

Fig. 5 NADH viability study. **a** H&E section of non-ablated breast tumor; **b** NADH viability study of non-ablated breast tumor T; **c** H&E section of ablated breast tumor; **d** NADH viability study demonstrating non-viable ablated tumor (magnification $\times 200$)

Surgical resection consisted of total mastectomy in 27 patients, whereas 22 patients underwent wide local excision. In the early stages of this study, we selected the patients with small breast cancers who preferred to be treated by mastectomy.

On H&E examination, the tumor architecture was maintained despite ablation, which allowed the pathological size to be assessed accurately. The RFA-treated carcinomas showed a range of pathological findings. All of the treated tumors showed elongated nuclei with smudged chromatin (Fig. 5c). All cases showed extensive electrocautery changes with densely eosinophilic stromas.

In resected samples ablated with a 2.0-cm active tip of the electrode, the results of H&E and NADH examination showed that the mean diameter of the major axis was 3.0 cm (range 0–6.6 cm) and of the minor axis 2.2 cm (range 0–6.6 cm) (Table 2).

NADH viability staining was available for 26 patients, and in 20 (76.9%), there was no evidence of viable malignant cells (Fig. 5d).

Among cases of tumor diameter less than 2 cm in pathological examination, the NADH viability staining was available for 22 patients, and in 20 (90.9%), there was no evidence of viable malignant cells. The two viable cases were due to insufficient ablation; the reason for one case was a defective device and for another case was that the

impedance was too high for the tumor to be ablated completely.

In H&E examinations, all tumors diagnosed with non-viability with NADH staining had confirmed changes with characteristics, i.e., amorphism, in the interstitial cells, linear form, rarefaction and inspissation in the nucleus of epithelial cells, etc.

Among most of the cases with viable malignant cells diagnosed with NADH staining, each tumor diameter was nearly 3 cm. Only one case had incomplete ablation of the index tumor because the tumor was eccentric within the RFA zone.

In total, on H&E and or NADH staining, 18 patients (37%) in 49 RFA cases had some viable invasive or in situ disease seen in the surgical excision specimen.

Table 3 shows treatment results depending on the pathological tumor size, including both invasive and intraductal lesions measured in surgical excision specimens. Out of 29 cases with tumor diameters ≤ 2 cm in pathological examination, 25 (86%) had confirmed complete ablation. In 20 cases of tumor diameter > 2 cm, only 6 cases (30%) showed confirmed complete ablation. Table 4 indicates that the treatment result also depended on the existence of an extended intraductal component (EIC) of the tumor in the surgical excision specimen. In 26 cases of tumor without EIC in pathological

Table 2 Pathological findings for 49 patients

	Number of patients
Tumor type	
Invasive ductal	43 (88%)
Invasive lobular	1 (2%)
Mucinous	2 (4%)
Medullary	2 (4%)
DCIS	1 (2%)
Tumor grade	
1	22 (45%)
2	16 (33%)
3	11 (22%)
Pathological nodal status	
Negative	39 (80%)
Positive	10 (20%)
Pathologic tumor size (cm)	
Median	1.7
Range	0.1–8
Extended intraductal component (EIC)	
Present	23 (47%)
Absent	26 (53%)
Pathologic response to RFA	
Longest diameter of ablation zone (cm)	
Median	3.0
Range	0–6.6
Shortest diameter of ablation zone (cm)	
Median	2.2
Range	0–6.6
Incomplete tumor ablation	19 (39%)
Residual INV	8 (16%)
Residual DCIS	11 (23%)

RFA Radio frequency ablation

Table 3 Correlation between pathological tumor size and tumor ablation

Pathological tumor size (cm) ^a	No. of patients	Complete tumor ablation (%)	Incomplete tumor ablation (%)
≤2	29	25 (86)	4 (14)
>2	20	6 (30)	14 (70)

^a Size of invasive and DCIS

Table 4 Correlation between existence of EIC and tumor ablation

	No. of patients	Complete tumor ablation (%)	Incomplete tumor ablation (%)
EIC present	23	9 (39)	14 (61)
EIC absent	26	22 (85)	4 (15)

EIC Extended intraductal component

examination, 22 (85%) had confirmed complete ablation. In 23 cases of tumor with EIC, only 9 (39%) had confirmed complete ablation.

According to these results, pre-RFA MRI detection with ultrasonography should be examined to detect the EIC of the tumor, and appropriate cases for RFA must be determined.

Discussion

Radiofrequency ablation is mainly used in clinical practice to treat unresectable hepatic tumors, and so far experience with breast carcinomas is limited [7–12].

RFA causes local tumor cell destruction by thermal coagulation and protein denaturation [5, 7, 13]. The higher the target temperature, the less exposure time is needed for cellular destruction [14, 15]. Cell death occurs above 45–50°C approximately. The target temperature mostly used at the tip of the prongs was 95°C and was maintained around 15 min [16]. It is conceivable that this setting could result in melting the fatty tissue, with bad cosmetic results. However, the lesions might be destroyed equally well with a lower target temperature and shorter ablation time [8].

