

# 乳がん治療にあたり 将来の出産をご希望の患者さんへ



## ● 編集・執筆 (50音順)

浅田レディースクリニック 浅田 義正

国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科 大野 真司

国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 加藤 友康

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 清水 千佳子

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 鈴木 直

虎の門病院 乳腺・内分泌外科 田村 宣子

筑波大学医学医療系乳腺甲状腺外科 坂東 裕子

平成24年度厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん戦略事業)

「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および  
患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班 編

## はじめに

乳がんは若い年齢の女性がかかることのある病気です。欧米に比べて日本やアジアでは若年での発症も多く、女性としていちばん忙しい世代と言われる30～40歳代の方が患うことは珍しくはありません。

乳がんという病と向き合うと同時に、ご自身の人生観や価値観を見つめ直したと患者さんから伺うことが数多くあります。その中には、「がんを克服し、いつか赤ちゃんを産みたい」とお考えの方もいらっしゃるかもしれません。しかし、がんやがんに対する治療は、将来の家族計画に影響を与える可能性があります。

この冊子は、がんを患っても自分らしく生きていけるよう患者さんを支えていく「サバイバーシップ」支援への取り組みを考える過程で生まれました。がんの治療を受けたあとに赤ちゃんを生むことのできる可能性を残すにはどうしたら良いか、現時点でわかっていること・わかっていないこと、乳がん治療後の出産を考えるにあたり検討の必要なポイントをまとめました。この冊子が、将来の出産を希望されている皆さまに役立てていただければ幸いです。

最後に、「出産を考えている乳がん患者さんのために…」と、本研究・本冊子作成にご協力してくださった患者・医療者の皆さまに感謝申し上げます。

## 目次

～はじめに～	01
① 最初に知っていただきたいこと	03
1-1 乳がんの治療について	03
1-2 抗がん剤治療に伴う卵巣機能低下について	06
1-3 妊娠が乳がんに与える影響について	08
1-4 生殖医療の側面から	09
② あなたの場合を考えるために	12
③ 生殖医療専門家を選ぶときのポイント	13
④ 乳がんの治療と生殖医療への流れ	15
⑤ あなたの乳がん治療担当医と生殖医療担当医の連絡ノート	17
乳腺科から生殖医療クリニックへ	17
生殖医療クリニックから乳腺科へ	18



# 1 最初に知っていただきたいこと

## 1-1 乳がんの治療について

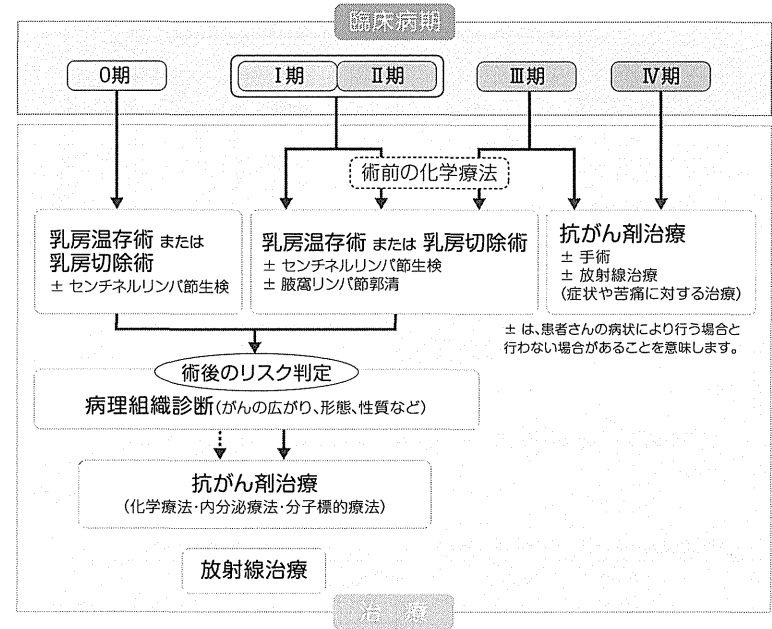
乳がんの治療には、手術、放射線治療、薬物療法（抗がん剤治療）があります。抗がん剤治療はがんの転移が認められている患者さんの他に、認められない患者さんに対しても乳がんの再発を予防するために行われます。抗がん剤治療が必要かどうか、その種類やタイミングについては、がんの広がり・性質を検討し、患者さんの考えを伺いながら決めていきます。



最適な抗がん剤治療は新しい知見が加わるたびに直され、時代とともに変わるものですが、現状では乳がん患者さんの約8割程度の方に、何らかの抗がん剤治療が行われています。治療の流れは大きく分けて、最初に手術を行う方法と抗がん剤治療から始める方法の2つがあります。

抗がん剤治療には大きく分けると3種類（化学療法、分子標的療法、内分泌療法）あり、がんの種類や性質によってそれらを組み合わせて治療計画を立てます。

## ● 乳がんの臨床病期と治療



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 がんの冊子「乳がん」より

抗がん剤治療を勧めるかどうかは、乳がんの再発のリスクの大きさと薬の治療のメリット（再発予防効果）・デメリット（副作用など）で決定します。再発のリスクは、年齢、乳がんの広がり（ステージ）、形態、性質（ホルモン受容体・HER2・Ki67）など、様々な角度から検討します。

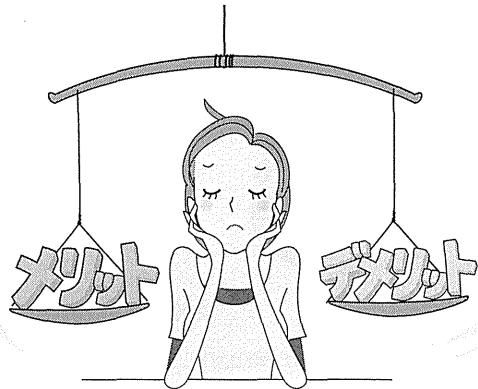
標準的な抗がん剤治療による治療期間は、化学療法は3～6ヵ月、内分泌療法（ホルモン剤による治療）は5年～10年、分子標的療法（トラスツズマブなど）は1年です。術後に抗がん剤治療を開始するタイミングは、一般的に手術から3ヵ月以内が目安と考えられています。





