福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

本邦における妊娠関連性乳癌の臨床学的特徴の解析：多施設共同研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-04-16 キーワード (Ja): キーワード (En): awareness, breast cancer, early detection of cancer, pregnancy 作成者: 加藤, 栄一, 井上, 大輔, 笠原, 善郎, 久保, 真, 伊藤, 正裕, 前田, 浩幸, 大田, 浩司, 藤原, 清香, 服部, 由香, 坂野, 陽通, 折坂, 誠, 黒川, 哲司, 吉田, 好雄, Kato, Eichi, Inoue, Daisuke, Kasahara, Yoshiro, Kubo, Makoto, Ito, Masahiro, Maeda, Hiroyuki, Ota, kouji, Fujiwara, Sayaka, Hattori, Yuka, Banno, Harumichi, ORISAKA, Makoto, Kurokawa, Tetsuji, Yoshida, Yoshio メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028669

本邦における妊娠関連性乳癌の臨床学的特徴の解析：多施設共同研究

加藤　栄一[※1]，井上　大輔[2]，笠原　善郎[※3]，久保　真[※4]，伊藤　正裕[※5]，前田　浩幸[6]，大田　浩司[※7]，
藤原　清香[※8]，服部　由香[※9]，坂野　陽通[※10]，折坂　誠[2]，黒川　哲司[2]，吉田　好雄[2]

医学部附属病院産科婦人科[2]，医学部附属病院乳腺内分泌外科[6]

Clinical Features of Pregnancy Associated Breast Cancer:A Retrospective Multicenter Study in Japan

KATO, Eichi [1], INOUE, Daisuke [2], KASAHARA, Yoshiro [3], KUBO, Makoto [4], ITO, Masahiro [5], MAEDA, Hiroyuki [6], OTA, Kouji [7], FUJIWARA, Sayaka [8], HATTORI, Yuka [9], BANNO, Harumichi [10], ORISAKA, Makoto [2], KUROKAWA, Tetsuji [2], YOSHIDA, Yoshio [2]

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Fukui Hospital [2],
Department of Breast Endocrinology Surgery, University of Fukui Hospital [6]

要旨

【目的】妊娠関連乳がん（pregnancy associated breast cancer; PABC）は稀な疾患だが，母児の予後に多大な影響を与えることが示唆される。しかしながら当該疾患に対する適切な診断法などの診療指針は確立されていない。本研究の目的は，本邦におけるPABCの臨床的特徴を把握，問題点を明確化し，解決すべき課題を抽出することである。

【方法】2006年から2019年に，本邦の6施設で診断･治療された妊娠関連乳がん29例において，診断時年齢，発症時期，診断契機，病期，診断までの期間，画像所見などを検討した。

【結果】29例中2例が検診で発見された。1例はマンモグラフィで，もう1例はマンモグラフィで検出できず超音波検査で発見された。29例中27例は有症状で自ら受診して発見された。主訴の内訳は，腫瘤自覚23例，血性分泌2例，張り1例，痛み1例であった。症状があるにもかかわらず10例が4か月以上も産婦人科医師に症状を相談できずにいた。また，16例は授乳期であった。乳癌の家族歴については，ありが7例，なしが17例，家族歴を聴取されていない症例が5例であった。病期は，0期2例，Ⅰ期5例，Ⅱ期13例，Ⅲ期8例，Ⅳ期1例であった。

【結論】患者はもとより，産婦人科医でさえもPABCの症状，病態を認識しておらず，乳房の生理的変化による評価の難しさから診断が遅れることがある。ほとんどの妊婦に乳癌検診が行われていないため，自己触診で腫瘤を蝕知して発見されることが多い。したがって，妊婦健診を受ける女性に対して，定期的に乳房セルフチェックを行い，変化を感じた場合には医師には報告して評価を受けるように促すべきである。PABCのリスクと病態に関する患者および臨床医の教育が今後不可欠である。

キーワード：自己検診，乳がん，早期発見，妊娠

Abstract:

Objective: Pregnancy associated breast cancer, PABC, is a rare disease, but it can have a significant impact on the prognosis of mothers and children. However, clinical guidelines, such as appropriate diagnostic methods, have not been established. The purpose of the present study is to retrospectively analyze the clinical characteristics of PABC in Japan to clarify the current problems, and identify the issues that need to be resolved.

