

CQ24-2 乳癌患者の卵子獲得のため、GnRH アンタゴニストの使用は勧められるか？

【推奨グレード】 C1

「乳癌患者の卵子獲得のために、GnRH アンタゴニストの使用は、他の薬剤との併用により有効な刺激法である。」

【背景・目的】

体外受精治療で広く用いられるようになってきた GnRH アンタゴニスト法が、乳癌患者の卵子獲得のためにも有効な卵巣刺激法であるかどうか検討する。

【解説】

乳癌患者の卵子獲得とは、挙児を希望する乳癌患者に対して緊急回避的に妊孕性温存を企図した場合、卵巣の組織冷却保存を除いた現実的手段は、胚あるいは卵子の冷却保存に頼らざるを得ない。その場合、限られた時間内に ART を行うため、調節卵巣刺激 (COS) が必要となる。GnRHantagonist(GnRHant)法は、従来のロング法、ショート法を中心とした GnRHagonist(GnRHa)法に続いて臨床応用されてきた。GnRHa と比べ、GnRHant は即効的に LH サージを抑え、排卵反応をコントロールでき、しかも内因性 LH サージを惹起することにより、OHSS の原因となる HCG を使わず採卵することが可能になる。したがって、この特徴を生かした GnRHant-GnRHa-併用法が有効である。さらに、第3世代として開発された非 Steroid 性の Aromatase 阻害剤 (Aromatase Inhibitors: AIs) である Femara, (Letrozol: Let) を併用することにより Estrogen 生合成酵素である Aromatase の反応を阻害して生成物である Estrogen 産生を抑制すると尚望ましい¹⁾²⁾。

従って、結論として、乳癌患者の卵子獲得のため、GnRHant³⁾の使用は勧められる、その際 COS は Letrozole+GnRHantagonist –GnRHagonist trigger 法が現時点では最も優れた方法である。

⇒ガイドライン用語解説集 2.GnRH アンタゴニスト 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

[参考文献]

1. Kim SS, Klemp J, Fabian C.(2011) Breast cancer and fertility preservation. Fertil Steril. 95(5):1535-43.
2. Reddy J, Oktay K.(2012) Ovarian stimulation and fertility preservation with the

use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril.* 98(6):1363-9.

3. 久保 春海(2011) GnRH アンタゴニストを用いた調節卵巣刺激法, 卵子学(京都大学出版会); 556-563.

