

原 著

埼玉県立がんセンターで手術を施行した若年性乳癌患者に対するがん・生殖医療連携の現状

松本 広志¹, 戸塚 勝理¹, 平方 智子¹, 久保 和之¹, 坪井 美樹¹

1 埼玉県立がんセンター乳癌外科 埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

要 旨

目 的 : がん治療医には, 若年患者に対して治療による妊孕性への影響について情報提供をし, 妊孕性温存に関わる意思決定を支援する役割がある. 生殖医療部門のない当院での若年性乳癌診療におけるがん・生殖医療連携について検討する.

方 法 : 2013年1月~2019年12月に埼玉県立がんセンターで手術を施行した40歳未満の若年性原発性乳癌症例を対象とし, 臨床病理学的因子, がん・生殖医療の現状を診療録から調査した.

結 果 : 対象168例は年齢26~39(中央値36)歳, ER陰性HER2陰性乳癌が20%と比較的多く, 浸潤癌症例の69%に化学療法が施行されていた. 挙児希望は未婚, 既婚・子なし, 子あり群で39%, 68%, 23%に認められた. 乳癌診断後に8例に対して生殖医療が実施された.

考 察 : 挙児希望のある乳癌患者は比較的多く, がん専門病院ではチーム医療など既存の長所を生かしつつ, がん・生殖医療ネットワークを構築し活用することが重要である.

文献情報

キーワード :

若年性乳癌,
妊孕性温存,
がん・生殖医療

投稿履歴 :

受付 令和4年2月21日
修正 令和4年3月17日
採択 令和4年3月18日

論文別刷請求先 :

松本広志
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室780
埼玉県立がんセンター乳癌外科
電話 : 048-722-1111
E-mail: hiromatsu@saitama-pho.jp

目的

がん患者はがん治療のみならずさまざまな事項に関する悩みを抱えている. 若年性乳癌患者特有の悩みの一つとして, 妊孕性に関する問題がある.¹ がん治療医には治療によって影響を受ける妊孕性に関しての情報提供も求められており, 若年患者の重大な意思決定を支援する役割がある.^{2,3} しかし生殖医療が身近な存在でない場合には, この使命を達成することは難しい. 当院では生殖医療施設との連携により, 希望する患者に対するがん・生殖医療の実践に努めてきた. 今回, 生殖医療部門のないがん治療施設である埼玉県立がんセンターにおける, 若年性乳癌患者に対する妊孕性温存 (FP) に関する情報提供や支援, がん・生殖医療連携の現状について検討した.

方法

2013年1月~2019年12月に当院乳癌外科で手術を施行した40歳未満の若年性原発性乳癌症例を対象とした. 臨床病理学的因子, 社会的因子, FPの希望と実施状況を診療録より検索し, がん・生殖医療の現状について検討した.

結果

対象期間における40歳未満の原発性乳癌手術症例は168例であった. このうち同時性両側乳癌は5例であった. 対

象症例の臨床病理学的因子を表1に示した。年齢は26~39(中央値36)歳で、臨床T因子(cT)はTis, T1-2, T3-4がそれぞれ16%, 72%, 12%, 臨床N因子(cN)はN0が82%と多かった。臨床病期(cStage)0・I・II・IIIの割合はそれぞれ16, 26, 49, 9%で比較的早期例が多かった。病理学的リンパ節転移は28%に認められた。臨床的サブタイプはER陽性HER2陰性が68%, ER陽性HER2陽性が8%, ER陰性HER2陽性が4%, ER陰性HER2陰性が20%であり、トリプルネガティブ乳癌が相対的に多く認められた。ER陽性乳癌では補助内分泌療法, HER2陽性乳癌では1年間の抗HER2療法が施行された。化学療法は術前46例, 術後補助療法として52例に施行され, 浸潤癌症例の69%が化学療法を受けていた。

社会的因子として, 婚姻状況による挙児希望の有無を図

Table 1 Patient characteristics.

| 年齢 | 中央値 (範囲) | 36 (26-39) 歳 |
|-----------------------------------|----------|-------------------|
| | | n (%) |
| cT | | |
| Tis | | 29 (16) |
| T1 | | 47 (27) |
| T2 | | 78 (45) |
| T3-4 | | 21 (12) |
| cN | | |
| N0 | | 144 (82) |
| N1-3 | | 31 (18) |
| 臨床病期 | | |
| 0 (期) | | 29 (16) |
| I | | 45 (26) |
| II A- II B | | 85 (49) |
| III A- III B | | 16 (9) |
| サブタイプ | | |
| ER ⁺ HER2 ⁻ | | 103 (68) |
| ER ⁺ HER2 ⁺ | | 13 (8) |
| ER ⁻ HER2 ⁺ | | 6 (4) |
| ER ⁻ HER2 ⁻ | | 30 (20) |
| 化学療法 | | |
| あり 術前/術後 | | 45 (27) / 52 (31) |
| なし | | 70 (42) |

Abbreviations: pT, clinical stage of primary tumor; pN, clinical stage of regional lymph nodes; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2

Table 2 Reproductive therapy in breast cancer patients.

