

CQ1. 乳癌患者の薬物療法を開始する前に患者の将来の挙児希望の有無について理解しておくことは勧められるか。

Expert Opinion; A

患者の将来の挙児希望の有無について治療開始前から理解しておくことは必要であり、強く勧められる。

背景・目的

出産年齢の高齢化に伴い出産経験前に乳癌を罹患し、治療を終えた後の出産を願う患者も少なくないが、化学療法・内分泌療法いずれの場合も治療後の卵巣機能低下が予測されることが分かっている^{1,2,3,4)}。将来の挙児希望を持つ患者にとって、妊孕性を温存する場合も、出産を諦め積極的な治療を選択する場合にも、各々の再発リスクや治療後の妊孕性について理解し、納得のいく意思決定が行えるよう支援してゆくことは、QOLやサバイバーシップを考えるうえで重要であると考えられる^{5,6,7)}。ここでは薬物治療開始前に患者の将来の挙児希望を理解することの重要性を考える。

解説

乳がん領域では再発リスク低減目的の薬物療法と治療の個別化が標準化され、幅広く薬物療法が行われてきた。化学療法施行時、多くの患者で2-3か月後に治療関連性無月経が認められ、内分泌療法施行時はタモキシフェンの催奇性から長期間の避妊が必要になることが分かっている^{3,4)}。いずれも治療前に終了後の自然妊娠の可能性を予測することは困難であるが、生殖医療では卵巣機能は年齢に必ずしも相関しないと考えられており、将来の挙児希望のある患者にとって癌薬物療法は年齢に関わらずライフプランの変更を余儀なくされる可能性を含んでいる。

がんを患っても充実した社会生活を送ることを支援する、サバイバーシップの考えが普及し、欧米では生殖可能な年齢で薬物療法を施行される全ての癌患者にとって検討されるべきという認識のもとに、男女の生殖機能温存についての指針が出されている^{5,6,8,9)}。一方で国内では日本乳癌学会認定乳腺専門医へのアンケート調査により乳癌治療医の知識と妊孕性温存への積極的姿勢が情報提供行動と関連することが示唆されており、治療医により患者に与えられる情報や選択肢に差があることが推察されている¹⁰⁾。

挙児希望のある患者の意思決定を支援するためには、以下の点について検討することが重要であると考えられる。

- ① 乳癌の臨床病期や病理学的因子による再発リスク
- ② 薬物療法の選択肢とメリット、スケジュールについて
- ③ 乳癌薬物療法開始前の卵巣機能の評価と治療終了後の予測される妊孕性について
- ④ 患者の社会背景(パートナーの有無・家庭環境・経済的な問題)

海外のガイドラインでは、カウンセラーにより妊孕性温存についてカウンセリングを実施し、閉経前の患者は生殖医療専門医へコンサルトするよう明記されているが、本邦では支援システムや教育体制が未整備であることから、このようなカウンセリングが実施できる施設はまだ少数であり、全てを癌治療医が行うことは困難である。

これらのことから、短期的には癌治療医と生殖医療専門医・産婦人科医の相互理解と協力体制、また乳癌認定看護師など施設内のチーム医療による支援体制の整備が急務であり、長期的には妊孕性温存のカウンセリングや生殖医療専門医・産婦人科医による情報提供・生殖補助医療が施設を選ばず広くのがん患者に提供されるために、施設内や地域内で補完しあえるような人材の育成とネットワークの構築をしてゆくべきであろう。

以上より、乳癌患者の薬物療法を開始する前に患者の将来の挙児希望の有無について理解することは、挙児希望のある患者の自己決定を支援するために必要不可欠であり強く勧められると共に、これらを踏まえた妊孕性温存支援ネットワークの構築が必要と考える。

検索式・参考にした二次資料 Pubmedにて‘fertility preservation’, ‘recommendation’,のキーワードを用いて検索した。またがん情報サービスホームページよりがん登録を二次資料として参考にした。

