

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	3	BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性にリスク低減乳房切除は勧められるか
P	HBOCの診断を受けているBRCA1あるいはBRCA2変異を有する女性	
I	RRM(BRRMあるいはCRRM)	
C	RRMを受けないBRCA1あるいはBRCA2変異を有する女性(サーベイランス群)、不安軽減効果では経時的な変化	
臨床的文脈		リスク低減乳房切除術は、遺伝子診断確定後、乳癌のリスク低減および全生存率の改善を目的に、本人の意思に基づき予防医療として実施される。

O1	乳癌発症リスク低減効果
非直接性のまとめ	わが国の論文はないが、海外の報告はわが国でも適用できると考えられる。
バイアスリスクのまとめ	2000年前後までの論文はBRCA遺伝子検査を受けていない乳癌ハイリスク者が含まれている。また、RRSOの既往により、乳癌発症予防のRRMの効果にRRSOの効果が上乘せされる可能性がある。最近では乳頭温存のRRMの報告がみられるが結果は以前と同様のデータですべての報告でincidenceが低下しており、RRM群のincidenceが0の論文が多い。HRが算出できない報告もあるが、全体として非一貫性は認められない。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	BRRM、CRRMともに乳癌発症リスク(incidence)を下げることはほぼ確実である

O2	全生存率改善効果
非直接性のまとめ	わが国の論文はないが、海外の報告はわが国でも適用できると考えられる。
バイアスリスクのまとめ	RRSOの既往の有無により、乳癌発症はもとより卵巣癌発症のリスクの違いが生じる。RRM群の方がRRSOを受けている割合が高い傾向にある。RRSOを受けている群を分けて検討している報告ではRRSO+RRMのほうがHRが低い(BRRM単独HR:0.25, BRRM+RRSOHR:0.19,
非一貫性その他のまとめ	CRRMではすべての報告でOSの改善効果が認められる。BRRMでも同様の傾向が認められるが統計学的な有意差は微妙である。最近、RRMのOS改善はBRCA1変異保持者のみに認められるとする報告あり、今後、さらにサブグループ解析のデータも必要である。
コメント	CRRMは総死亡率を有意に下げているがRRSOの影響が排除できていない論文も複数ある。BRRMは総死亡率を下げる傾向があるが統計学的な有意差を認めていない。BRCA1のみOS改善効果を認めたとする報告あり。

O3	RRMの満足度
非直接性のまとめ	わが国の論文はない。最近の研究はハイリスク者ではなく、BRCA変異陽性者を対象として実施されている。
バイアスリスクのまとめ	アンケートの対象者には、RRMだけではなく、RRM+RRSOを受けている人もいる。その場合、アンケートの満足度に両群では、異なったQOLを持つ可能性があり、「RRMを受けた人」の満足度としてまとめることができるか、RRSOの影響が強く反映される可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	すべての報告で、RRMを受けたことに対する満足度は高く、60-100%が満足していると答えており、RRMを受けたことを後悔しているケースは少なく、同じ状況であればもう一度RRMを受けるとい割合が高いことは一致している。一方で、コスメティックなボディイメージに対する満足度は様々で総じてRRMを受けたことに対する満足度よりも低い。
コメント	すべての論文でBRCA変異陽性者でRRMを受けたことに対する満足度は高い。ただしボディイメージに対する満足度はこれよりも低い。性機能の低下を示している報告もあるがRRMだけではなくRRSOを受けているケースも多く、交絡因子になっている可能性もある。

