

文献 8

文献タイトル	Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5—fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2—positive operable breast cancer : an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen.
著者名	Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN.
雑誌名、年；巻：ページ	Clin Cancer Res 2007；13（1）：228—33.
目的	HER2 陽性乳癌患者に対する術前化学療法へのトラスツズマブ併用効果の比較検討
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	2b1b
対象患者（疾患/病態）	HER2 過剰発現（FISH 陽性または IHC 3+）が認められた、II～IIIA 期の術前乳癌女性患者 42 人
サンプルサイズ	42 人（試験中止前の計画では 164 人）
介入	試験治療では化学療法単独群（P+FEC 群）19 例および化学療法＋トラスツズマブ併用群 23 例（P+FEC+H 群）にランダムに割り付けた。
主要評価項目（エンドポイント）	病理学的完全奏効（pCR）率，無病悪生存率（DFS），心毒性
結果	試験治療での pCR 率は P+FEC 群，P+FEC+H 群それぞれ 26.3% と 65.2%（ $p=0.016$ ）であり，両群間の pCR 率に統計学的有意差が認められたため，試験は早期中止となった。 P+FEC 群，P+FEC+H 群の治療前の LVEF 中央値はいずれも 65% で，化学療法終了後はそれぞれ 65%，60%。P+FEC 群の 1 例が急性心筋梗塞による LVEF 低下以外には，問題となる心毒性はなかった。 P+FEC 群の 3 年 DFS は 85.3% であり，P+FEC+H 群には再発はみられず，2 群間に統計学的有意差があった。
結論	症例数は少ないが，化学療法にトラスツズマブを併用することにより，pCR 率の上昇が認められた。化学療法とトラスツズ

	マブの併用により心毒性は出現しなかった。
コメント	術前化学療法としてのトラスツズマブの効果を示した研究であり、今回の報告で3年のDFSでも効果があったことが示された
アブストラクト・フォーム作成者	新倉 直樹

文献 9

文献タイトル	Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer : final results of the FinHer Trial.
著者名	Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi—Hujanen T, Jyrkkiö S, Møykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu—Lehtinen PL.
雑誌名、年；巻：ページ	N Engl J Med 2006, 354(8):809–820.
目的	早期乳癌の術後補助治療として、ドセタキセルとビノレルビンの比較およびHER2 陽性乳癌には9週間のトラスツズマブの同時併用をトラスツズマブ非投与と比較する。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験の探索的研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	65歳以下，PS 0または1，乳癌術後患者
サンプルサイズ	1010例（HER2陽性 232例）
介入	HER2陰性群： D 3週毎3サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=390） V 毎週8サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=388） HER2陽性群： D 3週毎3サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=58）上記 D 3週毎3サイクル+T 毎週9回→FEC3週毎3サイクル（n=54） V 毎週8サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=58） V 毎週8サイクル+ T 毎週9回→FEC3週毎3サイクル（n=62） D:ドセタキセル、V:ビノレルビン、T:トラスツズマブ
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率（RFS），無遠隔再発生存率（DDFS），全生存率（OS）
結果	追跡期間中央値37か月（トラスツズマブ併用群）と35か月（トラスツズマブ非併用群）トラスツズマブ併用群はHR0.42【95%CI】0.21 - 0.83、P = 0.01と有意差をもってRFSを改善した。さらにトラスツズマブ併用群はHR0.41【95%CI】0.16 - 1.08、P = 0.07とOSも改善される傾向が認められた。
結論	HER2陽性乳癌において短期間（9週間）の化学療法とトラスツズマブ併用はRFSを改善させる効果がある。

コメント	症例数が少ない研究ではあるが 9 週間のトラスツズマブの投与でも再発を減らすことができる可能性を示唆する研究である。
アブストラクト・フォーム作成者	新倉 直樹

