

第8回JCOG患者・市民セミナー アドバンス編

初診時より遠隔転移を有する乳癌(de-novo stage IV) に対する乳房局所療法

JCOG1017:薬物療法非抵抗性Stage IV乳癌に対する 原発巣切除の意義
(原発巣切除なしversusあり) に関する ランダム化比較試験

JCOG乳がんグループ
岡山大学病院 乳腺内分泌外科 枝園忠彦

1

Agenda

- ✓ JCOG1017 PRIM-BC のはじまり
- ✓ JCOG1017の結果



2

2

乳腺外来にて・・・ 2007年



患者：乳癌と診断された知り合いはみんな手術してよくなっている。
骨に転移があったら どうして手術はできないのか？

主治医： 転移乳癌は全身病ですから、乳房だけ手術しても意味がないのです。
(・・・ホントかな？)

CQ: Stage IV乳癌に対する原発巣切除術は予後を改善するか？

エビデンス： Retrospectiveなデータ解析による報告しかない。
ただし、それらは 逆に予後を改善しそうなものである。

まずは 自分で調べてみよう・・・ (大住先生：調べたほうがいいですよ)

3

3

ONCOLOGY REPORTS 21: 827-832, 2009

Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer

TADAHIKO SHIEN^{1,2}, TAKAYUKI KINOSHITA¹, CHIKAKO SHIMIZU³, TAKASHI HOJO¹,
NARUTO TAIRA², HIROYOSHI DOIHARA² and SADAOKI AKASHI-TANAKA¹

¹Department of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital; ²Department of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University; ³Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Okayama, Japan

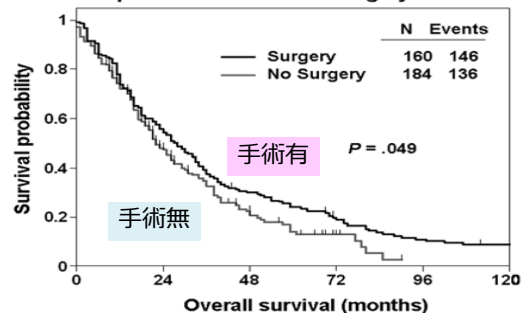
Received September 23, 2009; Accepted December 29, 2008

DOI: 10.3892/or_00000291

国立がん研究センター中央病院のデータ
「原発巣切除したほうがいい（特に若年）」
前向きに検討するべき



A. Comparison between local surgery and no surgery



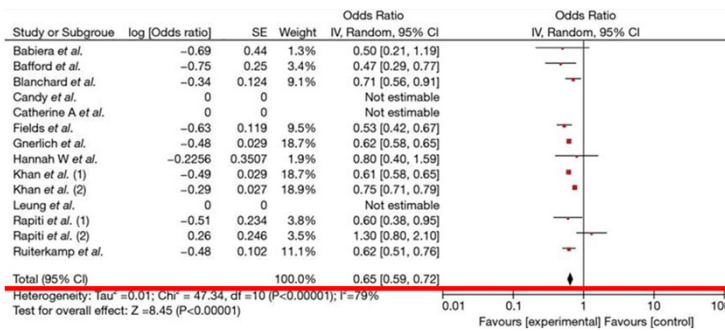
4

乳癌診療ガイドライン（後ろ向き研究）



一般社団法人 日本乳癌学会
Japanese Breast Cancer Society

- ・遠隔転移を伴う乳癌に対しては腫瘍の生物学的特性に合わせた全身的な薬物療法を行うことがより重要であり、原発巣切除は、患者のQOLの維持に局所が問題となる場合においてのみ考慮。
- ・しかし、後ろ向き観察研究の結果から原発巣の切除が予後に寄与する可能性が示唆され、それらのメタアナリシスにおいても原発巣の外科的治療が良好な成績をもたらすとの報告が多く出された。



世界のデータでも同じ
前向きに検討すべき

乳癌診療ガイドライン2022①治療編 <https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/c/>

5

そもそもこの臨床的な疑問（CQ）は成り立つのか？
皆さんどう思いますか？



JCOG参加施設に対するアンケート調査（2008）

質問： 薬剤に感受性のあるde-novo Stage IV乳癌に対して
原発巣切除を現在行っている、または検討している？

（回答数 23/30 施設）

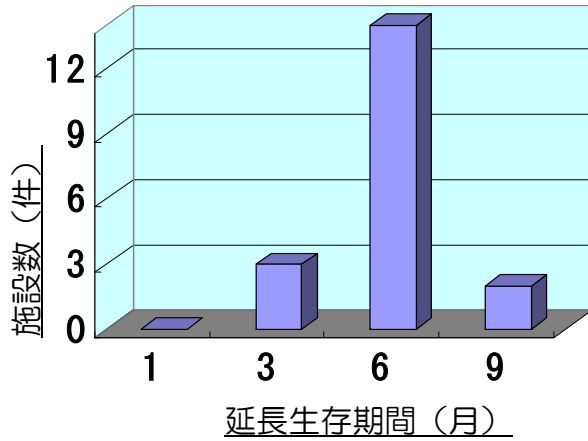
Yes : 13 / 23 施設 (57%)

No : 10 / 23 施設 (43%)

6

6

質問： de-novo Stage IV 乳癌において原発巣非切除と比較して切除により生存期間が何ヶ月延長すればその意義があると考えますか？



(回答数 21/30 施設)

19/21施設 (90%)が少なくとも6か月以上必要と考える。

(de-novo Stage IVのMST*24か月)

