

	年齢	T(mm)	N	M	エコー-浸潤 最大径	エコー像	MRI像	針検病理所見	サブタイプ	RFA適応可否	action	最終病理
1	40歳台	23	0	0	20	限局型	限局型	sol-tub	HER2	可、全身治療優先すべき	SLN=0/2 術前化学療法によりcCR→Bp	SpCR
2	50歳台	18	0	0	15	限局型	限局型	sol-tub	Triple negative	可、全身治療優先すべき	SLN=0/3 術前化学療法によりcCR→Bp	SpCR
3	30歳台	25	0	0	23	限局型	限局型	sci	HER2	不可、全身治療優先すべき	SLNs=0/4 術前化学療法によりcCR→Bp	SpCR
4	70歳台	15	0	0	13	限局型	EIC(+) 乳頭方向に延びる	pap-tub	Luminal	難	他院でRFA実施	受診レポートのみ受領。経過不明
5	40歳台	26	0	0	浸潤部 12mm	乳頭方向への 乳管内進展	EIC(+) 30mmの最大径	pap-tub, DCIS 成分が多い	luminal-HER2	不可	他院でRFA実施	受診レポートのみ受領。経過不明
6	60歳台	15	0	0	12	限局型	-	pap-tub	Luminal	可	他院でRFA実施	-

表1 2013年に大阪医療センターにて、ラジオ波焼灼療法を希望された患者プロフィール

前向き非切除試験の取り組みは1.5cm以下と適応を限定しているため、まず症例1,3は不適との判断をしている。同時に、**Biology**から術前治療を優先すべきcaseであり、その必要性を説明したうえで、術前治療に同意された。症例2と合わせ、**HER2**陽性もしくは**TNBC**の場合は、術前化学療法±**Trastuzumab**の治療を一定期間実施することで、高感受性サブタイプゆえに、著効が期待できる。当院では術前化学療法実施例で、**cN0**症例は、薬物療法開始前に**SLNB**を行っており、3例とも**pN0**であった。ゆえに、**cCR**の効果をえた3例は、元の原発巣が存在したと記録された部位を直径**4cm**前後の乳腺切除で手術を完了し、その病理学的効果は**SpCR**であった。

症例4,5の2例は、エコー所見から浸潤径は**RFA**の適応を満たすが、**MRI**で周囲への丹生管内進展が十分に予想されたため、**RFA**を実施しても、同病巣の遺残が十二分に想定されることから、適切な局所治療を受けることをお勧めしたが、**RFA**を実施経験のある患者ブログの影響が強く、**RFA**を実施している施設

への転院となった。画像所見などを添えての紹介を準備したが、転院先からは受診レポートのみの返送であり、その後の経過、**RFA**実施状況など詳細は不明である。

症例6は、2013年度唯一限局型で**RFA**適応がふさわしいケースと判断し、患者希望にあわせて、**RFA**を近隣で実施する専門医に紹介を行った。

#### D. 考察

昨年に引き続き、**RFA**に適合する場合には、その実施に向け、当院でも徐々にあるが体制整備を整えつつある。しかし、実際に希望する患者数、そして安全に**RFA**を適応することが望ましい患者はわずか、数%以内であり、その適応拡大にはかなり慎重な立場を我々は撮っている。表1に示したように、2013年は本当に**RFA**にて手術創を回避できるケースは1例のみであった。

エコーや**MRI**にて、乳管内進展を認め、**RFA**では焼き残しが必至であり、局所再発の危険性が高まるとの懸念から通常手術を勧めた患者の

中にも RFA を絶体的な過信から希望され、近隣病院での施術をうけられた人が 2 名いた。実際の市中病院では適応拡大され、患者さんの希望絶対優先の診療がなされていることも今回のスクリーニング調査で明らかになり、短期の経過観察では問題は生じないだろうが、遺残の乳管内進展巣による長期間を経た局所再発への懸念は拭いされていない。

完全に焼灼できる大きさ範囲であれば、傷を最小限にできる優れた治療法ゆえに、その適応を誤れば、その進歩も危うくなる懸念もある。

2013 年には、HER2 陽性と TNBC の biology を有する 3 例の希望者がいたが、3 名には術前術後の薬物療法の必要性を十分に時間をかけて IC を実施し、術前化学療法を選択肢を選んでいただいた。奇しくも 3 例とも著効を示し、cCR かつ SpCR の結果であった。この 3 名の経験を通し、このように薬物療法高感受性タイプにおいては、術前術後のタイミングはどうであれ、全身療法が必須となる状況であれば、そこを正しく理解できたならば、術前化学療法⇒cCR の著効で、SpCR もしくはそれに近い状態が期待できれば、RFA を含めた”手術”を回避し、前乳房照射などの局所療法と HER2 陽性の場合には継続する Trastuzumab の効果も相まって、究極の乳房温存療法が成り立つのではないかと愚考できる経験であった。

