

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。はたしてその可能性ほどの程度だろうか？

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、治療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。」とするされている（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)

comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003 ; 14 (8) : 1215-21.

11. Aebi S, Gelber S, Láng I, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). San Antonio Breast Cancer Symposium 2012 Publication Number: S3-2

CQ28 乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査は勧められるか？

【推奨グレード】

乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査として問診・視触診は勧められる。(B)

乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査としてマンモグラフィと乳房超音波検査は施行を考慮して良い。
(C1)

【背景・目的】

我が国の乳がん診療ガイドラインでは、乳癌術後フォローアップとして問診・視触診とマンモグラフィが推奨されている。妊娠中の乳癌術後フォローアップも同様であるが、妊娠による乳房の変化、胎児への被曝のリスクに関して特別な配慮が必要となる。乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査のリスクとベネフィットについて検討した。

【解説】

妊娠中乳癌に対するフォローアップのエビデンスは存在しないが、一般的乳癌の術後フォローアップが参考となる。乳癌術後の標準的フォローアップとして我が国の乳がん診療ガイドライン¹⁾および米国臨床腫瘍学会(ASCO)のガイドライン²⁾では、問診・視触診とマンモグラフィのみ行うことが推奨されている。この根拠となった2つの大規模ランダム化比較試験ではどちらも乳癌術後のフォローアップとして問診・視触診とマンモグラフィのみの群と、それらに加えて他の画像検査や血液検査を行う群とが比較された。GIVIO trialでは1320人のstage I-IIIの乳癌術後患者を対象に行われ、問診・視触診、対側マンモグラフィのみの標準的フォローアップ群とそれに加え、骨シンチグラフィ、肝臓超音波、胸部X線、血液検査を行ったインテンシブフォローアップ群の2群にランダムに割り付けられた。観察期間中央値71か月において、生存率、再発発見率に2群間で差を認めなかった³⁾。別のRosselli Del Turcoらの試験(n=1243)でも同様に問診・視触診、マンモグラフィによる標準フォローアップ群と、それらに胸部単純X線、骨シンチグラフィを加えたインテンシブフォローアップ群の2群のランダム化比較試験が行われた。その結果、肺・骨転移の発見はインテンシブフォローアップ群で多かったが、それ以外の再発は両群間に差を認めなかった。5年後の生存率はコントロール群：81.4%、インテンシブフォローアップ群：80.5%であった。⁴⁾また、その後10年時点での結果が追加報告され、推定10年累積死亡率は標準フォローアップ群31.5%、インテンシブフォローアップ群34.8%で有意差を認めなかった(ハザード:1.05;95%信頼区間0.87-1.26)⁵⁾。以上より、追加検査は早期再発発見にはつながるが、生存率の改善には寄与せず、乳癌初期治療後のフォローアップは定期的な問診・視触診およびマンモグラフィのみが推奨されるに至った。

妊娠中の乳癌術後フォローアップに関しても同様のフォローアップが推奨されるが、(1)妊娠による乳房の変化、(2)胎児への被曝のリスク、に関して特別な配慮が必要となる。

(1) 妊娠による乳房の変化

妊娠中の乳房は高エストロゲン状態を反映して乳管や腺葉の増殖が起こり、通常の乳腺と比較するとマンモグラフィでは高濃度乳房となり、小結節、局所的非対称性陰影、構築の乱れなどの異常を指摘し難く

なるが、妊娠期乳癌に対するマンモグラフィの感度は78-90%であると報告されている⁶⁾。

(2) 胎児への被曝のリスク

マンモグラフィ2方向撮影において患者被曝量は3mGy以下であり、子宮/胎児への被曝量はファントムを用いたシミュレーションによる推定値では0.03 μ Gy以下と報告されている。適切に遮蔽すればさらに被曝量は半減する⁷⁾。一般的に胎児の奇形リスクは100mGy以下では明らかな影響がない(確定的影響)とされており⁸⁾、妊娠中のマンモグラフィは安全に施行可能であると考えられる。

以上より、妊娠中乳癌術後フォローアップでもマンモグラフィは効果的かつ安全に施行考えられ、行うことは許容される。その他の検査として、乳房超音波検査は被曝の問題がなく安全に施行でき、高濃度乳房に対しても病変の描出に優れるため、妊娠中乳癌の初期診断としては有効であり、最初に検査されるべきであるが⁶⁾、乳癌術後フォローアップ中の有用性については検証されていない点を考慮し、施行する。全身のスクリーニングは、前述したように、乳癌術後フォローアップとしては推奨されておらず、またCTスキャン、PET検査などは胎児への被曝量が多い点からも勧められない。