Methods: Twenty nine cases suffering from pregnancy associated breast cancer in Japan, which were diagnosed and treated at 6 institutions from 2006 to 2019, were evaluated using several end points, such as the age at diagnosis, the gestational, lactational or puerperal period, the disease stage at diagnosis, and category classifications of mammography and ultrasonography.

Results: Two of the 29 cases were diagnosed by screening. One of the two cases was detected by mammography and another case was detected by ultrasonography. Of the 29 cases, 27 had symptoms and were found by visiting a hospital on their own judgement. 23 had mass awareness, 2 had bloody discharge, 1 had tension, and 1 had pain. Despite having symptoms, 10 patients

※1 坂井市立三国病院産婦人科 Department of Obstetrics and Gynecology, Sakai Municipal Mikuni Hospital
※3 福井県済生会病院乳腺外科 Fukui Saiseikai Hospital Breast Surgery
※4 九州大学病院乳腺外科 Kyushu University Hospital Breast Surgery
※5 東北公済病院乳腺外科 Tohoku Kosai Hospital Breast Surgery
※7 福井県立病院乳腺外科 Fukui Prefectural Hospital Breast Surgery
※8 木沢記念病院産科婦人科 Kizawa Memorial Hospital Obstetrics and Gynecology
※9 杉田玄白記念公立小浜病院産科婦人科 Sugita Genpaku Memorial Public Obama Hospital Obstetrics and Gynecology
※10 舞鶴共済病院産科婦人科 Maizuru Kyosai Hospital Obstetrics and Gynecology

（Received 26 March, 2021; accepted 14 April, 2021）

could not consult an obstetrician for more than 4 months by virtue of anxiousness. In addition, 16 cases were in the lactation period. There was family history of breast cancer in 7 cases, none in 17 cases, and family history was not available in 5 cases. The stages of the disease were stage 0 (2), stage I (5), stage II (13), stage III (8), and stage IV (1).

Conclusion: The diagnosis of PABC is often delayed because patients and even obstetricians are not aware of the symptoms and conditions. In addition, because of the difficulty of evaluation due to physiological changes in the breast, PABC is rarely detected during medical examinations, and diagnosis is often made by palpating the mass on self-examination. This should encourage pregnant or recently pregnant women to perform regular self-breast exams and report any changes for evaluation. Education of patients and clinicians about the risks and realities of PABC will be essential in the future.

Keywords: awareness, breast cancer, early detection of cancer, pregnancy

【緒言】

妊娠関連乳がん（pregnancy associated breast cancer; PABC）とは，妊娠初期から授乳期を含む産褥期間内に診断された乳がんである[1)]。発症頻度は妊娠1万件あたり0.5～6.4件とされ，極めて稀ながんであると報告されている[2-6)]。しかしながら近年の晩婚・晩産化の影響でPABCは徐々に増加傾向にある[7, 8)]。また，PABCと遺伝性乳がんとの関係は明らかになっていないが，BRCA変異保有者はPABCのリスクが高いとする報告がある[9, 10)]。Houらの報告ではPABC患者の25％にBRCA変異がみられ[11)]，若年発症が問題となる両疾患の関連性も注目されている。一方で，妊娠から産褥期に乳がん検診が行われる機会は少なく，乳房の生理的変化も生じるため，この時期に自覚された乳房腫瘤は医療機関受診のきっかけとなりにくく，また，乳腺診療に不慣れな産婦人科医は積極的な介入を行わない状況も想像に易い。このような背景から，PABCはⅡ期以上の進行がんと診断されるケースが多く，母と子の二つの生命予後に与えるインパクトが非常に大きい疾患といえる。

