

- 10) Hatem A.Azim jr, Fedro A.Peccatori, Nicholas Pavlidis. Treatment of the pregnant mother with cancer . *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):101-109 (レベル5)
- 11) O.Mir, P.Berveller, F.Goffinet, J.M.Treluyer, R. Serreau, F.Goldwasser, R.ROuzlar. Taxanes for breast cancer during pregnancy : a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21(2):425-426 (レベル5)
- 12) E.Cardonik, A.Bhat, D.Gllmandyar, R.Somer. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy : case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23(12):3016-3023 (レベル4 a)
- 13)Karin M.E, Pater H.Johnson, Nancy Gordon, Henry Kuerer, Lavinia Middleton, Mildred Ramirez, et al. Treatment of Pregnant Breast Cancer Patient and Outcomes of children Exposed to chemotherapy In Utero. *Cancer* 2006; 107(6):1219-1226 (レベル5)
- 14) Alistair E.Ring, Ian E.Smith, Alison Jones, Catherine, Shannon, Eleni Galani, Paul A.Ellis. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy:an 18-year experience from five London teaching hospital. *JCO* 2005;23(18):4192-4197 (レベル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	再発乳癌合併妊娠の1例
著者名	大坪保雄
雑誌名、年；巻：ページ	日本産科婦人科学会東京地方部会会誌 1992；41（2）：182-185
目的	
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	再発乳癌合併妊娠
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	
コメント	医中誌で検索した結果この報告のみであったため組み入れた
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Management of Breast Cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol
著者名	David L.Berry
雑誌名、年；巻：ページ	Jornal of Clinical Oncology,1999;17(3): 855-861
目的	標準治療の確立
研究デザイン	後ろ向き観察研究
エビデンスレベル	IVa
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者（うち再発乳癌が2例）及び胎児
サンプルサイズ	24（2）
介入	手術、化学療法（FAC）
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	再発乳癌含め化学療法遂行。胎児出生児に問題なし
結論	再発乳癌を含め妊娠中の標準治療は遂行可能。
コメント	Retrospective study である。症例数は少ない
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes
著者名	Cardonick E
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer J 2010;16(1):76-82
目的	妊娠期乳癌の周産期及び出生児の安全性の検討
研究デザイン	後ろ向き観察研究
エビデンスレベル	VI a
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者（うち再発乳癌が8例）
サンプルサイズ	130（8）
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	化学療法を受けた症例 104 例の出生児の奇形頻度は一般の頻度と変わりなし
結論	非妊娠乳癌患者と予後も変わりなし。
コメント	単施設の後ろ向き観察研究であるがサンプルサイズは大きい
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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 patient
著者名	Hatem A.Azim Jr, et al
雑誌名、年；巻：ページ	EUROPIAN JORNAL OF CANCER 2011;47:74-83
目的	乳癌患者の妊娠の影響
研究デザイン	分析疫学的研究
エビデンスレベル	IV a
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者
サンプルサイズ	14 studies
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	妊娠は乳癌患者の死亡リスクを減らす
結論	乳癌治療後の妊娠は死亡リスクを軽減する
コメント	古い study が組み込まれている
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting
著者名	Amant Frederic, et al
雑誌名、年；巻：ページ	EUROPIAN JORNAL OF CANCER 2010;46:3458-3168
目的	妊娠期の乳癌の診断、治療の guidance
研究デザイン	
エビデンスレベル	レビュー（III）
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者
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	
コメント	Recommendation である
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Anhydramios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy.
著者名	Arnim A Bader, et al
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet Oncology 2007;8:79-81
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期進行乳癌