文献 10

文献タイトル	Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer : final results of the FinHer Trial.
著者名	Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi—Hujanen T, Jyrkkio S, Møykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu—Lehtinen PL.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 2009；27 (34)：5685—92.
目的	早期乳癌の術後補助治療として、ドセタキセルとビノレルビンの比較およびHER2 陽性乳癌には9週間のトラスツズマブの同時併用をトラスツズマブ非投与と比較する。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験の探索的研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	65歳以下，PS 0または1，乳癌術後患者
サンプルサイズ	1010例（HER2陽性 232例）
介入	HER2陰性群： D 3週毎3サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=390） V 毎週8サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=388） HER2陽性群： D 3週毎3サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=58）上記 D 3週毎3サイクル+T 毎週9回→FEC3週毎3サイクル（n=54） V 毎週8サイクル→FEC3週毎3サイクル（n=58） V 毎週8サイクル+ T 毎週9回→FEC3週毎3サイクル（n=62） D:ドセタキセル、V:ビノレルビン、T:トラスツズマブ
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率（RFS），無遠隔再発生存率（DDFS），全生存率（OS）
結果	追跡期間中央値62カ月での再解析。 ドセタキセル vs ビノレルビン:5年DDFSのHR:0.66(p=0.010)，OSはHR:0.70(p=0.086)。HER2陽性群でのトラスツズマブ追加群 vs 非トラスツズマブ追加群:5年DDFSのHRは0.65(p=0.12)であり統計学的有意差を示すことができなかった。
結論	ドセタキセルの早期乳癌に対する術後治療はビノレルビンと比較し，DDFSを改善した。短期間のトラスツズマブ投与によるDDFS

	や OS の改善は認められなかった。
コメント	初回の報告 (N Engl J Med 2006) では RFS の有意な改善が認められたが、フォローアップ解析では短期間トラスツズマブの有意な改善を示せなかった。
アブストラクト・フォーラム作成者	新倉 直樹

文献 11

文献タイトル	6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial
著者名	Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espie M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauporte I, Kramar A
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet Oncology, 2013; 14(8):741-748.
目的	術後補助療法としてのトラスツズマブの投与期間が 6 か月の群が 12 ヶ月の群に比べての非劣勢を検討する
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	HER2 陽性乳癌で（術前）術後に 4 サイクル以上の化学療法を受けた患者
サンプルサイズ	3382
介入	化学療法後に 12 ヶ月のトラスツズマブの投与を行う標準治療群と 6 ヶ月のトラスツズマブの投与を行う介入群
主要評価項目（エンドポイント）	無病生存率（DFS）、全生存率
結果	DFS の非劣勢マージンとしていた HR1.15 に対し、6 ヶ月投与群は 12 ヶ月投与群に対し HR:1.28 (95%CI: 1.05-1.56) であり 6 ヶ月投与群は 12 ヶ月投与群に対して非劣勢を証明できなかった。
結論	術後補助療法としてのトラスツズマブの至適投与期間は 6 ヶ月ではなく 12 ヶ月である事が示された。
コメント	12 ヶ月のトラスツズマブの術後補助療法が標準と考えられる中、より短い期間で同等の効果が示せるかという研究であったが、非劣勢を証明できず 1 年間投与が至適投与期間である事が示された。
アブストラクト・フォーム作成者	新倉 直樹

文献 12

文献タイトル	HERA TRIAL: 2 YEARS VERSUS 1 YEAR OF TRASTUZUMAB AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER AT 8 YEARS OF MEDIAN FOLLOW UP
著者名	Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, De Azambuja E, Weber H, Untch M, Smith IE, Gianni L, Jackisch C, Cameron D, Bell R, Dowsett M, Gelber RD, Leyland-Jones B, Baselga J
雑誌名、年；巻：ページ	Annals of Oncology, 2012; 23(9):issue suppl 9 LBA6_PR
目的	術後補助療法としてのトラスツズマブの投与期間が2年の群が1年の群に比べて生存率を改善させることができるかを検討する。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	HER2 陽性早期乳癌患者で、局所治療ならびに 4 サイクル以上の標準的な術前化学療法あるいは術後化学療法を終了した患者
サンプルサイズ	1 年群 (N = 1553) , 2 年群 (N = 1552)
介入	患者を以下の 3 群にランダムに割り付けた。 トラスツズマブ 2 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎） トラスツズマブ 1 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎）
主要評価項目（エンドポイント）	無病生存率（DFS）全生存率（OS）
結果	トラスツズマブ 2 年投与群は 1 年投与群に対して DFS(HR: 0.99(95%CI: 0.86 - 1.14)), OS(HR: 1.05(95%CI: 0.86 - 1.28)) ともに有意な改善を示せなかった。心機能評価では 2 年投与群（7.17%）と 1 年投与群（4.10%）と有意に 2 年投与群において心イベントが多いことが示された。
結論	トラスツズマブ 2 年投与は 1 年投与に対して生存率の改善を示せず、心不全や心機能の低下の有害事象を増加させた。トラスツズマブの至適投与期間は 1 年間であることが示された。
コメント	トラスツズマブの 2 年投与が検討されたが、有効性を示せず、トラスツズマブの 1 年投与が至適投与期間であることが示された。
アブストラクト・フォー	新倉 直樹

