



Norman Wolmark



Gabriel Hortobagyi

**PRACTICAL APPLIED GENOMICS
IN EARLY BREAST CANCER:
The development and validation
of Oncotype Dx**

第20回 日本乳癌学会総会 IN
KUMAMOTO
Genomic Health ランチョンセミナー
2012年 6月30日 (土曜日)

乳癌初期薬物療法

- あなたは自信をもって選択できますか？ -

代打 渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

浜松オンコロジーセンター

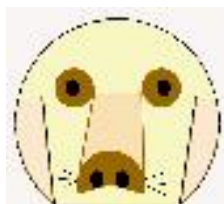
<http://www.oncoloplan.com>

初期薬物療法			
		術前薬物療法	術後薬物療法
目標	再発抑制	○	○
	延命	○	○
	治癒	○	○
	乳房温存	○	×
副作用		あり(軽度～重篤薬剤)レジメンによる	
効果判定	医師・看護師	○	×
	患者自身	○	×
患者の治療継続意欲		維持	喪失
期間	抗がん剤	～24週	12週～24週～2年
	ホルモン剤	～最大効果	5年～10年～

今後は・・・

浸潤がんでは
一般臨床でも、臨床試験・臨床研究でも
術後治療から術前治療にシフトするだろう

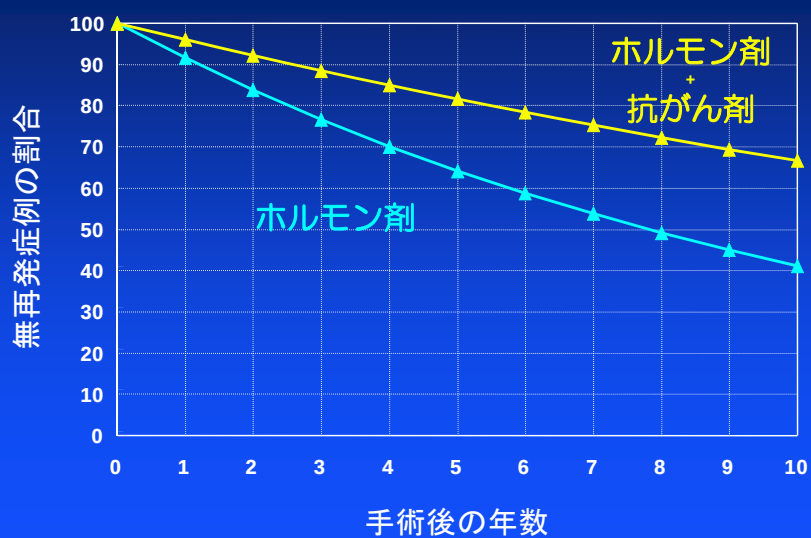
とくに抗がん剤治療ではその傾向が強い

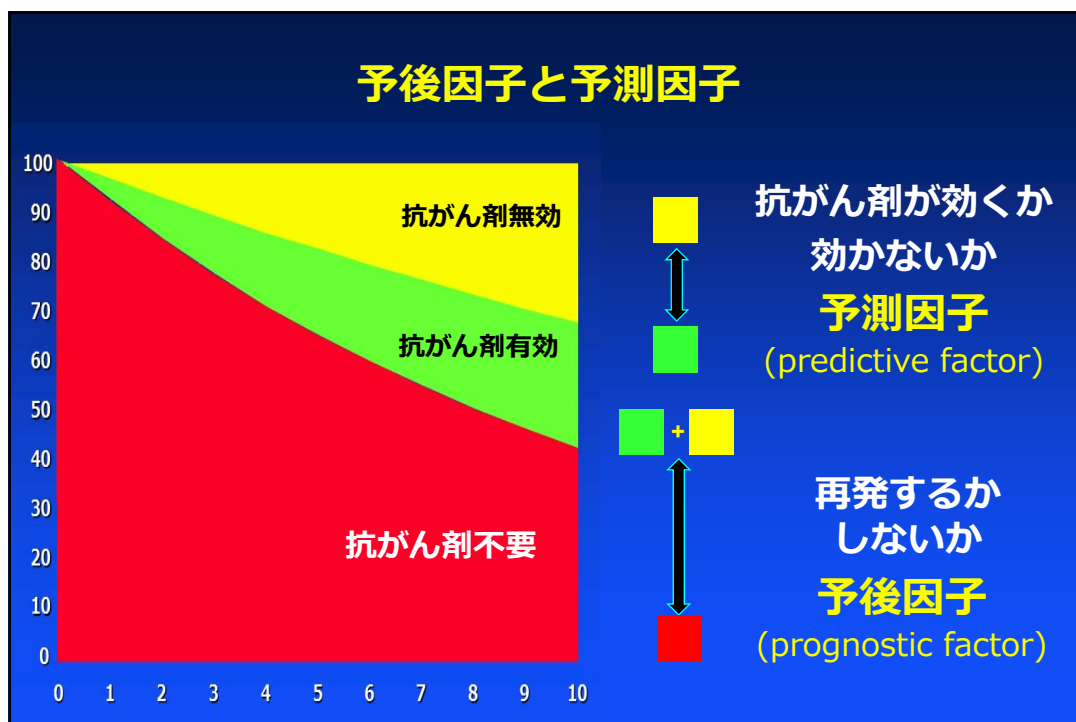
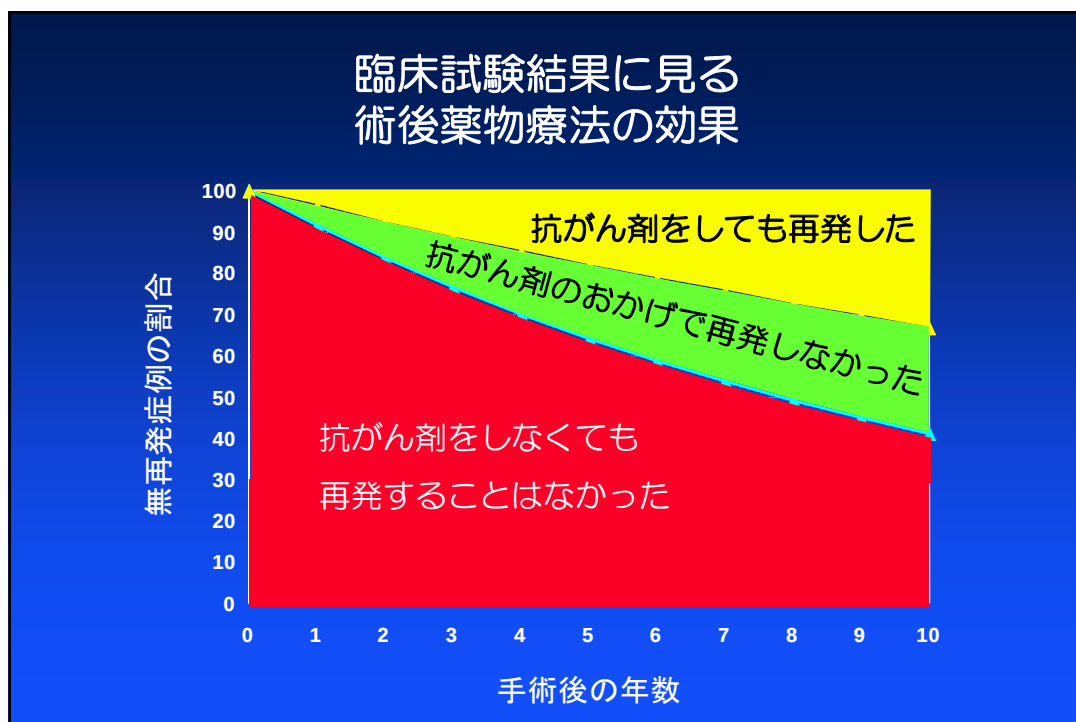