- 1) 独立法人国立癌研究センター癌対策情報センター、情癌情報サービス”報
- 2) J. M. Letourneau, J. F. Smith, B. Erin E. Ebbel and e. al, "Racial, Socioeconomic, and Demographic Disparities in Access to Fertility Preservation in Young Women Diagnosed With Cancer," *Cancer*, 118, 18: 4579-4588, 2012.
- 3) Bines J, Oleske DM and Cobleigh MA, "Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer," *J Clin Oncol*, 14, 5: 1719-1729, 1996.
- 4) Pagani O, O'Neill A and Castiglione M, "Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement." *Eur J Cancer*, 34, 5: 632-640, 1998.
- 5) Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck et.al, "Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update" *J Clin Oncol*, 31,19:2500-2510, 2013
- 6) F.A.Peccatori, H.A.Azm Jr., R.Orecchia et.al, "Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" *Ann Oncol*, online first: June 27, 2013
- 7) Michelle Peate, Bettina Meiser, Michael Friedlander, et.al , "It's Now or Never: Fertility-Related Knowledge, Decision-Making Preferences, and Treatment Intentions in Young Women With Breast Cancer—An Australian Fertility Decision Aid Collaborative Group Study" *J Clin Oncol*, 2011; 29 (13): 1670-1677
- 8) ISFP Practice Committee, "Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer," *J Assist Reprod Genet*. 29, 6: 465-468, 2012.
- 9) Jennifer K., Litton MD , "Breast Cancer and Fertility" *Curr Treat Options Oncol*, 13, 2: 137-145, 2012.
- 10) Chikako Shimizu, Hiroko Bando, Tomoyasu Kato, et al, "Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists", *Breast cancer*, January 2012

CQ2. 乳癌患者に将来の挙児希望がある場合、がん治療専門医と生殖医療専門医とのコミュニケーションは勧められるか？（実態、タイミング、共有すべき情報の内容）

推奨グレード A (Committee Consensus)

生殖可能年齢にある乳癌患者に将来の患者挙児希望があり、その後推奨される治療が妊孕性に影響を及ぼすことが予測される場合、がん治療専門医と生殖医療専門医とのコミュニケーションは勧められる。

（背景・目的）

生殖補助医療の進歩に伴い、妊孕性に影響を及ぼす治療が推奨される乳癌患者がそれを活用することができるようになってきた。そこで、がん治療を行うがん専門医と生殖補助医療を行う生殖医療専門医のコミュニケーションの必要性を考察し、現状・タイミング・共有すべき内容について検討した。

（解説）

治療を担当するがん治療専門医は患者に配偶子凍結保存等の生殖機能温存の希望がある場合、それを実施する生殖医療専門医に対して、必要かつ十分な情報を提供すべきであることは、2004年日本癌治療学会の倫理委員会よりすでに提言が出されているⁱ。生殖機能の温存は倫理的・法的・社会的基盤を配慮したうえで希望する患者に対して実施されるべきであり、それを治療および機能温存の両面から円滑に行うためにはがん専門医と生殖医療専門医のコミュニケーションは不可欠であることに議論の余地はない。

そこで、がん治療専門医もしくは乳がんを治療する専門チームとして重要となってくるのは「患者が自身の乳癌治療や予後を理解したうえで挙児希望があるか？」を明確にすることである。そしてそのためには、薬物療法施行前にその薬物療法の治療効果とともに「生殖機能に及ぼす影響」を十分に理解し、同時に「治療後の自然妊娠の可能性と治療前に可能な生殖機能温存の具体的な方法」を知ることが重要であり、そのためにはがん治療医と生殖医療専門医の両者からの説明が必要となる。欧米からの報告では、薬物療法による早期閉経を含めた生殖機能への影響や生殖機能温存に関しては十分な説明がなされているとは言えず、診断時の患者の年齢や子供の有無、学歴、薬物療法の種類、病期などによって説明がなされるか否かに差がある^{iiiiivvii}。こういった現状は日本でも同様であるが、がん治療医側の問題として相談できる生殖医療専門家を知らないことや診療における時間的制限があげられており日本におけるがん治療専門医と生殖医療専門医の情報のネットワークや連携システムの確立が課題である^{viii}。

具体的に患者に対して挙児希望の有無、特に「生殖機能温存における意志決定」を行うことを目的としたカウンセリングを開始する場合、そのタイミングは薬物療法開始前でなくてはならないことは間違いないが、それは通常乳癌の診断から手術の時期であり、患者は

