アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Patient satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer |
| 著者名 | Maura Scanlon, et al. |
| 雑誌名、年；巻：ページ | Journal of Cancer 2012;3:217-225 |
| 目的 | がんの治療、生殖機能に対する影響、閉経状態、一般的な sexual health に関する医師と患者の相談の現状評価 |
| 研究デザイン | Survey multicenter (4 clinics)　登録時と１年後２回施行<br>満足度を Likert scale で評価 |
| エビデンスレベル | IV |
| 対象患者（疾患/病態） | 診断時閉経前　現在治療中または治療後 24 か月以内の患者 |
| サンプルサイズ | 104 |
| 介入 | なし |
| 主要評価項目（エンドポイント） | がんの治療、生殖機能に対する影響、閉経状態、一般的な sexual health に関する医師と患者の相談の満足度を検討 |
| 結果 | 生殖機能に関する説明の満足度は婦人科癌のクリニックでもっともよく Bone and Marrow transplantation clinic で最も悪かった。生殖機能の温存は 20%の患者で希望されていたが、それ以上に閉経状態や sexual health に対する治療の影響についての相談により興味があった。 |
| 結論 | 3 分の一の患者が現在の生殖機能に関する説明に質・長さともに満足していない。がん専門医は閉経前の患者に対する生殖医療の説明を改善しなければならない |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 枝園忠彦 |

Breast Cancer, Fertility, counseling

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patient: a national survey for breast care specialists |
| 著者名 | Chikako Shimizu, et al. |
| 雑誌名、年；巻：ページ | Breast Cancer, ahead of print |
| 目的 | 日本における若年乳癌患者に対する生殖機能に関連する問題への対応の現状と生殖機能温存を考慮する際の医師に影響を与える因子の検討 |
| 研究デザイン | 横断研究　survey |
| エビデンスレベル | IV |
| 対象患者（疾患/病態） | 日本の乳腺専門医 |
| サンプルサイズ | 843 |
| 介入 | なし |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 乳がん患者における生殖機能に関する影響についての知識、生殖可能年齢の患者に対する実臨床における対応とそれを議論するうえでの障害、生殖機能温存への対応を評価 |
| 結果 | 女性または 50 歳以下のがん専門医で生殖医療専門家への患者紹介が多かった。知識が多い、または生殖機能温存に前向きな医師ががん患者と生殖機能に関する相談を多く行う傾向にあった。再発のリクスや協力できる生殖医療専門家がいないこと時間的制限が生殖既往温存について相談する上での主な障害であった。 |
| 結論 | 広域での多職種による計画が必要である。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 枝園忠彦 |

Breast Cancer, Fertility, counseling

CQ3 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？

推奨グレード

① 当該施設はがん診療施設と十分な連携をとることができる ART 施設である必要があり、全ての ART 施設がこれに対応しているわけではない。
A (Committee Consensus)

② 特に配偶者のいない患者などの場合、当該施設はこれらの患者に対する妊孕性温存治療について施設内倫理審査を施行して臨床研究としてこれを行っていることが必要である。A (Committee Consensus)

③ 当該施設は長期間の配偶子や胚の保存に関する責任が担保される施設である必要がある。A (Committee Consensus)

【背景・目的】

がんの診断から治療開始までの限られた時間の中で、若年がん患者は、妊孕性に関するカウンセリングや適切な対策の提供が考慮される必要がある。しかしながら、多くのがん患者やがん診療施設において、生殖医療に関する新しい情報や生殖医療を専門とする医師との連携が必ずしも良好ではない現状がある。そこで、若年乳がん患者の生殖医療を行う施設を選択する上で重要と考えられる点を検討した。

【解説】

がん・生殖医療には、技術的な問題とは別に通常の不妊治療では想定されていない問題も存在するため、全ての不妊治療施設ががん患者の妊孕性温存処置に対応出来るわけではない。乳がん治療医や若年乳がん患者が妊孕性の問題で連携するための施設の選択基準作りのエビデンスは現時点ではないものの、本稿では、若年がん患者の妊孕性温存処置に関する不妊診療施設との連携上の留意点を列挙する。

