

oncotype DX[®]

Breast Recurrence Score

**オンコタイプDX
乳がん再発スコア[®]プログラム*
本邦および国際ガイドラインに
おける位置づけ**

* オンコタイプDX乳がん再発スコア[®]プログラムは、オンコタイプDX乳がん再発スコア[®]検査と日本向けに開発したソフトウェアを組み合わせたプログラム医療機器です。

オンコタイプDX 乳がん再発スコア®検査の対象は 以下の乳がん患者さんとなります¹⁻⁷⁾

浸潤性	早期	ホルモン 受容体 陽性	HER2 陰性	リンパ節転移陰性、 微小転移または リンパ節転移陽性1-3個
-----	----	-------------------	------------	--------------------------------------

全ての患者さんに化学療法の上乗せ効果があるわけではありません⁸⁾

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア® 検査は、16個のがん遺伝子と5個の参照遺伝子の発現を測定することで、個々の腫瘍の生物学的性質を明らかにします^{1,2)}

21遺伝子パネル

増殖	浸潤	HER2	エストロゲン	その他
Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	GRB7 HER2	ER PR BCL-2 SCUBE-2	GSTM1 CD68 BAG1
参照				
Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC

オンコタイプDX 乳がん再発スコア®検査は、 予後と効果予測の両面で検証されています^{1,2,4,5)}

効果予測

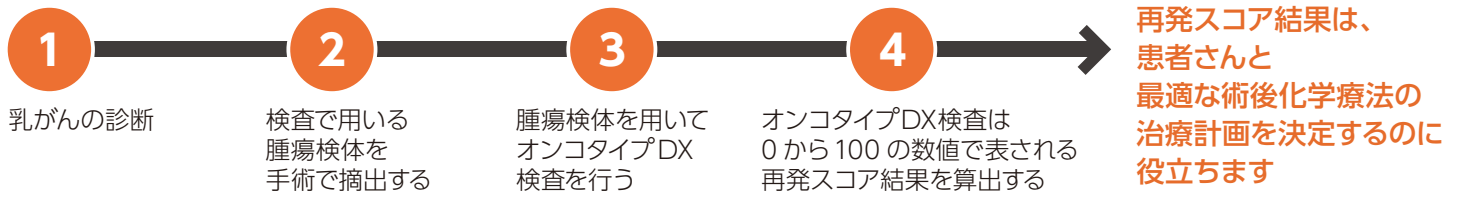
特定の治療に対する反応 (例：化学療法の上乗せ効果) を予測することができること

予後予測

バイオマーカーを使用して、起こりうる臨床転帰について情報を得ることができること



オンコタイプDX 乳がん再発スコア[®] 検査は、患者さんの治療の過程において重要な役割を果たします



オンコタイプDX 乳がん再発スコア[®] 検査が提供する情報^{2,3,5-7)}



オンコタイプDX 乳がん再発スコア[®] 検査は、早期乳がんにおける術後化学療法の要否の判断材料になります⁹⁻¹⁴⁾

	再発スコア (RS) 結果 0-25			再発スコア結果 26-100	
閉経後 / 50歳超					
リンパ節転移陰性 (N0) ^{1,5,8)}	化学療法の上乗せ効果なし			実質的な化学療法の上乗せ効果	9年アウトカム
リンパ節転移陽性 (N1) ^{3,6,7)}	化学療法の上乗せ効果1%未満**			実質的な化学療法の上乗せ効果	5年アウトカム
閉経前 / 50歳以下					
リンパ節転移陰性 (N0) ^{a,1,5,8)}	化学療法の上乗せ効果なし	RS 結果 16-20 化学療法の上乗せ効果約1.6%	RS 結果 21-25 化学療法上乗せ効果約6.5%	実質的な化学療法の上乗せ効果	9年アウトカム
リンパ節転移陽性 (N1) ^{a,b,3,6,7)}	化学療法の上乗せ効果2.4%未満***			データなし****	5年アウトカム

a) リンパ節転移陰性 (N0) 患者: TAILORx の年齢別探索的解析では、50歳以下の患者は、再発スコア結果が16-25 の場合、9年経過時点で化学療法から臨床的に意味のある効果が得られることが示唆されました; リンパ節転移陽性 (N1) 患者: RxPONDER データの閉経状態による解析が行われ、再発スコア結果が0-25の閉経前患者は5年経過時点で化学療法から効果を得られることが示されました。

b) 閉経前の N1 患者で再発スコア結果が26-100の患者に対する化学療法の上乗せ効果は、無作為化試験で正式に評価されていません。

化学療法の上乗せ効果は、化学療法の有無による遠隔再発 (N0) または遠隔無再発期間 (N1) の確率に基づくパーセンテージポイントで表示されます。上乗せ効果1%未満の場合、化学療法の上乗せ効果は考慮されません (N0)