－アブストラクトフォーム集－

CQ24 乳癌患者の卵子獲得のため、GnRH アゴニストの使用は勧められるか？

PubMed 検索語：LH-RH agonist, IVF, ART

医療法人 蔵本ウイメンズクリニック 蔵本 武志

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	Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormonereleasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin) LH-RH アンタゴニスト法 (cetorelix 投与) と LH-RH アゴニスト法 (triptorelin 投与) による IVF-ET の前向きランダム化比較対象試験
著者名	Franc, ois Olivennes, Joe` lle Belaisch-Allart, Jean-Claude Empeiraire, Herve´ Dechaud, Sylvia Alvarez, Laurence Moreau, Bernard Nicollet, Jean-Rene´ Zorn, Philippe Bouchard, and Rene´ Frydman
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril 2000;73:314 -20
目的	cetorelix 投与（1回量 3 mg）の早発 LH サージ予防に対する有用性を確認。
研究デザイン	複数の医療機関によるランダム化前向き試験
エビデンスレベル	II
対象患者（疾患/病態）	IVF-ET のために卵巣刺激を受ける不妊患者
サンプルサイズ	合計 154 人
介入	cetorelix (Cetrotide; ASTA Medica, Frankfurt, Germany)（1回量 3 mg）を卵胞期後期に投与（患者数：115）。triptorelin (Decapeptyl; Ipsen-Biotech, Paris, France)のデポ製剤を対照に使用（患者数：39）。卵巣刺激は hMG (Menogon; Ferring, Kiel, Germany)で行った。
主要評価項目（エンドポイント）	早発 LH サージ (LH レベル > 10 IU/L)、プロゲステロンレベル > 1ng/L、IVF の成績。
結果	cetorelix 投与後に LH サージはみられなかった。cetorelix 投与群の患者の卵子と胚の数は triptorelin 投与群の患者より少なかった。成熟卵子の割合と受精率は両群とも同等で、妊娠率も有意差がなかった。卵巣刺激期間、hMG アンプルの投与数、OHSS の発症頻度はいずれも cetorelix 投与群のほうが低かった。cetorelix の許容度は優れていた。
結論	cetorelix の単一投与プロトコールは、同法を受けた試験群の患者全ての LH サージを予防した。同法は「ロング法」と遜色がなく、IVF-ET のプロトコールの選択肢になりうる。
コメント	本前向きランダム化試験で、対照患者数は限られるが、LH-RH アゴニスト法は LH-RH アンタゴニスト法より採卵数、獲得胚数は多いが、成熟卵子の割合、受精率、継続妊娠率はいずれも両群で同等なことが示された。更に、LH-RH アゴニスト法は LH-RH アンタゴニスト法より、1) 卵巣刺激期間が長い、2) hCG 投与時の血中 E ₂ レベル、OHSS の発症頻度が高い、3) 入院加療を要した OHSS 患者数も多い等のマイナス面があった。乳癌患者において、癌の進行、化学療法開始の遅延をなるべく抑えつつ成熟卵子を獲得するには、LH-RH アゴニスト法は適切とは言えず、LH-RH アンタゴニスト法の方がより適することが示唆される。
アブストラクト・フォーム作成者	蔵本武志

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	High Yield of Oocytes without an Increase in Circulating Estradiol Levels in Breast Cancer Patients Treated with Follicle-Stimulating Hormone and Aromatase Inhibitor in Standard Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Protocols
著者名	Avi Ben-Haroush, Jacob Farhi, Irit Ben-Aharon, Onit Sapir, Haim Pinkas and Benjamin Fisch
雑誌名、年；巻：ページ	IMAJ 2011; 13:753-756
目的	乳がん患者が胚凍結を行う際に、GnRH アゴニストロング法で FSH 製剤での卵巣刺激にレトロゾールを併用することが有用であるかについて、アンタゴニスト法に併用した場合と比較して評価する。
研究デザイン	単一医療機関における前向き試験（非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）	進行期 stageIII 以下の乳がん患者で、術後化学療法前に ART による加療を希望したもの
サンプルサイズ	合計 24 人（ロング法 7 人、アンタゴニスト法 17 人）
介入	紹介時の月経周期によりロング法、アンタゴニスト法に振り分け、それぞれ月経 2 日目よりレトロゾール 5mg を hCG 投与日まで継続。採卵後より 2~4 日再度内服する。
主要評価項目（エンドポイント）	使用した FSH 投与量、採卵までの刺激日数、ピーク E2 値、採卵数、受精率、凍結胚数
結果	刺激日数、FSH 投与量、ピークの E2 値は二群に差はなかった。ロング法で 82 個採卵できた特殊な 1 症例を除外すれば、採卵数、受精率、凍結胚数に差はなかった。
結論	乳がん患者において、レトロゾールを使用したロング法は、アンタゴニスト法と比較しても遜色ない結果であった。
コメント	十分なランダム化の行われた報告とは言い難いが、乳がん患者においてロング法にレトロゾールを使用した論文はほとんど無いため、貴重である。しかし実際にロング法では重度の OHSS を引き起こしかねない症例も含まれていた。その後の管理において難渋すれば、治療までの開始期間の延長にもつながる恐れもあり、慎重に対応する必要がある。また、この報告では排卵誘起に hCG が使用されており、アンタゴニスト周期には GnRH アゴニストを排卵誘起に使用の方が実践的といえる。
アブストラクト・フォーム作成者	蔵本武志

CQ25 乳癌患者の卵子獲得のため、letrozole の使用は勧められるか？

【推奨グレード】C1

「letrozole の使用は、エストロゲンを低下させながら卵巣刺激が可能であり、乳癌患者の卵子獲得に非常に有用で勧められるが、論文的根拠がややとぼしい不十分なため C1 とした。」

