

(別添1) 整容性の評価 (沢井班基準)

乳房の大きさ

2点 (ほぼ等しい) ・ 1点 (少し差がある) ・ 0点 (かなり差がある)

乳房の形

2点 (ほぼ等しい) ・ 1点 (少し差がある) ・ 0点 (かなり差がある)

瘢痕

2点 (目立たない) ・ 1点 (少し目立つ) ・ 0点 (かなり目立つ)

乳房の硬さ

2点 (ほぼ等しい、柔らかい) ・ 1点 (やや硬い、部分的に硬い)
0点 (かなり硬い)

乳頭・乳輪の大きさ・形

1点 (左右差なし) ・ 0点 (左右差あり)

乳頭・乳輪の色調

1点 (左右差なし) ・ 0点 (左右差あり)

乳頭の位置 (胸骨切痕からの距離の左右差)

1点 (2cm 未満) ・ 0点 (2cm 以上)

乳房最下垂点の位置 (左右差)

1点 (2cm 未満) ・ 0点 (2cm 以上)

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

ラジオ波焼灼療法の適応症例選択に関する研究
～サブタイプからみた RFA の適応を考える～

研究分担者 増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 医師

共同研究者 水谷 麻紀子・八十島 宏行

国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 医師

研究要旨

ラジオ波熱凝固療法の適正な適応は、術前エコーおよび MRI 検査で、周囲乳管内進展を疑う所見のない限局型に限定し、かつ ER/HER のサブタイプ別に局所制御と全身治療のバランスを考慮して行うべきであり、各サブタイプ別に RFA の治療概念のコンセンサスを形成する必要がある。

A. 研究目的

班全体前向き研究として「早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の有効性の検証と手技・観察の標準化に向けた多施設共同研究」が計画されている。大阪医療センターでは、従前、RFAに関する準備状況であるが、第1段階の「RFA→切除」による効果判定試験が、被験者の利益が全くないこと、逆に焼灼による遠隔再発リスクの増加が懸念されるとの意見から負の利益が予想され、IRBの承認を得ることができなかった。大阪医療センターでの本治療の取り組みには理解が得られているが、常に慎重にという立場での対応ではないかと予想される。

そのため、我々はその準備期間中に、早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の適正実施に向けて、その適応となる症例選択基準を明らかにする解析を行ってきた。現行診療システムの中で、手術に代わり得る「ラジオ波焼灼療法」の位置づけを検討し、今後のスムーズな前向き臨床試験への参加を促す。

B. 研究方法

2007年1月から2008年11月に国立病院機構大阪医療センターで乳癌初期根治手術を行った症例をレビューし、術前画像診断（エコー/MRI）所見と術後病理所見の一致度を癌の広がり診断の観点から検討する。昨年度検討をベースに今回は、サブタイプと局所制御、予後との関係に注目した。2009年の報告ベースにさらに詳細な考察を加えた。

（倫理面への配慮）

術前画像診断と病理結果による後ろ向き調査のため、データのプライバシー保護に遵守することで倫理面への配慮を担保する。

C. 研究結果

2007年1月から2008年11月の乳癌初期根治手術実施例は385例。まず本手技の適格基準である（エコー径で）2cm以下の腫瘍（T1）を満たす症例は120例（31%）であった。（注意：前向き非切除試験の取り組みは1.5cm以下

であるが、従前からの継続検討であるため2cm以下を研究の適応とした。1.5～2cmの範囲に相当する症例は45例存在したが、生物学的な特徴は差を認めなかった)

MMGで広範な区域性石灰化、多発性、乳頭直下、乳頭や皮膚に近接しその部分の皮膚合併切除が望ましい症例、乳頭異常分泌を有する症例、他院生検後などの不適格例18例を除き、まず第1候補としてピックアップされた症例は102例で、乳癌全体の26.5%に相当した。

当院でラジオ波焼灼療法を実施するにあたり重要なコンセプトは、手術と同等の局所成績を得るためには、

①周囲に広がるDCIS成分もきちんとコントロールすべき ②浸潤癌だけは(最低)きちんとコントロールすべき、つまり、DCIS成分は、放射線療法や全身療法(内分泌療法)で浸潤癌の発生を予防できればOKとする

③ER(-)例は周囲のDCIS成分もきちんとコントロールすべきだが、ER(+)例では、浸潤癌だけは(最低)きちんとコントロールすべき、の大きく3つの可能性がありうるが、原則①と考える。その観点で術前画像診断(広がり診断として汎用するMRI)との関係を検討した。

エコーで単発、2cm以下の広がり(2cmを超えて低エコー域の広がりを認め、乳管内進展を疑うものを除外)した102例中、91例でMRI実施されていたが、その中で、単発で、かつ病変の広がり(浸潤部+DCIS成分)が2cm以下であり、ラジオ波焼灼療法の適応と考えられたのが72例、一方、MRIで2cm以上の病変の広がりを示唆された症例は19例存在した。

91例の温存手術施行の病理標本切り出し、図で浸潤癌+周囲非浸潤癌の範囲が2cm以下の症例を「ラジオ波適応あり」、2cmを超えて、非浸潤部などの広がりを有する場合を「適応なし」と判断すると、MRIで適応が示唆された72例中、19例(26%)で「適応なし」と

判定された。

そこでこれらのRFA適応型53例と不適の19例について、その予測要因をER, HER2, Histological grade, ly, 組織型から検証した(表1)。

DCISや乳頭腺管癌は他の組織型よりも注意が要することが確認されたが、Ly因子やHistological gradeに有意な傾向はみられなかった(既報告)。

表1: 針生検から得られる情報から適正化を検討した結果

		病理結果からラジオ波可能	ラジオ波不適	p
		53 (74%)	19 (26%)	
ER	+ / -	33 / 20	13 / 6	0.8407
HER2	+ / -	9 / 44	6 / 13	0.3101
HG	3 / 1 or 2	14 / 39	4 / 15	0.8773
Ly	+ / -	7 / 46	4 / 15	0.6571
組織型	Pap- tub, DCIS / others	15 / 38	13 / 6	0.0051

