## オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムについて

Overview of the Oncotype DX® Breast Cancer Test for early breast cancer patients

下井辰徳
Tatsunori SHIMOI

## はじめに

乳癌は 2019 年の全国がん統計において、97,812 件の発症を認めた。女性の罹患数第1位のがんであり、近年増加傾向である  $^{1}$ 。早期がんの場合は手術で根治が期待できるが、手術だけでは再発リスクが残る症例があり、特にステージが0-11期までの手術可能症例であっても、ステージが上がるにつれて治療成績は悪くなる。例えば、院内がん登録データによると、2009 年診断の女性乳癌罹患後の、10 年相対生存割合はステージ 0 で 100%、ステージ 1 期で 90.7%、ステージ 1 期で 90.7%、ステージ 1 期で 10.7%0、ステージ 1 別の 10.7%0、ステージ 10.7%0、ステージ

乳癌は、ホルモン受容体(HR)の陽性と陰性、HER2 (human epidermal growth factor)の発現状況を免疫組織化学で評価したサブタイプごとに決定する。サブタイプによらず、抗がん剤治療の対象となるが、ホルモン受容体が陽性なら術後内分泌療法が通常推奨され、HER2 が陽性なら、術後抗 HER2 療法の分子標的治療が対象となる。一方で、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌は、ほかのサブタイプより抗がん剤治療のメリットが少なく、一部症例では抗がん剤治療の省略が試みられてきた(図1)<sup>3,4</sup>。ただし、抗がん剤治療を行わなくてよい症例の抽出が難しく、様々な臨床因子から検討されてきたものの、確立したものがなかった。その中で、大規模な臨床試験データをもとに、多遺伝子アッセイを測定することで、抗がん剤治療の可否が判断できるようになっ

てきた。

本稿では、昨年保険適用となった多遺伝子アッセイであるオンコタイプ DX 乳がん再発スコア<sup>®</sup>プログラムの概要とそのエビデンスについて論じる。

## I. 乳癌の術後抗がん剤治療の位置づけ

乳癌では、術後抗がん剤治療の追加で、再発抑制 効果、さらには乳癌死亡リスクの低減などが示され ている。

オックスフォードのグループである早期乳癌臨床 試験共同グループ (EBCTCG) は、ランダム化比較 試験の個別データを収集して、大規模メタアナリシ スのプロジェクトを実施している。2012年に発表 された術後抗がん剤治療に関した EBCTCG のメタ アナリシスでは、無治療と比較してアンスラサイク リン含有レジメンの使用によって、下記のような再 発リスクなどの低減が示されている。

- 再発リスクは 47%から 39%に減少した (相対リスク[RR] 0.73、95%信頼区間[CI] 0.68-0.79)。
- 乳癌死亡割合は36%から29%に減少した(RR 0.79、95% CI 0.72-0.85)。
- 全死亡割合が40%から35%に減少した(RR 0.84、95% CI 0.78-0.91)。

通常、抗がん剤治療を行って、ある時点での無再発生存割合が改善する(中央値〇年までのフォローアップで再発が減らせる)となっても、それが必ずしも再発を減らしているとは限らず、再発を遅らせていることを検定している可能性がある。このため、最終的に再発を減らしているかを証明することは難しく、非常に長期のフォローアップ期間で見た無再

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

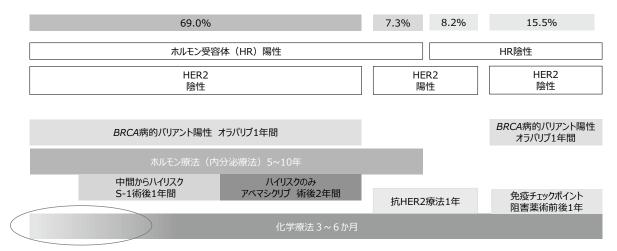


図1 乳癌のサブタイプと薬物療法の適応(術前・術後)

乳癌はサブタイプに応じた薬剤の適応が検討される。図上部の数字は乳癌の日本人の割合を示している。 ホルモン受容体 (HR) 陽性 HER2 陰性乳癌に対しては、内分泌療法、抗がん剤治療 (化学療法) に加えて、一部のハイリスク症例に関しては、オラバリブ、S-1、アベマシクリブなどが対象となる。

一方で、化学療法については、行うメリットが少ない症例(◯ で囲った部分)が一部存在するため、そういった 患者さんを選ぶための検査がオンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムである。