【背景・目的】

乳癌はアメリカにおいて女性に認められる最も一般的な悪性腫瘍である。乳癌の生存者は癌治療によって生殖能力が損なわれるのではないかとすることを危惧している。このような危惧にも関わらず大部分の女性は Adjuvant 化学療法を開始する前に妊孕性の温存に関して提供される情報は限られている。Adjuvant 化学療法を開始する前の乳癌患者には妊孕性の温存に最も有効な方法は ART であるが、卵子獲得のために必要な調節卵巣刺激に伴い非生理的レベルまで上昇する Estrogen の悪影響を抑制するために Gonadotropin に Aromatase 阻害剤(Aromatase Inhibitors: AIs)、Femara,(Letrozol: Let)を併用した調節卵巣刺激法を導入し、その安全性および有効性を検討する。

【解説】

2012年に Reddy と Oktay¹⁾は「乳癌患者への AIs 使用による卵巣刺激と fertility preservation」と題して62本の論文を詳細に調査の上、その中の9本の Cohort を systematic review に供した。Reddy と Oktay の詳細な検討からのまとめを以下に記す。Adjuvant 化学療法を開始する乳癌患者において、調節卵巣刺激に AIs の使用を支持するデータが得られた。今までの予備的な研究によると、Let と Gonadotropin の併用は Adjuvant 化学療法を施行する前の女性における調節卵巣刺激の際に有効な薬剤であることが示された。短期的には AIs と Gonadotropin の併用は妊孕性の温存を図るための卵巣刺激に用いることができる安全で有用な方法である。胚および卵の冷却保存には Controlled Ovarian Stimulation(COS)を要し、COSに伴う peak estradiol level の増加が、Estrogen Receptor(ER) +の乳癌患者の腫瘍発育を加速することになる。Gonadotropin に Tamoxifen(Tam) あるいは Let を併用した新たな COS の戦略が Estradiol の上昇の抑制を可能にし、ER+の乳腺腫瘍を有する婦人への配慮となる。胚および卵の冷却保存が適用されない場合、卵巣組織の冷却保存が癌治療の遅れや Estradiol のレベル増加の懸念を払拭して代用されることになる。不妊治療専門家が乳癌治療チームの傍で働き、妊孕性温存について意見を述べるのが大切である。今後の課題としては、調節卵巣刺激は腫瘍専門家と協議の上試みられるべきである。BRCA 遺伝子の変異を有するキャリアにおいて、低卵巣反応を認めることがあるがこのメカニズムを明らかにする必要がある。IVM (in vitro maturation) 体外成熟を含め新たな戦略の開発も必要である。また乳癌以外の estrogen に感受性のある疾患を有するものにおいて AIs を用いた卵巣刺激の有用性に関してもさらに検討してみる必要がある。

⇒ガイドライン用語解説集 3.レトロゾール 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

参考文献

1. Reddy J, Oktay K, (2012) Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*.98(6):1363-9.

CQ26 乳癌患者において採卵は安全か（勧められるか）？

【推奨グレード】 C1

「乳癌患者においても、採卵の安全性（リスク）は一般の体外受精治療と変わらないと考えてよい。」

【背景・目的】

一般の不妊治療において、体外受精治療は広く普及しており、採卵は確立された手術方法として定着している。乳癌患者における採卵について検討する。

【解説】

乳癌患者においては、採卵までに時間的な制約が考えられる。準備不足から良い採卵条件が整わないことや、予測できる採卵数が少なくても強行せざるをえない状況が想定される。一般的には、1周期前の月経初期から準備を開始し、また採卵を予定していても、月経時の胞状卵胞数が少ない場合や卵巣刺激に対して反応が不良な場合には、中止して次周期以降に再挑戦することもある。しかし、多くの乳癌患者には時間的余裕はない。特に乳癌組織に女性ホルモン感受性がある症例に対しては、採卵前後の2~3週間にわたり女性ホルモン血中濃度が生理的レベルより高くなるが、この高濃度な女性ホルモンの乳癌に対する影響は未解明である。