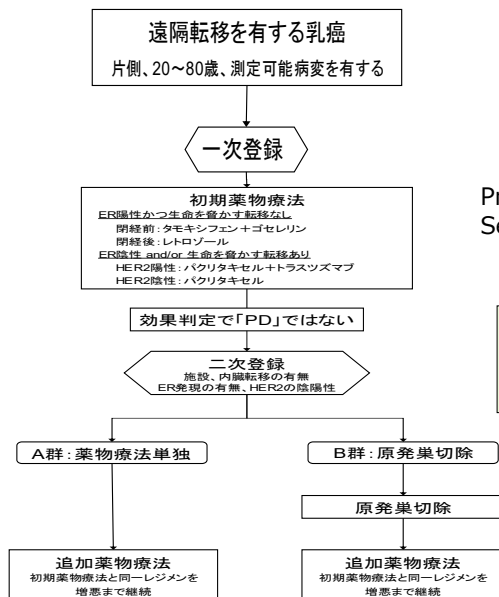
※MST：生存期間中央値

転移性乳癌に対して現在使用されている抗がん剤の生存期間延長効果は？ (6か月もある?)

手術が過大侵襲と考えればこの程度は最低必要か？

7

7

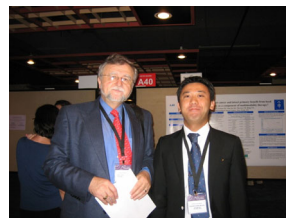


JCOG1017

薬物療法非抵抗性Stage IV乳癌に対する原発巣切除の意義 (原発巣切除なしversusあり) に関するランダム化比較試験

Primary endpoint : 全生存期間
Secondary endpoints : 原発巣の出血・潰瘍形成の有無、局所再発の有無、原発巣切除の転移巣におよぼす影響

原発巣切除により全生存期間が6か月延長することを検証する優越性試験
標準治療群 24か月 vs. 局所切除 30か月 (HR* 0.77)



日本でそんな試験できるの？
By Hortobagyi先生

※ HR(ハザード比): 死亡のリスクが何倍になるかの指標

2010年 ASCO Breast Meet the Prof.

8

8

絶対予定登録を完遂しないといけない！

登録促進 = 広報

そもそも、参加している先生の気持ちは・・・

知らない人がやっている試験に登録する？
 忙しい中、研究費もない、CRF※チェック厳しい・・・自分に何の得が？
 自分は絶対切除したほうが良いと思っている！
 この試験で切除しない方がいいなんて結果が出たらどうするんだ！

研究事務局PIの役割は、
 研究の意義をしっかりと広める（学会発表、コンセプト論文作成）

JCO Japanese Journal of Clinical Oncology
 Advance Access Publication 24 July 2012

Clinical Trial Note
A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017

Tadahiko Shien¹, Kenichi Nakamura², Taro Shibata³, Takayuki Kinoshita⁴, Kenjiro Aogi⁵, Tomomi Fujisawa⁶, Norikazu Masuda⁷, Kenichi Inoue⁸, Haruhiko Fukuda⁹ and Hiroji Iwata¹⁰
¹Department of Breast and Endocrine Surgery, Okayama University Hospital, Okayama, ²JCOG Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, Tokyo, ³Department of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ⁴Department of Breast Surgery, Shikoku Cancer Center, Ehime, ⁵Department of Breast Oncology, Kurume Prefectural Cancer Center, Kurume, ⁶Department of Surgery, Breast Oncology, Osaka National Hospital, Osaka, ⁷Department of Breast Oncology, Saitama Cancer Center, Saitama and ⁸Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

1. Resection of the primary tumor in stage IV breast cancer. Shien T, Doihara H. World J Clin Oncol. 2014 May 10;5(2):82-5.
2. Significance of primary lesion resection in Stage IV breast cancer. Shien T, Iwata H. Jpn J Clin Oncol. 2017 May 1;47(5):381-384.
3. Impact of breast surgery in de novo stage IV breast cancer. Shien T. Transl Cancer Res. 2019 Mar;8(Suppl 2):S118-S119.
4. Loco-regional therapy for metastatic breast cancer. Shien T, Terata K. Transl Cancer Res. 2020 Aug;9(8):5026-5027.
5. Effect of local surgery on outcomes of stage IV breast cancer. Tsukioki T, Shien T, Doihara H. Transl Cancer Res. 2020 Aug;9(8):5102-5107.
6. Who can get the survival benefit of primary tumor resection for de novo stage IV breast cancer? Shien T. Ann Palliat Med. 2022 Jun;11(6):2184-2185.

※ CRF (Case Report Form) : 患者データを記載して収集する用紙

JCOGで試験を始めたら次にしないといけないこと

AMED研究費の獲得

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
 Japan Agency for Medical Research and Development

日本語 | English

採用情報 | アクセス | お問い合わせ | YouTube | Twitter | メルマガ | Google 提供

AMEDについて | 事業紹介 | 公募情報 | 事業の成果 | ニュース | イベント | 事務手続き

トップ > 事業紹介 > 疾患基礎研究事業部 > 疾患基礎研究課 > 革新的がん医療実用化研究事業

疾患基礎研究課 | 革新的がん医療実用化研究事業

書類審査・面接試験

4年連続落選！
 5年目で祝！

日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 44班
 (EORTCとのintergroup study 選考班は除く)
 昨年よりー1
 終了ー7 (大腸/食道/リンパ腫/婦人科/肝臓腫瘍)
 新規+6

