

2 種類がある。GnRH アゴニストは作動薬として主に点鼻薬として投与し、投与はじめは多量の下垂体ホルモン (LH FSH) を放出させる (フレアーアップ現象) が、長期使用すると下垂体ホルモンの分泌が抑えられ、排卵を抑制する (ダウンレギュレーション)。子宮内膜症の治療にも使用する。GnRH アンタゴニストは拮抗薬で注射薬として投与し、即効的に下垂体ホルモンの分泌を抑えることで排卵を抑制する。アンタゴニスト法ではフレアーアップ現象を利用し、採卵前の HCG の代用とすることにより、OHSS 症状の重症化を防ぐのに有効である

✓ FSH 【卵胞刺激ホルモン】

脳下垂体から分泌され卵胞の成長を促す。女性では排卵障害や卵巣の反応性の検査、男性では精巣機能障害のホルモン検査として活用されている。

✓ FSH 製剤 【卵胞を発育させるためのホルモンのうち FSH を含有する注射剤】

尿由来製剤と遺伝子組み換えによるリコンビナント製剤がある。

✓ HCG 製剤

卵胞を成熟させ排卵を促すためのホルモンの注射剤として使用する。HCG はヒト絨毛性性腺刺激ホルモンである。本来排卵するためには LH が分泌されるが、HCG は LH と構造が似ているので代わりをさせている。

✓ HMG 製剤 【卵胞を発育させるためのホルモンの注射剤】

閉経後女性の尿から精製され、FSH と LH が入っている。

✓ LH 【黄体化 (黄体形成) ホルモン】

排卵をうながし、卵胞を黄体へ変化させる。

✓ LH-RH テスト

GnRH を注射する前後に採血し、LH や FSH の変化から排卵障害の部位や下垂体の反応を予測する方法。

➤ OHSS: ovarian hyper stimulation syndrome

卵巣過剰刺激症候群。排卵誘発剤の使用により起こる副作用であり、多数の卵胞が成熟することにより卵巣腫大や腹水貯留、乏尿、胸水、まれに血栓症などが起こる。

➤ M 期、GV 期

; 卵子の成熟サイクルのひとつである。

✓ GV(germinal vesicle)期; 第一減数分裂前期。LH サージにより成熟が開始する

- ✓ MI(Metaphase I)期；第一減数分裂中期。卵子は未成熟卵である
- ✓ MII(Metaphase II)期；第二減数分裂中期。卵子は成熟卵となり受精可能となる

- IVF: in vitro fertilization
；体外受精。成熟卵と精子を一緒培養にして精子の力で受精する方法。
- ICSI: intracytoplasmic sperm injection
；顕微授精。IVF では受精が難しい場合、顕微鏡下に卵子の細胞質内に精子を注入すること。
- IVM: in vitro maturation
；体外成熟培養。通常は成熟卵に対して体外受精や顕微授精はおこなわれるが、未受精卵のままでは成功し難いため、培養液中で成熟させる方法。
- 胚凍結保存（受精卵凍結保存）
；卵子と精子を体外受精させてきた胚（受精卵）を凍結し保存すること。
- 余剰胚
；体外受精を行ったとき母体に戻されなかった胚（受精卵）であり、凍結保存されることが多い。
- 卵子凍結保存
；将来精子と受精させるために、卵巣から採取した卵子を受精させない状態で凍結保存すること。
- 卵巣組織凍結保存
；生殖補助医療もしくは自然妊娠のために、卵巣組織を手術により一部切除し凍結保存しておくこと。
- 緩慢凍結法
；受精卵・未受精卵を凍結する方法のひとつで、1℃/分以下のゆっくりした速度で凍結する方法。
- ガラス化凍結法
；受精卵・未受精卵を凍結する方法のひとつで、10,000℃/分以上で急速に凍結する方法。近年、卵巣組織凍結にも応用されている。

- 早発卵巣不全 premature ovarian failure

；日本女性の平均閉経年齢は約 50 歳であるが、40 歳未満で卵巣機能が低下し無月経になった状態を指す。染色体異常、自己免疫異常、医原性、環境因子などの影響が考えられる。40 歳未満で卵胞が枯渇し自然閉経を迎えた状態を早発閉経と、卵胞がまだ存在するにも関わらず下垂体のゴナドトロピンへの反応性が低下し無排卵・無月経を呈するゴナドトロピン抵抗性卵巣症候群の両者を含む。一般に高ゴナドトロピン血症、40 歳未満の続発性無月経を示す。
- 医原性卵巣機能不全

；化学療法や骨盤への放射線照射などにより、卵巣機能が低下すること。女性ホルモンの低下による更年期症状や早期閉経、不妊が考えられる
- 抗ミューラー管ホルモン、アンチミュリアンホルモン (AMH)

；卵巣で前胞状卵胞と小胞状卵胞から分泌され、原始卵胞からの一次卵胞への発育を調整している。原始卵胞から発育する卵胞の数を反映しているため、卵巣予備能の指標と考えられている
- 代理懐胎

；代理母 (traditional surrogacy) と借り腹 (gestational surrogacy) に分けられる。夫婦の受精卵を母体の子宮に戻すのではなく、他人の子宮に戻し代理出産することを借り腹、夫の精子と代理母の卵子の人工受精のちに代理出産することを代理母という。
- CIA, CRA: chemotherapy induced amenorrhea, chemotherapy related amenorrhea
化学療法随伴性無月経