1. 採卵

採卵は経膈超音波ガイド下におこなうが、血管損傷のリスクを軽減するため、血管が識別できるカラードプラー装置の使用が望ましい¹⁾。麻酔せずに採卵をおこなうことは可能であるが、ある程度の痛みを伴うので、一般的には静脈麻酔や局所麻酔がおこなわれる。麻酔の副作用を考慮し、緊急時対応を用意しておく必要がある。採卵時におけるリスクとして、膈壁出血、卵巣や骨盤内血管からの腹腔内や後腹膜への出血、膀胱や腸管などの臓器損傷、骨盤内感染症や膿瘍形成、卵巣卵管の茎捻転、内膜症嚢胞の破裂、麻酔に伴う薬剤の副作用などが挙げられる²⁾。入院加療を要した重篤な合併症の頻度は、出血性病変 0.1~0.8%^{3) 5)}、感染性病変 0.3~0.6%^{3) 4) 5)}、と高率ではないが、万一発症すれば乳癌治療への影響は大きい。採卵後のリスクとして、卵巣腫大や腹水貯留をきたす卵巣過剰刺激症候群がある。卵巣過剰刺激症候群が発症した場合は、血栓症や腫大した卵巣の茎捻転を起こす可能性がある。また、採卵しても卵子が採れないこともあり、採れても成熟卵子とは限らない。

2. 受精・分割

胚発育の過程で、移植胚に至る卵子の数は減少する。凍結保存融解胚移植においても胚の損傷のリスクはある。卵子を採取した年齢により妊娠率は左右され、分娩・育児を考えると凍結胚の使用年齢も考慮しなければならない。

3. 問題点

乳癌患者の採卵にあたって特に考慮しなければならないことは、採卵の有用性の理解度である。採卵だけでなく、その後の媒精や受精や胚発育も確実性があるものではなく、胚移植まで至らないことも考

えられる。突然に宣告された乳癌について治療選択を迫られる中、「妊娠できる可能性を残す」ために、不確実な要素が多い生殖医療について、短期間に理解し決断することは極めて困難で精神的負担が大きい。こうした状況を十分に踏まえ、説明にあたる必要がある。

⇒ガイドライン用語解説集 5.治療費用と公的助成 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

[参考文献]

- 1) Rísquez F, Confino E.: Can Doppler ultrasound-guided oocyte retrieval improve IVF safety?: Reprod Biomed Online. 2010 Oct;21(4):444-445
- 2) El-Shawarby S, Margara R, Trew G, Lavery S.: A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization.: Hum Fertil (Camb). 2004 Jun;7(2):127-33
- 3) Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z.: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically-guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer.: Fertil Steril1993;59:1313-1315
- 4) Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z.: Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval; adverse effects on the results of implantation.: Fertil Steril1994;61:526-528
- 5) Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J: Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration; A review of 2670 consecutive procedures: J Assist Reprod Genet 1993 Jun;10(1):72-7

－アブストラクトフォーム集－

CQ26 すべての乳癌患者において採卵は安全か（勧められるか）？

PubMed 検索語：Follicle aspiration、Oocyte retrieval、Complication

岡山二人クリニック 林 伸旨

アブストラクト・フォーム 1 (各引用文献につき各 1 枚作成)

文献タイトル	Can Doppler ultrasound-guided oocyte retrieval improve IVF safety?
著者名	Risquez F, Confino E.
雑誌名、年；巻：ページ	Reprod Biomed Online. 2010 Oct;21(4):444-445.
目的	採卵における超音波カラードップラー検査の有用性
研究デザイン	データ統合型研究 Retrospective study
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	体外受精目的に経膈超音波カラードップラー検査をおこないながら採卵をおこなった症例
サンプルサイズ	898 例
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	膈壁出血、腹腔内出血
結果	採卵時に超音波カラードップラー検査を使用した 898 例のうち 56 例（6%）に腹腔内出血を認め、このうち 1 例は輸液や診断のための腹腔鏡で入院治療が必要であった。中等度な腹腔内出血があった 53 例中 24 症例（45%）は予知できなかったが、膈壁出血も認めた 53 例中 8 例（15%）は卵胞穿刺中の超音波カラードップラー検査で膈壁の血管を描出することで予知が可能であった。
結論	超音波カラードップラーガイドは容易に導入可能な技術であり、出血の合併症を減少させることにより IVF の安全性の向上に寄与すると考えられる。
コメント	本研究のみで有用性を判断することはできないが、膈壁や骨盤内血管を超音波カラードップラー装置で観察しながら採卵をおこなうことは安全性が高まるので推奨される。
アブストラクト・フォーム作成者	林 伸旨