De-novo stage IV乳癌に対する局所療法の有効性を検討する5つの前向き試験

臨床試験グループ	試験期間 (論文発表)	予定登録数 (2次登録)	対象	治療戦略	局所治療	Primary outcome	Secondary outcome
インド (NTC00193778)	2005-2013 (2015年)	716 (350)	De novo Stage IV	診断→薬物療法→手術(有 or 無)	乳房手術+腋窩リンパ節	生存期間	乳房の再発 など
トルコ (MF07-01)	2007-2012 (2018年)	274	De novo Stage IV	診断→手術(有 or 無)→薬物療法	乳房手術+腋窩リンパ節 ±放射線治療	生存期間	乳房の再発 など
オーストリア (ABCSG 28)	2011-2015 (2019年)	90	De novo Stage IV	診断→手術(有 or 無)→薬物療法	乳房手術+腋窩リンパ節 ±放射線治療	生存期間	乳房の再発 など
アメリカ (ECOG2108)	2011-2015 (2022年)	368 (258)	De novo Stage IV	診断→薬物療法(4-8か月) →手術(有 or 無) →薬物療法(自由)	乳房手術+腋窩リンパ節 ±放射線治療	生存期間	乳房の再発 QOL,など
日本 (JCOG1017)	2011-2018	570 (407)	De novo Stage IV	診断→薬物療法(3か月) →手術(有 or 無) →薬物療法(前と同じ)	乳房手術のみ	生存期間	乳房の再発 乳房の出血・ 潰瘍形成 など

結構、試験によって違いがある！

Khan et al. J Clin Oncol. 2022; 40(9):978-987. Badwe et al. Lancet Oncol. 2015; 16(13):1380-8. Fiztal et al. Ann Surg. 2019 Jun;269(6):1163-1169.
Soran A, et al. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(11):3141-3149.

11

11



North Western大学
Seema A Khan教授
北米で同じような試験をやっている

突然eメール
「Pooled analysis
考えてみませんか？」

これがきっかけで、今でも仲良くしていただき
その後JCOG班会議にも来ていただき講演
岡山大学からKhan先生の教室に留学生もお世話になりました

海外での状況

ほぼ結果は出そろっているが・・・

UpToDate Stage IV breast

コンテンツ 目録 ツール 出版物の作成 UpToDate バックアップ

< 戻る

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

トピック

The role of local therapies in metastatic breast cancer

Author: Michael S. Gordon, MD, Elinor T. Shiu, MD, PhD

Section Editors: David C. Cella, MD, Anne B. Coates, MD, PhD, MPH, MEd, FRCPC, David E. Winer, MD

Several previous retrospective studies have suggested that women with stage IV breast cancer have improved survival with removal of the primary tumor, but interpretation and generalizability of these results are limited by selection bias [1,3,30]. The randomized trials discussed above are more informative regarding the effect of locoregional therapy to women who present with de novo metastases and new primary breast cancers. As such, we typically suggest against surgery in the majority of patients with stage IV breast cancer unless it is directed towards palliation and symptom management.

A multicenter phase III trial from Japan (JCOG-1017) with similar design as the E2108 trial has completed accrual [11].

A Randomized Phase III Trial of the Value of Early Local Therapy for the Intact Primary Tumor in Patients with Metastatic Breast Cancer: ECOG-ACRIN 2108

Seema A. Khan, Fengmin Zhao, Lawrence J. Solin, Brian Leyland-Jones, Lori J. Goldstein, David Cella, Mark Banks, Mehro Gulshan, Thomas Julian, Barbara A. Pockaj, Christine A. Lee, Wajeeha Raziq, Joseph A. Sparano, Gildy V. Babiera, Irene A. Di, Sarika Jain, Paula Silverman, Carla S. Fisher, Amye J. Tenenbaum, Lynne L. Wagner, George W. Sledge

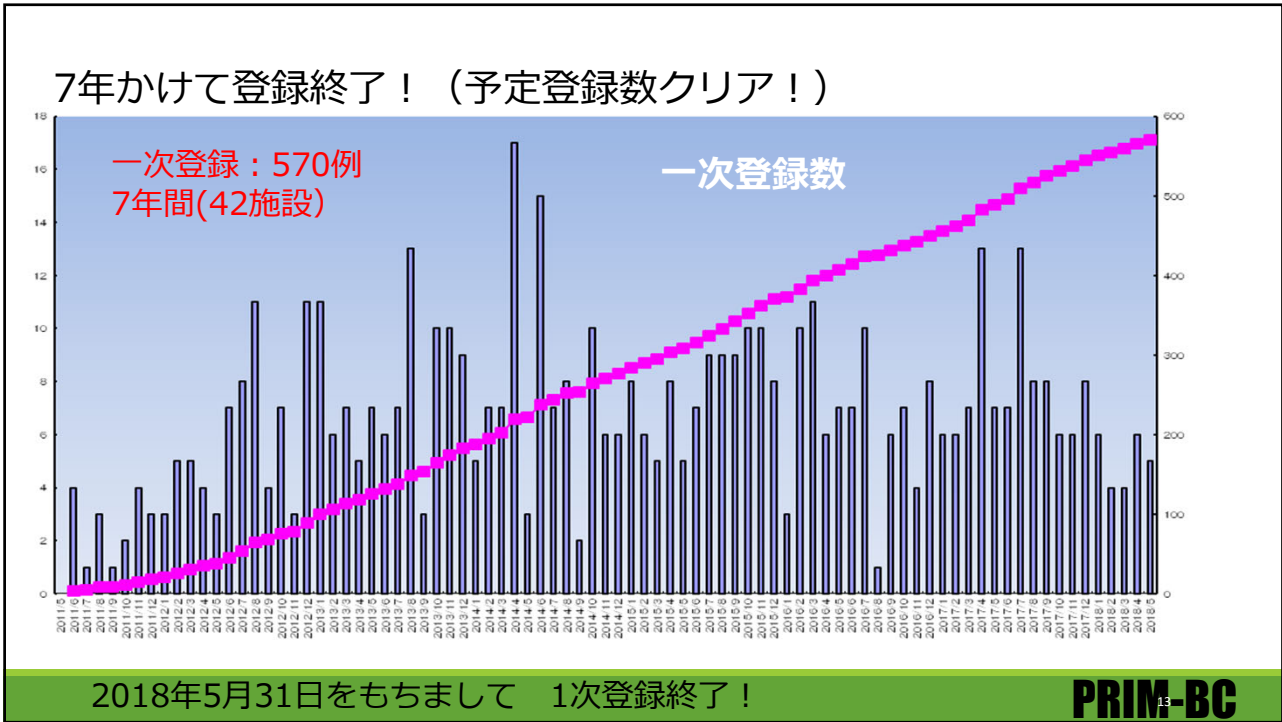
2024 ASCO Meeting Abstracts | Abstract 500 | https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17s.500