つまり、乳癌治療専門医として、それぞれの臨床病理学的な特性に合わせ、かつ、全身治療と局所療法のバランスを上手に舵取りするフレキシビリティが RFA 施行の際には求められているのではと改めて考察できる患者動向調査であると思われる。

一方、RFA への患者の期待度は大きい。ゆえに、今後、どうしても残りうる乳管内進展巣に対するマネジメントが、たとえば、ホルモン療法や放射線治療により、どの程度コントロールが可能であるのかを推察できるような、観察研究も重要であると考えられる。

## 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。すでに一部の市中病院で通常診療の如く行われる RFA ではあるが、その適応に関してはかなり拡大解釈されている懸念がある。ゆえに、本研究の様に、適正な適格基準のもとで、多施設での前向き試験の遂行は、今後、この RFA 技術をしっかりとした標準治療の一つに確立するためには、大事なステップである。薬物療法高感受性癌の場合は、RFA を超える究極の乳房温存療法の可能性も窺える経験を得た。

## F. 研究発表（本研究関連分）

### 1. 論文発表

1. Kataoka A, Masuda N, et al. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in Japanese Breast Cancer Society supported study. Breast Cancer. in press.
2. Kuroi K, Masuda N, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. Breast Cancer. in press.
3. Yamamura J, Masuda N, et al. Male Breast Cancer Originating in an Accessory Mammary Gland in the Axilla: A Case Report. Case Reports in Medicine. in press.
4. 増田 慎三. N0, センチネルリンパ節転移陽性乳癌に腋窩リンパ節郭清は必要か? 「郭清は不要である」とする立場から. Cancer Board 乳癌. 6(1);55-61, 2013.
5. 黒井 克昌, 増田 慎三, 他. 病理学的完全奏効 ypT0/isypN0 の臨床的意義・JBCRG-01, JBCRG-02, JBCRG-03 のプール化解析. 乳癌の臨床. 28(6);585-595, 2013.

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

防衛医科大学校 病態病理学講座 教授

研究分担者 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

研究要旨

RFA 後非切除のプロトコール研究で経過観察されている 17 例の早期乳癌患者において、RFA 施行 3 か月後と 1 年後に腫瘍部分からの針生検を実施し、HE 所見と NADH-diaphorase 染色所見の経時的変化観察によるフォローアップ法について検討を行った。切除標本で確立された組織学的効果判定基準が針生検標本にも適応可能であり、3 か月後生検標本での HE と NADH-diaphorase 染色併用が有用と考えられた。一方、1 年後生検の評価は、HE 単独でも十分と考えられた。3 か月後に針生検で腫瘍の乳管内成分遺残か反応性異型か診断が問題となった例が 2 例経験された。このような例は、病理診断上のピットフォールになる可能性があり、今後の症例蓄積と詳細な検討を行っていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）後、非切除追跡の安全性、有効性を検証するプロトコール研究において、定期的フォローアップに用いられるコア生検標本の病理学的効果判定の役割が重要となる。これまでに、RFA 施行直後の手術検体に対する病理学的検討と nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)- diaphorase 染色の併用による検討から、RFA 治療効果の病理学的判定が可能であることを示してきた。一昨年度から RFA 後非切除症例の経時的追跡で得られた検体に加え、本年度新たに採取された検体について病理学的効果の判定を行い、今後推奨されるべき方法について検討を行った。また、非切除針生検による評価による追跡の際に、病理診断上で陥り得るピットフォールについても検討した。

B. 研究方法

平成 22 年～25 年に RFA 施行後フォローアップが行われた 17 症例を対象とした。これらの腫瘍は、超音波検査で腫瘍径 15mm 以下の限局型乳癌であり、全身麻酔下にセンチネルリンパ節生検 (SLNB) を施行後、Cool-tip RF システムを用いて RFA を施行した。RFA 施行後放射線療法を施行し、RFA 施行から 3 か月後および 12 カ月後に超音波ガイド下吸引式コア針生検による RFA 術後評価を行った。

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、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を作製し、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て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、間質の変化として、1. 線維構造消失、好酸性変性等の膠原線維の変化と2. 線維芽細胞の熱変性像を判定した。これらの基準を適用し、病理医2名で生検標本17例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

17名の患者年齢中央値は51歳、平均腫瘍径は8.5mmであった。RFA前の病理組織型は、浸潤性乳管癌13(硬癌6、乳頭腺管癌4、充実腺管癌3)、非浸潤性乳管癌3、管状癌1であった。全例ホルモン受容体陽性・HER2陰性、SLNBは15例が陰性、2例が陽性(OSNA 1+、+I各1例)であった。術後放射線療法は、16例に実施された。