* オンコタイプ DX 乳がん再発スコア[®] プログラムは、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア[®] 検査と日本向けに開発したソフトウェアを組み合わせたプログラム医療機器です

** 5年遠隔再発率: 内分泌療法単独群 3.4%、化学内分泌療法群 4.2%

*** 5年遠隔再発率: 内分泌療法単独群 6.1%、化学内分泌療法群 3.7%

**** 閉経前 N1 で再発スコア結果26以上の対象において、化学療法の上乗せ効果は、ランダム化比較試験での評価はされていません

1) Paik S, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 3726-3734. (承認時評価資料)

2) Paik S, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2817-2826. (承認時評価資料)

3) Albain KS, et al. Lancet Oncol. 2010; 11: 55-65. (承認時評価資料)

4) Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 1829-1834. (承認時評価資料)

5) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018; 379: 111-121. (承認時評価資料)

6) Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021; 385: 2336-2347.

7) Kalinsky K, et al. SABCs 2021; Abstract GS2-07.

8) Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer 2018; 4: 37-42. (承認時評価資料)

9) NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, version 4.2022.

10) IQWiG Press Release, September 2018

11) NICE Diagnostics Guidance DG34 December 2018.

12) Burstein, et al. Ann Oncol. 2021; 32: 1216-1235.

13) Andre F, et al. J Clin Oncol. 2022

14) Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2019; 30: 1194-1220.

【利益相反】 1,4) の論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. の社員が含まれる。

2,3,5-8) の研究は Genomic Health, Inc. の支援により行われた。

13) の論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. から支援を受けた者が含まれる。

乳癌診療ガイドライン①治療編 2022年版

薬物療法 CQ11 抜粋*

CQ11

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？

推 奨

- Oncotype DXのRSが25以下の場合には、リンパ節転移陰性であれば術後化学療法を省略することを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：90% (43/48)

推奨におけるポイント

- Oncotype DXを用いたTAILORx試験では、RS25以下の場合には全体集団において化学療法を行わないことによるIDFS(浸潤癌の無病生存期間)の非劣性が証明されているが、探索的解析において、50歳以下かつRS16～25の女性は化学療法群で遠隔転移再発率の低下が示されており、化学療法を行うことを検討してもよい。リンパ節転移陽性例においてはRxPONDER試験の結果が報告されており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。

解 説

1) Oncotype DX

Oncotype DXは、ホルマリン固定標本を用いて16個の腫瘍関連遺伝子と5個の参照遺伝子から構成される21個の遺伝子をRT-PCRで解析し、0～100のRecurrence Score(RS)を算出する。

ホルモン受容体陽性HER2陰性リンパ節転移陰性の早期乳癌に対して、本CQに合致し、Oncotype DXを用いた予後の検討が行われた比較試験は、リンパ節転移陰性例を対象としたTAILORx試験が報告されている¹⁾。本試験では浸潤径1.1～5 cmまたは0.6～1cmで組織学的グレード2または3のリンパ節転移陰性のホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌10,273例を対象にOncotype DXを施行し、RS \leq 10:1,629例は内分泌療法のみ、RS \geq 26:1,737例は化学療法+内分泌療法が実施され、RS11～25:6,907例はランダム化され、内分泌療法のみまたは化学療法+内分泌療法に割り付けられた。浸潤径1cm以下は13%、腫瘍径1.1～2cmは63%、2.1～3cmは14%含まれていた。主要評価はRS11～25で内分泌療法に割り付けられた群における浸潤癌の無病生存期間(IDFS)の非劣性を検証することであった。試験の結果は、RS11～25の群において5年IDFSは内分泌療法群では92.8% \pm 0.5%、化学療法+内分泌療法群では93.1% \pm 0.5%であり、ハザード比(HR)1.08(95%CI 0.94-1.24)と非劣性が示された。また、5年全生存期間(OS)は内分泌療法群では98.0% \pm 0.2%、化学療法+内分泌療法群では98.1% \pm 0.2%であり、HR 0.99(95%CI 0.79-1.22)、5年無遠隔再発期間も内分泌療法群が98.0% \pm 0.3%、化学療法+内分泌療法群が98.2% \pm 0.2%でHR 1.10(95%CI 0.85-1.41)であり、いずれも非劣性が示された。ランダム化比較されていないが、RS \leq 10群では内分泌療法のみで5年IDFSは94.0% \pm 0.6%、5年OSは98.0% \pm 0.4%で、RS \geq 26群では化学療法+内分泌療法で5年IDFSは87.6% \pm 1.0%、5年OSは95.9% \pm 0.6%であることが示された。この試験の副次的な解析として、RS11～25の群における認知機能の評価が報告されており、ランダム化後の3カ月・6カ月の評価では、化学療法を行った群で有意な認知機能の低下が認められている²⁾。