再発のリスクを減らすための抗がん剤治療には、様々な副作用がありますが、化学療法は直接卵にダメージを与え、卵巣の機能を下げることが知られています。また、加齢にともない卵巣の機能は自然に低下していきませんが、内分泌療法では治療期間が長い場合、治療終了時には手術時よりも卵巣の機能が下がっています。治療終了後、月経が再開する場合と再開しない場合がありますが、たとえ月経が再開しても、卵巣の機能は治療前よりは低下しており、閉経が早まったり、不妊になる可能性があります。

そのため将来出産を希望される場合は、治療開始前の個々の卵巣機能がどのような状態なのか、また予定された抗がん剤治療終了後に妊娠する可能性は残されているのか考慮しておく必要があります。



乳がんの抗がん剤治療は、治療によるメリット、すなわち抗がん剤治療を行った場合とそうでない場合との再発するリスクの差と、様々なデメリットを天秤にかけて治療方針を決めていきます。



## 1-2 抗がん剤治療に伴う卵巣機能低下について

治療前の卵巣機能には大きな個人差があります。また抗がん剤治療が卵巣機能に与える影響は、年齢や抗がん剤治療の内容にもより、個人差があります。

### 1. 化学療法の場合

多くの方で治療開始から2~3ヵ月のうちに卵巣機能が抑制され、月経が見られなくなります。一般に、年齢が高いほど、また化学療法にひきつづいて内分泌療法を行う場合に、化学療法によって月経が停止する確率が高くなることが知られています。治療後、月経が再開し自然妊娠する人がいる一方、卵巣機能が回復せずそのまま閉経を迎えてしまう方や、月経が再開しても自然妊娠が困難となる人も少なくありません。

図1. 化学療法終了後に完全に閉経してしまうリスク

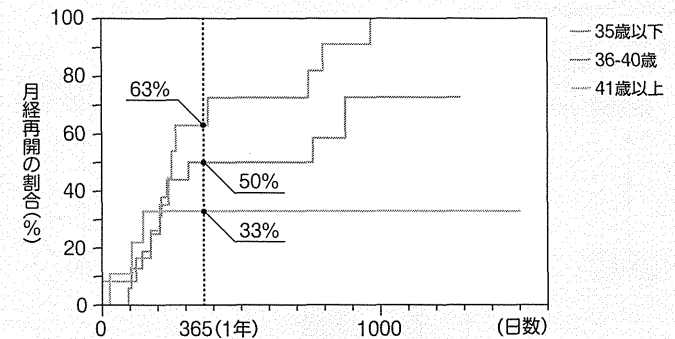
		40歳以下	40歳以上
化学療法単独	・ AC療法	<20%	20-80%
	・ CMF, CEF, CAF療法	20-80%	>80%

ASCO recommendations of fertility preservation in cancer patients(2006)より

図2. 抗がん剤治療から月経再開までの時間

- ・ 化学療法の治療中に9割以上の方の月経が停止します。
- ・ 化学療法の治療終了後、年齢が高いほど月経の再開までに時間がかかり、月経が再開しにくくなります。

化学療法終了日から月経再開までの所要日数



ASCO Breast Cancer Symposium 2011, Abstract 217. より





最近ではパクリタキセルやドセタキセルなどタキサン系薬剤による化学療法を行う場合も多くありますが、アンスラサイクリンを含まないタキサン系薬剤を中心とした治療(TC療法)の卵巣機能への影響は不明です。アンスラサイクリン系薬剤に引き続いてタキサン系薬剤による治療を行う場合、行わない場合に比べ完全に閉経してしまうリスクが高まるという報告もあります。

## 2. 内分泌療法の場合

ホルモン剤には胎児奇形の可能性があるため治療期間中の避妊が必要となります。また卵の数や質は年齢とともに低下し、高齢になるほど出産に伴う母体のリスクが高くなります。内分泌療法は治療期間が5年間と長期にわたることから、治療終了後に自然妊娠や安全な出産が困難となる場合があります。化学療法の後に引き続き内分泌療法を行う場合、内分泌療法を行わない場合に比べて月経の再開が遅れたり、そのまま閉経したりする可能性が高いことが報告されています。

## 3. 分子標的療法の場合

HER2が陽性の乳癌の場合、トラスツズマブという分子標的療法を1年間投与することが推奨されています。トラスツズマブは、数少ない報告ですが、それ自体はあまり卵巣機能に影響しないとされています。しかし、トラスツズマブは化学療法と組み合わせる投与しますので、化学療法による卵巣機能の低下を考慮する必要があります。またトラスツズマブ投与中の妊娠の安全性は確立しておらず、投与中は避妊が必要です。

治療前に治療終了後の卵巣の機能を知りたいと思われる方もいらっしゃると思いますが、実際は治療前に治療後の卵巣機能を正確に予測することは困難です。



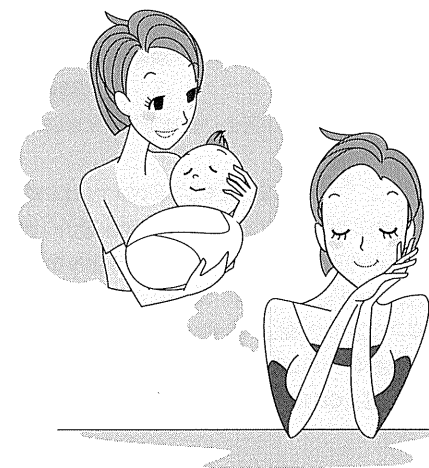
“ 月経が再開するかどうかは予測困難であり、月経が再開したからといって妊娠が可能であるということではありません。また各々の卵巣機能には個体差が大きいため、将来の出産を希望される場合は、治療開始の前にその希望を担当医に伝える必要があります。 ”

## 1-3 妊娠が乳がんを与える影響について

具体的に乳がんの治療後の妊娠を考えたとき、妊娠自体が乳がんの再発率を高めないか心配される方もいらっしゃると思います。

かつてはこのような不安から妊娠を避けるように指導されてきましたが、過去のデータを分析し、治療後に自然妊娠した方と自然妊娠しなかった方を比較したところ再発率には差がないという報告がいくつかなされています。このことはがんを患ったからといって将来の出産を完全にあきらめる必要はないことを示しています。

