

<特集「生殖医療の進歩と小児および若年成人がん患者への適応」>

乳癌治療における妊孕性温存

阪口 晃一*, 田口 哲也

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Fertility Preservation for Patients with Breast Cancer

Koichi Sakaguchi and Tetsutya Taguchi

*Department of Endocrine and Breast Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

乳癌は成人女性において罹患率をもっとも高い悪性腫瘍であり、年間約9万人以上の成人女性が新たに乳癌を発症している。一方、女性の社会進出による晩婚化もあって、生殖可能年齢女性の乳癌罹患は増加傾向にある。近年の乳癌治療の進歩に伴い治療による生存率が向上した反面、診断された乳癌の生物学的特性によって化学療法や長期にわたるホルモン療法が強く推奨される場合も少なからず見受けられ、妊娠・出産の障壁となっている。妊孕性温存には生殖補助技術 (assisted reproductive technology, ART) を利用した受精卵凍結・未受精卵凍結・性腺凍結がある。GnRH アナログを併用した卵巣保護は最新のメタアナリシスの結果、有用性は明らかになっていない。閉経前乳癌患者のサバイバーシップにおいて妊孕性温存は重要なテーマであり、乳癌治療医のみならず生殖専門医の積極的な介入が望まれる。

キーワード：妊孕性温存，閉経前乳癌，ART.

Abstract

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in adult women, and about over 90,000 adult women develop new breast cancer annually in Japan. Meanwhile, there is also a late marriage due to the advancement of women into society, and the incidence of breast cancer in reproductive age females is increasing. Although the survival rate has improved with the progress of breast cancer treatment in recent years, recommendation of chemotherapy and long-term hormonal therapy is a barrier to pregnancy and childbirth. For preservation of fertility, fertilized oocyte cryopreservation, unfertilized oocyte cryopreservation and embryo cryopreservation using assisted reproductive technology (ART) are adopted. According to the recent meta-analysis of ovarian protection using GnRH analogue, effectiveness of GnRH analogue is unclear. Preservation of fertility is an important theme in survivorship of premenopausal breast cancer patients, and active intervention by breast cancer physicians and reproductive specialists is desired.

Key Words: Preservation of fertility, Premenopausal breast cancer, Assisted reproductive technology (ART).

平成29年7月17日受付

*連絡先 阪口晃一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
ksak@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

本邦における乳癌罹患患者数は増加の一途をたどり年間9万人を越えようとしている。日本人乳癌の年齢別罹患率によれば欧米に比して閉経前の若年者に多く、生殖年齢の女性の罹患患者数も増加傾向にある。これに加えて本邦を含めた先進国では晩婚化の傾向にあり、人口動態統計¹⁾によると1970年には24.2歳であった女性の平均初婚年齢が2011年には29.0歳となっており、第一子出生時の母親の平均年齢が29.7歳となっている。このことはつまり妊娠を希望する女性の乳癌に罹患する可能性が格段に高くなることを示している。

また近年は診断技術の進歩による早期発見率の上昇や治療の進歩による治療成績の向上により、がん克服患者（がんサバイバー）が増加し、それに伴ってがんサバイバーのQOL向上が大きな課題となり、生殖年齢患者に対するがん治療により生じる妊孕性消失への対策の重要性が再認識されてきている。理想的には生殖年齢にある患者が乳癌と診断された時点でいち早く妊孕性温存についての詳しい情報提供を行い、専門医にコンサルトすべきところではあるが、厚生労働省の調べによると実際には診察室で妊孕性に関しての話題を持ち出すと回答した乳腺専門医は21%、妊孕性についての問題が生じた場合に生殖医療専門医にコンサルテーションを行うと回答した乳腺専門医は24%にとどまっている。乳癌と診断された時点で妊孕性についてまで説明ができる時間的余裕を持って患者の意思決定に導く診療体制の構築が必要である。

妊孕性温存についてのガイドライン

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 米国臨床腫瘍学会) と American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 米国生殖医学会) の共同により、2003年にがん患者における妊孕性温存に関する指針が出され、2006年にはこれに新しいエビデンスを加えアップデートされている²⁾。ここでは①妊娠可能年齢の患者の場合、治療の説明のなかで不妊の可能性につい