△作成者	
------	--

CQ16. トラスツズマブ終了直後の患者に妊娠は勧められるか？

【推奨グレード】(D)

トラスツズマブ終了後 6 ヶ月以内の妊娠は勧められない。

【背景・目的】

トラスツズマブが妊娠や新生児に及ぼす影響について、過去にはケースシリーズで羊水過少症や無羊水症が多く報告されているほか、合併症による新生児の死亡も報告されている。しかし、トラスツズマブによる補助療法終了後の妊娠に関する安全性はほとんど検討されていない。

【解説文】

1. トラスツズマブが妊娠や新生児に与える影響

トラスツズマブ投与終了後の妊娠の安全性について論じる前に、そもそもトラスツズマブが妊娠や新生児に与える影響についての事実を整理する必要がある。過去にはケースシリーズのみの報告であったが、2013年、これらのシステムティックレビューが発表された¹⁾。トラスツズマブ投与中の偶発的妊娠 18 例における新生児 19 例に関する報告で、転移再発乳癌治療中に妊娠が判明した症例が 10 例(55.6%)、補助療法中に妊娠が判明した症例が 8 例である。

妊娠中の合併症に関しては、15 例(83.3%)は妊娠中期/後期にトラスツズマブが投与されており、そのうち 11 例(73.3%)が羊水過少症または無羊水症を認めた。4 例はトラスツズマブの中止によって羊水過少症や無羊水症が改善された。一方でトラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例ではこれらの発現はなく、両者には統計学的に有意差を認めた($P=0.043$, Fisher's exact test)。

新生児の合併症に関して、19 例の新生児(双児 1 組)について、10 例(52.6%)は健康な新生児であったが(トラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例を含む)、9 例は何らかの障害を有していた。うちわけは一過性過呼吸 1 例、新生児呼吸促迫症候群 1 例、肺障害と腎不全の合併 1 例、クレアチニン上昇と呼吸促迫症候群の合併 1 例、多器官の未発育に関連した障害 2 例、呼吸不全、重篤な毛細管関連症候群、遷延する感染症および壊死性腸炎の合併 1 例、重篤な肺低形成と無気肺の合併 1 例、敗血症 1 例であった。妊娠中に羊水過少症または無羊水症を合併した妊娠 11 例のうち新生児 8 例(双児 1 組を含む)に何らかの障害を認めた。新生児の予後に関しては、出産時健康であった新生児 10 例は観察期間 9 カ月の時点で健康であったが、障害のある新生児 9 例中、4 例は出産から 5.25 ヶ月以内に死亡した。

以上より、本報告はトラスツズマブ投与中に妊娠が判明した場合にはトラスツズマブを中止すべきであると結論付けている。

また、比較的症例数の多い別のケースシリーズがある。術後トラスツズマブの有効性を検証した HERA 試験に登録された症例における偶発的妊娠 70 例の調査報告²⁾で、トラスツズマブ投与中あるいは終了 3 ヶ月までに妊娠が判明した 16 例中 4 例(25%)は自然流産しており、通常自然流産率の 15%より高率であることが指摘されている。7 例は人工妊娠中絶を選択、5 例はトラスツズマブを中止したうえで出産に至ったが、羊水過少症や新生児の障害は認められなかった。

妊娠初期のみのトラスツズマブ投与が妊娠や新生児に影響を与えないことに関しては、モノクローナル抗体であるトラスツズマブが妊娠初期には胎盤を通過しない事が要因として推測されている。一方で妊娠中期から後期におけるトラスツズマブ投与によって高率に羊水過少症や無羊水症が発生するメカニズムについては、胎児腎に発現する epidermal growth factor receptor (EGFR)がトラスツズマブによってブロックされた結果、胎児腎の発育が阻害されて妊娠中期以降に行われる羊水生成に障害をきたすことが原因と推測されている。

