

201309006A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 26 (2014) 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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 貴之

平成 26 (2014) 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. 原発性乳癌に対するラジオ波焼灼療法における穿刺針の違いによる焼灼範囲の検討…………… 8
山本 尚人
2. 「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…………… 12
藤澤 知巳
(資料) 整容性の評価 (沢井班基準)
3. ラジオ波焼灼療法の適応に関する現況…………… 17
増田 慎三
4. 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…………… 21
津田 均/吉田 正行
5. 早期乳癌へのラジオ波焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた研究…………… 25
和田 徳昭
6. 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後の生検組織の免疫組織学的検討—…………… 29
土井原 博義
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…………… 33
高橋 将人
8. 早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼の標準化に関する多施設共同研究…………… 35
大谷 彰一郎
9. 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…………… 39
高橋 三奈

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 42

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 49

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・分担研究報告書

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 乳腺外科 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

山本 尚人	千葉県がんセンター 乳腺外科 部長
藤澤 知己	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・ 乳腺外科 外科医長、 乳腺外科科長
津田 均	防衛医科大学校 病態病理学講座 教授
和田 徳昭	独立行政法人 国立がん研究 センター東病院 乳腺外科 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 総括診療部長
大谷 彰一郎	広島市立広島市民病院 乳腺外科 乳腺外科 部長
高橋 三奈	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科医師

吉田 正行 独立行政法人 国立がん研究
センター中央病院
病理・臨床検査科 医員

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

行い、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。

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

2013年4月30日までに58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病院	19
群馬県立がんセンター	14
千葉県がんセンター	10
国立がん研究センター東病院	6
四国がんセンター	5
岡山大学病院	—
北海道がんセンター	4

表2.

組織型	症例数
非浸潤性乳管癌	7
浸潤性乳管癌	13
乳頭腺管癌	14
充実腺管癌	4
硬癌	17
浸潤性小葉癌	2
管状癌	1

患者の平均年齢は 58.4 歳で、腫瘍の平均触診径は 5.8mm で、検診発見の非触知症例が 23 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; 4.2mm、US; 8.1mm、MRI; 9.1mm であった。

RFA は全例で全身麻酔下を実施され、平均 RFA 施行時間は、7.1 分 (3-14 分) であった。

術中合併症として皮膚熱傷が 2 例 (3.5 %) に報告されたが、CTCAE v4 grade1 でいずれも保存的に軽快している。平均観察期間は 21.3 ヶ月 (3-40.8 ヶ月) 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 3 例、12 ヶ月目では 1 例であった。

3 ヶ月目の針生検は、55 例に施行され 7 例 (13%) にがんの遺残が疑われ、プロトコルに従って切除が行われ、5 例 (9.1%) にがんの遺残が確認された (浸潤癌 2 例、非浸潤癌 3 例)。12 ヶ月目の針生検が行われた 40 例では、1 例もがんの遺残や再発は確認されていない。

規定の治療または検査の拒否が 4 例、経過観察不能 1 例、組織抵抗値が高く治療の中止が 1 例であった。

最終整容性評価は、経過観察を拒否した 1 例を除く 57 例中、excellent が 47 例、good が 8 例、fair が 2 例であった。

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。

症例数を積んでも、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、55 例中 5 例 (9.1%) にがんの遺残

が確認された。1 例は、広範囲の EIC (乳管内病変) が確認され、4 例は、腫瘍の一部に不完全焼灼が確認された。全施設で NADH 染色が実施されておらず、中央病理判定による再評価が必要であると考ええる。

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える。

今後は、登録症例の経過観察や QOL データを蓄積し、乳がん RFA 療法の中期的問題点を明らかにし、次期臨床試験のために役立てたい。

E. 結論

早期乳がん ($T \leq 1\text{cm}$) に対する RFA 単独療法は、Phase I 試験の結果と同様に 10% 程度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実施することで、不完全焼灼例を標準治療に切り替えることにより、患者の不利益は回避することが可能である。

結果として、RFA が、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. Tamura K, Kinoshita T, et al. ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. J Nucl Med. in press.
2. Ono M, Kinoshita T, et al. Prognostic impact of Ki-67 labeling indices with 3 different cutoff values, histological grade, and nuclear grade in hormone-receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancers.