各サブタイプの頻度の出典: 文献3,4)を参考に作成

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

発や、乳癌死亡割合の低下、特に全死亡割合の低下があると、上記のような懸念があったとしても、真の利益があることが想定され、十分副作用を考えても受けるべき治療といえることになる。この点では、乳癌術後治療における抗がん剤治療の追加については、十分評価が確立している一方で、特にその抗がん剤治療の効果は、サブタイプによって異なる。2023年に発表されたEBCTCGのメタアナリシスで、例えばエストロゲン受容体(ER)陽性乳癌の方が、エストロゲン受容体陰性乳癌と比較して、タキサン系抗がん剤に対するアンスラサイクリン系併用抗がん剤の再発抑制効果は、小さいことが報告されている5%。

- ・ER 陰性集団では RR 0.51 (95% CI 0.36-0.71)、10 年での差は 13·2% (95% CI 6.5-19.9)
- ・ER 陽性集団では RR 0.66 (95% CI 0.49-0.89)、10年での差は 6·3% (95% CI 1.0-11.6)

さらに、抗がん剤治療の副作用には、吐き気、嘔吐、脱毛、骨髄抑制、皮膚障害、爪障害、早期(持続的ではないが)の認知障害、無月経などの急性毒性がある。骨髄抑制・免疫抑制は、一部の患者では重篤な感染症を引き起こすことがある。さらに、タキサン系抗がん剤は神経障害と関連しており、一般的に治療後数週間から数か月で回復するが、重症例では障害が残存する場合もままある。長期的な毒性

には、アントラサイクリン系薬剤に伴う心毒性のリスクや、まれに抗がん剤治療に関連した白血病のリスクもありうる。このように、致死的副作用があり得る中で、抗がん剤治療のメリットが少ない症例では、できる限り抗がん剤治療は省略したいと考え、特に再発リスクが少ないホルモン受容体陽性症例においては、抗がん剤治療の省略が考えられてきた。

### Ⅱ. 手術後再発リスクの見積もり

特に HR 陽性 HER2 陰性乳癌は、遺伝子発現プロファイルに基づく分子生物学的には Luminal A、Luminal B と呼ばれる内因性のサブタイプがほとんどを占めていることがわかっていた。特に Luminal A タイプの乳癌はおとなしい立ち振る舞いで再発リスクが低く、その増殖は女性ホルモンに強く依存しており、術後治療として再発抑制効果は内分泌療法が非常に効果的である一方で、相対的に Luminal B タイプよりも抗がん剤感受性が悪いことが知られてきていた。このため、HR 陽性 HER2 陰性乳癌においては、術後の抗がん剤治療は、再発リスクが高く(腫瘍径が大きく、リンパ節転移、脈管侵襲を伴うような症例)、できる限り Luminal B タイプと推定されるような症例(プロゲステロン受容体発現が低

	化学療法追加の 相対的適応	治療方針決定に 役立たない	ホルモン療法単独 療法の相対適応
ホルモン受容体	低発現		高発現
組織学的異型度	グレード3	グレード2	グレード1
増殖マーカー	高い	中間	低い
リンパ節転移個数	4個以上	1-3個	0個
脈管侵襲	高度		なし
病理学的浸潤径	5cmより大きい	2.1-5cm	2cm以下
患者の希望	積極的治療を すべて受けたい		化学療法は 受けたくない
多遺伝子アッセイ	高スコア	中間スコア	低スコア

表 1 ER+術後化学療法の適応 (St Gallen, 2009)

HR陽性HER2陰性乳癌に対する周術期抗がん剤治療の適応は、主に臨床因子をもとに検討がされてきた。

特に、周術期抗がん剤治療を相対的に適応と考える症例は、太枠で囲った、ホルモン受容体低値、組織学的異型度や増殖マーカーが高い、リンパ 節転移数が多い、脈管侵襲が高度、病理学的浸潤径 (腫瘍の大きさ) が大きい、患者さんがやる気である、といった要因が考慮されてきた。

一方で、一番下にある多遺伝子アッセイというのが、オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムの結果で高リスクということになる。

