

非凍結卵子を用いたデータでは、わが国の最新の生殖補助技術の全国集計をみても、生殖補助技術全体の治療あたり生産率は30歳、35歳、40歳、42歳でそれぞれ19.9%、16.3%、7.7%、3.7%と35歳を超えると急速に低下し、45歳を超えると1%未満となる<sup>iii</sup>。またオーストラリアの報告においても45歳以上の女性が自己の卵子による体外受精を行った場合、その周期あたり生児獲得率は0.5%とされており<sup>iv</sup>、体外受精の治療上限は（これは卵子の妊孕性とほぼ同義と考えられるが）ほぼ45歳と考えられる。これらは新鮮胚を用いた統計であるが、ほぼ卵子の妊孕性を表していると考えられ、凍結融解後の卵子や卵巣組織の妊孕性もこれを超えることはないと考えられる。したがって原則として40歳未満の患者は年齢の上では適応となり、45歳以上の患者については適応外、40-44歳の患者については利益が少ないことを説明したうえで患者の判断を促すことになろう。

また卵子あるいは胚を凍結保存する場合、日本産科婦人科学会会告（以下日産婦会告）「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」では、その保存期間について「胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であつてかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。」とされている<sup>v</sup>。卵巣の凍結保存についてもこれに準じて、生殖年齢を超えて保存しないことが適当であろう。ここでいう「生殖年齢」の定義については、日本産科婦人科学会用語集にも明確な規定がなく、一般には女性の閉経年齢である45-55歳が通常は生殖年齢の上限と考えられているが、各施設における凍結保存合意書に年齢が明記してある場合があるので注意が必要である。

### 6-2-3 配偶者の有無

配偶者がある場合、最も安全で挙児の可能性が高い方法は受精卵凍結保存法であるが、前述のように日本産科婦人科学会会告では卵子・胚の保存期間は「被実施者夫婦の婚姻の継続期間」とされている。従って、不幸にして夫婦が離婚した場合や、死別した場合に使用不可能となる。とくに離婚の場合、医原性卵巣不全女性にとって凍結されている胚の移植のみが自身の遺伝子を受け継いだ児を得る唯一の可能性となるため、胚を凍結する際にはこのことを夫婦双方によく説明して同意をとる必要がある。なお我が国と異なり独身女性への（提供精子を用いた）体外受精が認められている欧米では実際に訴訟に発展した事例も存在するが、元夫が拒否している場合に胚の使用は通常認められていない<sup>vi</sup>。一方、既婚者に対して胚ではなく未受精卵凍結を禁止している規程もなく、場合によって考慮されうる。

配偶者がいない場合、現在の不妊治療は原則として婚姻をしている夫婦に挙児の希望を叶えるための体系となっているため、医原性卵巣不全（化学療法などによる）が予想される場合に将来の妊娠に備えて未受精卵を凍結する患者に関しては、日本産科婦人科学会会告・日本生殖医学会ガイドラインともに規程がない。もちろんこれを禁止する規程も存在しないが、疾患治療による医原性卵巣不全が予想される未婚女性の未受精卵凍結・卵

巣組織凍結の実際の施行にあたっては、倫理委員会での承認を得た施設でのみ施行が可能である。

#### 6-2-4, 6-2-5 不妊因子

対象女性が不可逆的子宮因子（子宮摘出後など）の場合、代理懐胎などを用いなければ妊娠は成立しないが、日本産科婦人科学会会告では、「対価の授受の有無を問わず、会員が代理懐胎を望むものために生殖補助医療を実施したり、その実施に関与してはならない、また代理懐胎の斡旋を行ってはならない」と規定している<sup>iii</sup>。従ってこれらの患者に未受精卵凍結や卵巣組織凍結を勧める際には、現時点では凍結した組織を使用した治療や、代理懐胎を前提とした治療のために凍結組織を患者が院内から持ち出すことは出来ないことを説明する必要がある。

なお、もし未受精卵や胚を凍結している女性が死亡した場合、これを用いて夫やその家族が子どもをつくることは考えられるが、現時点ではこれを達成するためには代理懐胎が必要であり、前項と同じ理由で治療に用いることは出来ない。将来代理懐胎が我が国で認められたとしても、本人の死後にその子どもをつくることについては非常に高度の倫理的問題が存在する。

また夫が無精子症で各種の生殖補助医療技術を駆使しても妊娠が望めない場合、日本産科婦人科学会会告の生殖補助医療（体外受精・胚移植）に「被実施者は婚姻しており、 挙児を強く希望する夫婦で、心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあるものとする。」とあるため、現時点では提供精子を用いた体外受精による治療は認められておらず<sup>viii</sup>、たとえ未受精卵凍結を行ったとしてもこれを用いて挙児を得ることは不可能であることを説明する必要がある。

#### 【検索式・参考にした2次資料】

1: Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 2013 Jan;99(1):37-43.