2. トラスツズマブ投与終了後の妊娠の安全性

上述の HERA 試験における偶発的妊娠の調査報告²⁾のなかにトラスツズマブ終了 3 ヶ月以降に判明した 33 例 45 回の妊娠（4 回の妊娠については情報なし）の結果が報告されている。妊娠判明時期はトラスツズマブ終了後平均 32 ヶ月（5～70 ヶ月）であった。7 回(16%)が自然流産で 4 回(9%)が人工妊娠中絶、30 回（双児 3 組）が出産に至った。妊娠中に羊水過少症と無羊水症は認められず、新生児 33 例全例に障害は認められなかった。

以上より、トラスツズマブ終了 3 ヶ月以降の妊娠については安全と考えると差し支えないようである。一方で、トラスツズマブ終了 3 ヶ月以内の妊娠についてのデータは報告されていない。トラスツズマブのヒト生体内における半減期は 16 日程度であり、投与終了からしばらくは母体内にトラスツズマブが残存していると考えられる。妊娠初期には胎盤を経由して胎児へのトラスツズマブ移行はないと考えられているため、トラスツズマブ終了直後に妊娠しても胎児へ影響する可能性は低いと考えられる。しかし、それを保証する臨床データは報告されていないため、現時点ではトラスツズマブ終了 3 ヶ月以内の妊娠は勧められない。ハーセプチン®の添付文書には投与終了後最低 6 ヶ月間の妊娠は禁忌と明記されている。添付文書の内容は医学的予防の原則から講じられたものである。トラスツズマブ投与終了後の妊娠の安全性については臨床データの統合解析が始まったばかりであり、添付文書の内容を覆す程の科学的根拠はないと考えられる。したがって、トラスツズマブ投与終了後最低 6 ヶ月間は妊娠を勧めるべきではないと判断される。

【検索式・参考にした 2 次資料】

検索は PubMed にて、Breast cancer、Pregnancy、trastuzumab のキーワードを用いて行った。検索期間は開始年指定なし～2013 年 5 月とした。トラスツズマブが妊娠や新生児に

与える影響については最新かつ唯一のメタアナリシスシステマティックレビュー1件を採択して解説に用いた。本 CQ の内容に合致した内容を含む文献は 1 件のみであったのでこれを採択した。以下を二次資料として参考にした。

~~【参考文献】~~

- ① 医薬品インタビューフォーム（日本標準商品分類番号 874291），『抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤 ハーセプチン®注射用 60 / ハーセプチン®注射用 150 トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤』改定第 13 版. 中外製薬株式会社医薬情報センター. 2011 年 3 月 : p66.
<http://www.chugai-pharm.co.jp> (2013 年 5 月 30 日アクセス)
- ② Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer : new insight into developmental toxicity testing of monoclonal antibody. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009 ; 86 : 328-44.
- ③ Goodyer PR, Cybulsky A, Goodyer C. Expression of the epidermal growth factor receptor in fetal kidney. Pediatr Nephrol. 1993 ; 7 : 612-5.

【参考文献】

- 1) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy : a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2013 ; 137 : 349-57. (レベル 3a)
- 2) Azim Jr. HA, Metzger-Filho O, De Azambula E, Loibl S, Focant F, Gresko E, Arfi M, Piccart-Gebhart M : Pregnancy occurring during or following adjuvant Trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). Breast Cancer Res Treat. 2012 ; 133 : 387-91. (レベル 4)