サンプルサイズ	
介入	トラスツズマブ+パクリタキセル
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	羊水減少症をきたすも分娩、出生児に異常なし
結論	同上
コメント	症例報告であるが貴重な例であり組み入れた
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: A case report and review of the literature.
著者名	Samer El-Safadi, et al
雑誌名、年；巻：ページ	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Reserch 2012;38(3):589-592
目的	
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期進行乳癌
サンプルサイズ	
介入	トラスツズマブ+ビノレルビン
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	羊水減少症あるも分娩、出生児に異常なし
結論	同上
コメント	症例報告であるが貴重な例であり組み入れた
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	進行乳癌にてトラスツズマブとパクリタキセルを妊娠中に使用し羊水過少をきたしたが生児を得た1例
著者名	秋谷 文
雑誌名、年；巻：ページ	東京産婦人会誌 第60巻3号 502-506
目的	
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期進行乳癌患者
サンプルサイズ	
介入	トラスツズマブ+パクリタキセル
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	羊水過少をきたすも分娩、出生児に異常なし
結論	同上
コメント	症例報告であるが本邦で貴重な1例である
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Treatment of the pregnant mother with cancer .
著者名	Azim HA Jr, et al
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer Treatment Rev 2010;36(2):101-109
目的	妊娠期乳癌に対するトラスツズマブ+パクリタキセルの報告
研究デザイン	症例報告及びレビュー
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者
サンプルサイズ	10例
介入	トラスツズマブ
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	羊水過少例が多い、出生児死亡あり
結論	同上
コメント	妊娠期のトラスツズマブ治療例の安全性の検証であり症例数が少ないが組み入れた
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Taxanes for breast cancer during pregnancy : a systematic review.
著者名	O.Mir, et al
雑誌名、年；巻：ページ	Annals of Oncology 2010;21(2):425-426
目的	妊娠期乳癌患者に対するタキサンの安全性の検証
研究デザイン	レビュー
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌患者でタキサン使用例
サンプルサイズ	40例 42児
介入	タキサン
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	胎児に子宮内発育遅延、出生児に貧血あり
結論	同上
コメント	出生児の経過観察期間が短いが現状では貴重なデータである
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy : case series and review of the literature.
著者名	E.Cardonik, et al
雑誌名、年；巻：ページ	Annals of Oncology 2012;23(12):3016-3023
目的	妊娠期乳癌または卵巣癌に対するタキサンの母体、胎児に対する影響
研究デザイン	後ろ向き観察研究
エビデンスレベル	IVa
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌または卵巣癌患者及び胎児
サンプルサイズ	129例
介入	タキサン
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	妊娠経過・分娩、出生児に問題なし
結論	同上
コメント	後ろ向き研究であるがサンプルサイズは比較的大きい
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Treatment of Pregnant Breast Cancer Patient and Outcomes of children Exposed to chemotherapy In Utero.
著者名	Karin M. E, et al
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer 2006； 107(6):1219-1226
目的	胎内で化学療法に曝露した出生児の予後の解明
研究デザイン	後ろ向き観察研究(インタビュー)
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌で FAC 療法を受けた患者の出生児
サンプルサイズ	57 例
介入	FAC 療法
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	全例出生。染色体異常、小奇形、学習障害あるも頻度は変わりなし
結論	同上。長期の観察が必要
コメント	後ろ向き研究であるが、貴重なデータである。
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	Chemotherapy for breast cancer during pregnancy:an 18-year experience from five London teaching hospital
著者名	Ring AE、 et al
雑誌名、年；巻：ページ	Jornal of Clinical Oncology 2005; 23(18): 4192-4197
目的	妊娠期乳癌の化学療法後の妊娠期、分娩、出生児への影響
研究デザイン	後ろ向き観察研究
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	妊娠期乳癌化学療法を受けた患者及び出生児
サンプルサイズ	28例
介入	Anthracycline または CMF
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	流産あり
結論	同上。ほか母体、出生児に大きな異常なし
コメント	治療別にみるとサンプルサイズが小さいが、出生時の Outcome 究明の先駆けとなっている
アブストラクト・フォーム作成者	山口美樹