術後3ヶ月の針生検では、腫瘍辺縁部、中

央部で平均7回穿刺を施行した。17例中14例で残存腫瘍を認めず、腫瘍の凝固壊死、肉芽組織の形成がみられた。針生検で腫瘍残存と判断された3例は、その後乳房部分切除を追加した。うち1例では、腫瘍中央部は完全に壊死していたが、辺縁部の乳管内進展成分に残存腫瘍を認めた。他の2例は最終的に乳管上皮の反応性異型と判断された。

RFA後3か月後の生検で残存腫瘍を認めなかった14例中、RFA後1年経過した13例について2回目の針生検を施行し、腫瘍辺縁部で平均5回、中央部で平均7回穿刺を施行した。いずれもHEにて評価は容易で、線維性瘢痕あるいは液状変性に陥っており、viableな細胞を認めなかった。

上記のように、形態学的に病変の良悪性判断が針生検標本と手術標本の間で不一致であった2症例が経験された。このうち、本年度経験された症例について以下に記載する。

症例は、左乳房の浸潤性乳管癌(硬癌、核グレード1)、RFA施行後3か月で、定期フォローアップのコア生検を受けた。辺縁部において、線維性間質内に小胞巣状、索状の異型細胞集団を複数個所に認めた。核腫大、核濃縮などがみられ、NADH-diaphorase染色は陽性であり、viableな腫瘍の遺残(浸潤癌成分の可能性あり)が示唆された。この結果を受けて、乳房部分切除が行われ、7.5×4.5×2.5cm大の検体が採取された。詳細な術後病理評価にて、1.8×1.0×1.0cmの範囲でRFAによる壊死、嚢胞形成を認め、その周囲に針生検標本と同様の異型細胞が観察された。しかし異型細胞周囲の筋上皮の介在が比較的明瞭であり、免疫染色においても筋上皮が証明された。よって残存異型細胞は、乳管内の反応性異型上皮と判断された。3か

月後の針生検標本を見直すと、筋上皮の介在が窺われる部位も見られたが、切除標本に比べると観察は困難であった。RFA3 か月後の針生検標本の病理組織像および切除標本の剖面および病理組織像を図 1 に示す。

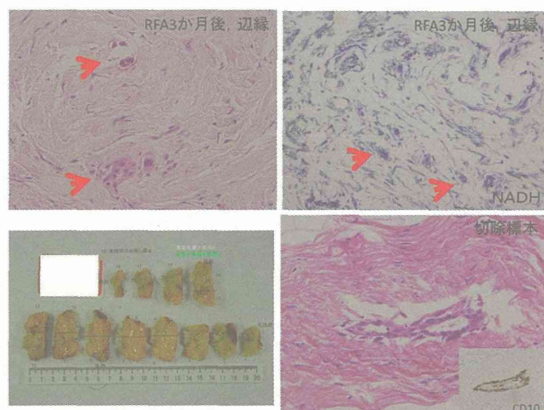


図 1.

RFA3 か月後に針生検で腫瘍の遺残と考えられたが、切除標本の検索にて反応性異型と最終診断された 1 例。

左上：小型の異型細胞胞巣を認める（赤矢印）。

右上：異型細胞は NADH 陽性である（赤矢印）。

左下：切除標本の剖面では、白点部分に異型上皮が散在する。

右下：異型上皮周囲に CD10 陽性の筋上皮の介在が確認される。

#### D. 考察

17 名の検討では、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、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、その所見が観察されるという昨年度までの結果が強固に裏付けられた。

RFA 後 3 カ月の時点で、HE と NADH-

diaphorase 染色の併用は腫瘍細胞の viability 評価に有用であった。一方、1 年後生検では、壊死した残存腫瘍がみられず、また明らかな癒痕化をきたしており、HE 染色のみの判定で十分である可能性が示唆された。

RFA 施行 3 か月後の針生検標本にて遺残癌細胞が示唆された例が 2 症例みられた。このような例は、診断上のピットフォールとなる可能性があり、症例蓄積とより詳細な検討を重ねて正確な診断基準の確立を進めていきたい。また、これらの集積結果をアトラス化し公表することで、今後の研究・診療に役立てていけるものと考えている。

#### E. 結論

1. RFA 後非切除追跡 17 例につき、3 ヶ月後、1 年後の生検標本の HE と NADH-diaphorase 染色による腫瘍遺残、腫瘍細胞の生存性の診断を行い、日常診療導入の際の追跡としてコア生検による評価法確立のための基礎データを蓄積した。
2. 病理診断学上、腫瘍の遺残か反応性異型かの判定が困難な 2 症例を経験した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Katsurada Y, Yoshida M, Tsuda H, et al. Wide local extension and higher proliferation indices are characteristic features of symptomatic lobular neoplasias (LNs) and LNs with early invasive component. Histopathology. in press.
2. Jimbo K, Yoshida M, Tsuda H, et al. Sentinel and nonsentinel lymph node assessment using a combination of

one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination. Breast. 22(6):1194-1199, 2013.

