

201435005A

厚生労働科学研究委託費
医療技術実用化総合研究事業
臨床研究・治験推進研究事業

早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の
標準化に係る多施設共同試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 麻賀 創太

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業(医療技術実用化総合研究事業)による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センター 理事長 堀田 知光が実施した平成26年度「早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同試験」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
医療技術実用化総合研究事業

早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の
標準化に係る多施設共同試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 麻賀 創太

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括・業務項目）	
早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同試験	1
麻賀 創太	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法における乳房サイズおよび腫瘍位置による穿刺針選択の検討	5
山本 尚人	
2. 試験の推進、ラジオ波焼灼療法の指導、実施、整容性評価	9
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	13
増田 慎三	
4. 試験の推進、ラジオ波焼灼療法後の病理診断	17
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	22
和田 徳昭	
6. 早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の標準化に係る多施設共同試験 — RFA後の生検組織における遺残がん細胞のviabilityに関する免疫組織学的検討—	26
土井原 博義	
7. 試験の推進、ラジオ波焼灼療法の指導、実施	32
高橋 将人	
8. 試験の推進、ラジオ波焼灼療法の指導、実施	34
大谷 彰一郎	
9. 試験の推進、ラジオ波焼灼療法の指導、実施	37
高橋 三奈	
10. 乳癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法の研究	40
佐藤 信昭	
11. 早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の研究	42
有賀 智之	
III. 学会等発表実績	44
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	52
V. 研究成果の刊行物・別刷	57

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）

委託業務成果報告（総括・業務項目）

早期乳がんに対するイメージガイド下ラジオ波熱焼灼療法の
標準化に係る多施設共同試験

業務主任者 麻賀 創太

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 医員

研究要旨

近年、国の健康フロンティア戦略の推進により、乳癌検診受診率は向上し、それにともない乳癌発見率も徐々に上昇している。現在では、女性のがんの第一位となっている。現行の乳がん治療は、腫瘍の大きさ、個数、腫瘍の乳管内進展の有無等により乳房を全摘する「乳房切除術」と、腫瘍のみを摘出する「乳房温存術」が行われている。しかしながら、女性の象徴である乳房に傷をつけることは患者への身体的および精神的負担となり、たとえ治療が完了しても、多くの後遺症を残す。

本研究では、本邦で肝悪性腫瘍に対して保険収載されているラジオ波熱焼灼療法（RFA）が、早期乳癌に対する非切除治療として安全かつ有効に行えるかどうかを多施設共同研究にて評価する。

担当責任者

山本 尚人	千葉県がんセンター 乳腺外科 部長
藤澤 知巳	群馬県立がんセンター 乳腺科 部長
増田 慎三	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 乳腺外科 外科医長・乳腺外科科長 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 乳腺外科長代行
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 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 乳腺・婦人科病理 医員
佐藤 信昭	新潟県立がんセンター新潟病 院 乳腺外科 院長
有賀 智之	がん・感染症センター都立駒 込病院 乳腺外科 医長

A. 研究目的

近年の乳癌検診受診率の向上にともなう検診早期発見乳癌患者の増加と、それに対応した局所治療の低侵襲化および簡便化は、乳癌治療の大きな課題である。このような背景で乳房にメスを入れずにがんの治療を行う、ラジオ波熱焼灼療法（以下RFA）に対する注目が集まっている。本研究を立案するにあたり、その前段階として「早期乳癌に対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性の評価」（Phase I試験）を平

成17年から平成21年まで施行し、RFAの抗腫瘍効果を確認した。平成20年4月に早期乳がんに対するRFAは第3項先進医療（以下高度医療）に認可され、これを踏まえ平成21年から平成25年まで「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」（Phase II 試験）として非切除RFAの有効性を評価した。この試験において、RFAの不完全焼灼を腫瘍切除せずに診断する方法を確立するとともに、RFA後1年間において局所再発を認めないという良好な成績を得た。

以上を踏まえ計画したのが、「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究」である。この試験は、平成25年8月1日に先進医療Bの承認を受けて開始され、また、平成26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）を受けて研究を遂行している。

