

(原 著)

## 当院におけるAYA世代乳癌の現状

山口 由美<sup>1)</sup> 山代 豊<sup>1)</sup> 高橋 朋大<sup>1)</sup> 村上 裕樹<sup>1)</sup> 山田 敬教<sup>1)</sup>  
前田 佳彦<sup>1)</sup> 斎藤 博昭<sup>1)</sup> 西土井英昭<sup>1)</sup> 田村 五月<sup>2)</sup>

鳥取赤十字病院 外科<sup>1)</sup>  
患者サポートセンター<sup>2)</sup>

**Key words** : AYA世代, 乳癌

### はじめに

Adolescent and Young Adult (AYA) 世代とはNational Comprehensive Cancer Networkにて15~39歳と定義されている。AYA世代は思春期から成人期に移行する時期に相当し、罹患する悪性疾患も年代ごとに異なっている。AYA世代に最も多い悪性疾患は、乳癌であると報告されているが、これは女性において30代からの罹患数が多いためである(表1)。

AYA世代は就労や結婚、妊娠、出産などライフステージの大きな転換期と一致し、治療中のみならず、治療後のサバイバーシップを考慮した支援が重要となる。今回、当院で経験したAYA世代乳癌患者を対象に、その現状を調査し、今後の支援に関して考察を加えた。

### 対象と方法

2005年から2018年までの全乳癌患者848例中53例がAYA世代に相当し、乳癌患者全体の6.3%を占めていた。53例中42例の経過観察が可能であった。42例を対象に

乳癌の臨床病理学的因子、予後、婚姻状況、挙児希望、就労の状況、bone healthに関して検討を行った。生存曲線はKaplan-Meier法で描き、Logrank-testで検定を行った。

### 結 果

#### 1. 臨床病理学的因子と治療

42例の平均年齢は35.1歳で、29歳以下が2例、30~34歳が13例、35~39歳が27例であった。臨床的病期は非浸潤癌が4例、Stage Iが22例、Stage IIが12例、Stage IIIが4例であり、早期癌症例は全体の61.9%を占めていた。また、intrinsic subtype分類では、Luminal typeが26例、Luminal-HER2が6例、HER2が1例、triple negative (以下TN)が9例であった。手術療法に関しては乳房部分切除術が29例(69%)、乳房全切除術が13例(31%)を占めていた。また、乳房全切除術を行った13例中3例で、乳房再建が行われていた(表2)。

#### 2. 予後

同時期の予後が明らかな40歳以上の乳癌患者(Stage IVを除く)666名とAYA世代患者の術後生存曲線を示し

表1 小児 AYA世代の悪性疾患

	1位	2位	3位	4位	5位
0~14歳 (小児)	白血病 [38%]	脳腫瘍 [16%]	リンパ腫 [9%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	神経芽腫 [7%]
15~19歳	白血病 [24%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [17%]	リンパ腫 [13%]	脳腫瘍 [10%]	骨腫瘍 [9%]
20~29歳	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [16%]	甲状腺がん [12%]	白血病 [11%]	リンパ腫 [10%]	子宮頸がん [9%]
30~39歳	女性乳がん [22%]	子宮頸がん [13%]	胚細胞腫瘍・性腺腫瘍 [8%]	甲状腺がん [8%]	大腸がん [8%]

国立がんセンターがん情報サービスのデータより

表2 AYA世代乳癌の臨床病理学的背景

平均年齢	35.1歳 (25~39歳)		
年代		手術	
30歳未満	2例 (4.8%)	乳房部分切除術	29例 (69.0%)
30~34歳	13例 (31.0%)	乳房全切除術	13例 (31.0%)
35~39歳	27例 (64.2%)	内 乳房再建術	3例 (7.1%)
病期		薬物療法	
非浸潤癌	4例 (9.5%)	内分泌+化学療法	10例 (23.8%)
Stage I	22例 (52.4%)	化学療法	8例 (19.0%)
Stage II	12例 (28.6%)	内分泌療法	19例 (45.2%)
Stage III	4例 (9.5%)	なし	5例 (11.9%)
Intrinsic subtype			
Luminal	26例 (61.9%)		
Luminal-HER2	6例 (14.3%)		
HER2	1例 (2.4%)		
Triple negative	9例 (21.4%)		

