

表 1 切替維持療法

薬剤	試験名	レジメン	スクリーミング数	ランダム割付数	1年生存率 (%)	2年生存率 (%)
Erlotinib	SATURN (Cappuzzo et al. ¹⁷⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→ERLO	1949	889	2.5	12
		プラチナ併用 2 剤×4→placebo			2.8	11
	IFCT-GFPC 0502 (Pérol et al. ⁹⁾)	CDDP/GEM×4→ERLO CDDP/GEM×4→observation	834 (3 群計)	464 (3 群計)	($p<0.0001$) 2.9 1.9	($p=0.0088$) 14.7 11.8
Gefitinib	ATLAS (Miller et al. ¹⁹⁾) (Kabbinavar et al. ²⁰⁾)	プラチナ併用 2 剤×4+BEV→erlotinib/ BEV	1160	768	4.8	15.9
		プラチナ併用 2 剤×4+BEV→placebo/ BEV			3.7 ($p=0.0012$)	13.9 ($p=0.27$)
Gefitinib	WJTOG 0203 (Takeda et al. ⁹⁾)	プラチナ併用 2 剤×3→GEF	598	598	4.6	13.7
		プラチナ併用 2 剤×6			4.3	12.9
	EORTC 08021-ILCP 01/03 (Gaafar et al. ²¹⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→GEF プラチナ併用 2 剤×4→placebo	173	173	($p<0.001$) 4.1 2.9	($p=0.11$) 10.9 9.4
Pemetrexed	JMEN (Gluleanu et al. ²⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→PEM	745	663 (2:1)	4.3	13.4
		プラチナ併用 2 剤×4→placebo			2.6 ($p<0.0001$)	10.6 ($p=0.01$)
Docetaxel	Fidias et al. ⁴⁾)	CDDP/GEM×4→immediate DOC	566	309	5.7	12.3
		CDDP/GEM×4→delayed DOC			2.7 ($p=0.0001$)	9.7 ($p=0.0853$)
Vinorelbine	GCOT (Westeel et al. ²³⁾)	MIC×4→VNR	573	181	5.0	12.3
		MIC×4→observation			3.0 ($p=0.32$)	12.3 ($p=0.65$)

るうえで Fidias らの試験は重要である⁴⁾。Fidias らは導入化学療法としてカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ゲムシタビン (gemcitabine : GEM) を 4 サイクル施行し、その後ただちにドセタキセル (docetaxel : DOC) を投与する切替維持療法群 (Immediate DOC 群) と従来通り増悪が認められてから DOC を投与する 2 次療法群 (Delayed DOC 群) にランダム化した。副次評価項目の PFS では切替維持療法の有意な延長効果が認められており、主要評価項目の OS でも切替維持療法群に改善傾向が観察された (ただし、PFS の比較は見方によっては 2 次治療としての DOC の地位を確立した Shepherd らの結果⁵⁾ を再現しているようなものかもしれない)。OS では中央値 (median survival time : MST) にして約 2~3 カ月の改善 (9.7→12.3 カ月) が得られているが、1 群約 150 例 (2 群約 300 例) の試験なので明らかに検出力不足であろう。Fidias らの試験では切替維持療法群の 95% に DOC が投与されていたのに対し、2 次療法群では原病の進行やそれに伴う症状悪化のため DOC を投与できなかった症例が 37% もいたことから、サブグループ解析として、両群で実際に DOC 投与を受けた集団での OS 比較の結果も報告されているが、同等の OS であった (両群ともに MST は 12.5 カ月であったことが報告されている)。これらの結果から、「初回治療後に DOC が投与できる限りは」投与のタイミングに関わらず、すなわち、切替維持療法でも通常の 2 次療法でも成績は同等であること、しかし、後者の方は DOC 投与に至らない症例が一定割合存在するため、切替維持療法により DOC の治療機会を増やすことで全体の治療成績を底上げで

きる可能性が示唆される。DOC と同様に 2 次治療薬として有用な ERLO についても、Immediate ERLO vs. Delayed ERLO の比較を行ったうえで Immediate ERLO の有効性が示されればよかったが、SATURN 試験のプラセボ群では後治療としての ERLO 投与があまり行われていなかったため、結果的に BR.21 試験の ERLO vs. プラセボの再現のようになってしまった点は残念であった。

無論、SATURN 試験のプラセボ群において、後治療として ERLO が高率で投与されていれば、OS の差は観測されなかった可能性も大いにある。実際、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 変異が判明した症例 (n=40) では PFS に大きな群間差が観察されたが (HR=0.10, 95% CI=0.04-0.25), OS では群間差は観測されていない⁶⁾。EGFR 変異例ではプラセボ群において EGFR-TKI に高率にクロスオーバーしていた。このことから、初回プラチナ併用化学療法を 4 コース施行し増悪確認後に EGFR-TKI を投与した場合と、切替維持療法として 4 コース施行後ただちに EGFR-TKI を投与した場合とでは、同等の OS が得られる可能性がある。EGFR 野生型については報告がないので推測の域を出ないが、プラセボ群における増悪後の EGFR-TKI へのクロスオーバー率は恐らく低く、もしこのクロスオーバーが高率に生じていたとしたら、EGFR 野生型、そして Intention-to-treat 集団での OS に差は見られなかったかもしれない。以上をまとめると、ERLO による切替維持療法は 2 次治療で有用な薬剤を早めに投与することにより、通常の 2 次療法に比べて OS を有意に延長できる可能性があるが、

SATURN 試験ではプラセボ群における増悪後の EGFR-TKI 投与率が低く、その事実を確認するには至らなかった、ということになる。現在、EGFR 野生型を対象として、プラチナ併用化学療法 4 コース施行後の Immediate ERLO vs. Delayed ERLO を両群計 600 例超で比較する IUNO 試験⁷⁾が進行中である。切替維持療法のコンセプトの妥当性を十分な症例数をもって検証できる試験として重要である。

切替維持療法で OS に関する優越性を示したその他の試験に PEM を用いた JMEN 試験があるが、こちらの解釈も SATURN 試験と同様である。すなわち、2 次治療で有用な PEM を用いた切替維持療法は OS を延長できる可能性があるが、JMEN 試験ではプラセボ群における増悪後の PEM 投与率が低く、その事実を確認するには至らなかった。切替維持療法は second-line の標準治療薬を早めに投与する“early second-line”をコンセプトとした治療法なので、プラセボ群における増悪後の実薬へのクロスオーバー投与を義務付けたうえで、OS を主要評価項目として評価を行うべきである。