本研究は、これまでの成果を踏まえて、中長期的なRFAの有効性を評価することを主体に、RFAの中長期的な安全性ならびに治療後乳房の整容性についても評価を行い、RFAが早期乳がんの治療選択肢の1つとなるよう保険収載を目指すことを目的としている。

B. 研究方法

画像所見ならびに針生検組織の病理所見にて確定診断がなされた、腫瘍径1.5cm以下で臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない単発早期乳癌（組織型は浸潤性乳管癌もしくは非浸潤性乳管癌）患者に対して、文書を用いて研究内容を説明し、研究協力の同意を文書にて取得する。RFAは、全身麻酔下に手術室で行う。イメージ（超音波）ガイド下に体表面から乳房内病変にラジオ波電極針を穿刺し、病変部に対してラジオ波による熱焼灼を開始する。なお、本研究ではクールチップRFAシステムおよびクールチップRFニードルを使用する。治療中は、焼灼による腫瘍所見の変化を超音波画像でモニターすると

ともに、クールチップRFAシステムで焼灼温度もモニタリングし、治療が十分かつ安全に行われるよう配慮する。また、手技中の合併症の有無を記録する。RFAと同時に、腋窩リンパ節に対するセンチネルリンパ節生検を施行する。センチネルリンパ節に組織学的にがんの転移が確認された場合の対応は、本邦の乳癌診療ガイドラインに準拠して行う。RFA終了後は、腫瘍の性質に基づく標準的薬物療法ならびに乳房温存療法と同様の術後乳房照射（50 / 60Gy）を実施する。放射線治療終了3か月後の時点で画像検査を行うとともに、焼灼した病変部位から吸引式針生検にて組織を採取してH&E染色と特殊染色法（NADH染色）を用いた病理診断により不完全焼灼の有無を確認する。不完全焼灼が確認された症例に対しては、速やかに乳房部分切除術または乳房切除術を施行する。ここまですべてをプロトコール治療とし、プロトコール治療完了後は、問診、視触診、画像検査をRFA後5年まで定期的に施行し、本研究の主要評価項目である、5年温存乳房内無再発生存割合を評価する。治療と並行して、治療乳房に対する整容性自己満足度アンケート調査を行う。なお、参加全施設で本研究内容を施設IRBに諮り、許可を受けてから研究開始とすることを必須条件としている。

（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

平成27年1月27日までに103例の登録があった。施設別の登録数を表1に示した。

表 1

施設名	症例数
国立がん研究センター中央病院	40
広島市立広島市民病院	13
国立がん研究センター東病院	13
千葉県がんセンター	10
北海道がんセンター	8
岡山大学病院	7
四国がんセンター	7
群馬県立がんセンター	5
国立病院機構大阪医療センター	0

有害事象については、現時点までに RFA との因果関係が明白なものについての報告はない。

また、平成 26 年 8 月に、共同研究者全員が集まって全体班会議を開催した。全体班会議では以下の点について話し合い、ならびに確認を行った。

- 1) 各施設における症例登録状況、および登録の少ない施設においては症例登録を増やす取り組みを行うこと
- 2) データセンター運用状況と、症例報告書入力項目の確認
- 3) RFA 治療手技の細かな点についての施設間統一を図ること
- 4) 画像診断、病理診断基準の再確認と、診断困難症例のコンサルテーション

D. 考察

業務計画書には、本年度の目標として以下の 5 項目を掲げていた。①試験の立ち上げと遂行、②データマネジメントの評価と改善、③RFA の標準的手技の確立、④画像診断法の標準化のためのデータ蓄積、⑤病理診断法の標準化のためのデータ蓄積

このうち、まず①については、3 年間の登録期間で 372 例を予定しているため、現在の状況は予定をやや下回るペースである。次年度に向

けて、先進医療として行われる早期乳がん RFA について、患者に向けた周知を図り、希望する症例にもれなく本治療手段が提供できるよう努力する必要がある。また、症例登録については、新規に参加を予定している 2 施設（新潟県立がんセンター新潟病院、東京都立駒込病院）があることから、ペースの向上が期待される。