文献6)より転載・対訳

く、グレードが高く、Ki-67 が高い症例)に絞って 抗がん剤治療を実施することが検討されてきた (表  $\mathbf{1}$ )  $^{6}$  。

# Ⅲ. オンコタイプDX乳がん再発スコア® プログラムについて

近年、前記のような臨床病理学的な再発リスクの見積もりに加えて、多遺伝子アッセイにより再発リスクを検討する検査が開発されてきている。オンコタイプ DX 乳がん再発スコア $^*$ プログラム(以下オンコタイプ DX)は、これまで世界的に最もよく検証されている検査であり、2023 年 9 月 1 日より保険適用となった。検査項目としては、「乳癌悪性度判定検査」として 43,500 点で実施されている。2mm 以上の浸潤性病変、または不連続の切片では、切片全体で 5%以上の腫瘍細胞が認められる FFPE(formalin-fixed paraffin-embedded)の組織を用い、5 $\mu$ m 15 枚のシランコーティングなどがなされた未染色標本を提出する。所要日数は 11 ~ 25 日程度である。

オンコタイプ DX で検査することで、再発スコア (RS; recurrence score, 0-100 で返却される) が算出され、臨床医はそのスコアと臨床因子を考えることで、内分泌療法単独での予後と、化学療法の追加により、再発をさらに減少させるかどうかの予測が可能となる $^{7}$ 。オンコタイプ DX の開発は、447 名の患者データをもとに、術後タモキシフェン治療を行ったうえでの遠隔再発のリスクを予測することを目的として行われた。これにより、16 の遺伝子プ

ラス5つの参照遺伝子の、21 遺伝子の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) に基づく遺伝子発現 状況による計算式が開発された。

RSに応じて、乳癌患者の予後予測層別化、抗が ん剤治療の意義の層別化が可能であることを、内分 泌療法や抗がん剤治療の術後治療の有効性を検証し た第Ⅲ相ランダム化比較試験の後方視的解析に基づ いて検討されている。すなわち、RSが低い場合は、 予後良好であり、抗がん剤治療の追加効果はほぼな い。一方で、RSが高い場合は、再発リスクは高く、 抗がん剤治療の追加効果も高い。

## IV. NO症例に対するオンコタイプDXの エビデンス

N0(リンパ節転移なし)症例では、再発高リスクでは内分泌療法に抗がん剤治療併用、再発低リスクでは内分泌療法単独が推奨される<sup>8,9</sup>。

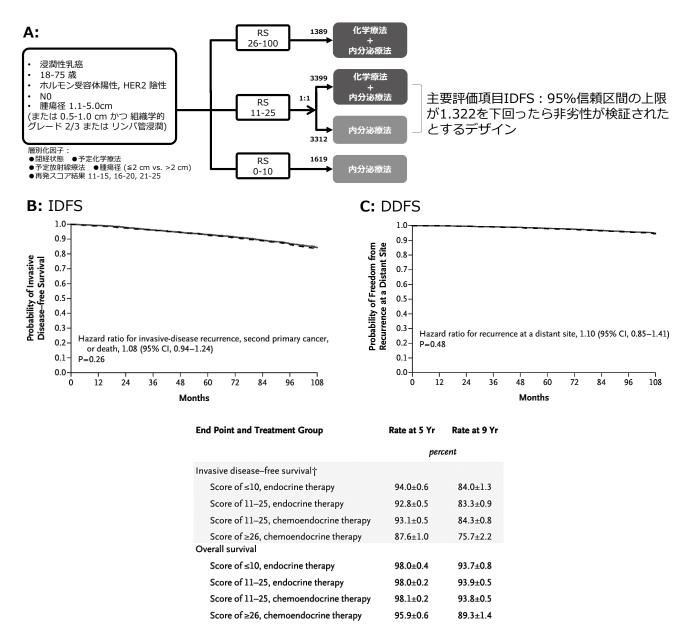
一方で、中間リスクに該当する 11-25 点の症例に対して、抗がん剤治療の意義が大きいかどうかについては、TAILORx 試験で検証された。 TAILORx 試験では、HR 陽性 HER2 陰性、T1-T2 (腫瘍径が 5cm 以下)、腋窩リンパ節転移陰性乳癌の女性 9,719 人の 9年後転帰が評価された (図 2)  $^{10}$ 。

化学療法を行わずに内分泌療法を受けた低 RS (≤ 10) の女性 1,619 例では、9 年後の浸潤性無病生存率 (DFS) は84%であった。

RS が高い (26 以上) 女性 1,389 名が化学療法 (ほとんどが、タキサンおよび/またはアントラサイクリ

ン含有レジメン)を受け、9年後の IDFS は 76%で、 遠隔無病生存率 (DDFS) は 87%であった。これら の結果は、過去の内分泌療法単独治療を行われた高 RS 症例での DDFS 結果 (10年 DDFS 62%) よりも 良好であった。