しかし今までのデータをもって、未だ妊娠・出産が絶対には安全とは言えません。女性ホルモンの刺激で増殖すると考えられているホルモン受容体陽性の乳がんの場合、妊娠や生殖医療による女性ホルモンの影響が懸念されています。特に生殖医療において採卵時に行う過排卵刺激法(ホルモン剤を投与し多くの卵を採取する方法)の乳がんに対する安全性などについて、十分な評価がなされていないのが現状です。



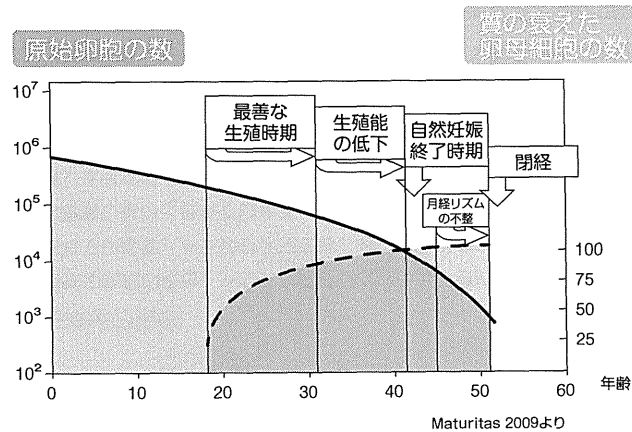


## 1-4 生殖医療の側面から

### 1. 加齢に伴う卵の減少と質の低下

現代社会では環境やライフスタイルの変化、晩婚化により、出産を希望する年齢が高齢化していると言われています。

しかし卵巣内の卵の全ては、胎児期に卵母細胞（卵のもと）が分裂を繰り返して出来上がり、それ以降増加することはありません。排卵が始まる思春期の初経から生殖年齢・閉経に向けて原始卵胞は徐々に少なくなり、また加齢にともない物理的・化学的刺激を受けて質も衰えてきますから、実際に出産を希望された時点ですでに妊娠しにくい状況にある可能性もあります。



これらのことから30代中盤から生殖能は低下し、閉経の約10年前から自然妊娠が困難になることが分かっており、42～43歳が自然妊娠の限界と考えられています。また年齢が上がると妊娠後の流産率が高くなることから出産できる確率は更に低下することが知られています。

生殖医療の技術の進歩により様々な理由による不妊を克服できる可能性は増しているとはいえ、実際には妊娠のしやすさや卵巣予備能（卵巣に残っている卵の目安）、また流産せず妊娠を維持し出産する能力など総合的な判断が必要と考えられています。特に抗がん剤治療を行う場合は1-2. で述べたように、年齢による衰えに加えて、抗がん剤による卵への直接的なダメージの影響も考慮する必要があります。

### 2. 生殖医療の方法

わが国では本人以外の方の卵を体外受精し自分の子宮に戻すことは認められていません。婚姻関係にあるパートナーがいる場合には、治療の開始前に体外に卵を摘出し、体外受精を行いその受精卵を凍結保存しておくことができます\*。

一方、パートナーがいच्छらない場合、最近では技術の進歩により、受精していない卵や卵巣組織を部分的に採取したものを凍結保存することも可能になってきました。こうした新しい生殖医療の技術はまだ確立したものではないため、すべての生殖医療機関で提供されているわけではありません。

生殖医療の基本的な治療の流れは、下記のとおりです：

#### ① 受精卵凍結の場合

卵巣刺激⇒採卵⇒体外受精⇒受精卵の凍結保存  
→→→融解⇒胚移植

#### ② 未受精卵（卵子）凍結の場合

卵巣刺激⇒採卵⇒未受精卵の凍結保存  
→→→融解⇒体外受精⇒胚移植

#### ③ 卵巣組織凍結の場合

卵巣組織採取⇒卵巣組織凍結保存  
→→→卵巣組織融解⇒卵巣組織移植  
⇒自然排卵または卵巣刺激による採卵  
⇒体外受精



排卵をうながす方法には、GnRH アゴニスト法（Short法、Long法）、GnRH アンタゴニスト法、mild stimulation法（クロミフェン・レトロゾール）法などがあります。それぞれにメリット・デメリットがありますが、乳がんの治療と安全に両立できるかどうか、排卵の方法や採卵にかけられる時間について事前に相談する必要があります。





また、採卵にはある程度時間がかかることから、乳がんの治療の開始が遅れる可能性があります。どこまでがん治療を遅らせることが許容できるかは議論がありますが、一般にがんの診断から抗がん剤治療開始までの期間は、手術が先行される場合は3か月程度、抗がん剤治療先行の場合は1～2か月程度が一般的には許容範囲と考えられます。



将来の妊娠出産の可能性を残すためには、乳がんの治療と同時に考慮しなくてはならないことが数多くあります。しかし乳がんの治療と生殖医療の専門家がお互いの治療を熟知し連携していくことで、乳がん患者さんの将来の妊娠出産の可能性を残すことは可能ではないかと考えています。

**倫理的事項**

婚姻関係にあるパートナーがいない場合、同様の方法で採卵し未受精卵として凍結保存する、もしくは卵巣組織自体を一部凍結保存しておく方法がありますが、誰でも可能というわけではありません。国内では対象をがん患者に限定し、特例として限られた施設で行われています。

**2**

**あなたの場合を考えるために**

あなたの将来の妊娠・出産のためには、乳がん治療医と生殖専門医との十分なコミュニケーションのもと、下記のポイントについて情報を集め、十分に検討する必要があります。乳がん治療医と生殖専門医から得た情報を基に、自分のがんの予後や妊娠・出産の可能性を理解したうえで、現実的で、かつあなた自身が納得できる選択をすることが最も大切なことです。