その他の切替維持療法の試験

EGFR-TKI を用いた維持療法に関するその他の重要な試験として IFCT-GFPC 0502 試験がある⁸⁾。これは CDDP+GEM 併用療法を 4 コース施行後、経過観察 vs. ERLO 切替維持療法 vs. GEM 継続維持療法のいずれかにランダム割付を行い、かつ増悪後の 2 次治療を PEM 単剤に統一して 3 群比較を実施した試験である。1 次登録は 834 例で、2 次登

録として約 150 例ずつが 3 つの各群に割り付けられた。維持療法が治療戦略として検討され始めた早期の段階(2006 年)に開始され、さらに切替維持療法と継続維持療法を同時に評価した唯一の試験である。ただし、主要評価項目が PFS であったため、必ずしも OS を十分に評価できる症例数ではなかった点(MST 換算で 3 カ月程度の OS 延長効果を期待するとすれば、1 群約 150 例では厳しい)は残念であった。PFS 中央値については経過観察群 1.9 カ月、切替維持療法群 2.9 カ月、継続維持療法群 3.8 カ月となり、PFS 曲線の比較では有意差が見られた。OS 中央値については経過観察群 11.8 カ月、切替維持療法群 14.7 カ月、継続維持療法群 14.0 カ月であり、SATAURN 試験と同様に、ERLO 切替維持療法群で統計的有意な OS 延長効果が観察されている。継続維持療法群についても統計的有意ではないものの、OS の改善傾向がみられる。経過観察群における増悪後の 2 次治療の実施状況を含めた最終報告が待たれるところである。

EGFR-TKI に関するその他の重要な維持療法の試験として、西日本胸部腫瘍臨床研究機構(現・西日本がん研究機構)が実施した WJTOG0203 がある⁹⁾。WJTOG0203 は初回プラチナ併用化学療法を 3 コース施行後、プラチナ併用化学療法を継続する群とゲフィチニブ(gefitinib: GEF)に切り替える群を比較した試験である。登録は 2003 年に開始され、切替維持療法を含んだ第Ⅲ相試験として世界的にみても最も早い時期に計画された試験として評価に値する。ただし、WJTOG0203 は初回治療の開始時点でランダム化を行っているため、純粋に(GEF の)維持療法を評価し

た試験ではなく、「化学療法→GEF」という治療戦略を問うた試験と考えるべきである。たとえば、化学療法継続群に比べて GEF 切替群が OS を改善した場合、その結果は「化学療法→GEF」という治療ライン全体としての妥当性を示したということであり、導入化学療法を 3 コース終了した時点で同じ化学療法を継続するか GEF に切り替えるべきかの選択問題に厳密には答えてくれない。実際、予定通り 3 コース施行後に GEF が投与された症例は GEF 群全体の 57.7% に留まっており、GEF 群のそれ以外の 43.3% は有害事象や原病増悪などの理由によりそれ以前に後治療が開始されている。これらの治療経過を辿った症例もすべて含んだうえでの OS の成績が「GEF 群の OS」ということになり、その評価を行っている試験である。

継続維持療法

これまでに報告された継続維持療法の代表的な第Ⅲ相試験を表 2 に示す。切替維持療法に比べると試験の数はまだ少ない。継続維持療法については過去に GEM を中心とした検討が行われ、プラチナ製剤 + GEM を 4 コース施行後に GEM 継続群と経過観察群を比較した結果が複数報告されている。Brodowicz の試験では PFS の有意な延長は認められたものの、OS の有意な延長を示すことはできなかった¹⁰⁾。しかし、Karnofsky PS > 80 ($n = 99$; 全体の 41%) に対するサブグループ解析において、GEM 継続群は経過観察群に比べて OS を有意に改善し (MST, GEM 継続群 = 22.9 カ月, 経過観察群 = 8.3 カ月), PS 良好例に及ぶ GEM 継続投与の効果が示唆された。

上述の IFCT-GFPC 0502 試験でも GEM 継続群 vs. 経過観察群が比較されているが、こちらでも PFS では有意な延長が認められ、OS については検出力不足のためにわずかに統計的有意とならなかった⁸⁾。IFCT-GFPC0502 試験の ECOG PS = 2 の割合は 5% 未満であることが報告されているため、PS 不良例が結果に与える影響は少ない。一方、CBDCA ベースの Belani らの試験では、ECOG PS = 2 の占める割合が GEM 継続群 56%, 経過観察群 58% と多く、GEM の継続維持療法の効果はまったく見られず、かえって有害なようにさえ思われた¹¹⁾。これらの結果を総合すると、継続維持療法については PS × 治療の交互作用が存在し、PS 不良例では実施の意義が乏しい可能性が示唆される。なお、CDDP ベースの Brodowicz らの試験および IFCT-GFPC 0502 試験の PFS 中央値については GEM 継続群 3.6~3.8 カ月, 経過観察群 1.9~2.0 カ月, OS 中央値については GEM 継続群 13.0~14.0 カ月, 経過観察群 11.0~11.8 カ月であることから、試験間で結果の再現性が高いとの指摘があるが、PS × 治療の交互作用を前提にするならば、PS 不良例の割合が異なる 2 つの試験において類似した PFS や OS の差が観察されたのは再現性の点ではむしろおかしく、たまたまの結果であろう。

上述の諸試験は GEM に限定されているが、PS 良好例に対して継続維持療法がもたらす PFS 延長効果は肯定的に示されたと言ってよい。一方、OS 延長を明示的に示した試験は過去に存在しなかったが、ASCO 2012 で PARAMOUNT 試験の OS に関する有意な延長効果が報告され、ようやく継続維持療法に関するエビデンスが得られるようになって