Clearly, more research on the radiofrequency dose and effect is necessary to optimize RFA in breast carcinomas.

The shape, size and design of the RF electrode determined the shape of the ablation zone and, in the end, the success of the procedure. Because the size of the thermal lesion is limited using a single-needle electrode, multiarray electrodes have been developed that can produce thermal lesions of 3–5 cm in diameter.

In our trials, the ablation zone with a 2-cm active tip of the electrode had the following characteristics: the mean diameter of the major axis was 3.0 cm (range 0–6.6 cm) and that of the minor axis was 2.0 cm (range 0–6.6 cm).

However, some studies reported the distance between the tumor and the skin and the chest wall should be at least 1 cm because of possible burning of normal tissue. Lateral compression of the breast during the entire ablation procedure or ice cooling in cases of borderline distance to the skin is also essential to prevent possible skin burns [7, 8].

However, using a 5% glucose injection between the skin and tumor, and between the chest wall and tumor, and cooling skin with ice in order to avoid these burns, a tumor diameter less than 1 cm could be achieved with RFA.

The difficulty in assessing the margin of the ablated lesions is a limitation in all percutaneous ablation techniques. To minimize the risk of local recurrence and to make sure the whole tumor and safe margin are ablated, the lesions need to be excised with a rim of at least 1 cm.

After excision, tumor viability is tested by NADH diaphorase. Almost every study described immediate

excision of the ablated lesion [8, 10–12]. Burak et al. and Hayashi et al. [1, 9] had an interval of 1–3 weeks before excising the ablated zone. It was hypothesized that due to the effect of local vessel thrombosis and necrosis of surrounding tissue, the ablated zone expands in the period of time and provides a more accurate excision. In the end, the two trials did not have higher percentages of complete tumor ablation compared to the other studies, and it was concluded that an interval time between ablation and excision of the tumor might not be necessary [7, 9].

In cases of tumor diameter less than 2 cm, the NADH viability staining was available for 22 patients, and in 20 (90.9%), there was no evidence of viable malignant cells. The other two viable cases were due to insufficient ablation; the reason for one case was a defective device and for another case that impedance was too high for the tumor to be ablated completely. Breast cancer tissue is usually composed of tumor, normal tissue, fat, vessels, etc., and shows heterogeneity. The fat tissue has one of the highest electrical resistances. High resistance means less effect from electrical power, such as radiofrequency. Therefore, we suspect that in our cases the component with high impedance against RFA might be fatty.

Up until now, only one pilot study has been performed that tested RFA in three elderly patients with breast cancer without excision of the ablated zone [17]. All three patients completed the treatment without complications, and after 18 months of follow-up, no recurrence had occurred. In the future, if RFA is to be used as a replacement for surgery, CNB might also be an option to confirm successful ablation. Fornage et al. suggested that multiple core-needle biopsies through the ablated lesion and its periphery should be obtained 3–4 weeks after the RFA procedure.

An indication for RFA can be early breast cancer ($T \leq 2$ cm). In 29 cases of tumor diameter ≤ 2 cm, 25 (86%) were confirmed to have complete ablation (Table 3). In 26 cases of tumors without EIC in pathological examination, 22 (85%) were confirmed to have complete ablation. In 23 cases of tumor with EIC, only 9 (39%) were confirmed to have complete ablation. According to MRI detection, tumor diameter and the EIC could be evaluated more accurately. Appropriate cases for RFA should be selected deliberately after enough diagnosing with US and MRI detection concerning the diameter, type, EIC, multiple lesions, etc.

The optimal conditions for RFA correlate to results under the following conditions: (1) tumor diameter < 2 cm diagnosed with US and (2) < 2 cm except for multiple lesions and extended intraductal spread of lesions of more than 2 cm diagnosed with MRI detection.

Also, in two cases, the tumor body could not be ablated sufficiently. Effects of RFA depend on tissue resistivity, so

fatty tissue and tumor components can affect these effects. Components of breast carcinoma are different for each patient, and further studies are needed. In cases in which the initial resistance is too high and rolloff occurs immediately, as our study showed, the target temperature cannot be reached, and procedures should be changed from RFA to lumpectomy for the patients' safety. The reasons for these incidents need to be examined with resected samples.

In Japan, RFA is a popular treatment method for liver cancer.

Half of liver cancer patients are treated by RFA. This system is familiar to many physicians even in local hospitals and clinics.

Although cryoablation and the HIFU have not been approved by the Japanese government, only RFA has been approved and has the possibility to be admitted as an option for local treatment.

RFA seems to be a promising new tool for a minimally invasive procedure for small breast carcinomas. However, follow-up data regarding the local effects on the surrounding breast tissue or recurrence rates are hardly available. Further research will be necessary to establish the optimal technique and to demonstrate the long-term oncological and cosmetic effects of RFA.

Acknowledgments This study was supported by a grant from the Clinical Research for Development of Preventive Medicine and New Therapeutics of Health and Labor Science Research of Japan.

