

【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	乳癌CQ7	BRCA病的バリエーションを有する乳癌患者に対し、新規乳癌発症予防のためにTAMは推奨されるか？
<b>P</b>	BRCA1/2病的バリエーションを有する片側乳癌患者	
<b>I</b>	タモキシフェン内服（内服量記載なし。Gronwaldは内服期間詳細あり）	
<b>C</b>	タモキシフェン未内服（プラセボを用いたstudyなし）	
<b>臨床的文脈</b>		予防。散発性片側乳癌において術後補助療法としてタモキシフェンを内服している群は、未内服群と比較して50%程度の対側乳癌発症リスク低減効果があることが知られている（A Bens et al, Acta Oncologica (2019),58:11,1581-93）。一方で、散発性乳癌よりも対側乳癌発症リスクが高いBRCA1/2変異を有する乳癌既発症例に対する化学予防効果を検証した試験は少ない。

<b>O1</b>	新規乳癌発症リスク（対側乳癌） BRCA1/2, BRCA1, BRCA2
<b>非直接性のまとめ</b>	コホートの大多数が非アジア人で、人種による影響は不明。Gronwald (2014)以外はTAMの内服期間や投与量が不明。アウトカムは対側乳癌で一致しているが、その定義はReding (2010)でのみ片側発症から1年以上との明記にとどまり、それ以外は転移ではない、浸潤癌のみを抽出、同時性は除外など記載にばらつきはあるものの深刻な非直接性はないと考える。
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	4編全て後ろ向き観察研究である点で様々な交絡が懸念される。Metcalf (2004)では、BRCA家族歴で症例抽出しているため未検査が16.3%含まれmisclassification biasあり。また、年齢・閉経期か否かでのTAMの効果にバイアスが考慮される。またホルモン受容体ステータスの言及にも乏しく、結果へ与える影響への十分な検討が出来ない。
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	Metcalf (2004)ではイベント発生数不明だが、効果指標を基にした治療/予防効果にばらつきは目立たないため、非一貫性は0とした。出版バイアスについても、Xu(2015)内でBegg's/egger's testでバイアスなし (P >0.05)と記載されている。
<b>コメント</b>	4編の後ろ向き観察研究と、これらをM-Aした1編が採用された。Philips (2013)はBRCA1/2を別々に解析しており、統合した結果はなく症例がoverlapしている可能性があるためエビデンス総体のBRCA1/2には含めていない。Metcalf (2004)らの報告ではTAM使用群 (n=144)、未使用群 (n=310)の記載にとどまるためリスク人数には含めていない。BRCA1および2変異を有する患者群においてもタモキシフェンによる予防効果は認められた。MetcalfらによるとB1よりもB2でHR0.73(0.4-1.15)で予防効果が高い傾向があるという報告もあり、その生物学的特徴からもB1とB2は個別に検討される必要性も示唆されたため分離したものを記載した。さらにGronwaldらの報告では、従来のpivotal clinical trialの報告とは異なり短期間のTAM投与のほうが予防効果が高いとの結論になっており、その内容の解釈や臨床への適応は十分な検討が必要と考える。

<b>O2</b>	TAM投与による合併症
<b>非直接性のまとめ</b>	採用したいずれの文献もBRCA遺伝子変異キャリアをのみを対象とはいなため、非直接性は残る。
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	

コメント	<p>一般的なタモキシフェンの有害事象。  Fisher B 2005, J Natl Cancer Inst.  骨折32%減少(RR=0.68,95%CI,0.51-0.92)、脳梗塞(RR=1.42),DVT(1.44), 白内障、虚血性心疾患(0.91),肺塞栓症(2.15)の発症率は既報と同等。  子宮内膜癌はTAMによるリスク増加を認めた(RR=3.28,95%CI,1.82-6.03)</p> <p>Cuzick J 2015, Lancet Oncol  Placeboと比較した各有害事象のOR (95%CI)を示します。血栓症(深部静脈血栓症: 1.72(1.07-2.85), 肺塞栓症:1.37 (0.76-2.49), 表在性血栓性静脈炎: 1.70 (1.22-2.37)), 心血管イベント(心筋梗塞: 0.76 (0.24-1.67), 狭心症 1.18 (0.72-1.17)), 脳血管イベント(脳梗塞/脳血管発作 1.07 (0.62-1.86), 一過性脳虚血発作 0.67 (0.40-1.12))。  子宮内膜癌は全体では1.45 (0.79-2.71, p= 0.19)とTAM群で多い傾向にとどまる、一方で内膜癌による死亡はTAM vs Placeboで5 vs 9と頻度が高く、既報((1.9 vs 1.1 per 10 000 women-years, Lancet 2011; 378: 771-84.)同様であり注意を要する。</p>
------	---

O3-5	OS、コスト、満足度
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	BRCA病的バリエーションを有する乳癌患者に対し新規乳癌発症予防のためのTAMにおけるOS、コスト、満足度に関する文献は採用されなかった。