②、③については、平成 26 年 8 月に開催された全体班会議で話し合い、及び確認が行われたことで目標は達成された。④、⑤について、画像所見や病理組織標本は中央判定を行っていないため、データセンターへの集積は行われていないが、各施設の担当責任者において、画像、病理データの集積と診断の標準化に向けた取り組みが行われていることを全体班会議およびそのほか個別の連絡によって確認することができた。加えて、稀な所見を示すものについては、班会議の場でコンサルテーションを行い、診断精度の更なる向上を図った。

E. 結論

本年度は 3 年計画の 1 年目であり、試験を計画通りに遂行するため、また治療成績に施設間格差が生じないようにするための取り組みを中心に行った。症例登録数以外は、計画目標通り達成された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Jimbo K, Asaga S, et al. Oncological safety of breast-conserving surgery after primary systemic chemotherapy in cT3-4 breast cancer patients. Surg Today. in press.
2. Jimbo K, Asaga S, et al. Mucinous breast carcinoma with a lobular neoplasia component: a subset with aberrant expression of cell adhesion

and polarity molecules and lack of neuroendocrine differentiation. *Pathol Int.* 2014;64(5):217-223.

2. 学会発表

1. 麻賀 創太, 木下 貴之, 他. リンパ節転移陽性乳癌に対するエキスパンダー挿入の適応決定 第2回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会総会. 一般演題. 東京. 平成26年10月.
 2. 麻賀 創太, 木下 貴之, 他. 転移陽性リンパ節の検出率からみた ICG 蛍光法の位置づけ. 第16回 SNNS 研究会学術集会. 一般演題. 鹿児島. 平成26年9月.
 3. 津田 均, 麻賀 創太, 他. 乳癌センチネルリンパ節の微小転移診断—連続切片作製や術中組織診断/ OSNA 法併用による知見と今後—. 第16回 SNNS 研究会学術集会. シンポジウム. 鹿児島. 平成26年9月.
 4. 垂野 香苗, 麻賀 創太, 他. 術前針生検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症例に対するセンチネルリンパ節生検の意義について. 第16回 SNNS 研究会学術集会. 一般演題. 鹿児島. 平成26年9月.
 5. 麻賀 創太, 木下 貴之, 他. 多発浸潤巣を有する乳がんにおける非センチネルリンパ節転移予測. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 6. 新崎 あや乃, 麻賀 創太, 他. ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) 後非切除例の病理学的効果判定の有用性と問題点 (第2報). 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 7. 小倉 拓也, 麻賀 創太, 他. 術中病理診断法と OSNA 法併用法による乳癌センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ郭清省略に関する研究. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 8. 椎野 翔, 麻賀 創太, 他. 乳癌再発巣切除による新たな臨床知見と治療戦略. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 9. 垂野 香苗, 麻賀 創太, 他. 造影超音波検査における造影パターンと乳癌病理所見、サブタイプ分類との関連の検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 10. 岩本 恵理子, 麻賀 創太, 他. 術前腋窩リンパ節診断の検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 11. 菊地 真理, 麻賀 創太, 他. 浸潤性小葉癌におけるデジタルブレストトモシンセシス(DBT)の有用性. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 12. 神谷 有希子, 麻賀 創太, 他. 乳がん術前化学療法施行例におけるトモシンセシスの有用性に関する検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 13. 石黒 深幸, 麻賀 創太, 他. 10年目以降の晩期再発症例についての臨床病理学的検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 14. 神保 健二郎, 麻賀 創太, 他. Breast conserving surgery after primary systemic chemotherapy in cT3-4 breast cancer patients. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 15. 北條 隆, 麻賀 創太, 他. 乳癌根治術後の適切な対側乳房フォローの検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
 16. 永山 愛子, 麻賀 創太, 他. 若年性乳癌患者における手術治療の比較検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 大阪. 平成26年7月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

早期乳癌に対するラジオ波焼灼療法における乳房サイズおよび腫瘍位置による穿刺針選択の検討

担当責任者 山本 尚人
千葉県がんセンター 乳腺外科 部長

研究要旨

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る。しかし、小さな乳房や腫瘍が皮下乳房組織の薄い A 領域などにある場合には、皮膚熱傷や整容性を考慮して Exposure 部 2cm の穿刺針の使用を考慮しても良いと思われた。