・あなたの乳がんについて  
乳がんが再発するリスク

・抗がん剤治療について  
選択肢  
スケジュール  
治療効果

・あなたの卵巣機能のこと  
治療前の卵巣の状態  
治療後に予想される卵巣の機能  
生殖医療の可能性

・あなたの周りの環境について  
パートナーの有無  
パートナーの考え・ご家族の考え

・経済的な問題  
生殖医療にかけられる費用

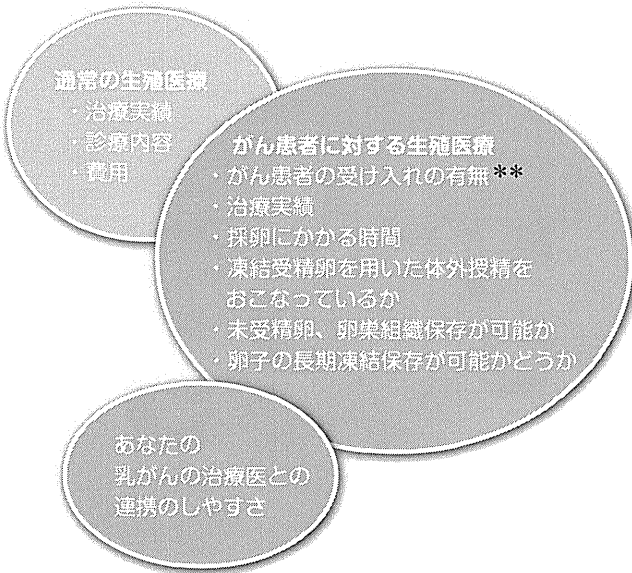




### 3 生殖医療専門家を選ぶときのポイント

生殖医療を行う場合、抗がん剤治療前に乳がん治療担当医と生殖医療専門医がお互いの治療に関して連絡を取り合えることが重要です\*。

がん治療スケジュールにより採卵にかけられる時間が限られていることを考慮すると、生殖医療に関しては次のような点について検討しておくことが有用と考えています。



\* 国内では2013年3月にNPO法人日本がん・生殖医療研究会が発足し、がん治療医と生殖専門医の連携を推進しています (<http://www.j-sfp.org/>)

\*\* 平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業「乳がん患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン/策定の開発」班がNPO法人日本がん・生殖医療研究会の協力のもとに行った調査で、乳がん患者の受精卵保存または未受精卵保存に対応可能と回答した施設は次ページの通りです。

都道府県	所属機関	担当者氏名	受精卵保存	未受精卵保存
北海道	大谷地産科婦人科	楠 洋	○	×
	KKR札幌医療センター・斗南病院 生殖内分泌科	逸見 博文	○	○(*1)
青森県	札幌医科大学附属病院 婦人科	馬場 剛	○	×
	エフ.クリニック	藤井 俊策	○	○
宮城県	京野アートクリニック	京野 廣一	○	○
	吉田レディースクリニックARTセンター	吉田 仁秋	○	○
山形県	山形大学医学部附属病院 産婦人科	倉智 博久	○	×
	医療法人アートクリニック	呉竹 昭治	○	×
福島県	医療法人いわき婦人科	官原 延夫	○	○
	赤坂見附宮崎産婦人科	宮崎 豊彦	○	○
東京都	ウイメンズ・クリニック大泉学園	根岸 広明	○	○
	ウイメンズクリニック神野	神野 正雄	○	×
	杏林大学医学部付属病院 産・婦人科	橋場 剛士	○	×
	慶応義塾大学病院 産科	久慈 直昭	○	○
	順天堂大学医学部附属順天堂医院 産科 / 婦人科	菊地 盤 熊切 順	○	○(*2)
	杉山産婦人科	中川 浩次	○	×
	東京医科歯科大学医学部附属病院 周産・女性診療科	原田 竜也	○	×
	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 / 女性外科	原田 美由紀	○	○
	東邦大学医療センター大森病院 リプロダクションセンター 婦人科	片桐 由起子	○	○
	浜田病院	合坂 幸三	○	×
神奈川県	松本レディースクリニック	松本 和紀	○	×
	みむろウイメンズクリニック	三宅 卓久	○	×
	聖マリアンナ医科大学病院 産婦人科	鈴木 直	○	○
	ソフィアレディースクリニック	佐藤 芳昭	○	○
埼玉県	東海大学医学部附属病院 産婦人科	鈴木 隆弘	○	×
	メディカルパーク湘南	田中 雄大	○	○
	矢内原ウイメンズクリニック	矢内原 敦	○	×
	横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター	村瀬 真理子	○	×
埼玉県	医療法人かしわ会かしわ産婦人科	柏崎 祐士	○	○
	埼玉医科大学病院 産婦人科	岡垣 電吾	○	×
千葉県	埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科	高井 泰	○	×
	高橋ウイメンズクリニック	高橋 敬一	○	×
群馬県	中野レディースクリニック	中野 英之	○	×
	群馬大学医学部附属病院 産科婦人科	岸 裕司	○	×
栃木県	うつのみやレディースクリニック	宇都宮 智子	○	○
	国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター	高見澤 聡	○	○
	三秀会中央クリニック	本山 光博 小川 修一	○	○
茨城県	自治医科大学附属病院 産科	鈴木 達也	○	×
	筑波学園病院 産婦人科	岡本 一	○	×