3. Hasebe T, Tsuda H, et al. Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast. Cancer Sci. 104(9):1252-1261, 2013.
4. Kobayashi T, Tsuda H, et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. BMC Clin Pathol. 13(1): 5, 2013.

## 2. 学会発表

1. 神谷 有希子, 吉田 正行, 津田 均, 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. 浜松. 2013 年 6 月 27 日～29 日. 抄録集 pp278.

## 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

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

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 乳腺外科 乳腺外科長

研究要旨

1.5cm までの早期乳癌に対して、ラジオ波熱焼灼療法(RFA)の有効性を検証した。本治療は、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ことで、低侵襲と整容性を追求する方法である。

RFA 施行後非切除のまま経過観察を行い、安全性と有効性を評価、標準化に向けた治療法の確立を目指す。

A. 研究目的

早期乳癌に対する局所治療として低侵襲で整容性にすぐれたラジオ波熱焼灼療法(RFA)があり、RFA後病変の切除を行い、手技の確立と効果・安全性の評価がなされてきた。病理学的な効果判定の結果から、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、前回まで腫瘍径1cmまでの早期乳癌に対してRFA後非切除試験を行い安全性・有効性の評価が行われてきた。

当院では、平成22年度から本研究班の臨床試験として参加しており、平成25年の新しい先進医療制度のもとで、腫瘍径1.5cmまでの乳癌を対象にRFAを施行し非切除経過観察を行った。当院での症例を提示する。

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、マンモグラフィさらにMRI検査にていずれも長径が1.5cm 以下、広範な乳管内進展がなく、転移を思わせるリンパ節がなく、遠隔転移を認めない症例である。前治療のない浸潤癌と非浸潤癌も含める。

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働出力の中断（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。RFA後8週以内に、全乳房に放射線照射、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。

放射線治療終了後3ヶ月以内の画像検査と穿刺吸引針生検が施行され病変の残存がないことが確認された時点でプロトコール治療終了となる。その後5年間の経過観察を行い、再発生存を評価する。

（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25年12月までに2症例にRFA後非切除を施行した。

#### 症例1.

患者年齢48歳、偶然施行した乳房超音波検査にて右乳房に腫瘤を指摘される。初診時乳房腫瘤は非触知で、A領域に超音波検査0.9cm、マンモグラフィ0.6cm、MRI0.9cmの腫瘤陰影を認めた。乳管内進展を認めず、画像でも腋窩リンパ節に腫脹はない。針生検にて浸潤性乳管癌、ER、PgR共に陽性、HER2陰性、Ki-67 5%であった。

RFAは、全身麻酔下におこなった。型通りのセンチネルリンパ節生検を施行後、ニードルサイズ3cmのcool-tipを使用し、エコーガイド下に腫瘤の中心を穿刺、RFA施行時間は、約5分でブレイクした。最終先端温度は、78度であり、術中術後の有害事象なく終了できた。術後50Gy+ブースト10Gyの乳房照射とタモキシフェン投与開始している。

#### 症例2.

患者年齢58歳、検診マンモグラフィにて右乳房腫瘤陰影を指摘される。初診時乳房腫瘤は非触知で、C領域に超音波検査0.7cm、マンモグラフィ0.9cm、MRI1.1cmの腫瘤陰影を認めた。乳管内進展を認めず、画像でも腋窩リンパ節に腫脹はない。針生検にて、浸潤性乳管癌、ER、PgR共に陽性、HER2陰性、Ki-67 5%であった。

RFAは、全身麻酔下に、まずセンチネルリンパ節生検を施行後、ニードルサイズ3cmのcool-tipを使用し、同様にエコーガイド下に腫瘤の中心を穿刺した。RFA施行時間は、約6.5

分でブレイクした。最終先端温度は、72度であり、術中術後の有害事象なく終了できた。術後50Gy+ブースト10Gyの乳房照射とレトロゾール投与開始している。

### D. 考察

前回のRFA後非切除試験での対象症例は、超音波径1cm以下であったが、新しい本試験では、画像による腫瘍長径が1.5cm以下までと適応拡大している。当初適応可能患者の大幅な増加を期待したが、実際には単発腫瘤で超音波、マンモグラフィ、MRIすべてで1.5cm以下という条件を満たす患者はそれほど多くないと感じた。特に超音波で適応可であっても、造影MRIなどで乳管内進展が意外と延びており、患者希望があっても数mm大きい場合適応外とせざるを得ない場合が何例もあった。