- Breast Cancer. in press.
3. Nagao T, Kinoshita T, et al. Locoregional recurrence risk factors and the impact of postmastectomy radiotherapy on patients with tumors 5 cm or larger. Breast Cancer. in press.
 4. Hojo T, Kinoshita T, et al. Use of the neo- adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy. Breast. 2013, 22(3):263-267.
 5. Asaga S, Kinoshita T, et al. Prognostic Factors for Triple-Negative Breast Cancer Patients Receiving Preoperative Systemic Chemotherapy. Clin Breast Cancer. 2013, 13(1):40-46.
 6. Hasebe T, Kinoshita T, et al. Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast. Cancer Sci. 2013, 104(9):1252-1261.
 7. Jimbo K, Kinoshita T, et al. Sentinel and nonsentinel lymph node assessment using a combination of one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination. The Breast. 2013, 22:1194-1199.
 8. Osako T, Kinoshita T, et al. Molecular detection of lymph node metastasis in breast cancer patients treated with preoperative systemic chemotherapy: a prospective multicentre trial using the one-step nucleic acid amplification assay. Br J Cancer. 2013, 109(6):1693-1698.
 9. Sugie T, Kinoshita T, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013, 20(7):2213-2218.
 10. Shien T, Kinoshita T, et al. p53 expression in pretreatment specimen predicts response to neoadjuvant chemotherapy including anthracycline and taxane in patients with primary breast cancer. Acta Med Okayama. 2013, 67(3):165-170.
 11. Iwata H, Kinoshita T, et al. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. Cancer. 2013, 119(4):704-713.
 12. Nagao T, Kinoshita T, et al. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. Int J Clin Oncol. 2013, 18(1):54-61.
 13. Kawano A, Kinoshita T, et al. Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2013, 20:145-151.
 14. Tanabe Y, Kinoshita T, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Int J Clin Oncol. 2013, 18(1):132-138.
2. 学会発表
 1. Kinoshita T, et al. A multi-center prospective study of image-guided radiofrequency ablation for small breast carcinomas. The 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. San Antonio, USA. December, 2013.
 2. Shiino S, Kinoshita T, et al. Discordance of hormone receptor and HER2 status between primary and recurrent breast cancer: New treatment strategy for predicting