一方で、中間リスク(11-25点)の女性 6,711 人は、 内分泌療法単独療法(内分泌療法単独群)か、内分 泌療法と抗がん剤治療併用(抗がん剤治療群)に、



B, C: Adapted with permission from N Engl J Med, Joseph A. Sparano, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer, 379 (2): 111-121. Copyright®2018 Massachusetts Medical Society. (文献10) より転載)

#### 図2 TAILORx 試験(中間リスクでの抗がん剤省略)

TAILORx 試験は、オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムの結果、再発中間リスク (再発スコア 11-25)となった HR 陽性 HER2 陰性病理学的リンパ節転移陰性の乳癌患者 (n=6,711) を化学療法+ホルモン療法 (化学療法併用療法群)またはホルモン療法単独に割り付けたランダム化試験である。

この試験の結果、無浸潤がん生存割合 (IDFS) のハザード比は1.08で、非劣性マージン1.33を下回りホルモン療法単独の、化学療法併用療法群に対する非劣性が示された。

無遠隔再発割合(DDFS)、全生存期間(OS)においても、ホルモン療法単独が化学療法併用療法群に対して、遜色ない結果となった。

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

無作為に割り付けられた。この結果、9年 IDFS 率は 内分泌療法のみに無作為に割り付けられた群 83%、 化学療法と内分泌療法に無作為に割り付けられた群 84%と同程度であったことが示され(9年後のハ ザード比 1.08、95% CI 0.94-1.24)、内分泌療法単独 群の非劣性が検証された。また、DDFS 率および全 生存率(OS)も両群間で同程度であった(内分泌療 法単独群、抗がん剤治療群でそれぞれ 95% および 94%)。これにより、中間リスク症例でも抗がん剤 治療の追加は不要という判断になるが、さらに、年 齢による探索的解析により、50歳以下と 51歳以上 の年齢で、中間リスク症例での抗がん剤治療の利益 が異なることが示された。

TAILORx 試験の探索的解析では、中間リスクの中でも、スコアが高くなるにつれて、50 歳以下の女性では、内分泌療法単独と比較して抗がん剤治療群で遠隔再発率が低くなることが示唆された(9年後、RS が  $21 \sim 25$  の場合、絶対パーセンテージの差は 6.5%であった;RS が  $16 \sim 20$  の場合はわずか 1.6%であった)。さらに、この有益性は 51 歳以上の女性では観察されなかった。

RS が  $16 \sim 20$  の 50 歳以下の患者のサブセットでは、臨床的リスク(腫瘍径とグレード)を活用する

と、さらに抗がん剤治療の追加利益を層別化できることが分かった。例えば、臨床的リスクが高い患者では、化学療法を行った場合と行わなかった場合とで遠隔再発率が減少した(それぞれ 5.5%対 12%)が、臨床的リスクが低い患者では減少しなかった(それぞれ 4.6%対 4.8%)。この試験では、低臨床リスクは腫瘍が 3cm 以下で低悪性度、2cm 以下で中悪性度、1cm 以下で高悪性度と定義された(図 3) 10,110,110。

しかし、50 歳以下で RS が  $21 \sim 25$  の女性では、低臨床リスクのサブグループでも高臨床リスクのサブグループでも、化学療法による効果は同等であった(化学療法による絶対的効果はそれぞれ 6.4% 8.7%)。

この50歳以下の抗がん剤治療の利益は、抗がん剤による早期閉経の影響が強いのではないかとも考えられている。例えば、閉経前女性では、TAILORx試験における中等度RS患者の化学療法による有益性は45歳でピークに達し、閉経女性ではそれほどの有益性はみられなかった。ただし、内分泌療法単独群でのLHRHアゴニスト併用による再発抑制効果が明確に示されていないことは注意が必要であり、後述の通り、NRG BR009としてOFSET試験が実施中である。

Total patients	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS21-25	RS 26-
N=9719	N=1619	N=2373	N=2712	N=1626	N=1389
Age >50 years	No CT Benefit	No CT Benefit	No CT Benefit	No CT Benefit	Substantial CT Benefit
N=6665 (69%)	N=1190 (12%)	N=1572 (16%)	N=1789(18%)	N=1134 (12%)	N=980 (10%)
Age ≤50 years	No CT Benefit	No CT Benefit	1.6% CT Benefit	6.5% CT Benefit	Substantial CT Benefit
N=3035 (31%)	N=429 (4%)	N=801 (8%)	N=923 (9%)	N=492 (5%)	N=409 (4%)