乳癌という診断の受け入れや術式選択においても選択を迫られ、生殖機能温存に関してのみを考えることができない状況にある。この限られた時間の中で納得のいく意志決定を行うためには、必要に応じて診断時より複数回、患者本人だけでなくパートナーや家族を同席させて説明を行うことが必要となる。また実際に生殖機能温存を行うには場合によっては4週程度の期間が必要であり、その間薬物治療開始が遅れることを考えるとなるべく早く、がん治療専門医だけでなく生殖医療専門医から生殖機能温存の詳細の説明を受けておく必要がある。そこで重要となるのが、早くからの両者のコミュニケーションでありがん治療専門医からはその後の乳癌治療の流れ（特に使用する薬物の種類や投与期間）と予後について、また生殖医療専門医からは患者の生殖機能の現状と治療による影響の予測またはその患者にあった生殖機能温存の方法などを過不足なく伝えることである。

治療開始時より早期閉経や生殖機能に関する治療の影響に関してカウンセリングをうけ納得のいく意志決定を行うことは、生殖機能温存を実際に行う患者だけでなく、カウンセリングを受けたすべての妊娠可能期乳癌患者の治療後のQOLを上昇させたという報告もある^{ix}。さらに後悔のない選択を行うためにはがん専門医だけでなく生殖医療専門医の両者に説明をうけることが重要である^x。患者は治療開始時期には生殖機能の問題について十分な知識を持っていないが、適切なタイミングで情報を与えることで、生殖機能温存における選択を後悔なく行うことができる^{xi}だけにとどまらず、その後の悩みや閉経による症状を有意に改善する報告^{xii}も認められる。

以上より、生殖可能年齢にある乳癌患者に対してその後推奨される治療が妊孕性に影響を及ぼすことが予測される場合、診断時より治療の流れとそれに伴う生殖機能への影響に関する説明を開始し、治療前特に薬物療法前に患者の挙児希望を確認し、がん治療専門医と生殖医療専門医がコミュニケーションを行うことは乳癌治療と妊孕性の温存を円滑に行うだけでなく、患者が治療と妊孕性両者において納得のいく選択を行うために推奨される。

(検索式・参考にした2次資料)

Breast Cancer, Fertility, counseling

(参考文献)

ⁱ <http://www.jSCO.or.jp/jpn/> 日本癌治療学会ホームページ

ⁱⁱ Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, Katz A, Melisko M, Rugo H, Rosen M. Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2012 Sep;6(3):324-32.

ⁱⁱⁱ Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient Satisfaction with Physician Discussions of Treatment Impact on Fertility, Menopause and Sexual Health among Pre-menopausal Women with Cancer. *J Cancer.* 2012;3:217-25

-
- iv Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, Rosen MP. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4579-88.
- v Karaöz B, Aksu H, Küçük M. A qualitative study of the information needs of premenopausal women with breast cancer in terms of contraception, sexuality, early menopause, and fertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 May;109(2):118-20.
- vi Rippey EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast*. 2009 Dec;18(6):345-50.
- vii Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):766-73.
- viii Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer*. 2012 Jan 24. [Epub ahead of print]
- ix Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1710-7.
- x Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient Satisfaction with Physician Discussions of Treatment Impact on Fertility, Menopause and Sexual Health among Pre-menopausal Women with Cancer. *J Cancer*. 2012;3:217-25
- xi Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, Sangster J, Hadzi-Pavlovic D, Hickey M. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1670-7.
- xii Schover LR, Jenkins R, Sui D, Adams JH, Marion MS, Jackson KE. Randomized trial of peer counseling on reproductive health in African American breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1620-6.

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。

日本における ART 施設

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。

がん診療施設と ART 施設との連携

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、近年タモキシフェンの術後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は報告している。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

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 年以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)

CQ 5：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)、多くは治療終了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、通常のコス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コスでは、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コス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、コスを行わなかったコントロールとレトロゾールを用いたコスで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コス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テロ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.