<u>日本における ART 施設</u>

日本産科婦人科学会ではART実施施設基準を定めており、それに定められた設備や運用の基準を満たす全国600を超える施設がART実施施設としている。これらは、日本産科婦人科学会のホームページの登録施設一覧（1）で「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する登録施設」に○がある施設が少なくとも不妊治療に伴う受精卵凍結保存を実施している施設である。なお、未受精卵子凍結保存に関しては、胚凍結と比較するとARTの成績は劣るため実施に慎重な施設も多い。

治療実績をホームページ等で公開している施設も多く一定の参考にはなると思われるが、施設によって対象としている患者背景が統一されていないこと、公表している項目が生産率、妊娠率、さらにその分母が治療周期や胚移植と統一されていないことなどにより、施設間の客観的比較は困難である。

日本産科婦人科学会は全登録施設を対象にした「生殖医学の臨床実施に関する調査」のデータの公表(2)も行っている。そのデータによると、治療件数あたりの生産分娩率においては大規模施設と小規模施設での差はない。これに関しても一定の参考にはできるが、個々の施設の患者背景の違い、小規模施設での統計的な誤差なども考慮に入れる必要がある。

一方日本生殖医学会は、「生殖医療における広い知識、練磨された技能と高い倫理性を備えた医師を養成し、更に生涯にわたる研修を推進することによって、生殖医療の水準を高めることを目的とした専門医」（生殖医療専門医）を認定している。2013年4月1日現在、531名が認定されており（3)、生殖医療における倫理や日産婦の会告などの周知も行われている。

ARTにおける医療の質の向上を目的とし、複数のART施設同士が連携して共通の基準で診療を行っているJISART(5)は技術、管理、倫理等において学会で設けられている以上の基準を作ってレベルの維持を図っている。

<u>がん診療施設とART施設との連携</u>

一方、ART技術は不妊治療を前提としており、上記の日産婦ART登録施設、生殖医学会生殖医療専門医、JISART認定施設などは必ずしもその全てががん・生殖医療に対応可能というわけではない。がん・生殖医療を考える上で、がん治療医とART施設との十分な連携をとる事は最低条件の一つである。こういった状況の中で、日本がん・生殖医療研究会（JSFP）は、がん診療施設とART施設の連携および施設紹介等のコーディネートが試みられている。

小児や配偶者のいない患者に関わる問題点

日本産科婦人科学会の会告では、悪性腫瘍患者の治療前の精子保存に関して平成19年4月の会告において「将来の挙児の可能性を確保する方法として」未婚男性においても実施可能としているが、未婚女性の卵子保存に関しては、体外受精・胚移植に関する見解（平成18年4月）とヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解（平成22年4月改訂）において明記されておらず、各施設における臨床研究として、施設内倫理委員会などで判断されるべきである。

小児や配偶者がいない患者の場合、精子・卵子、胚、卵巣組織の凍結に関しては、その凍結保存期間がきわめて長くなり保管場所や事務的面で大きな負担となる可能性がある。また、長期の保管において各施設では責任者や担当者の交代、施設自体の存続の問題も考えた上で対応を考えなければならない。そのため、技術的には十分に対応可能でありながら若年がん患者の凍結保存に関しては慎重姿勢を示す施設が多いのも現状である。

【検索式・参考にした2次資料】

ASCO Guideline on Fertility Preservation for People with Cancer (http://www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology)

「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」（案）　日本産科婦人科学会

「がん・生殖医療—妊孕性温存の診療」鈴木 直（編集），竹原 祐志（編集），日本がん生殖医療研究会　医歯薬出版

【参考文献】

1. http://www.jsog.or.jp/public/shisetu_number/index.html
2. http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/data.htm
3. http://www.jsrm.or.jp/qualification/specialist_list.html
4. http://www.jisart.jp