がん診断後の生殖医療状況

| 症例 | 年齢 | 生殖医療 | 時期 | 化学療法 | 手術—化学療法 (日) | 内分泌療法 | 妊娠 |
|----|----|------|-----|------|-------------|-------|----|
| 1 | 32 | 卵子凍結 | 治療前 | あり | 73 | あり | あり |
| 2 | 31 | 不妊治療 | 化療後 | あり | | なし | |
| 3 | 31 | 卵子凍結 | 治療前 | なし | | あり | |
| 4 | 32 | 受精卵 | 治療前 | あり | 44 | あり | あり |
| 5 | 29 | 卵子凍結 | 治療前 | あり | 82 | あり | |
| 6 | 30 | 受精卵 | 治療前 | あり | 61 | あり | |
| 7 | 37 | 卵子凍結 | 治療前 | あり | 42 | あり | |
| 8 | 39 | 受精卵 | 治療前 | なし | | あり | |

8 patients underwent fertility preservation after the diagnosis of breast cancer.

1に示した。未婚54例(①), 既婚・子なし28例(②), 子あり86例(③)において挙児希望はそれぞれ①39%②68%③23%に認められた。③においても子一人の場合は48%と挙児希望が比較的多かった。医療者によるFPに関する情報提供の有無を診療録で確認することは困難であったが, 2014年以降は原則的に治療前早期に挙児希望の確認とがん治療による妊孕性への影響に関する情報提供が行われた。また乳腺外科初診時の予診項目に既婚・未婚, 妊娠出産歴などが追加され, 早期に情報提供を開始する一助となった。

がん診断後にFPが施行されたのは168症例のうち8例(5%)であった(表2)。化学療法施行98例中, がん診断後の生殖医療機関受診は13例(13%)で, FPは6例に施行された。化学療法非施行, 内分泌療法施行の51例でも, 化学療法群より少ないががん診断後の生殖医療機関受診が3例(6%), FP施行が2例認められた。FP施行8症例のうち観察期間中にその後の妊娠を試みたのは5例, 妊娠, 出産ができたのは2例(25%)であった。不妊治療などに対してがん診断前に生殖医療機関を受診していた7例においては1例が治療後の妊娠・出産ができた。FP, 非FP合わせた妊娠例は9例(5.3%)であった。非FP妊娠例の内訳はDCISが2例, 治療完遂後の妊娠が3例, 内分泌療法副作用と妊娠目的による治療中断が各1例であった。

生殖医療機関について, 従来は県外施設に依頼していたが2015年より埼玉医科大学総合医療センター産婦人科と連携しており, 受診及び情報共有が円滑に進んだ。紹介時

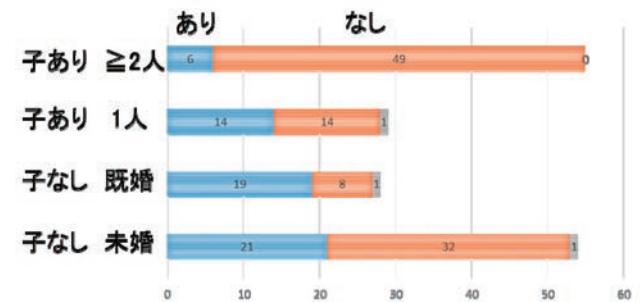


Fig. 1 Desire to bear children in the future.

A considerable number of patients required fertility unless they had two or more children.

にはがん治療医が予後、がん治療経過、FPへの期待度などを含むJSFP-Oncofertility Consortium JAPAN規定の情報提供用紙に必要事項を記載し、がん診療の現状も可及的に明確化した。地域連携室の介入により迅速に受診日時が決定された。生殖医療医からは受診結果と具体的な治療内容・スケジュール情報が迅速に報告され、がん治療医が生殖医療の予定を確認することができて相互理解がなされていた。

がん診断後の生殖医療状況を表2に示した。FP施行の時期は1例を除いて薬剤治療開始前であった。FPのがん治療への影響に関して治療開始遅延、治療受容への影響、治療の早期中断が問題となるが、FP施行例の手術から化学療法開始までの期間は平均60日間で、90日を超える化学療法開始遅延はなかった。妊娠希望により5年未満で内分泌療法を中断したのは6例であった。それ以外に副作用による補助療法中止は4例、その他の患者希望による中止が4例に認められた。

術後観察期間3-109(中央値62)か月において、168例中30例(18%)で再発(局所再発14,リンパ節領域再発8,遠隔再発13)が認められた。FP施行8例においては、局所再発と遠隔再発がそれぞれ1例認められた。