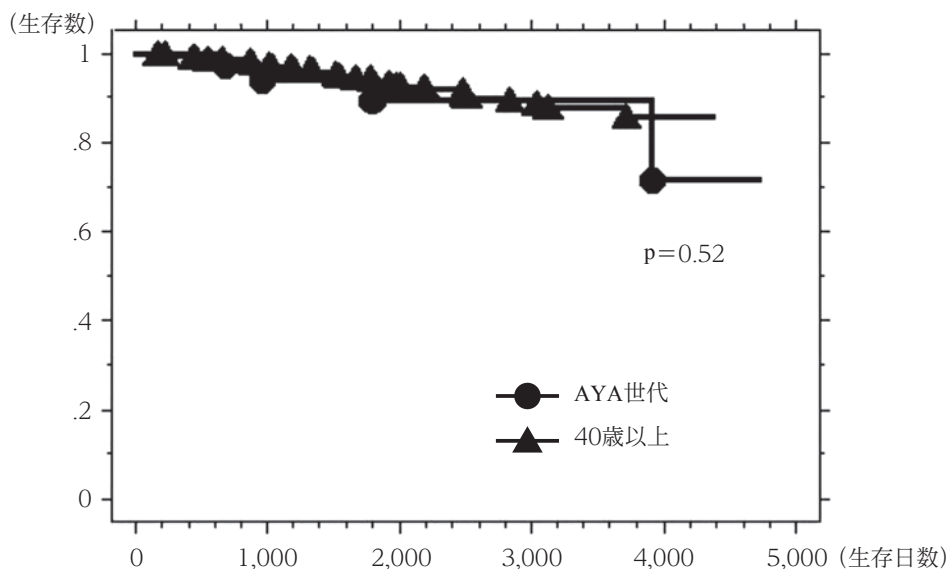


図1 AYA世代, 40歳以上乳癌患者の術後生存曲線

た(図1). 5年生存率はAYA世代で89.3%, 40歳以上で93.6%であり, p値は0.52と統計学的な有意差は認めなかった.

### 3. 婚姻状況と挙児希望

乳癌診断時に既婚であった患者は22例(52%)であった. また, 未婚の患者は16例(38%)であり, 既婚ではあるが, 診断時に死別, 離婚などで独身の患者は4例(10%)であった(図2). 未婚患者の16例の平均年齢は34歳であり, 経過観察中に4例が結婚した.

診断時に子供ありの患者は19例, なしの患者は23例であった. 挙児希望に関しては, 希望ありが16例, なしが19例, 不明が7例であった. 婚姻状況と挙児希望を表3に示した. 未婚患者では挙児希望の有無の問いかけに明確な回答が得られなかった症例が5例みられた.

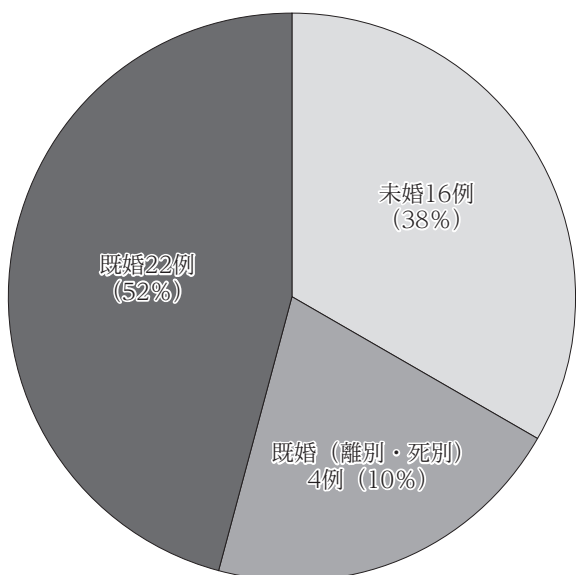


図2 AYA世代乳癌患者の婚姻状況

表3 乳癌診断時の婚姻状況と挙児希望

婚姻状況	子供の有無	挙児希望		
		あり	なし	不明
既婚	子供あり (19例: 45.2%)	6 (14.3%)	11 (26.2%)	2 ( 4.8%)
	子供なし ( 7例: 16.7%)	5 (11.9%)	2 ( 4.8%)	0 ( 0%)
未婚	子供なし (16例: 38.1%)	5 (11.9%)	6 (14.3%)	5 (11.9%)