Low clinical risk

High clinical risk
Grade 1 & T > 3 cm

Grade 2 & T > 2 cm
 Grade 3 & T > 1 cm

図3 50歳未満症例での抗がん剤追加のデータ 文献10.11)を参考に作成

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

## V. N1症例に対するオンコタイプDXの エビデンス

リンパ節転移陽性症例におけるオンコタイプ DX のリンパ節転移陽性症例に対するデータは、RxPO-NDER 試験で評価されている <sup>12)</sup>。ただし、この対象は N1 (リンパ節転移 1-3 個) の症例であり、一般に、リンパ節転移 4 個以上の術前抗がん剤治療を受けていない患者には、禁忌がない限り抗がん剤治療が推奨される。術前抗がん剤治療後に病変が残っている HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対して、カペシタビンの追加や、S-1 の追加の利益がランダム化比較試験で示されているが、この追加効果を評価するためにオンコタイプ DX が有用かどうかはわかっていない。

RxPONDER 試験では、RS が 25 以下でリンパ節 転移が1~3個の閉経前および閉経後の女性5,018 人を対象に、術後抗がん剤治療と内分泌療法の併用 (抗がん剤治療群)と、内分泌療法単独(単独群)が 比較された。もともとの統計学的設定では、治療、 RS の結果、治療と RS の結果の交互作用、および閉 経状態を含む Cox 回帰モデルを用いた、IDFS にお ける抗がん剤治療と連続変数としての RS の結果と の間での交互作用の検定が行われた。すなわち、 RSが高まるごとに抗がん剤による再発抑制効果に交 互作用があるかどうかということが主要評価項目とし て検討された(結果がポジティブであれば、抗がん剤 治療を行うべきカットオフ値を決める予定であった) が、5年 IDFS 率は抗がん剤治療群で 92.2%、単独群 で 91.0%、(HR 0.86、95% CI 0.77-1.22、p=0.10) と して、抗がん剤治療追加による IDFS の改善は示さ れなかった。しかし、主要評価項目である交互作用 は示されなかった (HR1.02, 95% CI, 0.98-1.05, p=  $0.35)_{\circ}$ 

抗がん剤治療の効果と再発スコア結果の交互作用が有意でない場合、別の主要評価項目としてRSの予後因子としての意義を検討することに加え、探索的検討として、抗がん剤治療の効果を交互作用を用いず、再発スコア結果と閉経状態を調整したCoxモデルで検定することとした。また、治療と層別因子の交互作用の検定(有意な場合は層別解析の実施)も予定されていた。結果として、IDFSに対す

る予後因子としての RS はこの集団でも有意であり (HR1.05, 95% CI 1.04-1.07, p<0.0001)、さらに抗が ん剤治療は、層別化因子である閉経状態と交互作用 ありという探索的結果になった (HR 0.59, 95% CI 0.43-0.83, p=0.002)。

RxPONDER 試験のサブグループ解析では、閉経前女性 1,665 人において、術後抗がん剤治療は転帰を改善した。5年間の IDFS は、抗がん剤治療群 94%対単独群 89%であった(HR0.60、95% CI 0.43-0.83)(図 4)<sup>12)</sup>。5年 OS 率は抗がん剤治療群 98.6%対単独群 97.3%; 95% CI 0.24-0.94であった。内分泌療法のみを受けた患者の約 16%が卵巣抑制を受けたのに対し、抗がん剤治療群では 4%であった。

閉経後女性では、5年 IDFS は抗がん剤治療群 91.3%対単独群 91.9% (HR 1.02、95% CI 0.82-1.26) であり、抗がん剤治療による予後の違いを認めなかった。

以上の結果から、N1 症例において、閉経前の症例では基本的には抗がん剤治療を推奨するが、これもやはり抗がん剤治療による早期閉経の効果ではないかと考える専門家もおり、RS が低い症例では抗がん剤治療の絶対リスク減が少ないとして、LHRHアゴニストなどを併用して抗がん剤治療を推奨しないと考えるものもいる。

