

	<p>方法である。</p> <p>(iv) 卵巣刺激による採卵は化学療法を始める前にしなければならない</p> <p>(v) ER陽性乳癌患者の卵巣刺激にゴナドトロピン、レトロゾール、タモキシフェンを使用する際には、患者と腫瘍内科医、放射線治療医、生殖医療の専門家から成るチームにより集学的な治療方針について十分に論議しなくてはならない。</p> <p>(vi) 化学療法や放射線療法による不妊は治療前に卵巣組織を凍結することで予防できるが、これはまだ研究段階である。</p>
結論	
コメント	<p>とにかく、「治療前」に将来の妊娠希望、不妊のリスク、妊よう性温存療法について患者と話し合わなければならない。</p> <p>HERA トライアルでは Trastuzumab 治療中に妊娠したケースについて言及し、薬剤にかかわらず薬物療法中は避妊しなければならないことも本文中に記載あり。</p>
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

4

文献タイトル	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer version 3.2013.
著者名	
雑誌名、年；巻：ページ	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
目的	
研究デザイン	
エビデンスレベル	ガイドラインにて対象外
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	全ての閉経前患者に化学療法が妊よう性に影響を及ぼす可能性があることを通知し、将来の妊娠を希望するかどうかを尋ね

	ることが義務付けられる。希望があれば、化学療法開始前に生殖医療専門医の診察を受けるべきである。乳癌治療中は胎児安全性の面から避妊しなくてはならない。
コメント	月経の再開が必ずしも妊娠を保証するわけではない、月経がなくても妊娠する場合もある、と記載あり。
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

5

文献タイトル	Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial.
著者名	Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N, Ganz PA
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Breast Cancer Res Treat.</u> 2009 Jan;113(2):315-20.
目的	adjuvant chemotherapy 後の無月経が予後や QOL に及ぼす影響を明らかにする
研究デザイン	AC→T 治療群において、ベースラインと 4 サイクル目の初日、6 カ月、12 カ月、24 カ月時点での月経状態、QOL、付随症状に関する質問票による調査。
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	リンパ節転移陽性原発性乳癌にて NSABP B-30 試験登録例のうち AC→T を受けた閉経前乳癌患者
サンプルサイズ	708 例
介入	AC→T 治療群において、ベースラインと 4 サイクル目の初日（または化学療法を早期に中止した症例では化学療法開始から 9 週間目）、6 カ月、12 カ月、24 カ月時点での月経状態、QOL、付随症状に関する質問票による評価を行った。
主要評価項目（エンドポイント）	DFS、OS(予備的検討にて今回は評価なし)、月経状態、QOL、付随症状
結果	708 例が評価可能であり、観察期間の中央値は 57.5 カ月。そのうち 321 例が QOL 評価研究に参加した。708 例のうち 83% が 6 カ月時点で少なくとも 1 回は無月経となったと回答した。24 か月時点での月経再開は 40 歳未満で 45.3%、40-50 歳で 10.9%、50 歳以上では 3.2%であった。Tamoxifen 併用症

	例はより無月経になった(p = 0.003)。月経状況は QOL や付随症状とは相関しなかった。doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel を含むレジメンでは年齢依存的に無月経が遷延した。Tamoxifen 併用ではその傾向が強かった。
結論	本結果を踏まえて、閉経前乳癌患者に術後補助療法として一般的なレジメンでおこりうる無月経の経過やそれに付随する症状、QOL について情報を提供できる。
コメント	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, The NSABP B-30 trial の付随研究
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

6

文献タイトル	Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer.
著者名	<u>Azim HA Jr</u> , <u>de Azambuja E</u> , <u>Colozza M</u> , <u>Bines J</u> , <u>Piccart MJ</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Ann Oncol</u> . 2011 Sep;22(9):1939-47.
目的	乳癌のアジュバント化学療法後の長期副作用である、心毒性、二次性白血病、認知機能障害、神経毒性について検討する。さらに、若年性乳癌患者のアジュバント化学療法後の妊よう性や性機能について検討した。
研究デザイン	レビューにて対象外
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	薬物療法の副作用を受容し、正しく理解してことがより洗練された乳癌の治療とマネジメントには重要である。アジュバント化学療法が実は必要ではないかもしれないという患者にも投与されているという現状では、QOL を落とさず、利益を最大限にするために化学療法のリスクと利益を考慮しなけれ

