

平成 26 年 11 月 21 日

「経皮的乳がんラジオ波焼灼療法（告示番号(従前)B007)」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立がん研究センター中央病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 経皮的乳がんラジオ波焼灼療法
適応症： 早期乳がん
医療技術の概要： 胸部悪性腫瘍（乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）は電極針を経皮的に刺入して、腫瘍を熱凝固させる治療法である。限局性の早期乳がん、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、腫瘍の数が 1 カ所のみ限局性病変を対象に、細かい電極針を経皮的に腫瘍に刺入してラジオ波で焼灼するものである。全身麻酔導入後、通常は治療前にセンチネルリンパ節生検を施行、RFA は、US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち局所麻酔した。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ラジオ波発生装置に接続し、通電を開始した。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、その時点で通電完了し、電極針を抜去し、US を再度撮像し治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了とした。RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了した。画像診断については、超音波、MRI and/or CT、および MMG によるものを必須とした。MMG は主には新たな石灰化病変の出現をモニタリングするために施行した。評価方法については、術前、術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月時の画像に基づき、焼灼範囲の最大径を測定し、腫瘍が完全に覆われ焼灼されていることとした。焼灼部位の経過時変化および viability のデータを集積、モニタリングした。病理診断については、針生検による組織採取を必須とした。術前、術後 3 カ月、術後 12 カ月に針生検を行い、細胞変性、viability を確認した。染色方法については、HE 染色、NADH 染色または ssDNA 染色にて、判定するものとした。
医療技術の試験結果： 当院を調整機関として実施した多施設共同試験でも標準治療である乳房温存手術に劣らない成績であった。本試験において安全性に関して問題となる結果はなかった。 有効性に関しては、登録された 41 症例中、3 カ月後の針生検にて 5 例（12.2%）に癌の遺残が疑われた。プロトコルに従い切除術に切り替えて治療、評価をした。そのうち 3 例が非浸潤癌、2 例が浸潤癌の不完全焼灼と最終的に確認された。これらを含む全ての症例において局所再発や遠隔再発は確認されていない。 有害事象として術中に軽度皮膚熱傷が 2 例報告された。いずれも保存的に軽快しており入院期間の延長などは認めていない。 結論として、安全性および有効性に関する結果は期待通りであった。乳房部分切除術の断端陽性時に追加切除が 20～30% 存在する事を考慮すると、3 カ月目の針生検にて評価することにより、標準治療である乳房部分切除術に劣ることのない局所治療であることが期待される。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成26年11月12日（水）16:00～17:15
（第23回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

国立がん研究センター中央病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第23回先進医療技術審査部会 資料2-1 参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第23回先進医療技術審査部会 資料2-2 参照

第 23 回先進医療技術審査部会

資料2-1

平成 26 年 11 月 12 日

先進医療 B 総括報告書に関する評価表(告示番号(従前)B007)

評価委員 主担当：山口 _____
副担当：上村 _____ 技術委員： _____

先進医療の名称	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>胸部悪性腫瘍（乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）は電極針を経皮的に刺入して、腫瘍を熱凝固させる治療法である。限局性の早期乳がん、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、腫瘍の数が 1 カ所のみ、限局性病変を対象に、細い電極針を経皮的に腫瘍に刺入してラジオ波で焼灼するものである。全身麻酔導入後、通常は治療前にセンチネルリンパ節生検を施行、RFA は、US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち局所麻酔した。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ラジオ波発生装置に接続し、通電を開始した。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、その時点で通電完了し、電極針を抜去し、US を再度撮像し治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了とした。RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了した。画像診断については、超音波、MRI and/or CT、および MMG によるものを必須とした。MMG は主には新たな石灰化病変の出現をモニタリングするために施行した。評価方法については、術前、術後 3 カ月、術後 6 カ月、術後 12 カ月時の画像に基づき、焼灼範囲の最大径を測定し、腫瘍が完全に覆われ焼灼されていることとした。焼灼部位の経過時変化および viability のデータを集積、モニタリングした。病理診断については、針生検による組織採取を必須とした。術前、術後 3 カ月、術後 12 カ月に針生検を行い、細胞変性、viability を確認した。染色方法については、HE 染色、NADH 染色または ssDNA 染色にて、判定するものとした。</p>