2012年のメタアナリシスでは妊娠関連乳癌の予後は妊娠と関連のない乳癌と同等だが，授乳期乳がんは予後不良と結論付けている[12)]。本邦では乳腺外科医の石田らの192例の妊娠･授乳期乳がんに関する検討[13)]や，片岡らのPABC 171例の報告がある[14)]。これらの報告では，妊娠・授乳期の乳がんは進行がんが多く生命予後も不良である傾向がみられており，乳癌診療ガイドライン2018年版でも産婦人科医や助産師と協力し早期発見，早期治療に努めるべきであると述べられている[15)]。しかしながら，最近の妊娠関連乳がんの調査研究は少数であり現状の問題点，特にその診断法に関する解決されなければいけない課題が明確ではない。今回，国内6施設で診断・治療されたPABC 29例を後方視的に検討し，妊娠関連乳がんの現状と問題点，特にその診断法に関する解決されなければいけない課題を検討した。

【方法】

対象は2006年から2019年の間に，診断・治療されたPABC 29例である（表1）。PABCは妊娠初期から分娩後1年以内もしくは授乳中に診断された乳がんと定義した。29例の内訳は，福井大学関連施設のうち，福井県内4施設の17例，九州大学病院4例，東北公済病院8例である。この29例の発見時の年齢，発症時期が妊娠期であったか授乳/産褥期であったか，診断に至った契機，診断時の病期，自覚症状出現から診断までの期間，診断時のマンモグラフィ（MG）および超音波（US）のカテゴリー分類を検討した。MG所見は，日本医学放射線学会，日本放射線技術学会のマンモグラフィーガイドラインの診断カテゴリーで分類した[16)]（表2）。US所見は，日本乳腺甲状腺超音波医学会の乳房超音波診断ガイドラインの診断カテゴリー

表1．日本のマンモグラフィーガイドラインのカテゴリー

カテゴリー	悪性確信度
1	異常なし
2	良性
3	良性，しかし悪性を否定できず
4	悪性の疑い
5	悪性

日本医学放射線学会，日本放射線技術学会編，マンモグラフィガイドライン2014 第3版増補版，医学書院より引用改変

表 2. 診断超音波検査カテゴリー

カテゴリー	判定
1	異常なし
2	明らかな良性所見を呈する
3	良性の可能性が高い
4	悪性の可能性が高いが断定できない
5	明らかな悪性所見を呈する

日本乳腺甲状腺超音波医学会 乳房超音波診断ガイドライン2014年版　改定第４版 南江堂より引用改変

で分類した[17]（表3）。MGカテゴリー，USカテゴリーともに1, 2は良性で精査不要であり，3, 4, 5は要精査である。本研究は坂井市立三国病院倫理委員会の承認を得て行われた。（令和02年坂三病院第317）

【結果】

PABC 29例のまとめを表3に示す。平均年齢は35.6歳（24 ～ 42歳），20歳代2例，30 ～ 34歳9例，35 ～ 39歳13例，40歳代5例であった。乳癌の家族歴あり