- outcome of patients with breast cancer. ABC2 (Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference). Poster presentation. Lisbon, Portugal. November, 2013.
3. Kinoshita T. 日中韓合同 OSNA®ミーティング. ミーティング参加. Seoul, Korea. October, 2013.
 4. Kinoshita T. Our studies and current topics of sentinel lymph node navigation surgery (SNNS) and OSNA application in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. 3rd Sysmex Symposium of Molecular Pathology. Invited Lecture. Bilbao, Spain. September, 2013.
 5. Kinoshita T. Breast surgery. International Surgical Week 2013. Moderator. Helsinki, Finland. August, 2013.
 6. Kinoshita T., et al. Efficacy of scalp cooling to prevent hair loss in breast cancer patients receiving chemotherapy. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Poster presentation. St.Gallen, Switzerland. March, 2013.
 7. Shiino S, Kinoshita T., et al. Changes in biological markers and outcome after locoregional recurrence of breast cancer. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Poster presentation. St.Gallen, Switzerland. March, 2013.
 8. 小林 英絵, 木下 貴之, 他. 乳腺粘液癌術後に局所再発を繰り返した一例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 9. 石黒 深幸, 木下 貴之, 他. 乳房温存術後 11 年で広背筋内へ晩期再発した一例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 10. 助田 葵, 木下 貴之, 他. 背景乳腺の小葉内に好酸性顆粒状細胞の化生を伴う腺房細胞癌の一例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 11. 新崎 あや乃, 木下 貴之, 他. Glycogen-rich clear cell carcinoma の 1 例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 12. 小倉 拓也, 木下 貴之, 他. 乳房切除術後 5 年目で局所再発が疑われた縫合糸肉芽腫の 1 例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 13. 永山 愛子, 木下 貴之, 他. 乳管内乳頭腫成分を伴った嚢胞内乳癌の 1 例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 14. 椎野 翔, 木下 貴之, 他. 腋窩リンパ節に endosalpingiosis を認め, 腺癌の転移との鑑別を有した 1 例. 第 10 回日本乳癌学会 関東地方会. 一般演題. 大宮. 2013 年 12 月.
 15. 木下 貴之. 乳癌外科的治療の最新トピックスの紹介. Tokyo Breast Cancer Workshop2013. 特別発言. 東京. 2013 年 11 月.
 16. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他. 乳房温存術後乳房内再発の予後因子. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 特別演題. 名古屋. 2013 年 11 月.
 17. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 乳癌根治術後フォローアップにおける本邦と海外の違い. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 特別演題. 名古屋. 2013 年 11 月.
 18. 小倉 拓也, 木下 貴之, 他. OSNA 法と組織診断法を用いた乳癌センチネルリンパ節生検の non-SLN 転移予測. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 特別演題. 名古屋. 2013 年 11 月.
 19. 椎野 翔, 木下 貴之, 他. 乳癌術後遠隔再発巣例の臨床的意義と治療戦略. 第 51 回日本癌治療学会学術集会. 口演. 京都. 2013 年 10 月.
 20. 神谷 有希子, 木下 貴之, 他. センチネルリンパ節 (SLN) 摘出個数に占める陽性割合と非 SLN 転移の相関性. 第 15 回 SNNS 研究会学術集会. 一般演題. 釧路. 2013 年 9 月.
 21. 笠原 桂子, 木下 貴之, 他. 男性乳癌

- におけるセンチネルリンパ節生検の検討. 第 15 回 SNNS 研究会学術集会. 一般演題. 釧路. 2013 年 9 月.
22. 麻賀 創太, 木下 貴之, 他. 浸潤性小葉癌におけるセンチネルリンパ節生検と転移予測因子. 第 15 回 SNNS 研究会学術集会. 一般演題. 釧路. 2013 年 9 月.
 23. 鈴木 純子, 木下 貴之, 他. 乳癌術前化学療法後の画像所見による効果判定についての検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 24. 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成績と問題点. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 治療プレナリーセッション 6. 浜松. 2013 年 6 月.
 25. 木下 貴之. 先進医療で実施する乳癌ラジオ波焼灼療法. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ランチョンセミナー5. 浜松. 2013 年 6 月.
 26. 木下 貴之. 腋窩郭清判断標準化と課題-OSNA 法研究会の取り組み-. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. イブニングセミナー8. 浜松. 2013 年 6 月.
 27. 麻賀 創太, 木下 貴之, 他. 当院における ACOSOG Z0011 該当症例の non-SLN 転移の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 28. 岩本 恵理子, 木下 貴之, 他. 乳腺石灰化病変の評価. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 29. 神谷 有希子, 木下 貴之, 他. ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) 後非切除例の病理学的治療効果判定の有用性と問題点. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 30. 垂野 香苗, 木下 貴之, 他. 術前生検検体にて非浸潤性小葉癌または異型小葉過形成と診断された病変の悪性度の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 31. 桂田 由佳, 木下 貴之, 他. 手術標本, 針生検標本における浸潤癌に進行する可能性のある非浸潤性小葉癌の特徴. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 32. 小倉 拓也, 木下 貴之, 他. IV 期・再発乳癌に対する Fulvestrant 単剤療法の有用性の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 33. 椎野 翔, 木下 貴之, 他. 乳癌再発巣切除による新たな治療戦略. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 34. 片岡 明美, 木下 貴之, 他. 妊娠・授乳中の乳癌 (Pregnancy-associated breast cancer) の臨床病理学的特徴と予後. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター討議. 浜松. 2013 年 6 月.
 35. 渡邊 真, 木下 貴之, 他. HER2 陽性乳癌に対する Trastuzumab 併用術前化学療法の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 36. 神保 健二郎, 木下 貴之, 他. センチネルリンパ節転移陽性症例に対する腋窩郭清省略の成績-ACOSOG-Z0011 試験の検証-. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 37. 中村 ハルミ, 木下 貴之, 他. 男性乳癌 8 症例の臨床病理学的特徴. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 38. 北條 隆, 木下 貴之, 他. 石灰化を有する非触知乳癌の腫瘍範囲の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 39. 杉江 知治, 木下 貴之, 他. 乳癌センチネルリンパ節検索における, RI 法と比較した ICG 蛍光法の臨床的有用性の検討-中間報告-. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 40. 橋本 淳, 木下 貴之, 他. 乳癌における BRCA1 プロモーター領域の定量的メチル化解析およびメチル化と臨床病理学的特徴との関係の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 浜松. 2013 年 6 月.
 41. 木下 貴之. 新規先進医療制度下に実施する早期乳がんに対するラジオ波焼