References

1. Fisher B, Remand C, Poisson R, et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320:822–8.
2. Veronesi U, Salvatori B, Luini A, et al. Conserving treatment of early breast cancer: long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg.* 1990;211:250–9.
3. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet.* 2001;358:1340–2.
4. Vreling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC7 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol.* 2000;55:219–32.
5. Singletary SE. Minimally invasive techniques in breast cancer treatment. *Semin Surg Oncol.* 2001;20:246–50.
6. Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a mammographic screening. *Arch Surg.* 1996; 131:301–8.
7. Burak WE, Agnese DM, Pozoski SP. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer.* 2003;98:1369–76.
8. Fornage BD, Sniege N, Ross MI. Small (≤ 2 cm) breast cancer treated with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg.* 2004;231:215–24.

9. Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg*. 2003;185:429–35.
10. Izzo F, Thomas R, Delrio P. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer*. 2001;92:2036–44.
11. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg*. 1999;134:1064–8.
12. Noguchi M, Earashi M, Fujii H. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol*. 2006;93:120–8.
13. Van den Bosch MAAJ, Daniel BL. MR-guided interventions of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2005;13:505–17.
14. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist*. 2001;6:14–23.
15. Dickson JA, Calderwood SK. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review. *Ann NY Acad Sci*. 1980;335:180–205.
16. Dickson JA, Calderwood SK. Thermosensitivity of neoplastic tissues in vivo. In: Storm F, editor. *Hyperthermia in cancer therapy*. Boston: GK Hall Medical; 1983. pp 63–140.
17. Susini T, Nori J, Olivieri S. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol*. 2006;26:304–10.

I. RFA

1. 乳癌に対する熱凝固療法の 適応と限界—RFA を中心に—

*Feasibility study on radiofrequency ablation for small breast carcinomas
and future study*

独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺腫瘍外科

木下 貴之

Takayuki Kimshita
(科長)

Summary

乳癌の外科治療は乳房温存手術やセンチネルリンパ節生検法がすでに標準化している。本邦においても乳癌の罹患率が上昇するとともに、マンモグラフィ検診の普及や画像診断法の進歩により、早期乳癌の発見機会の割合が増加してきている。このような時代的背景と患者の要望に応えるため、さらなる低侵襲局所治療である non surgical ablation 療法が注目されはじめた。実臨床で乳癌に応用されているのは凍結療法 (cryoablation)、MR ガイド下集束超音波療法 (MRgFUS)、ラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation : RFA) であるが、装置の普及度と簡便さから RFA が急速に普及していった。一方、われわれの施設では 2006 年より高度医療評価制度下に早期乳癌に対する RFA の多施設臨床試験を実施し、その適応と限界を明らかにしてきたので紹介する。

Key Words

乳癌, ラジオ波熱凝固療法, 高度医療評価制度, 安全性試験

はじめに

早期乳癌の局所療法としての乳房温存療法は、本邦では 1980 年代から慎重な適応基準をもって導入されたが、術前化学療法を併用するなどにより徐々に適応を拡大し、現在では約 6 割の患者が恩恵を受けている。一方、究

極の乳房温存療法としての non surgical ablation therapy が試みられてきている。RFA の原理は交流電流により電極周囲の組織にイオンの変動が起き、その結果として生じる摩擦熱により癌細胞を凝固、壊死させるものである。本稿では、高度医療評価制度下に実施している当院での RFA 安全性試験の

◆メモランダム◆

クールチップ RF システムの原理と機能

AM ラジオに近い周波数の電流を組織に流し、通電加熱の原理にてジュール熱を発生して組織を焼灼する。組織における熱の影響は 50℃で不可逆的組織変性が始まり、100℃にて組織炭化・蒸散発生する。RFA の最終目標組織温度は 60℃以上である。

本システムの特徴を以下に示す。

- ・針先の温度センサーにより、焼灼後の組織温度を測定できる。ただし、焼灼中は、針の中を水が通るため(炭化防止)、測定不能。
- ・インピーダンスコントロールモード(※)により、焼灼効果を高めることができる。

※抵抗値が、初期抵抗より 20 Ωあがったとき、自動的に出力が 0.005 A になる状態が 15 秒間続く(ブレイクまたはロールオフと呼ばれる)。ブレイク後は、ふたたびブレイク前の出力で再開。焼灼により高まった組織抵抗をいったん抑え、さらなる焼灼効果を狙う。

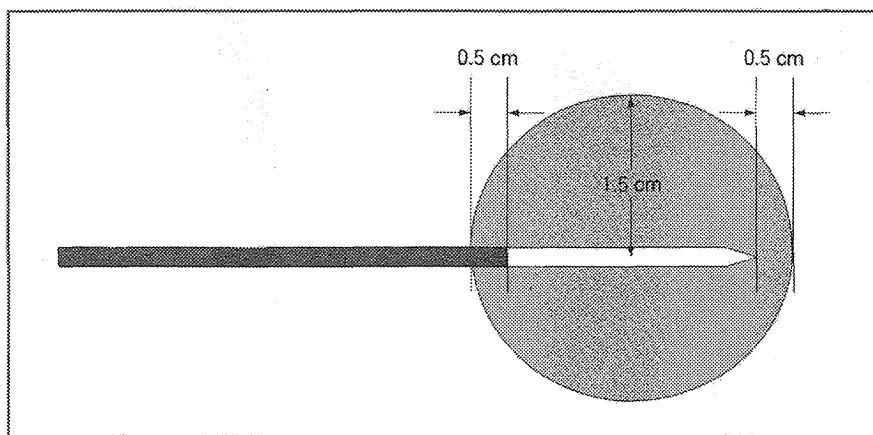


図1 肝臓癌でのRFA—Cool-tip ニードルの焼灼範囲(参考:肝臓)