一方で、12カ月以降には認知機能低下は両群で差がなくなっており、またFACT-GによるQOL評価も12カ月・36カ月の評価では両群に差は認めなかった。

費用対効果についての研究は日本と英国で行われている。わが国のシミュレーション研究ではOncotype DXを実施することで個人のコストは153,565円上昇するが、QALYsの上昇を認めており、1QALY上昇するための費用負担が636,752円とされている³⁾。また、英国の複数の研究でも個人のコストは上昇するが、QALYsの改善を認めており^{4) 5)}、いずれも費用対効果に優れるとされている。

Oncotype DXに関して、リンパ節転移陰性例に対して化学療法の効果予測を検討した前向き試験はTAILORx試験1つであるが、本試験のランダム化比較部分は適切にデザインされた大規模試験であり、エビデンスの強さは「強」とした。益と害のバランスについては、RS \leq 25の場合に化学療法を省略した場合、IDFS、OSや無遠隔再発期間の低下は認めないため害はなく、化学療法を行わない場合には有害事象が軽減される益は明らかである。QOL向上に関しては、化学療法を行わないことによる害の減少は明らかであり、短期的な認知機能障害を回避することができる。コストの削減については日本と英国の研究から費用対効果に優れる可能性が報告されており、保険診療となった場合はさらなる患者コストの削減が期待される。よって、Oncotype DXでRS \leq 25の症例において化学療法を省略することは明らかに益が害を上回ると考えた。Oncotype DXの結果を利用した治療選択についての患者の希望は一致すると考えられた。

推奨決定会議の投票の結果は、「行うことを強く推奨する43/48、合意率90%」、「行うことを弱く推奨する5/48」であり、推奨は「Oncotype DXのRSが25以下の場合には、リンパ節転移陰性であれば術後化学療法を省略することを強く推奨する」とした。ただし、TAILORx試験の探索的解析において、50歳以下かつRS16~25の女性は化学療法群で遠隔再発の低下が示されており、化学療法を実施することを検討してもよいと考える。ただし、この効果は化学療法によるものなのか、化学療法に伴う閉経によるものなのかの結論は出ていない。

また、リンパ節転移陽性例に対しては、RxPONDER試験の結果が報告されている⁶⁾。本試験はホルモン受容体陽性HER2陰性早期乳癌術後でリンパ節転移が1~3個、RS \leq 25を対象に内分泌療法+化学療法群と内分泌療法群の2群にランダム化割り付けした比較試験である。主要評価項目はIDFSに対する化学療法の効果とRSが25以下の範囲において、RSが上昇するに従い化学療法の効果が高まるかを検証している。5,083人の患者がランダム化され、全体の2/3が閉経後の患者であった。平均観察期間5.3年の3回目の中間解析(イベント数は予定の58%)において、閉経後と閉経前では化学療法の効果が異なることがわかり、独立モニタリング委員会の勧告により試験結果が公表された。全体集団において、RSが0~25ではRSの違いは化学療法の効果を予測しないとされた。また、5年のIDFSは内分泌療法+化学療法群で92.2%、内分泌療法群で91.0%と有意な差を認めなかった(HR 0.86, 95%CI 0.72-1.03, p=0.10)。一方で化学療法の効果と閉経状況の間には交互作用が認められ、閉経後の患者において(n=3,329)5年IDFSは内分泌療法+化学療法群で91.3%、内分泌療法群で91.9%と化学療法の有効性は示されなかった(HR 1.02, 95%CI 0.82-1.26, p=0.89)が、閉経前患者においては(n=1,655)5年IDFSが内分泌療法+化学療法群で93.9%、内分泌療法群で89.0%と化学療法群では有意なIDFSの改善が認められた(HR 0.60, 95%CI 0.43-0.83, p=0.002)。リンパ節転移陽性においても、陰性と同様に閉経状況によって化学療法の効果に違いが認められており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。