；閉経前女性が、化学療法後に無月経になること。閉経期間については報告により定義が異なるため留意する必要がある。一時的無月経と恒久的無月経がある。
- FertiPROTEKT <http://www.fertiprotekt.de/>

；ドイツ語を母国語とするドイツ・スイス・オーストリアにある 70 以上の病院によって組織されたがん・生殖医療ネットワーク。化学療法や骨盤への放射線照射により将来の妊娠が困難になることが予測される患者に対し、がん治療による卵巣機能低下の可能性妊孕性温存の具体的な方法などに関する情報を提供し、卵子・卵巣凍結保存などの妊孕性温存療法を実施することを目的としている。

➤ HFEA <http://www.hfea.gov.uk/>

: Human Fertilization and Embryology Authority ヒト受精・胚研究認可庁

; イギリスにおける生殖医療に関する公共機関であり、下記の様な役割を担っている。

①生殖補助医療、配偶子提供、配偶子と胚の保存、ヒト胚の研究に関し、認可と規制を行う、②患者、政府、医療従事者、国民に対し、HFEA が規制している内容についての情報を提供する、③患者やドナー、治療で生まれた子供の登録を行う、など。

【乳腺関連用語集】

➤ 臨床病期 (Stage)

身体所見・画像所見などで評価される腫瘍径(T; tumor)・リンパ節転移状況(N; lymph node)・遠隔転移状況(M; Metastasis)により 0 期から IV 期までに決定される。臨床病期と後述する病理学的因子により治療方針が決定される。

➤ 高濃度乳腺

マンモグラフィ所見で用いられる用語である。マンモグラフィでは組織の X 線吸収の差から脂肪組織は低濃度(黒化度が高い/黒)、乳腺組織は高濃度(黒化度が低い/白)に描出される。乳がんの大部分は通常の乳腺組織と比較し等濃度または高濃度である。マンモグラフィ読影では乳房内の乳腺実質の量と脂肪の混在する程度に関する評価として、乳房を“脂肪性”“乳腺散在”“不均一高濃度”“高濃度”に分類する。“高濃度乳腺”の場合は乳腺実質ないに脂肪の混在が少なく、乳がんなどの病変検出率は低い。近年高濃度乳腺であることが乳癌の危険因子となるという報告もある。

➤ サバイバーシップ

サバイバーとはがん罹患者のことであり、サバイバーシップとはがんの診断や治療中だけでなく、がんを乗り越えたあとの人生すべてに渡り、本人および家族や介護者・友人らが肉体的・精神的・経済的に充実した生活を送ろうとする意思・信念を示す。In cancer, survivorship focuses on the health and life of a person with cancer post treatment until the end of life. It covers the physical, psychosocial, and economic issues of cancer, beyond the diagnosis and treatment phases. Survivorship includes issues related to the ability to get health care and follow-up treatment, late effects of treatment, second cancers, and quality of life. Family members, friends, and caregivers are also considered part of the survivorship experience. (<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=445089>)

➤ 若年性乳がん

若年で発症する乳がん、はっきりした定義はないが一般的に 35 歳未満または 40 歳未満とされることが多い。004~2009 年の日本乳癌学会がん登録のデータでは 35 歳未満の乳がん患者は全体の 2.7%であった。35 歳以上の症例と比較し乳癌家族歴が多いこと、また発見契機として自己発見が多いことが報告されている。また Stage0, I 期が比較的少ないこと、またホルモン受容体陰性例、HER2 レセプター陽性例、トリプルネガティブ症例が多く、35 歳以上の症例と比較し予後が不良な表現型をとることが多いことが報告されている。

➤ DCIS ;Ductal carcinoma in situ,

非浸潤性乳管癌は乳がんの約 10-20%を占める病理組織型であり、基本的に乳管内あるいは小葉内に限局し、間質への浸潤が見られないものをいう。原則的に転移・再発を来さない。近年乳がん検診や画像診断能の向上からその発見頻度は増加している。Noninvasive ductal carcinoma (NIDC)と同義語である。非浸潤癌には他に LCIS; lobular carcinoma in situ がある。

➤ IDC ;invasive ductal carcinoma

浸潤性乳管癌は乳癌の約 70-80%を占める組織型であり、形態学的に乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌に分類されるが、治療法は変わらない。

➤ ILC; invasive lobular carcinoma

浸潤性小葉癌は乳癌の約 5%を占める特殊型のひとつである。発症頻度に人種差が報告されている。予後は通常型の浸潤性乳管癌と同等と考えられており、治療方針も同様である。浸潤性乳管がんと比較して同時多発乳がん、両側発症が多い、転移形式として消化管転移、腹膜播種性転移、卵巣転移などが多いことが報告されている。

➤ ホルモン受容体 (HR; hormone receptor)

エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体を併せてホルモン受容体と呼ぶ。乳腺の発達や乳癌の発生・増殖には、卵巣から分泌されるエストロゲン・プロゲステロンが重要である。エストロゲンはエストロゲン受容体に結合し、DNA の転写制御、核外におけるシグナル伝達の活性化に関与する。乳がん細胞の核にエストロゲン受容体もしくはプロゲステロン受容体の発現が免疫染色で認められる場合“ホルモン受容体陽性乳癌”とよぶ。ホルモン受容体陽性乳癌細胞では、エストロゲン依存性がん細胞の増殖機構が働いていると考えられており、エストロゲン受容体機能抑制もしくはエストロゲン産生抑制など内分泌療法による治療効果が期待できる。プロゲステロン受容体の発現はエストロゲンの下流シグナルとして調節されることから、プロゲステロン受容体発現は、腫瘍のエストロゲン依存性を反映すると考えられているが、近年プロゲステロン受容体がエストロゲン受容体の発現を制御するという報告も認められる