17GのCool-tip RFシステムシングルニードルは、症例の焼灼径に合わせ、exposure size(白色部)を1 cm, 2 cm, 3 cmと選択できる。グレーが焼灼範囲。

概要と今後の問題点について解説する。

本邦におけるRFAの現状

RFAは国内では肝臓癌の治療として用いられている。Cool-tipニードル(17G)での肝臓における焼灼モデルを図1に示した。exposure size 1.5 cmを選択した場合、直径3 cmの範囲が焼灼されることになる。この手技を乳癌に応用したもので、当初、肝臓と同じ7本の展開針型ニードルが用いられていたが、乳腺組織が肝臓と比べて硬く、穿刺しにくいこと、皮膚への熱伝搬のコントロールが難しいことなどから、現在ではシングルニードルで熱コントロールも容易なCool-tip RF System(COVIDIEN, energy-based devices, Interventional Oncology, Boulder, CO, USA)が主に用いられている。

本法の利点としては、肝臓癌治療ですでに普及している機器を使用するため、機器を有する施設ではニードルの購入のみで実施できるので、わが国では普及する可能性が高い。欠点として

は、局所の疼痛が強いため全身麻酔下での実施が推奨されること、治療中に組織内に水蒸気(バブル)が発生するため超音波検査での治療領域の観察が困難であること、局所反応が強いため局所の一過性の浮腫や硬結の残存を認めることなどが挙げられる。

2010年度に日本乳癌学会にて実施されたアンケート調査によると、乳癌に対するRFAは国内29施設が実施し、症例数は1,049症例であることが判明した。ただし適応や標準的手技、管理体制がまちまちで、臨床試験として実施していない施設も少なからず認められた。これに対して日本乳癌学会では乳癌RFAは臨床試験として実施するようにと警告した。また、乳癌低侵襲治療研究会では、患者のフォローアップデータやQOLに関しても検証の必要があると考え、調査を行っている。

当院におけるRFAの実際

当院では、2006年6月より倫理審査委員会の承認の下に、RFAの安全

性とRFA施行後に切除標本にて病理組織学的に評価を行う安全性試験を開始した。primary endpointは手術手技の確立と有害事象の評価、secondary endpointを抗腫瘍効果の評価方法として、目標症例数は40例として開始した。本研究は、厚生労働省の臨床的使用確認試験として開始し、高度医療(第三項先進医療)へと引き継がれて実施された。最終的に50例登録され、49例に対して治療が行われた。対象症例を表1に示した。試験開始当初は、術後、乳房切除の症例を対象としたため腫瘍径3 cmまでを適応としている。画像診断では、超音波検査(US)およびMRIを必須として、腫瘍径の計測はUSを基本とした。

当院での手技は、USガイド下に経皮的にCool-tipニードル(17G)を腫瘍の中心部に留置する(図2)。皮膚熱傷の予防のために、RFA前に腫瘍の皮膚側と筋肉側に5%ブドウ糖液を注入し、さらに術中は氷嚢にて十分に皮膚を冷却する。術中はUSにて適

表1 患者背景

	症例数
年齢(歳)	
中央値	61
レンジ	36 ~ 82
診断方法	
マンモグラフィ検診(症状なし)	32(65%)
自覚症状あり	17(35%)
T分類	
Tis	1(2%)
T1	34(69%)
T2	14(29%)
占拠部位	
C	18(37%)
D	5(10%)
A	18(37%)
B	7(14%)
E	1(2%)
US腫瘍径(cm)	
中央値	1.70
レンジ	0.5 ~ 3.0
MRI腫瘍径(cm)	
中央値	1.50
レンジ	0.7 ~ 4.5
臨床的リンパ節転移(N)	
N0	44(90%)
N1	5(10%)