[投票結果]

1. 行うことを強く推奨する	2. 行うことを弱く推奨する	3. 行わないことを弱く推奨する	4. 行わないことを強く推奨する
90% (43/48)	10% (5/48)	0% (0/48)	0% (0/48)

総投票数48名(棄権0名、COI棄権1名)

参考文献

- 1) Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018 ; 379 : 111-21.
- 2) Wagner LI, et al. J Clin Oncol. 2020 ; 38 : 1875-86.
- 3) Yamauchi H, et al. BMC Health Serv Res. 2014 ; 14 : 372.
- 4) Hall PS, et al. Value Health. 2017 ; 20 : 1311-8.
- 5) Mariotto A, et al. J Natl Cancer Inst. 2020 ; 112 : 154-60.
- 6) Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021 ; 385 : 2336-47.

* (一社)日本乳癌学会(編): 乳癌診療ガイドライン①治療編2022年版. 金原出版(株), 2022, P101-104. のうち、Oncotype DXに関する記述部分を抜粋し、「背景・目的」と他のアッセイに関する記述を省略。

注) Oncotype DX はオンコタイプDX 乳がん再発スコア検査です。

国際ガイドラインにおける位置づけ

NCCN[®]※1

ホルモン受容体陽性、HER2 陰性、リンパ節転移陰性と閉経後のリンパ節転移陽性乳癌において、アッセイの術後化学療法の効果予測能が認められ、「preferred」に分類されている¹⁾

IQWiG

TAILORx試験の結果から、リンパ節転移陰性の早期浸潤性乳癌における術後化学療法の治療方針決定の指針となる十分なエビデンスを備えた唯一の検査である²⁾

NICE

リンパ節転移陰性および微小転移の早期乳癌における化学療法の効果予測が可能と考えられる検査であり、費用対効果の高い治療選択肢を提供する³⁾

St Gallen^{※2}

ホルモン受容体陽性、HER2 陰性、リンパ節転移陰性／陽性の早期乳癌における術後化学療法の治療方針決定の指針として強く推奨されるTAILORx試験、RxPONDER試験のカットオフを、リンパ節転移陰性患者における治療方針決定の指針とする⁴⁾

ASCO[®]※1

ER陽性、HER2 陰性、早期乳癌のリンパ節転移陰性と閉経後のリンパ節転移陽性患者全てに強く推奨されている臨床的リスクに関係なく推奨され、エビデンスの質も高い⁵⁾

ESMO[®]※1

病理学的評価を補足し、術後化学療法のベネフィットを予測するための、予後予測および／または効果予測の情報を得ることができる(エビデンスレベルI、推奨度A)⁶⁾

※1 NCCNは全米総合がん情報ネットワークの登録商標です。ASCOおよびESMOは米国臨床腫瘍学会および欧州臨床腫瘍学会の商標です。

※2 St Gallen国際専門家コンセンサス委員会の過半数により採決されています。

● NCCN、英国国立医療技術評価機構(NICE)、St Gallen国際専門家コンセンサス委員会、ASCOおよびESMOはいかなる製品も療法も支持していません。

参考文献

1) NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, version 4.2023.

2) IQWiG Press Release, September 2018

3) NICE Diagnostics Guidance DG34 December 2018.

4) Burstein, et al. Ann Oncol. 2021; 32: 1216-35.

5) Andre F, et al. J Clin Oncol. 2022

【利益相反】本論文の著者のうち、Genomic Health, Inc. から支援を受けた者が含まれる

6) Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2019; 30: 1194-220.

文献請求先及び問い合わせ先

エグザクトサイエンス株式会社

〒100-6509

東京都千代田区丸の内1丁目5番1号

新丸の内ビルディング 9F EGG Japan

カスタマーサービス

フリーダイヤル：0120-639-323

受付時間：午前9時～午後5時（土日祝日および弊社休業日を除く）

Email：cs-japan@exactsciences.com