

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	5	乳房全切除術後に腋窩リンパ節転移1～3個の患者では、乳房全切除術後放射線療法（PMRT）が勧められるか？
P	乳房全切除術後で腋窩リンパ節転移1～3個の患者	
I	PMRTを行う	
C	PMRTを行わない	
臨床的文脈	腋窩リンパ節転移4個以上の場合、乳房切除術後放射線療法（PMRT）の施行についてコンセンサスが得られている。腋窩リンパ節転移1-3個の患者に対するPMRTの有効性と安全性を検討する。	

01	局所・領域リンパ節再発率の低下	
非直接性のまとめ	EBCTCGのメタアナリシス、20編の観察研究をレビューした。EBCTCGメタアナリシスは対象の年代が古く、化学療法や腋窩手術が現代のものとは異なる可能性があり、非直接性が存在する。 観察研究については直接性の高いものを抽出しているため、重	
バイアスリスクのまとめ	EBCTCGメタアナリシスには重大なバイアスリスクは存在しない。 観察研究は、選択バイアスや症例減少バイアスなどの重大なバイアスリスクを認める。	
非一貫性その他のまとめ	EBCTCGメタアナリシス、観察研究ともに重大な非一貫性は存在しない。	
コメント	EBCTCGメタアナリシスでは、PMRTにより10年局所・領域リンパ節再発率は統計学的に有意に低下した。(3.8% vs 20.3%, RR 0.24, (95%CI 0.17-0.34), 2p<0.000001) 20編の観察研究のうちハザード比の値を得ることができた19編をメタアナリシスした結果、局所・領域リンパ節再発率はPMRT群で有意に低下した。(HR0.37 (95% CI 0.27-0.51), p<0.00001)。ハザード比を得られなかった1編でもPMRT群で局所・領域リンパ節再発は有意に低下していた。	

02	遠隔再発率の低下
非直接性のまとめ	<p>EBCTCGのメタアナリシス、13編の観察研究をレビューした。EBCTCGメタアナリシスは対象の年代が古く、化学療法や腋窩手術が現代のものとは異なる可能性があり、非直接性が存在する。</p> <p>観察研究については直接性の高いものを抽出しているため、重</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>EBCTCGメタアナリシスには重大なバイアスリスクは存在しない。</p> <p>観察研究は、選択バイアスや症例減少バイアスなどの重大なバイアスリスクを認める。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>EBCTCGメタアナリシス、個々の観察研究では遠隔再発率に差は認めなかったが、観察研究のメタアナリシスでも、遠隔再発率に有意な差は認めず、重大な非一貫性は認めない。</p>
コメント	<p>EBCTCGメタアナリシスではPMRTによる遠隔転移率の低下は示されていない。10年遠隔再発率 31.3% vs 28.6%, RR1.07(95% CI 0.91-1.27)</p> <p>13編の観察研究のうちハザード比の値を得ることができた11編をメタアナリシスした結果、遠隔再発率はPMRTの有無で有意差を認めなかった。(HR0.89, (95% CI 0.71-1.11), p=0.30)</p>

03	乳癌死亡率の低下
非直接性のまとめ	<p>EBCTCGのメタアナリシス、3編の観察研究をレビューした。EBCTCGメタアナリシスは対象の年代が古く、化学療法や腋窩手術が現代のものとは異なる可能性があり、非直接性が存在する。</p> <p>観察研究については直接性の高いものを抽出しているため、重大な非直接性は認めない。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>EBCTCGメタアナリシスには重大なバイアスリスクは存在しない。</p> <p>観察研究は、選択バイアスや症例減少バイアスなどの重大なバイアスリスクを認める。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>EBCTCGのメタアナリシスでは乳癌死亡率の有意な低下が示されたが、3編の観察研究をメタアナリシスしたところ、PMRTの有無で乳癌死亡率の有意な差は認めず、非一貫性が存在する。</p>
コメント	<p>PMRTにより20年乳癌死亡率は統計学的に有意に低下した。(42.3% vs 50.2%, RR 0.80 (95%CI 0.67-0.95), 2p=0.01)</p> <p>3編の観察研究をメタアナリシスしたところ、PMRTの有無で乳癌死亡率の有意な差は認めなかった。(HR0.98 (95% CI 0.90-1.06), p=0.60)</p>

04	全生存率の改善
非直接性のまとめ	<p>EBCTCGのメタアナリシス、15編の観察研究をレビューした。EBCTCGメタアナリシスは対象の年代が古く、化学療法や腋窩手術が現代のものとは異なる可能性があり、非直接性が存在する。</p> <p>観察研究については直接性の高いものを抽出しているため、重</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>EBCTCGメタアナリシスには重大なバイアスリスクは存在しない。</p> <p>観察研究は、選択バイアスや症例減少バイアスなどの重大なバイアスリスクを認める。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>EBCTCGのメタアナリシスでは全生存率の有意な改善は示されなかった。</p> <p>ハザード比の値を得られた13編の観察研究をメタアナリシスした結果、全生存率はPMRT群で有意に上昇した。</p> <p>したがって、非一貫性が存在するが、後述のとおりその差はわずかである。</p>
コメント	<p>PMRTにより20年全生存率は3%改善されたが、統計学的に有意ではなかった。(53.5% vs 56.5%, RR 0.89 (95%CI 0.77-1.04). 2p&gt;0.1)</p> <p>15編の観察研究のうちハザード比の値を得ることができた13編をメタアナリシスした結果、全生存率はPMRT群で有意に改善した。(HR 0.83 (95% CI 0.70-0.98), p=0.03)ただし、13編中12編ではHRの95% CIが1をまたいでることから、その差は僅かである可能性がある。HRを算出できなかった2編はいずれもPMRTの有無で全生存率に差は認められなかった。</p>