#### 【参考文献】

<sup>i</sup> Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1907-8.

<sup>ii</sup> Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S, Capalbo A, Sapienza F, Vajta G, Rienzi L. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. Hum Reprod. 2010 May;25(5):1199-205

<sup>iii</sup> 齊藤英和。生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療のありかた。厚生労働科学研究補

---

助金生育疾患等次世代育成基盤研究「生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助技術の標準化に関する研究」平成24年度研究報告書、p 59-75、2013

iv Sullivan E, Wang Y, Chapman M, Chambers G. Success rates and cost of a live birth following fresh assisted reproduction treatment in women aged 45 years and older, Australia 2002-2004. *Hum Reprod.* 2008 Jul;23(7):1639-43

v 日本産科婦人科学会。ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解 2010年4月改定 [http://www.jsog.or.jp/ethic/hitohai\\_20100422.html](http://www.jsog.or.jp/ethic/hitohai_20100422.html)

vi Petersen SD. Dealing with cryopreserved embryos upon divorce: a contractual approach aimed at preserving party expectations. *UCLA Law Rev.* 2003 Apr;50(4):1065-93.

vii 日本産科婦人科学会。代理懐胎に関する見解。2003年4月

[http://www.jsog.or.jp/about\\_us/view/html/kaikoku/H15\\_4.html](http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H15_4.html)

viii 日本産科婦人科学会。「体外受精・胚移植」に関する見解。2006年4月改定 [http://www.jsog.or.jp/about\\_us/view/html/kaikoku/H18\\_4\\_taigaijusei.html](http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H18_4_taigaijusei.html)

## CQ7.すべての挙児希望を有する乳癌患者に化学療法は勧められるか？

### 推奨グレード A

化学療法の適応は乳癌の生物学的特性、進行度と患者の状況を鑑み決定すべきであり、乳癌の予後改善のために化学療法が必要と考えられる場合には勧めるべきである。その際、化学療法による卵巣機能障害、不妊の可能性をできるだけ早い段階から十分に説明し、挙児希望のある場合には不妊治療医へのコンサルテーションを勧めたり、化学療法の内容を考えたりする必要があるが、挙児希望のみを理由に安易に化学療法を回避することは避けるべきである。

### 【背景・目的】

乳癌における化学療法の適応は、乳癌の生物学的特性や進行度、患者の状況を考慮し、決定すべきである。しかし、化学療法に伴う卵巣機能障害、不妊は、若年乳癌患者にとっては大きな関心事である。本稿では挙児希望を有する乳癌患者に化学療法を勧めるべきであるか、その適応やレジメンなどについて概説する。

### 【解説】

#### 1. 初期治療の場合

##### (1) 初期治療における薬物療法の目的と選択

初期治療における薬物療法の目的は、画像的にとらえることのできない、潜在的な微小転移を制御することにより、臨床的に明らかな遠隔転移（再発）を予防し、乳癌の治癒、生存期間の延長を達成することである。早期乳癌患者 100000 人を対象とした EBCTCG のメタアナリシスでは、術後多剤併用化学療法は外科療法単独と比較して明らかに再発率、死亡率の低下をもたらす。また、アンストラサイクリンレジメンにタキサンを併用することで、さらなる乳癌による死亡リスクの低下が認められる。<sup>1</sup>

手術可能な浸潤性乳癌に対する治療方針を決定するためには様々な予後因子、効果予測因子を考慮する必要がある。特に重要な因子として腋窩リンパ節転移状況、腫瘍径、ホルモン受容体発現、HER2 状況、患者の閉経状況などがある。まず、ホルモン受容体発現、HER2 状況により内分泌療法や抗 HER2 療法（トラスツズマブ）の適応を決定する。HER2 陽性乳癌でトラスツズマブの適応になる患者は、トラスツズマブを投与する前に、あるいは同時に化学療法を施行する。トリプルネガティブ乳癌患者のほとんどは化学療法の適応となる。ER 陽性・HER2 陰性乳癌患者では ER や PgR 発現の程度、組織学的グレード、増殖

の程度（Ki67 発現や核分裂像の頻度），腋窩リンパ節転移の有無と個数，腫瘍周辺の脈管侵襲の程度，病理学的浸潤径などを検討したうえで，化学療法が必要と考えられる場合には勧めるべきである。その上で挙児希望を含めた患者の治療に対する希望や価値観を尊重し、具体的な治療方針を決める。

