

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	乳癌CQ1	BRCA 病的バリエーションを有する乳癌既発症者において健側乳房のリスク低減乳房切除術 (CRRM) は推奨されるか？
P	BRCA病的バリエーションを有する乳癌既発症者	
I	健側乳房のリスク低減乳房切除術 (CRRM)	
C	CRRMを行わなかった患者	
臨床的文脈		HBOC診療において、BRCA変異有する片側乳癌発症者に、対側のリスク低減乳房切除術 (CRRM) を施行することが、乳癌発症率の低減や全生存率の改善に寄与するか、またQOLや費用対効果にどのような影響を与えるかを検討した。

O1	乳癌発症リスクの低減効果
非直接性のまとめ	対象となる集団にBRCA変異を含まない研究が複数含まれている。また、対象集団の多くはCRRMと同時にRRSOを受けている割合が多いが、RRSOの影響を調整している研究は少ない。
バイアスリスクのまとめ	すべての研究が後ろ向きであり、ランダム化比較試験は存在しない。またCRRMを受ける選択は患者によるため、選択バイアス・実行バイアスは大きいと考えられる。RRSOに関しては、今回はRRSOの有無を分けずにメタアナリシスを行った。その理由としては、①乳癌学会ガイドライン2018で引用されているLi 2016の論文内でメタアナリシスの対象となった4本 (Evans DG 2013, Heemskerk-Gerritsen BA 2015, van Sprundel TC 2005, Metcalfe K 2014) のうち、Evans 2013のみがRRSOなしの値を採用しているのに対し、他の3本ではRRSOの有無を分けずに解析が行われていること、②RRSOそのものが乳癌発症率に与える影響については、今回のガイドラインの別のCQで検討している (CQ3参照) ことを考慮したためである。本ガイドラインのメタアナリシスでは、Evans 2013についても、RRSOの有無は考慮せずにメタアナリシスを行った。
非一貫性その他のまとめ	・対象患者はBRCA1または2陽性、RRSOの手術の有無の統一性はない。 ・BRCA1または2によってCRRMの影響が異なるかに関して検討しているのは1本のみ (Heemskerk-Gerritsen BA 2015) である (本文中 Fig3. Hazard Ratio adjusted for risk-reducing salpingo-pphrectomy; BRCA1 HR 0.50 (95% CI 0.27-0.92), BRCA2 HR 0.44 (95% CI 0.16-1.24))。
コメント	1. 全体に関して 今回のメタアナリシスでは、Liらのメタアナリシスと同様に、BRCA1/2遺伝子変異陽性乳癌既発症者において、CRRMにより乳癌発症リスク低減効果が認められている (RR 0.07; 95% CI 0.02-0.23)。なおI ² =66%であり、統計学的な異質性は中等度である。 2. RRSOの影響について 本CQのメタアナリシスではRRSOの有無を分けずに解析を行った。RRSOそのものが乳癌発症率に与える影響については、別のCQで検討している (CQ3参照)。 3. BRCA1, BRCA2での影響の違いについて また、BRCA1と2でCRRMの影響が異なるかに関しては、今回はBRCA1と2を分けて検討している研究が1本のみであったため、メタアナリシスは行わなかった。今後さらなる検討が必要である。

O2	全生存率
非直接性のまとめ	対象となる集団にBRCA変異を含まない研究が複数含まれている。また、対象集団の多くはCRRMと同時にRRSOを受けている割合が多いが、RRSOの影響を調整している研究はないため、CRRMのみの介入による生存率の評価が行われているかについては信頼性に欠ける。
バイアスリスクのまとめ	すべての研究が後ろ向きであり、ランダム化比較試験は存在しない。またCRRMを受ける選択は患者によるため、選択バイアス・実行バイアスは大きいと考えられる。さらに、多くの研究では多変量解析が行われておらず、RRSOなどの交絡因子の調整がされていない。

非一貫性その他のまとめ	対象患者はBRCA1または2陽性、RRSOの手術の有無の統一性はない。 また、研究によって全生存率をアウトカムにしているものと、乳癌特異的死亡率をアウトカムにしているもの、いずれも評価しているものが含まれる。
コメント	BRCA 病的バリエーションを有する乳癌既発症者において、CRRMは全生存率の改善効果が示されているが、それぞれの研究に多分にバイアスが含まれていること、RRSOの影響が除外できていないことが問題である。
O3	合併症
非直接性のまとめ	対象となる集団にBRCA変異を含まない研究が複数含まれている。
バイアスリスクのまとめ	すべての研究が後ろ向きであり、ランダム化比較試験は存在しない。またCRRMを受ける選択は患者によるため、選択バイアス・実行バイアスは大きい。
非一貫性その他のまとめ	術式、再建の有無、再建方法などによりそもそも想定される合併症のリスクがや種類が異なる。 また、出血などの術後早期の合併症をアウトカムにしているものから、晩期合併症、再建に伴う合併症をアウトカムにしているものまで、研究により幅広いアウトカムが設定されており、非一貫性は非常に大きい。さらに、アウトカム毎に調査する時期、フォロー期間も多彩であるだけでなく、研究によってはインプラント挿入による不快感などQOLや満足度に分類されるものを合併症に含んでおり、評価の統一は困難である。
コメント	CRRMを施行することで合併症が増加するという報告が多いが、アウトカムや調査時期、フォロー期間などが一定していないため、評価は困難である。

O4	費用
非直接性のまとめ	欧米と日本とでは医療システムが異なるため、医療保険制度の異なる日本に適用することはできない。
バイアスリスクのまとめ	特記事項なし
非一貫性その他のまとめ	特記事項なし
コメント	CRRMに関しては、該当する論文は1本のみ(Zedejas 2011)である。この論文では、CRRMはサーベイランスと比較して費用対効果の改善が認められているが、日本の医療制度と異なること、1本のみ解釈であることに注意が必要である。

O5	患者の満足度
非直接性のまとめ	対象となる集団にBRCA変異を含まない研究が複数含まれている。また、サンプルサイズの小さい研究が多く不精確性が高い。
バイアスリスクのまとめ	すべての研究が後ろ向きであり、ランダム化比較試験は存在しない。またCRRMを受ける選択は患者によるため、選択バイアス・実行バイアスは大きいと考えられる。さらに、RRSOの影響についての調整がされていないため、いくつかのアウトカムに関しては、交絡因子となっている可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	QOL, menopausal-specific QOL, HRQoL, satisfaction with decision, body image, sexuality, psychological well being, cancer anxietyなど多岐にわたるアウトカムを含む。また、それぞれの研究で採用している評価基準がばらばらであること、また評価時期も一貫性がなく、これらのアウトカムを統一して評価することは困難である。

コメント	非直接性、バイアスリスク、非一貫性はいずれも大きく、CRRMが患者の満足度に影響をあたえるかについて結論づけることは困難である。
06	患者の意向
非直接性のまとめ	CRRMが保険適応になる前の調査である。
バイアスリスクのまとめ	特記事項なし
非一貫性その他のまとめ	特記事項なし
コメント	該当する論文は1本のみであり、BRCA1/2遺伝子に病的変異を有する乳癌患者における対側リスク低減乳房切除術に対する意向調査についてアンケート結果をまとめている。対象者の22.5%が今後CRRMを受けたいという希望を持っている結果になっているが、1本のみであること、CRRMが保険収載される前の調査であることに注意が必要である。