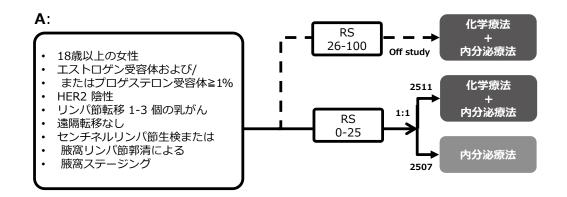
閉経前の症例では、RS が 25 点以下であれば抗が ん剤治療は推奨しない。

以上をまとめると**表2**のようになる。<sup>10, 12, 13)</sup>

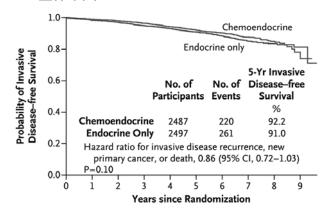
閉経前症例で、卵巣機能抑制としての効果だけではなく、本当に抗がん剤治療が再発抑制効果として有益であるのかを確認するため、NRG BR009 試験(OFSET 試験)が実施中である。これは、閉経前のHR 陽性 HER2 陰性術後乳癌患者であって、pN0でRS16-20点の場合は、臨床リスクがハイリスク、またはpN0でRS21-25点、またはpN1でRS0-25点の症例を、卵巣機能抑制とAIを5年間行う群に対する、抗がん剤治療追加の有効性を検証する試験としている。(NCT05879926)

#### おわりに

これまで、総合的判断により、医師ごとに、患者 ごとに抗がん剤治療の追加について意識が異なって いた HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の抗がん剤治療に



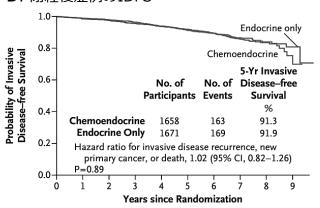
## B: 全体集団のIDFS





#### 1.0 Chemoendocrine 0.8 Endocrine only Probability of Invasive Disease-free Survival 5-Yr Invasive 0.6 No. of No. of Disease-free Participants Events Survival % 0.4 Chemoendocrine 829 57 93.9 **Endocrine Only** 826 92 89.0 0.2 Hazard ratio for invasive disease recurrence, new primary cancer, or death, 0.60 (95% CI, 0.43-0.83) P=0.002 0.0-0 1 5 6 8 Years since Randomization

#### D: 閉経後症例のIDFS



B~D: Adapted with permission from N Engl J Med, Kevin Kalinsky, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer, 385 (25): 2336-2347. Copyright® 2021 Massachusetts Medical Society. (文献 12) より転載)

#### 図4 RxPONDER試験(閉経前と閉経後の違い)

RxPONDER試験は、オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムの結果、再発低~中間リスク (再発スコア25以下)となった、HR 陽性 HER2 陰性病理学的リンパ節転移が1-3個の乳癌患者 (n=5,018)を化学療法+ホルモン療法 (化学療法併用療法群)またはホルモン療法単独に割り付けたランダム化試験である。

試験の結果、33%が閉経前、67%が閉経後女性であった。閉経後女性における5年間無浸潤がん生存割合 (IDFS) は、内分泌療法単独群では91.9%、化学療法併用群では91.3%と、化学療法の追加効果は認められなかった (ハザード比1.02)。一方、閉経前女性では内分泌療法単独群では89.0%、化学内分泌療法群では93.9%と化学療法の追加効果が認められた (ハザード比0.60)。このため、閉経後においては、化学療法の省略が可能と考えられる。

(図4は巻末にカラーで掲載しています)

#### 表2 オンコタイプ DX のエビデンスのまとめ

#### リンパ節転移なし

参照する試験	NSABP B-20	TAILORx			NSABP B-20
	再発スコア 0-10	再発スコア 11-15	再発スコア 16-20	再発スコア 21-25	再発スコア 25-100
50歳超え	抗がん剤治療の	抗がん剤治療の上乗せ効果なし (1%未満)			抗がん剤治療の
50歳以下	上乗せ効果なし (1%未満)	抗がん剤治療の 上乗せ効果なし (1%未満)	抗がん剤治療の 上乗せ効果あり (1.6%程度)	抗がん剤治療の 上乗せ効果あり (6.5%程度)	上乗せ効果あり (10年16%)

#### リンパ節転移1-3個

参照する試験	RxPONDER	SWOG 8814
	再発スコア 0-25	再発スコア 25-100
閉経後	抗がん剤治療の上乗せ効果なし (1%未満)	抗がん剤治療の 上乗せ効果あり
閉経前	抗がん剤治療の上乗せ効果あり (5年遠隔無病生存率 2.4%; 抗がん剤あり6.1% vs 抗がん剤無し3.7%)	(10年16%)