	ばならない。
コメント	レビュー
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

7

文献タイトル	Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer.
著者名	ISFP Practice Committee, <u>Kim</u> SS, <u>Donnez</u> J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow D, Gook D, <u>Kim</u> SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans MM.
雑誌名、年；巻：ページ	J Assist Reprod Genet. 2012 Jun;29(6):465-8.
目的	
研究デザイン	
エビデンスレベル	ガイドラインにて対象外
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	生殖可能年齢における癌患者の治療では治療前に妊よう性について話し合っておかなくてはならなし。男性では、精巣機能障害のリスクにかかわらず、すべての生殖可能年齢のがん患者に精子の凍結保管が薦められる。女性では、治療の緊急性、患者の年齢、婚姻状況、治療レジメンと薬剤によって個別化された妊よう性温存方法が推奨される。
結論	
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

8

文献タイトル	Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.
--------	---

著者名	Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al
雑誌名、年；巻：ページ	N Engl J Med 352:2302-2313, 2005
目的	手術可能なリンパ節転移陽性乳癌の術後補助療法 docetaxel plus doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) と fluorouracil plus doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) の比較
研究デザイン	手術可能なリンパ節転移陽性乳癌に6サイクルのTACまたはFAC補助療法を無作為割り付け
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	リンパ節転移陽性乳癌
サンプルサイズ	1491例のリンパ節転移陽性乳癌
介入	6サイクルのTACまたはFACへの無作為割り付け
主要評価項目（エンドポイント）	disease-free survival、overall survival、副作用
結果	<p>観察期間の中央値 55 カ月において、TAC 群 745 例の 5 年 disease-free survival は 75% であったのに対し、FAC 群 746 例では 68 % であり、TAC 群は 28% の reduction in the risk of relapse を得た (P=0.001)。5 年 overall survival は TAC 群 87% と FAC 群 81% であった。TAC 群は 30% の reduction in the risk of death を得た (P=0.008)。grade 3 か 4 の好中球減少症は TAC 群で 65.5 %、FAC 群で 49.3% であった (P<0.001) 発熱性好中球減少症は 24.7% と 2.5% であった (P<0.001)。Grade 3 か 4 の感染症は TAC 群で 3.9 % に対し、FAC 群で 2.2% であり (P=0.05)、感染症からの死亡例はなかった。両群から 2 例ずつ死亡例があった。うっ血性心不全と急性骨髄性白血病の発症頻度は両群とも 2% 以下であった。Quality-of-life スコアは抗がん剤治療中は低下したものの、治療後にはベースラインレベルに回復した。閉経前患者における 3 か月以上の無月経の頻度は TAC 420 例の 61.7%、FAC 403 例の 52.4% であった (p = 0.007)。</p>
結論	TAC は FAC より disease-free と overall survival を有意に改善した。
コメント	無月経の頻度は TAC が FAC より高かった。
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