て説明しなければならず、妊孕性温存についてのオプションについて相談した上で生殖医療専門医を紹介すべき。②診断や治療・予後などについての説明に偏りがちであるが、早い時期から妊孕性温存のオプションを持つように患者にアドバイスすべき。③精子凍結や卵母細胞凍結が標準的な妊孕性温存療法となるが、その他の妊孕性温存療法はいまだ研究段階にあり、必要時には専門施設などで施行されるべきであること、などが提唱されている。

一方国内では厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」班が若年がん患者などの性腺機能と妊孕性、妊娠・出産などに関する情報提供を行っている³⁾。とくに乳癌においては平成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」班が乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き（2014年版）⁴⁾を刊行している。ここでは乳癌治療の専門医が必ずしも生殖医療の知識に長じているわけではないので、妊娠可能性の評価や生殖補助技術についての具体的、専門的判断は生殖医療を担当する医師に委ねることになるが、少なくとも①乳癌診断時の一般的な妊孕性評価（年齢、不妊治療歴など）、②化学療法による妊孕性の低下、恒久的な妊孕性の喪失の可能性、③至適治療期間後における妊孕性の低下、喪失の可能性、④妊孕性温存方法の概要と原疾患の治療に与える影響、⑤妊孕性温存の時間的許容度、⑥がん・生殖医療専門医へのアクセス方法、の6項目については治療決定前に、乳癌治療医より情報提供されるべきであると述べている。

若年性乳癌の特徴

日本のがん対策推進計画として厚生労働省のがん対策推進協議会において「がん対策加速化プラン」が策定され、思春期・若年成人（adolescent and young adult, AYA）世代のがん対策が取り組

むべき課題のひとつとされた。AYA世代とはおよそ15歳～40歳ぐらいの年代を想定しており、AYA世代のがんの研究結果として、AYAがん患者の約3割が適切な治療を受けていないと報告されている⁵⁾。また、欧米では本邦のような国民皆保険制度がないため経済的な理由から医療保険の加入率の低さが指摘されている⁶⁾。これに対してアメリカ・ドイツにおいては生命予後に差はないとの報告⁷⁾もあるが、そもそもAYA世代の患者では臨床試験への登録が少ないために前向きなRCTの結果が乏しく⁸⁾客観性に欠ける部分もある。

AYA世代とは一致はしないが、乳癌領域においては一般的に35歳以下を若年者ととらえられている。若年性乳癌では組織悪性度、脈管侵襲、リンパ節転移、ホルモンレセプター陰性、HER2陽性などの予後不良因子を有する率が高く⁹⁾、年齢のみでも局所、遠隔再発の独立した予後因子となっている¹⁰⁾。

さらにBRCA1/2の遺伝子変異が発症の原因となる遺伝性乳癌・卵巣癌症候群では、45歳以下の発症が多く、トリプルネガティブ乳癌の発生が多いのも特徴の1つである。日本人では生涯で9%の乳癌発症リスクがあるとされている。

以上のことを踏まえると、若年性乳癌においては発見が遅れやすい傾向にありかつ組織学的な悪性度が高い傾向にあって集学的治療が避けられない状況が想定される。

化学療法と妊孕性

化学療法によって誘発される化学療法誘発性無月経（chemotherapy-related amenorrhea, CRA）は、化学療法開始以後1年以内に生じる3ヶ月以上の無月経と定義され、その発生頻度は治療時の年齢、化学療法薬の種類、投与量に依存すると考えられるが、発生率は20%から100%と報告されている¹¹⁾。年齢は重要な不良因子となり、Larsenらは思春期の癌患者では早期閉経発来となる確率が4倍も高まると報告している¹²⁾。2006年のASCO（米国臨床腫瘍学会）において化学療法レジメン別の卵巣機能不全リスクが報告されており（表1）、なかでも最も影響の強いものはシクロホスファミドに代表されるアルキル化剤となっている。

現在妊孕性温存の方法として推奨されるものは生殖補助技術（assisted reproductive technology, ART）を利用した受精卵凍結・未受精卵凍結・性腺（卵巣および精巣）凍結があ