灼療法 (RFA) 多施設共同研究. ビデオ
フォーラム (66) 「乳腺 鏡視下・低
侵襲手術」. 第 113 回日本外科学会学術
集会. 福岡. 2013 年 4 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

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穿刺針の違いによる焼灼範囲の検討

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)における穿刺針の違いによる焼灼範囲に関して検討した。1cm以下の小腫瘍に対して主に用いられる Exposure部2cmの穿刺針の焼灼範囲は、Exposure部3cmの穿刺針と比較して小さくなることが多く、焼灼範囲が不十分となる可能性があり、適応に関しては十分注意する必要が有ると思われた。

A. 研究目的

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)における1cm以下の小腫瘍に対する穿刺針の違いによる焼灼範囲に関して検討した。

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1.0cm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。

データ採取

RFA終了後3～4週間後に撮像した乳房造影MRIの冠状断において、判定した焼灼範囲の長径(mm)と短径(mm)を記録した。

検討項目

腫瘍径1cm以下の腫瘍に対して針先端のExposure部(通電部：ラジオ波発生部)3cmの穿刺針を使用した17例とExposure部2cmの穿刺針を使用した7例の焼灼範囲を、長径(a)と短径(b)から楕円の面積を算出し、焼灼範囲の最大断面における楕円の面積を以下の計算式を用いて算出し、焼灼範囲として比較検討した。

$$\text{楕円の面積} : a/2 \times b/2 \times \pi \text{ (mm}^2\text{)}$$

C. 研究結果

3cm Exposure における焼灼範囲

最小焼灼範囲 $60 \times \pi \text{ mm}^2$ で、最大焼灼範囲 $438 \times \pi \text{ mm}^2$ で、中央値は $195 \times \pi \text{ mm}^2$ であった(図 1)。焼灼最小割面を呈した症例 NO.1 の長径×短径は $17 \times 14 \text{ mm}$ で、焼灼最大割面を呈した症例 NO.24 の長径×短径は $45 \times 38 \text{ mm}$ であり、同じ 3cm Exposure 針を使用していたにも関わらず焼灼範囲に非常に大きな差が見られた。

2cm Exposure における焼灼範囲

2cm の Exposure を使用した症例は、症例 NO. 3. 5. 6. 7. 14. 16. 19 で、最小焼灼範囲 $124 \times \pi \text{ mm}^2$ で、最大焼灼範囲 $315 \times \pi \text{ mm}^2$ で、中央値は $155 \times \pi \text{ mm}^2$ であった(図 1)。7 例中 4 例は、焼灼範囲が比較的小さい集団であった。

D. 考察

今回の検討では、同一の Exposure 針でも焼灼範囲には症例毎に大きな差があり、Exposure 針の違いにより(2cm と 3cm の間に)焼灼範囲の差は認められなかった。