表4 乳癌術後出産例

	年齢	内分泌療法	化学療法	詳細
1	35歳	あり	なし	手術時未婚, その後結婚, 術後3年でタモキシフェンを中止. 生殖医療で出産.
2	33歳	なし	なし	既婚, 非浸潤癌. 子供は2人おり挙児希望はなかったが, 手術後妊娠出産.
3	36歳	なし	なし	既婚, 非浸潤癌. 妊娠中に乳癌が判明. 術後に出産.

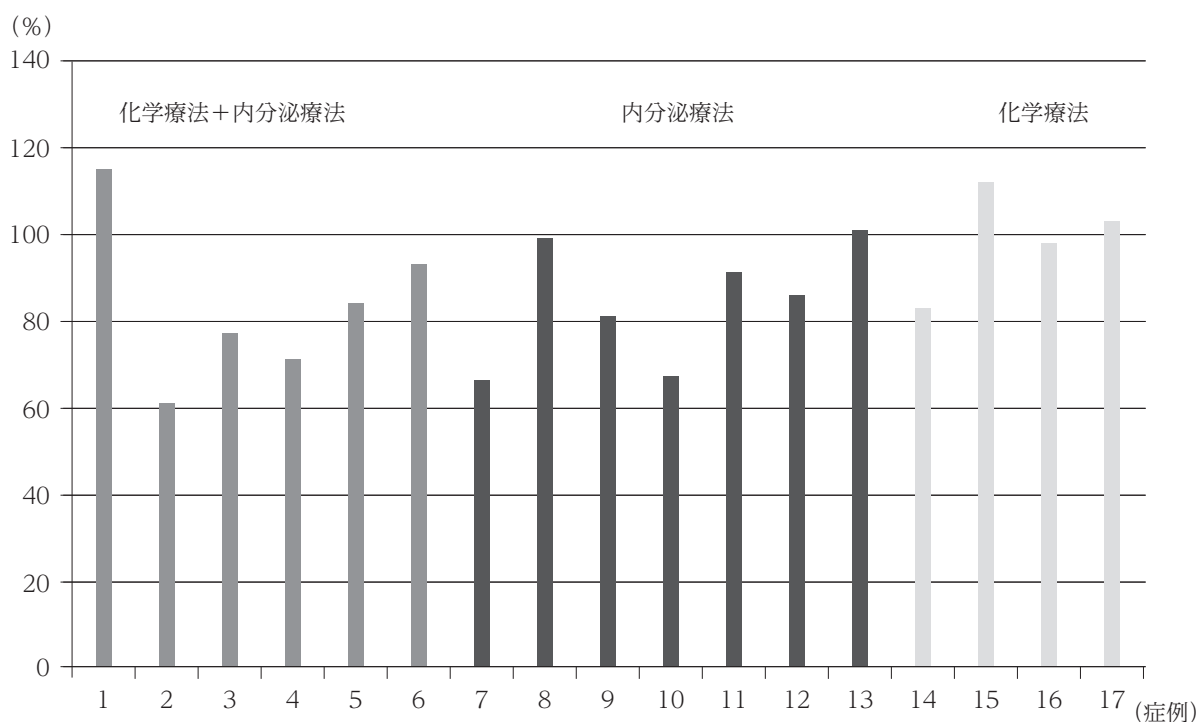


図3 薬物治療とL2~4の骨塩量

乳癌診断時には、癌治療が妊孕性に与える影響を説明し、妊孕性温存に関する説明を行っているが、乳癌治療前に妊孕性温存治療を行った症例はなかった。乳癌術後の出産例は3例であった(表4)。そのうち2例は非浸潤癌であり、1例は内分泌治療を中断して、体外受精によって出産に至った症例であった。当院で乳癌化学療法後に出産した症例はなかった。