CQ16 文献1

文献タイトル	Trastuzumab administration during pregnancy : a systematic review and meta-analysis.
著者名	Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R.
雑誌名、年；巻：ページ	Breast Cancer Res Treat. 2013 ; 137 : 349-57.
目的	トラスツズマブ投与中の妊娠と胎児の安全性を評価する
研究デザイン	ケースシリーズのシステマティックレビュー
エビデンスレベル	レベル3a
対象患者（疾患/病態）	トラスツズマブ投与中の偶発的妊娠症例における新生児
サンプルサイズ	偶発的妊娠 18 例の新生児 19 例
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	妊娠合併症、新生児合併症の頻度、種類 トラスツズマブ継続の是非
結果	<p>転移再発乳癌治療中に妊娠が判明した症例が 10 例 (55.6%)、補助療法中に妊娠が判明した症例が 8 例であった。平均妊娠診断週数は 15 週で、妊娠診断の時点で化学療法は平均 23.8 週施行されていた。中止例も含めトラスツズマブの平均投与週数は 14.8 週で、平均投与量は 2853mg であった。</p> <p>妊娠中の合併症に関しては、15 例 (83.3%) は妊娠中期/後期にトラスツズマブが投与されており、そのうち 11 例 (73.3%) が羊水過少症または無羊水症であった。一方でトラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例ではこれらの発現はなく、両者には統計学的に有意差を認めた ($P=0.043$, Fisher's exact test)。トラスツズマブの投与期間との関連について、傾向は認められたが統計学的には有意ではなかった。4 例はトラスツズマブの中止によって羊水過少症や無羊水症が改善された。</p> <p>新生児の合併症に関して、19 例の新生児 (双児 1 組) については平均 33.8 週で出産 (10 例が帝王切開、6 例が経膈分娩、2 例は記載なし) に至り、新生児の平均体重は 2261g (1015-3550g) であった。19 例中 10 例 (52.6%) は健康な新生児であったが (トラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例を含む)、9 例は何らかの障害を有していた。うちわけは一時的過呼吸 1 例、新生児呼吸促迫症候群 1 例、肺障害と腎不全の合併 1 例、クレアチニン上昇と呼吸促迫症候群の合併 1 例、多器官の未発育に関連した障害 2 例、呼吸不全、重篤な毛細管関連症候群、遷延す</p>

	<p>る感染症および壊死性腸炎の合併 1 例、重篤な肺低形成と無気肺の合併 1 例、敗血症 1 例であった。妊娠中に羊水過少症または無羊水症を合併した妊娠 11 例のうち新生児 8 例(双児 1 組を含む)に何らかの障害を認めた。</p> <p>新生児の予後に関しては、出産時健康であった新生児 10 例は観察期間 9 カ月の時点で健康であったが、障害のある新生児 9 例中、4 例は出産から 5.25 ヶ月以内に死亡した。</p>
結論	トラスツズマブ投与中に妊娠が判明し、妊婦が妊娠継続を希望する場合はトラスツズマブ投与を中止すべきである。
コメント	妊娠前期のみのトラスツズマブ暴露は安全な可能性を示唆。しかし、中期および後期での暴露は胎児にとっては危険で、重篤な新生児合併につながる可能性があるかと警告している。
アブストラクト・フォーム作成者	池田雅彦

CQ16 文献2

文献タイトル	Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01).
著者名	Azim Jr. HA, Metzger-Filho O, De Azambula E, Loibl S, Focant F, Gresko E, Arfi M, Piccart-Gebhart M
雑誌名、年；巻：ページ	Breast Cancer Res Treat. 2012；133：387-91.
目的	HERA 試験に登録された患者の妊娠出産に関する追跡調査
研究デザイン	ケースシリーズ
エビデンスレベル	レベル4
対象患者（疾患/病態）	HERA 試験に登録された患者で、治療中、経過観察中に妊娠が判明した症例
サンプルサイズ	グループ1:トラスツズマブ投与中もしくは終了3ヵ月以前に妊娠した16例。 グループ2:トラスツズマブ終了3ヵ月以降で妊娠した33例(妊娠は45回)。 グループ3:HERA 試験でコントロール群に登録された9例。
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	妊娠合併症、新生児合併症の頻度、種類
結果	グループ1は4例(25%)が自然流産、7例が人工妊娠中絶、5例がトラスツズマブ中止後出産に至り、妊娠合併症、新生児合併症は認められなかった。 グループ2の妊娠判明時期はトラスツズマブ終了後平均32ヵ月(5~70ヵ月)であった。7例(16%)が自然流産で4例が人工妊娠中絶、30例(双児3組)が出産に至った。妊娠中に羊水過少症と無羊水症は認められず、新生児33例全例に障害は認められなかった。 グループ3では出産妊娠合併症、新生児合併症は認められなかった。
結論	妊娠初期のみのトラスツズマブ暴露は妊娠、胎児に対して安全かもしれない。トラスツズマブ終了3ヵ月以降の投与に関しても安全な可能性はあるが、更なる調査が必要である。
コメント	トラスツズマブ投与中は避妊する事を大前提としたうえで、トラスツズマブ投与中に妊娠が判明し、挙児を希望する場合はトラスツズマブを中止する事で安全な妊娠出産が可能である可能