The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) working group では“若年女性”を40歳未満と定義し、これらの若年乳癌患者に対しては妊孕性保持、妊娠、授乳などに関してほかの年代とは違ったアプローチ、管理が必要であることを指摘している。特に妊孕性保持の問題については、乳癌に対する治療開始前に話し合うべきである<sup>2</sup>。若年乳癌ではERやPgRの発現が低い、HER2過剰発現、トリプルネガティブ乳癌である、Ki67高値など生物学的に悪性度の高い特性と関連するものが多い<sup>3-5</sup>。しかし、若年というだけでaggressiveな治療をするべきではなく、ほかの年代と同様に腫瘍の生物学的特性、病期、合併症の有無などを考慮し、over-treatmentもunder-treatmentも避けるべきである<sup>2</sup>。

## (2)化学療法による卵巣機能への影響

がんに対する様々な治療により、卵巣機能不全、化学療法誘発性無月経(Chemotherapy-induced amenorrhea; CIA)、治療関連不妊が誘発されることがある。CIAの主な原因は卵巣、特に卵胞への直接的障害と考えられている。CIAのおこる可能性は化学療法剤の種類、総量、患者年齢などにより異なる。特に年齢、シクロホスファミドの総投与量は重要な因子と考えられている。CMF, CEF, CAFを6サイクルの場合、CIAのおこる割合は40歳未満では30-70%であるのに対し、40歳以上の症例では80%以上とされている。AC, ECの場合はCIAの頻度はやや低い。AC4サイクル後にタキサン4サイクルを順次投与した場合は40-49歳で35%、31-39歳で12%、31歳未満で6%と報告されている<sup>6</sup>。

## (3)化学療法後の妊娠、出産

推奨されるadjuvant therapy後の妊娠、出産が予後に悪影響を及ぼすというデータはない。むしろ、adjuvant therapy後に出産経験のある症例の方が全生存期間は長いという報告が多い。“Healthy mother effect (健康であると感じている女性が出産し、疾患の影響を受けている女性は出産しない)”がバイアスとなっている可能性はあるが、現時点で妊娠が再発リスクを高めるということを積極的に示唆するエビデンスはない<sup>9,10</sup>。また、化学療法終了後の妊娠・出産で胎児に異常や奇形を起こす頻度は一般女性の妊娠・出産の場合と同じであると

考えられている<sup>9,10</sup>

以上より、乳癌の初期治療として生物学的特性、進行度から化学療法が必要と考えられる患者に対して、化学療法を行うことは乳癌の予後改善の上からはきわめて重要であり、安易に回避すべきではない。また、乳癌の化学療法終了後でも卵巣機能が保たれていれば、妊娠、出産は可能である。従って、妊娠の可能性のある患者に対しては、化学療法を開始する前に挙児希望を確認し、乳癌の予後や抗癌剤による卵巣機能障害の可能性について十分な情報を提供の上、挙児希望が強い場合には、不妊治療医へのコンサルテーションを勧めるべきである。

## 2. 転移・再発乳癌に対する化学療法

再発・転移性乳癌に対する治療の目的は症状緩和、症状発現予防、延命である。化学療法が勧められる状況は、ホルモン受容体陰性である、またはホルモン受容体陽性の場合、life threatening である、あるいは内分泌療法に抵抗性と判断される状況である。このような状況において、挙児希望がある場合には、化学療法を行わないことによる影響を十分議論し、患者、家族、医療者が十分に納得することが必要である。

### 【検索式・参考にした2次資料】

PubMedにて“Chemotherapy”, “Fertility”, “Breast Cancer”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. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, 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.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48: 3355-3377.
3. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26: 3324-3330.
4. Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, Shien T, Kawabata K, Miyashita M.

Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer*. 2013.

5. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast*. 2011;20: 297-302.

6. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012;73: 191-196.

7. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet*. 2000;355: 1869-1874.

8. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001: 44-51.

9. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19: 1671-1675.

10. 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*. 2013;31: 73-79.