医療技術の試験結果	<p>当院を調整機関として実施した多施設共同試験でも標準治療である乳房温存手術に劣らない成績であった。本試験において安全性に関して問題となる結果はなかった。</p> <p>有効性に関しては、登録された41症例中、3ヵ月後の針生検にて5例（12.2%）に癌の遺残が疑われた。プロトコルに従い切除術に切り替えて治療、評価をした。そのうち3例が非浸潤癌、2例が浸潤癌の不完全焼灼と最終的に確認された。これらを含む全ての症例において局所再発や遠隔再発は確認されていない。</p> <p>有害事象として術中に軽度皮膚熱傷が2例報告された。いずれも保存的に軽快しており入院期間の延長などは認めしていない。</p> <p>結論として、安全性および有効性に関する結果は期待通りであった。乳房部分切除術の断端陽性時に追加切除が20～30%存在する事を考慮すると、3ヵ月目の針生検にて評価することにより、標準治療である乳房部分切除術に劣ることのない局所治療であることが期待される。</p>
-----------	--

主担当：山口

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：標準治療に劣らないと結論しているが、成績は短期であること、針生検で遺残が拾い上げられていない可能性があることなどから、積極的に本法の優越性を示唆する結果とは言えない。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：熱傷が認められたが、回復したとあるが、美容上の問題点（瘢痕など）

がなかったのか確認する必要がある。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	優越性を示すことができたとは言えない成績であり、研究者らも述べているとおり、従来法との比較検討が必要である。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	上記の通り
--	-------

副担当：上村

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：本試験の主目的は安全性の評価であり、設定されたサンプルサイズでは、RFA による治療効果が 標準治療である乳房温存手術より優れているか、または劣らないかを統計学的に評価する事は難しい。実施計画上、RFA の有効性評価については、「画像診断および病理解析による効果判定」が上げられているが、総括報告書ではこの事に関する議論が乏しい。「42 例中 5 例（11.9%）に、不完全焼灼が疑われた」という記載があるが、これが、画像診断および病理解析による効果判定によるものであったのであれば、そこが明らかになるような記載をしたほうが良い。「標準治療である乳房部分切除術に劣ることのない局所治療であることが期待される」という仮説生成は支持できるが、この研究のみで、RFA と標準治療の間の優劣について結論づけることはできない。研究者が議論するように、今後、非劣勢試験などの比較試験の実施が必要である。</p>	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
<p>コメント欄：登録症例 45 例中、定めた観察期間中に報告された有害事象は、RFA 実施中の皮膚熱傷グレード 1, 2 例のみであったことより、本研究での条件下での RFA の安全性は、「あまり問題無し」、と考える。この報告で記載されている有害事象が、因果関係を問わず全ての有害事象を報告しているのか、RFA との因果関係がある、または関係が否定できない有害事象に限定されたものなのか確認が必要である。</p> <p>「3 症例が患者の意思により治療後の経過観察を拒否されたため、逸脱となった。」とあるが、拒否の理由が、有害事象によるものであったのか（なかったのか）を明確にした方が良い。</p>	

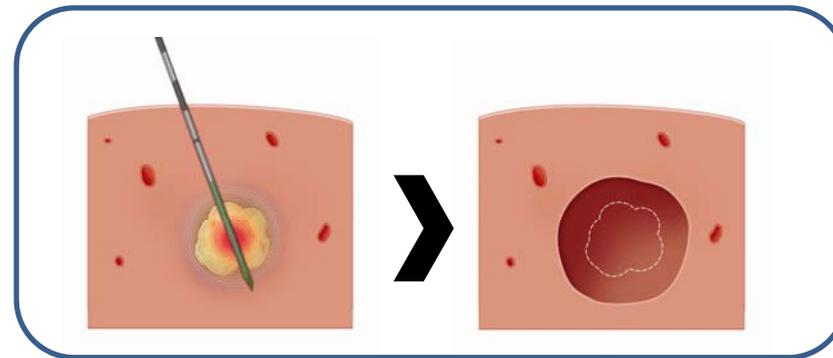
<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：有害事象の頻度と程度の状況から、本研究で指導的な立場であった専門医らによる十分な指導があれば、より一般化した形での臨床上の技術移転は可能であると考えます。その点からも、総括報告書においても、本試験での通電成績（最終的に用いたラジオ波のエネルギー等）についてまとめておいたほうが良い。</p>	