表 2 継続維持療法

薬剤	試験名	レジメン	スクリーニング数	ランダム割付数	PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)
Paclitaxel	Belani et al. ²⁴⁾	CBDCA/PAC×4→PAC	401	130	8.8	17.3
		CBDCA/PAC×4→observation			6.7	13.8
Gemcitabine	Brodowicz et al. ¹⁰⁾	CDDP/GEM×4→GEM	352	206 (2:1)	3.6	10.2
		CDDP/GEM×4→observation			2.0	8.1
	Belani et al. ¹¹⁾	CBDCA/GEM×4→GEM	519	255	(<i>p</i> <0.001)	(<i>p</i> =0.172)
		CBDCA/GEM×4→observation			3.9	8.0
IFCT-GFPC 0502 (Pérol et al. ⁹⁾)	CDDP/GEM×4→GEM	834 (3群計)	309	3.8	14.0	
				CDDP/GEM×4→observation	1.9	11.8
Pemetrexed	PARAMOUNT (Paz-Ares et al. ¹²⁾¹³⁾	CDDP/PEM×4→PEM	939	539 (2:1)	3.9	13.9
		CDDP/PEM×4→placebo			2.6	11.0
	AVAPERL (Barlesi et al. ¹⁶⁾)	CDDP/PEM×4+BEV→PEM/BEV	376	253	(<i>p</i> =0.0002)	(<i>p</i> =0.0195)
		CDDP/PEM×4+BEV→placebo/BEV			10.2	—
					6.6	15.7
					(<i>p</i> <0.001)	—

た¹²⁾。PARAMOUNT 試験は CDDP+PEM を 4 コース施行後に SD 以上の症例を対象として PEM 継続投与 vs. プラセボを比較した試験で、計 550 例が登録(割り付け比率 2:1)されている。増悪後に 2 次治療が行われた割合は PEM 継続群、経過観察群でそれぞれ 58%、64%であり、また、2 次治療での使用薬剤である DOC, ERLO, GEM の頻度も両群でバランスしていることから、2 次治療が結果に与える影響は限定的であると推測される¹³⁾。

PARAMOUNT 試験の主要評価項目は PFS であり、期待 PFS ハザード比 0.65 の下で検出力 90%を達成するイベント数 (238 イベント) が得られる時点を目途に主たる解析が予定された。この解析計画は、まず PFS の検定を有意水準 5%で実施し、PFS の検定が有意となった場合のみ OS の検定に移行し、PFS の検定が有意とならなければ OS の検定は実施しない、というものであった。PFS の検定が有意のときは OS の検定を有意水準 0.01%で実施し、この OS の検定が有意にならなければ (すなわち、 $p \geq 0.0001$ のときは)、期待 OS ハザード比 0.70 の下で検出力 93%を達成するイベント数 (390 イベント) が得られる時点を目途に OS の最終解析を実施する。この解析計画の下で試験全体の α エラーは 5%に制御され、PFS と OS の両方に関して検定することに起因した検定の多重性は生じない。このように PFS だけでなく OS についても優越性の検証が可能になっているという点で優れたデザインである。ちなみに切替維持療法で OS の優越性を示した JMEN 試験も同様のデザインであった。SATURN 試験では上述のような入れ子 (nested) の検定方式は

採用されておらず、厳密には PFS の検定のみが検証的 (confirmatory) である。ただし、SATURN 試験のデザインは別の理由で興味深い。免疫組織化学染色 (IHC) による EGFR 陽性を想定レスポナーと考え、全集団での PFS の検定に有意水準 $\alpha=3\%$ 、IHC-EGFR 陽性例での PFS の検定に有意水準 $\alpha=2\%$ が割り振られていた。このように、PFS と OS の検定、さらに分子標的薬であればレスポナーの存在などを念頭において、得られた結果が検証的となるようにデザインを工夫することも行われている。

最近では非扁平上皮癌に対する 1 次治療として PEM が選択されるケースが多くなっている。導入化学療法で使用していた薬剤をそのまま投与し続けることの有用性が第 III 相試験で証明された意義は大きい。この点はベパシズマブ (bevacizumab: BEV) が継続維持療法として使用されている事情とは対照的である。BEV の非小細胞肺癌の適応取得のベースになったのは E4599 試験¹⁴⁾および AVAiL 試験¹⁵⁾であるが、これらの試験は CBDCA/PAC/BEV (または CDDP/GEM/BEV) を 6 サイクル施行後、増悪が認められていなければ BEV の継続投与を行い、このレジメンを CBDCA/PAC (または CDDP/GEM) 単独と比較するというデザインであった。両試験ともにランダム化は導入化学療法時に行われており、「導入化学療法に BEV を上乗せすること」かつ「継続維持療法として BEV を行うこと」の 2 つを 1 パッケージとする治療戦略を評価した試験になっていた。その結果、「導入化学療法に BEV を上乗せすることで OS が有意に延長するのか」、あるいは「導入化学療法に BEV を上乗せし、さらに

BEV 継続維持療法を行うことで OS が有意に延長するのか」, 両者の区別がつかなくなってしまった。E4599 や AVAIL は維持療法の役割が議論されるきっかけを作った試験であるが, 非小細胞肺癌における BEV 継続維持療法の意義は不明瞭なまま, BEV が臨床導入されることになったことは否めない。

同じ PEM に関する継続維持療法の PARAMOUNT 試験と切替維持療法の JMEN 試験を比べると, PARAMOUNT 試験では導入化学療法で CR/PR の得られた患者は SD 例に比べて, 逆に JMEN 試験では導入化学療法で SD の得られた患者は CR/PR 例に比べて, 維持療法の効果が高い傾向がみられたことから, 維持療法を施行する際の考慮点になるとの指摘がある。SATURN 試験でも SD 例の方が効果は高い傾向にあった。しかし, 上述したように JMEN や SATURN 試験では 2 次治療の内容が論点であり, 仮に 2 次治療として一定割合の PEM や ERLO が使用されていれば, SD 例における有意な OS 延長は見られなかった可能性がある。また, PARAMOUNT 試験で CR/PR 例にみられた維持療法の有意な PFS 延長効果は結局 OS 延長には結びつかなかった¹²⁾。サブグループ解析の結果の解釈にはやはり注意が必要である。

PARAMOUNT 試験に BEV を上乗せした維持療法レジメンを検証しているのが AVAPERL 試験である。OS に関する最終報告は今後に持ち越されているが, すでに PFS では PEM/BEV 併用の BEV 単独に対する有意な延長効果が示されている¹⁶⁾。BEV を上乗せすると導入化学療法 (AVAPERL 試験では CDDP/PEM/BEV 併用療法) 後, 維持療法までたどり着ける割合は 10%ほど上昇するこ