Conclusions

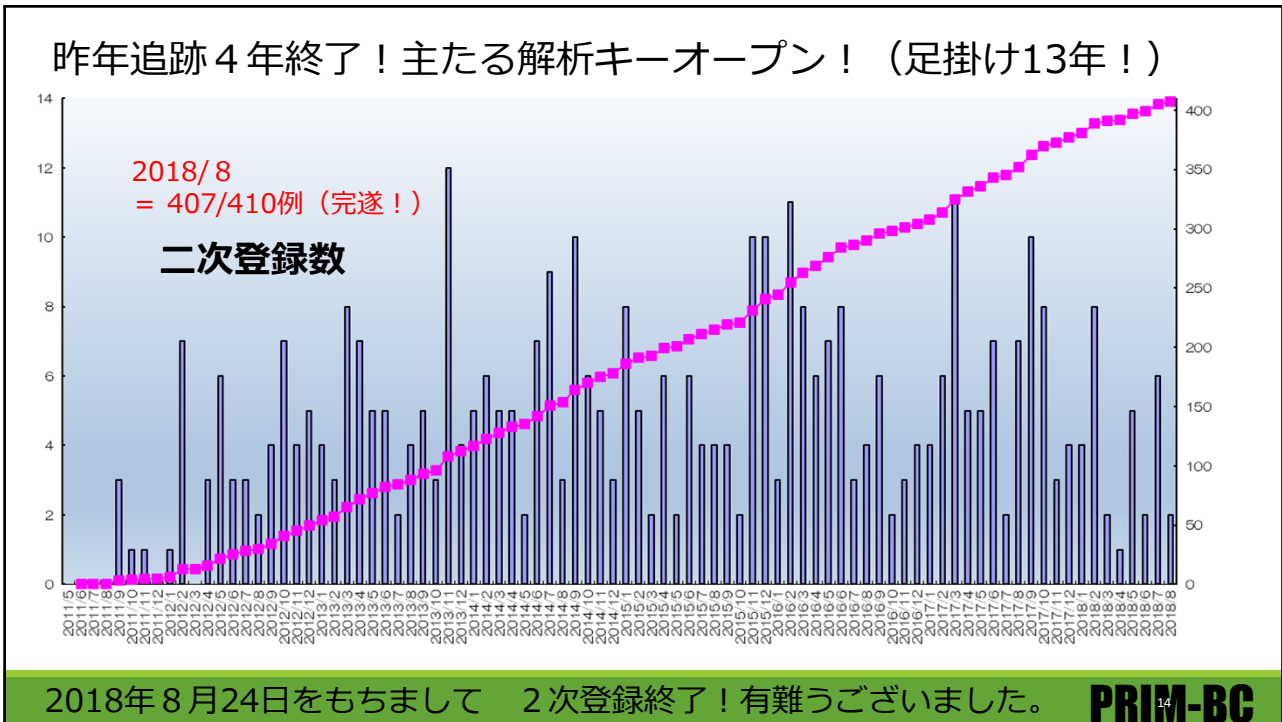
- Early local therapy does not improve survival in patients with de novo metastatic breast cancer and an intact primary tumor.
- Although we saw a 2.5-fold higher risk of local disease progression without LRT, the use of LRT for the primary site did not lead to improved HRQOL.
- Based on available data, LRT for the primary tumor should not be offered to women with Stage IV breast cancer with the expectation of a survival benefit.
- When systemic disease is well-controlled with systemic therapy but the primary site is progressing, LRT may be considered.
- Results from JCOG-1017 are pending.

12

12



13



14

Agenda

✓ JCOG1017 PRIM-BC のはじまり

✓ JCOG1017の結果



A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer [PRIM-BC]: Japanese Clinical Oncology Group study JCOG1017

Tadahiko Shien, Fumika Hara, Keniro Aogi, Yasuhiro Yanoita, Michiko Tsunazumi, Naohito Yamamoto, Hiroshi Matsumoto, Akihiko Sato, Kenichi Watanabe, Michiko Harao, Chizuko Kanbayashi, Mitsuyo Ito, Takayuki Kadoya, Keishei Anan, Shigeto Maeda, Keita Sasaki, Gakuto Ogawa, Haruhiko Fukuda, Hiroji Iwata.

