

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	乳癌領域 CQ2	乳癌未発症のBRCA 病的バリエーション保持者に対し、両側乳房のリスク低減乳房切除術 (BRRM) 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	両側乳房のリスク低減乳房切除術 (BRRM)	
C	BRRMを行わなかった患者	
臨床的文脈		HBOC診療において、乳癌未発症のBRCA変異保持者に、両側乳房のリスク低減乳房切除術 (BRRM) 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BRRM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BRRM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。RRSO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。	
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。	
コメント	<p>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、乳癌未発症のBRCA1/2遺伝子変異陽性患者において、BRRMにより乳癌発症リスク低減効果が認められている (RR 0.05 95% CI 0.02-0.15, $p < 0.00001$)。なおI²=67%であり、統計学的な異質性は中等度である。</p> <p>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)。</p> <p>3. BRCA1, BRCA2での影響の違いについて また、BRCA1と2でBRRMの影響が異なるかについてもメタアナリシスを施行した。BRCA1, 2いずれの患者においても、BRRMによる乳癌発症リスクの低減効果が認められる結果となった (BRCA1; RR 0.07 95%CI 0.02-0.28, $p=0.0002$, BRCA2; RR 0.05 95% CI 0.01-0.20, $p < 0.0001$)。なお、BRCA1では、Rebbeck 2004に関してはBRCA1, 2別のイベントの記載がなくいため5本での解析、BRCA2でRebbeck 2004でBRCA1, 2別のイベントの記載がないこと、Meijers-Heijboer 2001では介入群でイベントの発生がなかったことから、メタアナリシスから除外し、4本で解析を行った。</p>	

02	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BRRM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。BRRMのみの介入による乳癌発症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BRRM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。
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、BRRMは全生存率は改善傾向にあるものの、いずれの研究でも統計学的な有意差は示されていない。また、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。
03	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BRRM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、ほとんどの研究がBRRMを施行した患者の単アームでのアウトカムの評価になっており、BRRMを施行しなかった患者との比較が行われている研究が少ない。術式(再建の有無、インプラントか自家組織再建かなど)によっても合併症の確率は変わってくるため、多分にバイアスが含まれていると考えられる。
非一貫性その他のまとめ	出血などの術後合併症をアウトカムにしているものから、インプラントによる再建の有無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いる。また、アウトカム毎に調査期間もばらばらである。さらに、再建をすることによる精神面への影響など、QOLや満足度に分類されるものを合併症に含んでいる研究もあり、評価の統一は困難である。
コメント	BRRM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、アウトカムが様々で、評価の統一は困難である。
04	費用
非直接性のまとめ	欧米と日本と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応することはできない。日本の研究は1本のみである(Yamauchi 2018)。
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	論文によって比較対象が異なり(サーベイランスとの比較、術式による比較、no interventionとの比較など)、アウトカムもQALYsやICERで検討しているものと合計の医療費を比較したものなど様々である。また、BRCA1と2についての費用対効果を分けて検討しているものは3本のみである(Anderon 2006, Yamauchi 2018, Grann VR 2011)。
コメント	BRRMによる費用対効果の改善が示されているが、日本の医療制度と異なること、サーベイランスとの比較を行っている論文が少ないことに注意が必要である。唯一の日本のデータ(Yamauchi 2018)では、BRRMはサーベイランスと比較して費用対効果が良いことが示されている。

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BRRM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	サーベイランスと比較して、BRRMを選択したこと自体の満足度を評価する論文は存在しない。また、「患者の満足度」の中には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。さらに、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、BRRMが患者の満足度への影響について評価することは困難である。
O5	患者の意向
非直接性のまとめ	スクリーニング後該当論文なし
バイアスリスクのまとめ	スクリーニング後該当論文なし
非一貫性その他のまとめ	スクリーニング後該当論文なし
コメント	スクリーニング後該当論文なし