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 1.5cm 以下の小腫瘍に対して、乳房サイズ及び腫瘍位置による穿刺針の選択と整容性に関して検討した。

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 1.5cm 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。

検討項目

登録症例の腫瘍位置および乳房サイズと、選択された穿刺針の Exposure 部のタイプおよび整容性との関連性を検討した。

結果

登録症例 10 例中、腫瘍の存在部位は C 領域 5 例、A 領域 3 例、B,D 領域それぞれ 1 例であった。乳房サイズは、small: 2 例、medium: 5 例、large: 3 例であった。A 領域 3 例中 2 例は、small size の乳房で 2cm exposure 針を使用していた。C 領域 5 例中 3 例は、3cm exposure 針を使用していたが、乳房サイズと使用針との関連は認めなかった。

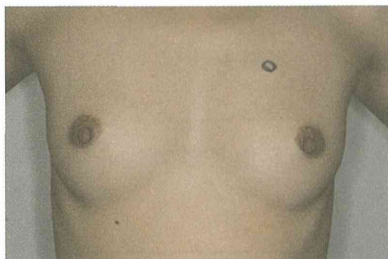
症例提示

症例 1 : 003-006 : 32 才、女性

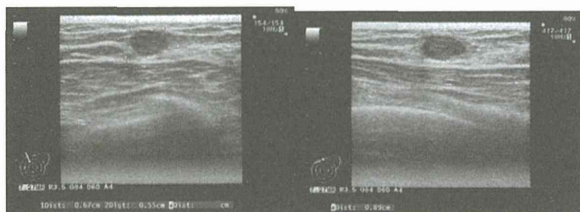
左 A 領域の腫瘍、T1bN0M0、Stage I 腫瘍径 8mm、針生検 : DCIS, ER+(90%), PgR+(80%), HER2 未検

2cm exposure 針使用

局所写真 : 腫瘍は、乳頭から約 8cm はなれた乳房辺縁に存在(黒マジック位置)



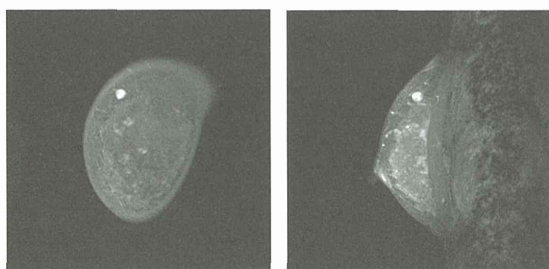
乳房超音波画像 : 皮膚と大胸筋の僅かな脂肪織の間に腫瘍が存在



乳房 MRI

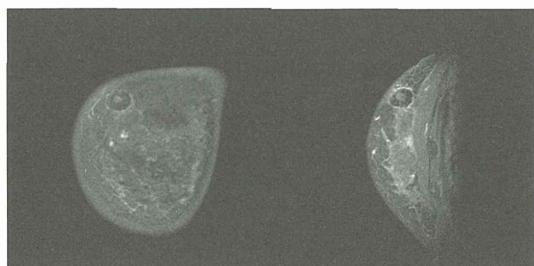
冠状断

矢状断



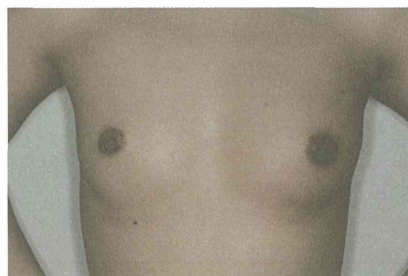
RFA 後乳房 MRI:

焼灼範囲は狭いが皮膚と焼灼部
辺縁が接している。(皮膚熱傷なし)



照射終了後 3 ヶ月目の局所写真 :

整容性 : excellent



症例 2 : 003-041 : 61 才、女性

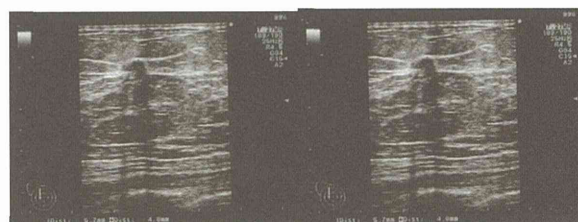
右 C 領域の腫瘍、T1bN0M0、Stage I 腫瘍径 7mm、針生検 : 2a, HG2, ER+(90%), PgR+(90%), HER2 Score 0