岐阜県	岐阜大学医学部附属病院 成育医療科・女性科	古井 辰郎	○	○
	松波総合病院 産婦人科	今田 篤志	○	○
愛知県	浅田レディース名古屋駅前クリニック	浅田 義正	○	○
	豊橋市民病院総合生殖医療センター	安藤 寿夫	○	○
	名古屋第一赤十字病院 産婦人科	安藤 智子	○	×
	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター	岩瀬 明	○	○
滋賀県	成田病院	大沢 政巳	○	×
	森脇レディースクリニック	森脇 崇之	○	○
	希望が丘クリニック	藤原 睦子	○	×
	宇津レディースクリニック	二村 典孝	○	×
京都府	滋賀医科大学付属病院 女性診療科	木村 文則	○	×
	竹林ウイメンズクリニック	竹林 浩一	○	×
	京都大学医学部附属病院 産科婦人科	堀部 敬三	○	×
	醍醐産婦人科クリニック	瀧邊 浩彦	○	×
大阪府	IVF なんばクリニック	森本 義晴	○	○
	IVF 大阪クリニック	福田 愛作	○	○
	医療法人オーク会オーク住吉産婦人科	北宅 弘太郎	○	○
	大阪 NewARTクリニック	富山 達夫	○	○
兵庫県	定生会谷口病院	谷口 武 田原 正浩	○	×
	藤野産婦人科クリニック	藤野 裕司	○	○
	府中のぞみクリニック	紫田 実	○	○
	英ウイメンズクリニック	塩谷 雅英	○	○
鳥取県	神戸元町クリニック	河内谷 敏	○	×
	鳥取大学医学部附属病院 女性診療科群	谷口 文紀	○	×
岡山県	岡山大学病院 産科婦人科	鎌田 泰彦 中塚 幹也	○	○
	岡山二人クリニック	林 伸吾	○	○
	三宅医院 生殖医療センター	清川 麻知子	○	○
広島県	絹谷産婦人科	絹谷 正之	○	○
	県立広島病院 生殖医療科	原 鏡児	○	○
山口県	よしだレディースクリニック	吉田 壮一	○	×
	山口県立総合医療センター 産婦人科	中村 康彦	○	○
高知県	高知大学医学部附属病院 産科婦人科	深谷 孝夫	○	—
	医療法人アイブイエフ詠田クリニック	詠田 由美	○	○
福岡県	医療法人蔵本ウイメンズクリニック	蔵本 武志	○	○
	長崎県	長崎大学病院 産科・婦人科	増崎 英明 北島 進夫	○
熊本県		セント・ルカ産婦人科	宇津宮 隆史	○
	愛育会福田病院	山本 勢津子	○	○
鹿児島県	鹿児島大学病院 産科・婦人科	沖 利通	○	○
	竹内レディースクリニック 附設高度生殖医療センター	竹内 一浩	○	○

(\*1) 未婚者不可 (\*2) 他施設紹介 (\*3) 米国関連施設では可

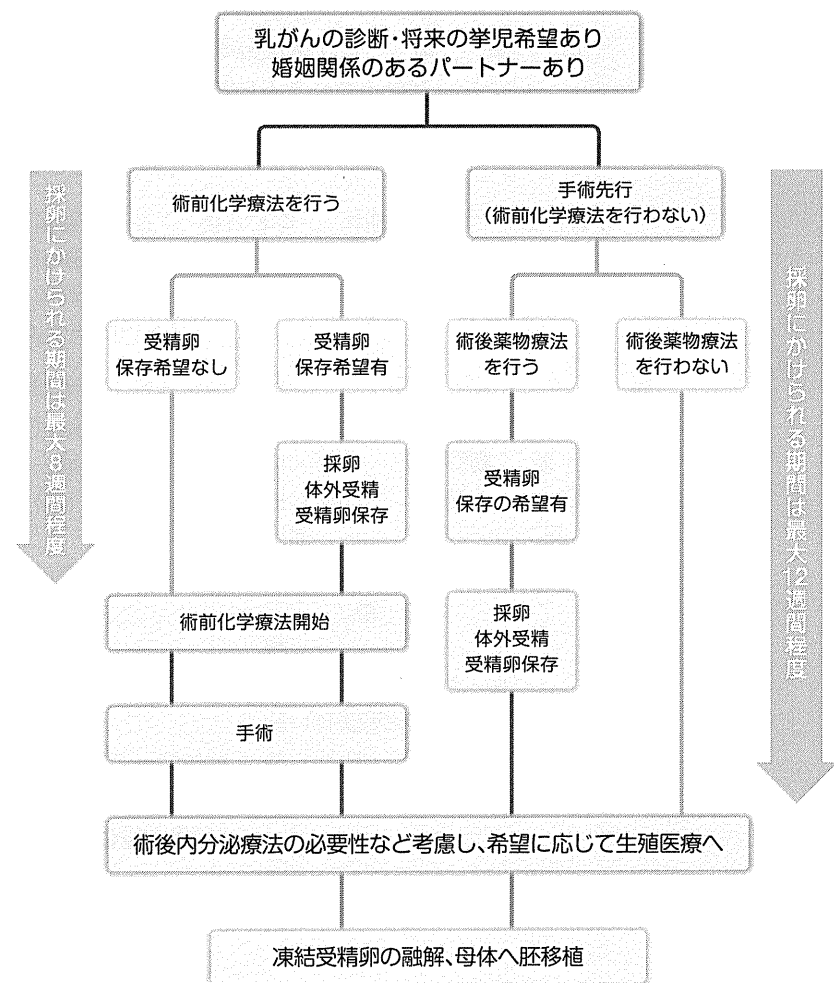
上記リストは平成25年6月18日現在のものです。リストは日本がん・生殖医療研究会のホームページ上で随時更新されます。またこのリストは実際の受け入れ、治療実績を保証するものではありません。