CQ4　乳癌患者が希望する場合、自然妊娠は勧められるか？

推奨グレード　C1
乳癌患者が希望する場合、再発リスクに応じた適切な術後治療を行っていれば自然妊娠は考慮しても良い。

＜背景・目的＞
若年期に乳癌を経験する患者にとって、将来的な妊娠が可能かどうか、そしてそれが乳癌にどのように影響するかは非常に重要な問題といえる。特にエストロゲンレセプター陽性の患者においては、妊娠に伴う血中エストロゲン値上昇への懸念から、その安全性に関して疑問視する見方もあった。また，近年タモキフェンの術後 10 年内服の有用性が 2 つの大規模臨床試験から報告されており，妊娠出産希望のある閉経前乳癌患者がどのタイミングで妊娠を試みるかの判断はさらに困難化している。
本項では乳癌術後の自然妊娠と再発・生存期間との関連性、および自然妊娠可能な術後時期について解説する。

＜解説＞
乳癌術後患者の妊娠に関する代表的な報告は、複数のレトロスペクティブ研究とそれらのメタアナリシス研究が報告されている。いずれも乳癌術後に適切な術後治療を行っている場合は、妊娠により予後が悪くなることはないと報告している。[1-4]
また Azim らが 2011 年に報告したメタアナリシス解析では、1970 年から 2009 年に発表された論文を対象とし、1244 人の乳癌術後妊娠患者と 18145 人の乳癌術後非妊娠患者の比較検討を行っている[5]。妊娠した患者のうち、自然妊娠とそれ以外の方法による妊娠（体外受精、人工授精含む）の内訳は明記されていない。最終的には乳癌術後に妊娠した患者では、妊娠しなかった患者と比べ生存期間に統計学的有意差はないもの、死亡リスクは乳癌術後に妊娠をした場合に 41%減少したという結果であった。また、サブグループ解析では腋窩リンパ節転移陰性の患者でその傾向が強く現れていたと報告している。
その後 Azim らは多施設共同レトロスペクティブコホート研究結果を 2013 年に報告している[6]。彼らは乳癌術後妊娠患者と非妊娠患者をホルモン感受性の有無、腋窩リンパ節転移の有無、術後薬物療法の内容、年齢、診断時期などの背景因子を適合させ、1：3 の比率で抽出し、無病生存期間および全生存期間の比較検討を行っている。その結果、エストロゲンレセプター陽性症例においても、乳癌術後妊娠群と未経妊群とで無病生存期間に差は認めなかった（HR=0.91;95% CI,0.67-1.24, p ＝0.55）。一方で全生存期間は、エストロゲンレセプター陽性の有無に関わらず、未経妊群に比較し術後妊娠群で良好であった。(HR＝0.72; 95% CI, 0.54-0.97,p=0.03)。サブグループ解析では乳癌診断後 2 年以上経過してから妊娠した群と乳癌診断後 2 年未満に妊娠した群で、無病生存期間に統計学的有意差を認めなか

った。しかしながらこのコホート研究では、対象患者の約 80%は HER2 発現状況が不明であること、時代的に乳癌治療自体が現在とは異なること、妊娠に対し生殖医療の介入が一般的ではなかったことなど、いくつかのリミテーションが存在する。

妊娠によって乳癌の予後が悪化していたわけではなく、むしろ良好という結果となったこれらの報告の背景には、いわゆる“なったこれらの報告の背景には、いわゆるいう（健康な母親による影響）”が関与している可能性が指摘されている。“関与している可能性が指摘されている。るいう結とは、より再発リスクが低いと感じている患者が妊娠・出産をしているため、見かけ上の予後が良くなっているというセレクションバイアスのことである。このセレクションバイアスの影響を極力少なくする配慮が研究では行われているが、レトロスペクティブ研究の限界もあり、乳癌治療後の妊娠により予後が改善するという明確なエビデンスを示せているわけではなく、その生物学的な背景も確立されているわけではない。

以上の結果から、これまでのレトロスペクティブ研究からは、乳癌術後の自然妊娠は適切な術後治療を受けていれば，予後を悪化させるという報告はなく、考慮されるものと位置づける。ただし、前向き研究が存在しないことや、乳癌治療自体が年々変化していることなども考慮し、妊娠・出産を試みる適切な時期を選択する必要がある。