文献タイトル	Menstrual History and Quality-of-Life Outcomes in Women With Node-Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Therapy on the NSABP B-30 Trial
著者名	Patricia A. Ganz, Stephanie R. Land, Charles E. Geyer, Jr, Reena S. Cecchini, Joseph P. Costantino, Eduardo R. Pajon, Louis Fehrenbacher, James N. Atkins, Jonathan A. Polikoff, Victor G. Vogel, John K. Erban, Robert B. Livingston, Edith A. Perez, Eleftherios P. Mamounas, Norman Wolmark, and Sandra M. Swain
雑誌名、年；巻：ページ	J ClinOncol. 2011 March 20; 29(9): 1110-1116.
目的	The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-30 trial における月経状況と QOL に関する付随研究
研究デザイン	sequential doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by docetaxel (T; AC→T, 24 週間)と concurrent TAC12 週間, または AT12 週間への無作為割り付け多施設共同試験における
エビデンスレベル	1b
対象患者 (疾患/病態)	リンパ節転移陽性乳癌における NSABP B-30 Trial 登録 5351 例のうち、月経状況と QOL に関する付随研究に登録した 2445 症例
サンプルサイズ	2445 例
介入	月経と QOL は標準化された質問票で baseline、4 サイクル目の初日、その後 6 カ月ごとに 24 ヶ月間評価された。治療レジメンごとの無月経と QOL, 治療レジメンごとの QOL を比較した。
主要評価項目 (エンドポイント)	月経状態、QOL、付随症状
結果	無作為割り付けから 12 カ月時点での無月経は AC→T 群で 69.8%、TAC 群で 57.7%、AT 群で 37.9% と有意差を認めた (P < .001). AT 群で tamoxifen 内服なし群が最も無月経の頻度が低かった。AC→T 群の 6 カ月時点での QOL が低かったが、他の治療群でも 12 カ月時点で低く、類似傾向であった。全治療群で治療後の症状は baseline よりも増加した。多変量解

	析において、治療レジメンの違い、評価時期、年齢、tamoxifen内服が有意に重篤な症状と関連した (all P values < .002)。
結論	無月経の頻度はAT 群が最も低かった。治療期間の長いAC→T群の患者は6か月時点でより重篤な症状が出現しQOLも低下していたが、より治療期間の短い治療群における12か月時点での評価と差を認めなかった。
コメント	NSABP B-30 Trial の付随研究
アブストラクト・フォーラム作成者	片岡明美

10

文献タイトル	The Effects of Paclitaxel, Dose Density, and Trastuzumab on Treatment-Related Amenorrhea in Premenopausal Women With Breast Cancer
著者名	Mary E. Abusief,; Stacey A. Missmer,; Elizabeth S. Ginsburg, Jane C. Weeks, and Ann H. Partridge
雑誌名、年; 巻: ページ	Cancer 2010;116:791-8.
目的	閉経前乳癌患者のアジュバント化学療法レジメンごとの早発閉経 (CRA)の頻度を明らかにする。
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者 (疾患/病態)	閉経前早期乳癌 431例
サンプルサイズ	AC群228例、AC and paclitaxel群 4 Doses 170例、12 Doses 33例、AC, paclitaxel, and trastuzumab群12 Doses 15例、52 Doses 24例、Dose density群 120例、Tamoxifen群 303例
介入	レトロスペクティブに観察期間中に閉経する危険因子を多変量解析した
主要評価項目 (エンドポイント)	乳癌治療による閉経
結果	対象 431例の平均年齢は43才 (25-55才)であり、うち61%がAC 単独、39% AC-T治療をうけ、そのうち49%がDose dense投与方法であった。reced AC-T t trastuzumab, and 全症例の71%がtamoxifen (TAM)投与された観察期間の中央値は33カ

	月（6-114）であった。年齢、体重、妊娠歴、出産歴、初潮年齢、喫煙、飲酒、TAM投与、化学療法レジメン、trastuzumab投与を調整してAC-T群とAC群における閉経のオッズ比は1.59；95%信頼区間0.8-3.2であった。DD投与法と3週毎投与法ではOR, 0.56；95% CI, 0.25-1.3), AC-T群とtrastuzumab群ではOR, 0.6；95% CI, 0.22-1.61であり、差を認めず。閉経にはTAM併用、診断時の年齢が関与したが、パクリタキセル、ハーセプチン、Dose dence投与法は関与しなかった。
結論	タキサン併用、ハーセプチン追加、Dose dence投与法は閉経前乳癌患者における早発閉経のリスクを高めない
コメント	症例数が少ないが、ハーセプチン併用による早発閉経のリスクを評価した論文
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