1cm の腫瘍を焼灼する場合、安全マージンを 1cm とすると直径 3cm の焼灼範囲が必要となる。今回その条件を満たしているのは、長径×短径が約 $30 \times 26 \text{ mm}$ 以上で、 $195 \times \pi \text{ mm}^2$ の焼灼範囲以上を呈する場合であり、図 1 の症例 NO.9~24 に相当する。

逆に症例 NO.1~8 は、焼灼範囲が不十分となる可能性がある。NO.1~8 の中に 2cm Exposure 針は 7 例中 4 例(57%)、3cm Exposure 針は 17 例中 4 例(24%)含まれた。2cm Exposure 針は 1cm 以下の腫瘍の場合に使用されることが多いが、皮膚熱傷の危険が少ない深部の腫瘍や比較的大きな乳房の場合には 1cm の腫瘍でも 3cm Exposure 針を使用することが安全マージンを確保するために勧められると思われた。

E. 結論

1cm 以下の小腫瘍に対して主に用いられる Exposure 部 2cm の穿刺針の焼灼範囲は、Exposure 部 3cm の穿刺針と比較して小さくなることが多く、焼灼範囲が不十分となる可能性があり、適応に関しては十分注意する必要があると思われた。

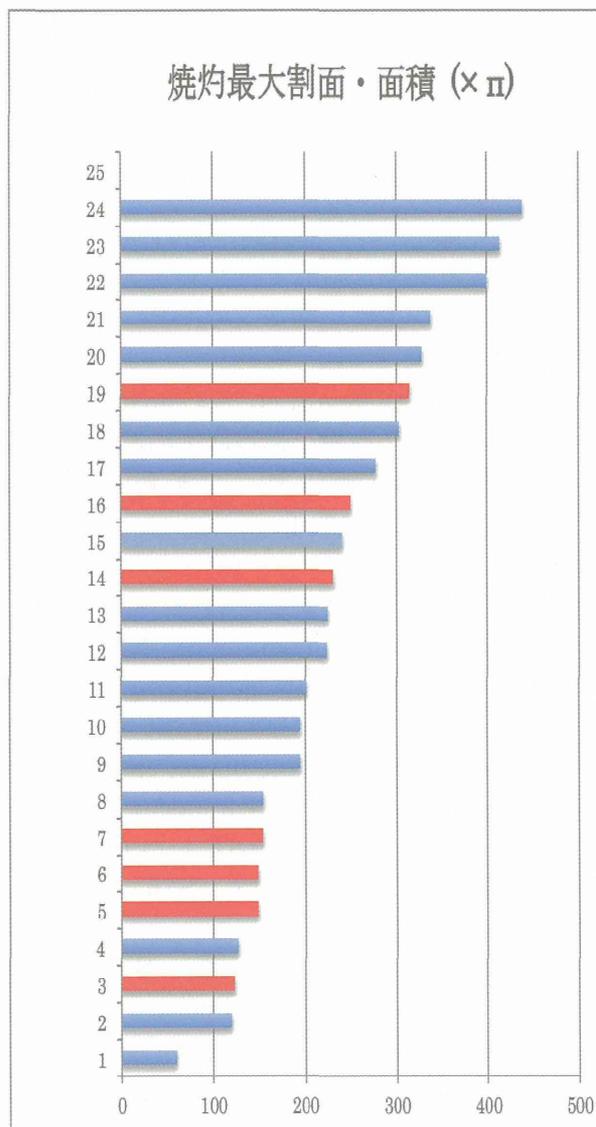


図 1: Exposure 部の長さの違いによる焼灼範囲 (青棒: 3cm Exposure 症例, 赤棒: 2cm Exposure 症例)

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukai H, Yamamoto N, et al. Final Result of Safty and Efficacy Trial of Preoperative Sequential Chemoradiation Therapy for the Nonsurgical Treatment of Early Breast Cancer: Japan Clinial Oncology Group Study JCOG0306. Oncology. 85: 336-341. 2013.
2. Nakamura R, Yamamoto N, et al. Importance of confirming HER2 overexpression of recurrence lesion in breast cancer patients. Breast Cancer. 20:336-341, 2013.
3. 羽山 晶子, 山本 尚人, 他. HER2 陽性乳癌脳転移症例に対してペバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した 1 例. 乳癌の臨床. 28(2): 213-218. 2013.
4. 岡田 淑, 山本 尚人, 他. 乳癌センチネルリンパ節生検微小転移症例における腋窩廓清省略の妥当性. 乳癌の臨床. 28(4):389-394. 2013.