表 3. 妊娠関連乳癌 29 症例のまとめ

症例	年齢	家族歴	P/L	診断契機	診断までの期間	病期	USによる腫瘍サイズ（cm）	カテゴリ分類			
								MG		US	
								右	左	右	左
1	32	－	P	腫瘤	7M	ⅢB	10.0＊8.0	5	1	5	1
2	27	＋	L	腫瘤	2M	Ⅳ	3.5＊3.0	1	3	1	4
3	34	－	P	腫瘤	6M	ⅢA	6.0＊4.5	4	1	4	1
4	46	不明	P	腫瘤	4M	ⅡA	3.0＊2.9	NI	NI	1	5
5	24	不明	P	腫瘤	2D	ⅡA	2.1＊2.0	NI	NI	1	5
6	39	不明	L	腫瘤	1M	ⅡB	2.1＊2.0	4	1	4	1
7	41	不明	L	腫瘤	4M	ⅡA	1.7＊1.9	1	3	1	3
8	31	－	L	腫瘤	7D	Ⅰ	1.4*1.2*1.0	1	1	1	4
9	33	－	L	腫瘤	2M	ⅢC	1.5*1.9*1.4	1	5	1	5
10	35	＋	L	緊満感	6M	Ⅰ	1.3*0.9*1.3	1	4	1	3
11	36	－	L	腫瘤	3M	ⅡA	2.6	5	1	4	1
12	37	－	L	血性分泌	7D	Ⅰ	1.8*1.7*1.0	1	3	1	4
13	31	－	L	腫瘤	1M	ⅢA	2.0*1.2*2.1	1	4	1	4
14	38	－	P	疼痛	3M	Ⅰ	0.7*0.8*0.7	1	1	1	4
15	38	－	L	検診	0	ⅡA	1.1*1.5*1.2	3	1	3	1
16	34	－	L	腫瘤	9M	ⅡA	4.6*4.4	3	1	3	1
17	39	－	P	血性分泌	6M	0	病変なし	1	1	1	3
18	30	－	L	腫瘤	10M	ⅢC	2.0*2.5	1	4	1	4
19	30	－	L	皮膚発赤	4M	ⅢC	2.75*1.88	3	1	4	1
20	37	不明	P	検診	0	Ⅰ	0.8	1	1	1	4
21	41	＋	P	腫瘤	5M	0	3.5	NI	NI	1	4
22	32	－	P	腫瘤	1M	ⅡA	2.9*2.8*2.4	1	1	1	5
23	39	＋	P	腫瘤	1M	ⅡB	2.8*2.3*1.4	NI	NI	1	5
24	40	＋	P	腫瘤	2M	ⅡA	1.8*1.1*1.0	3	1	4	1
25	42	－	L	腫瘤	7D	ⅡB	1.6*1.3*1.2	1	4	1	4
26	38	－	L	腫瘤	1M	ⅡB	2.7*2.0*1.4	3	1	4	1
27	38	＋	L	腫瘤	1M	ⅡA	2.0*14*1.2	1	4	1	5
28	35	－	P	腫瘤	7D	ⅢC	2.0*1.6*1.0	NI	NI	1	5
29	36	＋	P	腫瘤	21D	ⅢC	1.9*2.0*1.5	1	3	1	3

家族歴 ＋，－：三親等以内の乳癌罹患者の有無
P/L Pregnancy / Lactation or postpartum period; D days; M months; MG mammography; US ultrasound sonography; NI not implemented

が7例, なしが17例, 聴取されていないのが5例であった。発見時期は，妊娠期13例（44.8），授乳/産褥期16例（55.2%）であった。29例中27例（93.1%）が自覚症状を有し，医療機関を受診した。診断の契機となった症状の内訳は, 乳房腫瘤の自覚が23例（79.3%）と最多であった。血性分泌が2例（6.9%），緊満感が1例（3.4%），乳房痛が1例（3.4%）であった。自覚症状がなく, 乳がん検診で発見されたのが2例（6.9%）であった。この2例中１例はマンモグラフィで，もう１例はマンモグラフィで検出できず超音波検査で発見された。腫瘤の大きさ（全数，腫瘤自覚例）は，1 cm以下（2, 0），1.1 ～ 1.5 cm（3, 1），1.6 ～ 2 cm（9, 7），2.1 ～ 5 cm（13, 13），5.1 cm以上（2, 2）であった。精査時の画像診断（MG, US）は，25例中20例でマンモグラフィが実施されており，29例全ての症例に超音波検査で異常所見を認めた。病期は, 0期が2例，Ⅰ期5例，Ⅱ期1，Ⅲ期8例，Ⅳ期1例で，腫瘤自覚はⅡ期以上でほぼ全例にみられた。

【考察】

我々が行った本邦における希少疾患PABCに対する多施設共同後方視的研究では，これまでの報告と同様に[2-6, 8]，大部分のPABCは腫瘤を自覚してから発見されており，さらに診断の遅れがみられることも判明した。腫瘤を自覚してからPABCの確定診断に至るまで平均2.8 ヶ月を要しており，最大で10 ヶ月も診断が遅れた例がみられた。特に, 29例中10例（妊娠中4例，授乳/産褥期6例）は4 ヶ月以上腫瘤を自覚していたにもかかわらず，医療従事者にその症状を伝えることができかった。このことは腫瘤に気づいていても病的かどうか本人がわからなかったか，患者や臨床医が乳がんの兆候を妊娠，出産に伴う生理的な乳房の変化と解釈してしまっていることが原因として想定される。また，診断時期に関しては，授乳/産褥期に発見されたものが16例（55.2%）に及んだ。過去の報告でも診断の遅れは1 ヵ月から13 ヵ月に及び，全体の1/3のみが妊娠中に診断されることが示されている（5, 18）。PABCの認識や診断法の進歩はこれまでとあまり変化がないことが伺える。