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	
著者名	
雑誌名、年；巻：ページ	
目的	
研究デザイン	
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	
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	

検索式・参考にした2次資料

Pub Med にてBreast cancer , Pregnancy , maternal, fetal, abortion , recurrence breast cancer のキーワードにて検索した。また医中誌にて乳癌、再発乳癌、妊娠のキーワードにて検索した。

- 1) 大坪保雄, 窪谷 潔、三田俊二、高田秀一、木島一洋、高橋英彦、ほか 再発乳癌合併妊娠の1例 日本産科婦人科学会東京地方会誌 1992;41 (2) ; 182-185 (レベル5)
- 2) David L. Barry , Richard L. Thriault, Frankie A. Holmes, Valerie M Parisi, Daniel J. Booser, S. Eva Singletry, et al. Management of Breast cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol. JCO 1999;17(3):855-861 (レベル4a)
- 3) Cardonik E, Dougherty R, Gilmandyar D, Dzhamlaa G, Sadia G, Aniq U . Breast cancer during pregnancy:maternal and fetal outcomes. Cancer J 2010; 16(1):76-82 (レベル4a)
- 4) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス <http://ganjoho.jp/pro/statistics/gdball.html?1%2%1>
- 5) Hatem A. Azim Jr. Luigi Santoro, Nicholas Pavlidis , Shari Gelber, Niels Kroman, Hamdy Azim, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies .EJC2011;47:74-83 (レベル4a)
- 6) Amant Fredrec, Deckers Sarah, Van Calsteren Kristel, Loibl Sibylle, Halaska Michael, Brepoels Lieselot, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. EJC 2010;46:3158-3168 (レビュー)
- 7) Arnim A Bader, Dietmar Schembach, Karl F Tamussino, Gunda

Pristauz, Edgar Petru . Anhydramios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81 (レベル5)

8) Saner EL-Safadi, Oliver Wuestern, Karsetn Muenstedt . Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: A case report and review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2012; 38 (3) : 589-592 (レベル5)

9) 秋谷 文、北野理恵、堀井真理子、真島 実、彦坂慈子、堀内陽子、ほか. 進行乳癌にてトラスツズマブとパクリタキセルを妊娠中に使用し羊水過少をきたしたが生児を得た1例。東京産婦会誌:60(3) 502-506 (レベル5)

10) Hatem A. Azim jr, Fedro A. Peccatori, Nicholas Pavlidis. Treatment of the pregnant mother with cancer . *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):101-109 (レベル5)

11) O. Mir, P. Berveller, F. Goffinet, J.M. Treluyer, R. Serreau, F. Goldwasser, R. Rouzlar. Taxanes for breast cancer during pregnancy : a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21(2):425-426 (レベル5)

12) E. Cardonik, A. Bhat, D. Gllmandyar, R. Somer. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy : case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23(12):3016-3023 (レベル4 a)

13) Karin M. E, Pater H. Johnson, Nancy Gordon, Henry Kuerer, Lavinia Middleton, Mildred Ramirez, et al. Treatment of Pregnant Breast Cancer Patient and Outcomes of children Exposed to chemotherapy In Utero. *Cancer* 2006; 107(6):1219-1226 (レベル5)

14) Alistair E. Ring, Ian E. Smith, Alison Jones, Catherine, Shannon, Eleni Galani, Paul A. Ellis. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy:an 18-year experience from five London teaching hospital. JCO 2005;23(18):4192-4197 (レベル5)

CQ30 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？

【推奨グレード】 C1

【背景・目的】

術後薬物療法を妊娠・出産後に実施するか否かを比較した臨床試験は化学療法、内分泌療法、分子標的療法いずれも現在のところ存在せず、今後も発表される可能性は低い。それぞれの治療は行うタイミングや期間が異なり、化学療法や分子標的療法の場合、治療終了後に妊娠・出産が望ましい。しかし内分泌療法は長期間に及ぶことから治療中に休薬の上、妊娠・出産を経験する症例も散見される。

この CQ では術後薬物療法の遅れや休薬期間が予後に影響するか、または短期間で治療を終えた場合は予後に影響するかなどの報告から、薬物治療の実施・再開について検討する。

【解説】

① 術後内分泌療法

術後内分泌療法は通常 5 年から 10 年の期間を要する。したがって治療終了まで妊娠を待機すると、挙児希望患者の妊孕性はかなり低下し、また妊娠しても年齢によっては高齢出産となり、出産におけるリスクが増加する。挙児希望のある乳癌患者において、術後内分泌療法における問題は重要である。