2. 学会発表

1. Nakamura R, Yamamoto N, et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neo-adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer with ER positive and HER2 negative. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2013.12, San Antonio, Texas
2. Yamamoto N, et al. Safety of trastuzumab in HER2 Positive Primary Breast Cancer in Japan: Initial safety report for the large-scale cohort study (JBCRG C-01). ASCO 2013.06
3. 木下 貴之, 山本 尚人, 他 10 名: 新規先進医療制度下を実施する早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法(RFA)多施設共同研究. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 4 月. 福岡
4. 羽山 晶子, 山本 尚人, 他 5 名: 乳がんの晩期再発症例に対する治療戦略. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 4

月. 福岡

5. 中村 力也, 山本 尚人, 他 5 名: ER 陽性乳がんの温存乳房内再発症例の予後因子. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 4 月. 福岡
6. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他 3 名: 早期乳癌症例の再発例における予後因子としての ER 発現率と再発形式等に関する検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 4 月. 福岡
7. 石神 恵美, 山本 尚人, 他 5 名: ER(+) HER2(-)乳がんの早期再発例の予後予測. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
8. 岡田 淑, 山本 尚人, 他 4 名: 手術時リンパ節転移陰性乳がんにおける晩期再発の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
9. 三好 哲太郎, 山本 尚人, 他 4 名: 早期乳癌の再発症例からみる Luminal type 乳癌における ER 発現率の意義. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
10. 味八木 寿子, 山本 尚人, 他 5 名: 乳癌術後 TC 療法における忍容性についての検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
11. 安藤 正志, 山本 尚人, 他 8 名: HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin の有用性の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
12. 羽山 晶子, 山本 尚人, 他 5 名: 乳がん晩期再発症例に対する治療戦略. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月. 浜松
13. 吉井 淳, 山本 尚人, 他 3 名: 乳がん臨床ゲノム解析: 次世代シーケンサー解析による治療成績の向上を目指して. 第 51 回日本癌治療学会学術集会. 2013 年 10 月. 京都
14. 味八木 寿子, 山本 尚人, 他 5 名: 乳癌術後補助化学療法 FEC-DOC 療法において投与順序は副作用に影響するか? 第 51 回日本癌治療学会学術集会. 2013 年 10 月. 京都
15. 中村 力也, 山本 尚人, 他 5 名: 転移巣の

バイオロジーに基づく再発乳癌治療の確立. 第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会. 2013 年 11 月. 大阪

16. 中村 力也, 山本 尚人, 他 3 名: ER 陽性乳がんの温存乳房内再発の治療戦略. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 2013 年 11 月. 名古屋
17. 押田 正規, 山本 尚人, 他 2 名: 当院における乳癌診療地域連携の現状と課題～診療所の立場から～. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 2013 年 11 月. 名古屋
18. 味八木 寿子, 山本 尚人, 他 6 名: 化学療法が奏効した乳腺大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の 1 例. 第 10 回日本乳癌学会関東地方会. 2013 年 12 月. 大宮

3. 著書 (分担執筆)

1. 山本 尚人. 乳がん診療ガイドライン治療編2013年版 薬物療法: 転移再発乳癌の治療: CQ19~21(p79~93)

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、同療法の長期予後における局所制御効果と整容性を評価する。

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れた臨床試験が進行中である。

当研究は、ラジオ波焼灼療法の安全性を検証し、同療法の長期予後における局所制御効果と整容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。これ以前に当院単施設で行った、feasibility study での症例と合わせた自施設 18 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ないこと。

(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

マンモグラフィー（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、2007年8月から2012年3月までの期間に14例の臨床試験を行った。