その中で全ての画像による腫瘍長径1.5cm以下の乳癌2例に対しRFAを施行した。実際の腫瘍径は1cm程度であり、以前の臨床試験の時と同じであり、positioning、や穿刺手技そのものは困難な症例はなく、術中術後にも重篤な合併症はいずれも起こらなかった。腫瘍が大きくなる場合ほど、cool-tipの焼灼範囲が変わらないとすれば、腫瘍の中心を正確に穿刺しoff-centerにならない様に注意が必要と思われる。2症例とも術後皮下腫瘤形成を認めたが、整容性に大きく影響することはなかった。

現在2症例ともホルモン剤と乳房照射+ブーストを施行終了したところであり、3ヶ月後の画像と穿刺吸引針生検がまだなされていない。観察期間が短い、現在まで局所再発、遠隔転移を認めていない。

RFAは手技も困難なものではなく、間違いなく低侵襲で整容性も高い。早期乳癌に対する標準治療になる可能性が高い新規局所治療である。比較的容易に導入が可能となるた

め、逆に十分な画像評価にて適応をしっかりと定める必要がある。安易なRFAが施行され再発につながることは避けなければならない。

手技的な安全性はクリアできていると思われるが、今後はRFA後非切除における長期経過観察の結果が待たれる。

## E. 結論

1.5cmまでの早期乳癌に対するRFA2症例を経験した。今後ともRFAの長期予後を確認し、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. Hojo T, Wada N, 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*. 22(3):263-267, 2013.
2. Ishihara M, Wada N, et al. Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: effects of biologic subtype and Ki67 overexpression on survival. *Oncology*. 84(3):135-140, 2013.
3. 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耐性機序についての検討. *乳癌の臨床*. 28(1):132-133, 2013.

### 2. 学会発表

1. Matubara M, Wada N, et al. Prognostic significance of reduction rate of Ki-67 after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non-pCR. American Society of Clinical Oncology 49th Annual Meeting, Jun 2013, Chicago, USA.
2. 和田 徳昭, 他. 乳癌センチネルリンパ節

転移陽性乳癌に対する腋窩郭清の省略. 第113回日本外科学会定期学術集会. 2013年4月, 福岡.

3. 木下 貴之, 和田 徳昭, 他. 新規先進医療制度下を実施する早期乳癌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. 康 裕紀子, 和田 徳昭, 他. 異時同時両側乳癌は同側局所・温存乳房内再発の危険因子となる. 第113回日本外科学会定期学術集会. 2013年4月, 福岡.
5. 岩田 良子, 和田 徳昭, 他. 乳癌に対する造影デジタルマンモグラフィの有用性の検討. 第72回日本医学放射線学会学総会. 2013年4月, 横浜.
6. 金子 基子, 和田 徳昭, 他. 乳がん術後の無再発期間の推移と薬物療法開発の影響. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2013年8月, 仙台.
7. 和田 徳昭, 他. Body Mass Index と内分泌治療が閉経後乳癌患者予後に及ぼす影響. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
8. 佐藤 雄, 和田 徳昭, 他. Luminal B HER2 陽性と HER2 陰性乳癌の比較. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
9. 橘 五月, 和田 徳昭, 他. 高齢者乳癌に対する温存乳房照射の意義. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
10. 米山 公康, 和田 徳昭, 他. マンモグラフィ検診発見非触知乳癌症例の切除範囲マーケティングに関する検討. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
11. 岩田 良子, 和田 徳昭, 他. マンモグラフィ不明瞭乳癌における造影デジタルマンモグラフィの描出能の検討. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
12. 康 裕紀子, 和田 徳昭, 他. サブタイプ別にみた乳癌術前化学療法後領域リンパ節転移に対する治療効果の臨床診断と病理学的診断との乖離. 第21回日本乳癌学会学術総会. 2013年7月, 浜松.
13. 和田 徳昭, 他. 乳癌術前化学療法後の病理学的完全消失の定義とその予後は Intrinsic subtype 別に異なる. 第51回日

本癌治療学会学術総会. 2013年10月, 京都.

14. 米山 公康, 和田 徳昭, 他. Luminal type における腋窩リンパ節転移状況の検討. 第51回日本癌治療学会学術総会. 2013年10月, 京都.
15. 米山 公康, 和田 徳昭, 他. 乳癌腋窩リンパ節転移 1-3 個症例に対する Postmastectomy radiation therapy (PMRT) の短期治療成績. 第75回日本臨床外科学会総会. 2013年11月, 名古屋.