またERとHER2に関しては、そのタイプ別の個別化治療も要求される時代になっているので、4つのタイプに分けて検討してみた(表2)。

表2: ER/HER2サブタイプ別に適正化を検討した結果

ER / HER2	病理結果からラジオ波可能	ラジオ波不適	RFA可能な割合
	53 (74%)	19 (26%)	
(+) / (-)	31	8	80%
(+) / (+)	2	5	40%
(-) / (+)	7	1	88%
(-) / (-)	13	5	72%

ER(+)HER2(+)のいわゆるdouble positiveタイプが他のタイプと比べて、有意にRFAの適応が狭いことが分かった(p=0.0167)(既報告)。

Triple negativeタイプで、病理詳細からRFA適応と考えられた症例は13例であるが、

腫瘍径やKI67などのbiologyから判断した際に、11例が化学療法の適応になる。同期間の2cm以上のTriple negative乳癌で、術前化学療法を施行できた30例中で、SpCR（癌の完全消失）は14例（46%）認めた。同様の化学療法の治療効果は、今回の対象患者にもあてはまること、少なくとも腫瘍径1cm以上の場合、本研究でも術後に化学療法を併用することになっていることから鑑みると、術前化学療法での治療効果を的確に精度よく予想できるようになれば、このタイプには手術を省略できる可能性があるわけである。つまり、RFAも必要としない症例群になりうる。また1cm以上のtriple negative乳癌では昨今では、術前化学療法を適応し、その薬剤感受性を正確に把握すること、長期に亘る乳癌治療の中で、このような情報の収集は当該患者にとってもより重要なことである。ゆえに、triple negative乳癌においては、このRFAの適応は非常に絞られることが、他の治療法（全身療法・放射線治療）とのバランスからみても予想され、RFAの意義に関して一定のコンセンサスを得る必要がある。

PureなHER2陽性タイプもTriple negative乳癌と同様の傾向であった。2cm以上で、術前薬物療法を施行できた35例中で、SpCR（癌の完全消失）は21例（60%）認めた。最近ではハーセプチンの併用が可能であり、その効果はさらに期待できそうである。

一方、3cm以下で完全切除された温存術でLuminalタイプであれば、内分泌療法を行うことで、局所制御における訪船治療（RT）の意義に関しては見直しの方向にある。この検討で、luminalタイプでRFA適応のあった31例（79%）は2cm以下で断端陰性ゆえにはほぼRT省略の可能性が今後期待できる状況にある。同時期、RT省略の前向き試験が進行中で、当院でも参加しており、多くは当該試験にエントリーされた。3cm以下と適応を広げても、

全体としては年率1%以内の再発リスクであり、当院エントリー症例からは温存乳房内再発は皆無であった（観察中央期間：40ヶ月）。

D. 考察

画像診断で予想した範囲と実際の病巣の広がりとの乖離（RFAの適応 vs 不適）に関してはSubtypeに関わらず20%程度はありうることは、乳癌の生物学的特性として避けることのできない広がりや多発性を有することと関連する。そのタイプは局所制御の面からも避けることが望ましく、Pap-tub/DCISタイプは注意を要する（ $p=0.0051$ ）こと、またER(+)HER2(+)のdouble positiveも注意したい（ $p=0.0167$ ）ことが本研究から推測された。DCISをRTや全身療法で制御するとの考えもあるが、従前の温存手術の成績を引き合いに出す際には、断端部のごくわずかな乳管内成分を対象とするもので、腫瘍周囲に広がる乳管内進展部の制御とは全く異質なものであることを認識したうえでの利益不利益のバランスを塾考する必要がある。

RFAの適応がsmall noduleであることを考えると、その20%をcontrolするために、systemicなover treatmentを課すことは避けたいところで、その意味ではHER2(+)やTriple Negative症例ではsystemic therapyの適応がある場合に限定するか適切な乳房照射（Boost追加）が必要だろう。その際に、RTで十分な局所コントロールが可能かどうかは、別研究によるRTなし症例の長期経過症例の検討が必要になる。

Triple negativeやpure HER2の、化学療法±抗体療法の感受性が高く、有効なサブグループにおいては、RFAも越えた手術省略の方向性を見出す方が患者メリットは高いようにも考えられた。また、luminalにおいては、手術で完全に切除できた場合の照射省略も今後の一つの展開であろうことからRFA+RTとRT省略の手術の両者のリスクベネフィットをバランスよく

認識したうえで適応を選択考慮すべきと考えられる。

近年、局所制御が予後に及ぼす影響が、従前の4:1 ratio (5yの局所再発を減らせば、15yの乳がん死を1人減らせる) から、生物学的特性から分類されて、basal typeは1:1、luminal Aは2:1、luminal Bは1.5:1ともいわれるように、局所コントロールも重要とされている。その意味では、RFAは、Biologyを考慮した集学的な治療体系を理解した上に成立する局所の治療法であると考ええる。

E. 結論

RFAの症例選択は、個々のBiologyをも考慮して、集学的治療の中で丁寧に構築しないといけない局所療法の一つである。前向き臨床試験による症例蓄積と長期の経過観察が必須であるが、その前にRFA治療概念のコンセンサスを形成しておくことも必須であるように考える。

F. 研究発表 (本研究関連分)

1. 論文発表

1. Nakamura S, Masuda N, et al. Randomized Phase II Study of Primary Systemic Chemotherapy and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*; 12(1): 49-56, 2012.
2. Masuda N, et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 126(2): 443-451, 2011.
3. Toi M, Masuda N, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Science*; 102(4): 858-865, 2011.
4. 増田 慎三, 他. 特集 乳癌治療-病態別治療の体系化 原発性乳癌の病態と治療指針-Luminal A乳癌に対する術前内分泌療法. *カレントセラピー*, 29(5): 367-373, 2011.
5. 増田 慎三. 特集 乳がん-最新の乳がん治療選択の方向性. *腫瘍内科*, 7(4): 305-308, 2011.

6. 増田 慎三. 特集「乳癌最前線」 原発性乳癌—術前・術後薬物療法. *クリニシアン*, 600: 67-79, 2011.