臨床試験による 術後薬物療法の評価



臨床試験結果に見る 術後薬物療法の効果





NSABP

Oncotype DX assay

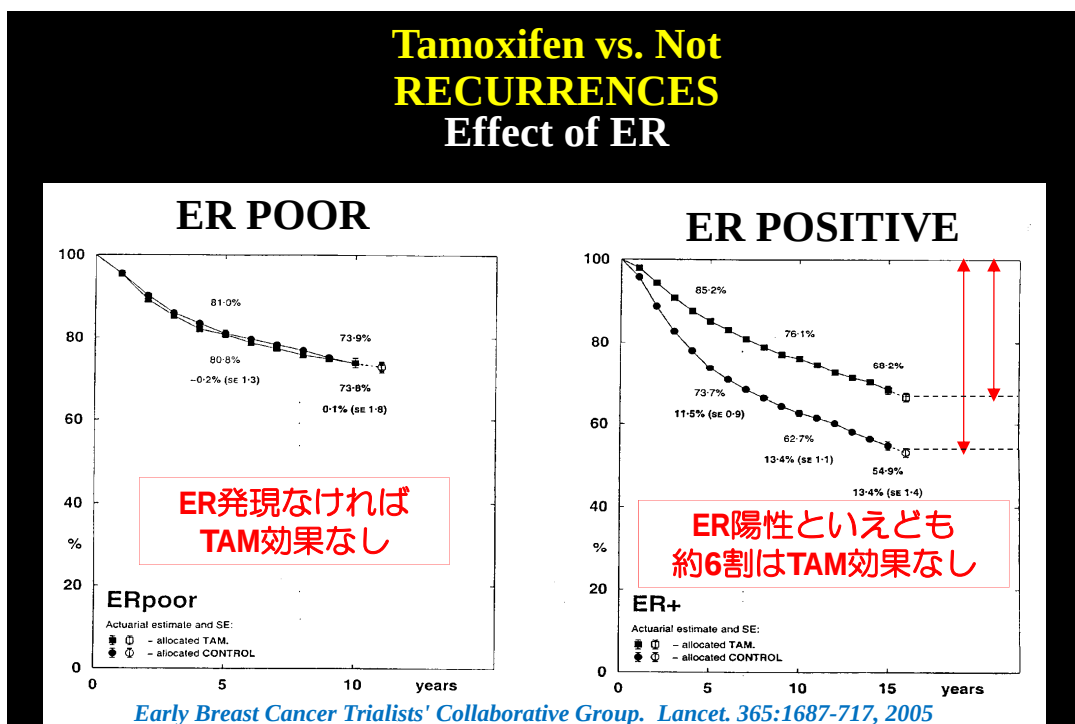
N-, ER+

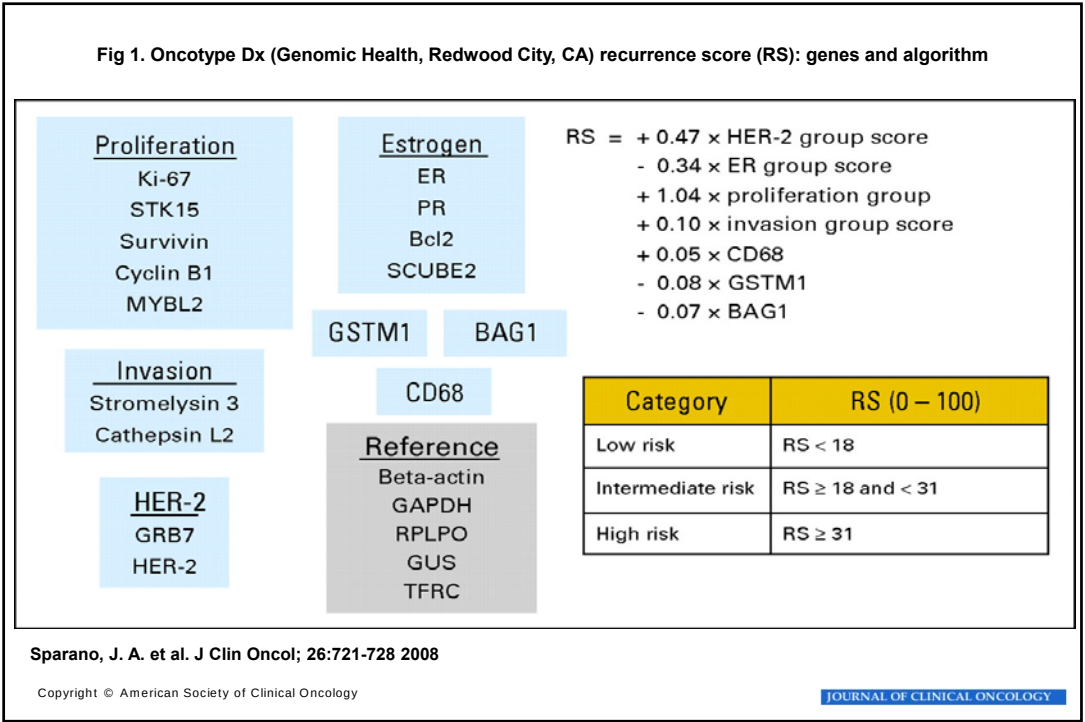
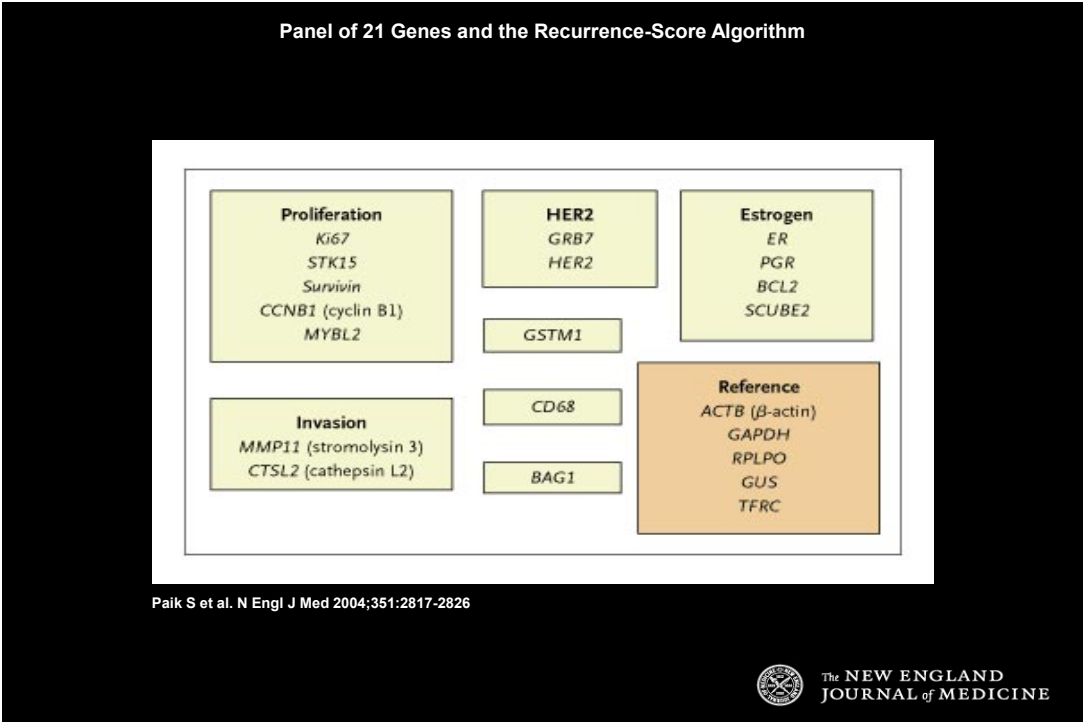