表1 乳癌の化学療法レジメンと無月経のリスク（文献2より改変）

| 無月経のリスク | レジメン | 投与量・年齢 | 対処法 |
|-----------------------|--------------------------|--|--------------------------------|
| High (>70%) | CPA | 累積投与量 5g/m ² (≥40歳) 累積投与量 7.5g/m ² (<20歳) | 治療前の妊孕性温存カウンセリング |
| Intermediate (30-70%) | CPA | 累積投与量 5g/m ² (30-40歳) | 治療前の妊孕性温存カウンセリング |
| | AC×4 + PAC/DOC | <40歳 | |
| Lower (<30%) | CMF, CEF, CAF | <30歳 | 早期閉経の可能性。治療前か後に妊孕性温存カウンセリングを考慮 |
| Unknown | Bevacizumab, Trastuzumab | | 妊孕性に関する包括的データなし |

CPA：シクロホスファミド、PAC：パクリタキセル、DOC：ドセタキセル

る。最も適した妊孕性温存法を選択するにあたり、癌の種類、進行度、使用される化学療法薬の種類、化学療法の開始時期、年齢、配偶者の有無などの因子を勘案して検定することが重要になる。これにあたってはASCOガイドラインにある「患者・医師間での議論の要点」(表2)を遵守する必要がある²⁾。また年齢的な制限については非常に困難な判断が必要となる。用いる組織によって妊娠の確率に大きな個人差があり、正確な予測が不可能である。Oktayらは卵巣凍結の適応は40歳未満としている¹³⁾。またUbaldiらは凍結未受精卵子では累積妊娠率が41歳以上で低下すると報告している¹⁴⁾。化学療法後の自然妊娠・出産は乳癌の再発・死亡リスクを高めるものではないとされている¹⁵⁾¹⁶⁾ものの、ARTで用いる排卵誘発剤がホルモン陽性乳癌に及ぼす影響についての安全性は確立されておらず今後の研究が期待される。

近年化学療法中にGnRHアナログを併用してCRAを軽減する方法に関心を持たれてきた。GnRHアナログによる卵巣保護機能に着目し、ARTを用いない妊孕性温存を目指すものである。GnRHアナログ投与によりLH・FSHの分泌を低下させることで卵巣顆粒膜細胞の増殖を抑制し、卵胞の発育を阻害して未成熟卵胞優位を維持して卵胞を保護するという考え方である。

Blumenfeldらは若年悪性リンパ腫の化学療法においてGnRHアナログ併用化学療法が早期卵巣不全((premature ovarian failure, POF)の発生を抑制することをはじめて報告した¹⁷⁾。その後GnRHアナログ併用による卵巣保護作用の可能性を明らかにするため多くのRCTが実施された。2011年に報告されたメタアナリシスの結果では月経の再開率と自然排卵率は高かったものの、自然妊娠率に有意差はなかった¹⁸⁾。

2013年のASCOガイドラインではGnRHアナログの妊孕性温存については十分なエビデンスがなく、臨床試験以外での化学療法との併用は慎重にすべきとしている。その後2014年にはホルモンレセプター陰性閉経前乳癌に対してシクロホスファミドを含んだ化学療法にGnRHアナログを併用するというRCT(POEMS, SWOG-S0230)¹⁹⁾の結果が発表されPOFに有意差があることが報告されたが、エビデンスとしては十分とは言えず、いまだ臨床的には推奨されていない²⁰⁾。

ホルモン療法と妊孕性

乳癌術後補助療法と妊孕性の関係では、化学療法のみならずホルモン療法も妊娠には大きく影響を及ぼす。乳癌のうち全体の約70%がホルモンレセプター陽性であるため、ほとんどの

表2 患者・医師間での議論の要点：がん患者における妊孕性温存の方法(文献2より改変)

- 癌や癌治療は不妊を引き起こす可能性がある。不妊の可能性について患者と相談する際には、疾患、年齢、治療のタイプと用量、治療前の受精能などの個々の要因を考慮する必要がある。
- 妊孕性温存に関心のある患者は、妊娠の可能性を高めるためにできるだけ早く妊孕性温存のための選択肢を検討すべきである。女性の妊孕性温存法では、月経周期に依存しているため1ヶ月の間隔でのみ開始することができるものがある。
- 女性にとって最も成功の可能性が高い妊孕性温存法は胚凍結である。
- 非常に限定的なデータではあるが、ホルモン感受性の高い腫瘍においても、ほとんどの妊孕性温存法や妊娠に伴って乳癌の再発率は増加しないと考えられる。
- 遺伝的疾患および子宮内への化学療法薬剤曝露は除いて、癌の既往、抗癌治療または妊孕性温存の介入が子孫への遺伝性の癌または先天的異常のリスクを高めるといった証拠はない。
- 癌治療に関連する不妊症は社会心理的ストレスと関連しており、一般的なストレスを持つ患者にとってカウンセリングの早期紹介が有効である可能性がある。