と, また, ランダム化後の PFS 曲線の落ち方が PARAMOUNT 試験に比べて緩いことから BEV 投与の有用性を期待する意見があるが, 前者の点については BEV を用いる場合は適格条件が厳しくなり, 全体的に状態の良い解析対象に向かう傾向があるため, このような患者選択バイアスと BEV の効果を区別することが困難である。さらに維持療法への移行率の高さと維持療法の効果は別問題である。後者の点については AVERPERL 試験でランダム化されたのは両群計 253 例に留まることから, そのような推測が可能なほど Kaplan-Meier 曲線の推定精度は高くないことを指摘しておく。また, 副次評価項目である OS については明らかに検出力不足と思われるので, 仮に有意差が見られなかった場合, 試験の意義は限定的になるであろう。OS を主要評価項目として PEM/BEV 継続維持療法を評価するという点では西日本がん研究機構 (West Japan Oncology Group : WJOG) が実施している WJOG5610L (COMPASS 試験) に期待したい¹⁷⁾。こちらは AVERPERL 試験の CDDP を CBDCA に置き換えたレジメンに関する比較試験であり, 期待ハザード比 0.78 を見出すために両群計 620 例のランダム化が予定されている。その他, OS を主要評価項目としている大規模試験に ECOG が実施している E5508 試験がある¹⁸⁾。E5508 は導入化学療法 CBDCA/PAC/BEV で SD 以上の症例を対象として, BEV 単独, PEM 単独, PEM/BEV 併用の 3 つの維持療法を比較した第 III 相試験であり, 3 群全体で約 900 例のランダム化が予定されている。同じ症例数を費やすのであれば, 導入化学療法を CBDCA/PEM/BEV とし, さらに継続投与なし群を設定し

た4群からなる2×2要因試験(2×2 factorial trial)を行って、BEV継続維持療法の意義とPEM継続維持療法の意義を一度に解決できるデザインとしてほしかったが、継続投与なし群を設定するのが難しいという事情もあったのかもしれない。BEVの継続投与をなし崩しに認めてしまった副作用であろう。

最後になるが、継続維持療法の主要評価項目も切替継続療法と同様、全生存期間にすべきであると考え。導入化学療法に対してSD以上の、すなわち抵抗性を示していない症例を対象にしているのもともと維持化学療法で制御しやすい(PFSも伸ばしやすいであろう)集団にenrichされている可能性が高く、そのような集団にはPFSの2~3カ月延長でなく、やはりOSの延長を望むべきではないかと考える。また、一般論として、維持療法を実施するためには無治療期間(treatment-free interval)を治療期間に費やさなければならない。OSの長さが同じであるとすれば、PFSの延長はQOLの向上を伴ってこそ意味をもつと思うが、もともと導入化学療法により腫瘍の増大が制御できている集団を対象としているので、無治療期間を薬物療法に費やすことによりQOLが有意に向上することはなかなか期待しにくい。腫瘍制御がなされている集団に無治療期間を削って維持療法を行った結果、PFS延長、OS同程度、QOL同程度、医療費増加に至るのであれば、やはり標準治療にはなりにくいのではないだろうか。継続維持療法の試験の主要評価項目にはOSが適しているように思われる。また、日本ではあまり研究は進んでいないが、PEMやBEVなどの高額な薬剤を使用することによる費用対効果の分析をより積極的に押し進

めていく必要がある。

文献

- 1) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-9.
- 2) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- 3) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- 4) Fidas PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-8.
- 5) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
- 6) Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 388-94.
- 7) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328951>
- 8) Pérol M, Zalcman G, Monnet I, et al. Final results from the IFCT-GFPC 0502 phase III study: maintenance therapy in advanced NSCLC with either gemcitabine (G) or erlotinib (E) versus observation (O) after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy (CT), with a predefined second-line treatment. *Ann Oncol (Meeting Abstracts)* 2010; 21 (suppl 8): 370PD.
- 9) Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued

- platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 753-60.
- 10) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : a phase III trial. *Lung Cancer* 2006 ; 52 : 155-63.
 - 11) Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010 ; 28 : 7506.
 - 12) Paz-Ares L, Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT : final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2012 ; 30 : LBA7507.
 - 13) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 247-55.
 - 14) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50.
 - 15) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
 - 16) Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089) : final efficacy outcomes for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev + pemetrexed (pem) after first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem treatment (Tx). *European Multidisciplinary Cancer Congress (Meeting Abstracts) 2011* : 34LBA.
 - 17) <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000005040&language=J>
 - 18) <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=666482&version=HealthProfessional>
 - 19) Miller VA, O'Connor PG, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 ; 27 (suppl 18) : abstr LBA8002.
 - 20) Kabbinnar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010 ; 28 (suppl 15) : abstr 7526.
 - 21) Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2331-40.
 - 22) Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM ; C-TONG 0804) : a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 466-75.
 - 23) Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 499-506.

24) Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage III B or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2933-9.

ABSTRACT

Points to Consider in Interpreting Clinical Trials of Maintenance Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Takeharu YAMANAKA*

Non-small cell lung cancer accounts for approxi-

mately 80% of all lung cancer and most of them are deemed inoperable at diagnosis because of extensive malignancy or severe comorbidities. A total of 4 to 6 cycle administration of platinum-based chemotherapy remains the standard front-line treatment for patients with advanced NSCLC, but the role of maintenance therapy after the treatment is currently a topic of ongoing debate. There have been so far reported several results of randomized phase III trials to evaluate maintenance therapy and this review will provide points to consider in interpreting the results of those trials.

