

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て差し支えはないようである。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ムティックレビュー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選採した。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)

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：アンスト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

率 (OS) は 77% vs 71%であった。後ろ向き研究であるが、妊娠中に化学療法を受けた症例の予後は、非妊娠期の症例と比較して非劣勢であり、妊娠期乳癌症例に対しても化学療法が有効であることを示唆している。

安全性に関しては、妊娠前期に化学療法を施行した場合で胎児奇形を合併する確率は 14-19%、中期・後期では 1.3%と報告されている。妊娠中期以降であれば、健常人の妊娠で認められる胎児奇形率と同等であり、化学療法によって胎児奇形を誘発するリスクは低いと考えられている。妊娠中期以降であれば非妊娠症例と同じ用量、投与スケジュールで化学療法を行うことが可能である。一方で、分娩期に骨髄抑制の副作用が重なることを避けるため、妊娠 35 週以降は化学療法を分娩後まで延期することが望ましい。

A) アンストラサイクリン系抗癌剤

妊娠期乳癌での標準レジメンはアンストラサイクリン含有レジメン (AC、FAC) である。妊娠中期以降に術前・術後化学療法として FAC を施行した 57 例のコホート研究では、出産時に 1 例でダウン症、2 例で先天異常 (内反足、先天性両側尿管逆流症) を認め、2 例は就学時に特殊教育が必要であったが、その他の重篤な胎児合併症は認めなかった⁹⁾。また、進行・再発乳癌 20 例で妊娠中期以降にエピルビシン単剤 (35mg/m²) の毎週投与を行った報告では、1 例で早産 (妊娠 28 週)、1 例で先天性多発嚢胞腎を認めている¹⁰⁾。また、エピルビシンを投与した症例での胎児死亡も報告されているため¹¹⁾、妊娠期乳癌症例に対するアンストラサイクリンは、エピルビシンよりもドキシソルビシンが勧められる。

B) タキサン系抗癌剤

妊娠中のタキサン系化学療法剤に関するシステマティックレビューでは、アンストラサイクリン系化学療法剤との同時・逐次併用を行っている場合が多く、タキサン系化学療法剤の単独投与に関するデータは少ない。ドセタキセル単剤 (35mg/m²) の毎週投与を行った症例報告では胎児に明らかな異常は認めなかった¹²⁾。アンストラサイクリン系化学療法剤にタキサン系化学療法剤を併用した場合は羊水過少症¹³⁾、高ビリルビン血症、言語発達障害¹⁵⁾などが報告されている。その一方で、タキサン系化学療法剤を使用した 76%の症例では胎児に明らかな異常を認めなかったとも報告されている¹²⁾。また、NCCN の乳癌診療ガイドラインでは、一回投与量が少なく副作用管理が比較的容易であるパクリタキセルの毎週投与が勧められている。

C) その他の化学療法剤

メソトレキセートは流産を促進させる作用を持つため妊娠中の投与は行うべきでない¹⁴⁾。ビノレルビンも低出産体重児の報告を認めており、データが少なく安全性が確認されていないため投与すべきではない¹⁵⁾。

Q18-1-c ; 抗 HER2 療法は勧められるか？

【推奨グレード】 D

妊娠中の抗 HER2 療法は、胎児発育・子宮内環境に影響を与える可能性があるため行うべ

きではない

【解説】

胎児組織では HER2 発現を認めており、抗 HER2 療法が胎児の発育・子宮内の環境に何らかの影響を与える可能性がある。妊娠中のトラスツズマブ投与に関してはいくつかの症例報告があり、羊水過少症と胎児の腎機能低下を認めている¹⁶⁾。投与中止により症状が改善する可能性もあるが^{17),18)}が、出生後の臓器不全による死亡例も報告されている^{19),20)} (CQ16 参照)。ラパチニブ投与に関しては 1 例のみ症例報告を認めている。妊娠前から妊娠前期にかけてラパチニブに暴露されたが、妊娠判明後からは投与を中止して、妊娠中は合併症もなく健常児を出産している²¹⁾。

Q18-1-d ; 支持療法は勧められるか

【推奨グレード】妊娠中の化学療法による悪心・嘔吐に対して、5-HT₃ 受容体拮抗型制吐薬、コルチコステロイドの使用は勧められる (B)