妊娠時期に関しては、現時点での推奨はホルモン受容体陽性患者の場合はタモキシフェン 5 年の内服終了後といえる。しかしながら、妊娠可能な年齢的限界があることも事実であり、そのような場合は上記したこれまでのエビデンスを活用した個別の対応が求められる。また近年，ATLAS 試験[7]，aTTom 試験[8]などの大規模ランダム化比較試験でタモキシフェンの術後 10 年間内服の有用性が示唆されており、いつまでタモキシフェンを内服するのか，さらに仮に妊娠・出産を経験した場合，産後にタモキシフェンを再内服した方が良いかについては、議論の余地が残される（CQ30 参照）。ホルモン感受性陰性患者においては、術後 5 年以内の再発が多いとされており、術後 2-3 年を過ぎたころが妊娠を考慮する目安になるが、年齢的背景を加味した個別の対応が必要になる。薬物動態的に、妊娠を控えるべき時期については内分泌療法、化学療法、抗 HER2 療法のそれぞれについて推奨時期が決まっているため（CQ14,CQ16 参照）、それまでは避妊指導を行う必要がある。

＜検索式・参考にした 2 次資料＞

PubMed にて”Pregnancy”, “Breast Cancer” “Fertility”, “Safety”,のキーワードを用いて検索した。また、各文献の PubMed での related articles とハンドサーチによる文献を参考にした。

＜参考文献＞

1. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al: Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. Acta Oncol 47:545-9, 2008

2. Rosenberg L, Thalib L, Adami HO, et al: Childbirth and breast cancer prognosis. Int J Cancer 111:772-6, 2004

3. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al: Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer 100:465-9, 2004

4. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al: Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer 98:1131-40, 2003

5. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, et al: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 47:74-83, 2011

6. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, et al: Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 31:73-9, 2013

7. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 381:805-16, 2013

8. Richard G. Gray, Daniel R, Kelly H, et al: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5)

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. |
| 著者名 | Kroman N. et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | **Acta Oncol 47:545-9, 2008** |
| 目的 | 乳癌罹患後の妊娠が予後を悪化させないと 1997 年に筆者らは報告した結果の 10 年経過観察後の報告をする。 |
| 研究デザイン | 比較観察研究 |
| エビデンスレベル | Ⅳ |
| 対象患者（疾患/病態） | オランダのデータベースに登録された 45 歳以下の乳癌患者。 |
| サンプルサイズ | 10236 人 |
| 介入 | 乳癌罹患後に妊娠した患者と妊娠していなかった患者の予後を比較検討した。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 予後 |
| 結果 | 対照患者中 371 人が乳癌罹患後に妊娠を経験していた。妊娠群と非妊娠群では予後に差はなかった |
| 結論 | |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Childbirth and breast cancer prognosis |
| 著者名 | Rosenberg L. et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | **Int J Cancer 111:772-6, 2004** |
| 目的 | 乳癌罹患女性の妊娠の数やタイミングが予後にどのように影響するかを検証する。 |
| 研究デザイン | 後方視野的研究 |
| エビデンスレベル | Ⅳ |
| 対象患者（疾患/病態） | 1958 年から 1997 年にスイスのデータベースに登録された乳癌女性。 |
| サンプルサイズ | 32003 人 |
| 介入 | データベース上から出産の回数とその時期を抽出し、1997 年までフォローアップして予後の検討をおこなった。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 予後 |
| 結果 | 最後の出産と乳癌の診断が近い人ほど、乳がんの予後が悪いことがわかった。 |
| 結論 | 妊娠が乳癌に生物的に関与している可能性がある。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. |
| 著者名 | Blakely LJ et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | **Cancer 100:465-9, 2004** |
| 目的 | 乳癌術後の妊娠が再発に影響するかどうかをリスク因子ごとに検討する。 |
| 研究デザイン | 分析疫学研究 |
| エビデンスレベル | Ⅳ |
| 対象患者（疾患/病態） | 1974 年から 1998 年までに MD Anderson Cancer Center で乳癌術後補助化学療法をうけた 35 歳以下の乳癌患者。 |
| サンプルサイズ | 383 人 |
| 介入 | |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 再発率 |
| 結果 | 早期癌（Stage Ⅰ/Ⅱ）、リンパ節転移 4 個未満、ER 陰性、初診時 30 歳未満の患者が妊娠をしている傾向があった。妊娠した患者の 23%、妊娠しなかった患者の 54%に再発を認めた。 |
| 結論 | 乳癌術後の妊娠は再発とは関係なく、予後を悪化させることはない。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Childbearing and survival after breast carcinoma in young women |
| 著者名 | Mueller BA. et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | Cancer 98:1131-40, 2003 |
| 目的 | 乳癌術後の妊娠がおよぼす予後絵の影響を検討する。 |
| 研究デザイン | |
| エビデンスレベル | Ⅳ |
| 対象患者（疾患/病態） | アメリカのデータベースに登録された45歳以下の乳癌患者のうち、術後に妊娠をした患者。および、妊娠群と診断時の年齢、人種、診断時期、病期、乳房以外の原発性腫瘍の有無をマッチさせた非妊娠群。 |
| サンプルサイズ | 妊娠群 438 人、非妊娠群 2775 人 |
| 介入 | 乳癌罹患後に妊娠した患者と妊娠していなかった患者の予後を比較検討した。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 予後 |
| 結果 | 出産から 10 か月以内で乳癌が見つかった患者では、それ以外より予後が悪かった。妊娠期乳癌は、妊娠期乳癌ではない患者の予後と同等であった。 |
| 結論 | 乳癌術後の妊娠はその後のよごを悪化させい。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. |
| 著者名 | Azim HA et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | **Eur J Cancer 47:74-83, 2011** |
| 目的 | 乳癌治療後の妊娠が生命予後に与える影響を検証する。 |
| 研究デザイン | メタアナリシス |
| エビデンスレベル | I |
| 対象患者（疾患/病態） | 乳癌治療後の妊娠が予後に及ぼす影響について調査された14のレトロスペクティブ試験。 |
| サンプルサイズ | 乳癌治療後妊娠群　1244人、乳癌術後未妊娠群　18145人 |
| 介入 | 乳癌罹患後に妊娠した患者と妊娠していなかった患者の予後を比較検討した。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 予後 |
| 結果 | 乳癌診断後に妊娠した群は妊娠しなかった群に比べ、死亡リスクが41%減った。生存期間は両群に有意差はなかった。 |
| 結論 | 乳癌診断後の妊娠は安全で生存期間を悪化させることはない。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study |
| 著者名 | Azim HA et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | **J Clin Oncol 31:73-9, 2013** |
| 目的 | 乳癌治療後の妊娠・出産が無病生存期間に与える影響をエスト連減レセプターの発現別に検証すること。 |
| 研究デザイン | メタアナリシス |
| エビデンスレベル | I |
| 対象患者（疾患/病態） | |
| サンプルサイズ | 乳癌治療後妊娠群　333 人、乳癌治療後非妊娠群　874 人 |
| 介入 | 乳癌罹患後に妊娠した患者と妊娠していなかった患者の予後を、リスク因子ごとに比較検討した。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 予後 |
| 結果 | エストロゲンレセプターの発現状況に関わらず、乳癌術後妊娠群と非妊娠群では無病生存期間に有意差はなかった。しかしながら生存期間はエストロゲンレセプターの発現状況に関わらず妊娠群の方が良い傾向であった。 |
| 結論 | エストロゲンレセプター陽性患者の妊娠・出産は再発に影響しない。 |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. |
| 著者名 | Davies C et al |
| 雑誌名、年；巻：ページ | Lancet 381:805-16, 2013 |
| 目的 | タモキシフェン内服の効果を５年と 10 年で検証する。 |
| 研究デザイン | ランダム化比較試験 |
| エビデンスレベル | II |
| 対象患者（疾患/病態） | 早期乳癌に対し術後補助療法のタモキシフェン内服を ５ 年終了した患者。 |
| サンプルサイズ | タモキシフェン 10 年内服群　3428 人<br>タモキシフェン５年内服群　 3418 人 |
| 介入 | タモキシフェンを追加で５年内服する。 |
| 主要評価項目（エンドポイント） | コンプライアンス、乳癌再発リスク、乳癌死リスク |
| 結果 | タモキシフェン 10 年間投与は、5 年間投与に比べて乳癌死を 3%抑制するが、子宮内膜癌などで 0.2%増加するという結果となった。タモキシフェン 10 年間投与と無投与で 15 年死亡率を見積もると、タモキシフェン 10 年間投与は、無投与に比べて乳癌死を 12%抑制するが、子宮内膜癌などで 0.4%増加するとなった。これより子宮内膜癌などによる死亡増加率の 30 倍の乳癌死抑制効果が得られるとした |
| 結論 | タモキシフェン 10 年内服は乳癌死を減少させる |
| コメント | |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北野　敦子 |