(Author's)

**Biostatistics Group, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa*

Pharmacogenomics For Cancer Therapy

結腸がん Onco type DX の現状

Current status of Onco type DX colon cancer assay

山中 竹春 Takeharu Yamanaka / 吉野 孝之* Takayuki Yoshino

国立がん研究センター東病院臨床開発センター室長 / 消化管内科医長*

Summary

ステージII 結腸がんでは術後補助化学療法から得られるメリットが明確でない。一般臨床では臨床病理学的因子に基づいて再発リスクを予測し、個々の症例ごとに術後補助化学療法の適否を経験的に判断しているのが現状であるが、臨床病理学的因子のみでは再発リスクの予測に限界があることはやむを得ない。そのため、遺伝子発現情報を利用した精度の高い再発予測が志向されるようになってきている。本稿では近年、ステージII 結腸がんに対する再発リスクの予測能が検証され、今後の発展が期待される multi-gene アッセイ Onco type DX の現状について概説する。

Key Words

■ Onco type DX ■ 結腸がん ■ 術後補助化学療法 ■ DNA ミスマッチ修復

はじめに

複数の遺伝子の発現情報から再発リスクを予測する検査、Onco type DX® (Genomic Health 社) が普及してきている。実地臨床では再発リスクの高低に応じて、術後補助化学療法(以下、術後化療)の実施が検討されることが多い。したがって、Onco type DX は術後化療施行の決定に分子レベルで役に立つ検査であるといえる。現在、Onco type DX は乳がん、結腸がん、前立腺がんの3がん種に対して開発がなされており、うち乳がん Onco type DX については2008年度より NCCN 乳がんガイドラインにアルゴリズムの一部として組み込まれ、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) や欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) でも使用が推奨されるマーカーに位置づけられた¹⁾⁻³⁾。乳がん Onco type DX はすでに国内外から多

くの文献が出版され、わが国でも専門医・患者の間で広く認知された検査に成熟しつつある(たとえば、邦文では文献4)、5)などを参照)。本稿では、ここ数年で相次いで検証研究(validation study)の結果が発表されるようになり、今後の発展が期待される結腸がん Onco type DX について概説する。

1

ステージII 結腸がんに対する 術後補助化学療法の選択

現在、欧米ではステージIII 結腸がんに対する術後化療として、FOLFOX(またはXELOX)療法が推奨されている。わが国でも、使用する化学療法レジメンに違いはあれ、術後化療を施行することが標準的である。

一方、ステージII結腸がんについては「再発高リスク因子を有するときは術後化療を考慮すべき」という認識が一般的となる⁶⁾⁷⁾。何が再発高リスク因子であるか？が問題になるが、たとえば、NCCNの結腸がんガイドラインをみると、表1⁶⁾のような臨床病理学的因子が挙げられている。リンパ節転移の検索個数以外はわが国の臨床でもほぼ妥当と思われるが、これらの因子を「個々の医師が」、「個々の患者ごとに」、「総合的に判断して」術後化療の適否を決めているというのが現状である。

一般にマーカーに求められる要件には、分析妥当性(analytical validity)、臨床妥当性(clinical validity)、臨床有用性(clinical utility)の3つがある⁸⁾。大まかにいえば、分析妥当性とはマーカーの測定に信頼性や再現性があること、臨床妥当性とはマーカーとアウトカム(今の場合、再発)の間に相関があること、臨床有用性とはマーカーの利用が患者にベネフィットをもたらす、実地臨床での意思決定に影響を及ぼすことを意味している。表1⁶⁾の因子のうち、臨床妥当性や分析妥当性を一定程度満たしていると考えられるのは壁深達度T因子のみではないと思われる。たとえば、グレードやリンパ管侵襲・静脈侵襲は分析妥当性の点で問題があることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。腸閉塞や穿孔についての臨床妥当性は経験則によるものと思われ、データに基づく客観的評価はあまりなされていない。このように多くの臨床病理学的因子の再発マーカーとしてのエビデンスレベルはあまり高くない。分子生物

学的バイオマーカーの探索も活発に行われているが、DNAミスマッチ修復(mismatch repair; MMR)遺伝子を除けば、エビデンスレベルは同様に高くない。MMRの再発マーカーとしての意義については以前より示されてきたところであるが¹¹⁾、最近もPETACC-3試験やQUASAR試験などを通じて、ミスマッチ修復機構異常(MMR deficient; MMR-D)の大腸がんはミスマッチ修復機構正常(MMR proficient; MMR-P)の大腸がん比べて再発率が低く、予後良好であることが報告されている¹²⁾¹³⁾。

現時点で分析妥当性と臨床妥当性のある程度有すると期待できる再発マーカーは、T因子とMMRとによってよいかもしれない。欧米では、T4かつMMR-P(高リスク)であれば、FOLFOXなどを中心とする術後化療を施行し、T3かつMMR-D(低リスク)であれば、経過観察のみという治療戦略も考えられている。ただしその場合、T4やMMR-Dの割合(%)からみて、70~80%の症例は中間リスクとなるT3かつMMR-Pに分類されるので、これらの集団に対する術後化療適否の判断が問題となる。さらにわが国では手術単独の成績が欧米に比べて良好であることや、MMRの検査が一般に行われていないなどの事情から治療戦略はより混沌としている。ここ10年来、さまざまながん種において、複数の遺伝子の発現情報を組み合わせて再発や予後に関する予測精度を高めようとする研究が活発になり、特に乳がん領域では、現在Oncotype DXやMammaPrintを筆頭に複数の検査が商品化されて一般臨床で用いられるようになってきている。結腸がんにおいても近年、Oncotype DXの検証結果が報告されたことで、そのような時代の到来となった。

表1 ステージII結腸がんの再発高リスクと考えられる臨床病理学的因子

■ T4
■ グレード3-4
■ リンパ管侵襲・静脈侵襲
■ 腸閉塞
■ 神経周囲浸潤
■ 検索リンパ節個数(12個未満)
■ 穿孔
■ 切除断端陽性

(文献6)より引用)

2

結腸がん Oncotype DX : 候補遺伝子の探索

結腸がんの術後再発を予測するOncotype DXの開発¹⁴⁾¹⁵⁾にあたっては、まず、NSABPC-01/C-02試験の手術単独アーム(n=270)ならびにNSABP C-04試験の術後5-FU/LVアーム(n=308)のデータを用いて候補

遺伝子の探索が行われた。約25,000遺伝子のなかから既存文献、マイクロアレイ、追加の基礎実験、データベースなどをもとに761個の候補遺伝子を抽出した後、C-01/C-02試験とC-04試験でホルマリン固定パラフィン包埋切片 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) が利用可能な登録例を対象としてリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (real time polymerase chain reaction; RT-PCR) により遺伝子発現情報が測定された。無再発期間をエンドポイント、RT-PCR 値を共変量とする単変量 Cox 回帰を行ったところ、C-01/C-02試験では143/761個、C-04試験では142/761個の遺伝子が5%有意になった。この単変量 Cox 回帰の結果や分子生物学的な知見に基づき、761遺伝子のなかから375個が候補遺伝子として抽出されたが、さらなる絞り込みを行うために Cleveland Clinic の手術単独コホート (以下、CC コホート; n=765) および NSABP C-06試験の術後5-FU/LV アーム (n=508) のデータに対して同様の単変量 Cox 回帰が行われ、CC コホートでは119/375個、C-06試験では169/375個が5%有意になった。これらの結果をもとに「C-01/C-02試験およびCCコホートでともに有意である」、かつ「C-04またはC-06試験のいずれかまたは両方で有意である」という2つ