O4	癌への不安軽減効果
非直接性のまとめ	心理社会的研究は、家族歴などから乳癌ハイリスク者としてRRMを受けている女性を対象としている研究が多く、BRCA変異陽性者以外も、遺伝子検査を受けていない乳癌ハイリスク者が多く含まれている。
バイアスリスクのまとめ	BRCA遺伝子検査を受けていない人が多く含まれると、遺伝子変異の結果開示後の不安や変異陽性の心的衝撃の影響が加わっていないので結果が異なる可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	予防的手術により不安軽減や癌発症の心配が少なくなることは一致している。一方で、sexual activityが減少するデメリットも複数の報告がある。アンケートの時期により、それぞれの程度の差は論文により認められるが結論の非一貫性は認められない。
コメント	すべての論文でRRM術後、乳癌発症の不安の軽減効果が複数報告されている。RRMによって乳癌発症リスクが低減していることを適切に認識している対象者も多かった。抑うつ気分の改善効果は報告ないが、ベースラインレベルも病的な報告は認められない。

05	医療コスト
非直接性のまとめ	各国の医療事情が異なるため、海外の経済評価をそのままわが国に適応することは難しい。ICERの費用効果的と考えられているのは3万ポンド、米国では5万ドルとされる、わが国では500万円程度とされている。わが国の報告は一報あり、BRCA1変異陽性者ではRRM+RRSOが、BRCA2変異陽性者ではRRMが最も医療経済効果が優れている結果であった。
バイアスリスクのまとめ	試算の前提となる仮定が、国により異なる。BRCA変異陽性者の乳癌卵巣癌の発症リスク、化学療法のレジメン、術後のサーベイランス法などが異なり、海外のデータをそのままわが国で適用することはできない。わが国のデータは、日本HBOCコンソーシアムの基本データを参照して作成された。
非一貫性その他のまとめ	RRM単独での検討は1報のみでコスト節約となっている。またRRSO+RRM, RRSOがサーベイランスと比較してcost effectiveである点は一致している。
コメント	医療経済効果はRRSO単独が最もICERが高いとする報告が多いが、RRSO+RRMもcost benefitがあるとする報告が複数見られる。わが国でもRRMは費用対効果の点からも支持されると考える。

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

BRCA 変異陽性者に対してRRMを推奨できるか否かについて、以下の5つの観点から検討を行った。以下、乳癌未発症者に対して実施するA. リスク低減両側乳房切除術(bilateral risk reducing mastectomy: BRRM)と片側乳癌発症者が健常な反対側の乳房を切除するB. リスク低減対側乳房切除術(contralateral risk reducing mastectomy: CRRM)の2つに分けて考える。

##### 1. 乳癌リスク減少効果

A. BRRM: 7つの報告があり、いずれもBRRM群で乳癌発症リスクは減少していた。このうち、3つの研究で、BRRM群では遺残乳腺からの癌発症は0であり、ハザード比は解析されていなかった。ここではLi (2016) らのBRRM, CRRMの乳癌発症リスク、およびDe FeLice (2015) らによるRRSOの影響を考慮したBRRMの乳癌発症リスクに関するメタ解析のデータを用いた。その後更新期間に新たに採用すべきRRM後のincidenceに関する論文報告はない。

その結果、BRRMでは、RRは0.11(0.04-0.30)と有意に低下していた。また、BRRM群ではRRSOを受けていない群(RR:0.06(0.01-0.41))およびRRSOを受けた群(RR:0.11(0.01-0.86))とどちらも有意なリスク減少効果を示している。

B. CRRM: 5報採用しうる論文があり、うち4つを用いたメタ解析がLi (2016) により行われている。その結果、CRRM群ではRR:0.07(0.04-0.15)と有意に低下していた。BRRMでの結果から、RRSOの乳癌発症リスクに与える影響は大きくないと考えられることから、CRRMの乳癌発症リスク減少効果は確実と考えられる。

以上より、BRRMあるいはCRRMにより乳がんリスクが低下するのはほぼ確実である。

##### 2. 全生存率改善効果

A. BRRM: 2つの検討論文があり、メタ解析を行ったところ、ハザード比で有意な総死亡率の低下を示していない。HR=0.23(0.05-1.02)。1つの論文ではRRSOの影響を排除できたが、もう1つの論文では両群間にRRSOを受けた患者の割合に有意差を認め(54% vs 38%, P<0.001)。また最近、BRCA1変異保持者に有意な死亡リスクの低下を示したが、BRCA2変異保持者には、OSの改善は認められなかったとする報告がみられる。