➤ HER2 ; human epidermal growth factor receptor 2

細胞表面にある受容体型チロシンキナーゼであり、HER2 タンパクをコードする遺伝子は 17 番染色体に存在する。HER2 タンパクは正常細胞において細胞の増殖、分化などの調節に関与しているが、HER2 遺伝子はがん遺伝子であり、乳がんをはじめ胃がん・卵巣がんなどで過剰発現や遺伝子増幅が確認されている。HER2 遺伝子過剰増幅あるいは HER2 タンパクの過剰発現が認められる乳がんは“HER2 陽性乳癌”とよば

れ、HER2 タンパクを標的とした分子標的療法(抗 HER2 治療)の治療対象となる。抗 HER2 治療の開発は近年めざましくトラスツマブ、ラパチニブ、ペルスツマブ、T-DM1 などがすでに承認されている。

➤ Ki-67

細胞周期関連核タンパクであり、細胞周期の G0 期以外にある細胞で発現する。Ki67 の発現率は細胞増殖活性と相関すると考えられる。ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳がんは全乳がんの約 60-70%を占めると考えられる、そのうち Ki67 発現頻度が低く増殖活性が低いと考えられる群を'Luminal A like'、対して Ki67 発現頻度が高い群を'Luminal B like'と分類している。カットオフ値は明確に定まっていないが、手術可能乳癌に対する国際コンセンサス会議 (St Gallen Consensus meeting) では、15%としている。Luminal B like 型は Luminal A like 型に比べ、予後不良であり、化学療法への適応が検討される。

➤ サブタイプ

近年の網羅的 mRNA 解析による遺伝子発現プロファイルにより、乳癌はいくつかのサブタイプに分類されることが明らかになってきた。遺伝発現によるサブタイプ分類は乳がんの予後、薬物治療に対する治療効果予測に有用であり、またホルモン受容体・HER2 受容体・Ki67 などの病理学的なバイオマーカーの発現解析とある程度相同性がある。実地臨床では網羅的 mRNA 解析を実施することは容易ではないため、病理学的な評価を用いて、4つのサブタイプに分類し、予後予測や薬物療法選択の根拠としている。

'luminal A like type'; ホルモン受容体陽性・HER2 受容体陰性・Ki67 低値

薬物治療としては内分泌療法単独が選択されることが多い。

'luminal B like type'; ホルモン受容体陽性・HER2 受容体陰性・Ki67 高値、

もしくはホルモン受容体陽性・HER2 受容体陽性

薬物治療としては内分泌療法に加え化学療法が選択される。

HER2 陽性には抗 HER2 治療が加えられる。

'HER2 positive type'; ホルモン受容体陰性・HER2 受容体陽性

薬物治療として化学療法+抗 HER2 治療が選択される

'Triple negative type';ホルモン受容体陰性・HER2 受容体陰性

薬物治療として化学療法単独が選択される。

➤ **Oncotype DX®**

ホルモン受容体陽性乳癌において、21 遺伝子の発現を検討する検査であり、米国で開発された。各遺伝子発現量を変数としたアルゴリズムにより算出される再発スコア（Recurrence Score）は、術後ホルモン療法をうけているホルモン受容体陽性乳癌患者の予後と相関することが示されている。再発スコアは化学療法の感受性とも関連し、効果予測に用いられることもある。本邦では健康保険が適応されないが、一部施設で自費診療として実施されている。

➤ **術後薬物療法 adjuvant systemic therapy**

早期乳がんに対し術前術後に行われる再発リスク低減目的での薬物治療を指す。転移再発に対して行われる薬物治療と区別するため補助薬物療法と呼ばれることもある。化学療法・内分泌療法・分子標的療法が含まれ、再発リスクや治療感受性の評価に基づいて推奨される。

➤ **内分泌療法**

ホルモン受容体陽性乳癌に対し、エストロゲン機能抑制もしくはエストロゲン産生抑制することにより増殖を抑制する治療法。閉経前と閉経後でエストロゲン産生の機序が異なることから標準治療が異なり、閉経前ではタモキシフェン、閉経後ではアロマターゼ阻害剤が第一選択となる。

- ✓ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター：タモキシフェン、トレミフェン
（ノルバテックス®、タスオミン®、フェアストン®）

乳癌細胞などにあるエストロゲン受容体にエストロゲンと競合的に結合することにより抗腫瘍効果を示す。タモキシフェンは CYP2D6, CYP3A4 により代謝されエンドキシフェンに変換され作用することから、これらに遺伝子多型があった場合タモキシフェンの治療効果が異なることが示唆されているが、実臨床で用いるには至っておらずまだ研究段階である。

- ✓ アロマターゼ阻害剤

（アリミデックス®、フェマーラ®、アロマシン®）

閉経後では副腎や卵巣から産生されるアンドロゲンが脂肪細胞や乳がん組織内でアロマターゼによりエストロゲンに変換され作用する。閉経後乳癌ではこのアロマターゼ阻害もしくは不活化することにより抗腫瘍効果を示す。