医療技術の概要図

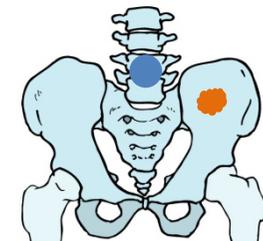
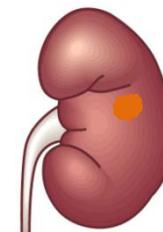
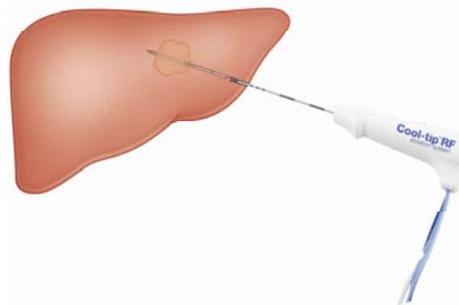
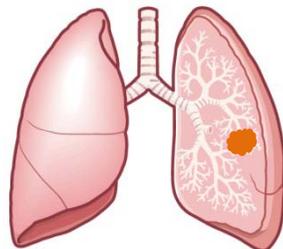
Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

特徴

皮膚表面から肝がん等の患部に電極を刺入し、ラジオ波帯の高周波電流により腫瘍組織を焼灼凝固する。

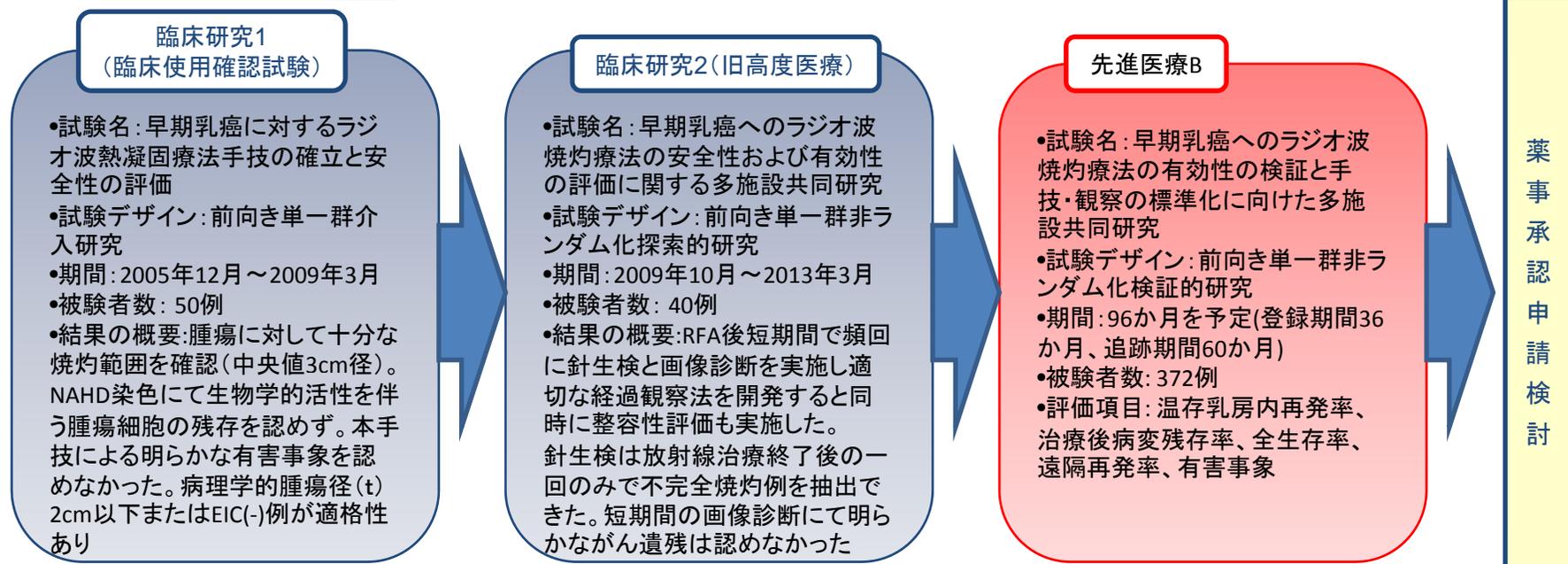


現在、承認・保険収載されている肝臓がんの他に、これまでに先進医療として乳がん、肺がん、腎臓がん、良性骨腫瘍、転移性骨腫瘍に対して使用されている。



薬事承認までのロードマップ

試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム
 適応疾患 : 乳癌



欧米での現状
 薬事承認: 米国 無、欧州 無
 ガイドライン記載: 無
 進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における
 選択基準: 浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-80歳、放射線治療耐術可能、腋窩リンパ節転移がない等
 除外基準: 悪性腫瘍(乳癌以外)またはその既往を有する、広範囲の乳管内病変や多発病変、広範な石灰化、同時両側乳癌等
 予想される有害事象: 皮膚・大胸筋熱傷、止血困難な出血、病変部血腫、局所感染、制御不能の疼痛、乳頭・乳輪の変形等