妊娠中の化学療法による好中球減少症に対して、G-CSF 製剤の使用は勧められる (B)

【解説】

制吐剤としての 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐薬²²⁾やデキサメタゾン²³⁾を化学療法に併用しても、胎児に対する重篤な影響は報告されていない。また、G-CSF 製剤は原因不明の習慣性流産の治療にも投与されているため、妊娠期乳癌症例への投与も可能である²⁴⁾。

Q18-1-e ; ビスフォスフォネート製剤は勧められるか

【推奨グレード】 D

妊娠中にビスフォスフォネート製剤を投与することは、胎児に対する安全性が確立されていないため投与すべきではない

【解説】

骨転移・高カルシウム血症に対するビスフォスフォネート製剤の投与に関しては、いくつかの症例報告を認めるのみである。妊娠中期・後期にビスフォスフォネート製剤を投与しても胎児の発育に異常は認めなかったが^{25),26),27)}、新生児での副甲状腺機能低下に伴う低カルシウム血症が報告されており、現時点ではデータが少なく安全性が確認されていない²⁷⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed にて、Breast Cancer, Pregnancy, Chemotherapy, Safety のキーワードを用いて検索した。さらに、細項目では Bisphosphonate, Antiemetic, Granulocyte Colony Stimulating Factor のキーワードを加えて検索し、その中から重要と考えられるものを引用した。また、UpToDate2013 の” Breast cancer during pregnancy and lactation: Treatment” の稿とそこで引用されている論文、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Ver 3. 2013 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) を二

次資料として参考にした。

- ① Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238-47. (レビュー)
- ② Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68. (レビュー)
- ③ Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989 Oct;16(5):337-46. (レビュー)
- ④ Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004 May;5(5):283-91. (レビュー)

参考文献

- 1) Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy -case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2001 Mar;80(3):405-8. (レベル 5)
- 2) Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's Syndrome Associated with Tamoxifen Given to the Mother During Gestation. *JAMA*. 1994 Jun 22-29;271(24):1905-6. (レベル 5)
- 3) Berger JC, Clericuzio CL. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A*. 2008 Aug 15;146A(16):2141-4. (レベル 5)
- 4) Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997 Jul 19;350(9072):183. (レベル 5)
- 5) Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-51 (レベル 4)
- 6) Jiménez-Gordo AM, Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Rodríguez-Salas N, González-Barón M. Pregnancy in a breast cancer patient treated with a LHRH analogue at ablative doses. *Breast*. 2000 Apr;9(2):110-2. (レベル 5)
- 7) Ishizuka S, Satou S. A case of delivery of healthy infant in breast cancer patient incidentally treated with goserelin acetate and tamoxifen during pregnancy. *Breast Cancer*. 2013 May 1 [Epub ahead of print] (レベル 5)
- 8) Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, Mittendorf EA, Barnett C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Theriault RL. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(4):369-76.

(レベル 3b)

- 9) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, Yang W, Perkins G, Hortobagyi GN, Theriault RL. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1219-26. (レベル 4)
- 10) Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, Galimberti V, Intra M, Locatelli M, Acaia B, Rossi P, Cinieri S, Calabrese L, Goldhirsch A. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jun;115(3):591-4. (レベル 4)
- 11) Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2266-72. (レベル 4)
- 12) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clin Breast Cancer*. 2013 Feb;13(1):16-23. (レベル 3a)
- 13) Shieh MP, Mehta RS. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):2151-2. (レベル 5)
- 14) Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):207-20. (レベル 3a)
- 15) Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):607-13. (レベル 4)
- 16) Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007 Jan;8(1):79-81. (レベル 5)
- 17) Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 2):507-10. (レベル 5)
- 18) Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):642-3. (レベル 5)
- 19) Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):e13-4. (レベル 5)
- 20) Witzel ID, Müller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):191-2. (レベル 5)
- 21) Kelly H, Graham M, Humes E, Dorflinger LJ, Boggess KA, O'Neil BH, Harris J, Spector NL, Dees EC. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure