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---

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が、この標本作成には凍結切片が必要である。そこでホルマリン固定標本でも可能かどうかについて、anti-p120, anti-ssDNA Ab である F7-26(ALX-804-192-L001, ENZO), MAB3868 (CHEMICON), Anti-Single Stranded DNA Rabbit IgG Affinity Purify (IBL) について検討した。

また、染色強度、染色範囲、再現性など判定において種々の問題が予想されるので、画一的な診断方法、手技について併せて検討する予定である。

A. 研究目的

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。

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。さらに 4 種類の anti-ssDNA Ab を用いて、RFA 後の癌細胞の viability について検討する。

（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。

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。

ssDNA (F7-26) (ENZO), ssDNA (IBL), ssDNA(CHEMICON) は apoptosis と necrosis の判別が可能で、TUNNEL 染色より良好とされている。また、early apoptosis (on going necrosis) にも陽性となるのが特徴である。Adipophilin antibody は、光学顕微鏡では判定しにくい lipid-droplet に陽性となり、細胞の代謝活性をみるのに有効である。p120 Catenin は、細胞内の細胞膜近傍の E-cadherin に bind し、細胞骨格の形成に働く。loss of p120-catenin は、細胞増殖を誘導し、EMT に関与すると報告されている。

今後これらの抗体を用いて、同一症例で凍結切片による NADH 染色とホルマリン固定したパラフィンブロックからの上記抗体による免疫染色を行い、整合性を調べる予定である。

#### E. 結論

早期乳癌に対する RFA が一般化するため、凍結切片による NADH 染色が必須となると、RFA を施行できる施設が限られてくる。次善の策として、NADH 染色に匹敵す

る染色法を見つけることは、本治療法が一般化するために重要である。

今後症例を重ね、最適な抗体をみつけるとともに、陽性細胞の判断基準の作成を行いたいと考えている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shien T, Doihara H, et al. Fertility preservation in breast cancer patients. Breast Cancer . in press.
2. Nogami T, Doihara H, et al. The discordance between primary breast cancer lesions and pulmonary metastatic lesions in expression of aldehyde dehydrogenase 1- positive cancer cells. Breast Cancer. in press.
3. Ishihara S , Doihara H, et al. Association between mammographic breast density and lifestyle in Japanese women. Acta Med Okayama. 67:145-151, 2013.
4. Shien T, Doihara H, 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. 67:167-170, 2013.
5. Mizoo T, Doihara H, et al. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case- control study in Japanese women. BMC Cancer. 13:565, 2013.
6. 土井原 博義. がん手術療法の変遷・発展と手術患者 QOL～乳がん手術療法を中心に～. がん看護. 19:106-110, 2013.
7. 土井原 博義. 乳癌と分子標的薬. 岡山医学会雑誌. 125:243-250, 2013.

2. 学会発表
1. 土井原 博義 : 若年者乳がんのサバイバーシップ. 岡二会. (平成 25 年 1 月 岡山)
  2. 土井原 博義 : タキサンの臨床的および基礎的検討. Breast Cancer Conference in Atsugi. (平成 25 年 1 月 厚木)
  3. Hayashi Y, Doihara H, et al. The correlation between responses to neoadjuvant chemotherapy (NAC) and imaging feature of locally advanced triple negative breast cancer (TN): Can we predict the response of NAC from imaging future. 第 13 回 St.Gallen Breast Cancer Conference. (平成 25 年 3 月 St.Gallen/Switzerland)
  4. Hayashi Y, Doihara H, et al. The evaluation of skin incision of mastectomy with immediate reconstruction for BC. 第 13 回 St.Gallen Breast Cancer Conference. (平成 25 年 3 月 St.Gallen/Switzerland)
  5. 枝園 忠彦, 土井原 博義, 他: 当院におけるパセドウ病に対する手術療法の現状. 中四国甲状腺外科学会. (平成 25 年 3 月 米子)
  6. 溝尾 妙子, 土井原 博義, 他: 原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術前後の骨密度の比較検討. 第 41 回中国四国甲状腺外科研究会. (平成 25 年 3 月 米子)
  7. Mizoo T, Doihara H, et al. Correlation between ultrasound finding and SUV-max value of primary breast cancer in PET/CT. St. Gallen Breast Cancer Conference (平成 25 年 3 月 St.gallen Switzerland)
  8. 野上 智弘, 土井原 博義, 他: 当院における原発性副甲状腺機能亢進症の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. (平成 25 年 4 月 福岡)
  9. 野上 智弘, 土井原 博義, 他: エストロゲン受容体陽性進行再発乳癌に対する Fulvestrant の使用経験. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. (平成 25 年 6 月 浜松)
  10. 溝尾 妙子, 土井原 博義, 他: ライフスタイルと遺伝子多型が乳癌リスクに及ぼす影響:岡山・香川地域での case-control study. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. (平成 25 年 6 月 浜松)
  11. 西山 慶子, 土井原 博義, 他: 乳腺濃度と乳癌リスク 岡山・香川地域での case-control study. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. (平成 25 年 6 月 静岡)
  12. 伊藤 麻衣子, 土井原 博義, 他: 妊娠可能期乳癌患者に対する生殖機能温存に関するカウンセリングの現状. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. (平成 25 年 6 月 浜松)
  13. Shien T, Doihara H, et al. The efficacy of primary tumor resection and prognosis of stage IV breast Cancer. International Surgical Week. (平成 25 年 8 月 Helsinki/Finland)
  14. 土井原 博義 : 乳がんを考えるー検診と予防についてー. 第 5 回全国健康増進協議会 講演会. (平成 25 年 9 月 東京)
  15. 土井原 博義 : 乳癌:手術/放射線. 第 1 回 Breast Cancer Board Japan. (平成 25 年 9 月 大阪)
  16. 野上 智弘, 土井原 博義, 他: 急速な転帰をとった CASTLE の一例. 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. (平成 25 年 9 月 名古屋)
  17. 伊藤 麻衣子, 土井原 博義, 他: ハーセプチン投与により CR が得られている HER2 陽性転移・再発乳癌の 4 症例. 第 10 回日本乳癌学会 中国四国地方会. (平成 25 年 9 月 宇部)