文献10,12,13)を参考に作成

ついては、オンコタイプ DX の出現により、より客 観的に再発リスクが検討されるようになった。

今後もますます、こういったツールの実践により、 治療の個別化が進んでいくことが期待される。

## 文 献

- 1) がん情報サービスサイト. https://ganjoho.jp/reg\_stat/statistics/data/dl/index. html#a14. (引用 2024年1月15日)
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センター. https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\_release/2021/ 1224/seizonritsu\_sankoushiryou.pdf. (引用 2024年1月 15日)
- 3 ) Hirotaka I, Junichi K, Hitoshi T, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer. 2010; 17: 118-124.
- 4 ) Junichi K, Yasuo M, Takashi I, et al. Clinicopathologcal characteristics of breast cancer and trends in the management of breast cancer patients in Japan: Based on the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society between 2004 and 2011. Breast Cancer. 2015; 22: 235-244.
- 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023 Apr 15; 401 (10384): 1277-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4. PMID: 37061269.
- 6 ) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer

- 2009. Ann Oncol. 2009 Aug; **20**(8): 1319-1329. doi: 10. 1093/annonc/mdp322. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19535 820
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015; 373 (21): 2005-2014. Epub 2015 Sep 27.
- 8) Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol. 2016; 34 (20): 2341-2349.
- 9) Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, et al. Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2020; 38 (7): 725-733. Epub 2019 Dec 6.
- 10) Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018; **379**(2): 111-121.
- 11) Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Jun 20; **380** (25): 2395-2405.
- 12) Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021; **385** (25): 2336-2347. Epub 2021 Dec 1.
- 13) Kathy SA, William EB, Steven S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. Lancet Oncol. 2010 Jan; 11 (1): 55-65. NPJ Breast Cancer. 2018 Nov.

## 臨床検査アップデート 94 オンコタイプ DX 乳がん再発スコア <sup>®</sup> プログラムについて 下井 辰徳

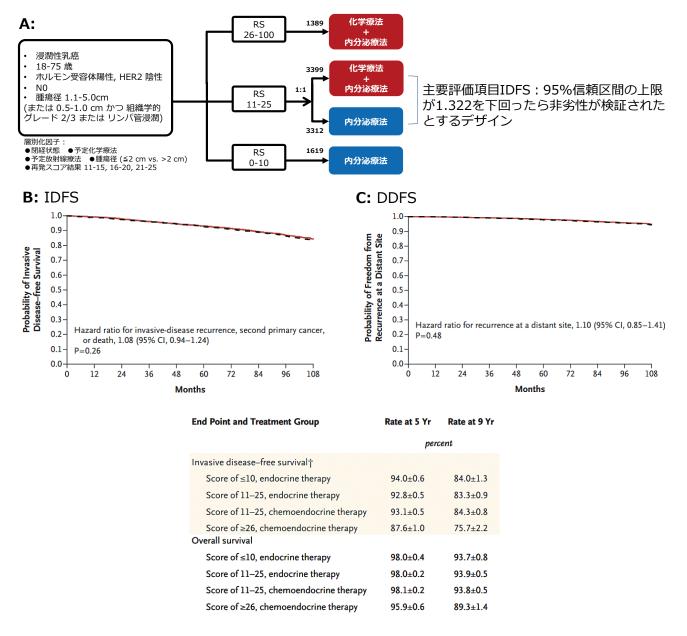
69.0%			7.3%	8.2%	15.5%	
	ホルモン受容体(HR)陽性			HR陰性		
	HER2 陰性			R2 性	HER2 陰性	
	BRCA病的パリアント陽性 オラパリブ1年間				BRCA病的バリアント陽性 オラパリブ1年間	
	ホルモン療法(内:	分泌療法)5~10年				
	中間からハイリスク	ハイリスクのみ				
	S-1術後1年間	アベマシクリブ 術後2年間	抗HER2	療法1年	免疫チェックポイント 阻害薬術前後1年	
		化学療法3~6か月				

図1 乳癌のサブタイプと薬物療法の適応(術前・術後)

乳癌はサブタイプに応じた薬剤の適応が検討される。図上部の数字は乳癌の日本人の割合を示している。 ホルモン受容体 (HR) 陽性 HER2 陰性乳癌に対しては、内分泌療法、抗がん剤治療 (化学療法) に加えて、一部の ハイリスク症例に関しては、オラパリブ、S-1、アベマシクリブなどが対象となる。

一方で、化学療法については、行うメリットが少ない症例 ( で囲った部分) が一部存在するため、そういった 患者さんを選ぶための検査がオンコタイプ DX 乳がん再発スコア®プログラムである。