B. CRRM: 2018年版後に報告された1つの論文を加えて5つの検討論文でメタ解析を行った。メタ解析では、ハザード比で有意な死亡率の低下を示した。HR=0.48(0.35-0.64)。5つの論文のうち、1つはRRSOの影響を分けて検討している。他の1つはRRSOの既往者の割合が80% vs 66%で有意差なし、ではあるが、残りの2報はそれぞれ、71.8% vs 48.0%(P<0.001), 80% vs 69%(P=0.002)と有意差を持ってCRRM群の患者にRRSOを受けている人が多い。CRRMにおいて、RRSO+とRRSO-を分けて検討している報告を見ると、総死亡はそれぞれ7%、12%となっている(Evans, 2013)。CRRMではメタ解析で有意に総死亡率の減少を示しているが、RRSOの影響を完全に排除できていない点が課題として残る。

### 3. 満足度

RRMを受けた人の満足度は各種アンケート調査でも60-100%と高い。多くのRRMを受ける人は、乳がんリスクのリスク低下を適切に認識しており、癌発症の不安も軽減している。RRMを受けた決断を後悔している人は少ない。ただし、美容的な満足度、ボディイメージの変化、胸部の知覚変化、sexual activityの低下などがRRM後のQOLに関するRRMのマイナス要因としてあげられていた。

### 4. 不安軽減効果

関連する論文は9報あった。これらはBRRMおよびCRRMを分けて検討していないが、すべての論文でBRRMを対象としている。このうち、RRSOによりHADSスコアで不安や乳癌発症の心配について小房した研究では、RRM後6ヶ月、1年後と減少傾向にある。多くの研究でRRM後に乳癌発症リスクの低下を適切に認識して不安が軽減している。一方、長期的な観察を行った研究では、RRM5年後の不安がRRM1年後より上昇している論文が一報見られる。

### 4. 医療効果

QOLを加味した医療経済の検討はすべてBRRMを前提としたモデルに基づいて試算されている。Markovモデルをもとに、各国における乳癌診療に要するコスト、乳癌発症リスク、再発リスク、QOLなどを仮定して、試算を行っている。わが国の報告ではBRCA変異保持者が、RRMを35歳で、RRSOを45歳で受けた場合、BRCA1変異陽性者ではRRM+RRSO群が、またBRCA2ではRRM群が最も費用対効果がよい対策となっていた。また、海外より6つの報告があり、いずれもサーベイランス群と比較して、RRSO単独あるいはRRSO+RRMの優位性を示している。RRM単独でもサーベイランスと比較してICERは良好な傾向にあるが、RRSOほど医療経済効果はない。

また、卵巣癌診断後5年以内にRRMを行うことはcost effectiveでないことが示されている。

### 【結語】

以上を総括すると、

1. BRRSO, CRRSOともに乳癌発症頻度を下げることが確実である。BRRMでは、RRSOの既往の有無によりこの結論は変わらなかった。
2. BRRSO, CRRSOともに全生存率について、CRRSOではハザード比で有意な低下、BRRSOは改善傾向を認めるもののハザード比で有意差は認めなかった。また、CRRM群では、サーベイランス群と比較してRRSOを受けている割合が高い点が注意を要するが、概ね死亡率の低下と考えて良いと考えられる。
3. 不安軽減効果について、RRM後に改善傾向が見られる。ただしRRM5年後に不安、抑うつ気分の増加を示す論文がある。また、RRMを受けたBRCA変異保持者の満足度も高い。
4. 生存効果やQOLを加味した医療経済効果の検討ではRRMはRRSOには及ばないもののサーベイランスと比較して医療経済コストの面からcost effectiveであることが示されている。