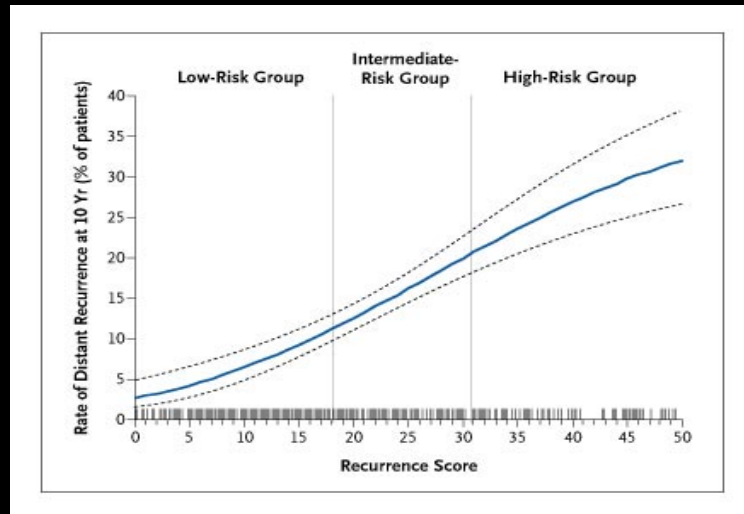
ADJUVANT TREATMENT BREAST CANCER ST GALLEN 2001				3821
Table 3. Adjuvant Systemic Treatment for Patients With Operable Breast Cancer*				
Risk Group	Treatment According to Responsiveness to Endocrine Therapies†			
	Endocrine-Responsive		Endocrine-Nonresponsive	
	Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal	Postmenopausal
Node-negative, minimal/low risk	Tamoxifen or none	Tamoxifen or none	Not applicable	Not applicable
Node-negative, average/high risk	Ovarian ablation (or GnRH analog) + tamoxifen [± chemotherapy‡], or Chemotherapy + tamoxifen‡ [± ovarian ablation (or GnRH analog)] or Tamoxifen, or Ovarian ablation (or GnRH analog)	Tamoxifen, or Chemotherapy + tamoxifen‡	Chemotherapy[§]	Chemotherapy[§]
Node-positive	Chemotherapy + tamoxifen‡ [± ovarian ablation (or GnRH analog)], or Ovarian ablation (or GnRH analog) + tamoxifen [± chemotherapy‡]	Chemotherapy + tamoxifen,‡ or Tamoxifen	Chemotherapy[§]	Chemotherapy[§]

Goldhirsch A, et al: Journal of Clinical Oncology 19:3817-3827, 2001





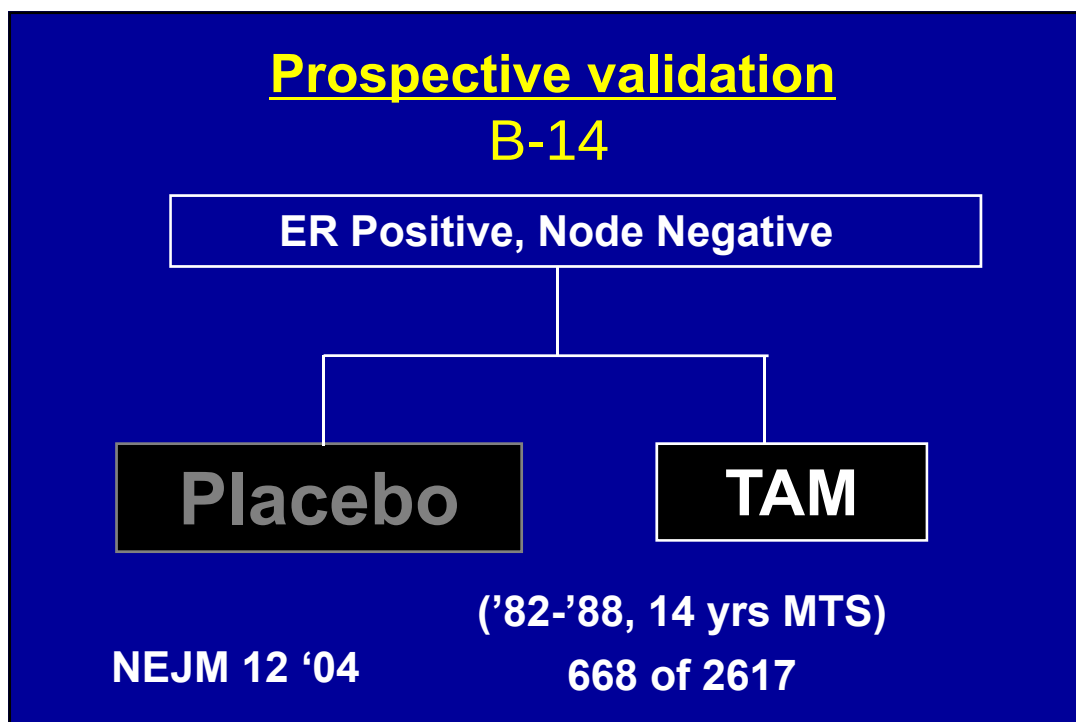
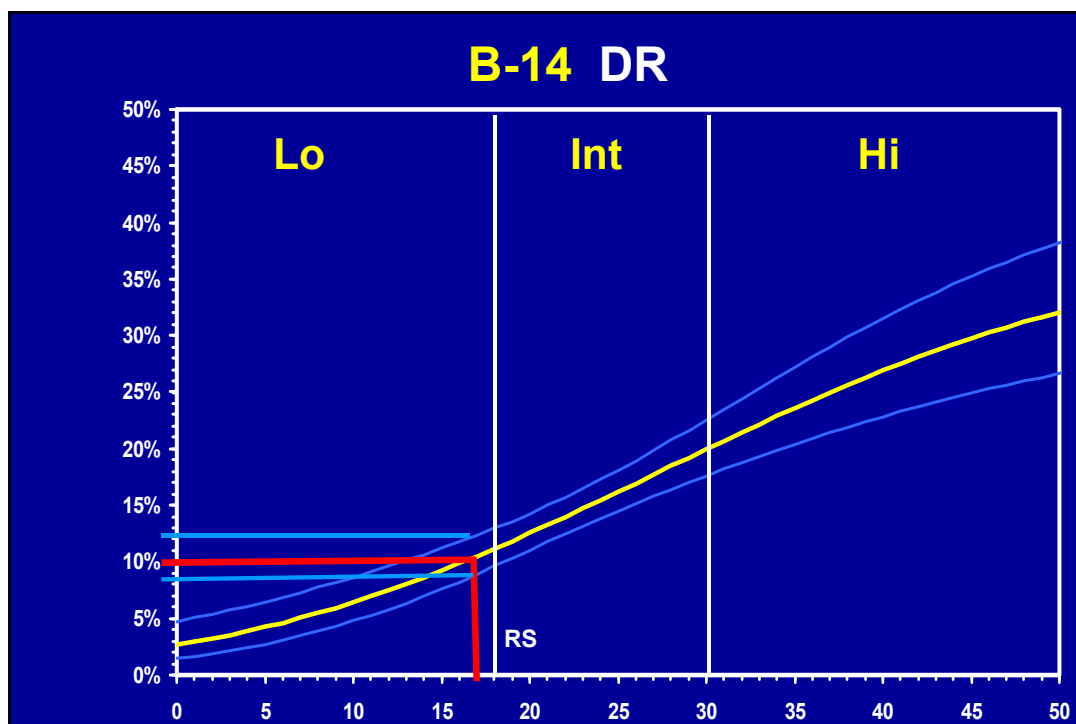
Rate of Distant Recurrence as a Continuous Function of the Recurrence Score