場合は術後にホルモン療法を実施することになる。EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) のメタアナリシスから²¹⁾²²⁾閉経前乳癌においては術後5年間のタモキシフェン投与が標準治療となっている。最近ではタモキシフェン5年投与と10年投与を比較した2つの大規模比較試験(ATLAS試験²³⁾, aTTom試験²⁴⁾)の結果が発表され、10年間投与が5年間投与に比べて有意に再発リスクと死亡リスクを軽減できることが明らかになった。この結果によりタモキシフェンの術後10年間投与が選択される場合も予想されるが、子宮体癌リスクも高くなるため、リスク/ベネフィットバランスを考えた場合、比較的進行した症例に限られる傾向にある。タモキシフェンは動物実験のレベルで生殖器や四肢の催奇形性が示唆されている²⁵⁾ためタモキシフェン投与中は妊娠を避ける必要があり、仮に妊娠を希望する場合は内服薬の投与中止後、代謝産物が体内から完全に排出されるまで約2ヶ月を要する。再発高リスクの乳癌症例であれば化学療法を実施後に10年間のタモキシフェン投与が必要になることが想定され、さらに妊孕性温存にとっては困難な状況となる。

現在、妊娠のためのホルモン療法を中断と再

発リスクとの関連を調べるため POSITIVE trial (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer) が国際共同臨床試験として実施されている。

おわりに

若年性乳癌患者は、癌による将来の大きな不安のみならず、妊孕性喪失というもう一つの不安を抱えることになる。乳癌治療において最優先すべきは癌の治療であるが、同時に妊孕性温存についての正しい情報を提供し必要であれば迅速に生殖専門医にコンサルトすることも癌治療医の責務でもある。すべての癌治療医が、若年性乳癌患者の治療においてもはや妊孕性温存はオプションではなく、重要な治療指針の1つであると理解すべきであるし、癌治療医と生殖専門医が緊密に連携して患者の不安を少しでも解消するように努力し、希望を持って癌と闘うことが出来る環境を整える必要がある。

阪口晃一は、開示すべき潜在的利益相反状態はない。田口哲也は、第一三共(株)より講演料を大鵬薬品工業(株)より研究費を受領している。

文 献

- 1) “人口動態統計”. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>, (参照 2017-07-10).
- 2) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K, American Society of Clinical O. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24: 2917-2931.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」班。小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究。
- 4) 乳癌患者の妊孕性保持のための治療選択患者支援
- 5) Potosky AL, Harlan LC, Albritton K, Cress RD, Friedman DL, Hamilton AS, Kato I, Keegan TH, Keel G, Schwartz SM, Seibel NL, Shnorhavorian M, West MM, Wu XC, Group AHSC. Use of appropriate initial treatment among adolescents and young adults with cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106.
- 6) Parsons HM, Schmidt S, Harlan LC, Kent EE, Lynch CF, Smith AW, Keegan TH, Collaborative AH. Young and uninsured: Insurance patterns of recently diagnosed adolescent and young adult cancer survivors in the AYA HOPE study. *Cancer* 2014; 120: 2352-2360.
- 7) Gondos A, Hiripi E, Holleczeck B, Luttmann S,