- to lapatinib. *Clin Breast Cancer*. 2006 Oct;7(4):339-41. (レベル 5)
- 22) Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J*. 1996 Nov;72(853):688-9. (レベル 5)
- 23) Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007 Sep 20;357(12):1179-89. (レベル 1b)
- 24) Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 2009 Nov;24(11):2703-8. (レベル 1b)
- 25) El-Safadi S, Wuesten O, Muenstedt K. Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynaecol Res*. 2012 Mar;38(3):589-92. (レベル 5)
- 26) Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, Chouchos N, Mouratidou D. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):252-5. (レベル 5)
- 27) Culbert EC, Schfirin BS. Malignant hypercalcemia in pregnancy: effect of pamidronate on uterine contractions. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 2):789-91. (レベル 5)

CQ18-2：妊娠期乳癌の手術治療は安全か

Q18-2-a；乳房切除術・乳房部分切除術は勧められるか

【推奨グレード】

妊娠中であっても局所治療としての乳房切除術は勧められる。しかし、妊娠前期では流産や胎児発育不全の危険があるため、可能であれば妊娠中期まで待機することが望ましい。(B) 出産後まで放射線治療を延期できる場合は、乳房部分切除術を選択肢として考慮してもよい。(C1)

【解説】

妊娠中に何らかの手術（乳房以外の手術を含む）を施行された 5,405 症例について検討したところ、妊娠期では非妊娠期の手術と比較して、死産や胎児形態異常の発生率に差は認めないものの、出生時低体重や出生後早期の新生児死亡は増加していた¹⁾。また、妊娠前期・中期の手術では自然流産の相対リスクが 1.54 から 2.00 まで上昇するとの報告も認め²⁾、妊娠前期・中期の手術が胎児発育に影響する可能性が示唆された。

妊娠期乳癌患者の術式選択に関しては、非妊娠期と同等に考えるべきである。妊娠期乳癌 95 例の手術報告では、手術時期は妊娠前期が 38 例、妊娠中期が 48 例、妊娠後期が 9 例であり、妊娠前期から中期まで手術を延期したのは 3 例であった。また、術式は乳房切除術が 44 例、乳房部分切除術が 34 例、腫瘍切除のみが 15 例であり、特に重篤な合併症は認めなかった³⁾。乳房部分切除術、腫瘍切除のみを施行した場合は、術後放射線照射の影響を考慮する必要がある、出産後まで放射線照射が待てない症例では乳房切除術の適応となる^{4),5)}。いずれの術式であっても、手術時には麻酔科医、産科医、新生児科医の連携が必須であり、十分なスタッフがそろっている環境下で手術を行うべきである。

授乳期乳癌患者では、術前にカルベゴリンやブロモクリプチンなどによる化学的断乳を行って、乳汁分泌を止めてから手術治療を行うことが勧められる。

Q18-2-b；センチネルリンパ節生検は勧められるか

【推奨グレード】

妊娠前期でのセンチネルリンパ節生検は、胎児の器官形成異常および流産の危険があるため行うべきではない(D)

妊娠中期・後期でのセンチネルリンパ節生検は、安全性が確立されていないものの、有益性が危険性を上まわると判断される場合には考慮してもよい。トレーサーとしては、放射性同位元素もしくはインジゴカルミンを用いることが勧められる (C1)

【解説】

妊娠中のセンチネルリンパ節生検に関してはケースシリーズの報告がある。10 例の妊娠

期乳癌症例にセンチネルリンパ節生検を施行したところ、全症例でセンチネルリンパ節の同定が可能で、特に重篤な合併症は認めなかった⁶⁾。生物学的研究では、センチネルリンパ節生検のトレーサーとして放射性同位元素（^{99m}Tc-sulfur colloid）を使っても、胎児の推定被曝量は最大でも 4.3mGy であり、有害事象の閾値である 50mGy を十分に下回ると報告されている⁷⁾。妊娠中にセンチネルリンパ節生検を受けた 30 例の報告では、妊娠前期に施行された 2 例で流産、3 例で出生時低体重、2 例で器官形成異常を認めたが、器官形成異常を認めた 2 例に関しては妊娠中に他の薬剤の投与も受けていた³⁾。