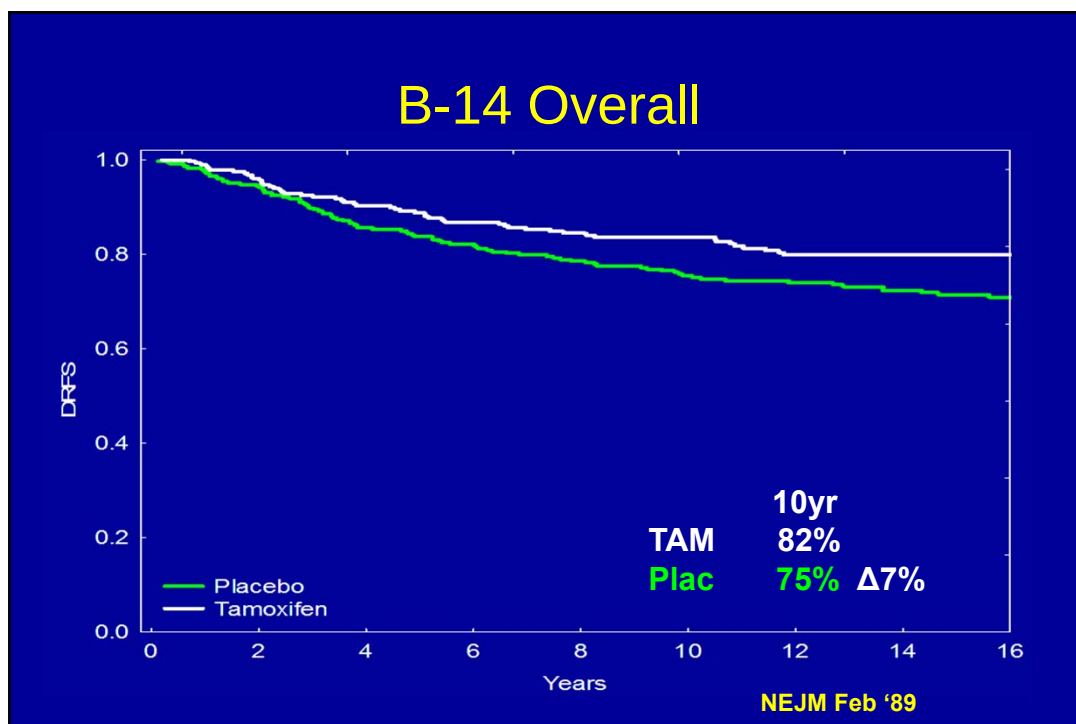


Paik S et al. N Engl J Med 2004;351:2817-2826

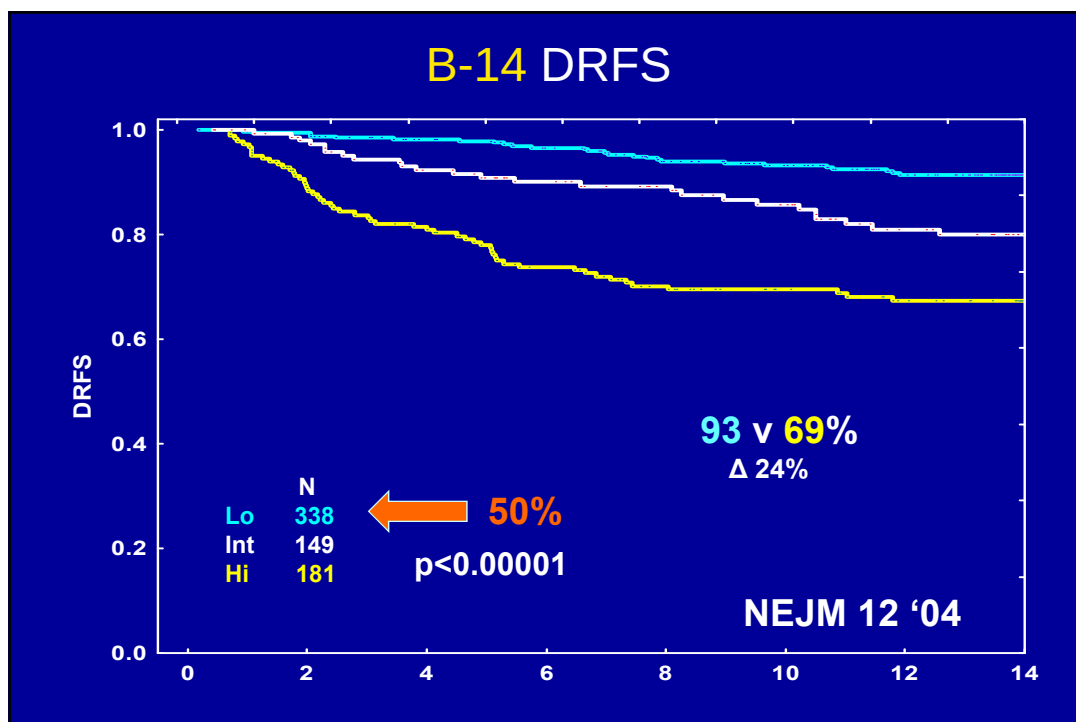
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

**Recurrence Score is
used as a continuous
variable to estimate
individual patient risk**





**Is recurrence score
associated with outcome?**



Oncotype DXは ;

腋窩リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、TAM使用患者の予後（再発率）を知ることができる。

RSが低値ならば：再発する可能性はとても低い（TAMだけでOK）

RSが中間値ならば；再発する可能性が少しある（TAMだけでいいか不明）

RSが高値ならば；再発する可能性はだいぶ高い（TAMだけでは不十分）

**NSABP B14
TAM treated patients**

Table 1. Kaplan–Meier Estimates of the Rate of Distant Recurrence at 10 Years, According to Recurrence-Score Risk Categories.*

Risk Category	Percentage of Patients	Rate of Distant Recurrence at 10 Yr (95% CI) [†] <i>percent</i>
Low	51	6.8 (4.0–9.6)
Intermediate	22	14.3 (8.3–20.3)
High	27	30.5 (23.6–37.4) [‡]

日本人 200名での検討

Toi et al Cancer 2010

Risk Category	Percentage of Patients (n=200)	Rate of Distant Recurrence at 10 yr (95% CI)
Low	48	3.3(1.1-10)
Intermediate	20	0
High	32	24.8(15.7-37.8)

Oncotype DXは ;

腋窩リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、TAM使用患者の予後（再発率）を知ることができる。