3cm exposure 針使用

局所写真



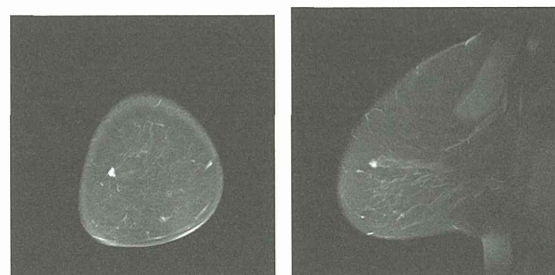
乳房超音波画像 : 皮膚と大胸筋間の脂肪織は豊富で腫瘍は皮膚から十分離れている。



乳房 MRI

冠状断

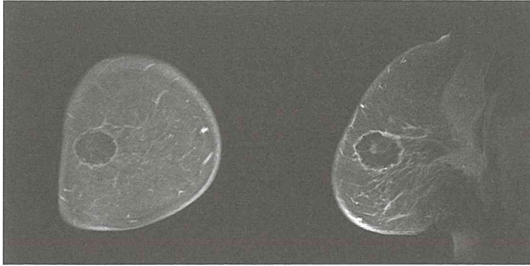
矢状断



RFA 後乳房 MRI:

焼灼範囲は 2cm exposure 針と比較して広く、皮膚と焼灼部辺縁がやや近接している。

(皮膚熱傷なし)



照射終了後 3 ヶ月目の局所写真:

整容性: good



D. 考察

今まで、1cm 以下の小腫瘍に対しては、整容性を考慮してなるべく焼灼範囲を小さくする目的で Exposure 部 2cm の穿刺針を使って来たが、乳房が比較的大きい、または乳房が厚い C 領域に腫瘍がある場合には、1cm 以下の腫瘍でも、乳房内再発を制御する目的でより広範囲の焼灼を目指して Exposure 部 3cm の穿刺針を使っても整容性に影響することは少ないと思われた。逆に、小さな乳房や腫瘍が皮下組織の薄い乳房の辺縁にある場合には、皮膚熱傷や整容性を考慮して Exposure 部 2cm の穿刺針の使用を考慮しても良いと思われた。

E. 結論

昨年度報告した様に 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るが、小さな乳房や、腫瘍が皮下組織の薄い A 領域などの乳房の辺縁にある場合には、皮膚熱傷や整容性を考慮して Exposure 部 2cm の穿刺針の使用を考慮しても良いと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando M, Yamamoto N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neo-adjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 145:401-409, 2014.
2. Iwase T, Yamamoto N, et al. The effect of molecular subtype and body mass index on neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *The Breast.* 23:264-272, 2014.
3. Iwase T, Yamamoto N, et al. The relation between skeletal-related events and bone scan index for the treatment of bone metastasis with breast cancer patients. *Medicine.* 93(28):1-7, 2014.

2. 学会発表

1. 中村力也、山本尚人、他 2 名: 乳癌 SNB 施行症例における上肢 ICG リンパ管造影法の臨床的意義. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014 年 4 月. 京都
2. 中村力也、山本尚人、他 3 名: 確定診断および staging のためのインターベンション～原発巣、再発巣、リンパ節に対する FNAC, CNB, VAB～. 第 32 回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 2014 年 5 月. 横浜
3. 佐藤信昭、山本尚人、他 6 名: 閉経前 ER 陽性進行再発乳癌患者を対象にゴセレリン 10.8mg と 3.6mg を比較したアジア共同第 3 相試験. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6