青色色素（イソスルファンブルー）による重度のアレルギーは 0.5–1.1%⁸⁾と報告されており、胎児への安全性が確認されていないため妊娠中の投与は行うべきではない。一方で、我が国で行われた臨床確認試験では、インジゴカルミンを主とした青色色素によるアレルギーは 0.008%と低率であった⁹⁾。インジゴカルミンの添付文書には、妊産婦へは診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すると記載されている。

授乳期乳癌患者でセンチネルリンパ節生検を行う場合は、周術期の授乳は避けるべきである。

検索式・参考にした二次資料

PubMed にて、Breast Cancer, Pregnancy, Surgery, Safety のキーワードを用いて検索した。さらに、細項目では Mastectomy, Segmental, Conserving or Conservative, Sentinel Lymph Node Biopsy のキーワードを加えて検索し、その中から重要と考えられるものを引用した。また、UpToDate2013 の”Breast cancer during pregnancy and lactation: Treatment”の稿とそこで引用されている論文を二次資料として参考にした。

- ① Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238-47.
- ② Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68.
- ③ 医薬品添付文書 インジゴカルミン注 20mg 「第一三共」 2009 年 9 月改訂（第 6 版）

参考文献

- 1) Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1178-85.
(レベル 3a)
- 2) Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986 Jun;64(6):790-4. (レベル 3b)

- 3) Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):76-82. (レベル 4)
- 4) Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002 Jan;131(1):108-10. (レベル 4)
- 5) Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther*. 2005 Sep-Oct;20(5):442-4. (レベル 4)
- 6) Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, Berman CG, Cox CE. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008 May-Jun;14(3):250-4. (レベル 4)
- 7) Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004 Nov-Dec;10(6):492-5. (レベル 5)
- 8) Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, Port E, Petrek J, Cody HS 3rd, Borgen PI. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg*. 2002 Aug;95(2):385-8. (レベル 3b)
- 9) 津川浩一郎、中村清吾. センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート調査 結果報告と今後の展望—臨床確認試験から保険適応承認に向けて—. *乳癌の臨床*. 2009;24(2):265-70. (レベル 3b)

CQ18-3 : 妊娠期乳癌の放射線治療は勧められるか？

【推奨グレード】 D

妊娠中の放射線治療は、胎児被曝の可能性が高く勧められない。

【解説】

妊娠中の放射線照射による胎児への影響は1) 胎児死亡、2) 催奇形性、3) 胎児発育異常や早産・精神発達遅滞、4) 2次発癌という4つのカテゴリーに分類される。妊娠3-8週には0.1-0.2Gyの胎児被曝で催奇形が起こり得る。また、妊娠8-25週に0.1-0.9Gyを超える胎児被曝があると知能指数の低下を見ることがある。妊娠後期では、適切な遮蔽を行ったとしても胎児の成長に伴って横隔膜は上昇し、胎児が乳房照射野に近くなるため被曝量も増加する¹⁾。そのため、胎児死亡や出生後の発癌を誘発する可能性が指摘されている。一方、術中部分照射 (Electron beam intraoperative radiotherapy ; ELIOT) は、理論的に胎児被曝量を安全域まで減少させることが可能だが²⁾、妊娠期乳癌症例に対する臨床応用の報告はなく、現時点では安全性が確認されていないため行うべきではない。

授乳期の術後放射線治療に関しては、授乳状態のまま放射線照射を行うと、母乳の分泌量や搾乳状況に影響されて均一な放射線照射が困難となる可能性がある。そのため、照射前に化学的断乳を行って乳汁分泌の停止と乳房の縮小を図ることが勧められる。また、放射線照射を受けた乳房では、母乳組成に生化学的変化が起こっている可能性もあり、患側乳房での授乳は勧められない。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMedにて、Breast Cancer, Pregnancy, Radiotherapy, Irradiation, Lactation, Safetyのキーワードを用いて検索し、その中から重要と考えられるものを引用した。また、UpToDate2013の”Breast cancer during pregnancy and lactation: Treatment”の稿とそこで引用されている論文を二次資料として参考にした。

① Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238-47. (レビュー)

② Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68. (レビュー)

③ Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*. 2000;27(6):633. (レビュー)

- ④ Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328. (レビュー)
- ⑤ Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006 Jan 15;106(2):237-46. (レビュー)
- ⑥ Leal SC, Stuart SR, Carvalho Hde A. Breast irradiation and lactation: a review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Feb;13(2):159-64. (レビュー)