以上より、乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査として問診・視触診は勧められ、マンモグラフィと乳房超音波検査は施行を考慮してよい。

【検索式・参考にした2次資料】

Pubmedにて、Breast Neoplasms/diagnosis, Breast Neoplasms/therapy, pregnancy, Neoplasm Metastasis, Neoplasm Recurrenceのキーワードを用いて検索した。加えて重要文献をハンドサーチにて検索した。ほかにUpToDate 2012の”Gestational breast cancer: Epidemiology and diagnosis”の項を参考にした。

【参考文献】

1. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2013年版. 総論3: 初期治療後フォローアップ 144-147.
2. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. 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.
3. 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.
4. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA. 1994; 271(20): 1593-7.
5. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA. 1999; 281(17): 1586

6. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(2): 321-8.
7. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology.* 2008; 246(2): 434-43.
8. Wrixon AD. New ICRP recommendations. *J Radiol Prot.* 2008; 28(2): 161-8.

CQ29) 乳癌患者が妊娠中に再発が判明した場合乳癌の治療は可能か

【推奨グレード】 C1

医療者は患者の自己決定支援につとめ、妊娠期を考慮した乳癌治療を検討することが必要である。

【背景・目的】

乳癌再発後の予後は徐々に改善しているが、現時点で根治は困難であり進行、再発乳癌の治療目的は延命、Quality of Life の向上、症状緩和である。その治療においては癌による症状の有無、再発部位、原発巣または転移巣の内分泌受容体の発現状況、HER2 蛋白発現状況により各ガイドラインにてアルゴリズムが示されている。

乳癌患者が妊娠中に再発をきたした場合の報告は少なく^{1) -3)}、頻度も十分には把握されていないのが現状である。近年女性の社会進出やライフプランの多様化から初産年齢は20代から30代、40代にシフトしており、本邦では乳癌罹患率は増加し、若年層でも増加傾向がしている⁴⁾ことを鑑みると、妊娠中乳癌再発患者の治療機会が増加することが予想される。本項では妊娠中の再発乳癌患者に対し妊娠の継続が及ぼす影響と乳癌治療の可否について文献的に考察した。

【解説】

ここで考察すべきことは乳癌患者が妊娠中に再発をきたした場合の母体側への影響及び胎児側への影響を検討する必要がある。①妊娠が再発乳癌を悪化させるか、②再発乳癌治療が胎児および出生児に与える影響、があげられる。

① 妊娠が再発乳癌を悪化させるか

内分泌受容体陽性乳癌である場合、理論的には妊娠中の高エストロゲン状態が病状を悪化させることが懸念されるが、現在のところ明確な根拠はない⁵⁾。また妊娠中絶は予後に寄与しないことが分かっている²⁾。器官形成期においては乳癌治療により流産、胎児死亡、大奇形のリスクがあり薬物療法は避けるべきである⁶⁾。そのため再発の診断が妊娠第1 三半期であれば治療の遅れが病状悪化の原因となることは否定できない。

② 再発乳癌治療が胎児および出生児に与える影響

CQ18 に妊娠期乳癌の治療に関して解説されている。閉経前の内分泌療法の標準治療であるタモキシフェンは催奇形性があり妊娠中には禁忌である⁵⁾。化学療法に関しては、妊娠中にアンストラサイクリン系薬剤を含むレジメンの使用は初回治療例に対する報告があり、支持療法も含めて出産可能であったとされる^{2),5),6)}。ただし妊娠中の再発乳癌については様々な全身状態が想定されるため注意を要する。タキサン系薬剤 については児に大きな異常をきたすという報告はない^{11), 12)} が、報告されている症例数が少ないため慎重な対応

が必要である。また、妊娠中に化学療法を受けた後に出生した児に対する影響を検討した後ろ向き観察研究によれば^{2),3),13)-14)} いずれの試験でも症例数が少なく観察期間が短いという制約はあるが、出生児の早期合併症の発生頻度は他の通常妊娠による出生児と変わらないとされている。HER2 陽性乳癌の治療はトラスツズマブの使用が推奨されるが、妊娠中の進行乳癌に対するトラスツズマブ治療に関しては症例報告、レビューのみ存在する^{5),7)-10)}。いずれの報告でもトラスツズマブ投与により羊水過少が起こることが報告されており^{5),7)-10)}、妊娠中乳癌に対するトラスツズマブの使用については議論の余地がある。