Breast Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan

#353

Background

- 1. The primary tumor resection (PTR) for stage IV breast cancer (q1metastatic) relative to the treatment course and only if the primary tumor and metastases have been reduced and controlled with systemic therapy.
- 2. Improvements in primary systemic therapies have increased the numbers of stage IV patients with inoperable small primary tumors and metastatic lesions amenable to treatment.
- 3. The possibility of PTR improving the survival of these patients has been reported by several retrospective studies. However, these studies especially suffer from biases such as arbitrary patient selection, various timing of surgery, or various systemic therapy regimens.
- 4. Moreover, the hypothesis has been evaluated by several prospective studies but remains controversial.
- 5. This trial was conducted to confirm the superiority of PTR during systemic therapy for de-novo stage IV breast cancer to systemic therapy alone in terms of overall survival.
- 6. Patients with cancers resistant to primary systemic therapies have substantial risk of tumor progression during the post-operative period. Thus, we randomized only stage IV breast cancer which was still sensitive to systemic therapy to this study.
- 7. This study reports the results of final prespecification trials to confirm the efficacy of PTR for de-novo stage IV BC.

Key eligibility criteria

First resection

1. Histologically proven invasive breast cancer.
2. Histologically evaluated estrogen receptors (ER) and HER2 status.
3. No bilateral breast cancer or invasion to the contralateral breast.
4. At least one measurable metastatic lesion other than the breast tumor and axilla/lymph nodes.
5. No brain metastases.
6. Women aged 20 to 80 years old.
7. ECOG performance status (PS) of 0 or 1.
8. No history of invasive breast cancer.
9. No history of systemic therapy for breast cancer or radiotherapy for the ipsilateral breast.
10. No prior chemotherapy, or radiotherapy for any other malignancies within the past five years.
11. Adequate organ functions.
12. Written informed consent.

Second resection (after systemic therapy)

1. Primary systemic therapy was not discontinued.
2. Objective response was not Progressive Disease nor Not Evaluated.
3. Complete resection is possible for total or partial mastectomy.
4. No active bleeding from the breast tumor necessitating blood transfusion.
5. Adequate organ functions.

Study design

CONSORT diagram

Patient characteristics (n=570)

	Intervention (n=285)	Control (n=285)
Age, Median (range)	57 years (33-82)	57 years (33-82)
ECOG PS	0: 272 (95.4%) 1: 98 (34.4%)	0: 272 (95.4%) 1: 98 (34.4%)
ER status	Positive: 258 (90.2%) Negative: 27 (9.5%)	Positive: 258 (90.2%) Negative: 27 (9.5%)
HER2 status	Positive: 102 (35.8%) Negative: 183 (64.2%)	Positive: 102 (35.8%) Negative: 183 (64.2%)
Systemic therapy	Yes: 285 (100%) No: 0	Yes: 285 (100%) No: 0

Overall survival (n=407)

Local relapse-free survival, Progression free survival (n=407)

Forest plot of overall survival subgroup analyses (n=407)

Operative morbidity, Proportion of local ulcer/local bleeding

Operative morbidity: Intervention 10.2% (95% CI 6.4-14.0), Control 11.2% (95% CI 7.4-15.0), p=0.883

Local ulcer/local bleeding: Intervention 1.4% (95% CI 0.3-2.5), Control 1.0% (95% CI 0.1-1.9), p=0.883

16

Background



- ✓ 薬物療法および画像診断の進歩により、切除可能な原発巣とコントロール可能な転移病巣を持つステージIVの患者数が増加している。
- ✓ 原発巣切除がこれらの患者さんの生存率を向上させる可能性は、いくつかのレトロスペクティブ研究によって報告されている。しかし、これらの研究は、患者選択や薬物療法において多くのバイアスを含んでいる。
- ✓ 4つの前向き研究によってde-novo Stage IV乳癌に対する原発巣切除の効果が評価されているが、結果が分かれており依然として議論の余地がある。
- ✓ 本試験は、de-novo stage IV乳癌に対する原発巣切除が、全身療法単独よりも全生存期間において優れていることを確認するために実施された。

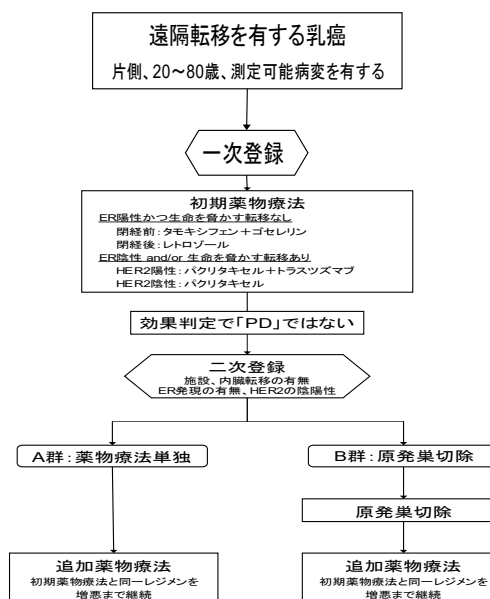
17

Study design



JCOG1017 薬物療法非抵抗性Stage IV乳癌に対する原発巣切除の 意義（原発巣切除なしversusあり）に関する ランダム化比較試験

研究代表者：岩田広治
研究事務局：枝園忠彦
参加施設 JCOG乳がんグループ43施設



18

評価項目および統計的な仮説

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

主要評価項目:

全生存期間 (OS)

副次的評価項目:

遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、年次無原発巣切除生存割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合

試験の仮説

- 原発巣切除+全身療法が全身療法単独と比較して全生存期間を延長する
- 標準治療群のOS中央値 24か月
- 原発巣切除+全身薬物療法によって6か月生存期間が延長する (ハザード比 0.77)