05-1	晩期有害事象（肺障害）
非直接性のまとめ	1編のRCT(Poortmans, 2020)をレビューした。領域リンパ節照射群での肺障害の頻度を評価した。この群の照射領域には鎖骨上リンパ節領域の他に内胸リンパ節領域が含まれている。本CQにおけるPMRTでは内胸リンパ節領域照射は必ずしも含まれていない。また温存乳房照射+領域リンパ節照射の症例も含まれるため、非直接性はわずかだが低下する。
バイアスリスクのまとめ	重大なバイアスリスクは存在しない。
非一貫性その他のまとめ	重大な非一貫性は存在しない。
コメント	PMRTを行わない場合には放射線性肺障害は起こりえないため、PMRTを行った場合の害を評価した。1編のRCTでは、内胸リンパ節領域を含めたPMRTもしくは乳房+領域リンパ節照射において、15年のフォローアップで5.1%に肺線維化が発症している。

05-1	晩期有害事象（心疾患）
非直接性のまとめ	1編のシステマティックレビュー（メタアナリシス、Taylor, 2017）と1編の観察研究(Wennstig, 2020)をレビューした。メタアナリシスには乳房温存療法症例も含まれることや放射線治療の照射範囲が統一されていないことから直接性は低下する。観察研究では「バイアスリスクのまとめ」に述べる理由のため、RT群における左右の比較の結果を採用した。左乳癌のPMRT群をI、右乳癌のPMRT群をCとしているためCの直接性は低下する。
バイアスリスクのまとめ	Taylor, 2017には重大なバイアスリスクは存在しない。Wennstig, 2020ではnoRT群に心臓の基礎疾患が多かったと述べられており重大なバイアスリスクとなるためRT群とnoRT群の比較の結果は採用せず、PMRT群における左右の比較の結果を採用した。後ろ向き観察研究であり一定のバイアスリスクは存在する。
非一貫性その他のまとめ	重大な非一貫性は存在しない。
コメント	メタアナリシスの結果では、RTにより心疾患による死亡率は0.30% vs 0.36%, PR 1.30 (1.15-1.46)と増加する。観察研究の結果は、非PMRT群では原発巣の左右における虚血性心疾患に差はないが、PMRT群では左乳癌の方が右乳癌に比べて虚血性心疾患の発生頻度が高い。

05-2	晩期有害事象（患側上肢のリンパ浮腫）
非直接性のまとめ	<p>1次スクリーニング270編から、PICOに基づきスクリーニングを行った結果、レビュー可能な文献として前向きコホート4編が残った。この4編はいずれも解析対象として胸壁だけではなく、温存乳房症例も含まれていた。また、うち1編は照射無の症例は含まれておらず(Matzinger, 2010)、2編(McDuff, 2019, Naoum, 2020)は胸壁/温存乳房への照射有無の詳細が記載されていなかった。また、いずれの文献も腋窩郭清術やセンチネルリンパ節生検症例も含まれており、症例毎の切除リンパ節個数やリンパ節転移個数の詳細は不明である。</p> <p>以上より、全体的には直接性が低下する。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>4編のうち1編(Naoum, JCO 2020)は腋窩の照射範囲を積極的に縮小していた。また、1編(Matzinger, 2010 EORTC22922)はリンパ浮腫発症の定義に客観性にかけていた。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>レビューした4編には重大な非一貫性は認めない。</p>
コメント	<p>4編のうち1編(Warren, IJROBP 2014)のみ、腋窩郭清術後の症例におけるno RTと PMRTの母数とリンパ浮腫件数がそれぞれ明記されているので解析した結果、術後2年目までの累積発症リスクはRR1.29 (95%信頼区間：0.71-2.35)であった。その他の文献は胸壁/温存乳房への照射有無の詳細の記載がないため、比較困難であり、メタアナリシスは出来なかった。</p>

05-3	晩期有害事象（二次がん）
非直接性のまとめ	<p>2編のシステマティックレビュー（メタ解析）、1編のSEERデータを用いた後ろ向きコホートスタディ(Xie, 2018)をレビューした。</p> <p>いずれも乳房温存症例を含むことや、放射線治療の照射範囲が統一されていないことから、直接性が低下する。</p> <p>また、Xie, 2018では対象症例の年齢を20-44歳に限定しており、この点からも非直接性が存在する。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>いずれもRTの有無をランダム化した比較試験のみまをとめた解析ではなく、選択バイアスが存在する可能性がある。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>2編のメタ解析ではRTにより二次がんは増加するが、1編の後ろ向きコホートスタディでは、RT群は非RT群に比べ二次がんの発症が少ないと報告されており、非一貫性が認められる。</p>
コメント	<p>RT群は非RT群に比べ、Grantzau,2015ではRR1.12(95% CI= 1.06-1.41)、Taylor,2017ではRR1.23 (95% CI= 1.12-1.36)と乳癌以外の二次がんが増加する。一方、Xie, 2018では、乳癌以外の二次がん非発症生存期間はRT群で長いことが示されている。</p> <p>10年二次がん非発症生存率はRT群vs非RT 80.1% vs 75.0% (p&lt;0.0001)</p>