PABCと妊娠が関連しない若年乳癌の生物学的な違いや発症機序は解明されていないが，いくつかの論理展開がなされている。まず, 妊娠中の高エストロゲン，授乳中の高プロラクチンなどのホルモン環境の変化の影響がある。PABCはホルモン受容体を発現していない場合が多い[15]が，Guptaらは基礎的検討において，高エストロゲン状態は間質との相互作用を通じてエストロゲン受容体陰性癌の増殖を促進させることを報告している[19]。次に，腫瘍微小環境の変化が挙げられる。O'Brienらは，分娩後，授乳終了後の乳腺退縮中にみられる細胞外マトリックス（extracellular matrix; ECM）の修飾が，創傷治癒修復や炎症のものと類似しており，腫瘍増殖と関連する可能性を示した[20]。またMc Danielらは，未経産ラットと授乳後退縮を生じているラットの乳腺から単離したECMをそれぞれ乳腺腫瘍細胞に注入すると，後者で血管新生が亢進し，転移の増加が見られた。このことは退縮乳腺の微小環境が腫瘍細胞浸潤を促進し，妊娠関連乳癌，特に授乳期乳癌において転移率が高いことを支持する結果であった[21]。そして，妊娠期間を通じて乳腺上皮細胞は生理的に著しく増加するが，このタイミングで遺伝子変異を有する乳腺上皮幹細胞が異常なクローンの増殖を促進，突然変異を獲得して悪性形質転換を起こす可能性がある。さらに授乳期，乳腺退縮中のECM修飾や基底膜破壊を引き起こすタンパク分解は，腫瘍細胞の浸潤を助長すると推察される[22]。その他，妊娠に伴う相対的な免疫抑制状態，胎盤・胎児が新たな内分泌因子として働く可能性なども考えられる[23]。

大部分の乳がんの診断過程は二通りあり，無自覚で検診で見つかる場合と，腫瘤，皮膚異常や血性分泌などの自覚症状があってから診断される場合である。自覚症状で発見された場合は進行がんが多くなることは明確である。今回の検討でも検診で発見されたのは29例中2例のみであり，進行期は0期であった。多くのガイドラインでは，エビデンスに基づく有益性が認められないことから，定期的な自己検診と臨床的乳房検査を推奨していない[24]。また，PABCと診断された女性の多くは，定期的なスクリーニング・マンモグラフィの推奨年齢に達していない。加えて妊娠対象年齢である若年者においては乳腺の濃度が高いため，感度が低いことが指摘されている[25]。この弱点を補うため

に超音波検査を併用する有効性を検討する試験「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験（J-START）が実施された。その中間報告では感度は91.1％と高かったが，特異度が低下して，過剰診断や偽陽性など課題も多く示された。特に妊娠時期における偽陽性は心身のストレスを招き得るため注意が必要と思われる[26]。さらに，超音波検査を用いた乳房検診は，ほとんどの産科施設で行われていない。検診が行われていない理由は，妊婦乳がん検診の指針が示されていないこと，妊婦の乳がん罹患率が低いこと，産婦人科医にとって乳がんは専門外の疾患であること，などが考えられる。このように解決すべき問題が多い。

PABC克服のための重要課題の一つとして，まずは妊婦と産婦人科医がPABCを知るということが挙げられる。PABC自体が希少疾患であるため妊婦，産婦人科医のこの疾患に対する意識が過去の報告と同様に低いままであることが最大の問題であろう。しかしながら介入の余地は十分にある。一般的に妊婦は妊娠初期から産褥1ヶ月健診までの約10ヶ月間，定期的に産婦人科医療機関を受診する。中には妊娠を契機として成人してから初めて医療機関を受診する患者も存在するであろう。この期間中に，健診や母親学級などの機会を利用して乳房疾患に対する啓発や教育，場合によっては産婦人科医が自身で乳房超音波検査を行なえば早期発見につながる可能性があると思われる。