考察

40歳未満の若年化乳癌は2018年次全国乳がん患者登録調査報告では乳癌患者の4.9%と比較的少ないが、実数では4,618例の発症が認められている。⁴ Adolescent and young adult (AYA)世代の癌患者では、癌治療の受容や意思決定という大きなことを成し遂げる中で、妊孕性喪失の可能性や仕事、学業、家庭の問題なども治療前や治療早期に限られた時間で解決していくことが要求されている。したがって生殖医療医の介入や心理的な援助など、特性に応じた多角的な支援が必要となる。^{1,3,5,6} また若年化乳癌においては乳癌全体と比較してサブタイプ分布が異なり、一般的にER陽性HER2陰性の割合が相対的に少なく、トリプルネガティブ乳癌が多いことが指摘されている。⁷ 今回の対象ではやはりトリプルネガティブ乳癌が比較的多かったが、ER陽性HER2陰性の割合が少なくはなかったことが他の報告と異なっていた。サブタイプによってがん治療が異なるため、治療後の妊娠に対する展望も異なる。ER陰性乳癌においては化学療法後閉経からの卵巣機能回復の可能性が問題となり、ER陽性乳癌では長期内分泌療法による妊娠が可能となるまでの待機期間の長さが主な問題となる。

乳癌患者の挙児希望に関しては、本検討より未婚患者群、既婚・子なし群、子ありでも一人の場合は希望があることが比較的多く、治療による妊孕性喪失の可能性についての情報提供や挙児希望の早期確認が多くの患者で必要であることが再確認された。がん治療医に限られた診療時間ではあるが、予診項目の見直しや必要な提供情報を揃えておくことなどの定型化、チーム医療などがん専門病院に既存の

長所を活用し、がん診療の中ですべき情報提供を円滑に進めなくてはならない。また、挙児希望を有する患者に対しては生殖医療医からの情報提供も求められており、^{3,8}妊孕性温存方法には多様性と進歩による変遷が認められるため^{8,9}治療早期の段階で専門医と円滑に連携をする必要があり、がん・生殖医療ネットワーク構築は必須である。本邦では2012年に日本がん・生殖医療研究会(現在の日本がん・生殖医療学会JSFP)が発足し、2017年に「小児、思春期・若年化乳癌患者の妊孕性温存に関するガイドライン」¹⁰及び「乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」¹¹が発刊されこの領域の重要な指針が示されたこともあり、以後地域でのネットワーク形成が進みつつある。生殖医療医からの情報提供後、乳癌患者においてはFP実施率が比較的高いようである。¹²

原発性乳癌治療において、多くは根治を目指すためにできる限り再発率を低減させる治療を選択する。薬剤治療はエスカレーションが主流の現状であり、若年化乳癌の特性からも化学療法や分子標的治療、長期内分泌療法を多くの若年化乳癌患者が受けている。本研究でも、観察期間内では実際にFPにより妊娠が可能となった症例は限られていた。しかし妊孕性が温存され希望を残したことが精神的にまたがん治療受容に良い効果を与える可能性があり、今後評価すべきところである。必要ながん治療を縮小することはできる限り避けるべきだが、個々の患者の考えを認識し、挙児希望がある場合は実現の可能性も検討して患者に説明する対応が必要である。FPによるがん治療への影響に関して、治療開始遅延、治療受容への影響、治療の早期中断などが考え得る。本研究では90日を超える化学療法開始遅延などFPに起因する治療遅延は認められず、早期の情報提供と円滑な連携ができれば充分回避できると思われた。実際にFPによる治療待機期間はおよそ2-3週間で、Moravekら¹³の報告と同様であった。治療受容に関しては、今後アドヒアランス評価と心理士介入などの対策が望まれる。治療の早期中断に関しては、ER陽性乳癌に対して現時点では5年間までの内分泌療法継続が推奨されており、³十分な説明と患者の理解に基づいて決定すべきである。

がん・生殖医療連携のイメージを図2に示した。当院で

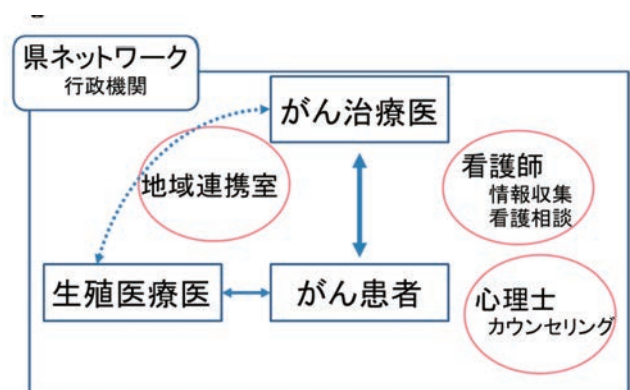


Fig. 2 Schematic view of oncology reproduction network.