➤ **化学療法**

薬剤の細胞毒性により細胞をアポトーシスに誘導し、抗腫瘍効果を示す。作用機序に

よりアルキル化剤・白金製剤・代謝拮抗剤・抗癌抗生物質・トポイソメラーゼ阻害剤・微小管作用剤などに分けられる。乳癌術後薬物療法では、多剤併用化学療法が標準的であり、アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、アルキル化剤（シクロフォスファミド）、代謝拮抗薬（フルオロウラシル）が中心的に用いられる。主要な術後薬物療法レジメンを表に示す

表 1. 主な術後薬物療法レジメン

		使用される薬剤	投与方法	投与期間
アンスラサイクリン系レジメン	CEF (FEC)	シクロフォスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル	3 週毎、4~6 回	3~5 ヶ月
	AC	ドキソルビシン、シクロフォスファミド	3 週毎、4 回	3 か月
	EC	エピルビシン、シクロフォスファミド	3 週毎、4 回	3 か月
	CAF	シクロフォスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル	3 週毎、6 回	4~5 ヶ月
タキサン系レジメン	DTX	ドセタキセル	3 週毎、4 回	3 か月
	PTX	パクリタキセル	毎週、12 回	3 ヶ月
	ABX	アブサキサン	3 週毎、4 回	3 か月
	TC	ドセタキセル、シクロフォスファミド	3 週毎、4 回	3 か月
アンスラサイクリン系+タキサン系レジメン		上記アンスラサイクリン系レジメン後、タキサン系 DTX, PTX レジメンの逐次投与	3 週毎 +3 週毎 or 毎週	6 か月
	TAC	ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロフォスファミド	3 週毎、6 回	4~5 ヶ月

➤ 分子標的薬

化学療法が癌細胞だけでなく正常細胞にも細胞毒性をもつことから様々な副作用を来す一方で、分子標的薬をもちいた治療は特定のレセプターなどに作用して、がん細胞のみに抗腫瘍効果をもたらす薬剤。レセプターが癌細胞以外にもあることが多く、通常の化学療法での副作用とは異なり、薬剤特有の副作用が起こることが知られている。乳がんでは HER2 陽性乳癌に対し抗 HER2 剤が標準治療として用いられるほか、血管内皮増殖因子である VEGF に作用する血管新生阻害剤が用いられることもある。

✓ トラスツマブ（ハーセプチン®）

抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体。HER2 受容体陽性乳がんの転移再発治療、術前・術後薬物療法として用いられる。

- ✓ ペルスツマブ (パージェタ®)
HER2 のヘテロダイマー形成を阻害する抗体薬。トラスツマブ、タキサン系薬剤との併用療法が HER2 受容体陽性乳がんの転移再発治療に用いられる。
- ✓ T-DM1 (カドサイラ®)
トラスツマブに emtansine をリンカーにて結合した新規分子標的薬。HER2 陽性乳癌の転移再発治療に用いられる。
- ✓ ラパチニブ (タイケルブ®)
HER 1 /2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤。HER2 受容体陽性乳がんの転移再発治療に用いられる。
- ✓ ベバシツマブ (アバスチン®)
転移再発乳癌に用いられる血管新生阻害剤。

➤ 臨床試験について

➤ Event free survival

; 生存率 (Overall survival) , 無再発生存率 (Disease free survival)など、初回の治療から再発や転移、死亡などのイベントまでの期間を評価し、それまでに為された治療効果を評価する方法の1つであり、臨床試験における主たる評価項目である。

➤ EBCTCG Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

; 手術可能乳癌に関する第 III 相ランダム化比較試験の個別データを収集し、メタアナリシスを行う研究グループ

➤ NCCN National Comprehensive Cancer Network

; 米国の主要ながんセンターで構成されるネットワークであり、がん領域における治療や研究・教育や生活の質、治療効果などを発展させることと目的としている。
新しい知見から迅速に改定されるガイドラインが有名。

➤ NSABP National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

; 米国の大規模臨床試験グループであり、1000 以上のアメリカ、カナダ,などの医療機関により構成されている。乳がん以外に、大腸がんの臨床試験も行っており、がんの治療だけでなく生物学的特性についても研究されている。

➤ 選択バイアス、セレクションバイアス

研究の対象となる患者の選択に偏りがあるため、結果に影響すること。

➤ CI confidence interval

；信頼区間。統計学的用語で、母数がどの数値の範囲にあるかを確率的に示す方法であり、通常信頼水準と信頼区間で表記される。‘95% 信頼区間が X-Y’ とは、その母数の 95%がある X-Y の間に存在することを示す。

➤

表 2. 本ガイドラインに出てくる主な乳癌術後薬物療法の臨床試験

対象	試験名	
ホルモン レセプター 陽性乳癌	ATLAS	タモキシフェン 5年 vs. 10年
	aTTom	
	MA-17	タモキシフェン 5年内服後 アロマターゼ阻害薬内服の有無
HER2 レセプター 陽性乳癌	HERA	トラスツマブ なし vs. 1年 vs. 2年
	BCIRG006	トラスツマブ なし vs. 1年
	FinHer	トラスツマブ なし vs. あり / トラスツマブ併用薬ドセタキセル vs. ナバルピン
	N9831	トラスツマブとパクリタキセルの 同時投与 vs. 逐次投与
	PHARE	トラスツマブ 6か月 vs. 1年
DCIS	NSABP B24	タモキシフェン なし vs. あり
	UK/ANZ DCIS	部分切除後 タモキシフェン なし vs. あり / 放射線 あり vs. なし