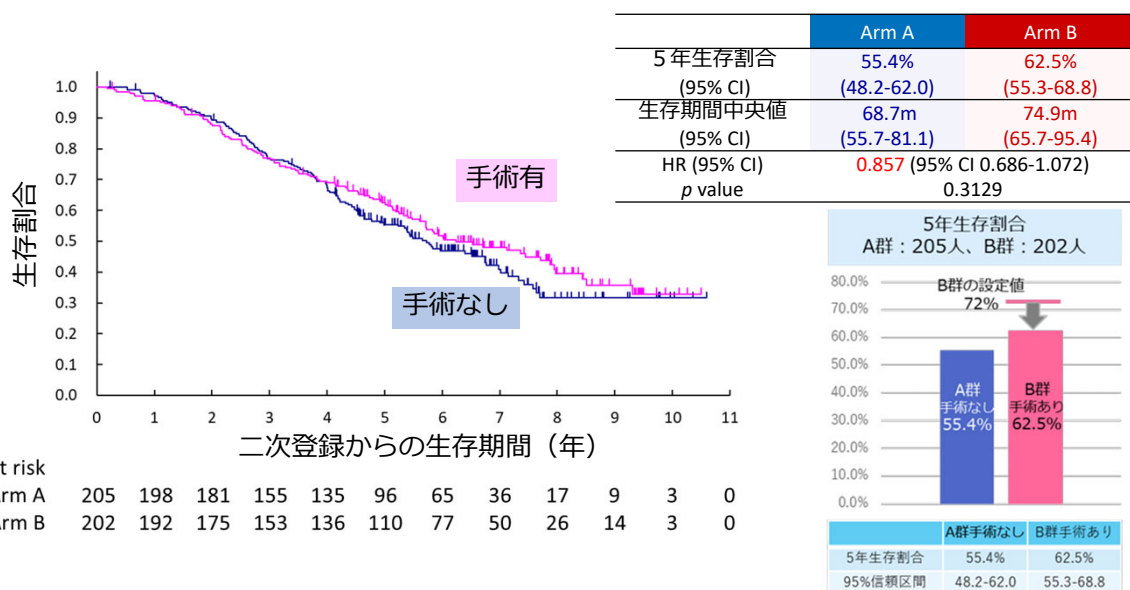
登録数・試験期間

- 予定登録数 (二次登録) 410 人 (結果: 一次登録 570人 二次登録 407人)
- One-sided alpha, 0.05; power, 0.8; 登録期間: 7年, (2011/5- 2018/5); 追跡期間 4年

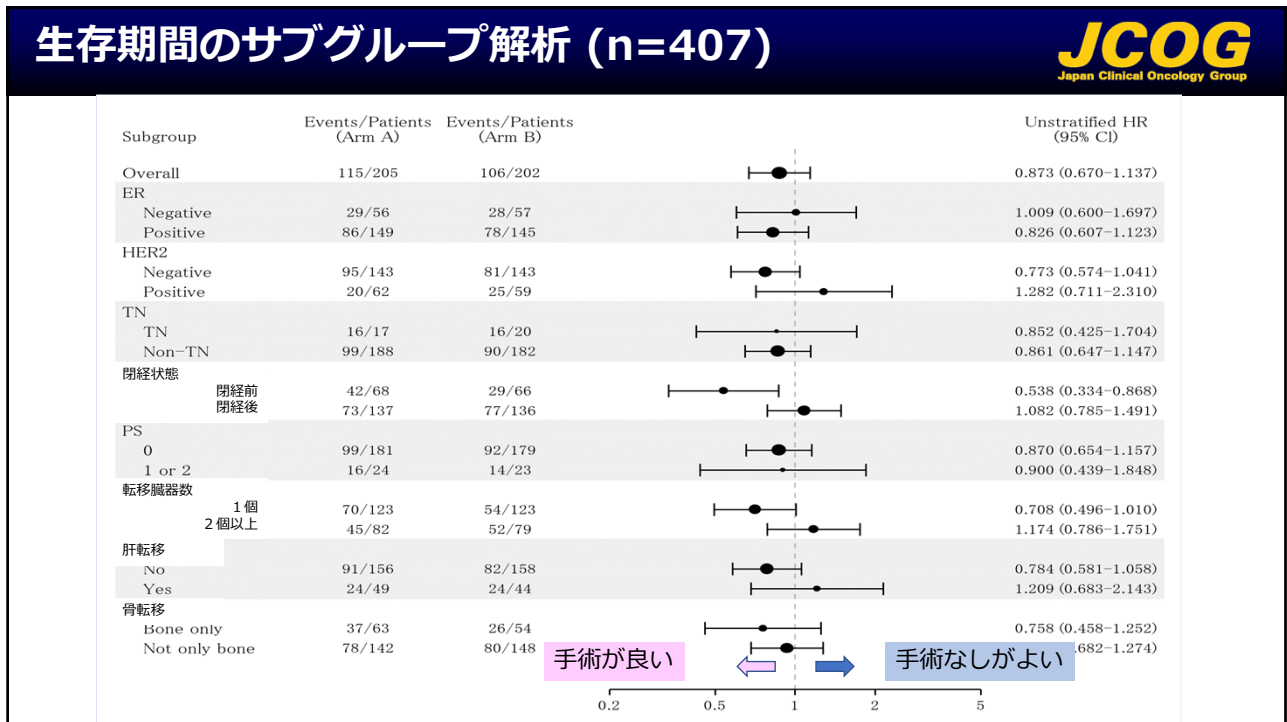
19

結果 : 全生存期間 (n=407)