RSが低値ならば：再発する可能性はとても低い（TAMだけでOK）

RSが中間値ならば；再発する可能性が少しある（TAMだけでいいか不明）

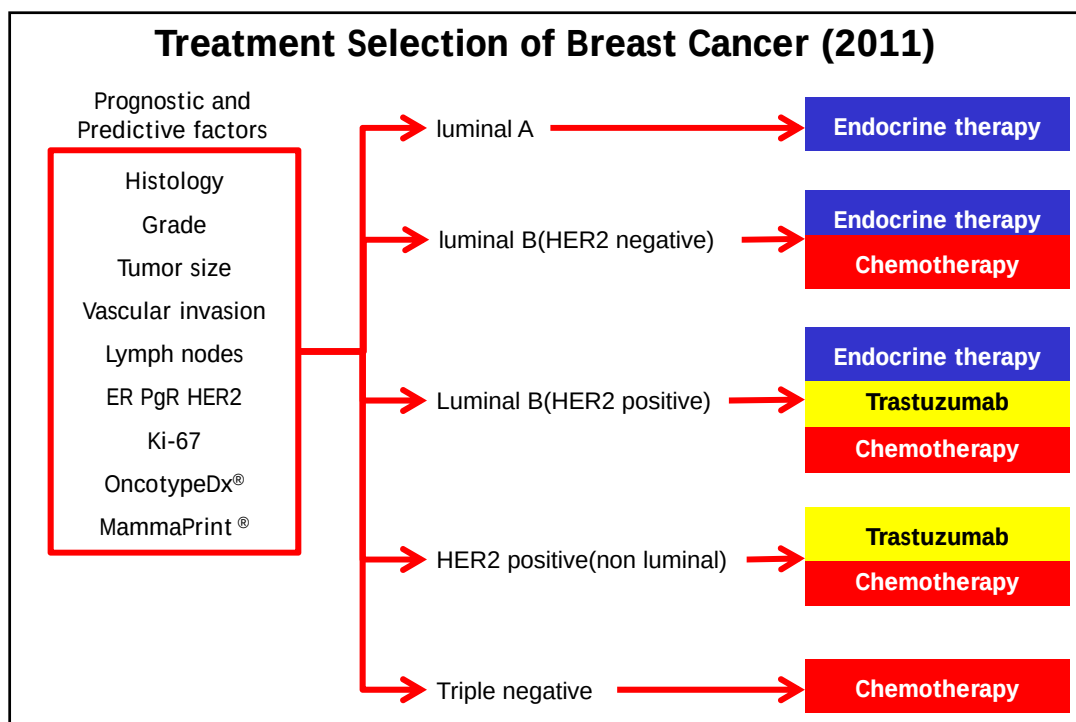
RSが高値ならば；再発する可能性はだいぶ高い（TAMだけでは不十分）

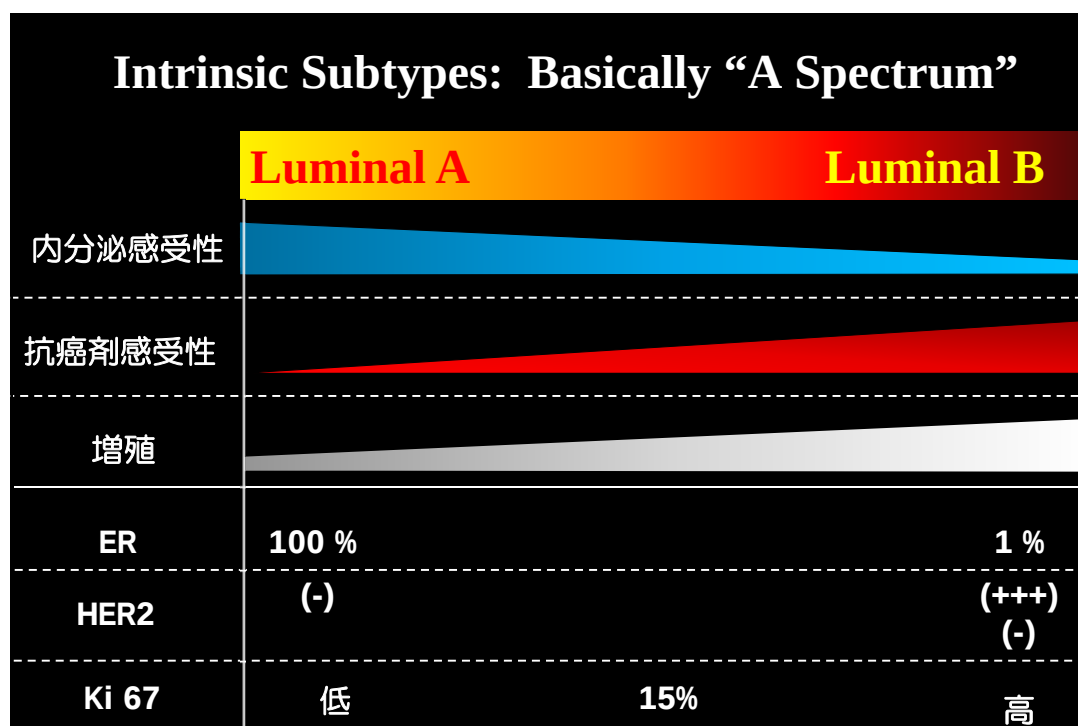
この傾向はアメリカ人でも日本人でも同じである。

Subtype of Breast Cancer St.Gallen 2011

- Luminal A
- Luminal B
 - HER2 negative
 - HER2 positive
- HER2-enriched
- Basal-like
- Special types

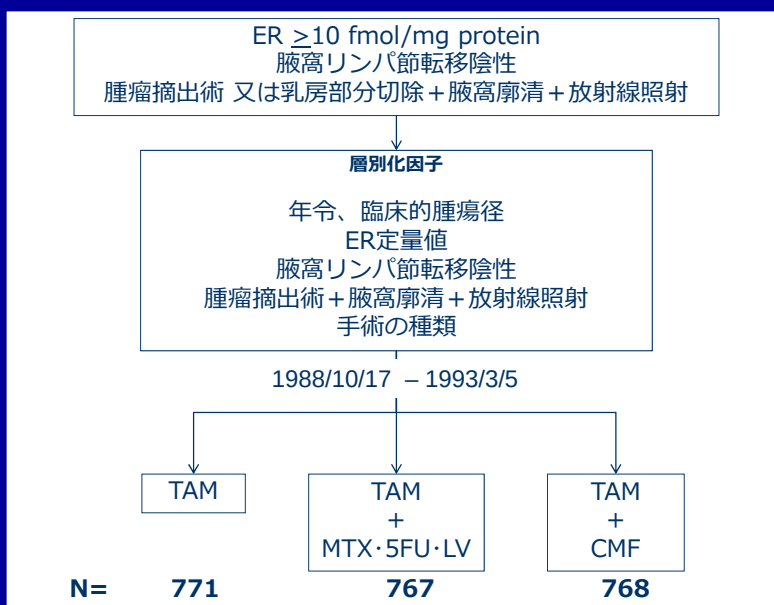
Treatment Selection of Breast Cancer (2011)





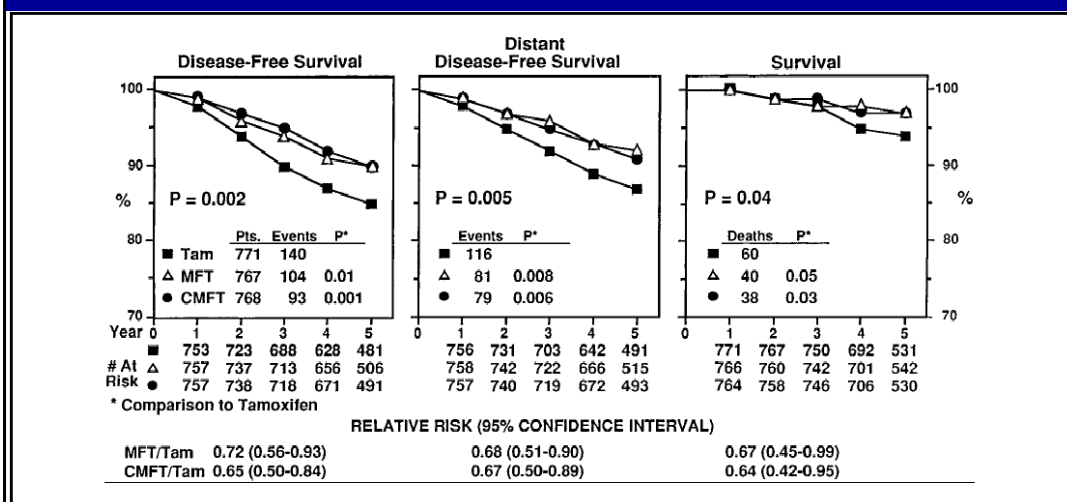
**Does recurrence score
predict the benefit
of chemotherapy?**

Schema of NSABP B20 trial

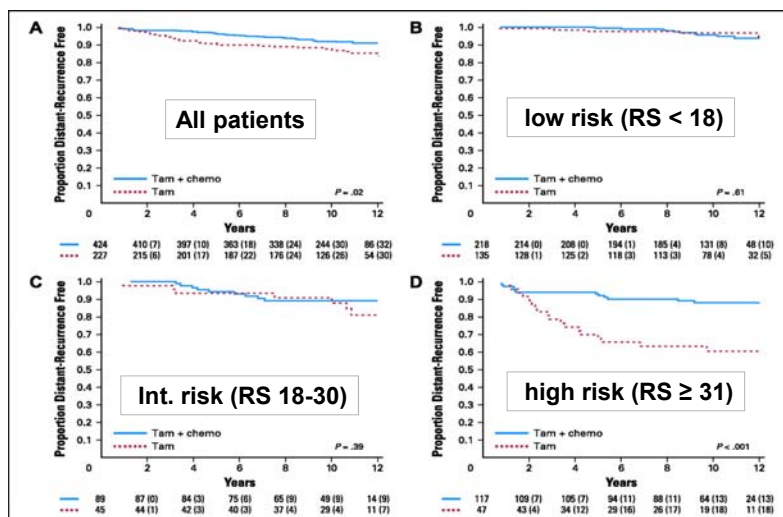


Fisher B et al. JNCI 89:1673,1997

NSABP B-20



Kaplan-Meier plots for distant recurrence comparing treatment with tamoxifen (Tam) alone versus treatment with tamoxifen plus chemotherapy (Tam + chemo).