各サブタイプの頻度の出典: 文献3,4)を参考に作成



B, C: Adapted with permission from N Engl J Med, Joseph A. Sparano, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer, 379 (2): 111-121. Copyright\*2018 Massachusetts Medical Society. (文献10) より転載)

#### 図2 TAILORx 試験(中間リスクでの抗がん剤省略)

TAILORx 試験は、オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムの結果、再発中間リスク (再発スコア11-25)となった HR陽性 HER2 陰性病理学的リンパ節転移陰性の乳癌患者 (n=6,711) を化学療法+ホルモン療法 (化学療法併用療法群) またはホルモン療法単独に割り付けたランダム化試験である。

この試験の結果、無浸潤がん生存割合 (IDFS) のハザード比は1.08で、非劣性マージン1.33を下回りホルモン療法単独の、化学療法併用療法群に対する非劣性が示された。

無遠隔再発割合(DDFS)、全生存期間(OS)においても、ホルモン療法単独が化学療法併用療法群に対して、遜色ない結果となった。

Total patients	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS21-25	RS 26-
N=9719	N=1619	N=2373	N=2712	N=1626	N=1389
Age >50 years	No CT Benefit	No CT Benefit	No CT Benefit	No CT Benefit	Substantial CT Benefit
N=6665 (69%)	N=1190 (12%)	N=1572 (16%)	N=1789(18%)	N=1134 (12%)	N=980 (10%)
Age ≤50 years	No CT Benefit	No CT Benefit	1.6% CT Benefit	6.5% CT Benefit	Substantial CT Benefit
N=3035 (31%)	N=429 (4%)	N=801 (8%)	N=923 (9%)	N=492 (5%)	N=409 (4%)

Low clinical risk

No CT Benefit ~6.4% CT Benefit N=671 (7%) N=319 (3%) ~8.7% CT Benefit ~6.5% CT Benefit N=215 (2%) N=157 (2%)

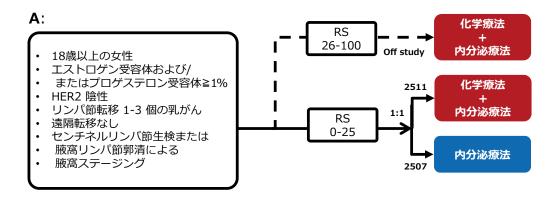
- High clinical risk

   Grade 1 & T > 3 cm

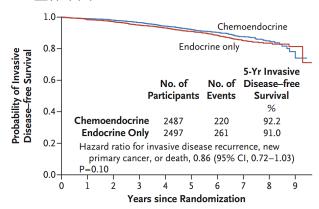
   Grade 2 & T > 2 cm

   Grade 3 & T > 1 cm

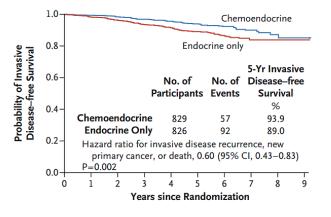
図3 50歳未満症例での抗がん剤追加のデータ 文献 10, 11) を参考に作成



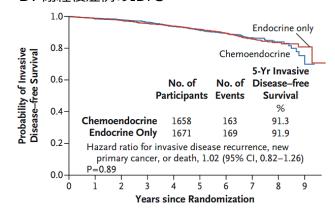
## B: 全体集団のIDFS



## C: 閉経前症例のIDFS



## D: 閉経後症例のIDFS



B~D: Adapted with permission from N Engl J Med, Kevin Kalinsky, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer, 385 (25): 2336-2347. Copyright® 2021 Massachusetts Medical Society. (文献12) より転載)

#### 図4 RxPONDER試験(閉経前と閉経後の違い)

RxPONDER試験は、オンコタイプDX乳がん再発スコア®プログラムの結果、再発低~中間リスク (再発スコア25以下)となった、HR 陽性 HER2 陰性病理学的リンパ節転移が1-3 個の乳癌患者 (n=5,018)を化学療法+ホルモン療法 (化学療法併用療法群)またはホルモン療法単独に割り付けたランダム化試験である。

試験の結果、33%が閉経前、67%が閉経後女性であった。閉経後女性における5年間無浸潤がん生存割合(IDFS)は、内分泌療法単独群では91.9%、化学療法併用群では91.3%と、化学療法の追加効果は認められなかった(ハザード比1.02)。一方、閉経前女性では内分泌療法単独群では89.0%、化学内分泌療法群では93.9%と化学療法の追加効果が認められた(ハザード比0.60)。このため、閉経後においては、化学療法の省略が可能と考えられる。