分類：臨床試験　012

論文選択者：原　文堅

選択日：2016年3月4日

論文要約・コメント作成者：溝尾　妙子

完成日：2016年4月30日

校閲者：原　文堅

校閲終了日：2016年月2日

Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

出典：N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2005-14

表題：乳癌における 21 個の遺伝子の発現解析の前向き検証

著者：Sparano JA,他

要約

【背景】

保存された腫瘍サンプルを用いた前向き/後ろ向きデザインの先行研究では、遺伝子発現解析によって、臨床的に有用な予後の情報を得られることが示された。しかし、同一の治療がなされた群で前向きに行われる試験は、バイオマーカーの臨床的な妥当性と有用性を裏付けるより高いエビデンスがもたらされる。

この研究は、ホルモンレセプター陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性といった低リスク乳癌に対して、21-gene assay(Oncotype DX Recurrence Score, Genomic　Health) の有効性を検証するためにデザインされた。

【方法】

研究方法：前向き研究

患者：ホルモンレセプター陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳癌で、腫瘍径1.1～5センチ、（もしくは最大径0.6～1.0㎝でintermediateかhigh tumor grade）の腫瘍、臨床病理学的特徴が確立したガイドラインの術後補助化学療法の推奨基準に満たしている患者。プロトコール：パラフィン包埋腫瘍組織を用いて、21個の遺伝子の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応解析が行われ、その結果を基に乳癌再発リスク算出した。再発スコアが0～10で（0～100のスケールで、スコアが高いほど再発リスクが高い）、再発リスクが非常に低い患者（スコア10以下）は、化学療法を受けずにホルモン療法のみ受けるよう割り付けられた。

【結果】

適応者：10253例

再発スコアの分布と特徴：0～10（低リスク）1629人（15.9％）、11～25（中間リスク）、6907人（67.3％）26以上（高リスク）1736人（16.9％）

術後補助療法：低リスク群はホルモン療法のみ。AI剤は963人（59％）、TAMは560人（34％）TAM→AIは13人（1％）、卵巣機能抑制は44人（3％）、その他は46人（3％）

5年後のイベント：低リスク群のうち88人は再発もしくは死亡し、30人は5年以内に死亡した。局所、腋窩リンパ節（両方）再発8人、遠隔再発10人、対側乳癌15人、他の原発癌43人、他のイベントによる死亡12人。

5年時点での浸潤性疾患のない生存率（IDFS）は93.8 ％（95％信頼区間（CI）：92.4～94.9）、無遠隔転移生存率は99.3％（95％CI：98.7～99.6）、無遠隔転移、無局所再発生存率は98.7％（95％CI：97.9～99.2）、そして全生存率（OS）は98.0％（95％CI：97.1-98.6）であった。

多変量解析：年齢、腫瘍サイズ、組織学grade、術式で多変量解析し、組織学gradeのみ無再発率と関連していた。しかし、組織学的gradeは浸潤疾患のない生存率、無遠隔再発率とは関連がみられなかった。再発率は組織学的gradeにかかわらず非常に低かった。

【結語】

臨床病理学的特徴が確立したガイドラインの術後補助化学療法の推奨基準を満たしている、ホルモンレセプター陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳がん患者で、遺伝子発現プロファイルが良好な腫瘍を持つ患者は、ホルモン療法単独で5年再発率は非常に低かった。

《Discussion》

今回の研究では、臨床病理学的特徴による再発リスクの低いがガイドラインで術後化学療法が推奨もしくは考慮される「ホルモンレセプター陽性、HER2陰性乳がん」に対して、21遺伝子解析の前向き検証試験を実施した。遺伝子解析に基づいた再発低リスクの患者で、ホルモン療法単独患者において、5年間の遠隔再発リスクは1％以下であり、全ての再発リスクは2％であった。