の条件を満たす遺伝子48個が最終候補として抽出された(図1)¹⁵⁾。

結腸がん Oncotype DX の遺伝子探索には計1,851例の検体が投じられている。乳がん Oncotype DX の遺伝子探索に用いられた計447例と比べてみると¹⁶⁾、より多くの検体数に基づいた結果であることがわかる。さらに選択された遺伝子が偽陽性 (false-positive) であることを回避するため、最終候補の遺伝子を選択するまでにいくつかのステップが踏まれていることも重要である。慎重なステップを踏んだ結果、48個のなかで偽陽性遺伝子は1個未満と推定された。すなわち、48遺伝子の(ほとんど)すべてが無再発期間に関連していると考えてよいということである。過去にも遺伝子発現情報を用いた大腸がん術後再発の予測の試みはあったが¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、いずれも Oncotype DX のような検証まで至らなかったのは、抽出された遺伝子群のなかに偽陽性のものが多く含まれていたためと思われる。

最終的に結腸がん術後の再発予測に有用と考えられた遺伝子48個のなかから、無再発期間との相関(ハザード比)の大きさとその4研究にわたる一貫性、ステージII/IIIの間での結果の一貫性、クラスタリングの結果などに基づき、7遺伝子が選択された。さらに発現値

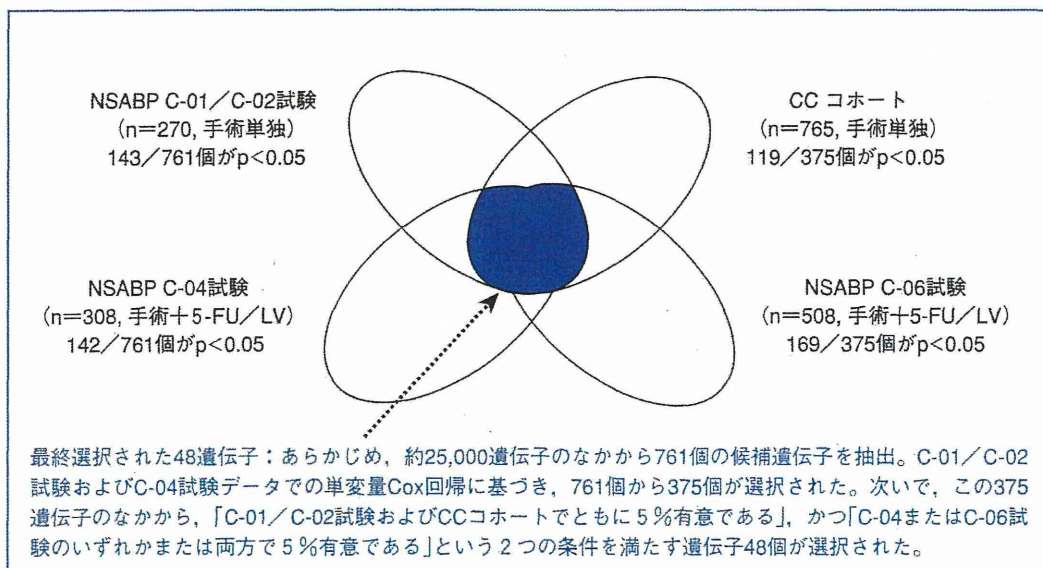


図1 結腸がん Oncotype DX における候補遺伝子の探索

(文献15)より改変・引用)

に関するリファレンス遺伝子の目的で5遺伝子を選択され、これを加えた合計12個の遺伝子が結腸がん Oncotype DX の構成遺伝子として決定された¹⁴⁾¹⁵⁾。12個の発現量から求められる再発スコア (Recurrence Score; RS) の計算は図 2¹⁴⁾の通りである。再発スコアはさらに0から100までの値をとるように基準化され、0~29が低リスク、30~40が中リスク、41~100が高リスクに分類される。

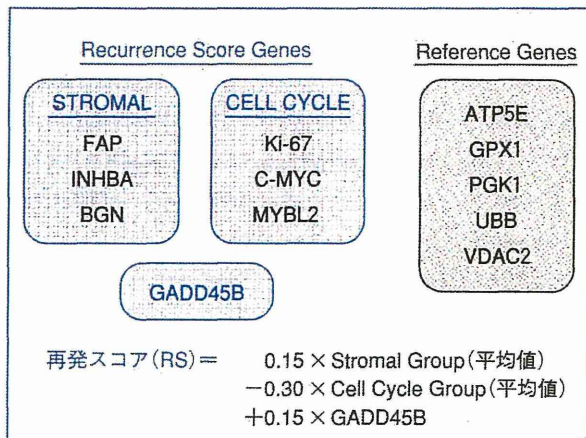


図 2 再発スコア (RS) の計算式

(文献14)より改変・引用)

3 結腸がん Oncotype DX : 臨床妥当性の検証

結腸がん Oncotype DX の検証は QUASAR 試験のデータを用いて行われた²⁰⁾²¹⁾。QUASAR 試験は5-FU/LVベース術後化療 vs. 手術単独を比較するために3,239例が登録された大規模な第Ⅲ相臨床試験であるが、このなかのステージⅡ、結腸がんでアッセイに十分なFFPEが利用可能な1,436例を対象としてRSが計測され、Oncotype DX の再発予測能が検討された。低リスク群(全体の43.7%)、中リスク群(30.7%)、高リスク群(25.6%)の3年再発率は順に12%、18%、22%と推定され(図3)²⁰⁾、RSの調整済みハザード比(RS 25単位の増加ごと)は1.61(95%CI: 1.13-2.29, p=0.008)であった。また、T4かつMMR-P症例はRS低値でも再発率は高く、逆にT3かつMMR-D症例はRS高値でも再発率は低いという結果となり、さらに全体の74%を占めるT3かつMMR-P症例の再発リスクの評価にRSは特に有用であると考えられた(図4)²⁰⁾。この結果をもとに12遺伝子からなるRSは2010年2月にOncotype DX® Colon Cancer Assayとして製品化されるに至った。