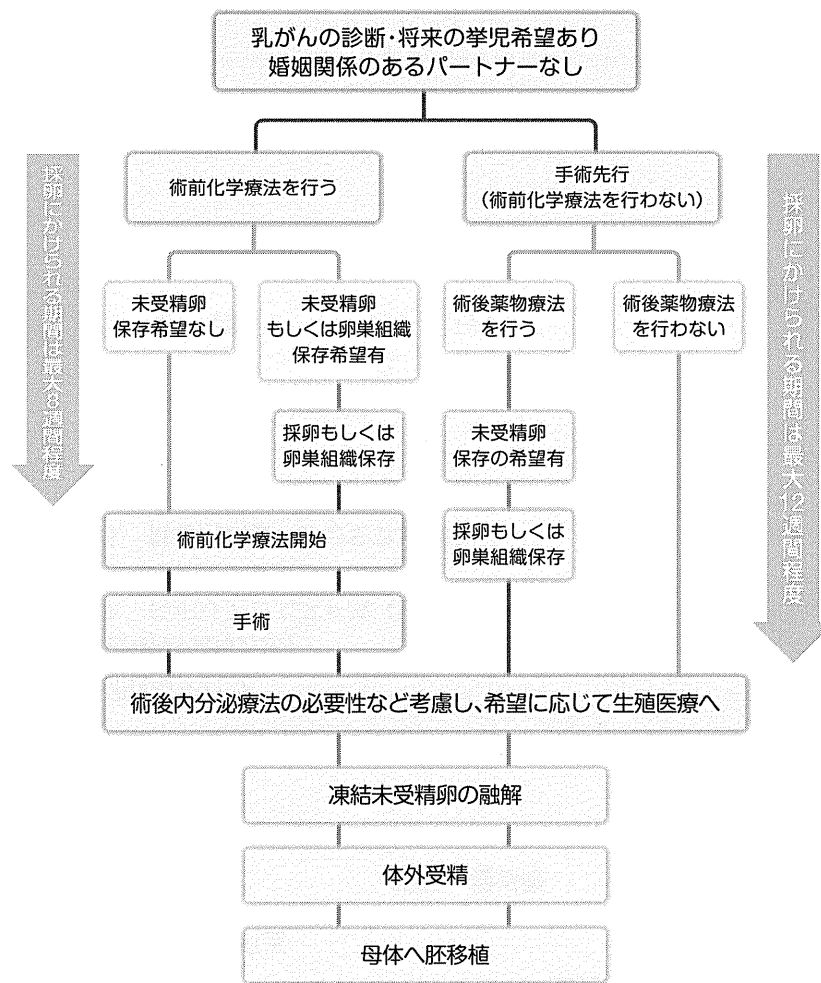


## 4 乳がんの治療と生殖医療の流れ

●婚姻関係にあるパートナーがいる場合



●婚姻関係にあるパートナーがいない場合





乳腺科担当

乳腺科 ⇄ 生殖医療クリニックへ

病院 科 担当医

## 【患者さんの基本情報】

年齢： ..... 歳  
 パートナーの有無： 有（既婚 / 未婚）・無  
 妊娠： 有（妊娠回数：.....回、出産回数：.....回、  
 不妊治療：有・無）  
 無  
 初潮： ..... 歳  
 月経： 最終月経.....月.....日  
 周期 .....日～.....日 順 / 不順  
 ピル服用： 有（期間 ..... 歳～ ..... 歳）・無  
 子宮内膜症： 有・無 子宮筋腫： 有・無  
 月経困難症： 有・無  
 卵巣 / 子宮手術歴： 有（ ..... 歳、 ..... ）・無

## 【乳がんについて】

部位：左、右、両側 臨床病期：0・I・II・III・IV  
 組織型：..... 免疫染色：ER+/-、PgR+/-、HER2 +/-  
 再発リスク： 低リスク 中間リスク 高リスク

## 【今後の治療予定】

手術： 施行予定（.....年.....月.....日ごろ）  
 施行予定なし / 未定  
 放射線治療： 施行予定（.....年.....月.....日～.....年.....月.....日）  
 施行予定なし / 未定  
 化学療法： 施行予定（.....年.....月.....日～.....ヵ月）  
 （アンスラサイクリン系 タキサン系）  
 施行予定なし / 未定  
 内分泌療法： 施行予定（.....年.....月.....日～.....ヵ月）  
 （タモキシフェン LHRH(GnRH)-アゴニスト）  
 施行予定なし / 未定



生殖医療担当

生殖医療クリニック ⇄ 乳腺科へ

病院 担当医

- 卵採取は行わない  
 卵採取を行う

## 【排卵誘発の方法】

1. GnRH アゴニスト法（Long 法・Short 法）
2. GnRH アンタゴニスト法
3. 簡易刺激法（クロミフェン法）
4. レトロゾール法（アロマターゼインヒビター法）
5. その他 .....

## 【採卵スケジュール予定】

第1周期 .....月.....日予定  
 第2周期 .....月.....日予定

## 【次回生殖医療専門機関 受診予定日】

.....月.....日予定

その他、お知りになりたい情報があればご記載ください

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## 資料 4

若年早期乳癌患者に対する乳癌治療  
開始前生殖技術の安全性および治療  
後の妊孕性に関するデータベース構  
築に関する研究

若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関する研究

研究実施計画書

研究代表者： 清水 千佳子

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

研究事務局： 渡邊 知映

昭和大学医学部乳腺外科内

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

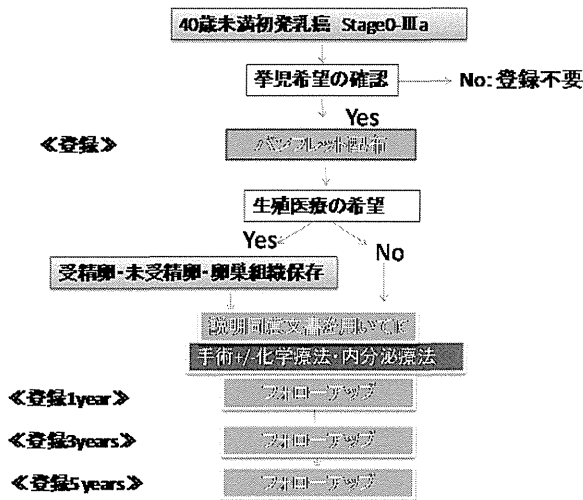
TEL : 03-3784-8996 FAX : 03-3784-8816

chiew@med.showa-u.ac.jp

## 1 研究の概要

### 1.1 研究デザイン シェーマ

登録観察研究とし、中央登録方式で実施する。



### 1.2 目的

- ① 我が国における若年乳癌患者における治療後の妊娠・出産の probability と安全性を評価するためのデータベース構築の実行可能性を検討する。
- ② ①を通じて最適化した方法を用いてデータベースを構築し、若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療に関する選択肢提示の実態と、生殖技術の安全性と有効性についての評価を行う。

### 1.3 対象

挙児希望を有する 40 歳以下で診断をうけた初発乳癌女性患者

#### 1.3.1 適格基準

- ① 初発乳癌診断年齢が 40 歳未満である
- ② Stage0 期-III A 期
- ③ 原発性乳癌に対する治療が予定されている
- ④ 診断時に定期的な月経を認めている
- ⑤ 治療開始時に挙児希望がある
- ⑥ 本研究の参加について本人の文書による同意が得られている患者