11

文献タイトル	Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane.
著者名	Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N, Takahashi S, Hatake K.
雑誌名、年；巻：ページ	Breast Cancer. 2011 Jul;18(3):182-8.
目的	40歳以下の原発性乳がん患者における術後アジュバント治療による無月経の頻度を明らかにする
研究デザイン	術後 anthracycline と taxane のアジュバント治療を受けた閉経前乳癌患者のレトロスペクティブ研究
エビデンスレベル	4 または 2b
対象患者（疾患/病態）	40歳以下の原発性乳癌患者
サンプルサイズ	66例
介入	アジュバントで anthracycline と taxane 療法を受けた閉経前乳癌に対する月経状況に関するアンケート調査を観察期間中に行った。
主要評価項目（エンドポイント）	月経の有無
結果	59例が anthracycline followed by taxane 治療、17例が

	anthracycline 単独療法を受けた。うち、58 例 (87.9%) が治療中に無月経となり、14 例 (21.2%) が治療後も遷延した。36 歳以上の治療中の無月経と治療後も遷延した無月経率は 97.9% と 63.2%、35 歳以下では 27.7 vs. 5.3% であった。無月経率は anthracycline 単独療法で 70.6%、タキサン併用療法では 93.9% であった。多変量解析において、年齢 (36 歳以上) が治療中の無月経における独立した因子であった ($p = 0.007$)。
結論	治療中の無月経における独立因子は年齢 (36 歳以上) であった。タキサン追加が無月経に与える影響は不明であるが、本研究の結果は、アジュバント化学療法の決定の際には有用な情報となるだろう。
コメント	35 歳以下なら、A+タキサン併用でも無月経の頻度は 5.3% と低い。国内随一の癌研有明病院のデータ。
アブストラクト・フォーム作成者	片岡明美

9.化学療法開始遅延は勧められるか？

【推奨グレード】(C2)

術後 12 週を超えての化学療法開始は予後を悪化させるとの報告があり、それ以上の化学療法の開始遅延は勧められない

【背景・目的】

乳癌患者が妊孕性保持のために ART を利用する場合、排卵誘発や採卵のために化学療法開始を遅らせる必要が生じることが考えられる。そこで、化学療法の開始をどの程度遅らせることが許容されるか、エビデンスより検討した。

【解説】

術後化学療法の主な目的は、微小転移の根絶にある。そのため理論上は、術後可及的早期に化学療法を開始すべきである。しかし、臨床的に治療効果を落とすことなく、化学療法の開始を術後どの程度遅らせることができるかについては明らかにされていない。その最大の理由は、術後化学療法の開始時期をランダム化比較した前向き臨床試験が行われていないことにある。

これまでに、術後化学療法の開始時期と予後との関係は、後方視的研究 [1-11]、あるいは前向きコホート研究 [12]で探索されてきた(表)。これらの研究では、化学療法開始時期がランダム化されていないため、例えば「化学療法が遅れて開始された」という事実の裏には、多くの交絡因子が存在しうることに留意すべきである。すなわち、化学療法開始時期が直接予後に影響を及ぼしている可能性の他に、化学療法開始時期に影響を及ぼす他の因子が予後に重要である可能性を含む。多くの研究で、既知の予後因子による補正が行われているが、交絡の影響を完全に排除できる訳ではない。また、これらの研究は、若年乳癌患者に限った検討はなされていないこと、タキサンを含む今日の標準的補助化学療法が行われる以前の研究がほとんどであること、にも留意が必要である。