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・0903委員会後推奨レベル
1. 患者への情報提供、医療者のコミュニケーションについて	1	乳癌患者の治療開始前に、患者の将来の妊娠・出産に関する希望の有無について理解しておくことは勧められるか？	乳腺	推奨グレードという言葉はなじまない。エビデンスがないけれども、推奨されるので、A	Committee Consensus
	2	乳癌患者に将来の妊娠・出産の希望がある場合、がん治療医と生殖専門医とのコミュニケーションは勧められるか？	乳腺	がん治療医、生殖専門医など用語を統一した方が良い。チームリーダーがあとで対応。	Committee Consensus
	3	乳がん患者の生殖医療を行う施設としてどのような施設が勧められるか？	生殖	電話一本で病院に卵巣・卵子保存に病院までかけつけてくれる団体がある(ARTではない)。	Committee Consensus
2. 乳癌と診断された患者の将来妊娠について	4	乳癌患者が希望する場合、自然妊娠は勧められるか？	乳腺	エビデンスの背景：古い乳癌治療、ARTが利用されていない時代の論文であることを述べる。妊娠のタイミング、児への影響についてもデータがあれば(なければならないことを)述べる。	C1
	5	乳癌患者が希望する場合、生殖補助医療は勧められるか？	生殖	治療後について記載。治療前、治療後のふたつの問題を混同しやすい。healthy mother effectに関する言及。ARTに関してはがんの予後への影響のデータが不十分	ART後の妊娠：C1；乳腺の自然妊娠 C1
	6	乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？ 6-1腫瘍側因子(臨床病期、サブタイプ)	乳腺	すべての→削除 サブタイプや、個々のリスクにわけて、個別に対応していることを述べる。DCISなどすぐに許可できる場合もあるなど、生	C1
		6-2生殖側因子(①年齢、②凍結期間、③婚姻状況、④子宮摘出後、⑤配偶者が無精子症の場合)	生殖	いちばんの問題は年齢。一般論としては確かだが「エビデンス」となると難しい。	①C1②Committee Consensus③Committee Consensus④「将来の妊孕性温存」→「将来の代理懐胎」に変更して「A」(Committee Consensus)⑤Committee Consensus

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指図書事項	コンセンサス会議・0903委員会推奨レベル
3. 挙児希望を有する乳癌患者に対するがん治療について	7	将来の妊娠・出産を有する乳癌患者に化学療法は勧められるか？	乳腺	乳がんの予後からみると、推奨グレードはA。妊娠の可能性は本CQでは考慮しない。読み手は生殖専門医であることを意識して、化学療法が必要な患者のすべての患者に、勧められるか(これはA)(CQの工夫が必要)9。妊娠を希望する場合は、化学療法をやるかやらないか、患者にがんの予後という観点での推奨を十分理解してもらったうえでの議論。	A
	8	将来の妊娠・出産を希望する患者に、挙児希望を考慮した化学療法レジメン選択は勧められるか？	乳腺	CQの表現をかえる。「妊娠を希望する患者に挙児希望を考慮したレジメン選択は勧められるか」など。実際にはエンドキサンを増やさないようにする。実際、アンスラ、タキサンが中心で、CMFは最近行っていないだろう。エビデンス：月経再開率であり、妊娠を直接みているわけではないため、エビデンスレベルは低い。ARTが入る場合はあまり気にしなくてもよいので、「自然妊娠を希望する場合」ということになるか。	C1(C12人、C2 5人だったのでC2の意見は本文に盛り込む)
	9	乳がん患者の化学療法開始遅延は勧められるか？	乳腺	再発症例は対象から除外。術前化学療法では12週待てるか。8週までか。妊孕性温存を希望する患者については、癌治療の遅れをきたす術前化学療法は勧められない。術後も遅延は勧められるわけではない。12週以内でもC2。	C2
	10	化学療法による卵巣機能低下を予防するためにGnRHアゴニストの使用は勧められるか？	生殖	harmなければC1? C2の幅を広げる?(MINDS)	C2(本文中に考慮してもよいという意見を盛り込む)
	12	ホルモン受容体陽性の乳癌患者にホルモン療法は勧められるか？	乳腺	ホルモン療法でひとくくりになっている。Tamoxifen, LH-RHの上乗せについては分けて記載していただく。AIについては(閉経前患者で適応がないことを)本文に明記。浸潤癌だけでなく、DCISでも対側乳がんの予防からみて、TAMの投与はあり得る。投与期間についてはCQ13がある。	A
	13	乳癌の術後ホルモン療法中の患者が妊娠・出産を希望した場合、ホルモン療法の早期中止は勧められるか？	乳腺	内服期間が短くなると、benefitは目減りするが、harmが増加する訳ではない。ABCSGの閉経前乳癌のstudyは3年投与。LH-RH併用は記載を分ける。妊娠を希望する場合はC2で良いのでは。	C2(12人)(D 3人)
	15	HER2陽性の乳癌患者にtrastuzumabの投与は勧められるか？	乳腺	DCISが高率にHER2陽性。浸潤がんに限定する、サイズが小さいところでのエビデンスは乏しいことなど、乳癌について知らない生殖専門医が治療体系を理解できるように。	A
	11	化学療法終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	生殖	「化学療法直後」の意味。児への影響を中心に書く。妊娠のタイミングについては乳腺がカバー。	D
	14	ホルモン療法終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳腺	本文3段落目をふくらませる：薬物動態に関するデータ、催奇形性についての臨床データを詳しく記載。Tamoxifen内服中は避妊すべきであることを強調する(TAM内服中は妊娠しないとネット情報間では信じられている。) 投与期間、AMHなどについては削除。	D
	16	trastuzumab終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳腺	添付文書が6ヶ月内となっていたので、CQの文を3ヶ月から6ヶ月に変更。添付文書の根拠についてはPMDA審査資料の確認を。	D
	18	妊娠乳癌に対するがん治療は安全か？	乳腺	推奨グレード アンスラサイクリンはC1、タキサンのみ文献が少なくC2。その他はdataなし⇒D。RTなど他CQと重複部分については、調整。	妊娠前期はD、中・後期は薬剤によってC1-D。
		18-1 妊娠乳癌の薬物療法は安全か？			
		18-2 妊娠乳癌の手術治療は安全か？			
18-3 妊娠乳癌の放射線治療は勧められるか？					
17	挙児希望のある(将来の挙児希望のある)患者に術後放射線療法は勧められるか？	放射線			