2. 学会発表

1. Masuda N, et al. A study of the recurrence score by the 21-gene Signature Assay as a Predictor of Clinical Response to neoadjuvant exemestane for 24 weeks in Estrogen-Receptor Positive Breast Cancer. 2011 Asco Annual Meeting, Chicago (USA), 2011.
2. Ueno T, Masuda N, et al. A multicenter phase II trial of neoadjuvant letrozole plus low-dose cyclophosphamide in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer (JBCRG07): The efficacy and its correlation with circulating endothelial cells. 2011 Asco Annual Meeting, Chicago(USA), 2011.
3. Kinoshita T, Masuda N, et al. Neoadjuvant anastrozole or tamoxifen for premenopausal breast cancer: Ki67 expression data from the STAGE study. 2011 Asco Annual Meeting, Chicago (USA), 2011.
4. Masuda N, et al. A Multicenter Randomized Phase II Study of KRN125 (Pegfilgrastim) to Determine the Optimal Dosage in Japanese Breast Cancer Patients Receiving TAC Treatment, 2011 ESMO (European Multidisciplinary Cancer Congress), Stockholm, 2011.
5. Takada M, Saji S, Masuda N, et al. Relationship between Body Mass Index and Preoperative Treatment Response to Aromatase Inhibitor Exemestane in Postmenopausal Patients with Primary Breast Cancer, #34 San Antonio Breast Cancer Symposium 2011, S. Antonio(USA), 2011.
6. Masuda N, et al. A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Exemestane vs. Anastrozole for the First-Line Treatment of Postmenopausal Japanese Women with Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. #34 San Antonio Breast Cancer Symposium 2011, S. Antonio (USA), 2011.

7. Iwata H, Masuda N, et al. An Interim Efficacy Analysis of Neoadjuvant Letrozole in the New Primary Endocrine-Therapy Origination Study (NEOS/N-SAS BC06): A Randomized Study of Adjuvant Endocrine Therapy with or without Chemotherapy for Postmenopausal Breast Cancer Patients Who Responded to Neoadjuvant Letrozole#34 San Antonio Breast Cancer Symposium 2011, S.Antonio(USA),2011.
8. Kataoka A, Masuda N, et al. Clinicopathological Features of Young Patients Age <35 Years with Breast Cancer in Japan. #34 San Antonio Breast Cancer Symposium 2011,S.Antonio(USA), 2011.
9. 増田 慎三. 我が国における Triple negative 乳癌治療の現状と課題. 遺伝医学合同学術集会 2011, 京都, 2011.
10. 増田 慎三, 他. ER(+)/HER2(-)タイプ乳癌の治療戦略. 第 19 回 日本乳癌学会学術総会, 仙台, 2011.

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

早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法の標準化に係る多施設共同臨床研究

研究分担者 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

研究要旨

昨年度までに、早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）直後の切除検体を対象として、ヘマトキシリンエオジン（HE）染色による組織変性所見と、nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-diaphorase 染色による病理学的効果判定基準を確立した。今回、RFA 後非切除のプロトコールで経過観察されている 7 例の早期乳癌患者において、RFA3 か月後と一年後に腫瘍部分からの生検を行い、上記の HE 所見と NADH 染色所見により viable な癌細胞遺残の検討を行った。7 例の検討では RFA 後 3 カ月の時点で、HE と NADH 染色の併用は腫瘍細胞の viability 評価に有用と考えられた。一方、1 年後の生検では NADH 染色の必要性はより低いものと思われた。非切除プロトコールの際の生検による腫瘍の状態のモニター法を確立できる可能性が示唆された。今後症例を増やしていく予定である。

A. 研究目的

早期乳癌へのラジオ波焼灼療法（RFA）の効果判定基準として現時点で決まったものはないが、今後RFAの普及が見込まれ、病理学的治療効果判定はRFA後の治療計画に不可欠となると考えられる。今回、RFAが施行され、直後に外科切除された腫瘍と周囲乳腺において、HE染色標本での組織学的変化と、凍結切片を用いたNADH diaphorase活性の比較対照をレトロスペクティブに行い、RFA後の癌細胞における病理学的治療効果判定のための有意な所見を確定することを目的とした。

B. 研究方法

平成 22～23 年に RFA 施行後フォローアップが行われた 7 症例を対象とした。RFA 後、3 か月後と 1 年後の非切除フォローアップ期間中に腫瘍中心部と辺縁部各々 5～10 本ずつ生検標本（バコラ、マンモトーム）を採取した。1 例

は他院で RFA を施行し、当院でフォローアップされた症例である。各々の生検標本を全て OCT compound に埋め込みクライオスタットを用いて凍結切片の HE 染色標本と共に未染標本作製し、後者は後日 NADH-diaphorase 染色に供した。NADH 染色は、切片を 0.8 mg/mL nitro blue tetrazolium、0.5 mg/mL 還元型 NADH（以上 Sigma）、0.05M Tris-HCl buffer (pH 7.4) 中で 37℃ 1 時間反応させ、NADH-diaphorase を発色させて 30 分室温でホルマリン固定し、2 分間水洗の後 NADH diaphorase 活性を組織切片上で検討した。凍結切片作製後、すべての組織はホルマリン固定され、通常通り HE 染色に供された。

HEレベルでのRFA効果は、昨年度までの検討により確立された基準を適用して判定された。上皮細胞の熱凝固変性像として、1. 細胞構造の融解、不明瞭化、2. 核クロマチン粗造化・濃縮、3. 細胞・核の線条化、が挙げられ、

間質の変化として1. 線維構造消失、好酸性変性などの膠原線維の変化と2. 線維芽細胞の熱変性像が挙げられた。これらの基準を適用し2名の病理医で7症例の生検標本の病理学的治療効果評価を行った。

(倫理面への配慮)

研究計画は、施設内倫理委員会の承認を受けて行った。患者に対しては、研究内容を口頭と文書によって十分に説明したのち文書による同意を取得した。

C. 研究結果

1. 生検標本の病理診断結果を表1に示す。

表1. RFA後非切除フォローアップ症例

No.	Age	HE	NADH	凝固壊死	肉芽腫	線維化
1-3M	38F	陰性	陰性	○(癌)	○	○
1-1Y	39F	陰性	陰性	○		○
2-3M	59F	陰性	陰性	○		○
2-1Y	60F	陰性	陰性		○	○
3-3M	45F	陽性(LCIS)	陰性	○(癌)	○	
4-3M	50F	陽性(変性)	陰性	○(癌)		
4-1Y	51F	陰性	陰性	○(液化)		○
5-3M	63F	陰性	陰性	○(癌)		○
5-1Y	64F	陰性	陰性	○(液化)		○
6-3M	47F	陰性	陰性		○	○
6-1Y	48F	陰性	未依頼			○
7-3M	45F	陰性	陰性	○(癌)		○
7-1Y	45F	陰性	陰性			○