#### 1.3.2 除外基準

- ① 乳癌診断前に不妊治療の経験を有する
- ② 排卵誘発に対して禁忌合併症を有する
- ③ 不正出血等の症状を有し、婦人科疾患を併発している
- ④ その他、主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者

## 1.4 治療法

原発性乳癌に対する標準治療に準ずる。薬物療法の選択は担当医の判断に委ねる。

乳癌治療開始前に生殖医療が実施され期間は、術前化学療法が施行される場合は、原則として治療開始前8週間以内とする。術後補助療法開始前の場合は、最大12週まで許容される。実際には、担当医と生殖医療担当医が密に連携をとりながら、個々の症例の臨床情報に基づき、癌治療開始に医学的支障がきたさない範囲を規定する。

## 1.5 観察項目

1.5.1 登録前のスクリーニングとして以下の項目を調査する。

- ① 年齢、婚姻、挙児希望
- ② 既往歴、現病歴、家族歴・婦人科疾患既往歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況・産科合併症歴
- ④ 血液検査 E2, FSH, AMH

### 乳癌治療開始前妊孕性対策関連項目

可能な範囲で登録時に評価する。継続している場合は、生殖医療終了後に追加報告を行う。

- ① 乳癌治療医より説明された妊孕性対策の選択肢
- ② 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ③ 生殖医療が実施された場合は、その実施状況
  - 凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、排卵誘発方法
  - 生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数
  - 生殖医療にともなう有害事象の内容と Grade

### 1.5.2 フォローアップ期間の観察項目

- ① 原発巣の病巣所見(登録1年後のみ)
  - TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
  - ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況
- ② 原発病巣に対する治療
  - 手術歴、手術日
  - 化学療法既往歴、内分泌療法既往歴、放射線治療歴
- ③ 月経状況・E2・FSH・挙児希望の有無、乳癌治療後生殖医療実施状況
- ④ 再発の有無（再発確認日、確認方法 等）
  - 転帰（死亡日、死因、最終生存確認日 等）
  - 後治療（手術、薬物療法、放射線療法、緩和療法 等）

## 1.6 目標症例数

パイロット研究 50 例

観察研究 200 例

## 1.7 研究期間

総研究実施期間：7 年間（起点日は最初の患者登録日とする）

登録期間：3 年間

観察期間：5 年間

## 2 目的

- ① 我が国における若年乳癌患者における治療後の妊娠・出産の **probability** と安全性を評価するためのデータベース構築の実行可能性を検討する。
- ② ①を通じて最適化した方法を用いてデータベースを構築し、若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療に関する選択肢提示の実態と、生殖技術の安全性と有効性についての評価を行う。

## 3 背景と研究計画の根拠

### 3.1 若年性乳癌の疫学と乳癌治療後の妊娠出産について

本邦において、年間乳癌罹患者数 60000 例のうち、40 歳未満の若年女性は 4000 人に及び、なかでも 35-39 歳の年齢層での罹患者数は増加している。乳癌初期治療における薬物療法は、生命予後を改善するが、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にするため、挙児希望のある患者のサバイバーシップにおいて大きな影響をもつ。2006 年には、American Society of Clinical Oncology からすべてのがん患者に対し、妊孕性保持の支援を推奨するガイドラインが提出された。ドイツでは、主要医療機関の癌治療医と生殖医療医により、FertiPROTEKT が組織され、ガイドラインの作成や登録システム、オンラインコンサルテーションシステムを通じて、がん患者の妊孕性保持の品質管理を目指している。

本邦においては、2012 年に日本がん・生殖医療研究会が発足され、癌治療医と生殖医療医との連携システムの構築が促進された。さらに、厚労科研第 3 次対がん総合戦略研究事業清水班では「乳癌患者の妊孕性保持に関するガイドライン」の作成が現在進行している。

### 3.2 若年乳癌患者に対して治療開始前に提供される生殖医療について

2013 年に改定された American Society of Clinical Oncology のガイドラインによれば、若年乳癌患者に対して提供される妊孕性対策には、受精卵・未受精卵・卵巣組織の凍結保存等が挙げられる。しかし、本邦においては、これらの生殖技術に関する選択肢は必ずしも挙児希望を有する患者に提示されておらず、またこれらの生殖技術の有効性や適応条件に

については、十分に検討されているとはいえない。

### 3.3 本研究を計画した理由

乳癌治療に関連した妊孕性対策の課題は、啓発活動が推進される一方で、本邦における乳癌治療後の妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスの不足が課題となっている。これらのエビデンスの不足は医療者と患者のコミュニケーションの障害の一因となっていることが示唆される。

若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベースを構築し、前向きにコホート研究を行うことで本邦における乳癌治療後の妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するデータが蓄積され、将来の若年乳癌患者の治療選択における有効な示唆をえることが期待される。

しかしながら、データベースの構築にあたっては専門領域をまたがった情報収集を必要とするため、困難が予想される。そこで本研究では、第一段階としてデータベース構築の実行可能性とデータ収集の最適化を目的としたパイロット研究を行い、その後第二段階として、最適化した方法を用いてデータベースを構築し観察研究を行うこととした。

## 4 対象

挙児希望を有する 40 歳以下で診断を受けた初発乳癌女性患者

\* 挙児希望の定義

乳癌治療開始前に主治医より口頭で将来的な挙児希望について確認する。婚姻の有無は問わない。

### 4.1 適格基準

- ① 初発乳癌診断年齢が 40 歳未満である
- ② Stage0 期-III A 期
- ③ 原発性乳癌に対する治療が予定されている
- ④ 診断時に定期的な月経を認めている
- ⑤ 治療開始時に挙児希望がある
- ⑥ 本研究の参加について本人の文書による同意が得られている患者

### 4.2 除外基準

- ① 乳癌診断前に不妊治療の経験を有する
- ② 排卵誘発に対して禁忌合併症を有する
- ③ 不正出血等の症状を有し、婦人科疾患を併発している
- ④ その他、主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者