参考文献

- 1) Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Feb 1;55(2):386-91. (レベル 5)
- 2) Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, Zanagnolo V, Paola B, Manuela S, Sahium RC, Lazzari R, Gentilini O, Peccatori F, Veronesi U, Orecchia R. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? *Ann Surg Oncol.* 2009 Jan;16(1):100-5. (レベル 5)

CQ19. 挙児希望を有する乳癌患者に受精卵の凍結保存は勧められるか？

【推奨グレード】 C1

適応を慎重に判断し、安全性に配慮した排卵誘発・採卵を行えば勧められる。

【背景・目的】

受精卵の凍結保存は、不妊症患者に対する生殖補助医療としては、有効性・安全性がほぼ確立した技術とされている。本法を若年乳癌患者に対して応用する場合の有効性や安全性を最近の臨床成績に基づいて検討する。

【解説】

1. 方法

プログラムフリーザーを用いる緩慢凍結法は 2000 年頃まで余剰胚凍結法の主流だったが、プロトコルの最適化が十分とはいえず、胚盤胞の凍結では良好な成績が得られていなかった。一方、ガラス化凍結法 (vitrification) はプログラムフリーザーを用いずに短時間で施行でき、凍結溶液 (ガラス化溶液) の開発とともに冷却・凍結デバイスが改良され、胚とともに冷却する凍結保護剤の量を極力少なくすることによって冷却・加温速度が 20,000°C/分を超えるまでに改善した。この結果、2 つのメタアナリシスでは、いずれもガラス化凍結法の方が緩慢凍結法より妊娠率などが優れていると結論づけられ^{1, 2)}、胚凍結法の主流となった。

また、ガラス化凍結法では液体窒素に胚を直接浸漬する開放型容器が主流だが、液体窒素を介した病原体の感染の理論的可能性が指摘されている。これまでのところ感染例の報告は無いが³⁾、胚と液体窒素が接することがない閉鎖型容器を用いたガラス化凍結法が開発され、妊娠率などの臨床成績は開放型容器と差がないと報告されている⁴⁻⁶⁾。

2. 保存期間

理論上は凍結保存開始時の発育能を維持したまま半永久的に保存することが可能である。10 年以上保存されたヒト胚から正常な出生児が得られたとの報告があり⁷⁾、約 3 年間までのヒト胚の保存期間と生産率に有意な相関はないと報告されている⁸⁾。わが国では日本産科婦人科学会の見解⁹⁾に従い、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が求められる。

3. 治療成績

がん・生殖医療としての胚凍結が初めて施行されたのは 1996 年であり、乳癌症例に対する化学療法前に施行された自然周期採卵による体外受精であつた¹⁰⁾。Oktay らは 151 例の乳癌患者から採卵し、そのうちの 21 例に対して 26 周期の融解胚移植を施行し、11 周期 (42.3%) で生児を得ている¹¹⁾。一方、前述の FertiPROTEKT では 2007 年から 2012 年の 6 年間に 366 例の胚凍結が施行されているが¹²⁾、妊娠率や母児の予後に関しては報告されていない。我が国でも ART による出生児の半数以上は凍結胚によるものであり¹³⁾、がん・生殖医療としての胚凍結保存も施行されているが、その実数や成績は明らかではない。以上のようにがん・生殖医療としての胚凍結の治療成績に関するエビデンスは非常に限られているため、現時点では一般不妊症例に対する成績を参照せざるを得ないが、凍結胚 1 個あたりの妊娠率は 40%以上に達する (35 歳未満の胚盤胞の場合¹⁴⁾)。

なお、凍結胚は新鮮胚と比較して妊娠率が低いとする報告もあるが、これは良好な方の胚を新鮮胚として胚移植することによる選択バイアスが原因と考えられている。最近のメタアナリシスでは凍結胚による妊娠率は新鮮胚よりも高く¹⁵⁾、胚と子宮内膜の同調性が前者で高いことに起因すると考えられている。