妊娠期別にまとめると

(1) 妊娠第1三半期 (0～13週)

再発乳癌において局所治療である手術療法が推奨される病態は限定的である（局所再発等があげられる）が、そのような症例には手術療法は可能である。薬物療法については、どの薬物療法も選択できない時期であり再発乳癌の状況により治療開始が妊娠13週以降まで待機可能か、待機可能であるならば妊娠期乳癌であることを考慮した薬物選択が、その再発乳癌に対して妥当であるかを検討し、妊娠の継続について自己決定支援につとめ治療計画をたてる必要がある。

(2) 妊娠第2三半期 (14週～28週)

手術療法に関しては妊娠第1三半期と同様可能である。薬物療法はアンストラサイクリン系抗癌剤、タキサン系抗癌剤以外はデータが少なく安全性は確認されていない。

(3) 妊娠第3三半期 (29週～42週)

出産時の血液凝固系合併症が懸念されるため出産予定の3週間前、または妊娠35週以降は薬物療法を中止すべきである。以降出産までは治療中断となる。

(4) 出産後

通常再発乳癌と同様に集学的治療を行うべきであり、治療可能となるが母乳への薬物以降の問題があり乳癌治療を行う場合は授乳を避けなければならない。また様々な精神的負荷が予想され多職種で対応する必要がある。

妊娠中の癌治療についての論文は年々増加している⁶⁾ものの、妊娠中の再発乳癌に関する研究は少なく、進行例も含めて初回治療例に対するものを参考に考察した。一般的に再発乳癌の予後の改善は、新薬による恩恵が大きいと考えられているが、新薬を妊娠中に使用するには安全性が疑問視されるため、その使用が控えられる。しかしながら出産後は問題なく治療可能である。

乳癌患者が妊娠中に再発をきたした例は症例報告として散見されるのみであり、そのため妊娠継続を勧めるエビデンスレベルは低い。患者とその家族、多職種医療者が関わり自己決定支援につとめ妊娠中の治療、分娩までの計画を検討することが必要である。

【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。

参考文献

- 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 Singletary, 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. EJC 2011;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 Pristausz, 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 年間で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.

- 2) Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial.
Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L, Venturini M, Taveggia P, Zanardi E, Siffredi G, Pastorino S, Queirolo P, Gardin G, Wang E, Monzeglio C, Boccardo F, Bruzzi P.
J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 19;103(20):1529-39.
- 3) Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment.
Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ.
J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):11-6.
- 4) Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates.
Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B, Haffty BG.
J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):17-23.
- 5) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).
Lancet. 2005 May 14;365(9472):1687-717.
- 6) 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.
Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R: Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group.
Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
- 7) Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study.
Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensch N, Ameye L, De Mattos-Arruda L, Pistilli B, Pinto A, Jensen MB, Cordoba O, de Azambuja E, Goldhirsch A, Piccart MJ, Peccatori FA.
J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):73-9.
- 8) Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women

with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen.

Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Tu D.

J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1948-55.

- 9) Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer.

Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski J, Moreno-Aspitia A, Pisansky TM, Jenkins RB.

J Clin Oncol. 2011 Dec 1;29(34):4491-7.

- 10) Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.

Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.

Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):236-44.

- 11) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial.

Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Möykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu-Lehtinen PL.

J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5685-92.

- 12) 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial.

Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauporté I, Kramar A; PHARE trial investigators.

Lancet Oncol. 2013 Jul;14(8):741-8.

CQ31 卵巣機能の治療前評価・治療後予測にどのような検査が必要か？

【推奨グレード】 B

「卵巣機能の治療前評価には AMH が最も有用である。しかし、化学療法後の卵巣機能回復や生児獲得の予知に治療前の AMH 値が有効であるとの評価はまだ定まっていない。」

【背景・目的】

体外受精・胚移植を行う前に、卵巣予備力検査 (E2, FSH, LH, AMH, Inhibin B, AFC 等) を行うことは、卵巣刺激法を決定し治療成績を予測するために有用であるが、乳癌患者の化学療法前に卵巣予備力検査を行うことが治療後の卵巣機能や妊孕性を予測することに有用か最近の臨床研究に基づいて検討する。