CQ５：乳癌患者が希望する場合、生殖補助医療は勧められるか？

推奨グレードC1
治療内容を工夫することにより施行可能な場合がある.

**【背景・目的】**
乳癌治療後の女性が不妊症のため生殖補助医療（ART）である体外受精・胚移植（IVF-ET）を希望する場合がある．IVF-ETでは調節卵巣刺激（COS）が行われるが，COSでは通常,短期間ではあるが高エストロゲン状態に暴露される．また，凍結胚や卵を用いる場合にはホルモン補充療法を行う場合もある． ARTに使用される薬剤の乳房への長期的な作用は必ずしも明らかでない．このような観点から，ARTが乳癌の発症や再発リスクに関連する可能性が考えられ，乳癌患者でのARTの安全性について検討した.

**【解　説】**
IVF-ETが，乳癌治療後の女性の予後に及ぼす影響を評価した報告は多くない．その理由のひとつとして，若年性乳癌女性の治療後の妊娠率が低く（1,2），多くは治療終結時に高齢に達したり，卵巣性無月経になったりするため，不妊治療の適応になり得ない例が多いことが考えられる． IVF-ETでは，複数個の採卵を目的にCOSを併用することが多く，自然月経周期に比して血中エストロゲン濃度が上昇するため，ホルモン感受性腫瘍の場合には再発・進展することが危惧される．排卵誘発はIVF-ETが開発される前から行われている不妊治療であり， IVF-ET導入以前の時期を対象として排卵誘発と乳癌リスクに関するコホート研究もなされているが，IVF-ETでのCOSとそれ以前の排卵誘発法では内容が異なる．一方，乳癌治療後のARTでの排卵誘発の有効性や安全性に関する報告は多くない．このため本稿では，IVF-ETと乳癌リスクについての報告を参照にした.

IVF-ETを受けた女性において乳癌リスクが上昇するか否かについて検討したコホート研究およびそれらのメタアナリシスによれば,IVF-ETを施行することによる乳癌リスクの上昇は認められていない（3-12）．妊娠・出産は乳癌リスクに関連する因子であるので，IVF-ETで妊娠・出産した女性に絞ってリスク評価を行っているものがあるが，それらの女性では乳癌リスクの低下が認められている（7,8）．一方，IVF-ET治療後1年以内では乳癌リスクが一時的に上昇するとの報告もあり（9），治療前から潜在的に存在してした乳癌が治療によるホルモン環境の変化により発育が進行した可能性が否定できない．また，IVF-ETの開始年齢により乳癌リスクが異なるとの報告があるが（10-12），各研究間で一

致した傾向は認められていない．これらの結果から，治療後の一過性のリスクの上昇や若年あるいは高齢女性には注意を要するが，IVF-ET による乳癌リスクの上昇は明らかでなく，乳癌治療後の女性でも十分なインフォームドコンセントのもとに生殖補助医療は施行可能と考えられる．

乳癌患者が妊孕性温存を希望し，化学療法施行前に未受精卵あるいは胚凍結を行う場合には，通常の COS に比べて血中エストロゲンの上昇が緩徐な卵巣刺激法が試みられている．アロマターゼ阻害剤であるレトロゾールにゴナドトロピンと GnRH アンタゴニストを併用する COS では，その他の排卵誘発法に比べ血中エストロゲンの上昇が有意に抑制される（13）．レトロゾールを用いて COS を行った乳癌患者で IVF-ET の安全性を評価した前向きケースコントロール研究では，COS を行わなかったコントロールとレトロゾールを用いた COS で IVF を施行した患者との間で短期的な再発率に有意差は認められていない（14,15）．乳癌治療後の女性においても，アロマターゼ阻害剤を使用した COS を選択することで安全に IVF-ET を施行できる可能性がある．