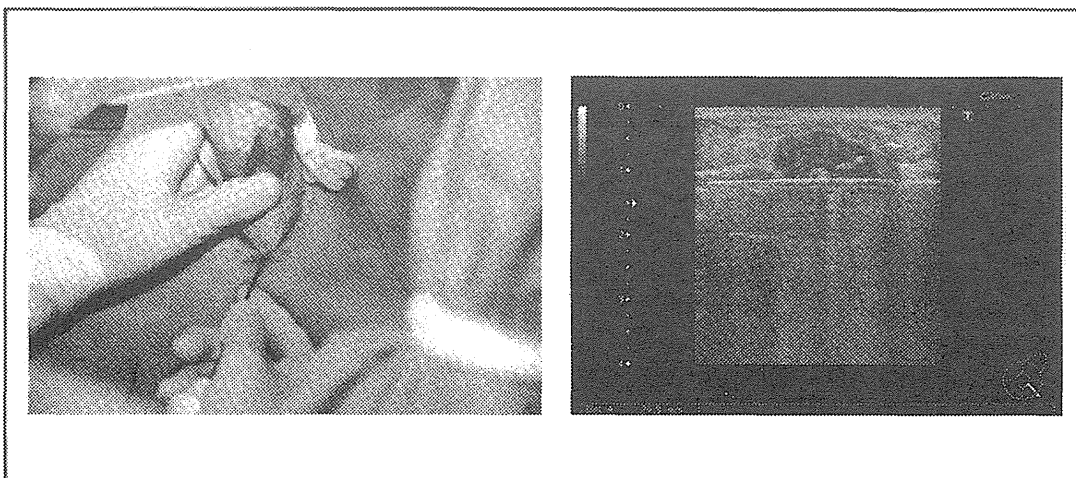


図2 電極針をUSガイド下に穿刺

超音波ガイド下にCool-tipニードルを腫瘍の中心を貫くように穿刺する。その際にニードルの先端から腫瘍の両側端(近位, 遠位)までの距離を計測し, 記録しておく。