平均年齢	63.5 歳
平均腫瘍径	11.0mm
観察期間	平均 42.16 ヶ月

全例術中 3~10 分 (平均 7 ± 0.61 分) の焼灼時間であり、焼灼後内部温度も 69~90 度 (平均 80.0 ± 2.21 度) と腫瘍焼灼に十分な温度に達していた。1 例のみ内部温度が 60 度に達しないため通常切除手術に変更した。術後病理検査で切除乳腺内の腫瘍焼灼部位を確認するも、生存活性を示す細胞は見られなかった。術後合併症無くクリティカルパス通りに退院となった。

全例術後補助療法として、局所治療は乳房照射、全身治療は内分泌療法を行った。乳房照射は定型通り 50Gy/25Fr、ブースト照射は行わなかった。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 68.5 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瘍により整容性を損なっていたため、焼灼部位の残存腫瘍の有無を確認すること、腫瘍を内部から volume reduction 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

瘍は、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瘍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瘍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、境界明瞭な腫瘍として描出され、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. Yamaki S, Fujisawa T, et al. Clinicopathological significance of decreased galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer. Surg Today. 2013, 43(8):901-905.

2. 学会発表

1. 藤澤 知巳. 転移再発乳がんのホルモン療法 ～現状と課題～. 第 21 回日本乳癌学会総会. イブニングセミナー. 2013年6月27日.
2. 藤澤 知巳. 乳癌診療ガイドライン 2013年版:新規CQの解説. 日本臨床腫瘍学会総会. イブニングセミナー. 2013年8月30日.
3. 藤澤 知巳. 上腕留置中心静脈(CV)ポートの安全性の検証. 第 21 回日本乳癌学会総会. 2013年6月27～29日.
4. 藤澤 知巳. The long-term follow up of the RFA for the early breast cancer . 第 51 回日本癌治療学会総会. 2013年10月24～26日.
5. 藤澤 知巳. Safety and efficacy of brachium implanted central venous access port for metastatic breast cancer patients. Advanced Breast Cancer Second International Cancer Consensus Conference . 2013年11月7～9日.

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

(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に関する現況

研究分担者 増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科医長・乳腺外科科長

研究協力者 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

外科的根治手術に代わり得る、ラジオ波熱凝固療法にはそれと同等の局所効果が期待できる症例に限定されるべきであり、その適正な適応決定は、同新技術の普遍化のためには重要な課題であると考えられる。

マスコミやインターネットによる情報が蔓延する昨今、ラジオ波熱凝固療法を希望する患者も徐々に増えてきたが、その現状を把握すべく2013年にリクエストのあった患者像をまとめてみた。

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、大阪医療センターも参加できるように院内IRB手続きを2013年は完了し、現在、先進医療の手続き申請準備中である。本研究を厳選された医療機関からなる多施設共同研究として遂行する必要性を、実際にラジオ波熱凝固療法を希望する患者像から検証することにした。

B. 研究方法

2013年1月から2013年12月に国立病院機構大阪医療センターを受診した乳癌初発例のリストから、自らの意思で、ラジオ波熱凝固療法（RFA）を希望された患者リストから、その臨床病理学的特徴と、その後の治療について検討する。2013年は大阪医療センターでは、RFAの手技は実施しておらず、医師がRFA適応ありと判断した場合、もしくは医師が勧めなくとも患者が強く希望した場合は、当院での治療をお断

りし、近隣で”通常診療“として実施している施設を自ら探してもらって、転院を促している。

（倫理面への配慮）

スクリーニング名簿からの術前画像診断と病理結果など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

2013年1月から2013年12月の期間、国立病院機構大阪医療センターを受診した乳癌初発例のリストから、自らの意思で、ラジオ波熱凝固療法（RFA）を希望された患者は計6名であった。Stage0-3期の原発性乳癌手術症例が同期間194例であったので、その割合は5%弱とまだ低いレベルにあることがわかる。2012年と大きな変化が見られない。

その6例の臨床病理学的特徴とRFAが適応か否かの乳腺専門医による合議を表1に示す。