	性を示唆しているが、投与中の妊娠判明例では自然流産率が高い（25%）ことも指摘している。
アブストラクト・フォーム作成者	池田雅彦

CQ17 挙児希望を有する患者に術後放射線治療は勧められるか。

【推奨グレード】 A

早期乳がんに対する乳房温存手術後に行われる残存乳房照射と、再発高リスク患者の乳房切除後に行われる術後照射は、局所再発を減少するだけでなく、乳癌死のリスクを減少することが示されており、その実施が推奨される。

【背景・目的】

挙児希望を有する乳癌患者への術後放射線療法を検討する際に必要な、治療効果と、術後放射線療法による卵巣機能や胎児、乳汁分泌などに対する影響についてのエビデンスを検討した。

【解説文】

乳がん術後放射線治療には、早期乳がんに対する乳房温存手術後に行われる術後照射と、再発高リスク患者に対する乳房切除後の術後照射がある。

海外でのランダム化比較試験とそれらを解析したメタアナリシスによって、温存手術に放射線療法を併用することで、有意な乳房内再発の低下を認めている。^{1)~5)17}のランダム化比較試験をまとめた Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシス (10801 人) によると、乳房温存手術に放射線療法を加えることで、15 年間の乳癌再発のリスクが 16%減少し (19% vs. 35%)、乳癌死のリスクが 4%減少する (21% vs. 25%) ことが報告された。⁶⁾

また乳房切除後・再発高リスク患者を対象にしたランダム化比較試験において、乳房切除後に放射線治療を追加することで、局所再発が減少し、全生存率も向上することが示された。^{7)~9)}さらに、EBCTCG のメタアナリシス (乳房切除術を施行された腋窩リンパ節転移陽性症例 8500 例) によると、乳房切除術後に放射線治療を加えることで、5 年の局所再発率が 17%減少し (6% vs. 23%)、15 年の乳癌死のリスクが 5.4%減少する (54.7% vs. 60.1%) と報告されている。⁵⁾

さらに、多くの文献では、35 歳以下の若年乳癌患者では、温存術後の局所再発率が高く、予後も悪いことが報告されている。^{10)~14)}若年乳癌患者で予後が不良な理由としては、ホルモン陰性例やトリプルネガティブ、高グレードの症例が多く生物学的に悪性度が高い症例が多く含まれていることや、広範な乳管内進展が多いことなどが上げられる。しかし、このような生物学的な特徴だけでは説明できない部分も多く、年齢自体が予後不良因子である可能性も示唆されている。

放射線による妊娠への影響については、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection、ICRP) より刊行された ICRP 84 妊娠と医療放射線に詳しく述べられている。¹⁵⁾一般的に、生殖腺へ照射を受けた場合、その後の妊娠出

産により生まれた児にがんや奇形が増加するという報告は今までに示されていない。また、原爆被爆生存者の子や孫を対象にした研究や、放射線治療を受けた小児がんの生存者に対する研究においても、子孫に対する遺伝的影響は示されていない。そのため、放射線治療後の妊娠の時期については、放射線による遺伝的影響を考慮するというよりむしろ、癌の再発のリスクや補助療法の必要性等を考慮して患者と十分に相談する必要がある。

温存術後照射を施行された患者が出産した場合には、授乳に関する問題が生じる。乳腺組織が照射を受けると、乳管周囲の細胞の凝集や乳管の硬化、小葉・乳管周囲の線維化、小葉の萎縮などが起こる。その結果、照射側の乳房では、乳汁分泌が低下することが知られている。しかし、ある文献によると、照射された乳房でも約 50%に乳汁分泌が保たれているとの報告もある。¹⁶⁾ ただ、照射側の乳房では、乳汁分泌量が低下したり、乳頭の伸展が悪くなったり、乳汁の成分が変化したりすると言われており、乳児は非照射側の乳房での授乳より好むため、照射側の乳房に乳汁分泌能が残っていても、実際の授乳は困難であることが多い。非照射側の乳房には特に影響を与えず、通常通りの授乳が可能である。