妊娠・出産による内分泌療法の開始の遅れが許容されるか否かについての報告はないが、術後放射線療法と内分泌療法、または術後化学療法と内分泌療法の同時と逐次投与に関する試験では、いずれも逐次投与における再発率、生存率の低下は認められていない¹⁾⁴⁾。これらの結果により妊娠・出産による術後内分泌療法の遅れが許容されるという結論に至るものではないが、実臨床的に妊娠中に内分泌療法は行うべきではなく、また妊娠・出産後に治療を開始することにより予後を改善する効果は十分あると考えられる。

妊娠・出産によりタモキシフェンを 5 年以内で中断した後の再開についての検討では、まずタモキシフェン治療期間と予後に関する報告を示す。EBCTCG メタアナリシスではタモキシフェン 5 年と 1-2 年の予後を比較すると、5 年投与により再発 15%、死亡 8% のリスク低下を認めている⁵⁾。また ATLAS 試験では ER 陽性乳癌において術後タモキシフェン 10 年と 5 年と比較すると再発、死亡ともにリスク低下を認めた⁶⁾。Azim らによる ER 陽性乳癌診断後の妊娠が予後を悪化させないことを検証した報告では、術後内分泌療法を施行した患者の治療期間の中央値は 60 か月であった⁷⁾。以上より、妊娠・出産を経験した場合においても術後のタモキシフェンは 5 年から 10 年が推奨される。

さらに、閉経後乳癌の臨床試験であるが MA-17 試験では、タモキシフェン 5 年終了後に

レトロゾール5年間投与することによりDFSが改善した⁸⁾。MA-17試験の中間解析の後、プラセボ群が患者希望によりレトロゾールを開始したところ、レトロゾールが投与されなかった群と比較し、予後が良好であった(DFS; adjusted hazard ratio [HR], 0.37; 95% CI, 0.23 to 0.61; P < .0001)。この試験におけるタモキシフェン終了からレトロゾール開始までの期間の中央値は2.8年であり、この結果は内分泌療法が休薬後も治療効果があるという特徴を示唆している。

以上の結果より、妊娠により短期間で術後内分泌療法を終えることで再発リスクが上がる可能性が示唆され、妊娠・出産後の内分泌療法は再開することが勧められる。

② 術後分子標的療法（トラスツズマブ）

HER2陽性乳癌に対しては化学療法＋トラスツズマブが勧められている。また、トラスツズマブ投与のタイミングはN9831試験においてタキサンと同時に開始した群がタキサン終了後に開始する群と比較しDFSが良好であったことから、早期に開始することが推奨される⁹⁾。したがって術後化学療法中または終了後に妊娠し、トラスツズマブが実施されなくなることは避けるべきである。しかし、やむを得ず妊娠・出産でトラスツズマブ非実施または中止となった場合、出産後に実施すべきかについてのデータはないものの、HERAの4年間追跡結果で観察群のうち、クロスオーバーによりトラスツズマブを投与した群では投与しなかった群と比較し有意に再発リスク減少した¹⁰⁾。妊娠・出産後にトラスツズマブを実施することで予後を改善する効果を期待できる可能性はある。

トラスツズマブを妊娠・出産のため途中で中止する影響について、短期間の試験は9週間のFinHer試験¹¹⁾と6か月のPHARE試験¹²⁾がある。FinHer試験ではトラスツズマブ9週間投与は非投与に対して有用性を示せず、PHARE試験ではトラスツズマブ6か月投与は12か月投与に対して非劣性を示せなかった。以上から短期間での中止は乳癌の再発リスクを高めるため、出産後に再開し、標準治療である1年間を完遂することが勧められる。

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

【参考文献】

- 1) Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial.

Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, Pritchard KI, Lichter AS, Schneider DJ, Abeloff MD, Henderson IC, Muss HB, Green SJ, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK; Breast Cancer Intergroup of North America.

Lancet. 2009 Dec 19;374(9707):2055-63.