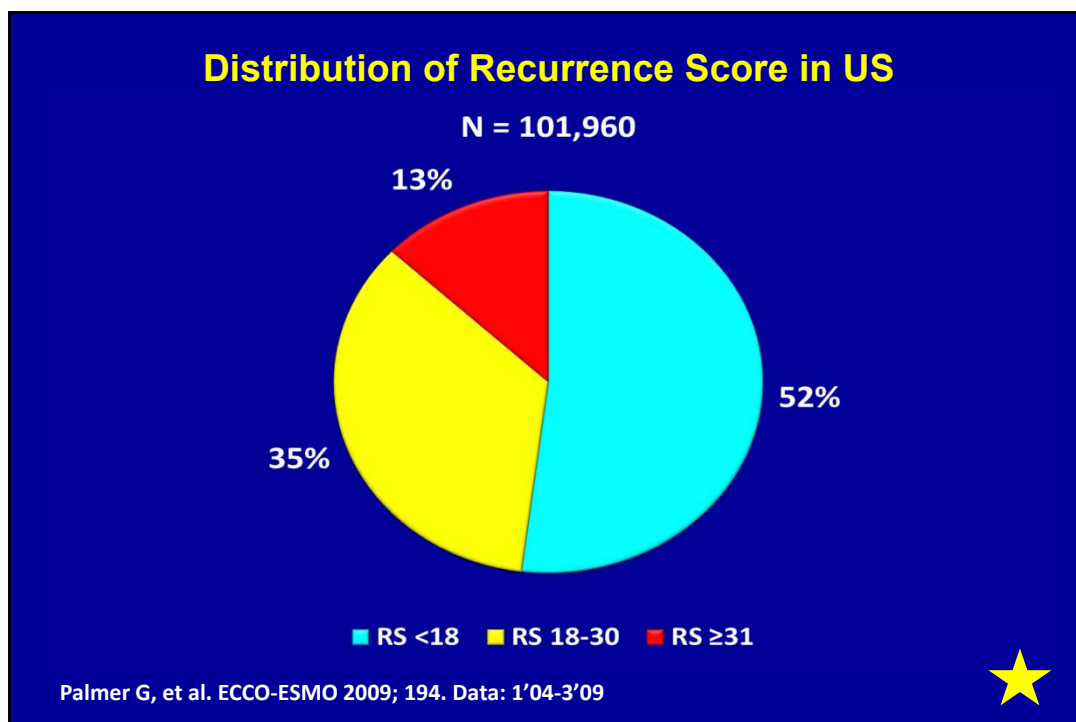
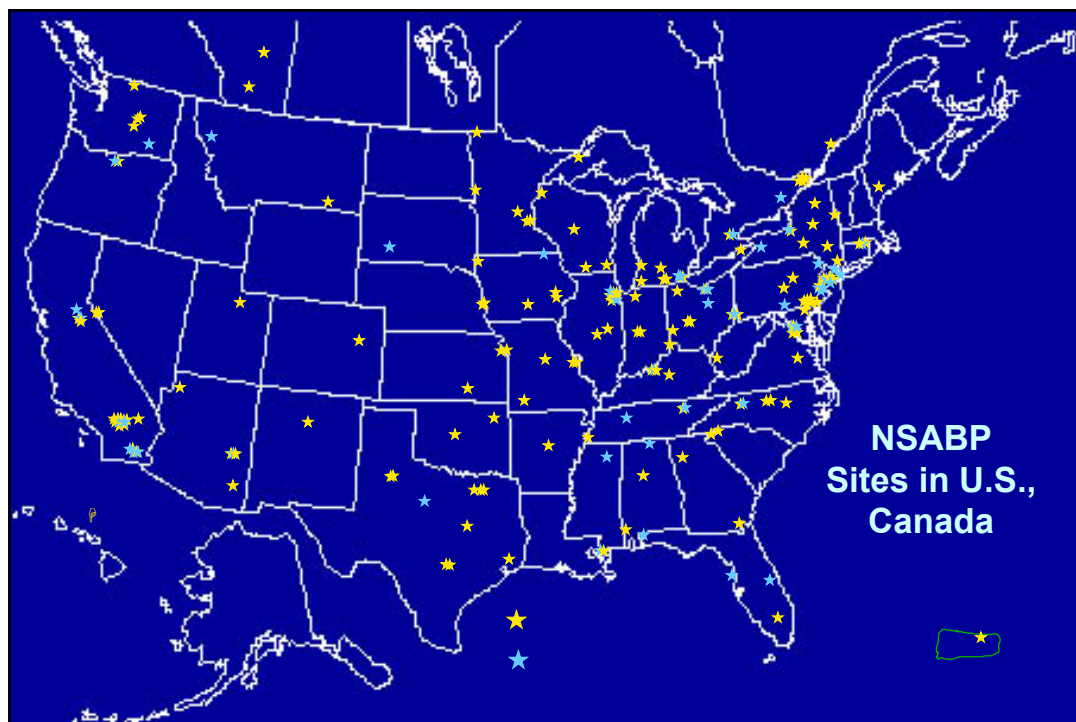
Paik S et al. JCO 2006;24:3726-3734

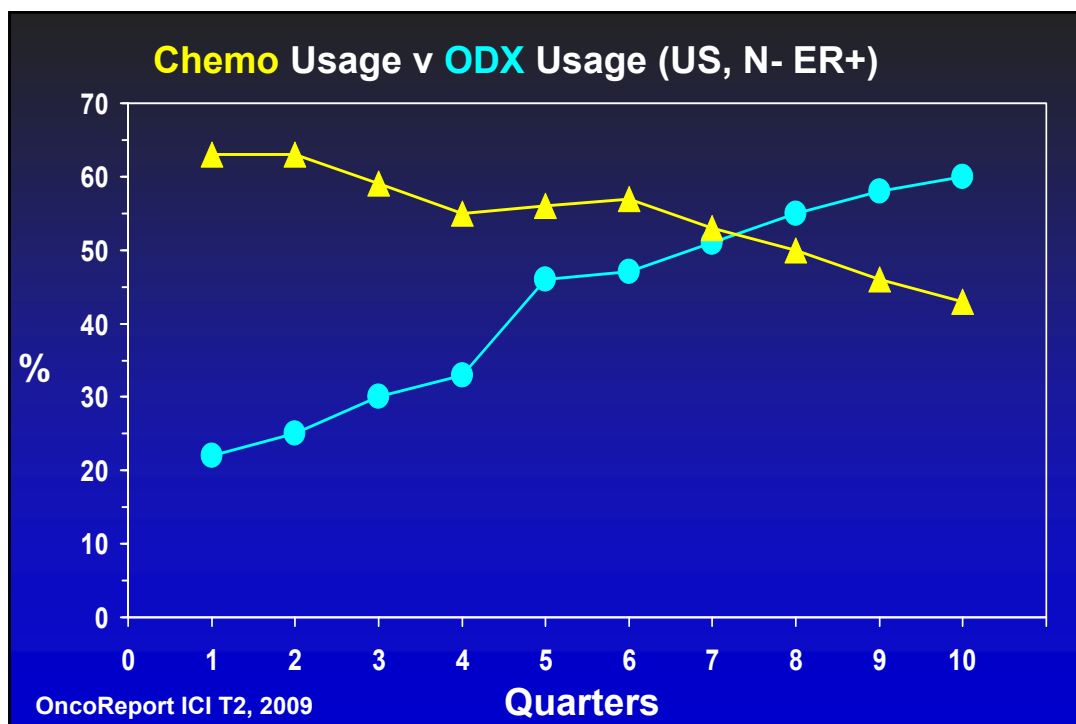
©2006 by American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Oncotype DXは ;