CQ6 乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？(腫瘍側因子)

推奨グレード C1

乳癌治療後の妊娠・出産は患者の予後を悪化させないため、治療後の妊娠は許容される。将来の妊娠を希望する乳癌患者には、乳癌に対する治療計画とともに妊娠・出産についての計画についても十分相談することが推奨される

(本文)

<背景・目的>

乳癌の治療は画一的ではなく、臨床病期、サブタイプから再発リスク、治療効果（薬剤感受性）を勘案して、計画・実施される。妊娠を希望する乳癌患者が、過剰な治療によって妊娠を諦めたり、逆に妊娠を優先させるあまり乳癌治療が疎かになることがないよう、患者指導が行えることを目的とした。

<解説>

現在、乳癌の治療方針は大まかに臨床病期（Stage）とサブタイプ（Subtype）によって決定される[1]。乳癌は、非浸潤癌から浸潤癌、転移癌と進行し、その Stage に応じて局所治療（手術、放射線治療）、全身薬物療法（化学療法、内分泌療法、分子標的療法）が選択される。Stage は、国際規約である TNM 分類を用いて表記する[2]。

DCIS（Ductal Carcinoma In Situ: 非浸潤性乳管癌）などの非浸潤癌では原則的に局所治療のみで治癒可能であり、術後の薬物療法による全生存率の改善効果はなく、術後内分泌療法もオプションである[3]。したがって、局所治療終了後のすみやかな妊娠・出産が可能である。

浸潤癌の場合には再発リスクに応じて全身薬物療法を併用する。Subtypeは多遺伝子発現解析の結果から提唱された[4]もので、現在、臨床的には、従来から薬剤感受性マーカーとして用いられて来たエストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）、HER2、さらに増殖活性のマーカーであるKi-67に対する免疫組織染色の結果をもとに、‘Luminal A like’、‘Luminal B-like (HER2 negative)’、‘Luminal B-like (HER2 positive)’、‘HER2 positive (non-luminal)’、‘Triple negative (ductal)’ に分類される[1]。これらのSubtype分類を行い、治療方針、特に薬物療法の選択に応用している[1]。

症例数の割合としては、ER(+)/HER2(-)のいわゆる‘Luminal type’が約7割と多数を占めている。これらに対する術後補助薬物療法としては、内分泌療法が第1選択となるが、化学療法の追加により予後改善効果を示す症例もあり、どのような症例に化学療法を追加すべきか、議論が多いところである。最近、Oncotype DXなどの多遺伝子解析キットが開発され、その有用性が検討されている[5]。

乳癌治療後の妊娠が患者の予後にどのような影響を与えるかに関しては、複数の後ろ向き症例対照研究、集団ベース研究の報告がある。Azimら[6]は、それらのうち、質的に評価可能な14の研究を抽出し、meta-analysisを行った。乳癌治療後に妊娠した1244例と、妊娠をしなかった18,145例を比較したところ、妊娠群で予後が改善していた [Pooled RR: 0.59 (90% confidence interval (CI): 0.50–0.70)。いわゆる、“healthy mother effect (再発がない、健康であると自覚している女性が妊娠・出産し、疾患の影響を受けている女性は妊娠しない)”と呼ばれるセレクション・バイアスが存在することを考慮し、そのようなsubgroupで検討した結果では、妊娠群と非妊娠群との間で全生存期間に有意差を認めなかった [PRR: 0.85; 95% CI: 0.53–1.35]。また、出産まで至らなかった妊娠（中絶を含む）と出産まで至ったもの間で予後に差はなく、乳癌予後の悪化を理由に中絶を勧める根拠はない。

乳癌と診断されてから妊娠に至までの期間、また妊娠可能とされる時期に関しては、明らかな根拠はない。Valachisら[7]のsystematic reviewの研究では、乳癌の診断から少なくとも10ヶ月以上空けることで予後は悪化しないと報告している。

さらに、ホルモン依存性の乳癌で妊娠によるホルモン環境の変化が予後に影響を及ぼすか懸念される場所であるが、エストロゲンレセプター (ER) の状況別に妊娠例と matchさせた非妊娠例を比較検討した報告がある[8]。ER陽性例 (686例)、ER陰性例 (521例)のそれぞれにおいて、妊娠の有無によって予後 (全生存率) の悪化は認められなかった (HR=0.91、0.75)。