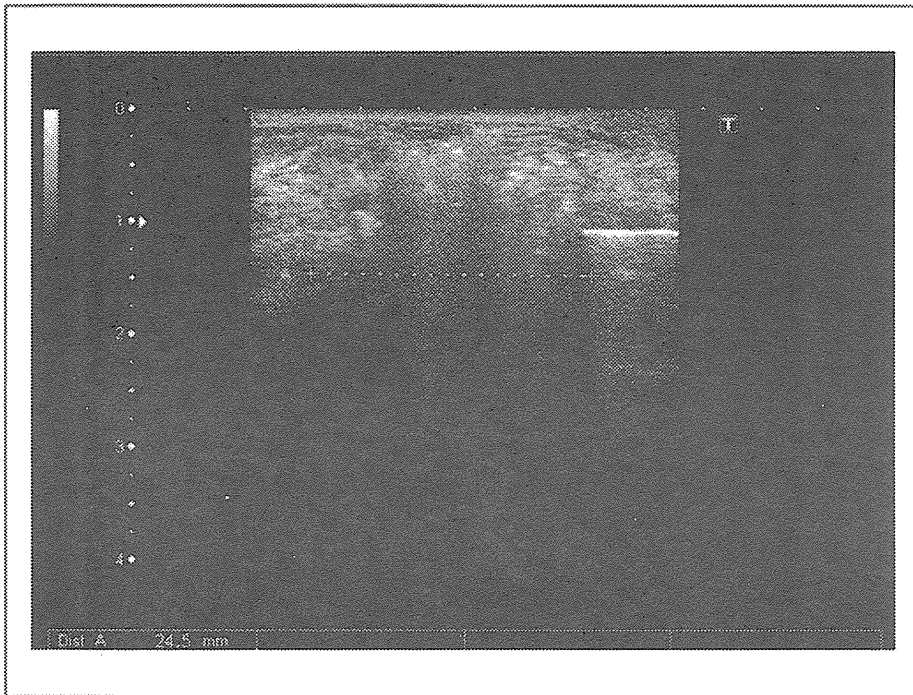


図3 RFA終了時の腫瘍超音波像

RFA終了後、腫瘍影は熱変性したバブル像に置き換わる。この熱変性領域を計測しておく。

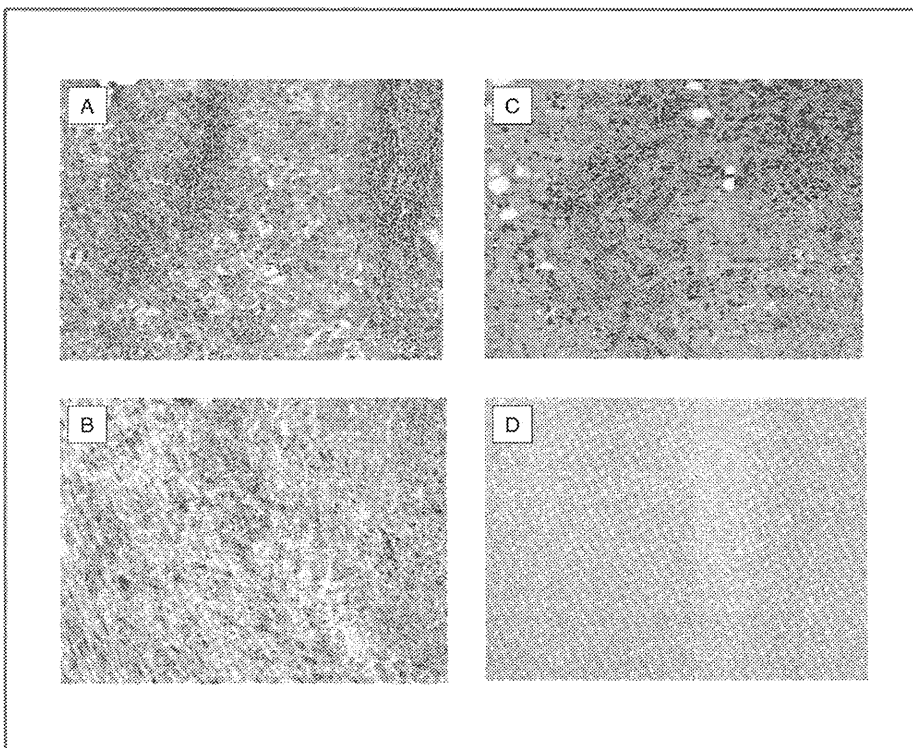


図4 RFA施行、非施行腫瘍の病理像

- A : RFA 非施行腫瘍の H&E 染色像 (× 400)
- B : RFA 非施行腫瘍の NADH 染色像 (× 400)
- C : RFA 施行腫瘍の H&E 染色像 (× 400)
- D : RFA 施行腫瘍の NADH 染色像 (× 400)

(カラーグラビア p2 写真1 参照)

表2 病理組織学的結果

	症例数
組織型	
浸潤性乳管	43(88%)
浸潤性小葉	1(2%)
粘液	2(4%)
髄様	2(4%)
非浸潤性乳管	1(2%)
組織学的グレード	
1	22(45%)
2	16(33%)
3	11(22%)
リンパ節転移 (n)	
陰性	39(80%)
陽性	10(20%)
病理学的全腫瘍径 (cm)	
中央値	1.7
レンジ	0.1 ~ 8
extended intraductal component (EIC)	
あり	23(47%)
なし	26(53%)
RFAの病理組織学的効果判定	
変性径 / 長径 (cm)	
中央値	3.0
レンジ	0 ~ 6.6
変性径 / 短径 (cm)	
中央値	2.2
レンジ	0 ~ 6.6
不完全焼灼例	18(37%)
浸潤部遺残	7(14%)
非浸潤部遺残	11(23%)

宜。腫瘍の焼灼状態をモニタリングする。当院での RFA 治療時間の中央値は 8.7 分で、施術終了時には US 上、腫瘍影は発生したバブル陰影により観察不能となる (図 3)。このバブル像を US 上の熱変性範囲と想定し記録しておく。RFA 終了時のニードルの先端部と腫瘍中心部の温度も記録しておく。

RF 目標温度に達しているかを記録しておく。

施術終了時に合併症の有無を確認し、予定されている乳房切除術を実施する。このとき、予定されていた手術が安全に実施できたかどうか、手術後の合併症、入院期間などについても記録しておく。切除標本はただちに病理組織検

室にて nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-diphorase 染色用の凍結保存用検体が採取され、通常の H&E 染色および NADH 染色にて抗腫瘍効果の判定がなされた。

RFA 施行腫瘍と非施行腫瘍の H&E 染色および NADH 染色像を図 4 に示した。RFA 施行腫瘍では NADH 染色

表3 病理組織学的腫瘍径と RFA の成績

病理学的腫瘍径 (t)*	患者数	完全焼灼 (%)	不完全焼灼 (%)
≤ 2 cm	29	25(86%)	4(14%)
> 2 cm	20	6(30%)	14(70%)

* : 浸潤部、非浸潤部を含んだ全腫瘍径

表4 EIC の有無と RFA の成績

	患者数	完全焼灼 (%)	不完全焼灼 (%)
EIC(+)	23	9(39%)	14(61%)
EIC(-)	26	22(85%)	4(15%)

表5 RFA 後腫瘍切除を伴う安全性試験の報告

報告者 (年)	患者数	腫瘍径 (T)	使用装置	Power (W)	治療時間・中央値 (分)	完全焼灼率 (%)	合併症
Jeffery ら ¹⁾ (1999)	5	T2-3	LeVeen	20 ~ 60	30	80	なし
Izzo ら ²⁾ (2001)	28	T1-2	LeVeen	25 ~ 80	15	96	皮膚熱傷×1
Burak ら ³⁾ (2003)	10	T1	LeVeen	-	13.8	90	なし
Singletary ら ⁴⁾ (2003)	29	T1-2	RITA	-	-	86	皮膚熱傷×1
Hayashi ら ⁵⁾ (2003)	22	T1	RITA	-	15	64	皮膚熱傷×1 創感染×4
Fomage ら ⁶⁾ (2004)	20	T1	RITA	-	15	95	なし
Noguchi ら ⁷⁾ (2006)	10	T1	RITA	-	15	100	なし
Khatri ら ⁸⁾ (2007)	15	T1	Cool-Tip	7 ~ 36	21	93	皮膚変形×2 創感染×1
Medina-Franco ら ⁹⁾ (2008)	25	T1-2	Elektrotorm	-	11	76	皮膚熱傷×3 創感染×1
Garbay ら ¹⁰⁾ (2008)	10	IBTR, ≤ 3 cm	LeVeen	25 ~ 32	11	70	-
Imoto ら ¹¹⁾ (2009)	30	T1	LeVeen	5 ~ 42	18	85	皮膚熱傷×2 大胸筋熱傷×7
present study	49	T1-2, ≤ 3 cm	Cool-Tip	5 ~ 118	8.7	63	皮膚熱傷×2 大胸筋熱傷×3

