【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	10	妊娠中の乳がん患者に手術は推奨されるか？
P	妊娠中の乳がん患者	
I	手術（妊娠を中断しない場合/妊娠を中断した場合）	
C	対照は非妊娠期乳がん患者もしくは非乳がん（正常）妊娠症例、もしくは乳がん既往妊娠症例	
臨床的文脈	診療の治療過程に分類される	

O1	早産率
非直接性のまとめ	CQで設定された患者背景と研究対象集団の違いは8報告ともなし。症例対照研究で、研究対象集団と対照との間の違いを一致させている報告が4報告、背景に有意差のある項目がある報告が2報告。本CQの対照は妊娠期乳がん患者に手術を施行しない群とすべきだが、そのような報告はない。早産率を評価した4報告では早産率は上昇するが、3報告は乳がん治療目的に妊娠中断をするために医学的に介入した早産である。1報告(Framarino-dei-Malatesta et al)のみ周産期合併症としての早産を別に記載しているが、対照群との比較検定はしていない。評価は低段階。
バイアスリスクのまとめ	単施設である一定の期間に、妊娠期乳がんと診断された症例を対象としているので背景因子の調整は不十分である。多変量解析は2報告で実施されており、残り6報告では実施されていない。評価は中段階。
非一貫性その他のまとめ	非直接性の評価は低段階、バイアスリスクの評価は中段階、相対評価指標もなく、総合的な評価は低段階。
コメント	早産率は上昇する可能性がある。しかし、その原因は乳がん治療をするために早期の妊娠中断目的として分娩誘発をしている症例が多いことが主因である。乳がんの手術療法のために周産期合併症を発症し早産になったことを判断できる報告はない。

O2	流産率
非直接性のまとめ	CQで設定された患者背景と研究対象集団の違いは8報告ともなし。症例対照研究で、研究対象集団と対照との間の違いを一致させている報告が4報告、背景に有意差のある項目がある報告が2報告。本CQの対照は妊娠期乳がん患者に手術を施行しない群とすべきだが、そのような報告はない。流産率の報告は4報告のみ。いずれも対照群と比較していない。対象群内の流産例の報告のみ。0例が2報告。他2報告は130例中6例（4.6%）(Cardonick), 14例中5例（35.7%）（Gomez)だが詳細不明。Cradonickらの報告ではセンチネルリンパ節生検を施行した30例中2例の流産あり、2例とも第一三半期、との記載。評価は低段階。
バイアスリスクのまとめ	単施設である一定の期間に、妊娠期乳がんと診断された症例を対象としているので背景因子の調整は不十分である。多変量解析は2報告で実施されており、残り6報告では実施されていない。評価は中段階。
非一貫性その他のまとめ	非直接性の評価は低段階、バイアスリスクの評価は中段階、相対評価指標もなく、総合的な評価は低段階。
コメント	妊娠中の乳がん患者に手術療法を施行することで流産率が上昇することを裏付ける報告はない。

O3	奇形合併率
非直接性のまとめ	CQで設定された患者背景と研究対象集団の違いは8報告ともなし。症例対照研究で、研究対象集団と対照との間の違いを一致させている報告が4報告、背景に有意差のある項目がある報告が2報告。本CQの対照は妊娠期乳がん患者に手術を施行しない群とすべきだが、そのような報告はない。奇形合併率の報告は3報告。2報告は22例中0症例(Framarino-Dei-Malatesta M 2014、Maxwell CV 2019)。 Cardonick Eらの報告は130例中4例（3.8%）と報告しており、詳細は、化学療法に曝露された4例で先天性奇形が報告、幽門狭窄症、無症候性肺動脈瘻、全前脳胞症、および同一児の内反尖足と血管腫。奇形合併率は対照群と比較していない。評価は低段階。

バイアスリスクのまとめ	単施設である一定の期間に、妊娠期乳がんと診断された症例を対象としているので背景因子の調整は不十分である。多変量解析は2報告で実施されており、残り6報告では実施されていない。評価は中段階。
非一貫性その他のまとめ	非直接性の評価は低段階、バイアスリスクの評価は中段階、相対評価指標もなく、総合的な評価は低段階。
コメント	妊娠中の乳がん患者に手術療法を施行することで奇形合併率が上昇することを裏付ける報告はない。