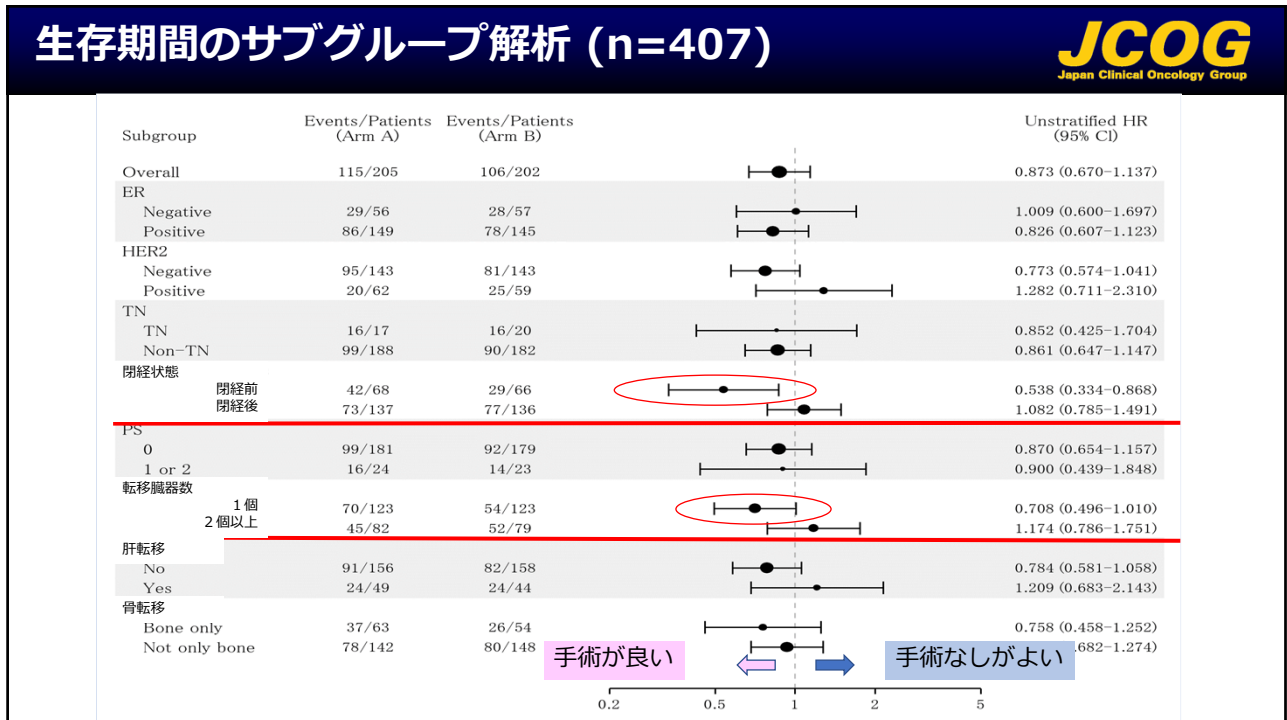
JCOG
Japan Clinical Oncology Group



20



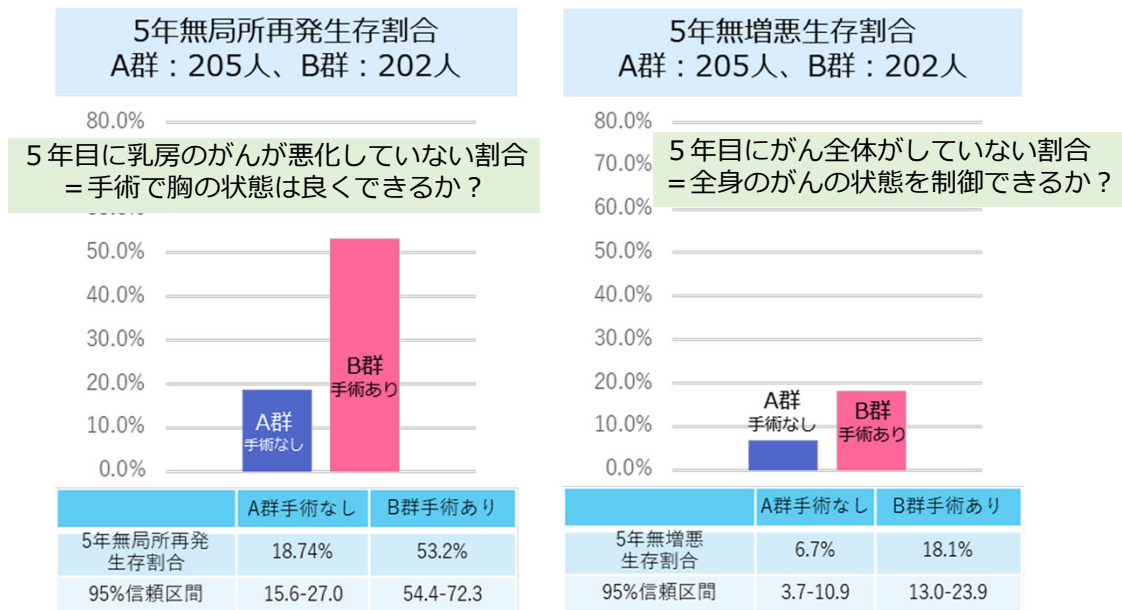
21



22

無局所再発生存割合, 無増悪生存割合 (n=407)