陰性で、細胞死が示唆された。NADH 染色陰性標本の H&E 染色での特徴は、①細胞核の淡明粗造化、線状化、濃縮、②間質の列隙形成、③無構造化した間質内の細胞が挙げられた。NADH 染

色と H&E 染色を併用した細胞死判定により主腫瘍ばかりでなく離れた部位の娘結節や乳管内病変 (extended intraductal component : EIC) の効果判定も可能となった。

病理組織学的な結果を表2に示した。浸潤部と非浸潤部を合わせた病理学的全腫瘍径の中央値は 1.7 cm (レンジ 0.1 ~ 8 cm) で EIC を認めた症例が 23 例 (47%) であった。乳房での Cool-

tip システム (17G) での RFA 焼灼範囲は中央値で 3.0×2.2 cm であった。US 腫瘍径 3 cm 以下の全 49 例中、18 例 (37%) が不完全焼灼で 7 例 (14%) に浸潤部での非焼灼残存が確認された。US 腫瘍径 2 cm 以下の全 38 例中、10 例 (26%) が不完全焼灼で 6 例 (16%) に浸潤部での非焼灼残存が確認された。

一方、浸潤部、非浸潤部を含んだ病理学的全腫瘍径 2 cm 以下の症例では、29 例中 25 例 (86%) に完全焼灼が確認された (表 3)。さらには EIC の有無での治療成績は、EIC(-) 26 例中、22 例 (85%) に完全焼灼が確認された (表 4)。当院での結果より、病理学的腫瘍径 2 cm 以下で EIC(-) の症例が RFA の良い適応となることが確認された。ただし、術前の画像診断で対象の絞り込みができるかどうかは鍵となる。

プライマリーエンドポイントである本手技の合併症は、皮膚熱傷が 2 例、大胸筋熱傷が 3 例でいずれも保存的に軽快、治癒しており、入院期間の延長なども認めていない。本試験により RFA 手技の安全性は確認されたものと考えられる。

海外での RFA 試験と今後

1999 年から今日までの RFA 後腫瘍切除試験の報告を表 5 にまとめた¹¹⁻¹³⁾。すべてが単施設からの報告で、適応やデバイスは異なり、完全焼灼率も 64% ~ 100% である。症例数も少数であり保険収載の承認を獲得するための十分なエビデンスとなる報告は見当たらない¹²⁾。

乳癌に対するマイクロ波熱凝固療法

ラジオ波とマイクロ波はともに電磁波の一種であり、腫瘍の凝固能に関しては各々特徴があるが、治療に供される周波数はラジオ波が 460 kHz、マイクロ波が 2,450 MHz である。オープン MR システムを利用して使用する場合にはラジオ波は干渉し合うことになり、マイクロ波が使用可能となる。乳癌に対してはオープン MR システム下での肝転移に対する治療が報告されているが¹³⁾、原発巣に対しては少数例の報告にとどまっている。

おわりに

乳癌の低侵襲局所療法である RFA などの non surgical ablation 療法は正しい適応や手技のもとに実施されれば、従来の外科的切除に劣らない成績を残せるものと期待する。本邦では薬事法上承認されている RFA が一番の近道と考え、その評価を開始した。結論は、ターゲットにした腫瘍は安全に、完全に細胞死に至らせることが可能であることは確認されたが、乳房温存療法と同様に画像診断では検出できない乳管内病変の遺残が問題となる。引き続きデバイスや手技の開発、改善とともに本治療の中へ長期的安全性、整容性、局所制御能を評価していく必要がある。エビデンスが不十分な現状では、十分なインフォームドコンセントと確立されたモニタリングシステムのもと、臨床試験としてのみ実施されるべき治療であると考えられる。

文 献

- 1) Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, et al : Radiofrequency ablation of breast cancer : first report of an emerging technology. Arch Surg 134 : 1064-1068, 1999
- 2) Izzo F, Thomas R, Delrio P, et al : Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma : a pilot study in 26 patients. Cancer 92 : 2036-2044, 2001
- 3) Burak WE Jr, Agnese DM, Povoski SP, et al : Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. Cancer 98 : 1369-1376, 2003
- 4) Singletary ES : Feasibility of radiofrequency ablation for primary breast cancer. Breast Cancer 10 : 4-9, 2003
- 5) Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, et al : Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. Am J Surg 185 : 429-435, 2003
- 6) Fornage BD, Sneige N, Ross MI, et al : Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation : feasibility study. Radiology 231 : 215-224, 2004
- 7) Noguchi M, Earashi M, Fujii H, et al : Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. J Surg Oncol 93 : 120-128, 2006
- 8) Khatri VP, McGahan JP, Ramsamooj R, et al : A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinoma : use of saline-cooled tip electrode. Ann Surg Oncol 14 : 1644-1652, 2007
- 9) Medina-Franco H, Soto-Germes S,