HE, hematoxylin & eosin; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-diaphorase 染色

2. RFA3ヶ月後の生検組織所見

RFA 施行後 3 カ月の時点で 1 例において viable な癌組織の遺残を認めた (表 1 3-3M)。腫瘍中心部から採取された生検組織標本では、HE 標本にて焼灼による高度の変性を示し、中心部が凝固壊死に陥った浸潤癌巣が認められた (図 1A)。HE の判定基準では viable な癌遺残なしと判断され、NADH 染色でも陰性であった

(図 1B)。しかしながら、永久標本では浸潤癌の周囲に乳管内に進展した非浸潤性小葉癌 (LCIS) 巣が認められ (図 1C)、その viability も NADH 染色にて確認された (図 1D) ことから、更に追加で腫瘍を含む乳房部分切除が行われた。

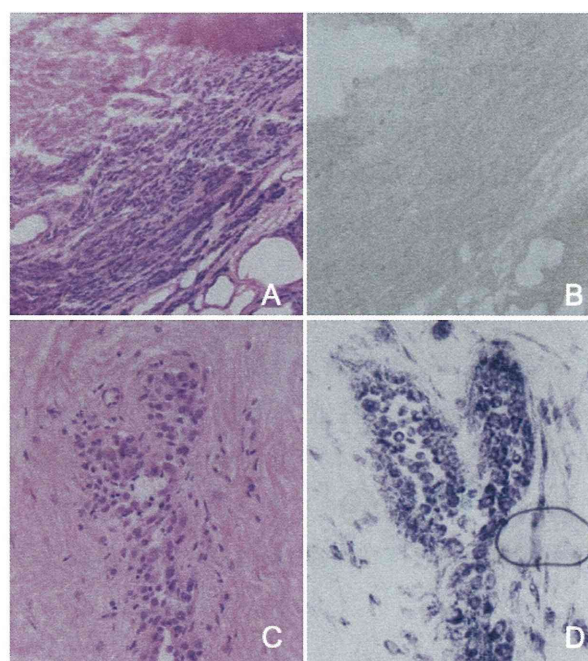


図1. RFA3か月後に viable な非浸潤癌成分の遺残が確認された 1 例。

A. 腫瘍中心部組織の HE 染色標本

B. A の NADH 染色 (陰性)

C. 腫瘍辺縁に見られた非浸潤性小葉癌成分の HE 染色標本

D. C の NADH 染色 (陽性)

その他の 6 例中 5 例に凝固壊死巣が認められ、そのうち 4 例は癌巣の凝固壊死であったが HE, NADH いずれにおいても viability は認めなかった。そのほか肉芽腫 (3 例) や線維化 (5 例) が見られた。

3. RFA 1 年後の生検組織所見

1 年後生検が行われた 6 例で、腫瘍中心部に

変性を含め腫瘍細胞が確認された例はなかった。凝固壊死は3例に見られ、そのうち2例に液化を伴っていた。肉芽腫形成は1例、線維化は6全例に見られた。NADH染色も反応性線維化や炎症細胞に陽性を示した。

D. 考察

7例の検討では、従来のHEによる判定基準とNADH染色の判定は一致した。RFA直後と異なり、3ヶ月後、1年後は壊死（凝固、液化）、肉芽組織形成、線維化という創傷治癒の経過をたどっており、その所見が見られた。

RFA後3カ月の時点で、HEとNADH染色の併用は腫瘍細胞のviability評価に有用と考えられた。一方、1年後生検ではHE染色に比べNADH染色の必要性はより低いと考えられた。非切除プロトコールに用いる適切な治療効果判定モニター法を確立することは可能と思われ、今後症例を増やした検討が必要と考えられた。

E. 結論

1. RFA後非切除追跡7例の3ヶ月後、1年後の生検標本のHEとNADH染色により、遺残癌細胞の有無と生存性について検討を行った。
2. 昨年度までの検討で提唱されたHE基準は、生検標本においても適応可能であると推測されたが、追跡では、壊死（凝固、液化）、肉芽組織形成、線維化という創傷治癒の経過をたどっており、その所見が見られた。
3. 今後症例の蓄積により、非切除フォローアップ例についてもHE標本による病状モニター法の確立が可能と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Seki K, Tsuda H, et al. Histopathological therapeutic effect of radiofrequency ablation to primary breast cancer: with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and comparison with enzyme histochemistry.

Breast Cancer, 18(1): 18-23, 2011.

2. Tsuda H, et al. A histopathological study of radiofrequency ablation to breast cancer. Breast Cancer, 18(1): 24-32, 2011.
3. Ueda S, Tsuda H, et al. Early metabolic response measured by FDG PET/CT predicts cell-cycle response to neoadjuvant letrozole in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer. A pilot study. Breast Cancer, 18(4): 299-308, 2011.

2. 学会発表

1. 津田 均. ラジオ波焼灼療法に対する早期乳癌の病理学的効果判定. 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, 2011年9月2~4日. 抄録集 p76.

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研究

研究分担者 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・血液化学療法科 副科長

研究要旨

ラジオ波熱焼灼療法(RFA)は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。Feasibility studyの結果をふまえ、RFA後非切除を施行し、安全性と有効性を検証することを目的とする。

A. 研究目的

早期乳癌に対する局所治療としてのラジオ波熱焼灼療法(RFA)は、より低侵襲で整容性にすぐれた方法として、手技の確立と効果・安全性の評価がなされてきた。RFAは細径の電極針を経皮的に腫瘍に穿刺し、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。前回の臨床試験ではRFA施行後、病変を切除し病理学的な効果判定の結果、外科切除に匹敵する根治的効果が得られ実行可能であると判断できた。

当院では、平成22年度から本研究班の臨床試験として、腫瘍径1cm以下を対象とした単針内部冷却式電極Cool-tipを用いたRFA後非切除試験が高度医療として開始された。本研究の目的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研究することである。