　再発は、組織学的gradeに関わらずまれであり、診断時の年齢とは関連がなかった。

　Early Breast Cancer Trialists metaanalysis（29.000の患者に対して、化学療法ありと無に割り付けたあと15年フォロー）では、化学療法は遠隔再発率や局所再発率を下げるが、対側乳癌については極わずかな効果であり、2次癌や乳癌以外の死については効果がないと示している。

今回の研究で示された低い遠隔再発率は、18以下の低再発スコアの患者を含む前向き/後ろ向き検証試験で示された率（2.1％：95％CI,0.6～3，7）と同様であった。。

今回の前向き試験は、臨床病理学的特徴で確立したガイドラインで術後補助化学療法の推奨基準を満たしている患者に対して、化学療法を省略するために21遺伝子解析を使用することを支持している。

この研究では、術後補助化学療法の利益がない患者を明らかにしたが、再発スコア10以下は登録されたうちの16％にすぎない。約67％の患者は、再発スコア11～25であり、ランダムに化学療法+ホルモン療法、ホルモン療法単独割り付けられた。この大多数の群で化学療法の効果を判定するためには連続したフォローアップが必要であった。

　5年以上経過した晩期再発は、エストロゲンレセプター陽性、HER2陰性乳がんにおいては、遠隔転移のうち約半数を占める。乳がんに対する様々な予測が可能な遺伝子発現解析があり、そのうちいくつかは、晩期再発を予測する。しかし、21遺伝子解析は術後補助化学療法の有益性を予測し、化学療法は5年以内の早期の再発を予測する。それ故に、より多くの再発についてはより長期のフォローアップが求められるが、これら晩期の再発が早期の抗がん剤治療で予防できるかどうかは明らかでない。5年以上のホルモン療法の追加は、晩期再発の予防に有用であり、治療する臨床家や患者にとって好ましいリスク・ベネフィット比を把握する時期を検討できるかもしれない。

　今回の研究で示された再発スコアの分布は、前向き・後ろ向き先行試験の結果に基づいて最初に計画されたもの（スコア1～10：27％、11～25：43％、26以上：30％）とは異なっていた。これは、腫瘍径が1.1～2.0㎝の患者、もしくは中間リスクの組織gradeの大多数の患者群に対して化学療法の利益に関する治療的均衡状態があるため、臨床家の患者選択に起因すると考えられる。この試験で示されたスコアの分布は、この研究が行われた同時期の民間研究所で示されたものと似ている。（スコア0～10：18％、11～25：62％、26以上：20％）この結果は、本研究の再発スコアの分布は一般臨床を反映しており、研究見解の一般化可能性を支持している。

　RASTER試験は、427例の、リンパ節転移陰性患者における多遺伝子解析（70の遺伝を評価するための前向き検証試験である。5年無再発期間は低リスク群で97％（全症例の51％）、高リスク群では91.7％（全症例の49％）であった。術後化学療法の判断は、Dutch Institute　for Healthcare Improvement 2004 guidelines、70遺伝子解析、医師と患者の意向に基づいている。術後化学療法は高リスク群では169人（81％）に投与され、低リスクでは33人（15％）に投与された。RASTER試験の結果は、低リスクグループで選ばれた患者で化学療法を施行したことが原因と考えられる。

　MINDACT試験では、臨床の基準もしくは70遺伝子に基づいて、化学療法を受けるか受けないかにランダムに割り当てて行った試験で、登録は完了してフォローアップ中である。MINDACTの試験は重要な情報を提供するかもしれないが、この遺伝子発現の情報が有用な患者にとっては、遺伝子発現解析は、独立した臨床病理学的特徴と関係なく補完する予測因子を与えることによって付加価値をもたらす。他の進行中の試験（RxPONDER and OPTIMA　はホルモンレセプター陽性、HER2陰性、腋窩リンパ節転移陽性で、再発スコアが25以下の患者に術後化学療法が有効かどうかを評価する試験である。

　結論として、ホルモンレセプター陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳がん患者に対して均一に治療されたこの前向き研究では、術後補助化学療法を安全に省く患者選択において21遺伝子解析の臨床的有用性を示した。