技の問題であり、RFA 焼灼術における有害事象ではないと判断した。

全例術後 3、12 ヶ月目に超音波検査及び乳房 MRI 撮影を行った。焼灼後の組織は、境界明瞭な腫瘤として描出され、局所再発の兆候としての流入血管、内部造影効果などは見られなかった。血管造成を再発兆候と考えるにあたり、造影検査は有用であるため乳房造影 MRI 検査は必須と思われた。

当臨床試験完遂に至り、早期乳癌に対する RFA 焼灼術について技術的な安全性は確立されたものとする。また、画像及び病理検査を組み合わせる事で局所再発の follow up は十分であり、早期合併症は早期乳癌標準治療である乳房温存術と大差なかった。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. 結論

早期乳癌に対する RFA 療法は、短期観察に於いて局所制御、整容性について問題なかった。今後はより腫瘍径の大きいものを対象とした臨床試験を企画、さらに症例を追加し観察する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fujisawa T, et al. The detection of pCR after PST by contrast-enhanced ultrasonography for breast cancer. Breast Cancer. In press.

##### 2. 学会発表

1. 藤澤 知巳, 他. 「Luminal A type 乳癌の予後の検討」. 第 9 回臨床腫瘍学会総会ワークショップ 1. 2011/7/21, 神奈川県横浜市

2. 藤澤 知巳, 他. 「intrinsic subtype 別乳癌手術症例の予後の検討」第 19 回乳癌学会総会口演, 2011/9/2-4, 宮城県仙台市

3. 藤澤 知巳, 他. 「乳癌術後再発群と再発高リスク無再発群の比較検討」第 49

回日本癌治療学会学術集会, 2011/10/27  
～29, 愛知県名古屋市

G. 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