- 腋窩リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、TAM使用患者で予後（再発率）を知ることができる（**予後因子**）。
 - RS低値ならば：再発する可能性はとても低い（TAMだけでOK）
 - RS中間値ならば；再発する可能性が少しある（TAMだけでいいか不明）
 - RS高値ならば；再発する可能性はだいぶ高い（TAMだけでは不十分）
- この傾向はアメリカ人でも日本人でも同じである。
- 同様の症例でRS高値ならばTAMにCMFなどを加えると予後は改善する（**予測因子**）。





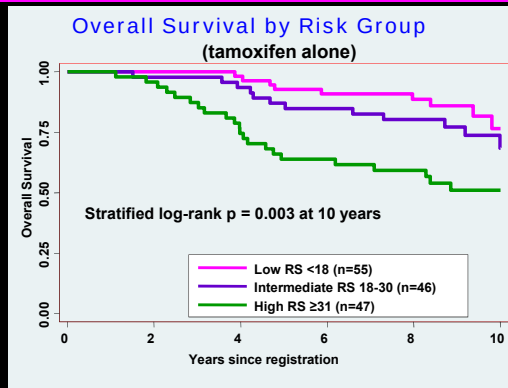
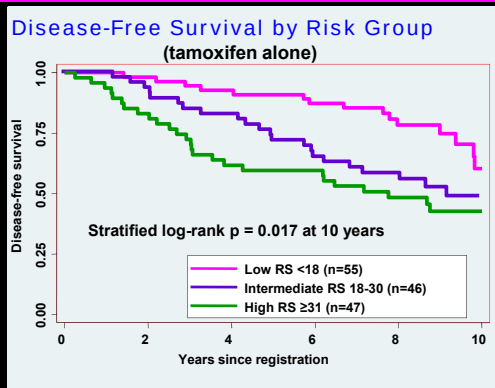
Oncotype DXは ;

腋窩リンパ節転移陽性ではどうか？

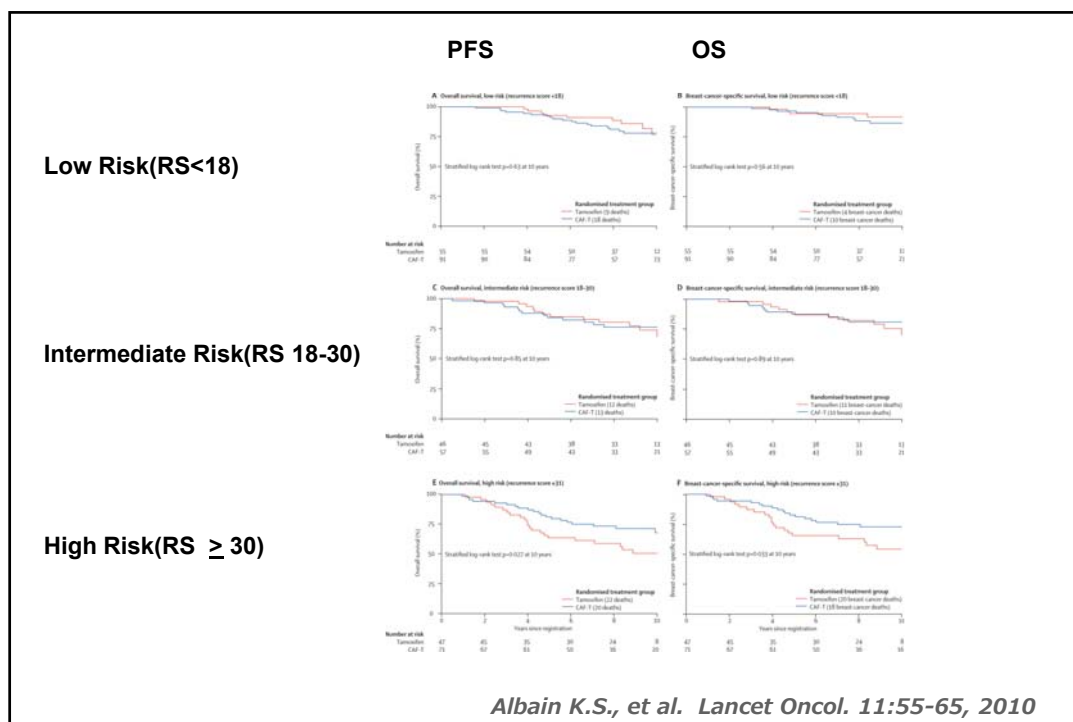


SWOG 8814: Outcome by Recurrence Score- Prognosis for DFS and OS in Tamoxifen ONLY Arm

Albain K.S., et al. Lancet Oncol. 11:55-65, 2010



Low n= 55 (37%)
 Int n= 46 (31%)
 High n= 47 (32%)



Oncotype DXは ;

- 腋窩リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、TAM使用患者で予後（再発率）

を知る。

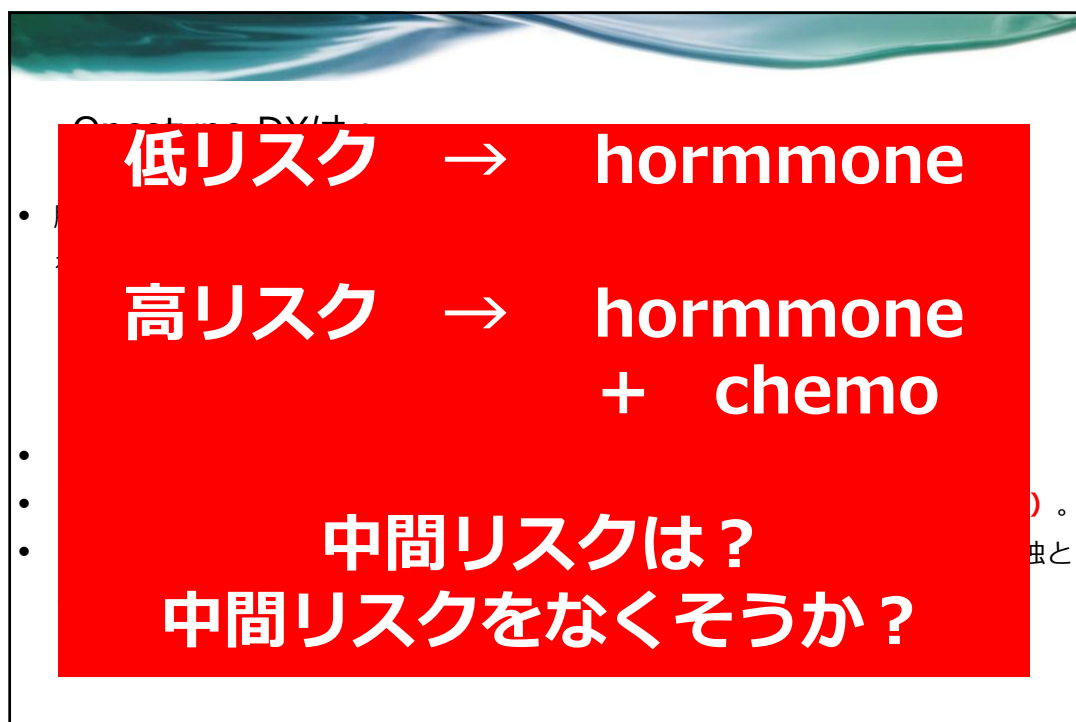
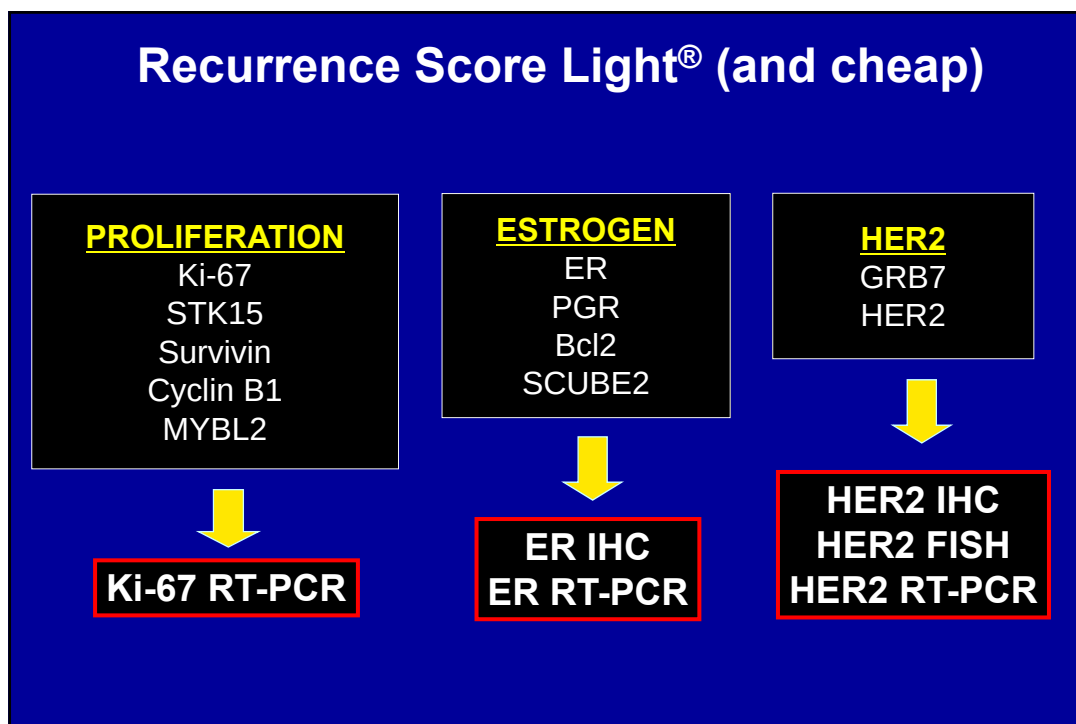
RS低