アブストラクト・フォーム2 (各引用文献につき各1枚作成)

文献タイトル	A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization.
著者名	El-Shawarby S, Margara R, Trew G, Lavery S.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Fertil (Camb). 2004 Jun;7(2):127-33.
目的	体外受精目的に経膈超音波下に採卵した症例の合併症の検討
研究デザイン	分析疫学的研究 Systematic review
エビデンスレベル	IVa
対象患者 (疾患/病態)	体外受精目的での採卵症例
サンプルサイズ	
介入	経膈超音波下に採卵
主要評価項目 (エンドポイント)	採卵後の合併症
結果	採卵針によって、出血、臓器損傷、骨盤内感染が問題になる。このほか卵巣卵管捻転や子宮内膜症嚢胞の破裂、麻酔にともなう合併症も問題となる。実際の採卵は色々な多様性があるが、本書では過去の文献的考察でのシステマティック・レビューをおこなっている。
結論	本レビューでは文献上の合併症について、その発生頻度を最小限にするための推奨策を挙げ、特に骨盤感染に対する対処法について多くを記載している。
コメント	採卵後の合併症の頻度はあまり高くなく、それらの発症頻度を下げる方法についても論じているが、乳がん患者に採卵後に入院治療が必要な病変が発症した場合は、原疾患の治療に影響を及ぼす可能性があるため、頻度は低くても採卵前に患者に説明しておく必要がある。
アブストラクト・フォーム作成者	林 伸旨

アブストラクト・フォーム 3 (各引用文献につき各 1 枚作成)

文献タイトル	Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically-guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer.
著者名	Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril 1993;59:1313-1315
目的	採卵後に起こった急性腹症について、傷病、発症頻度、その治療を調査した
研究デザイン	データ統合型研究 Retrospective study
エビデンスレベル	III
対象患者 (疾患/病態)	体外受精目的の経膈超音波ガイド下での採卵症例
サンプルサイズ	3656 例、そのうち急性腹症を呈した 14 例
介入	
主要評価項目 (エンドポイント)	卵管卵巣膿瘍や骨盤内膿瘍、腹腔内出血、子宮内膜症嚢胞の破裂、治療方法 (輸血、開腹手術、腹腔鏡、膈壁切開、ドレイナージ)
結果	14 例 (0.38 %) に急性腹症の症状が認められた。このうち 9 例には卵管卵巣膿瘍や骨盤内膿瘍が認められ、3 例には開腹手術、6 例には膈壁切開とドレイナージがおこなわれた。重度な腹腔内出血があった 3 例については、1 例は輸血および開腹手術、2 例は腹腔鏡で対処した。子宮内膜症嚢胞の破裂によるものが 2 例あり卵巣部分切除とドレイナージをおこなった。
結論	重症な合併症の発症は希であるが、その発症に注意し、正しく診断し、適切な治療をおこなわなければならない。
コメント	希であっても、輸血、膈壁切開、腹腔鏡、開腹手術などを要した報告であり、このような病変が乳がん患者に発症した場合は、原疾患の治療に影響を及ぼす可能性があるため、患者に説明しておく必要がある。
アブストラクト・フォーム作成者	林 伸旨

アブストラクト・フォーム4 (各引用文献につき各1枚作成)