続いて、ASCO2011において、CALGB 9581試験(結

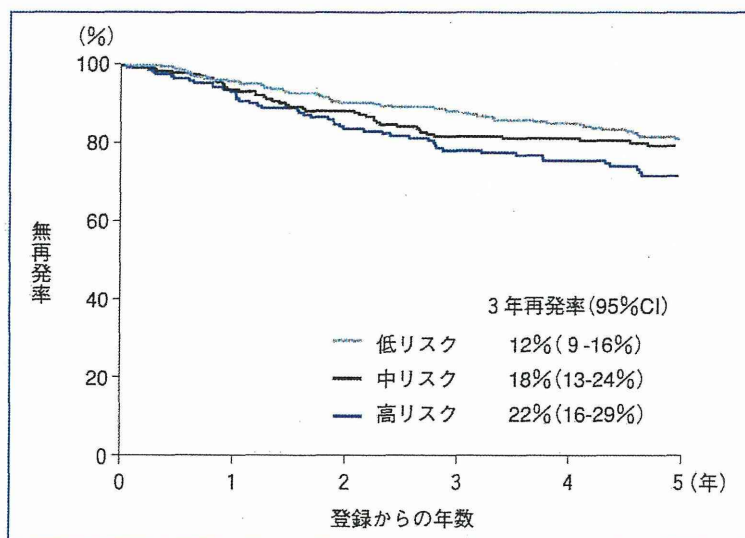


図 3 結腸がん Oncotype DX の検証 (QUASAR 試験のデータ)

(文献20)より改変・引用)

腸がん切除例を対象とした手術単独 vs. 抗 EpCAM 抗体療法)に登録されたステージⅡ 690例を対象とした結腸がん Onco type DX の2回目の検証結果が報告された²⁹⁾。低リスク群, 中リスク群, 高リスク群の5年再発率は順に13%, 13%, 18%であり, RSの調整済みハザード比(RS 25単位の増加ごと)は1.68(95%CI: 1.18-2.38, p=0.004)と推定された。低リスク群と中リスク群の分離はやや不十分であったものの, QUASAR試験での検証結果はほぼ再現されたといえる。また, T3かつ MMR-P 症例における低リスク群, 中リスク群, 高リスク群の5年再発率は順に13%, 16%, 21%となり, ステージⅡの多くを占めるこの集団での再発予測能が再確認された。

4

結腸がん Onco type DX :
分析妥当性および臨床有用性について

QUASAR 試験と CALGB 9581試験のデータを用いた計2回の検証により, 結腸がん Onco type DX のRSが再発予測能を有すること, すなわち, 臨床妥当性についての確認はなされたといえる。

次に, 結腸がん Onco type DX の分析妥当性については, RSの再現性が高いレベルにあるという報告は若

干ながら存在する²⁹⁾。しかし, これは Onco type DX の特徴になるが, Onco type DX はキット化された商品ではなく, 開発元の Genomic Health 社で一括して行われる中央ラボ検査であり(わが国では株式会社エスアールエルが Genomic Health 社の総代理店として, Onco type DX の受託を行っている。結腸がん Onco type DX は2012年2月より受託が開始された), RS測定までの具体的な詳細は必ずしもすべて明らかになっている訳ではない。そのため, 分析妥当性については現時点で評価不可能というのが筆者の正直な感想である。

最後に臨床有用性について述べる。冒頭に述べたように Onco type DX は分子レベルで再発リスクを予測することにより, 術後化療の適否を決定しようとするものである。Onco type DX を利用することで実際に患者にベネフィットがもたらされるかどうかについては, 従来は術後化療を施行する対象であったが Onco type DXにより低リスクと診断されて術後化療を省略した集団の再発率の検討などが必要になる。ここで予測マーカー(predictive marker)と予後マーカー(prognostic marker)の違いについて述べておくと, 一般に Onco type DXのRSと再発リスクの関係が図5Aのような関係になっていれば, Onco type DX は臨床に役立てられる。低リスクのときは術後化療の効果は小さい, 高リスクのときは術後化療の効果は大きいなどの判断が可能になるからである。この場合, RSは術後化療の効果に関する予測マーカーであるといえる。一方, 図5Bのような関係になっているときはどうであろうか? RSが高いほど再発リスクも高くなるので予後マーカー(再発マーカー)と呼ぶことは差し支えないが, 低リスクであれ, 高リスクであれ, 術後化療がもたらす効果は一樣に存在するので, RSの値にかかわらず術後化療を施行すべき, という結論が妥当である。「再発リスクが高い(低い)と判断されれば, 術後化療の実施(未実施)を検討すべき」という意思決定は一見もったもらしいが, RSが単なる予後マーカーの場合には正しくない。

乳がん Onco type DX のRSは, 図3²⁰⁾のような予後マーカー(再発マーカー)としての検証に加え, 図5Aのような予測マーカーであることの確認, 統計学的に

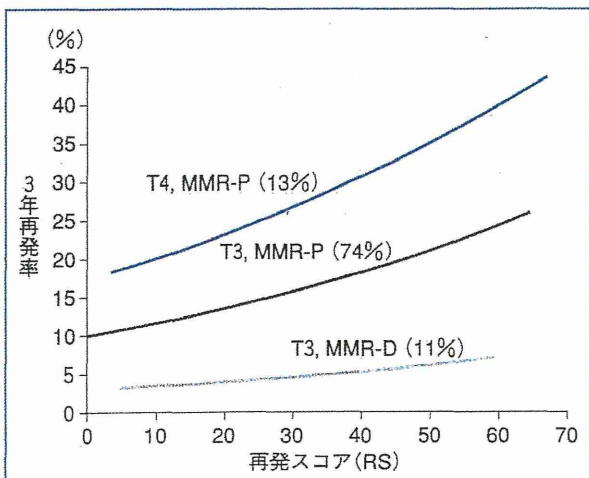


図4 T因子・MMRステータス別の再発リスク(QUASAR試験のデータ)

(文献20)より改変・引用)