18. 三好 雄一郎, 土井原 博義, 他: 脳転移に対する定位脳照射と、tamoxifen+LH-RH analogue により長期間の病勢安定が得られている閉経前 StageIV乳癌の1例. 第10回日本乳癌学会中国四国地方会. (平成25年9月 山口)
19. 土井原 博義: 乳癌のチーム医療. 第2回乳がん治療 Expert meeting in 津山. (平成25年10月津山)
20. 土井原 博義: がん検診啓発セミナー「素敵なライフスタイルのすすめ」(平成25年10月岡山)
21. 土井原 博義, 他: HER2 陽性転移性乳癌患者を対象としたトラスツズマブエムタンシン (TDM1) の安全性の検討. 第51回日本癌治療学会. (平成25年10月京都)
22. 野上 智弘, 土井原 博義, 他: 急速に増大した頸部リンパ管腫の一例. 第74日本臨床外科学会総会. (平成25年11月 東京)

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

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 統括診療部長

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、多施設共同研究の分担研究者として、治療の有効性と安全性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

1.5cm以下の限局した乳癌に対して、先進医療 B でラジオ波熱凝固療法の臨床研究を開始する。放射線終了後3ヶ月後にMRIを中心とした画像評価および画像ガイドした吸引組織生検を行い、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、早期乳癌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た。

また、その後2011年11月より北海道がんセンターにてラジオ波熱凝固療法の開始が認められた。4名の患者につきラジオ波熱凝固療法を行った。一年後の生検結果まで終了し、癌の遺残も無く、再発も認めていない。

これらの成果を踏まえて、先進医療での多施設共同研究が開始された。

D. 考察

安全性と治療有効性について注意深い観察をしていく必要がある。

E. 結論

先進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。自施設で画像診断、病理診断について検証し、他施設の結果を



あわせて問題点を検証する。

F. 研究発表

1. 論文発表

(雑誌)

1. Toi M, Takahashi M, et al. Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study. *Curr Nutr Food Sci.* 9:194-200, 2013.
2. Kubo M, Takahashi M, et al. Inhibition of the proliferation of acquired aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells by histone deacetylase inhibitor LBH589 (panobinostat). *Breast Cancer Res Treat.* 137:93-107, 2013.
3. 上徳 ひろみ, 高橋 将人, 他. 当院におけるフルベストラントの効果と安全性の検討. *乳癌の臨床.* 28:307-312, 2013

(書籍)

1. 高橋 将人. ホルモン受容体陰性転移・再発乳がんに対する治療戦略. 木下 貴之, 戸井 雅和, 編. オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法. 南山堂. 東京. 2013, 187-194.

2. 学会発表

特になし

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

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

研究分担者 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

研究要旨

現在、早期乳癌症例に対して、非切除を前提としたラジオ波熱焼灼療法（以下 RFA）を行い、5年温存乳房内無再発生存割合を **Primary endpoint** としてその有効性を検証し、早期乳癌に対する標準治療としての位置づけを目指した RAFAELO 試験が行われている。

当科も当試験に参加させていただき、2症例登録出来たので症例報告を行う。

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発見早期乳癌患者の増加と、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 RFA 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 RFA 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、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、早期乳癌に対して非切除 RFA 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た。これは、RFA 後、厳密に計画された画像診断や針生検により経過観察を行い、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