表に示すように、過去の研究では、術後早期に補助化学療法が開始された群を対照群として、それを超過した群の無病生存、全生存に関する hazard ratio (HR)をもって、化学療法開始時期の予後への影響が検討されている [1-4, 6, 7, 12]。これらの内、1つの前向きコホート研究 (n=229) では、対照群 (< 35 日) に比べて、遅延治療群 (≥ 35 日) で有意差をもって全生存期間で劣っていることが示された [12]。しかし、この研究結果はむしろ例外的で、その他の報告においては、術後 12 週以内に化学療法を開始されれば、対照群に比べて予後が劣ることは示されていない [1-4, 6, 7]。一方、3つの後ろ向き研究では、12 週 (3 カ月) を超えて化学療法を開始された群では、4 週 (1 カ月) 以内に開始された群に比べて、有意に全生存が劣っていたと報告されている [3-5]。

システマティックレビューにおいて、[1]-[6]と[12]の研究がメタアナリシスされてい

る [13]。解析は、手術から化学療法までの期間と、全生存や無病生存における HR とは、後者を対数化するとリニアな関係にあるという推定に基づいて行われた。その結果、4 週間の術後化学療法の遅延により、全生存イベント、無病生存イベントのリスクがそれぞれ、1.15 (95% CI, 1.03-1.28)倍、1.16 (95% CI, 1.01-1.33)倍増加すると算出された。解析に用いた推定自体の妥当性には議論の余地はあるが、この研究の結果を用いると、8 週間の化学療法遅延により全生存イベント、すなわち死亡のリスクが 32.55 % ($1.15 \times 1.15 = 1.3255$ 倍)増加する計算になる。筆者らは、Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) レポートにおいて術後補助化学療法による 10 年間の乳癌死亡率の減少が 36%であることに触れ [14]、化学療法は 8 週以内の遅延に抑えることが適当と主張している [13]。

以上より、術後化学療法の遅延はできうる限り短くすべきであり、術後 12 週までの開始が妥当と考えられる。

筆頭著者	研究の種類	症例数	年齢	閉経前	化学療法	追跡期間 中央値	手術-化学 療法開始	無病生存; HR (95% CI) (特記ない限り)	全生存; HR (95% CI) (特記ない限り)
Pronzato (1989) [12]	前向きコ ホート	229	中央値 51歳	NR	CMF	37ヶ月	< 35日	NR	reference
							≥ 35日		2.61 (1.26-5.39)
Colleoni (2000) [1]	後方視的	1,788	< 40歳 (22%)	100%	CMF	7.7年	< 21日	0.88 (0.76-1.03)	NR
							≥ 21日	reference	
Kerbrat (2005) [6]	後方視的	2,602	NR	NR	Anthr.-ba sed	9年	< 28日	0.85 (0.65-1.05)	NR
							≥ 28日	reference	
Cold (2005) [2]	後方視的	352	< 46歳 (53%)	NR	Classical CMF	NR	1-3週	NR	reference
							3-4週		0.929 (0.441-1.957)
							4-5週		1.549 (0.761-3.149)
							5-13週		1.588 (0.856-2.948)
Cold (2005) [2]	後方視的	6,065	< 46歳 (40%)	NR	CMF iv	NR	1-3週	NR	reference
							3-4週		1.021 (0.903-1.155)
							4-5週		0.890 (0.782-1.002)
							5-13週		1.002 (0.884-1.136)
Cold (2005) [2]	後方視的	1,084	< 46歳 (47%)	NR	CEF	NR	1-3週	NR	reference
							3-4週		1.218 (0.800-1.854)
							4-5週		1.045 (0.716-1.525)
							5-13週		1.238 (0.861-1.782)