また，今回の研究でもPABCは腫瘤自覚で発見されることが多いことが示されたが，乳がんの早期発見のためにブレスト･アウェアネスを活用するべきである。ブレスト・アウェアネスの概念は，女性自身が自分の乳房に関心を持ちながら生活することが乳がんの早期発見につながるというものである。特に検診対象とならない若い世代の乳がん早期発見に有用であると報告されている[27-29]。

乳房に関心を持ち生活する女性は，そうでない女性と比較すると約9 mm小さい乳がんを発見することが報告されている[30]。乳房に関心を持たないで生活している女性を乳房に関心を持ち生活する女性へと意識改革を指導できるのは産婦人科医師や助産師である。妊娠した際に受診した女性を教育し意識改革をすることは極めて重要である。妊娠時からこの概念が身についた女性は，乳がんの好発年齢になったとき乳がんから身を守れる行動をとれるようになる。このことからも，医療従事者の教育・学習も必要である。しこりが触知しにくいほかに，乳腺炎として経過をみられるケースもあり診断の遅れにつながることがある。セルフチェックで乳房にしこりを感じた妊婦に対し，真摯に乳がんの除外を行う必要がある。超音波検査やマンモグラフィ，時にはCTやMRI検査も躊躇すべきでないと考える。

乳がん診療における家族歴の重要性は周知の事実であるが，乳がん家族歴がPABCに及ぼす影響については未だ不明である。Pughらは過去の観察研究をふまえ，PABCの定義の違いや，親族の定義の違いによるものと考察している[31]。我々の検討では家族歴とPABCとの関連性を示唆するような結果は得られなかったが，Houらは乳がん家族歴とPABCとの間に相関関係を認めたことを報告した[11]。彼らはPABCを妊娠中または妊娠2年以内に診断されたものと定義し，対象はナイジェリア人であった。一方，Johanssonらは，家族歴は妊娠中または妊娠2年以内，さらには産後10年まで，乳がんとの間には関連性がないとしている[32]。PABC患者に家族歴との関連性が十分に検討，解明されるまでは，妊娠～産褥期においても家族歴を考慮する慎重さが求められる。また，妊娠関連がんとして卵巣がんや膵臓がんは非常に稀ではあるが少数報告されている[33-35]。遺伝性，特にBRCA変異との潜在的な関連性が示唆されるが，その希少性から十分な検証は困難である。しかしながら，PABCと同様に母児に与える影響は大きいため，ゲノム医療が取り巻く現代医療において認識すべき疾患であろう。

本研究の潜在的な限界は多施設共同研究であるが症例数が極めて少ないことである。今後より大規模な調査研究が必要と思われる。

【結論】

妊娠関連乳がんは過去の報告と同様に早期に発見されていないことが判明した。PABCの発生率が増加していることを考えると，この疾患プロセスと妊娠との時間的な関連性，および年齢や家族歴などの他の要

因の影響についても理解を深めることが重要である。PABCの診断は患者や産婦人科医が症状や病態を認識していないために遅れることが多く，また，乳房の生理的変化による評価の難しさも診断の遅れに拍車をかけている。これらを解決するためには，ブレスト・アウェアネスの概念の普及に努めるべきである。また，PABCのリスクと病態に関する患者および産婦人科医への教育が不可欠である。

開示すべき利益相反状態はない。

文献

1）Frederic A, Deckers S, Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 46:3158-3168, 2010.

2）Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E. et al. Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. Breast J. 26: 668-671, 2020.

3）Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. Breast Dis. 35: 157-166, 2015.

4）Pugh AM, Giannini CM, Pinney SM. Et al. Characteristics and diagnosis of pregnancy and lactation associated breast cancer: Analysis of a self-reported regional registry. Am J Surg. 216: 809-812, 2018.

5）Ruiz R, Herrero C, Strasser-Weippl K. et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review. Breast. 35: 136-141, 2017.