O4	乳癌無病生存期間(DFI)
非直接性のまとめ	本CQの対照は妊娠期乳がん患者に手術を施行しない群とすべきだが、そのような報告はない。アウトカムとしてDFIを検討している報告はない。しかし、DFIの代替として、RFSを検討している1報告(Ezzat A)、PFSを検討している1報告(Ibrahim EM)がある。Ezzat Aらの報告は妊娠期乳がん群、対照群において、%survival at 7 years(95%CI)は37(19-55), 33(19-47), RR(95%CI)は1.1(0.8-1.5), 1,0, Median follow-up(years)は8.32, 5.14, Median survival (years)は3.42, 2.78、P=0.48 と有意差なし。対象群28例の内、26例は手術療法を施行している(リンパ節生検のみ2例を含む)が、残り2例の治療詳細は不明。対象背景に左記のばらつきあり。Ibrahim EMらの報告は無増悪状態が確認されている両群のステージI～Ⅲの患者の無増悪生存期間PFSに有意差なし。マッチング因子を調整した場合の層別分析でも有意な生存期間の差はなし。stage 1-2:P=0.6, stage 3:P=0.75。ただし、対象背景の治療内訳は、妊娠中に手術療法をうけている症例は10例のみ、残りは分娩後の手術療法37例、中絶後手術療法24例、1例は詳細不明。2報告をまとめると、それぞれの検討においては対照群と比較して有意差は認められていない。評価は低段階。
バイアスリスクのまとめ	単施設である一定の期間に、妊娠期乳がんと診断された症例を対象としているので背景因子の調整は不十分である。多変量解析は2報告で実施されているが、本アウトカムを検討している報告に関してはEzzatは多変量解析しているが、Ibrahimはしていない。評価は低段階。
非一貫性その他のまとめ	非直接性の評価は低段階、バイアスリスクの評価は低段階、相対評価指標もなく、総合的な評価は低段階。非直接性においてアウトカムのDFIは検討されていないが、代替としてほぼ同義と考えうる、RFS、PFSの報告がそれぞれ1報告あり。それぞれの報告においては対照群(いずれも非妊娠期乳がん患者)と比較して有意差なし。ただし対象群内で本CQに該当する妊娠中の手術療法を受けた症例は手術療法を受けている症例はEzzatで26例、Ibrahimで10例と少ない。
コメント	妊娠中に乳がんと診断された症例を非妊娠乳がん症例の対照と比較した2報告ではRFS,PFSで有意差がない。しかし、妊娠中に手術療法を施行した症例においてのDFIの検討はない。

	乳癌生存期間（OS）
非直接性のまとめ	本CQの対照は妊娠期乳がん患者に手術を施行しない群とすべきだが、そのような報告はない。アウトカムとしてOSを検討している報告は、Ezzat, Izrahim,Framarino-Dei-Malatesta Mの3報告である。 Ezzat Aらの報告は妊娠期乳がん群、対照群において、%survival at 7 years(95%CI)は57(33-81), 61(47-75), RR(95%CI)は0.9(0.6-1.3), 1,0, Median follow-up(years)は7.03, 4.31, Median survival (years)は7.96, 13.0、P=0.86 と有意差なし。対象群28例の内、26例は手術療法を施行しているが、残り2例の治療詳細は不明。対象背景に左記のばらつきあり。Ibrahim EMらの報告はシリーズ全体の生存期間の中央値（-47.5（+2.4）ヵ月）は、全シリーズの生存期間の中央値には達していない。妊娠期乳がん群では48例（67%）が生存していたのに対し、対照群では126例（58%）が生存（P=0.79）。いずれのグループの生存期間中央値にも達しておらず、有意差なし。ステージごとの比較でも有意差なし。マッチング因子を調整した層別分析でも有意な生存差はなし。ただし、対象背景の治療内訳は、妊娠中に手術療法をうけている症例は10例のみ、残りは分娩後の手術療法37例、中絶後手術療法24例、1例は詳細不明。Framarino-Dei-Malatesta Mの報告では全生存期間に有意差なし（P=0.392）フォロー期間までの累積生存率も有意差なし（P＝0.392）。対象群は全例手術療法を施行されている。評価は中段階。
バイアスリスクのまとめ	単施設である一定の期間に、妊娠期乳がんと診断された症例を対象としているので背景因子の調整は不十分である。多変量解析はOSのアウトカムのある3報告中1報告で実施。評価は低段階。
非一貫性その他のまとめ	非直接性の評価は中段階、バイアスリスクの評価は低段階、相対評価指標もなく、総合的な評価は低段階。それぞれの報告においては対照群（いずれも非妊娠期乳がん患者）と比較して有意差なし。ただし対象群内で本CQに該当する妊娠中の手術療法を受けた症例は手術療法を受けている症例はEzzatで26例、Ibrahimで10例、Framarinoで22例である。
コメント	妊娠中に乳がんと診断された症例を非妊娠乳がん症例の対照と比較した3報告ではOSで有意差がない。妊娠中に手術療法を施行した症例においてのOSを検討している報告はFramarinoの1報告で、症例数が少ない。