Hershman (2006) [3]	後方視的	5,003	≥ 65 歳 (100%)	0%	併用化学 療法	NR	< 1 ヶ月	NR	reference
							1-2 ヶ月		1.00 (0.88-1.14)
							2-3 ヶ月		1.08 (0.85-1.36)
							> 3 ヶ月		1.46 (1.21-1.75)
Lohrisch (2006) [4]	後方視的	2,594	中央値 47 歳		Anthr.-ba sed and CMF	6.2 年	≤ 4 週	NR	reference
							4-8 週		NR
							8-12 週		NR
							12-24 週		1.6 (1.2-2.3)
Nurgalieva (2013) [5]	後方視的	14,380	≥ 65 歳 (100%)	0%	併用化学 療法	NR	< 1 ヶ月	NR	reference
							< 2 ヶ月		0.95 (0.82-1.10)
							< 3 ヶ月		1.01 (0.84-1.23)
							≥ 3 ヶ月		1.53 (1.32-1.80)
Buzdar [11]	後方視的	460	< 50 歳 (48%)	48%	FAC	NR	< 10 週	4 年-DFS 64%	NR
							10-13 週	4 年-DFS 68%	
							13-18 週	4 年-DFS 60%	
							≥ 18 週	4 年-DFS 63% (p=0.39)	
Samur (2002) [7]	後方視的	94	43	NR	Anthr. -based or CMF (90.6%)	NR	< 35 日	reference	NR
							≥ 35 日	1.51 (NR, p=445)	
Shannon (2003) [8]	後方視的	1,161	48	NR	Anthr.-ba sed (59%)	NR	< 21 日	5 年-DFS 70%	5 年-OS 82%
							≥ 21 日	5 年-DFS 72%	5 年-OS 84%

								(p=0.4)	(p=0.2)
Jara Sa'nchez (2007) [9]	後方視的	2,782	NR	NR	Anthr.-based (45%), CMF-based (51%)	74 ヶ月	1-3 週	5 年-DFS 72.5%	5 年-OS 85.5%
							3-6 週	5 年-DFS 76.1%	5 年-OS 87.7%
							6-9 週	5 年-DFS 72.5%	5 年-OS 84.7%
							> 9 週	5 年-DFS 77.1% (p=0.28)	5 年-OS 89.9% (p=0.14)
Alkis (2011) [10]	後方視的	402	47	58	Anthr.-based (32%), CMF-based (55%)	50 ヶ月	≤ 44 日	NR	5 年-OS 92%
							> 44 日		5 年-OS 83.3% (p=0.03)

【検索式・参考にした2次資料】

PubMedにて、breast cancer、adjuvant chemotherapy、delay、のキーワードを用いて検索した。

【参考文献】

1. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 584-590.
2. Cold S, Durning M, Ewertz M et al. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 2005; 93: 627-632.
3. Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 313-321.
4. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888-4894.
5. Nurgalieva ZZ, Franzini L, Morgan RO et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy initiation and completion after surgery on racial disparities in survival among women with breast cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 419.
6. Kerbrat P, Roche H, Fumoleau P et al. Does time interval between surgery and adjuvant chemotherapy initiation modify treatment efficacy in operable, breast cancer patients? French Adjuvant Study Group (FASG) Results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 660.
7. Samur M, Bozcuk HS, Dalmez G et al. Treatment delay in breast cancer; does it really have an impact on prognosis? *Turk J Canc* 2002; 32: 138-147.
8. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003; 21: 3792-3797.
9. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 215-223.
10. Alkis N, Durnali AG, Arslan UY et al. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Med Oncol* 2011; 28: 1255-1259.
11. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC et al. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2:

163-169.

12. Pronzato P, Campora E, Amoroso D et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 481-485.

13. Yu KD, Huang S, Zhang JX et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013;13: 240.

14. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.

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	Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors.
著者名	Colleoni M, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 2000; 18: 584-590.
目的	手術から補助化学療法開始までの期間が予後に影響を及ぼすか検討すること
研究デザイン	症例対象研究（後方視的）
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	International Breast Cancer Study Group (IBCSG)の3つの臨床試験のなかで、術後補助療法として classical CMF 療法を受けた閉経前乳癌患者
サンプルサイズ	1,788
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	DFS
結果	術後 ≥ 21 日に開始された患者群を reference として、術後 < 21 日に化学療法を開始された患者群と比較した結果、全患者では有意差なし; HR 0.88 (95%CI, 0.76-1.03)。ただし、ER-absent の患者群に限ると (n=226)、早期開始群で有意に予後がよかった; HR 0.60 (95%CI, 0.39-0.92)。
結論	閉経前で ER-absent 腫瘍を持つ患者では、術後早期の補助化学療法開始が予後を改善するかもしれない。
コメント	ER-absent の群で化学療法開始時期による予後の有意差が示されたが、3つの異なる前向き臨床試験に登録された患者の後方視的解析であること、subset 解析であること、95%信頼区間が広いこと、より信頼性は高くない。
アブストラクト・フォーム作成者	向原 徹