CQ8. 妊娠を希望する患者に挙児希望を考慮した化学療法のレジメン選択は勧められるか？

推奨グレード C1

閉経前患者は乳癌化学療法によって閉経してしまう可能性があるため、あらかじめ挙児希望の有無と不妊のリスクに関する十分な意思確認と情報提供をしたうえで、薬物療法レジメンを選択することが推奨される。

#### 【背景】

薬剤・レジメンにより卵巣機能に与える影響は異なり、特に自然妊娠による挙児希望の有無は、化学療法のレジメン選択に影響する可能性がある。そこで、レジメン毎の卵巣機能への影響の違いを検討した。

#### 【解説】

閉経前の乳癌患者に化学療法を行うと、抗がん剤による直接的な卵巣機能障害のため、治療中に月経不順または無月経となり、治療後も月経が再開せずそのまま閉経となる可能性がある。月経が再開しなければ自然妊娠は困難となるため、薬物治療の前に挙児希望の有無の意思確認と不妊のリスクに関する十分な情報提供が重要である(文献 1,2,3,4)。

化学療法で無月経となる頻度には、年齢と薬剤とくにアルキル化剤である cyclophosphamide が影響し、年齢が高いほど、cyclophosphamide の累積投与量が多いほど高くなる(文献5, 6)。ASCO のガイドライン2013年版では、化学療法と年齢による無月経のリスクが示されており(表 1)、低リスクとされたのは30歳未満の患者における CMF、CAF、CEF のみである。アンスラサイクリン系とタキサンの併用レジメンや30歳以上はハイリスクまたは中間リスク群になるため、挙児希望のある患者には治療前から妊よう性の温存療法を受けておくことが推奨されている(1, 2, 7)。分子標的薬の bevacizumab と trastuzumab は Unknown 群に位置づけられているが、bevacizumab は大腸癌の術後補助療法において化学療法単独(mFOLFOX)群より bevacizumab 併用(mFOLFOX with bevacizumab)群で無月経の発現頻度が高かったため、bevacizumab による卵巣機能障害の可能性が示唆されている(文献1)。さらに、乳癌のサブタイプによっては化学療法だけでなくホルモン剤が追加される場合もあり、その際には薬剤そのものの影響だけでなく年単位の治療期間延長による卵巣機能低下も考慮しなくてはならない(文献1, 2, 3, 4)。

アンスラサイクリンとタキサンの併用に関しては、BCIRG trial 001 において、閉経前乳癌患者の無月経の頻度は FAC 群で 52.4% に対し、TAC(docetaxel+AC)群では 61.7% と有意に高かった ( $p=0.007$ ) (文献 8)。アンスラサイクリンとタキサンの併用



方法による無月経率は NSABP B-30 Trial において AC→T(docetaxel)群 69.8%、TAC 群 57.7%、AT 群 37.9%であり、治療期間の長い逐次投与方法である AC→T 群が有意に高く、月経再開までの期間も長かった (文献 9)。ホルモン剤や分子標的薬との併用や投与方法では、Abusief らが AC、AC→paclitaxel、AC→paclitaxel+trastuzumab 群の比較において、paclitaxel や trastuzumab の併用、および dose dense 投与方法は無月経率には有意差を認めず、年齢とタモキシフェンの併用が関与したとしている (文献 10)。国内では Okanami らが 40 歳以下の閉経前乳癌 66 例において CAF6 サイクルまたはアンスラサイクリンとタキサン併用レジメン (CAFx6→paclitaxel, ACx4 →paclitaxel, FECx6→paclitaxel, CAFx6 →docetaxel) を施行した報告がある。治療後 12 カ月での無月経の頻度は全体で 21.2%、35 歳以下で 5.3%、36 歳以上では 27.7%であった。無月経に対する独立因子は年齢 (36 歳以上) とタモキシフェン併用であった (文献 11)。

よって、自然妊娠による挙児を希望する患者に勧められる化学療法レジメンとしては、患者が 30 歳未満なら無月経になるリスクの低い CMF、CAF、CEF となる。患者が 30 歳以上や、30 歳未満であっても再発リスクとサブタイプによってタキサン、分子標的薬、ホルモン剤の併用を考慮するような症例では、治療後に無月経となるリスクが高くなるため、治療前に不妊治療専門施設での卵巣機能評価と妊よう性の温存療法に関するカウンセリングをうけておくことが薦められる。

今後は、進行・再発乳癌であっても、薬物療法の進歩により治療効果が得られれば、奏功期間中に治療を中断して妊娠を希望する症例が出てくることも予想される。その場合、乳癌治療の中断によっておこる乳癌再燃のリスクと出産後の治療計画および予後予測が重要であり、不妊治療の専門医、産婦人科医、小児科医などと連携した集学的な妊娠サポート体制づくりが必要である。なお、病期や薬剤にかかわらず乳癌治療中の妊娠は胎児への影響があるため避妊を指導しなければならない(文献 3)。

表 1) 乳癌の薬物療法と年齢による無月経のリスク(文献 1 より改変引用)