#### 4. 周術期就労の変化

乳癌診断時に就労していた患者は34例で、主婦あるいは無職の患者は8例であった。乳癌発症を契機とした離職は2例(5%)であった。

#### 5. Bone healthの現状

薬物療法を終了した17症例で骨塩量の測定を行った。

L2~L4の骨塩量を若年成人平均値(young adult mean: YAM)との比較で示した。90%以下の低下が10例、そのうち80%以下の低下を5例に認めた。もっとも低下した症例ではYAMの60%となっていた。治療別では、化学療法と内分泌療法の併用患者で低下している症例が多く、化学療法だけの患者での低下は少なかった(図3)。

## 考 察

2015年6月に厚生労働省がん対策推進協議会は、今後のがん対策の方向性としてAYA世代のがん対策の必要性を提示した。AYA世代に必要な支援を考える上で、臨床的現状のみならず、QOLや治療後のサバイバーシップへの影響を含めて検討を行った。

AYA世代乳癌は、従来、若年性乳癌として検討をされており、35歳未満あるいは以下ではその予後はそれ以外の年代と比較して不良であると考えられている<sup>1)</sup>。その理由として予後の悪いTN乳癌の比率が40歳以上の乳癌患者に比較して高いことが報告されている<sup>2)</sup>。当院のAYA世代のTN乳癌の比率は21.4%、40歳以上のTN乳癌の比率は16.2%であったが、世代による統計学的な有意差はなく、生存率へ影響も限定的であったかもしれない。

術式に関しては乳房部分切除術の割合が高かった。しかし、乳房全切除術を選択せざるを得ない患者も存在し、若年患者が大きなボディイメージの変化を受容することへの支援も必要である。乳房全切除術を受ける患者に対して、再建手術の説明を行ってきたが、2013年よりアラガン社のtissue expanderが保険適応となり、当院での一期的再建手術が可能となった。術後に放射線治療や化学療法が予定されていない患者に対しては一期的乳房再建が可能であるとの説明を行っており、AYA世代患者のうち2例が本手術を受けることができた。また、一期的再建の適応とならない患者に対しても、治療終了後の再建手術の可能性や相談に応じることを説明している。

AYA世代で乳癌に罹患した場合、浸潤癌でホルモンレセプター陽性であれば、内分泌治療の適応となる。内分泌治療としてはガイドライン上、タモキシフェンの5年投与が強く推奨されている<sup>3)</sup>。また、ATLAS試験ではタモキシフェン5年投与後の早期乳癌症例にさらに5年追加することで再発リスクと乳癌死亡率のリスクを減少させることが報告され<sup>4)</sup>、10年投与が推奨されるようになった。しかし、タモキシフェンは催奇形性が報告されており、投与中の妊娠、出産は推奨されない。また、LH-RHアゴニストとタモキシフェンの併用も、化学療法を必要とするような乳癌に対しては推奨されている<sup>3)</sup>が、LH-RHアゴニストの使用によって、数年間の無月経を引き起こすことになる。術前、術後化学療法では、Okanamiら<sup>5)</sup>はアンストラサイクリン、タキサンを使用する乳癌化学療法で87.9%が化学療法中の無月経を経験しており、21.2%で持続する無月経となったことを報告している。Abdel-Razeqら<sup>6)</sup>は乳癌化学療法を受けた85.9%が無月経になったと報告しており、さらにその40.2%の患者は挙児について考えていたと報告している。Shinら<sup>7)</sup>も20~44歳の閉経前乳癌患者で治療関連性の無月経は61.6%になったと報告している。これらの現状より、乳癌患者で薬物治療開始後の妊娠、出産のタイミングの判断は非常に困難であると考えられる。当