4. 問題点

単一胚移植などによって多胎率を減少させても、ARTによる単胎児における低出生体重児の出生率は自然妊娠による単胎児よりも高い^{16,17)}。一方、凍結胚移植による妊娠では新鮮胚移植による妊娠よりも出生児体重が大きいことが報告され^{16,18)}、わが国のART登録データを用いた多数例の解析でも、凍結胚による出生児の体重は、厚生労働省統計による全出生児の体重より有意に大きいことが明らかとなった¹⁹⁾。この研究では自然周期における凍結胚移植よりもエストロゲン・プロゲステロン補充下の凍結胚移植で出生児体重が有意に大きく、妊娠初期の子宮内環境の関与が推察されている。現時点で明らか有害性は報告されていないが、胚凍結が出生児に及ぼす影響について継続的な検証が不可欠である。

【検索式】

1. 方法

(embryo cryopreservation) + human + (pregnancy rate) + (systematic review)

(embryo cryopreservation) + human + (pregnancy rate) + meta-analysis

(embryo freezing) + human + (pregnancy rate) + (systematic review)

(embryo freezing) + human + (pregnancy rate) + meta-analysis

embryo + vitrification + human + contamination

embryo + vitrification + human + open + closed

2. 保存期間

(embryo cryopreservation) + human + (pregnancy rate) + (storage)

(embryo freezing) + human + (pregnancy rate) + (storage)

embryo + cryopreservation + ten years

3. 治療成績

(fertility preservation) + (pregnancy rate) + (breast cancer)

fresh + frozen + embryo + human + (pregnancy rate) + (systematic review)

fresh + frozen + embryo + human + (pregnancy rate) + meta-analysis

(oocyte cryopreservation) + human + guideline

4. 問題点

(assisted reproduction) + singleton + spontaneous + outcome + (systematic review)

fresh + frozen + embryo + singleton + outcome

【参考文献】

- 1) AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010;20:209-222. (レベル I)
- 2) Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:186-193. (レベル IVb)
- 3) Cobo A, Bellver J, de los Santos MJ, Remohi J. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2012;97:74-78. (レベル V)
- 4) Hashimoto S, Amo A, Hama S, Ohsumi K, Nakaoka Y, Morimoto Y. A closed system supports the developmental competence of human embryos after vitrification : Closed vitrification of human embryos. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:371-376. (レベル III)
- 5) Desai NN, Goldberg JM, Austin C, Falcone T. The new Rapid-i carrier is an effective system for human embryo vitrification at both the blastocyst and cleavage stage. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:41. (レベル III)
- 6) Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online* 2005;11:608-614. (レベル III)
- 7) Wilson C, Check JH, Summers-Chase D, Swenson K. Successful pregnancies from embryos cryopreserved more than ten years: two case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:79-80. (レベル V)
- 8) Riggs R, Mayer J, Dowling-Lacey D, Chi TF, Jones E, Oehninger S. Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos. *Fertil Steril* 2010;93:109-115. (レベル V)
- 9) 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:http://www.jsog.or.jp/ethic/hitohai_20100422.html. (レベル VI)
- 10) Brown JR, Modell E, Obasaju M, King YK. Natural cycle in-vitro fertilization with embryo cryopreservation prior to chemotherapy for carcinoma of the breast. *Hum Reprod* 1996;11:197-199. (レベル V)
- 11) Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril* 2012;98:961-964 e961. (レベル V)
- 12) von Wolff M, Montag M, Lawrenz B, Kupka M, Nawroth F, Dittrich R: Statistical evaluation of the counsellings, the fertility preserving therapies and the FertiPROTEKT-website from 2007 until 2012. 2013:http://www.fertiprotekt.de/admin/upload/pdf/register_2012_website_final_englisch.pdf. (レベル VI)
- 13) 日本産科婦人科学会：ART データ集 年別治療周期数・出生児数 1985-2010. 2013:<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/20121017data1.pdf>. (レベル VI)
- 14) 日本産科婦人科学会：ART データ集 2010 年生殖補助医療データブック. 2013:<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2010data.pdf>. (レベル VI)
- 15) Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;99:156-162. (レベル I)
- 16) Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87-104. (レベル IVb)
- 17) Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485-503. (レベル IVb)
- 18) Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and

- meta-analysis. Fertil Steril 2012;98:368-377 e361-369. (レベルIVb)
- 19) Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M, et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. Fertil Steril 2013;99:450-455. (レベルV)