大項目	CQ	カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・DB03班会議後推奨レベル
4. 育児希望を有する乳癌患者に対する生殖医療について	31	生殖	age, AFC, AMHが大事。AFCを入れる。CQ⇒「卵巣機能の治療前評価・どのような検査が有用か？」とする。	age, AFC, AMHについてB
	19	生殖	総論。各論は浅田先生チームで述べられる。	C1 (IIは削除)
	20	生殖	CQの目的と背景を記す。「育児希望」「妊孕性保持」のことは統一する。「年齢によっては」とする。「事実婚」に関しては解説・本文に記載。既婚者でも未受精卵保存あり？	C1 : C1 : C2
	21	生殖	review論文にILCは適応とすべきでないという意見あり(根拠なし)。凍結した組織にがんがないことが条件？。ASCO2013: still experimental (political?) IRBを通すこと。	C1
	22	生殖	論文はない。がん患者では緊急事態。E2を上げたくないという患者もいる。CQ23との釣り合い。黄体期の採卵も可能。第一選択ではないが、C1。	C1
	23	生殖	ホルモン感受性のありなしで推奨グレード分ける(FertiPROTEKTを参考にする)	HR(+): C2, HR(-): C1
	24-1	生殖	細かい方法論については用語集をつけるとよいかも。Long法は使えない。Short法はantagonist法より優れているか？ Antagonist法についてのCQを作る。	HR(+): C2, HR(-): C1
	24-2	生殖		HR(+): C2, HR(-): C1 ?
	25	生殖	いちばんデータあり。添付文書: 催奇形性の問題→実質的に問題ないことを記載する。書面同意？	C1
	26	生殖	「すべての」→削除。乳癌患者は一般の患者に比べてリスクが高い？⇒きつとそんなことはない。腹膜播種の危険性(乳癌もしくは他癌腫もふまえて)⇒乳癌のリスクをまえて。補助金については用語集(資料)に入れる。	C1 (播種が疑われる場合はD)

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・D903症会議決推奨レベル
5. 妊娠前のスクリーニング、 妊娠中・出産後の管理について	27	乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、生殖医療受診前に再発スクリーニング目的の検査を行うことは勧められるか？	乳腺	一般には、自然妊娠、ARTも含めたCQ。一般論として、intensive follow-upでも予後に寄与しないため、乳癌の予後改善のためにはしなくてもよい。妊娠前に再発してなくても、妊娠中に再発をすることもある。しかし、これから妊娠しようという場合には、再発がわかることによって患者のdecisionが変わる可能性があるためC1でよいのではないか。自然妊娠もふくめて、定期的に勧めるものではない。他のガイドラインの引用を解説文の冒頭ではなく、後半に。	C1
	28	乳癌患者の妊娠中の乳癌フォローアップの検査は勧められるか？	乳腺	MMGの安全性について、ファントムでの実験があるが、現実的にはMMGの代替としてUSを実施していることが多い(MMGを急ぐ理由もない)。USについてはエビデンスはないが、C1。視触診は勧められる。MMGはC1	視触診B、MMG・USはC1
	29	乳癌患者が妊娠中に再発をきたした場合、妊娠の継続は勧められるか？	乳腺	妊娠週数、再発部位・腫瘍量によって判断は異なる。重要なのは自己決定支援であり、「terminationをすすめる」ような記載は倫理的な問題があるかも。CQ「妊娠は再発乳癌の予後を悪化させるか？」などに変更。乳がんの治療は可能か。妊娠中期以降であれば、妊娠の継続に関してはC1。	C1
	30	妊娠・出産のために術後薬物療法を非実施もしくは中止した乳癌患者に対し、妊娠・出産後の乳癌薬物療法の実施・再開は勧められるか？	乳腺	CQの場所を9番の近くに移動する。CQ 変更: ホルモン療法に特化。治療期間の中断はデメリット(benefitが少なくなる可能性があるが、harmであるとはいえない)。ホルモン療法の開始延期、AIのextended useの臨床試験で、結果が出てからplaceboからAIにcross-overしたデータなどを参考にする。	C1