- Ulloa-Gómez JL, et al : Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas : a phase II trial. *Ann Surg Oncol* 15 : 1689-1695, 2008
- 10) Garbay JR, Mathieu MC, Lamuraglia M, et al : Radiofrequency thermal ablation of breast cancer local recurrence : a phase II clinical trial. *Ann Surg Oncol* 15 : 3222-3226, 2008
- 11) Imoto S, Wada N, Sakemura N, et al : Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *Breast* 18 : 130-134, 2009
- 12) van der Ploeg IM, van Esser S, van den Bosch MA, et al : Radiofrequency ablation for breast cancer : a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 33 : 673-677, 2007
- 13) 阿部 元, 来見良誠, 谷 徹, 他 : 乳癌肝転移に対するオープンMRシステムを用いたマイクロ波凝固療法. *乳癌の臨床* 20 : 28-35, 2005

Color Gravure

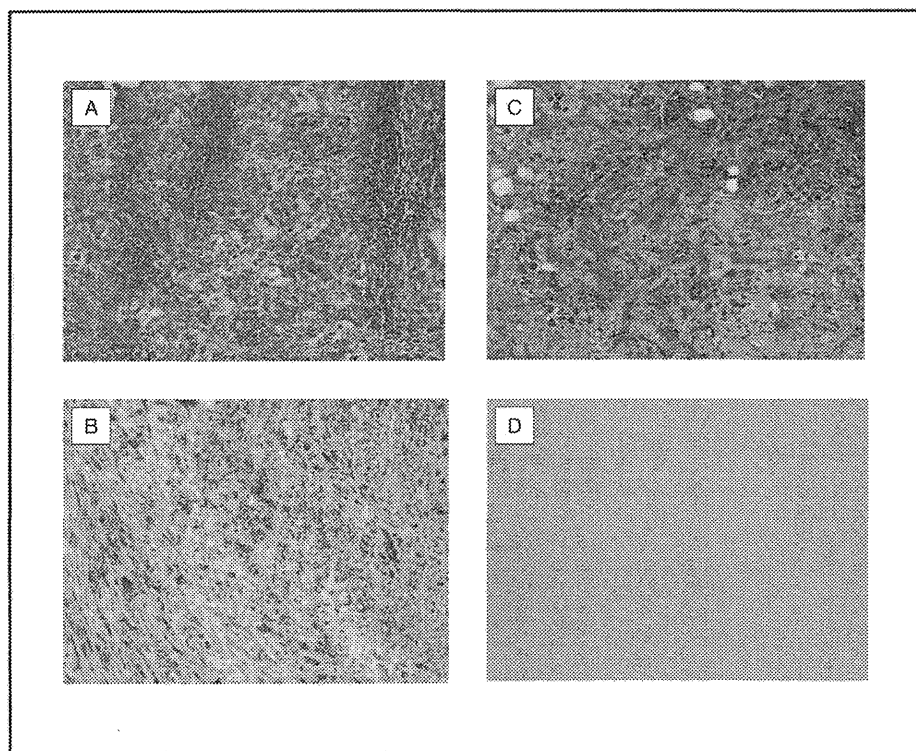


写真1 RFA 施行, 非施行腫瘍の病理像

⇒ p22

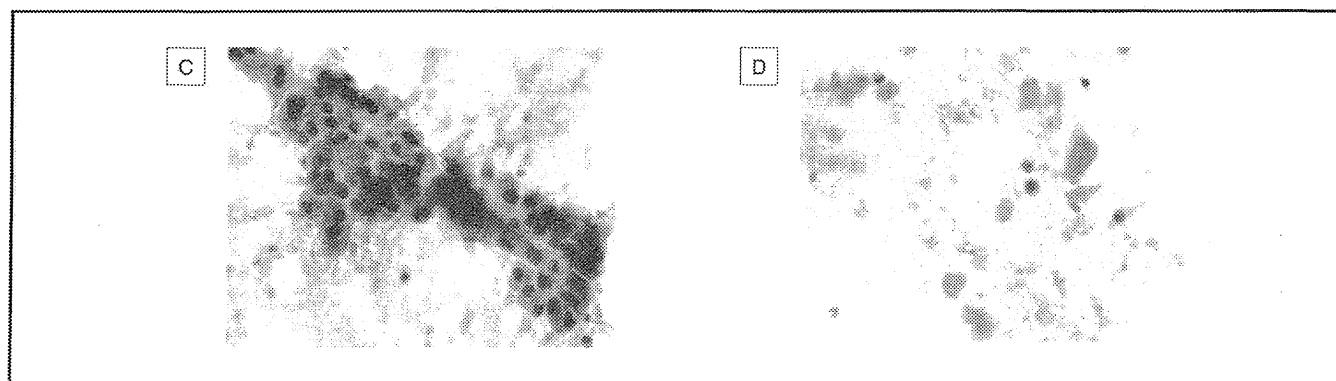


写真2 微小癌に対する RFA

⇒ p30