B. 研究方法

対象は、組織学的に確認された乳癌で、病変が1個で超音波検査にて長径が1cm以下、広範な乳管内進展がなく、転移を思わせるリンパ節を触れず、遠隔転移を認めない症例である。非浸潤癌も含めるが、前治療がなく、患者本人から文書による同意が得られていることが条件

となる。

方法として、センチネルリンパ節生検などの腋窩治療の後、超音波エコーガイド下に電極針を穿刺し、ラジオ波の通電を開始する。徐々に出力を増加させるが、インピーダンスの上昇とジェネレーターによる自動出力の中断(ロールオフ)にて、凝固が完成されたと判断しRFAを終了する。通電終了後、患部温度が70℃以上になっていることを確認する。温度が70度以上になっていない場合は通電を再開する。術後1カ月を目途に、全例全乳房に対して放射線照射、必要に応じてブースト照射を施行する。ホルモン感受性陽性症例においては、術後内分泌療法を行い、リスクに応じて術後薬物療法を外科手術後と同様に施行する。

評価方法は、術中及び術後12カ月間におけるラジオ波焼灼療法の有害事象の有無を確認し、手技の安全性を検証する。また、術後3、6、12カ月に定められた画像(エコー、MMG、MRI/CT)にて再発の有無、焼灼部位の経時的変化をモニタリングし、さらに3、12カ月には針生検等による組織採取から病理診断し細胞変性、viabilityを確認する。

(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、研究中止変更規則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ている。また、ヘルシンキ宣言に従い、IRBにより承認され、患者本人に対し、研究内容を文書と口頭にて十分に説明した後、本人の直接署名による同意文書を取得した。

C. 研究結果

倫理審査委員会の承認後、平成23年12月までに4症例にRFA後非切除を施行した。

症例1) 65歳女性。左腫瘍径7mm、術前針生検では浸潤性乳管癌。初期インピーダンス245Ω、ラジオ波焼灼時間4.5分、最終温度90℃。

症例2) 75歳女性。食道癌術後。右腫瘍径10mm、術前針生検では浸潤性乳管癌。初期インピーダンス240Ω、ラジオ波焼灼時間3分でロールオフとなったため、続けて2回目のセッションを施行、全体で焼灼時間7.5分、最終温度84℃。

症例3) 65歳女性。左腫瘍径10mm、術前針生検では浸潤性乳管癌。初期インピーダンス212Ω、ラジオ波焼灼時間6分、最終温度99℃。

症例4) 66歳女性。左腫瘍径9mm、術前針生検では浸潤性乳管癌。初期インピーダンス130Ω、ラジオ波焼灼時間9分、最終温度99℃。

これら4症例とも、術後乳房照射+ブースト照射合計60 Gy、術後内分泌治療を開始している。

一方、術中術直後のRFAに関する有害事象は認められなかったが、症例1)において術後3カ月の定期画像診断MRIにて、焼灼部位周囲は造影剤にてリング状にエンハンスされるが、その一部で壁の肥厚がみられ、画像では癌の遺残が疑われた。超音波検査ではモザイク状の不均一なエコパターンを示し、癌

遺残があるか判定は不可能であった。エコーガイド下針生検を施行したが、H&Eでの病理組織学的検査では、RFA焼灼範囲の判定では腫瘍細胞の核の濃縮、膨化などの熱変性を確認し焼灼効果は認められるものの、一部の細胞ではviable cellかどうか判定が困難であった。NADH染色を施行し陰性であったが、同一の組織片ではないため診断の決め手にはならなかった。臨床的な判断も加味し浸潤癌の遺残と最終判定し、後日全身麻酔下にて同部位を部分切除した。永久病理組織判定では変性した膠原線維の増生をみる領域の辺縁に腫瘍細胞が腺管あるいは索状胞巣を形成し増殖していた。腫瘍細胞は核濃縮、胞体の好酸性化、細胞境界の不明瞭化など高度の変性などもみられるが、完全にはnon-viable cellとは言えないことから浸潤性乳管癌遺残と判断した。

D. 考察

本試験において、今回4症例と少ないが、その中の1例がRFA焼灼後による癌遺残と判断された。術後3カ月であり、針生検の組織採取部位は焼灼部位の中と考えれば、RFAによる焼灼不十分いわゆる「焼きむら」の可能性はある。これが発生する要因としては、組織中のインピーダンスのバラツキによりジュール熱の発生が異なるとか、デバイスを穿刺する際にOff-centerとなり辺縁で不十分な焼灼であったなどが考えられる。後者は術中の画像、エコー動画も参照したが、ほぼ腫瘍の中心を貫いており位置も適正とおもわれた。その証拠に部分切除した標本にも腫瘍のほぼ中心に穿刺したあとが肉眼でも確認できている。焼灼時間が4.5分と短いことが気になるが、術中エコーでも十分なマイクロバブルの発生と破裂音を確認しており、最終温度も90℃であった。本症例には当てはまらないが、正しく穿刺・焼灼できても、予想外に乳管内進展が存在し焼灼範囲を超えた癌遺残からの再発も考えられるが、これは画像

診断・適応の問題である。

さらに重要な問題は病理診断である。癌が viable かどうかの判定の決め手となる NADH染色であるが、NADH染色用の検体はホルマリン固定しないため、H&E標本の検体とは別部位となってしまう。このため同一部位との確証がなく、本症例の様にH&Eで癌遺残を疑い、かつNADH陰性の場合、判断に難渋する。さらに根本的な問題となるのは、H&E染色にて熱変性した癌組織が viable かどうか判断する統一基準が確立、普及していないことである。乳腺においてこのような病変をみる機会が今まで多くなかった病理医にとって、熱変性 (+照射+薬物治療) が加わった癌細胞が non-viable で、今後懐死に陥であろうと判断することは勇気がいることかもしれない。

病理と臨床で情報を共有し、必要なら再度針生検をするとか、短期間経過観察をするなど、安全性の担保は必要だが、病理判定が困難であるという理由のみでの追加部分切除は最終手段と考えたい。

E. 結論

RFA後癌遺残と判断した1症例を経験した。今後も症例集積しRFAが安全で有効な治療法として実行可能であるか検証を続ける。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujii S, Wada N, et al. MEK-ERK pathway regulates EZH2 overexpression in association with aggressive breast cancer subtypes. *Oncogene*, 30 (39): 4111-4128, 2011.
2. Ohtani S, Wada N et al. Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection--a promising alternative to breast-conserving surgery. *Breast*, 20 (5): 431-436, 2011.
3. Yamauchi C, Wada N et al. E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through killer cell lectin-like receptor G1 on natural killer cells.