#### 4.3 適格基準の設定根拠

⑦の年齢設定については、薬物治療終了時に生殖可能年齢にあることを前提とするため、40歳未満とした。

### 5 登録

観察研究とし、中央登録方式にて実施する。

#### 5.1 登録手順

- ① 研究担当医師は、「4.1 適格基準」に合致し、「4.2 除外基準」に該当しないことを確認する。
- ② 「参加者への説明文書および同意文書」を用いて本研究への同意説明をおこない、患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による研究参加の同意を、記名捺印または署名された同意文書により取得する。
- ③ 「患者登録票」に必要な事項をすべて記入の上、研究事務局へFAX（メールも可）により送付する。
- ④ 事務局は適格性を確認した後、「登録確認通知書」に登録番号、を記入の上、施設責任医師にFAX（メールも可）にて連絡する。

#### 5.2 研究事務局

渡邊 知映

昭和大学医学部乳腺外科内

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL : 03-3784-8996 FAX : 03-3784-8816

chiew@med.showa-u.ac.jp

受付時間：9時～17時

（祝祭日、土曜、日曜、年末年始 12/29～1/3 を除く）

#### 5.3 登録に際しての注意事項

- ① 研究事務局で適格性が確認された後に登録番号が発行され、この通知をもって登録とする。
- ② 一度登録された患者は登録取り消しはなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

### 6 観察・検査・報告項目とスケジュール

	登録時	1年後	3年後	5年後
属性(年齢・婚姻・挙児希望・妊娠出産歴・産科合併症)	○	○	○	○
原発巣の病巣所見 TNM分類、グレード分類、Ki-67発現状況、組織学的リンパ節転移個数 ホルモン受容体発現状況、HER2受容体発現状況		○		
原発病巣に対する治療 手術歴、手術日化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴		○	○	○
予後調査 再発・転移の有無		○	○	○
月経状況・血液検査(E2・FSH)	○	○	○	○
生殖医療実施状況(凍結胚、卵子、組織・卵巣刺激法・有害事象・治療後ART)	○	○	○	○
その他の重篤な有害事象		○	○	○

### 6.1 登録時の検査・観察・評価項目

登録前のスクリーニングとして以下の項目を調査する。

- ① 年齢、婚姻、挙児希望
- ② 既往歴、現病歴、家族歴・婦人科疾患既往歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況・産科合併症歴
- ④ 血液検査 E2, FSH

### 6.2 乳癌治療開始前妊孕性対策関連

可能な範囲で登録時に評価する。継続している場合は、生殖医療終了後に追加報告を行う。

- ① 乳癌治療医より説明された妊孕性対策の選択肢
- ② 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ③ 生殖医療が実施された場合は、その実施状況
  - 凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、排卵誘発方法
  - 生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数
  - 生殖医療にともなう有害事象の内容と Grade

### 6.3 フォロアップ期間の検査と評価

- ① 原発巣の病巣所見(登録1年後のみ)
  - TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
  - ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況
- ② 原発病巣に対する治療
  - 手術歴、手術日
  - 化学療法既往歴、内分泌療法既往歴、放射線治療歴
- ③ 月経状況・E2・FSH・挙児希望の有無、乳癌治療後生殖医療実施状況

④再発の有無（再発確認日、確認方法 等）

転帰（死亡日、死因、最終生存確認日 等）

後治療（手術、薬物療法、放射線療法、緩和療法 等）

6.4 治療中および治療中止後のスケジュール

本研究は観察研究のため、観察・検査に関するスケジュールは規定しない。標準的な観察・検査スケジュールに従って行うこと。また、他の臨床試験に参加している場合は、その実施計画書に準ずる。

7 本研究で用いる基準と定義

7.1 臨床病期（stage）分類

「乳癌取り扱い規約（第17版，2012年）」を用いる。

UICC-TNM 分類（第7版）準拠

7.2 ホルモン受容体発現状況の判定

ER 陽性：免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上を、または生化学的方法（ligand binding assay 等）により陽性と判定されたものを陽性と定義する。

PgR 陽性：免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上を、または生化学的方法（ligand binding assay 等）により陽性と判定されたものを陽性と定義する。

7.3 HER2 発現状況の判定

HER2 発現状況について、Immunohistochemistry（IHC）法および Fluorescence in situ hybridization（FISH）法による判定基準は、トラスツズマブ病理部会作成の HER2 検査ガイド乳癌編改訂第3版 15)に従うこととする。なお、FISH 法の代替として Dual in situ hybridization（DISH）法でも実施可能とする。

8 目標症例数と研究期間

8.1 目標症例数

パイロット研究 50 例

観察研究 200 例

8.2 研究期間

総研究実施期間：7年間（起点日は最初の患者登録日とする）

登録期間：3年間

観察期間：5年間

### 8.3 目標症例数設定の根拠

当該年齢における挙児希望を有する患者の割合を80%と見積もり、参加医療施設7施設による過去の40歳未満原発乳癌登録数から feasibility を考慮して250例と設定した。

### 8.4 解析集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

全適格例：「8.1 登録手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全適格例」とする。

## 9 データ収集の方法

### 9.1 データの提出

担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）は、本研究に登録された全ての症例を対象として研究完了まで、研究の進捗にあわせてデータの提出を行う。CRCが記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出時期を以下に示す。フォローアップ調査は各症例のフォローアップ調査期間を明示した施設毎の暗号化されたエクセルファイルを定期的に施設責任医にメールにて添付する。施設責任医は必要事項を追記し、アップロードしたファイルを事務局に返信する。

### 9.2 データマネジメント

研究事務局は別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また研究事務局は入力されたデータをもとにモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

### 9.3 データの保管

本研究のデータは、研究期間終了後5年間保管する。

## 10 統計的事項

全ての統計解析は、統計解析計画書に従って実施する。統計解析は統計解析責任者のもと、研究事務局もしくは解析業者において実施する。新たな統計解析計画の必要性が生じた場合は、研究組織内で検討・承認されたうえで実施する。

主たる解析

- ①全適格例を対象とし、治療法・年齢別の月経回復状況、治療後の妊娠・出産の probability を算出する。
- ②全適格症例における治療開始前に胚・未受精卵・卵巣組織保存実施率を算出する。
- ③治療開始前に妊孕性対策を行ったか否かの意思決定要因について解析する。