ることを目的とするとともに、RFA 後の適切な画像診断や病理診断法を開発し標準化していくことを目的としたものである。

RFA 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方法で行われるため、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という利点があり、本研究により早期乳癌への RFA の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ると期待される。そこで、早期乳癌症例に対して非切除を前提としたラジオ波熱焼灼療法を行い、5年温存乳房内無再発生存割合を **Primary endpoint** としてその有効性を検証し、早期乳癌に対する標準治療としての位置づけを目指した RAFAELO 試験に症例を登録していくことになった。

B. 研究方法

方法は、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 1.5cm 以下）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。

#### (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 年末までに 2 症例登録した。1 例目は、63 歳女性 右 C の 0.8cm の浸潤性乳管癌 (硬癌) に対して全身麻酔下にてセンチネルリンパ節生検施行後に RFA 施行 (焼灼時間 9 分 roll-off 時の電力 70W)。術中、特に問題なく手術終了した。Stage I A (T1 pN0

M0) で術後 RT (ブースト追加で 60Gy) 施行。現在、ホルモン療法 (アナストロゾール) 施行中であり、整容性も良好である。

2 例目は、50 歳女性 右 CD の 1.3cm の乳頭腺癌に対して全身麻酔下にてセンチネルリンパ節生検施行後に RFA 施行 (焼灼時間 7 分 roll-off 時の電力 70W)。術中、特に問題なく手術終了した。Stage I A (T1 pN0 M0) で術後 RT (ブースト追加で 60Gy) 施行中。現在、ホルモン療法 (アナストロゾール) 施行中であり、整容性も良好である。

#### 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組織診ならびに画像評価の時期に達しておらず、まだ検討はできていない。ただし RFA 自体の安全性は、当科が報告した症例と同じく安全であった (Ohtani S, The Breast 2011)。また短期的ではあるが、整容性も良好で、ご本人も満足しておられた。症例経験を重ねてデータを排出していきたい。

#### E. 結論

RAFAELO 試験に 2 症例登録出来た。2 症例ではあるが、RFA は安全に施行可能であった。また短期的ではあるが、整容性も良好であった。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
特になし

#### 2. 学会発表

1. Kochi M, Ohtani S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and prognosis of primary breast cancer according to intrinsic subtype. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference. Poster Session. March. 2013.

2. Kajiwara Y, Ohtani S, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status before chemotherapy. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference. Poster Session. March. 2013.
3. Kano Y, Ohtani S, et al. Possibility for ipsilateral breast tumor recurrence following breast conserving surgery. 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference. Poster Session. March. 2013.
4. Higaki K, Ohtani S, et al. A phase II study of metronomicpaclitaxel/ cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/ epirubicin/ cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/ HER2-negative primary breast cancer (JBCRG-13) ASCO Annual Meeting, Poster session. Chicago, Illinois. June, 2013.
5. Ohtani S, Taira N, et al. Analysis of health-related quality of life during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal breast cancer patients : N-SAS BC06 trial ASCO Annual Meeting, Poster session. Chicago, Illinois. June, 2013.
6. Higaki K, Ohtani S. et al. Surgical resection of the primary tumor may improve survival in patients with stage IV breast cancer the 2nd Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference. Poster session. Lisbon, Spain. November, 2013.
7. Kochi M, Ohtani S, et al. Pulmonary resection for lung oligometastatic disease in metastatic breast cancer. Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference. Poster session. Lisbon, Spain. November, 2013.
8. Yoshimura Y, Ohtani S, et al. Neutropenia may be a predictive marker of therapeutic effect in recurrent or metastatic breast cancer patients treated with eribulin. Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference. Poster session. Lisbon, Spain. November, 2013.
9. Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine in breast cancer patients with pathologic residual disease after neoadjuvant chemotherapy: First safety analysis of CREATE-X (JBCRG-04) . 36<sup>th</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster session. San Antonio, December, 2013.
10. 大谷 彰一郎. 乳癌診療における新しい抗 HER 療法の幕明けと抗 VEGF 療法の見通し. 第 104 回 広島がん治療研究会. シンポジウム. 広島. 2013 年 3 月
11. 大谷 彰一郎, 他. 当院における整容性と根治性を追求した oncoplastic breast surgery への multidisciplinary approaches. 第 113 回 日本外科学会定期学術総会. ビデオフォーラム, 福岡 2013 年 4 月
12. 大谷 彰一郎, 他. 当院における乳癌骨転移症例に対するゾレドロン酸の臨床的意義と BONENAVI を用いた骨転移治療効果判定の試み. 第 21 回 日本乳癌学会学術総会 Poster Session, 浜松 2013 年 6 月.
13. 大谷 彰一郎, 他. 当院における転移・再発乳癌におけるサードライン以降のベバシズマブ+パクリタクセル併用療