文献タイトル	Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval; adverse effects on the results of implantation.
著者名	Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril1994;61:526-528
目的	採卵後に起こった骨盤内感染症についての検討
研究デザイン	データ統合型研究 Retrospective study
エビデンスレベル	III
対象患者 (疾患/病態)	体外受精目的での経膈超音波下の採卵症例
サンプルサイズ	4771 症例 (1986 年－1992 年)、そのうち骨盤内感染症を発症した骨盤内感染症があった 28 例と他症例の比較。
介入	
主要評価項目 (エンドポイント)	妊娠率
結果	経膈超音波下に採卵を行った 4771 症例のうち採卵7日以内に骨盤内感染症の症状・所見を呈して入院加療を要した症例が 28 例 (0.58%) あり、このうち 9 症例 (0.24%) には膿瘍形成が認められた。他症例の妊娠率 23－31%に比較し、骨盤内感染症があったものは採卵数、受精率、移植率には問題なかったが妊娠成立例はなかった。
結論	骨盤内感染症を呈した場合は胚移植を延期すべきであろう
コメント	採卵後に骨盤内感染症で入院を要した症例の発生頻度は 0.58% という報告であるが、採卵後に入院治療が必要な病変が乳がん患者に発症した場合、原疾患の治療に影響を及ぼす可能性がある。なので患者に説明しておく必要がある。
アブストラクト・フォーム作成者	林 伸旨

アブストラクト・フォーム5（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration; A review of 2670 consecutive procedures
著者名	Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J
雑誌名、年；巻：ページ	J Assist Reprod Genet, 1993 Jun10(1),72-7
目的	採卵後に起こった出血性病変や感染性病変について、傷病、発症頻度、その治療や転帰を調査した
研究デザイン	データ統合型研究 prospective study
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	体外受精目的での経膈超音波下の採卵症例
サンプルサイズ	2670例（4年間）
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	膈壁出血、腹腔内出血、骨盤内血腫、術後感染症、骨盤内膿瘍
結果	膈壁出血が229（8.6％）にみられ、そのうち100ml以上の出血があったものが22（0.8％）あった。腹腔内出血が2例あり、そのうち1例は開腹手術を必要とした。骨盤内血腫1例があったが治療は必要としなかった。術後感染症は18（0.6％）にみられ、9例は骨盤内膿瘍を形成し細菌培養が陽性であった。これらの症例は採卵針による感染と考えられた。
結論	膈壁出血は発症頻度が高いが重症度は低い。腹腔内出血の発症確率は低いが開腹手術が必要な症例もあった。感染症の発症頻度は低く、腹腔内病変既往症例においても問題はなかったため、抗生剤の予防的投与は必ずしも必要ではない。
コメント	腹腔内出血や骨盤内血腫や骨盤内膿瘍の発症頻度は低いと結論づけているが、乳がん患者に採卵後に入院治療が必要な病変が発症した場合は、原疾患の治療に影響を及ぼす可能性があるため、頻度は低くても採卵前に患者に説明しておく必要がある。
アブストラクト・フォーム作成者	林 伸旨

CQ 27「乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、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？」

【推奨グレード】 C1

乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、再発スクリーニング目的の検査を行うことを考慮してもよい。

【背景・目的】

乳癌患者が通常行われるフォローアップ検査で再発兆候を認めない状態で妊娠を希望した場合、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について検討した。

【解説】

American Society of Clinical Oncology (ASCO) の診療ガイドライン (3) では、乳癌術後に通常行われるフォローアップ検査として、問診や身体所見、マンモグラフィが推奨されている。この通常フォローアップ以外の検査で、無症状の術後患者に病変の見つかる可能性がゼロに近ければ、追加検査は不要ということになる。果たしてその可能性はどの程度だろうか？

1つの前向き研究では、通常フォローアップ群と、通常フォローアップに胸部レントゲン、骨シンチ、肝臓エコー、血液検査を加えた慎重なフォローアップ群に無作為割り付けされ、全生存率や無再発生存率などが比較された。その中で、再発病巣のうち無症状で見つかった

たものの割合は、慎重なフォローアップ群、通常フォローアップ群でそれぞれ 31%、21%であった。すなわち無症状で見つかった再発病変は集中フォローアップ群が通常フォローアップ群に比べて約 1.5 倍であった (4)。