凍結胚あるいは卵を用いて ART を行う場合に，エストロゲンおよびプロゲスチン製剤を用いたホルモン補充療法（HRT）を行って胚移植を行うことがある．乳癌治療後の女性での胚移植目的での短期間の HRT の安全性は明らかでないが，HRT に関する本邦のガイドラインでは，乳癌の既往を有する症例にはルーチンの HRT は勧められず禁忌とされている（16）．このため，乳癌治療後の女性で HRT 周期での胚移植を試みる場合はリスクとベネフィットに関する十分な説明が必要である．HRT 周期が自然周期に比して必ずしも有効とは限らず（17），可能な場合は自然周期での融解胚移植が望ましい．

＜検索式・参考にした 2 次資料＞

PubMed で 「Breast Cancer」と「IVF (in vitro fertilization)」のキーワードを用いて検索し，各文献中の reference articles とハンドサーチによる文献を参考にした。

＜参考文献＞


1) Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer. 2004 1;100(3):465-9.
2) Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer 2003;98(6):1131-40.
3) Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association

between in vitro fertilization and cancer risk. Int J Gynecol Cancer 2013;23(1):16-24.

4) Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. Int J Fertil Womens Med 2005;50(6):259-66.

5) Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, Mashiach S, Modan B. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. Fertil Steril 2002;77(2):324-7.

6) Brinton LA, Trabert B, Shalev V, Lunenfeld E, Sella T, Chodick G. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. Fertil Steril 2013;99(5):1189-96.

7) Kristiansson P, Björ O, Wramsby H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. Hum Reprod 2007;22(2):421-6.

8) Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. Hum Reprod 2011;26(1):253-8.

9) Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1586-90.

10) Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? Fertil Steril 2012;98(2):334-40.

11) Katz D, Paltiel O, Peretz T, Revel A, Sharon N, Maly B, Michan N, Sklair-Levy M, Allweis T. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: results of a case-control study. Breast J 2008;14(6):517-22.

12) Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A, Olmer L, Friedler S, Raziel A, Schachter M, Ron-El R. The possible association between IVF and breast cancer incidence. Ann Surg Oncol 2008;15(4):1048-55.

13) Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3885-90.

14) Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. J Clin Oncol 2008;26(16):2630-5.

15) Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol

2005;23(19):4347-53.
16) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会　編集・監修．ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版．58-65，日本産科婦人科学会事務局，東京，2012.
17) Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: A prospective semi-randomized study. Hum Reprod 1991;6(5):685–7.

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各１枚作成）

| | |
|---|---|
| 文献タイトル | Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. |
| 著者名 | Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. |
| 雑誌名、年；巻：ページ | Cancer. 2004 Feb 1;100(3):465-9. |
| 目的 | 乳癌女性での治療後の妊娠が予後に与える影響を検討する. |
| 研究デザイン | コホート研究 |
| エビデンスレベル | 2b |
| 対象患者（疾患/病態） | 35 才未満でドキソルビシンを含む補助化学療法を受けた乳癌女性 |
| サンプルサイズ | 383 例 |
| 介入 | なし |
| 主要評価項目（エンドポイント） | 妊娠の有無と乳癌予後 |
| 結果 | 平均 13 年のフォローアップ期間で，47 例（13%）が妊娠し，うち 32 例が満期産，14 例が人工妊娠中絶を含む流産，1 例が早産であった．妊娠した例では，初期でリンパ節陽性例が少なく，ER 陰性が多く，若年齢である傾向が認められた．妊娠の有無と乳癌の再発には有意な相関は認められなかった. |
| 結論 | 乳癌女性で治療後の妊娠は再発や予後の悪化には寄与しない |
| コメント | 乳癌治療後の妊娠率を参考にするための文献 |
| アブストラクト・フォーム作成者 | 北島道夫 |