Int J Cancer, 128 (9): 2125-2137, 2011.

4. 井本 滋, 和田 徳昭, 他. 特集 悪性腫瘍の術中病理診断を効果的に活用する-どこを検索すべきか, どう対応すべきか 乳癌. *臨床外科*, 66 (4): 454-456, 2011.
2. 学会発表
 1. Imoto S, Wada N, et al. Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. AACR 2011, Apr 2011, Orland, USA.
 2. Wada N, et al. Evaluation of Ki67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. International Surgical Week ISW2011, Poster presentation, Sept 2011, Yokohama, Japan.
 3. Imoto S, Wada N, et al. Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. ISMRC 2011, Sep 2011, Osaka, Japan.
 4. Sakemura N, Wada N, et al. CD4+CD25highCD127low/- Regulatory T Cells Have Immunosuppressive Function in Patients with Breast Cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, Poster presentation, Dec 2011, San Antonio, USA.
 5. 和田 徳昭, 他. 乳癌術前化療における治療効果予測因子としての Ki67 の有用性. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 一般演題, 2011. 5, 東京.
 6. 井本 滋, 和田 徳昭, 他. 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解明と腫瘍免疫学との融合を目指した治療戦略. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011. 5, 東京.
 7. 酒村 智子, 和田 徳昭, 他. CD4+CD25high CD127low/-制御性 T 細胞は、乳癌患者末梢血中に増加し、免疫応答を抑制する. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011. 5, 東京.
 8. 麻賀 創太, 和田 徳昭, 他. 腋窩リンパ節再発症例の特徴と予後 SLN 陰性腋窩温存開始 10 年の経験から. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011. 5, 東京.
 9. 和田 徳昭, 他. Ki67 を考慮した Itrinsic subtype ホルモン(H)受容体陽性乳癌の化療と予後. 第 19 回日本乳癌学会学術総会, 一般演題, 2011. 9, 仙台.

10. 山内 稚佐子, 和田 徳昭, 他. HER2 陽性乳癌におけるトラスツズマブ効果予測因子の検討. 第 19 回日本乳癌学会総会, 一般演題, 2011. 9, 仙台
11. 麻賀 創太, 和田 徳昭, 他. 温存乳房内再発症例に対する再センチネルリンパ節生検の経験. 第 19 回日本乳癌学会総会, 一般演題, 2011. 9, 仙台
12. 酒村 智子, 和田 徳昭, 他. 乳癌患者の末梢血 CD4+CD25high CD127low 制御性 T 細胞は増加し、免疫抑制機能を有する. 第 31 回日本分子腫瘍マーカー研究会, 2011. 10, 名古屋
13. 和田 徳昭, 他. 術中に判定可能な non-SLN 転移予測 Scoring system の Prospective validation study. 第 49 回日本癌治療学会総会, 一般演題, 2011. 10, 名古屋
14. 米山 公康, 和田 徳昭, 他. センチネルリンパ節生検結果からみた術前腋窩リンパ節診断の検討. 第 49 回日本癌治療学会総会, 一般演題, 2011. 10, 名古屋
15. 酒村 智子, 和田 徳昭, 他. Immunosuppressive CD4+CD25highCD127low/-regulatory T cells in patients with breast cancer. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011. 10, 名古屋
16. 井本 滋, 和田 徳昭, 他. Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011. 10, 名古屋
17. 和田 徳昭, 他. ACOSOG Z0011 試験からみた腋窩郭清とリンパ節迅速病理組織診断の必要性. 第 13 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会, 一般演題, 2011.12, 東京

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

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

研究分担者 土井原 博義

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 教授

研究要旨

早期乳癌に対する RFA によって腫瘍が完全焼灼できたかどうかの判断はヘマトキシレン・エオジン（HE）染色のみでは困難で NADH 染色が行われることが多い。この標本作成には凍結切片が必要であり、HE 染色も行うので多数採取する必要がある。そこでホルマリン固定標本でも可能かどうかについて肝がんの RFA で研究されている抗ミトコンドリア抗体を用いて検討した。その結果、症例数は少ないが、応用できると考えられた。また 5 年以上経過例について画像診断の評価を行った。焼灼後の瘢痕巣は遺残していることが多く、またマンモグラフィでは粗大石灰化の増加がみられた。MRI、超音波、マンモグラフィのいずれの modality が有用かは今後の検討課題である。

A. 研究目的

これまで施行した早期乳癌に対する RFA 症例 12 例を対象として RFA 施行後の生検組織における細胞の viability を評価し、有効な染色方法について検討する。また併せて整容性の評価（沢井班）を行い、美容面からみた RFA の有用性を検討する。さらに 5 年以上の長期観察例から焼灼後の瘢痕巣の変化を検討し、局所再発の早期発見に有用な modality について検討する。

B. 研究方法

現在 RFA により十分に腫瘍が焼灼できたかどうかの判断は、NADH 染色を行い、癌細胞の生死をみるのが標準である。しかしこの標本作成には凍結切片を必要とすることから、HE 染色用の切片とともに多数の針生検標本が必要である。NADH 染色の代替えとしてホルマリン固定のパラフィンブロックからでも染色可能な抗ミトコンドリア抗

体による染色について検討した。また、現在まで行った 12 例の RFA 症例について、後方的に整容性の評価（沢井班）および長期観察例における画像の評価について併せて検討した。

（倫理面への配慮）

RFA 施行および整容性の評価に関しては、院内の倫理委員会で 2005 年 7 月承認されている。個人名で登録はせず、院内で設定した番号で登録しているため個人を特定することは不可能で個人情報も漏洩することは無い。

C. 研究結果

RFA 施行後の生検組織における細胞の viability を評価：RFA 施行後のフォローアップ中に針生検を行い、凍結組織については NADH 染色、ホルマリン固定標本については抗ミトコンドリア抗体を用いて免疫染色

を行い、比較検討した。

RFA 施行前では、抗ミトコンドリア抗体および NADH で染色された viable cell は、RFA 後ではいずれも染色されなかった。両者の染色は一致していた。