CQ1. 乳癌患者の薬物療法を開始する前に患者の将来の挙児希望の有無について理解しておくことは勧められるか。

Expert Opinion: A

患者の将来の挙児希望の有無について治療開始前から理解しておくことは必要であり、強く勧められる。

背景・目的

出産年齢の高齢化に伴い出産経験前に乳癌を罹患し、治療を終えた後の出産を願う患者も少なくないが、化学療法・内分泌療法いずれの場合も治療後の卵巣機能低下が予測されることが分かっている^{1,2,3,4}。将来の挙児希望を持つ患者にとって、妊孕性を温存する場合も、出産を諦め積極的な治療を選択する場合にも、各々の再発リスクや治療後の妊孕性について理解し、納得のいく意思決定が行えるよう支援してゆくことは、QOLやサバイバーシップを考えるうえで重要であると考えられる^{5,6,7}。ここでは薬物治療開始前に患者の将来の挙児希望を理解することの重要性を考える。

解説

乳がん領域では再発リスク低減目的の薬物療法と治療の個別化が標準化され、幅広く薬物療法が行われてきた。化学療法施行時、多くの患者で2-3か月後に治療関連性無月経が認められ、内分泌療法施行時はタモキシフェンの催奇性から長期間の避妊が必要になることが分かっている^{3,4}。いずれも治療前に終了後の自然妊娠の可能性を予測することは困難であるが、生殖医療では卵巣機能は年齢に必ずしも相関しないと考えられており、将来の挙児希望のある患者にとって癌薬物療法は年齢に関わらずライフプランの変更を余儀なくされる可能性を含んでいる。

がんを患っても充実した社会生活を送ることを支援する、サバイバーシップの考えが普及し、欧米では生殖可能な年齢で薬物療法を施行される全ての癌患者にとって検討されるべきという認識のもとに、男女の生殖機能温存についての指針が出されている^{5,6,8,9}。一方で国内では日本乳癌学会認定乳腺専門医へのアンケート調査により乳癌治療医の知識と妊孕性温存への積極的姿勢が情報提供行動と関連することが示唆されており、治療医により患者に与えられる情報や選択肢に差があることが推察されている¹⁰。

挙児希望のある患者の意思決定を支援するためには、以下の点について検討することが重要であると考えられる。

- ① 乳癌の臨床病期や病理学的因子による再発リスク
- ② 薬物療法の選択肢とメリット、スケジュールについて
- ③ 乳癌薬物療法開始前の卵巣機能の評価と治療終了後の予測される妊孕性について
- ④ 患者の社会背景(パートナーの有無・家庭環境・経済的な問題)

海外のガイドラインでは、カウンセラーにより妊孕性温存についてカウンセリングを実施し、閉経前の患者は生殖医療専門医へコンサルトするよう明記されているが、本邦では支援システムや教育体制が未整備であることから、このようなカウンセリングが実施できる施設はまだ少数であり、全てを癌治療医が行うことは困難である。

これらのことから、短期的には癌治療医と生殖医療専門医・産婦人科医の相互理解と協力体制、また乳癌認定看護師など施設内のチーム医療による支援体制の整備が急務であり、長期的には妊孕性温存のカウンセリングや生殖医療専門医・産婦人科医による情報提供・生殖補助医療が施設を選ばず広くのがん患者に提供されるために、施設内や地域内で補完しあえるような人材の育成とネットワークの構築をしてゆくべきであろう。

以上より、乳癌患者の薬物療法を開始する前に患者の将来の挙児希望の有無について理解することは、挙児希望のある患者の自己決定を支援するために必要不可欠であり強く勧められると共に、これらを踏まえた妊孕性温存支援ネットワークの構築が必要と考える。

検索式・参考にした二次資料 Pubmedにて'fertility preservation', 'recommendation',のキーワードを用いて検索した。またがん情報サービスホームページよりがん登録を二次資料として参考にした。

- 1) 独立法人国立癌研究センター癌対策情報センター, 情癌情報サービス” 報
- 2) J. M. Letourneau, J. F. Smith, B. Erin E. Ebbel and e. al, "Racial, Socioeconomic, and Demographic Disparities in Access to Fertility Preservation in Young Women Diagnosed With Cancer," *Cancer*, 118, 18: 4579-4588, 2012.
- 3) Bines J, Oleske DM and Cobleigh MA, "Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer," *J Clin Oncol*, 14, 5: 1719-1729, 1996.
- 4) Pagani O, O'Neill A and Castiglione M, "Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement." *Eur J Cancer*, 34, 5: 632-640, 1998.
- 5) Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck et.al, "Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update" *J Clin Oncol*, 31,19:2500-2510, 2013
- 6) F.A.Peccatori, H.A.Azm Jr, R.Orecchia et.al, "Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" *Ann Oncol*, online first: June 27, 2013
- 7) Michelle Peate, Bettina Meiser, Michael Friedlander, et.al , "It's Now or Never: Fertility-Related Knowledge, Decision-Making Preferences, and Treatment Intentions in Young Women With Breast Cancer—An Australian Fertility Decision Aid Collaborative Group Study" *J Clin Oncol*, 2011; 29 (13): 1670-1677
- 8) ISFP Practice Committee, "Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer.," *J Assist Reprod Genet*. 29, 6: 465-468, 2012.
- 9) Jennifer K., Litton MD , "Breast Cancer and Fertility" *Curr Treat Options Oncol*, 13, 2: 137-145, 2012.
- 10) Chikako Shimizu, Hiroko Bando, Tomoyasu Kato, et al, "Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists", *Breast cancer*, January 2012