- Eberle A, Brenner H, Group GCSW. Survival among adolescents and young adults with cancer in Germany and the United States: an international comparison. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2013; 133: 2207-2215.
- 8) Parsons HM, Harlan LC, Seibel NL, Stevens JL, Keegan TH. Clinical trial participation and time to treatment among adolescents and young adults with cancer: does age at diagnosis or insurance make a difference? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 4045-4053.
- 9) Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003; 113: 109-113.
- 10) Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, Bing Oei S, Peterse HL, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Bartelink H, Eortc Radiotherapy BCG. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003; 39: 932-944.
- 11) Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996; 14: 1718-1729.
- 12) Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88: 5307-5314.
- 13) Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87: 1907-1908.
- 14) 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; 25: 1199-1205.
- 15) Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74-83.
- 16) Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, De Mattos-Arruda L, Pistilli B, Pinto A, Jensen MB, Cordoba O, de Azambuja E, Goldhirsch A, Piccart MJ, Peccatori FA. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 73-79.
- 17) Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1620-1626.
- 18) Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 906-914 e901-904.
- 19) Halle C. F Moore JMU, Kelly-Anne Phillips, Frances M. Boyle, Erika Hitre, David James Porter, Prudence A. Francis, Lori M. Minasian, Richard D. Gelber, Lori J. Goldstein, Henry Leonidas Gomez, Carlos Vallejos, Ann H. Partridge, Shaker R. Dakhil, Silvana Martino, William E. Barlow, Carol J. Fabian, Frank L. Meyskens, Gabriel N. Hortobagyi, Kathy S. Albain; Cleveland Clinic, Cleveland, OH; SWOG Statistical Center, Seattle, WA; Peter MacCallum Cancer Center, Melbourne, Australia; The Mater Hospital, Sydney, Australia; National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; Department of Oncology, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; Peter MacCallum Cancer Centre, East Melbourne, Australia; National Cancer Institute, Bethesda, MD; Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru; ONCOSA-LUD, Lima, Peru; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Wichita Community Clinical Oncology Program, Wichita, KS; The Angeles Clinic and Research Institute, Santa Monica, CA; Cancer Research and Biostatistics, Seattle, WA; University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS; Chao Family Comprehensive Cancer Center, Orange, CA; The

- University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Loyola University Medical Center, Maywood, IL. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). ASCO Annual Meeting Abstract 2014.
- 20) 清水千佳子. 妊孕性保持と卵巣保護. 園尾博司. これからの乳癌診療 2016-2017. 東京: 金原出版株式会社, 2016; 72-76.
- 21) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- 22) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-784.
- 23) 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, Mittra I, Muller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter Collaborative G. 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. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
- 24) Richard G. Gray DR, Kelly Handley, Sarah Jane Bowden, Philip Perry, Helena Margaret Earl, Christopher John Poole, Tom Bates, Shan Chetiyawardana, John A. Dewar, Indrajit Nalinika Fernando, Robert Grieve, Jonathan Nicoll, Zenor Rayter, Anne Robinson, Asad Salman, John Yarnold, Sarah Bathers, Andrea Marshall, Martin Lee, on behalf of the aTTom Collaborative Group; University of Oxford, Oxford, United Kingdom; University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; AO Foundation, Zurich, Switzerland; NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge, United Kingdom; Department of Medical Oncology, Arden Cancer Centre, University Hospital Coventry and Warwickshire and University of Warwick, Coventry, United Kingdom; William Harvey Hospital, Ashford, United Kingdom; University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom; University of Dundee, Dundee, United Kingdom; University Hospital, Coventry, United Kingdom; North Cumbria University Hospitals, Carlisle, United Kingdom; University of Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom; Southend University Hospital, Southend, United Kingdom; Worthing Hospital, Worthing, United Kingdom; The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom; Warwick Clinical Trials Unit, University of Warwick, Coventry, United Kingdom; Arden NHS, Coventry, United Kingdom. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. ASCO Annual Meeting Abstract 2013.
- 25) Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004; 13: 446-451.

著者プロフィール



阪口 晃一 Koichi Sakaguchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・講師

略 歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1995年4月 京都府立医科大学第二外科

1997年4月 愛生会山科病院

1999年4月 京都府立医科大学第二外科

2008年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学助教

2017年4月～現職

専門分野：乳腺外科

主な業績：1. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Taguchi T. Phase I Study of Triweekly Nab-Paclitaxel Combined with S-1 in Patients with HER2-negative Metastatic Breast Cancer. *Anticancer research* 2016; 36: 6515-6519.
2. Sakaguchi K, Nakajima H, Mizuta N, Furukawa C, Ozawa S, Ando K, Chang YC, Yamagishi H, Magae J. Selective cytotoxicity of ascochlorin in ER-negative human breast cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 46-50.