- 月大阪
4. 岩瀬俊明、山本尚人，他 4 名：日本人における乳癌術前化学療法に対する Body Mass Index(BMI) の影響. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 5. 山本尚人，他 6 名：乳癌骨転移治療における BONENAVITM を用いた骨関連事象の検討. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 6. 中村力也、山本尚人，他 4 名：SNB 症例に対する ICG 蛍光法を用いたリンパ浮腫の早期発見の検討. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 7. 味八木寿子、山本尚人，他 4 名：乳癌術後補助化学療法 FEC-DOC 療法において投与順序が与える影響. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 8. 吉井淳、山本尚人，他 4 名：当院における進行・再発乳癌に対する eribulin の使用成績. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 9. 唐澤久美子、山本尚人，他 5 名：早期乳癌に対する炭素イオン線治療の初期経験. 第 22 回日本乳癌学会. 2014 年 6 月大阪
 10. Miyaki T, Yamamoto N, et al. Dose administration order of sequential FEC-Docetaxel as adjuvant chemotherapy for breast cancer affect on the toxicities? : A retrospective analysis from a single-center. 39th ESMO Congress. 2014. 09, Madrid, Spain
 11. Karasawa K, Yamamoto N, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I breast cancer. 56th Annual American Society for Radiation Oncology. 2014.09, San Francisco, USA
 12. 中村力也、山本尚人，他 3 名：臨床的リンパ節転移疑い乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の妥当性. 第 76 回日本臨床外科学会. 2014 年 11 月郡山
 13. 唐澤久美子、山本尚人，他 8 名：乳癌重粒子線治療の初期経験. 第 27 回日本放射線腫瘍学会. 2014 年 12 月横浜
 14. Nakamura R, Yamamoto N, et al. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2 status and Ki67 labeling index between core needle and surgical excisional tumor in 910 patients with breast cancer. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2014.12, San Antonio, USA
3. 著書 (分担執筆)
1. 山本尚人: Case library Series 症例から学ぶ乳癌最新治療ストラテジー: 第 1 章薬物療法. 2 術後薬物療法, メディカルレビュー社: 56-60, 2014 (分担執筆)
 2. 中村力也、山本尚人 コンセンサス癌治療、乳癌の治療 2014~2016, 術前・術後内分泌療法, へるす出版: 194-197, 2014 (分担執筆)
- 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

試験の推進、ラジオ波焼灼療法の指導、実施、整容性評価

担当責任者 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たし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 372 例中 6 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 23 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 1.5cm 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。画像診断と術後照射3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2014年7月までの期間に23例の臨床試験を行った。

平均年齢	64.5 歳
平均腫瘍径	10.8mm

観察期間 中央値 57.0 ヶ月

全例術中 3~10 分 (平均 7 ± 0.6 分) の焼灼時間であり、焼灼後内部温度も 69~90 度 (平均 81.0 ± 2.51 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、乳房照射終了後 3 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 90 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。

乳房照射終了後 3 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 をすることを目的に行った。採取組織は、HE 染色、NADH 染色にて生物活性のなきこと確認した。また、焼灼後の腫瘍は、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

無し

(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)

厚生労働科学研究委託事業（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告書（業務項目）

ラジオ波焼灼療法の適応に関する現況

担当責任者 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ます。

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 2014 年に我々が適応ありと術前に判断した患者およびリクエストのあった患者像をまとめた。

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

2014年1月から2014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、その適応ありと判断された患者および自らの意思で、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。2014年も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

2014年1月から2014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7名であった。また、限局性でRFAに適応すると判断したのは2例であった。当院で確定診断し、初期治療を開始したStage0-3期の原発性乳癌手術症例が同期間163例であったので、厳格な術前診断でRFA適正と考えられたその割合は2%弱とまだ低いレベルにあることがわかる。

2012年から大きな変化が見られない。その2例（表1の症例1,2）と他の7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。

症例1,2はT1bの限局型であり、RFAの適正と考え、当院では実施できないものの、可能性のある治療法は呈示すべきとの判断で、RFAの可能性のあることも説明は実施した。当院では開始準備中であること、先進医療への理解不足なども若干考慮すべき理由の一つかとも思われるが、2名は通常の標準手術としてBpによる乳房温存術を選択された。症例2は、奇しくも患者選択が正しい結論であり、メイン病巣から12mm離れた場所に、メインとの連続性は認めず、3mmの娘結節病変を最終病理で確認できた。