【解説】

悪性腫瘍患者において、卵巣予備力検査は評価項目として何を予測しうるか？

まず、小児癌治療後長期生存者では、AMH はすべての年齢の少女で検出されるが、月経発来の有無にかかわらず癌治療の間に持続的に低下し¹⁾、治療を受けた患者の 50% で感度以下となる。治療後月経発来しても AMH は低く、初経年齢と AMH には負の相関がある。悪性腫瘍診断時の値により月経の有無を予測すると、卵巣予備力の臨床マーカーのうち AMH のみが有意な予測因子となり、AMH 0.71 ng/ml で感度 54%、特異度 92% である²⁾。また、高用量の化学療法を受けた患者の AMH は 40-42 歳コントロール群と同等であった³⁾。ART 治療で妊娠 12 週を越える妊娠が成立することを予測するためのカットオフ値は AMH 1.4 μg/l とする報告があるが、小児癌生存患者の 43% が、この値以下であった。これらの患者では ART でも妊娠の可能性が低く、妊孕性温存を治療開始前に考える必要がある⁴⁾。治療後の生殖機能を 10 年後に再評価すると、コントロール群と比較して AFC は少なく、AMH は同等であった。化学療法の回数が少ないと、アルキル化剤を含む化学療法、放射線療法を行った場合と比較して有意に AMH が高く AFC が多かった。71 人のうち 46 人 (65%) が妊娠、うち 38 人 (69%) が生児を得ていた。小児癌生存者の卵巣予備力は低下しているが、20 代前半から 30 代半ばまで予備力が保たれていれば出産が期待できる⁵⁾。

最近、治療前 AMH の値によって化学治療後の回復スピードを推定できることが報告された⁶⁾。治療前値は治療後の回復スピードと関連し、治療前 AMH > 2 ng/ml だと化学療法後 1 ヶ月あたり AMH は 11.9% のスピードで回復し、治療前 AMH ≤ 2 ng/ml だと 1 ヶ月あたり 2.6% の回復であった。

乳癌患者でも、化学療法後の卵巣予備力は AMH をはじめとして低下している⁷⁾。若年乳癌患者では治療後、35 歳未満で 25% が無月経、35 歳以上では 50% が無月経であった。化学療法で AMH は劇的に減少するが、その値で治療後の月経機能を予測することはできなかった⁸⁾。ただし、化学療法関連無月経 (CRA) に進行した患者の治療前 AMH は有意に低いとする報告もある⁹⁾。

以上より、卵巣機能の治療前評価・治療後予測に卵巣予備力検査は有用である。なかでも AMH と AFC は NGF との相関が強く、AMH は生理学的意味合いも説明しやすい。しかし、治療前検査値と治療後評価項目との関連を検討したエビデンスは十分ではなく、真に知りたい評価項目である生児獲得をエンドポイントとしたエビデンスはない。今後は月経発来、排卵の有無だけではなく、生児獲得を評価項目とした術前からの縦断的長期的な研究が必要である。また、AMH は有力だが測定変動が大きいことには注意が必要である¹⁰⁾。

⇒ガイドライン用語解説集 4.卵巣予備力の臨床的マーカー 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

[検索式・参考にした2次資料] PubMedにて、(chemotherapy induced infertility OR chemotherapy induced ovarian failure OR radiation induced infertility OR radiation induced ovarian failure) AND ovarian reserve および(fertility OR ovarian response) AND ovarian reserve AND AMH の検索式を用いて検索した。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) Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):2059-67. (レベル IVb)
- 2) Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1336-43. (レベル IVb)
- 3) Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, Vance A, Ginsberg JP. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):134-40.e1. (レベル IVa)
- 4) Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, van den Heuvel-Eibrink MM. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):982-90. (レベル IVa)
- 5) Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, Larsen EC. A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. *Reprod Biomed Online.* 2013 Apr 18. pii: S1472-6483(13)00185-5. (レベル IVa)
- 6) Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, Gosiengfiao Y, Gracia CR. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013 Feb;99(2):477-83. (レベル IVa)
- 7) Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):638-44. (レベル IVb)
- 8) Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2010 May 1;116(9):2099-105. (レベル IVa)
- 9) Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman EW, Gracia CR, DeMichele A. Cancer. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. 2010 Feb 1;116(3):592-9. (レベル IVb)
- 10) Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod.* 2012 Oct;27(10):3085-91. (基礎研究)

資料 3

乳がん治療にあたり将来の出産をご
希望の患者さんへ
パンフレット