RFA 後の整容性の評価：沢井班の基準に準じて乳房の大きさ、形、瘢痕、硬さ、乳頭乳輪の大きさおよび形、色調、乳頭の位置、乳房最下重点の位置について医師により評価した。

また、乳房の形、硬さ、乳頭乳輪の色調、乳房のキズについては患者自身によって評価した。医師による整容性の評価に関しては、術後 3 ヶ月で 6 例中 4 例が good、2 例が excellent であったが、9 ヶ月目には全例が excellent であった。患者自身による評価では 3 ヶ月目で良好が 3 例、普通が 3 例であったが、9 ヶ月目には医師の評価と同様に全例が良好であった。

5 年以上経過例における画像診断の評価：

RFA 後 5 年以上経過した症例について MR マンモ、マンモグラフィ、エコーについて画像評価を行った。3 例とも同様の所見で触診上硬結の大きさに変化はなく、いずれの modality でも瘢痕巣の遺残が同定された。マンモグラフィにおいて焼灼部に一致して粗大石灰化の増加がみられた。なお、RFA を施行した 12 例中 1 例のみ 3 年目で、瘢痕巣の焼失がみられた。本例は乳腺症が強くみられ、一度目の焼灼でブレイクが入らなかったため、2 セッション施行した症例であった。

D. 考察

RFA による焼灼巣の中心は凝固壊死になり、その周囲は類壊死でその外側が非がん部

と考えられる。焼灼早期（1～3 週間）は変性有核細胞が主体であるので、針生検標本での HE 診断は熟練した病理医の診断が要求されるが、細胞の呼吸補酵素をみる NADH 染色では、ある程度客観的に評価が可能である。ただ、NADH 染色には凍結切片が必要であり、HE 染色も行うとすれば針生検にて多数切片を採取する必要がある。

そこでホルマリン固定パラフィンブロックより染色が可能であれば多くの切片は必要なく、また viable と考えられる切片のみの染色で良好な結果が得られると考える。パラフィン切片でも可能な染色は抗ミトコンドリア抗体、ssDNA、CD31、MIB1、PCNA などが報告されており、今回抗ミトコンドリア抗体を用いた免疫染色について検討した。現在まで 1 例のみの結果であるが、NADH 染色と抗ミトコンドリア抗体による免疫染色は RFA 施行前、施行後 3 ヶ月の針生検の結果は一致していた。抗ミトコンドリア抗体による染色は比較的簡便であり、有用性が高いものと考えられた。

RFA 後の整容性の評価については、その基準となる評価法がないため、乳房温存療法の評価基準とされている沢井班の基準に準じて評価した。その結果、RFA 施行後 9 ヶ月目には医師による評価および患者自身による評価のいずれにおいても良好であった。ただ、コントロールがないため比較した評価ができないので、整容性に関して断定的な評価はできない。今後は乳房温存症例をコントロール群とした長期的な評価が必要と思われる。

術後長期観察例における局所再発診断のための modality に関して検討したが、当院で施行した 12 例に関して局所再発例を認めていないのでいずれの方法も大きな差はないようであった。ただ、マンモグラフィにおい

て明らかに粗大石灰化の増加がみられたが、これは壊死組織に伴う変性の石灰化と考えている。いずれにしても今後も乳房温存療法に準じた注意深い術後フォローが必要であると考えられる。

E. 結論

本研究班に参加するにあたり、過去に施行した 12 例について焼灼後の癌細胞の viability を見る染色法、術後の整容性、長期観察例における局所再発診断のための各 modality について後方視的に検討したので報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda H, Doihara H, et al. Combination treatment with fulvestrant and various cytotoxic agents (doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, and 5-fluorouracil) has a synergistic effect in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Sci*, 102:2038-2042, 2011.
2. Shien T, Doihara H, et al. Clinical efficacy of capecitabine and cyclophosphamide (XC) in patients with metastatic breast cancer. *Acta Med Okayama*, 65(4): 231-237, 2011.
3. Masuda H, Doihara H, et al. Functional interaction of fibroblast growth factor-8 bone morphogenetic protein and estrogen receptor in breast cancer cell proliferation. *Mol Cell Endocrinol*, 22;343(1-2):7-17. 2011.
4. Anan K, Doihara H, et al. Effects of toremifene and anastrozole on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal females with estrogen receptor-positive breast cancer: the results of a 2-year multicenter open randomized study. *Breast cancer research and treatment*, 128(3):775-81, 2011.

5. Masuda H, Doihara H, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67(4):911-917, 2011.
6. 土井原 博義, 他. 乳癌診療最前線「MRI/CT(広がり診断と病期診断)」治療, 93(5):1224-1229, 2011.
7. 土井原 博義. 解剖学講座「内分泌外科手術」, *Life Support and Anesthesia*, 18(10):1028-1033, 2011.
8. 村岡 孝幸, 土井原 博義, 他. エンテカビル投与によって乳癌化学療法時の HBV 再活性化を予防した 1 例, *癌と化学療法*, 38:1861-1864, 2011.

2. 学会発表

1. Doihara H, et al. The effects of toremifene (TOR) and letrozole (LET) on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal patients with estrogen receptor(ER) positive breast cancer- MULTI03 study interim report. St.Gallen 2011 consensus meeting, St.Gallen, Switzerland, 2011.
2. Masuda H, Doihara H, et al. FGF-8 stimulates breast cancer cell mitosis by regulating BMP and ER actions. St.Gallen 2011 consensus meeting, St.Gallen, Switzerland, 2011.
3. Nogami T, Doihara H, et al. Prognostic impact of discordance of biological markers between primary and metastatic breast cancer tissue from autopsy. St.Gallen 2011 consensus meeting, St.Gallen, Switzerland, 2011.
4. 土井原 博義, 他. 当院における乳がん治療・再建センターの現状. 第 17 回日本乳癌疾患研究会, 東京, 2011 年 2 月
5. 土井原 博義, 他. 閉経後乳がん補助療法におけるトレミフェンとレトロゾール
の脂質、骨代謝に及ぼす影響: Multi-03
中間報告. 第 19 回日本乳癌学会総会, 仙