症例3、4は正確な病理診断が望まれる病態であり、症例4はその重要性を理解いただき、適切な外科手術が施行できたが、症例3は、断固として通常のmicrodoectomyを拒否され、RFAなどの非メス手術の可能な病院を自ら探索される結果となった。

症例5~9は他院で診断され、RFAの情報をインターネットなどから得られ、その可能性を求めて当院を受診された患者である。症例7~9はその占拠部位、EICの存在などから適応難と判断されたが、当方の説明の甲斐なく、転院となっている。他院でRFAを受けられた様子であるが、全くその受診報告や詳細は得られていない現状である。HER2陽性乳癌やtriple negative乳癌ではT1b以上の大きさであれば、原則全身療法の重要性が高くなるサブタイプである。薬物療法レジメの個別化が期待される昨今、その実践には術前薬物療法のstrategyが重要であることから、当該症例5,6に適応を勧めた。症例5はSpCR、症例6はypT1で浸潤癌の遺残を認めた。

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、当院でも徐々には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とっている。表1に示したように、2014年も本当に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を絶対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多いのが課題である。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。またネット社会における様々な情報の氾濫(えてして悪い結果は広まらない)、それらに過信し翻弄されやすい患者気質により、柔軟な思考プロセスをなくしてしまうお気の毒さを痛感する。

昨年も記したが、HER2 enrich や TNBC の薬物療法高感受性タイプにおいては、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、全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手術省略の機運も高まり、手術回避に向けた臨床試験考案が始まっているという情報も入手している。

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ージメントが、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。すでに一部の市中病院で通常診療の如く行わる RFA ではあるが、その適応に関しては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うる。

F. 研究(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* 21(6): 643-650. 2014.
2. Masuda N, et al. A phase II study of metronomic paclitaxel/ cyclophosphamide/ capecitabine followed by 5-fluorouracil/ epirubicin/ cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple negative or low hormone receptor expressing /HER2-negative primary breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74(2): 229-238. 2014.
3. Takada M, Masuda N, et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer

patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat*, 145(1):143-153, 2014.

G. 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

	年齢	受診契機	T(mm)	N	M	エコー 最大径	エコー像	MRI像	針生検病 理所見	サブタイ プ	RFA適応 可否	action	最終病理
1	50歳台	検診発見 (FAD)	8	0	0	8	限局型	限局型	未実施	Luminal	可	RFAのオプション呈示 →標準治療を希望	sci限局型 DCIS成分なし
2	60歳台	検診発見 (FAD)	10	0	0	10	限局型	限局型	未実施	Luminal	可	RFAのオプション呈示 →標準治療を希望	pap-tub メインから12mm 離れた部分に3mm の娘病巣あり
3	40歳台	乳頭異常分泌	4	0	0	4	拡張乳管 とその壁 在腫瘍	未実施	未実施	?	不可	正確な診断と確実な原因 乳管切除を勧める→他院 へ	経過不明
4	30歳台	検診発見 (石灰化)	25	0	0	23	限局型 石灰化	限局型	DCIS high grade	Luminal- HER2	不可	正確な診断(浸潤部有無) を勧める	pap-tub with predominat DCIS (comedo high grade)
5	30歳台	他院診断	19	1	0	15	限局型	限局型	sci	HER2	可、全身 治療優先 すべき	術前化学療法によりcCR →Bp+Sampling	ypT0ypN0
6	40歳台	他院診断	15	0	0	15	限局型	限局型	sol-tub	Triple negative	可、全身 治療優先 すべき	SLN=0/2 術前化学療法によりcPR →Bp	ypT1
7	40歳台	他院診断	23	0	0	20	限局型 石灰化	未実施	DCIS	luminal	難	乳頭乳輪下にかかる広が りを持つため避ける方が 望ましい説明→他院へ	経過不明
8	30歳台	他院診断	22	0	0	19	限局型	EIC疑	pap-tub	Luminal- HER2	難	他院でRFA実施	経過不明
9	40歳台	他院診断	10	0	0	9	限局型	限局型	pap-tub	Luminal	不可	皮膚直下のため、合併症 リスクを説明→他院へ	経過不明

表1 2014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