また、ASCO の腫瘍マーカーに関するガイドラインでも、CA 15-3 や CA 27.29 を測定することによって、症状の出る 5~6 か月前に再発が発見されると述べられている (5)。

したがって、通常フォロー以外の検査で病変の見つかる可能性は少なからず存在すると思われる。

前述の画像検査や腫瘍マーカーで新たに見つかる病変は、そのほとんどが遠隔再発病変である。遠隔再発が分かった場合、それがたとえ無症状な時期であっても、有症状の患者と同様、長期生存はほとんど望めない (6)。10 年生存率は 10%程度と考えられる (7)。これらのことを本人および家族が理解した上で、自然妊娠や生殖補助医療を開始するかどうかを決めるべきである。

一方、通常フォローアップ検査以外で温存乳房・対側乳房に病変が発見される可能性はどの程度だろうか？乳房温存手術後のフォローアップマンモグラフィの感度は 50 歳以上 60 歳未満の患者に比べて 50 歳未満のほうが有意に低い (それぞれ 64%、51%) (8)。またフォローアップマンモグラフィ以外で見つかる乳癌 (interval cancer) も多く、1000 回のフォローアップマンモグラフィを施行した間に発見された interval cancer の数は 50 歳以上 60 歳未満で 3.7 人に対して 50 歳未満で 7.5 人であった (8)。また、触診やマンモグラフィで発見されずに超音波検査のみで発見された温存乳房・対側乳房の癌が約 4 分の 1 存在するとの報告もある (9)。

温存乳房・対側乳房の癌が新たに発見された場合、遠隔転移など他の病変がなければ、治癒を目指した治療を行うことを前提に、自然妊娠や生殖補助医療のタイミングを考慮する。この場合に、局所再発病変の根治切除後ホルモン療法（10）、化学療法（11）による無再発生存率の改善が無作為比較試験で報告されていることを念頭に治療計画を立てる。具体的な治療方針は大項目「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」に準拠する。

The European Society of Gynecological Cancer のコンセンサス・ミーティングで、妊娠している乳癌患者の初期治療前に遠隔転移などのステージングをおこなうべきか、という問いに対して、「ステージングの結果によって、その後の治療が変更される可能性があるならば、ステージングすべきである。」としている（1）。

また、がん患者の妊孕性温存についての総説では、「妊孕性温存を用いて妊娠を試みる前に無再発であることを確認すべきである。」としられている（2）。

以上より、乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、スクリーニング目的の検査を行うことを考慮してもよい。なお、本項の内容は妊娠を希望していない患者に通常フォローアップ検査以外の検査をすすめるものではない。また、妊娠前の検査で再発を認めていない場合でも、生殖医療受診中や妊娠後に再発を来す可能性は否定できない。上記の情報をもとに、再発スクリーニング目的の検査を行うか医療者と患者およびその家族の間で話し合っ決めていくべきである。

[検索式・参考にした二次資料]

PubMed で、breast neoplasms, follow-up, asymptomatic を用いて検索した。関連論文は
ハンドサーチを行い作成した。また、ガイドライン (ASCO) を参考にした。

検索式

("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All
Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields]) AND follow-up[All Fields] AND
asymptomatic[All Fields]

[参考文献]

1. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 (18) : 3158-68.
2. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (9) : 902-11.
3. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (7) : 961-5.
4. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1994 ; 271 (20) : 1587-92.
5. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al; American

Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (33) : 5287-312.

6. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, Busch C, Demps L, Reintgen DS, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 ; 5 (6) 522-8.
7. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, Smith ML, Wagner LI, Fetting JH, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013 ; 119 (6) : 1140-8.
8. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, Sickles EA, Kerlikowske K, Buist DS, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011 ; 305 (8) : 790-9.
9. Kim SJ, Moon WK, Cho N, Chang JM. The detection of recurrent breast cancer in patients with a history of breast cancer surgery: comparison of clinical breast examination, mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2011 ; 52 (1) : 15-20.
10. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thürlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82)