

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	HER2陰性の早期乳癌に対して、アンストラサイクリンとタキサンの順次投与は勧められるか？
P	化学療法を行うHER2陰性の早期乳癌
I	アンストラサイクリンを含む化学療法とタキサンの順次投与
C	アンストラサイクリンを含む化学療法
臨床的文脈	対象症例の再発を予防する治療として行われる。

01	OSの延長
非直接性のまとめ	対照群がアンストラ単独ではなく、アンストラにビノレルビンやイクサベピロンやCMFが併用されている試験があり、非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	18のRCTの全てが非盲検試験であったが、その評価にバイアスが入る可能性はなくバイアスリスクは低い判断した。
非一貫性その他のまとめ	I ² =16.86%で非一貫性は低いと判断した。
コメント	非直接性の懸念がややあるが、18のRCTから各群12000例以上が解析されておりエビデンスの強さはAと判断した。有意なOS延長が示されており、その差も臨床的意義があると考ええる。

02	IDFS/DFSの延長
非直接性のまとめ	対照群がアンストラ単独ではなく、アンストラにビノレルビンやイクサベピロンやCMFが併用されている試験があり、非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	20のRCTの全てが非盲検試験であり、その評価にバイアスが入る可能性がありバイアスリスクは中と判断した。
非一貫性その他のまとめ	I ² =50.89%と中等度の非一貫性を認めた。
コメント	非直接性の懸念があるが、18のRCTから各群12000例以上が解析されておりエビデンスの強さはBと判断した。有意なIDFS/DFSの延長が示されており、その差も臨床的意義があると考ええる。

03	QOLの低下
非直接性のまとめ	2つのRCTのうち、1つのRCTでアンスラにCMFが併用おり非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	2のRCTの全てが非盲検試験であり、その評価にバイアスが入る可能性がある。またQOL評価に回った症例はが全体の一部で症例減少バイアスもあると判断した。これらから、バイアスリスクは高と判断した。
非一貫性その他のまとめ	利用した2つのRCTとも結果はQOLに差がないということで一致していた。
コメント	1つのRCT(ITT: 397例/406例)では、EORTC QLQ-C30とQLQ-BR23を用いて、9カ月目、2年目、5年目PROが評価されていた。今回は9カ月目の45例(対照群)と61例(介入群)のglobal health statusで両群に差がないという結果を採用した。もう1つのRCT(ITT: 298例/297例; アンスラ+CMFにタキサン併用の有無)ではEORTC QLQ-C30で治療前と治療終了時が評価されていた。対照群67例と介入群72例の結果、global quality of lifeのbase lineからの低下は有意差は認めなかった。バイアスリスクと、少ないサンプル数による不精確性がともに高いことからエビデンスレベルはDに相当すると考えた。結果は2試験ともQOL低下を示すエビデンスはないことで一致をしていた。

04	末梢神経障害の増加
非直接性のまとめ	対照群がアンスラ単独ではなく、アンスラにビノレルビンやイクサベピロンやCMFが併用されている試験があり、非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	11のRCTの全てが非盲検試験であり、その評価にバイアスが入る可能性がありバイアスリスクは中と判断した。
非一貫性その他のまとめ	I ² =89%と高等度の非一貫性を認めた。これはタキサン系薬剤としてパクリタキセルとドセタキセルが混在していること、対照群にビノレルビンやイクサベピロンが含まれる試験がそれぞれ1つずつあることが要因と判断した。
コメント	11のRCTから対照群7923例、介入群9503例が解析されているが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性の懸念があり、エビデンスの強さはCと判断した。RR 6.21と有意にG3以上の末梢神経障害のリスクを上昇させるという結果であった。これは害の増加として治療方針決定に影響があると判断した。

05	発熱性好中球減少症の増加
非直接性のまとめ	対照群がアンスラ単独ではなく、アンスラにビノレルビンやイクサベピロンやCMFが併用されている試験があり、非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	10のRCTの全てが非盲検試験であり、その評価にバイアスが入る可能性がありバイアスリスクは中と判断した。
非一貫性その他のまとめ	I ² =96%と高等度の非一貫性を認めた。これはタキサン系薬剤としてパクリタキセルとドセタキセルが混在していること、対照群にビノレルビンやイクサベピロンが含まれる試験がそれぞれ1つずつあることが要因と判断した。
コメント	10のRCTから対照群7249例、介入群8819例が解析されているが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性の懸念があり、エビデンスの強さはCと判断した。統計学的有意差はないがRR 1.73(0.90 - 3.33)と発熱性好中球減少症のリスクを上昇させる傾向があると判断した。これは害が増加する可能性として治療方針決定に影響があると判断した。

06	Grade3以上の有害事象の増加
非直接性のまとめ	対照群がアンスラ単独ではなく、アンスラにビノレルビンやCMFが併用されている試験があり、非直接性を中とした。
バイアスリスクのまとめ	3のRCTの全てが非盲検試験であり、その評価にバイアスが入る可能性がありバイアスリスクは中と判断した。
非一貫性その他のまとめ	I ² =95%と高等度の非一貫性を認めた。これは対照群にビノレルビンが含まれるものが1つやCMFが含まれるものが2つ試験がそれぞれ1つずつあることが要因と判断した。
コメント	3のRCTから対照群3537例、介入群4471例が解析されているが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性の懸念があり、エビデンスの強さはCと判断した。RR 1.14と有意にGrade3以上の有害事象のリスクを上昇させるという結果であった。しかし、その絶対値は対照群55.9%、介入群56.0%とわずかであり、治療方針決定に与える影響は大きくないと判断した。