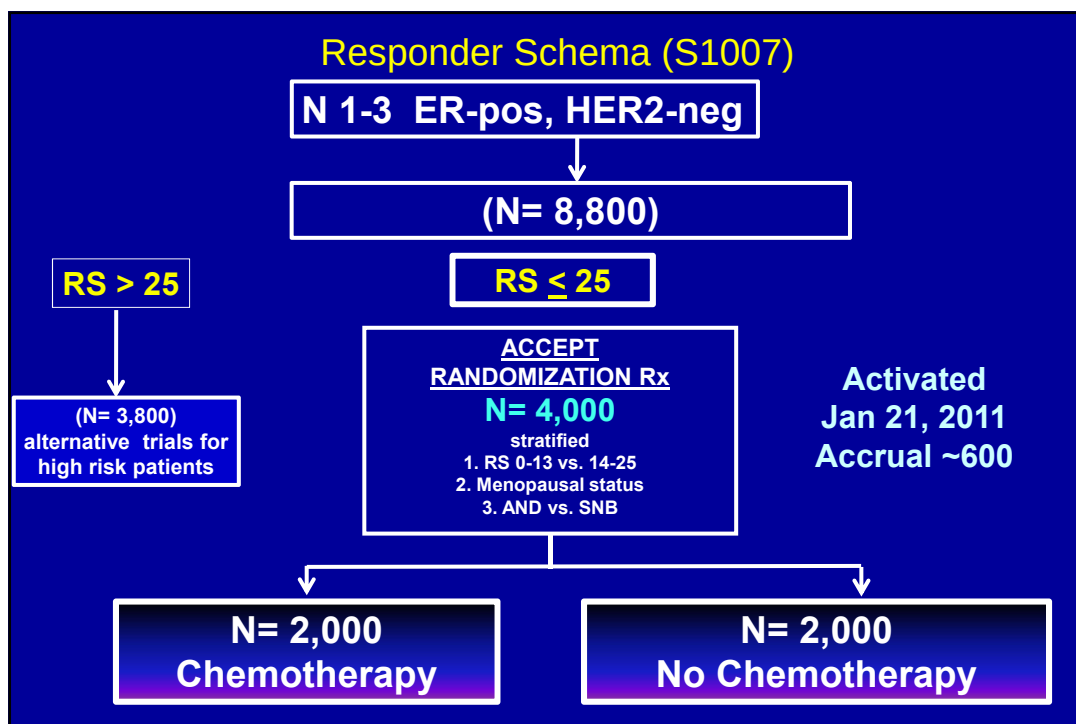
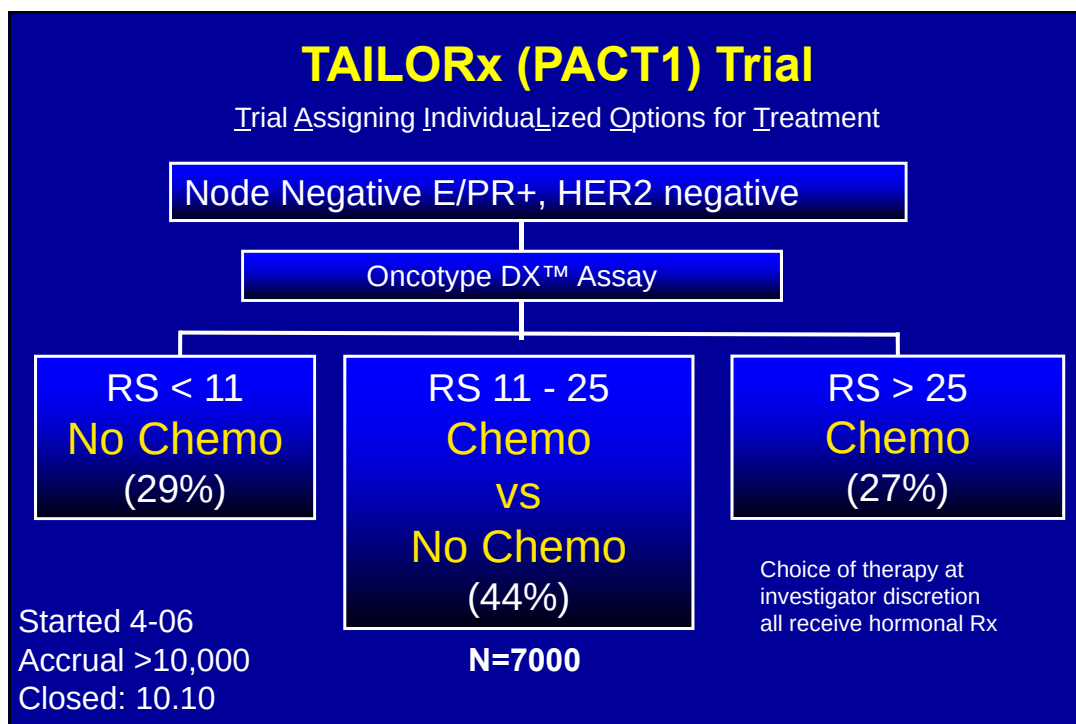
RS中

RS高

- この傾向
- 同様の
- この結果は、腋窩リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性、閉経後症例でTAM単独とそれにCAFを加えた場合でも適応できる（予後因子）（予測因子）。

でも高い！！
38万円





ASCO Guideline

- The Oncotype DX assay may be used in newly diagnosed ER+, N- breast cancer patients to predict risk of recurrence. The assay can also be used to identify patients who may be successfully treated with tamoxifen and may not require adjuvant chemotherapy. "It has been suggested that tamoxifen-treated patients with an excellent estimated prognosis may be spared adjuvant chemotherapy."
- Oncotype DXは、あらたに診断されたER陽性、腋窩リンパ節転移陰性乳がん患者で、再発リスクを予測するために使用できるだろう。また、この検査は、抗がん剤を使用しないでも、タモキシフェンだけで十分に治療可能な患者を特定することができるだろう。この検査で良好な予後が予測される、タモキシフェン治療を受けた患者は、おそらく抗がん剤治療を割愛できるだろう、ということが示唆されている。

Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 25:5287-5312, 2007