【検索式・参考にした 2 次資料】

Pubmed にて、'breast cancer'、'radiotherapy'、'fertility'、'lactation'、のキーワードを用いて検索を行った。また、UpToDate を 2 次資料として参考にした。

【参考文献】

- 1) Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15–29.
- 2) Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447–53.
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444–55.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757–70.
- 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
- 6) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effect of

- radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16
- 7) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949–55.
 - 8) Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641–48.
 - 9) Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116–26.
 - 10) Beth M. Beadle, Wendy A. Woodward, and Thomas A. Buchholz. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 26-34.
 - 11) Oh JL, Bonnen M, Outlaw ED, et al: The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is “young”? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1345-1352.
 - 12) Kim SH, Simkovich-Heerd A, Tran KN, et al: Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998; 187:1-8,
 - 13) Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al: The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:23-33.
 - 14) Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al: The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:3-10.
 - 15) 日本アイソトープ協会 2002年 ICRP publication 84 妊娠と医療放射線 丸善
 - 16) Sarah CL, Silvia RS, Heloisa AC. Breast irradiation and lactation: a review. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2013; 13: 159-164

CQ18 妊娠期乳癌のがん治療は安全か

【背景・目的】

妊娠期乳癌は比較的希である。しかし、出産年齢の高齢化に伴って妊娠中に乳癌が発見される症例が増加してきている。妊娠期乳癌の治療に関しては、効果・安全性に関するデータは症例対照研究やケースシリーズ、症例報告がほとんどである。本稿では、妊娠期乳癌の薬物治療、手術治療、放射線治療の安全性について文献的に考察した。

CQ18-1：妊娠期乳癌の薬物治療は安全か？

Q18-1-a；内分泌療法は勧められるか？

【推奨グレード】D

妊娠中の内分泌療法は、胎児奇形を誘発する可能性があるため行うべきではない。

【解説】

妊娠中におけるタモキシフェンの内服効果に関しては、再発乳癌に対する症例報告を認めるのみである。タモキシフェン内服による明らかな縮小効果は認められず、エストロゲンレベルが上昇する妊娠後期では病勢進行を認めている¹⁾。安全性に関しては多くの症例報告があり、頭蓋・顎顔面形成異常^{2),3)}、外性器形成不全⁴⁾などのリスクが上昇することが報告されており、胎児に染色体異常を認めていないことからタモキシフェンの催奇形因子による胎児の発達・形成異常が原因と考えられている⁵⁾。特に、器官形成期である妊娠前期にタモキシフェンを内服した場合に胎児異常のリスクが高くなっている。LH-RH アゴニストに関しては、術後補助療法として LH-RH アゴニスト投与開始後に妊娠が判明したという症例報告がある。妊娠 16 週⁶⁾と妊娠 25 週⁷⁾の時点まで LH-RH アゴニストを投与されたが、胎児に明らかな異常は認めなかった。

Q18-1-b；化学療法は勧められるか？

【推奨グレード】

妊娠前期での化学療法は、器官形成に影響を及ぼすため行うべきではない。(D)

妊娠中期・後期での化学療法は、短期・長期の安全性は確立されていないものの、病状から化学療法が必要と判断される場合には考慮してもよい。ただし、妊娠 35 週以降の化学療法は出産を待ってから施行することが望ましく (C1)、薬剤により安全性が異なることに留意する：アンスラサイクリン系化学療法剤(C1)、タキサン系化学療法剤(C2)、その他の化学療法剤(D)

【解説】

妊娠中の化学療法の効果については、75 例の妊娠期乳癌症例を用いた症例対照研究が報告されている⁸⁾。化学療法を受けた妊娠期乳癌症例と非妊娠期乳癌症例を比較すると、5 年無病生存率 (DFS) は 72% vs 57%、5 年無再発生存率 (PFS) は 70% vs 59%、5 年全生存