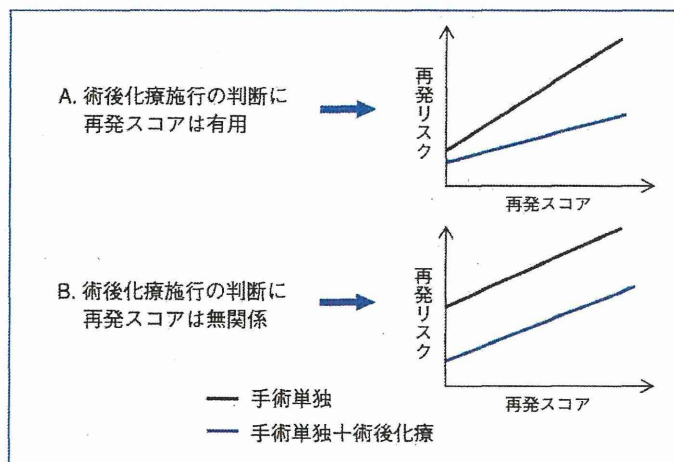


図5 予測マーカー(A)と予後マーカー(B)

例えば、治療×RSの量的交互作用の存在が確認され、低リスク群には術後化療を実施しなくても差し支えないことが判明している²⁴⁾。これらの結果に基づき、乳がんOncotype DXが臨床現場の術後化療施行の決定に影響を与えていることを示した文献はすでに海外から多く報告されており、また、わが国からもそのような報告が出はじめたところである²⁵⁾。乳がんOncotype DXの臨床有用性が確立されている現状が読みとれよう。結腸がんOncotype DXについては上述のように予後マーカー(再発マーカー)としての性能は証明されたといえるが、その臨床有用性を確立するためには今後、予測マーカーとしての性能を何らかの形で示していくことが重要になる。

おわりに

術後化療の使用が一律に推奨されるエビデンスが存在すればよいが、ステージII結腸がんのように全体としてのメリットは不明確な場合がある。一般臨床では個々の症例ごとに術後化療の適否が判断されているのが現状であるが、年齢、腫瘍径、リンパ節転移、グレードなどに代表される臨床病理学的因子のうち、1つでも該当すれば再発高リスクと判定されて、ややもするとovertreatmentになっている可能性は否めない。膨大なデータベースやメタ解析の情報を統合して術後の再発リスクをコンピューター予測する「Adjuvant! On-

line」のようなツールも提供されているが²⁶⁾、従来の臨床病理学的因子のみでは限界があることはやむを得ないし、分子生物学の発展に伴い、遺伝子情報に基づいた精度の高い再発予測が志向されることは当然である。上述したように、欧米の乳がん診療ではFFPEを用いたRT-PCRに基づくOncotype DXや、新鮮組織を用いたマイクロアレイに基づくMammaPrintなどの再発リスク検査が日常臨床に導入されるようになってきており、結腸がんでも本稿で解説したOncotype DX、さらにColoPrint²⁷⁾などが検証を終えて登場しつつある。これらの検査商品を正しく利用して術後化療の適否を適性化していくという流れはますます加速化していくと予想される。ただし、いずれの検査も高額であるため(日本円にして約40万円前後)、今後の医療経済的な評価は必須であろうと強く考える。また、本稿の目的は結腸がんOncotype DXの概説であったため言及は割愛したが、これらの検査商品、特に米国での中央ラボ検査という形態をとるOncotype DXなどをわが国の薬事や保険償還の枠組みのなかでどのように捉えていくかは今後の大きな課題といえる。

文献

- 1) 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. J

- Clin Oncol 25 : 5287-5312, 2007
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) : Breast Cancer Version 1. 2012
 - 3) Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al : Primary breast cancer ; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 (Suppl. 5) : v9-v14, 2010
 - 4) 上野貴之, 戸井雅和 : Oncotype DX. 腫瘍内科 2 : 440-445, 2008
 - 5) 小野田敏尚, 中村清吾 : Oncotype DX と TAILORx-治療予測はどこまで可能か? 医学のあゆみ 230 : 77-81, 2009
 - 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) : Colon Cancer Version 3. 2012
 - 7) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 (2009年版). 東京, 金原出版, 2009
 - 8) Simon R : Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. Per Med 7 : 33-47
 - 9) Compton CC : Optimal pathologic staging ; defining stage II disease. Clin Cancer Res 13 : 6862s-6870s, 2007
 - 10) 下田忠和, 谷口浩和, 味岡洋一, 他 : 転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価. 第74回大腸癌研究会, 福岡, 2011
 - 11) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al : Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 349 : 247-257, 2003
 - 12) Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al : Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer ; results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 28 : 466-474, 2010
 - 13) Hutchins G, Southward K, Handley K, et al : Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 29 : 1261-1270, 2011
 - 14) O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al : Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. J Clin Oncol 28 : 3937-3944, 2010
 - 15) Kerr D, O'Connell MJ, Lavery IC, et al : Considerations in the Development and Validation of Genomic Tests for Cancer Recurrence and Treatment Benefit. 35th ESMO Congress : Milan, 2010
 - 16) Paik S, Shak S, Tang G, et al : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351 : 2817-2826, 2004
 - 17) Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al : Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol 22 : 1564-1571, 2004
 - 18) Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al : Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. J Clin Oncol 23 : 3526-3535, 2005
 - 19) Arango D, Laiho P, Kokko A, et al : Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. Gastroenterology 129 : 874-884, 2005
 - 20) Kerr D, Gray R, Quirke P, et al : A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer ; Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. J Clin Oncol 27 (suppl. abstr 4000) : 15s, 2009
 - 21) Gray RG, Quirke P, Handley K, et al : Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. J Clin Oncol 29 : 4611-4619, 2011
 - 22) Venook A, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al : Validation of a 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in patients (pts) with stage II colon cancer (CC) from CALGB 9581. J Clin Oncol 29 (suppl. abstr 3518) : 2011
 - 23) Clark-Langone KM, Sangli C, Krishnakumar J, et al : Translating tumor biology into personalized treatment planning ; analytical performance characteristics of the Oncotype DX Colon Cancer Assay. BMC Cancer 10 : 691, 2010
 - 24) Paik S, Tang G, Shak S, et al : Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 24 : 3726-3734, 2006
 - 25) Yamauchi H, Nakagawa C, Yamashige S, et al : Decision Impact and Economic Evaluation of the 21-gene Recurrence Score (RS) Assay for Physicians and Patients in Japan. 36th ESMO Congress : Stockholm, 2011
 - 26) Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>)
 - 27) Salazar R, Roepman P, Capella G, et al : Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin Oncol 29 : 17-24, 2011