6）Langer A, Mohallem M, Stevens D. et al. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. Diagn Interv Imaging. 95: 435-441, 2014.

7）Sekine M, Kobayashi Y, Tabata T. et al. Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis. BMC Pregnancy Childbirth. 18: 50, 2018.

8）Kobayashi Y, Tabata T, Omori M. et al. A Japanese survey of malignant disease in pregnancy. Int J Clin Oncol. 24: 328-333, 2019.

9）Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet. 352: 1359e60, 1998.

10）Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 117: 988e91, 2005.

11）Hou N, Ogundiran T, Ojengbede O. et al. Risk factors for pregnancy-associated breast cancer: a report from the Nigerian Breast Cancer Study. Annals of Epidemiology. 23: 551-557, 2013.

12）Han SN, Van Calsteren K, Heyns L. et al. Breast cancer during pregnancy：a literature review. Minerva Ginecol. 62: 585-97, 2010.

13）Ishida T, Yokoe T, Kasumi F. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res. 83: 1143-1149, 1992.

14）片岡明美，阿部朋未，武田美鈴，ほか．チームで支える乳がん治療～日常を取り戻すために～　妊娠関連乳癌（PABC）171例における妊娠期乳癌と出産後授乳期乳癌の比較と長期治療成績．日本乳癌学会総会プログラム抄録集 27回：263, 2019.

15）日本乳癌学会．乳がん診療ガイドライン2疫学・診断編2018年版．金原出版，131-133, 2018.

16）（社）日本医学放射線学会／（社）日本放射線技術学会編：マンモグラフィガイドライン．第3版．医学書院，2014

17）日本乳腺甲状腺超音波医学会．乳房超音波診断ガイドライン　改定第4版．南江堂，2014.

18）Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg. 138: 91-8, 2003.

19）Gupta P, Proia D, Cingoz O. et al. Systemic stromal effect of estrogen promote the grouwth of estrogen receptor-negative cancers. Cancer Res. 67: 2062e71, 2007.

20）O'Brien J, Lyons T, Monks J. et al. Alternatively activated macrophages and collagen remodeling characterize the post-partum involuting mammary gland accross species. Am J Pathol. 176: 1241e55, 2010;.

21）Mc Daniel S, Rumer K, Biroc S. et al. Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. Am J Pathol. 168: 608e20,

2006.

22）Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. Cancer Cell. 9: 151e3, 2006.

23）Pilewskie M, Gorodinsky P, Fought A. et al. Association between recency of last pregnancy and biologic subtype of breast cancer. Ann Surg Oncol. 19: 1167-117, 2012.

24）Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R. et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 314: 1599-614, 2015.

25）日本乳癌検診学会，日本乳癌学会，日本乳がん検診精度管理中央機構．対策型乳がん検診における「高濃度乳房」問題の対応に関する提言．2017．http://www.jabcs.jp/pages/dbwg.html（日本乳癌検診学会）

26）Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T. et al. J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 387:341-348, 2016.

27）McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. J Clin Nurs. 14: 570-578, 2005.

28）Thornton H, Pillarisetti RR. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? Eur J Cancer. 44: 2118-2121, 2008.

29）Bevers TB. Breast awareness: a shift in the paradigm of breast self-examination. J Natl Compr Canc Netw. 7: 1042-1043, 2009.

30）Koibuchi Y, Iino Y, Takei H. et al. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. Oncol Rep. 5: 151-155, 1998.

31）Pugh AM, Giannini CM, Pinney SM. Et al. Characteristics and diagnosis of pregnancy and lactation associated breast cancer: Analysis of a self-reported regional registry. Am J Surg. 216:809-812, 2018.

32）Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC. et al. Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC). Breast Cancer Res Treat. 151: 209-217, 2015.

33）Palmer J, Vatish M, Tidya J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. British J Obstet Gynecol. 16: 480-491, 2009.

34）Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G. et al. Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. J Gastrointest Surg. 16: 1064-1071, 2012.

35）Revoredo F, de Vinatea J, Reaño G. et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas associated with pregnancy: Two case reports. Medicine. 99:e21471, 2020.