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	Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG).
著者名	Cold S, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Br J Cancer 2005; 93: 627-632.
目的	手術から化学療法開始までの期間（術後 3 カ月以内のなかで）が予後に及ぼす効果を検討する
研究デザイン	症例対象研究（後方視的）
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	Danish Breast Cancer Cooperative Group の臨床試験のなかで、術後 3 カ月以内に補助化学療法を開始された患者
サンプルサイズ	7,501
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	OS
結果	術後 1-3 週に化学療法を開始された患者群を reference として、術後 4 週、5 週、6-13 週に開始された群と比較されるも、化学療法のレジメン（Classical CMF、CMF iv、CEF）に関わらず有意な差は示されず。
結論	術後 3 カ月以内のなかでは、術後早期に化学療法を開始するメリットは見いだせず。
コメント	後方視的研究ではあるが、前向き臨床試験に登録された患者が対象であること、患者数が多いこと（特に CMV iv を受けた患者=6,065）、他の後方視的研究に比べて重要度は高い。
アブストラクト・フォーム作成者	向原 徹

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	Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women.
著者名	Hershman DL, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Breast Cancer Res Treat 2006; 99: 313-321.
目的	手術から化学療法開始までの期間が予後に及ぼす効果を検討する
研究デザイン	症例対象研究（後方視的）
エビデンスレベル	4
対象患者（疾患/病態）	Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) data base から ≥ 65 歳で術後補助化学療法を受けた患者を抽出
サンプルサイズ	5,003
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	OS
結果	術後<1カ月に化学療法を開始された患者群を reference として、術後 1-2 カ月、2-3 カ月、>3 カ月に開始された患者群と比較したところ、>3 カ月群で有意に予後が劣っていた: HR 1.46 (95% CI 1.21-1.75)。
結論	化学療法を早期に開始できなかった要因が交絡因子になっている可能性はあるが、術後化学療法の遅延は避けるべきである。
コメント	臨床試験に参加した患者を対象としている訳ではないため患者背景が様々であると予想されるが、大規模なデータベースを基にしており、術後>3カ月の化学療法開始が予後に悪影響を及ぼしうることを示した重要なデータと考える。閉経後を対象としていることから、妊よう性維持を望む閉経前の患者に適用可能かは不明である。
アブストラクト・フォーム作成者	向原 徹

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	Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.
著者名	Lohrisch C, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 2006; 24: 4888-4894.
目的	手術から化学療法開始までの期間が予後に及ぼす効果を検討する
研究デザイン	症例対象研究（後方視的）
エビデンスレベル	4
対象患者（疾患/病態）	British Columbia Cancer Agency で術後化学療法を受けた stage I-II の乳癌患者
サンプルサイズ	2,594
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	OS
結果	術後≤4週に化学療法を開始された患者群を reference として、術後 4-8 週、8-12 週、12-24 週に開始された患者群と比較したところ、12-24 週群で有意に予後が劣っていた: HR 1.6 (95% CI 1.3-2.3)。
結論	術後 12 週を過ぎた化学療法の遅延は予後に悪影響を及ぼす可能性がある。
コメント	【3】と同様、術後 3 カ月を超えた化学療法開始の遅延が予後に悪影響を及ぼしうることを示した重要な研究であるが、臨床試験に参加した患者が対象ではなく、単一の Cancer Care グループで治療された患者を対象としており、患者背景のばらつきが大きいと予想される。
アブストラクト・フォーム作成者	向原 徹