- 台, 2011年9月
6. 平 成人, 土井原 博義, 他. 当院におけるステレオガイド下マンモトーム生検の成績. 第64回山陽乳腺疾患研究会, 岡山, 2011年3月
 7. 枝園 忠彦, 土井原 博義, 他. 薬物療法を受ける乳癌患者に対する生殖機能相談システムの構築 第19回日本乳癌学会学術総会, 仙台, 2011年9月
 8. 枝園 忠彦, 土井原 博義, 他. 術前診断が困難であった異所性胸腺腫の1例 第39回中国四国甲状腺外科研究会, 広島, 2011年3月
 9. 池田 宏国, 土井原 博義, 他. Fulvestrantと化学療法剤の併用に関するin vivoおよびin vitroでの検討. 第19回日本乳癌学会学術総会, 仙台, 2011年9月
 10. 野上 智弘, 土井原 博義, 他. 大腸癌乳腺転移の2例. 第8回乳癌学会 中国四国地方会, 高松, 2011年9月
 11. 野上 智弘, 土井原 博義, 他. 乳癌転移巣に対する剖検例の検討: 免疫染色法による評価. 第19回 乳癌学会学術総会, 仙台, 2011年9月
 12. 古川 公之, 土井原 博義, 他. 早期胃癌が疑われ内視鏡的粘膜下層剥離術後に診断された乳癌胃転移の1例. 第19回日本乳癌学会総会, 仙台, 2011年9月
 13. 岡田 真典, 土井原 博義, 他. 骨転移を伴う甲状腺癌との術前鑑別が困難であったランゲルハンス細胞組織球症の1例 第39回中国四国甲状腺外科研究会, 広島, 2011年3月
 14. 岡田 真典, 土井原 博義, 他. 治療関連白血病・骨髄異形成症候群を発症した再発乳癌の2例 第19回日本乳癌学会総会, 仙台, 2011年9月
 15. 溝尾 妙子, 土井原 博義, 他. OSNA法によるセンチネルリンパ節術中迅速診断の検討 第8回日本乳癌学会中国四国地方会, 高松, 2011年9月

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

RFA 乳癌治療導入における標準化への課題に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

乳房温存術は早期乳癌に対する標準的な術式であるが、さらに整容性を高めるためにラジオ波熱焼灼療法が期待されている。今後標準的な治療法として確立するためには全国の多施設での実施方法の確立が要求される。

北海道がんセンターでは、過去に施行したラジオ波熱凝固療法の単施設での臨床研究の成果を生かし、多施設共同研究として行うために、高度医療で行える体制の獲得と実施に向けた問題点を検証する予定である。

A. 研究目的

ラジオ波熱凝固療法の標準化の確立のために、北海道がんセンターでの施行に対する問題点を探索する。

B. 研究方法

1cm 以下の限局した乳癌に対して高度医療下でラジオ波熱凝固療法の臨床研究を開始し、3ヶ月後および6ヶ月後にMRIを中心とした画像評価を行う。術後一定時期を経過した後に針生検を行い、癌が完全に焼灼されていることを確認する。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道がんセンターの倫理委員会で審議し、安全性や効果などで参加した患者が倫理面で考慮されていることを確認している。また、本法は現時点で標準的な方法でないことを十分に説明し、文書で本臨床試験への参加の同意を得た患者にのみ施行する。

C. 研究結果

研究分担者が2010年3月まで在籍してい

た北海道大学で、早期乳がんに対してラジオ波熱凝固療法を行った22名の患者の画像診断および術後の病理所見、再発の有無などをまとめ、平成23年5月の班会議にて発表した。

また、その後北海道がんセンターにてラジオ波熱凝固療法を開始するために、高度医療の申請を行い、関係省庁、道などと調整をおこなった。

2011年11月より、北海道がんセンターでも高度医療でのラジオ波熱凝固療法の開始が認められた。

D. 考察

患者への倫理面での配慮が要求される。また高度医療下で行うということなので、医師や看護師だけではなく、検査技師、病院事務など多くの職種とのチームワークの確立が要求される。

E. 結論

高度医療下でラジオ波熱凝固療法の研究システムが確立されたので、今後は自施設でのdataを集積し、画像診断、病理診断をあ

わせて問題点を検証する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashiro K, Takahashi M, et al. Tissue rinse liquid-based cytology: a feasible tool for the intraoperative pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Cytopathology*, in press.
2. Shibasaki S, Takahashi M, et al. Does primary tumor resection improve outcomes for patients with incurable advanced breast cancer? *The Breast*, 20(6): 543-547, 2011.
3. Mino K, Takahashi M. Inhibition of nuclear factor-kappaB suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer by blocking cancer cell adhesion. *Cancer Sci.* 102(5): 1052-1058 2011.
4. 高橋 将人. 乳癌の予防. *カレントテラピー*, 29(5): 79-84, 2011.
5. 高橋 将人. 術前化学療法. *腫瘍内科*, 7(4): 309-316, 2011.
6. 高橋 将人. 補助療法(ホルモン療法、化学療法、分子標的薬) 治療, 93(5):1270-1277, 2011.

2. 学会発表

1. Takahashi M. Do Patients with Incurable Advanced Breast Tumor and Distant Metastasis Derive Any Benefit from Primary Tumor Resection? the 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6- 10, 2011.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤澤知巳.	上腕留置CVポート挿入手技と管理の実際	藤澤知巳	医療技術DVD	株式会社メディカルビジョン		2011	
増田慎三.	TAC療法における悪心・嘔吐対策	佐伯俊昭(監修)	癌化学療法と制吐薬使用マニュアル「乳癌編」	メディカルレビュー社	大阪	2011	24-25
増田慎三.	治療編 薬物療法 新しい化学療法剤 -ゲムシタビン、ナ ブパクリタキセル、 エリブリン	戸井雅和	乳癌レビュー 2012 Breast Cancer Review 2012	メディカルレビュー社	大阪	2011	196-206

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Hirokawa T, Kinoshita T, et al.	A Clinical Trial of Curative Surgery under Local Anesthesia for Early Breast Cancer.	Breast J			in press
Nagao T, Kinoshita T, et al.	Primary Leiomyosarcoma of the Breast.	Breast J			in press
Nagao T, Kinoshita T, et al.	Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous breast augmentation surgery.	Breast Cancer			in press
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