ホルモン受容体陽性乳癌患者で、内分泌療法 (タモキシフェン内服) 中の妊娠は胎児に対する催奇性リスクがあり禁忌である。タモキシフェンの代謝産物が体内から消失するには、内服終了後約2カ月かかることとされ[9]、タモキシフェン終了後2カ月間は避妊期間をおくべきである。

授乳が乳癌の再発リスクを上げるという報告はなく、乳児に対しても悪影響を及ぼすことはないという報告されている[10]。また、乳房温存療法を施行した場合は、放射線照射を受けた乳房からの授乳はほぼできないが、対側から安全に可能であるとの報告がある[11]。

以上、乳癌患者において、妊娠を希望する場合には、乳癌に対する治療計画とともに、

妊娠・出産の計画を相談することは推奨される。また、治療が終了した患者においては、誤った情報により、妊娠を躊躇したり、中絶をしたりすることがないように、指導することが推奨される。

<検索式・参考にした2次資料> PubMedにて、“Pregnancy”, “Prognosis”, “Survival”, “Breast Cancer”および”Pregnancy after breast cancer AND breastfeeding”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. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt303.
2. 日本乳癌学会編: 臨床・病理 乳癌取り扱い規約 第17版、金原出版 2012.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al.: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 103:478–488, 2011.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874, 2001.
5. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–3734.
6. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber Shari, et al.: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 47: 74-83, 2011.
7. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, Mauri D. : Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a

meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv.* 65(12): 786-93, 2011.

8. Azim Jr HA, 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: 73-79, 2012.
9. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 13 (6) : 446-51, 2004.
10. Azim Jr HA, Belletini G, Gelber S, Peccatori.: Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat.* 114:7–12, 2009.
11. Higgins S, Haffty BG. : Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer.* 73(8) : 2175-80, 1994.

CQ6 乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？（生殖側因子）

推奨グレード

6-2-1. 年齢とともに卵子・胚が発生して挙児に至る率は低下することを患者に説明し、たとえ未受精卵子や卵巣組織を凍結保存したとしても凍結時点の年齢が40歳以上では一般に将来妊娠を望むことは難しく、45歳以上ではほぼその可能性はなくなることを患者に説明する。(C)

6-2-2. 未受精卵子・胚の凍結保存期間は当該女性の生殖年齢の範囲とする。(A)

6-2-3. 婚姻している夫婦が受精卵を凍結した場合、配偶者と死別・離婚した場合使用出来ない。(A)

6-2-4 子宮摘出後の場合、将来の代理懐胎を目的とした未受精卵子・卵巣組織の凍結保存は行わない。(A)

6-2-5. 配偶者が生殖補助医療技術によっても精子を得ることが困難な無精子症の場合、現時点では体外受精治療が不可能であることを患者に伝える。(A)

【背景と目的】

乳がんが診断された患者が治療をおえた時、全ての女性に妊娠が勧められるわけではない。とくに未受精卵子や卵巣組織凍結を考慮する場合、施行するか否かの自己決定に関与する年齢や婚姻との関係、不妊因子との関係を解説する。

【解説】

現在乳癌と診断された患者が卵子・卵巣を凍結保存することについて、これを禁止する明確な法的規制や当該学会の会告は我が国には存在しない。このため乳癌患者が強く将来の妊娠を希望した場合、挙児を得るための治療が臨床的に明らかに患者の健康を損なう場合を除いて、適当な同意取得後に行われるのであれば、原則として治療を断る理由は存在しない。ただしこの場合でも、妊娠する可能性がほとんどない場合、あるいはその治療が現時点において日本で認められていない場合には、その旨患者に十分説明し、後者であれば将来その治療が認められる可能性を含めて患者に説明し、再考を促すことになる。

6-2-1, 6-2-2 年齢

どの程度の年齢までの女性患者に妊孕性保存を勧めるべきであるかは、非常に困難な判断となる。これは、同年齢であっても未受精卵子・卵巣組織凍結により挙児を得られる確率に大きな個人差があり、また現時点ではその確率を評価する信頼すべき評価法がないためである。Oktayらは卵巣組織凍結について40歳未満が適応としているⁱ。未受精卵子凍結について年齢と関係づけた大規模なデータはないが、Ubaldiらは凍結未受精卵子では累積妊娠率が41歳以上で低下することを報告しているⁱⁱ。