院で乳癌手術後に出産した3症例のうち、2症例は非浸潤癌であったため、乳房全切除によって完治が期待できる状態であった。しかし、1例はタモキシフェンを3年で中止をしていた症例であった。乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する手引きにおいては、タモキシフェン5年未満の内服中止は積極的には勧められないとされているが、内服中止によるリスクを理解し、妊娠出産のベネフィットとのバランスを考慮したうえで中止を選択する場合は、その判断は尊重されるべきであるとされている<sup>8)</sup>。いずれにしても、治療前の挙児希望の確認、予測される治療法と期間、妊娠出産に与える影響、生殖医療の方法や可能な施設の説明は重要であると考えられる。当院ではAYA世代の患者の中で乳癌治療前に生殖医療専門機関への紹介を希望した患者はいなかったが、正確な情報を受けて、自己決定を行うことがその後のQOL向上に寄与すると考えられる。

就労に関しては乳癌を契機に離職する症例は少なかった。今回の検討ではStageIV症例はなく、補助療法は一定期間で終了することを説明し、仕事を続けるように働きかけたことと、また、実際の医療費の負担もあることから、離職が少なかった可能性がある。治療の中でも化学療法を行う際に、職場に産業医がいる場合、患者本人の同意を得たうえでの積極的連携を行うことが可能となる。しかし、産業医がない場合は、患者自身が職場の労務部門に相談することが多く、化学療法の副作用で苦しむ期間でも十分な休養をとることができなかったという症例もあり、中小企業の多い当地域での職場関係者との連携は課題の一つであると考えられる。

乳癌患者における骨塩量の低下は長期にわたる治療合併症の一つであり、アロマトーゼ阻害剤を使用する閉経後患者で注目されることが多かった。しかし、閉経前乳癌患者においても、タモキシフェンによる骨密度の低下が報告されており、ゴセレリンによる卵巣機能抑制は2年間で5.0%の骨密度の低下を引き起こすとされている<sup>9)</sup>。乳癌治療による骨密度の低下に対してASCOのガイドラインにおいては、適度の運動とカルシウム、ビタミンDの摂取が推奨されており、Tスコア<-2.5で骨粗鬆症の治療を開始すべきとされている<sup>10)</sup>。また、乳癌診療ガイドラインではYAM80%未満で薬物療法が推奨されており<sup>11)</sup>、AYA世代においても年1回の骨塩量の測定が必要であると考えられる。

AYA世代の乳癌患者においてボディイメージの変化、妊孕性温存、就労、長期のサバイバーシップ等を考慮した支援が必要であり、多職種および地域、病院間の連携が重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Zhou P. et al : Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 101 : 1264–1274, 2004.
- 2) Hironaka-Mitsuhashi A. et al : Invasive breast cancers in adolescent and young adult woman show more aggressive immunohistochemical and clinical features than those in women aged 40–44 years. *Breast Cancer* 26 : 386–396, 2019.
- 3) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン I 治療編. 21–24, 金原出版, 東京, 2018.
- 4) Davies C. et al : Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5years after diagnosis of oestrogen receptor – positive breast cancer : ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 381 : 805–806, 2013.
- 5) Okanami Y. et al : Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast cancer* 18 : 182–188, 2011.
- 6) Abdel -Razeq H. N. et al : Amenorrhea, fertility preservation, and counseling among young women treated with anthracyclines and taxanes for early-stage breast cancer, a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 99 : e19566. doi : 10.1097
- 7) Shin J. J. et al : Amenorrhea and menopause in patients with breast cancer after chemotherapy. *J Breast Cancer* 13 : 624–634, 2019.
- 8) 日本がん・生殖医療学会編：乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き2017年版. 76–78, 金原出版, 東京, 2017.
- 9) 骨粗しょう症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗しょう症の予防と治療ガイドライン2015年版. 140–141, ライフサイエンス出版, 2015.
- 10) Hillner B. E. et al : American society of clinical oncology. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J clin Oncol* 21 : 4042–4057, 2003.
- 11) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン I 治療編. 185–187, 金原出版, 東京, 2018.