は生殖医療情報の初期提供を医師のみでなく、看護師が治療前に行うがんカウンセリングにおいても施行し、時間をかけてわかりやすく説明されている。今後は心理士やがん・生殖コーディネーターによる介入が有益と思われる。また当院のようながん治療施設においては、外部ネットワークが重要となる。挙児希望の乳癌患者に対しては、がん治療医だけでなく生殖医療医の介入が必要であり、がん患者のために意思疎通可能な連携機関を探し、連携を創り活用すること、県内ネットワークの構築により近隣施設との連携を充足しておくことが望まれる。埼玉県においては、埼玉県がん・生殖医療ネットワーク（Saitama Oncology Reproduction NETwork; SORNET）が2016年に発足し、がん治療医やがん患者の窓口、地域連携及びがん・生殖医療事業の主体としての活動が開始されている。各施設によって状況は異なるので、環境に適した連携をすべきである。またFPは若年者にとって大きな経済的負担を伴うため、この分野での行政による対策が望まれる。がん患者の妊孕性温存に対して、2021年4月より厚労省妊孕性温存研究事業による費用助成制度が開始されている。また埼玉県では疾病対策課が窓口となる妊孕性温存治療助成制度が導入されている。

本研究の観察期間では妊孕性温存の実施や妊娠の割合は少ないが、挙児希望のある乳癌患者は比較的多かった。がん・生殖医療の歴史はまだ浅く恩恵を受けた患者は少数に留まっているが、成果を評価しがん治療側からはより良い診療につながることを求めたいところである。若年性乳癌患者の多様な要望に対応するために、生殖医療部門のないがん専門病院においてはチーム医療や診療の定型化など専門病院の既存の長所を生かしつつ、生殖医療機関とのネットワークを構築し活用することが重要で、がん患者の恩恵に貢献し得ることが示唆された。

利益相反

なし。

本研究は埼玉県立がんセンター倫理審査委員会の承認を受けて行った。

文献

1. Logan S, Perz J, Ussher JM, et al. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psycho-Oncol* 2019; 28: 22-30.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018, 36: 1994-2001.
3. 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021年版 日本がん・生殖医療学会編。
4. 全国乳がん患者登録調査報告. 第49号 2018年次症例 日本乳癌学会。
5. Naik H, Leung B, Laskin J, et al. Emotional distress and psychosocial needs in patients with breast cancer in British Columbia: younger versus older adults. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 179: 471-477.
6. Bellizzi KM, Smith A, Schmidt S, et al. Positive and negative psychosocial impact of being diagnosed with cancer as an adolescent or young adult. *Cancer* 2012; 118: 5155-5162.
7. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 427.
8. Sugishita Y, Suzuki N. Fertility preservation for adolescent and young adult cancer patients in Japan. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 443-452.
9. Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, et al. Young women with breast cancer: fertility preservation options and management of pregnancy-associated breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1214-1224.
10. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版 日本癌治療学会編。
11. 乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版 日本がん・生殖医療学会編。
12. 三宅菜月, 齋藤愛, 安藤智子. 女性がん患者の妊孕性温存に関する選択についての検討. *日本がん・生殖医療学会誌* 2020; 3: 26-30.
13. Moravcek MB, Confino R, Lawson AK, et al. Predictors and outcomes in breast cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 186: 429-437.

Current Status of the Cooperation within an Oncofertility Team for Younger Patients with Breast Cancer who Underwent Surgery at Saitama Cancer Center

Hiroshi Matsumoto¹, Katsunori Tozuka¹, Tomoko Hirakata¹, Kazuyuki Kubo¹ and Miki Tsuboi¹

¹ Department of Breast Surgery, Saitama Cancer Center, 780 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

Abstract

Purpose: Oncologists should inform young patients about fertility issues during cancer treatment and support their serious decision-making on fertility preservation. In the present study, we investigated current status of the cooperation within an oncofertility team for younger patients with breast cancer at our cancer center lacking for reproductive specialists.

Methods: Patients younger than 40 years old who underwent breast surgery from January 2013 to December 2019 at Saitama cancer center were examined. Subjects of clinicopathological factor and the status of fertility preservation were identified from the clinical records.

Results: 168 patients aged 26-39 (median 36) years old were included, of which 30(20%) were classified as ER negative and HER2 negative cancer. 69% of patients with invasive carcinoma underwent chemotherapy. 39% of unmarried patients, 68% of married without a child and 23% of married and having children required fertility. 8 patients underwent reproductive technology following the diagnosis of breast cancer.

Conclusions: A considerable number of patients with breast cancer turned out to be requiring fertility. It is important to establish and make good use of the oncology-reproduction network in this cancer center having the advantage of professional oncology team.

Key words:

breast cancer,
younger patient,
fertility preservation,
oncofertility