無月経のリスク	治療法	薬剤量・年齢	対処法
High Risk (>70%)	cyclophosphamide	累積投与量 5 g/m <sup>2</sup> (40歳以上) 累積投与量 7.5 g/m <sup>2</sup> (20歳未満)	治療前に妊よう性温存のカウンセリング必要
Intermediate Risk (30-70%)	cyclophosphamide	累積投与量 5 g/m <sup>2</sup> (30-40歳)	治療前に妊よう性温存のカウンセリング必要
	AC x4 + paclitaxel or docetaxel	40歳未満	
Lower Risk	CMF, CEF, or	30歳未満	通常量であれば無

(<30%)	CAF		月経になる頻度は低い が、閉経が早くなる 可能性あり。治療 の前か後に妊よう 性温存を考慮し てもよい。
Unknown	bevacizumab, trastuzumab		妊よう性に関する 包括的なデータが ない。

AC, doxorubicin and cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil; CEF, cyclophosphamide, epirubicin, and 5-fluorouracil; CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil;

【検索式・参考にした2次資料】

PubMed で breast cancer, chemotherapy induced amenorrhea, randomized trial のキーワードを用いて検索した。

【参考文献】

- 1 Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski, Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Published online before print May 28, 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678
- 2 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917-31. Epub 2006 May 1.
- 3 F. A. Peccatori, H. A. Azim Jr, R. Orecchia, H. J. Hoekstra, N. Pavlidis, V. Kesic and G. Pentheroudakis, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2013) doi: 10.1093/annonc/mdt199 First published online: June 27, 2013
- 4 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Breast Cancer version 3.2013.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

5 Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N and Ganz PA. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jan;113(2):315-20.

6 Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J and Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):1939-47.

7 ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meiorow D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B and Dolmans MM. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jun;29(6):465-8.

8 Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302-2313, 2005

9 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. Menstrual History and Quality-of-Life Outcomes in Women With Node-Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Therapy on the NSABP B-30 Trial. *J Clin Oncol.* 2011 March 20; 29(9): 1110–1116.

10 Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:791-798.

11 Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N, Takahashi S and Hatake K. *Breast Cancer.* 2011 Jul;18(3):182-8. doi: 10.1007/s12282-011-0256-7. Epub 2011 Mar 11. Incidence of chemotherapy-induced

amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane.

## 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は留意すべきである。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%	5 年-OS 89.9%
							(p=0.28)	(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.

CQ10 化学療法による卵巣機能低下を予防するために GnRH アゴニストの使用は勧められるか？

【推奨グレード】 C2

無月経になる率が抑制される可能性があるが、妊孕性維持についてのエビデンスはなく推奨されない。

【背景・目的】GnRH アゴニスト投与により未成熟卵胞優位の状態が成立する。これを維持して抗がん剤による卵巣毒性から卵胞を保護することが目的であり、GnRH アゴニストが抗がん剤による卵巣毒性を保護できるか否か検討した。

【解説】

化学療法開始後 1 年以内に生じる 3 ヶ月以上の無月経を chemotherapy-related amenorrhea (CRA) と呼び、その頻度は 20-100% である<sup>1)</sup>。月経が再開しなければ、早期閉経の発来 (premature ovarian failure (POF)) の状態を呈することとなる。CRA 発症の規定因子として、抗癌剤の種類、投与量、年齢が挙げられる<sup>1)</sup>。化学療法後の卵巣は皮質の線維化が生じ、原始卵胞に比べ、一次・二次卵胞数が有意に減少していることから、CRA の原因は抗がん剤による卵胞への直接的障害と考えられている。

ラットによる実験結果および初経前の女兒の方が CRA 発症率が低いという知見から、成熟卵胞に比べの未成熟卵胞の方が障害を受けにくいと推測される。そこで、近年化学療法中に GnRH アゴニストを併用して CRA 発症を軽減する試みが行われている。GnRH アゴニスト投与により、LH や FSH の分泌が低下し卵巣顆粒膜細胞の増殖が抑制、顆粒膜細胞による卵胞発育が阻害され、未成熟卵胞優位の状態が成立する。これを維持して卵胞を卵巣毒性から保護することがこの治療戦略である。

1996 年、Blumenfeld らは、GnRH アゴニスト併用療法が POF の発症率を減少させることを悪性リンパ腫の若年女性の化学療法において初めて報告した<sup>2)</sup>。乳がん領域では Recchia らが閉経前の乳癌 64 例を対象に、術後化学療法と併用して 1 年間 GnRH アゴニスト投与を行った<sup>3)</sup>。化学療法終了後 55 例 (86%) で月経が再開し、うち 1 例で正常妊娠・満期産での健常児出産を報告した。

GnRH アゴニストの併用による卵巣保護効果を明らかにするため、その後多く