アブストラクト・フォーム/2

文献タイトル	Racial, Socioeconomic, and Demographic Disparities in Access to Fertility Preservation in Young Women Diagnosed With Cancer
著者名	Joseph M. Letourneau, James F. Smith, Erin E. Ebbel et al.
雑誌、年；巻：ページ	Cancer, 2012; 118(18): 4579-4588
目的	がんと診断された生殖年齢の女性に対する妊孕性温存支援と社会人口学的な相関についての検討
研究デザイン	横断的
エビデンスレベル	2c
対象患者（疾患/病態）	UCSF のデータベースで 1993 年～2007 年に癌と診断された 18～40 歳の生殖年齢で化学療法や骨盤照射/手術・骨髄移植を受けた患者のうち、今回の検討に同意した女性
サンプルサイズ	1041
介入	なし
主要評価項目	妊孕性温存についてのカウンセリング受診率
結果	がん治療に伴う妊孕性の低下についてのカウンセリングを受けたのは全体の 61%であった。教育レベルが高いことがカウンセリングを受ける行動に影響していた。妊孕性温存をした患者は全体の 4%であり、年齢や挙児希望の有無、教育レベルや治療内容が影響する傾向が認められた。年齢に関しては 35 歳以上の患者は 35 歳以下の患者に比べ妊孕性温存しない傾向が認められた。また診断前に子供がいた患者は妊孕性温存しない傾向が認められた。またカウンセリング受診率や妊孕性温存の施行率は診断されたのが近年であればあるほど増加していることがわかった。
結論	社会人口学的因子は妊孕性温存支援の利用に影響していた。近年徐々に増加しているがカウンセリングや妊孕性温存はまだ需要に対し十分でないことが示唆された。
コメント	有意差がでなかったが上記以外に年収も影響する傾向が認められており、妊孕性温存支援をする上で前述の因子をよく理解し検討してゆく必要性があると考えられる。
アブストラクト・フォーム作成者	田村宜子

アブストラクト・フォーム/3

文献タイトル	Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer
著者名	Bines J, Oleske DM and Cobleigh MA,
雑誌、年；巻：ページ	J Clin Oncol, 1996 ; 14(5): 1719-1729
目的	化学療法随伴性無月経
研究デザイン	システマティックレビュー
エビデンスレベル	1a
データソース	Medline, Cancerlit で検索しえた 1966～1995 年に発表された論文のうち、化学療法や補助療法と月経状態について検討された論文
研究の選択・データの抽出	上記のうち、補助薬物療法を受けた患者の月経状態や化学療法随伴性無月経(CRA)についての定義、完全閉経/一時的閉経/月経不整の発生頻度を化学療法のレジメン別に検討する、卵巣機能に影響を与える因子の検討が検討された論文を選択した
データ統合の結果	CRA の定義について統一されたものはなかった。CMF 療法による CRA の発生頻度は平均 68%であった (20-100%)。CRA は年齢や薬物毒性と投与量に相関する。
結論	閉経前乳癌患者にとって卵巣機能低下は最も長く引きずる化学療法の副作用の 1 つである。月経状態や早期/晩期の CRA や短期的 CRA,月経不整について定義する必要がある。重要な合併症の 1 つとして、それぞれのレジメンについての CRA 発生頻度は検討されるべきである。
コメント	補助薬物療法としてタキサンが標準化された前後に卵巣機能低下や CRA について検討された当時のレビューである。
アブストラクト・フォーム作成者	田村宜子

アブストラクト・フォーム/4

文献タイトル	Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement
著者名	O. Pagani, A. O'Neill, M. Castiglione et.al
雑誌、年；巻：ページ	European Journal of Cancer, 1998; 34 (5): 632-640
目的	閉経前腋窩リンパ節転移陽性乳癌患者に対する化学療法随伴性無月経の予後への影響についての検討をする
研究デザイン	ランダム化 phase III study の付随研究
エビデンスレベル	2
対象患者（疾患/病態）	閉経前/閉経期乳癌で IBCSG Trial VI に登録した 1475 症例のうち閉経状態や予後について追跡可能であった症例
サンプルサイズ	1196
介入	なし
主要評価項目	化学療法随伴性無月経(CRA)、DFS、OS
結果	CRA は全体の 62%、年齢層別 40 歳未満では 18%、40 歳以上では 74%に認められた。CRA が認められた症例のほうが DFS は優位に良い傾向にあった ($p=0.0004$)。また無月経から月経再開した症例と無月経の症例の DFS は変わりなかった。
結論	閉経前リンパ節転移陽性ホルモン陽性乳癌の中で、一時的・永久的 CRA を発症した症例はいずれも予後がよい。
コメント	閉経前リンパ節転移陽性乳癌に対する CMF 療法の投与方法を検討したランダム化比較試験であり、CMF による卵巣抑制での予後の改善が示唆された
アブストラクト・フォーム作成者	田村宜子