

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	10	ホルモン受容体陽性・HER2陰性乳癌に対する術後化学療法の適応を検討する因子としてKi67は推奨されるか？
P	ホルモン受容体陽性・HER2陰性乳癌術後症例	
I	Ki67により化学療法の適応を判断する。	
C	Ki67が高値なら化学療法を行い低値なら化学療法を行わない治療戦略と、Ki67を考慮せず化学療法の適応を判断する戦略を比較し、予後を検証した比較試験が理想であった。しかし、そのような試験はなく、今回はKi67が予後因子となるか、Ki67が化学療法感受性の指標となるかを比較検証した試験を利用した。	
臨床的文脈		ホルモン受容体陽性、HER2陰性乳癌では、化学療法が予後に影響を与えない集団があると考えられている。その集団を同定するためKi67を利用することが有用かどうかを検証することは、臨床的に大きな意義を持つ。

New O1	Ki67は予後因子として有用か？
非直接性のまとめ	Ki67が予後因子となる研究の対象にはホルモン陰性やHER2陽性乳癌が多く含まれていた。
バイアスリスクのまとめ	すべての研究が、Ki67の評価を目的としたRCTではないため選択バイアスがある可能性がある。Ki67高値と低値のcut offが統一されておらず、測定法も確立されていないため実行バイアスの可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	5つもメタアナリシスの結果の全てでKi67高値が予後因子となることで一致した。5つのうち4つのメタアナリシスではDFSのHRの記載がなされていたが、1.84(95%CI 1.62-2.10), 1.93(95%CI 1.74-2.14), 2.06(95%CI 1.28-3.32), 3.7(95%CI 1.8-7.9)であり概ね一貫した結果であった。
コメント	Ki67は予後因子として有用であるが、そのcut-off値が報告により統一されていないことや、研究の対象となった集団がホルモン受容体陽性HER2陰性に限られたものでないことといったlimitationがある。
	Colozza M, Ann Oncol. 2005; 16(11): 1723-39/ de Azamuja E, Br J Cancer. 2007; 96(10): 1504-13/ Synnestvedt M, Acta Oncol. 2013; 52(1): 91-101/ Bjerre, Acta Oncol. 2013; 52(1): 82-90/ Stuart-Harris R, Breast. 2008; 17(4): 323-34

New O2	Ki67は化学療法の効果予測因子として有用か？
非直接性のまとめ	4つのRCTを後解析した3つの研究結果が報告された。3つの研究のうち、2つの対象はホルモン受容体陽性だが10-15%程度HER2陽性例が含まれていた。残り1つの研究はホルモン受容体に関わらずリンパ節転移陽性例が対象とされていた。いずれの研究も本CQの対象とは完全に一致しないものであった。
バイアスリスクのまとめ	3つの研究は、4つのRCTの後解析であるため、Ki67高値と低値で対象が不均一になる選択バイアスが含まれる可能性がある。Ki67のcut-offは研究により異なり、測定法も確立されていないため実行バイアスが生じている可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTを利用した1つ目の研究ではホルモン受容体陽性症例へのCMF上乗せ効果とKi67の陽性率との関連を見たが関連は認めなかった。他の2つではいずれも、Ki67高値の症例ではFECへのドセタキセル上乗せが認められ、Ki67低値では上乗せ効果は認められなかった。化学療法感受性とKi67の関連は一貫した結果は得られていない。
コメント	Ki67は化学療法の効果予測因子として有用かどうかは不明である。しかし、Ki67高値ではドセタキセルのFECに対する上乗せ効果が一貫して示されており、Ki67がドセタキセルの効果予測になる可能性がある。

	Viale G, J Natl Cancer Inst. 2008; 100(3): 207-12/ Penault-Llorca F, J Clin Oncol. 2009; 27(17): 2809-15/ Hugh J, J Clin Oncol. 2009; 27(8): 1168-76
O1	Ki67を基準とした術後治療の有無と全生存期間との関連性
O2	Ki67を基準とした術後治療の有無と無再発生存期間との関連性
O4	Ki67を基準とした術後治療の有無と生存率との関連性
O5	化学療法による血液毒性
O6	化学療法による非血液毒性
O7	医療費の増加
コメント	本CQは文献検索の結果、定量的SRはできない。アウトカムをKi67の予後因子、化学療法の効果予測因子としての有用性に変更し、定性的SRを行った。