JCOG
Japan Clinical Oncology Group



23

局所潰瘍形成・局所出血発生割合 および 手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

- ✓ 4年局所潰瘍形成割合：
A群（手術なし） 24.9% [19.1, 31.4] vs. B群（あり） 10.4% [6.6, 15.5], **p=0.0001**
- ✓ 4年局所出血割合：
A群（手術なし） 26.8% [20.9, 33.5] vs. B群（あり） 14.4% [9.8, 20.0], **p=0.0021**
- ✓ 手術合併症発生割合：
手術中の合併症 0%,
術後早期の合併症 >G2 6.4%, >G3 1.2% (傷の問題)
- ✓ 薬物療法による有害事象
初期薬物療法中も追加薬物療法（ランダム化後）も両群同じ程度の発生

24

皆様15年間誠にありがとうございました



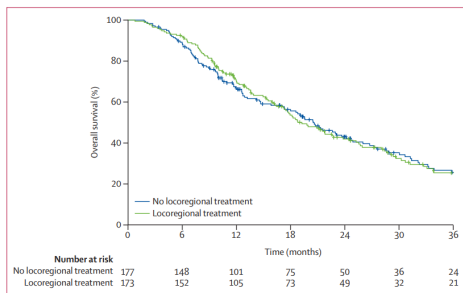
国立病院機構北海道がんセンター	渡邊 健一	山本 貢	名古屋市立大学病院	遠山 竜也	鰐淵 友美
岩手医科大学	石田 和茂	天野 総	近畿大学病院	菰池 佳史	岩朝 勤
東北大学病院	多田 寛		大阪国際がんセンター	中山 貴寛	渡邊 法之
筑波大学医学医療系	坂東 裕子	岡崎 舞	国立病院機構大阪医療センター	八十島 宏行	赤澤 香
栃木がんセンター	安藤次郎		岡山大学病院	枝園 忠彦	岩谷 胤生
自治医科大学	原尾 美智子	櫻木 雅子	国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター	吉山 知幸	小林 美恵
群馬県立がんセンター	柳田 康弘	藤澤 知巳	広島大学病院	重松 英朗	笹田 伸介
埼玉県立がんセンター	松本 広志	井上 賢一	広島市立広島市民病院	伊藤 充矢	住吉 みわ
国立がん研究センター東病院	向原 徹	内藤 陽一	国立病院機構福山医療センター	三好 和也	
千葉県がんセンター	山本 尚人	中村 カ也	広島市立北部医療センター安佐市民病院	恵美 純子	
国立がん研究センター中央病院	首藤 昭彦	須藤 一起	国立病院機構四国がんセンター	青儀 健二郎	高橋 三奈
がん・感染症センター都立駒込病院	有賀 智之	石場 俊之	国立病院機構九州がんセンター	徳永 えり子	厚井 裕三子
国立病院機構東京医療センター	松井 哲	小谷 依里奈	北九州市立医療センター	阿南 敬生	齋村 道代
慶応義塾大学	林田 哲		国立病院機構長崎医療センター	南 恵樹	
昭和大学病院	中村 清吾	増田 紘子	熊本大学病院	山本豊	
がん研究会有明病院	上野 貴之	坂井 威彦	博愛会相良病院	相良 安昭	榎藤 なおみ
虎の門病院	田村 宜子	田中 希世	横浜労災病院	有岡仁	
聖路加国際病院	喜多 久美子	木村 優里			
東海大学医学部	新倉 直樹	花村 徹			
神奈川県立がんセンター	山下 年成	山中 隆司			
北里大学医学部	三階 貴史	菊池 真理子			
新潟県立がんセンター新潟病院	佐藤 信昭	神林 智寿子			
静岡県立総合病院	常泉 道子	速水 亮介			
静岡県立静岡がんセンター	西村 誠一郎	徳留 なほみ			
愛知県がんセンター	岩田 広治	澤木 正孝			
国立病院機構名古屋医療センター	林 孝子	加藤 彩			

JCOGDC：福田治彦先生・中村健一先生・柴田大朗先生
水澤純基先生・佐々木啓太先生 他皆様

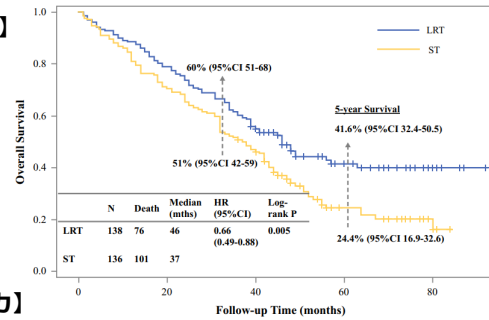
本試験にご参加いただいた570名の乳がん患者の皆様
本当に有難うございました！

【他の試験の結果：全生存期間】

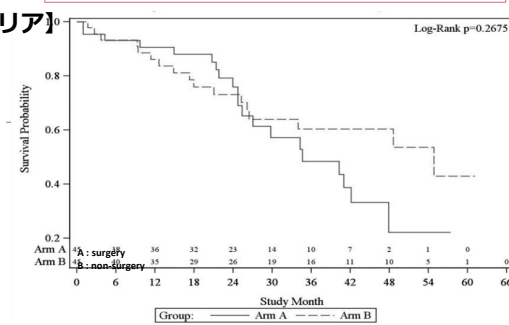
【インド】



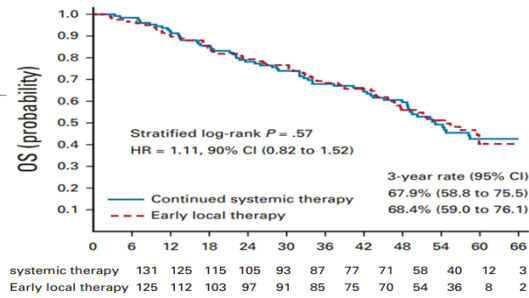
【トルコ】



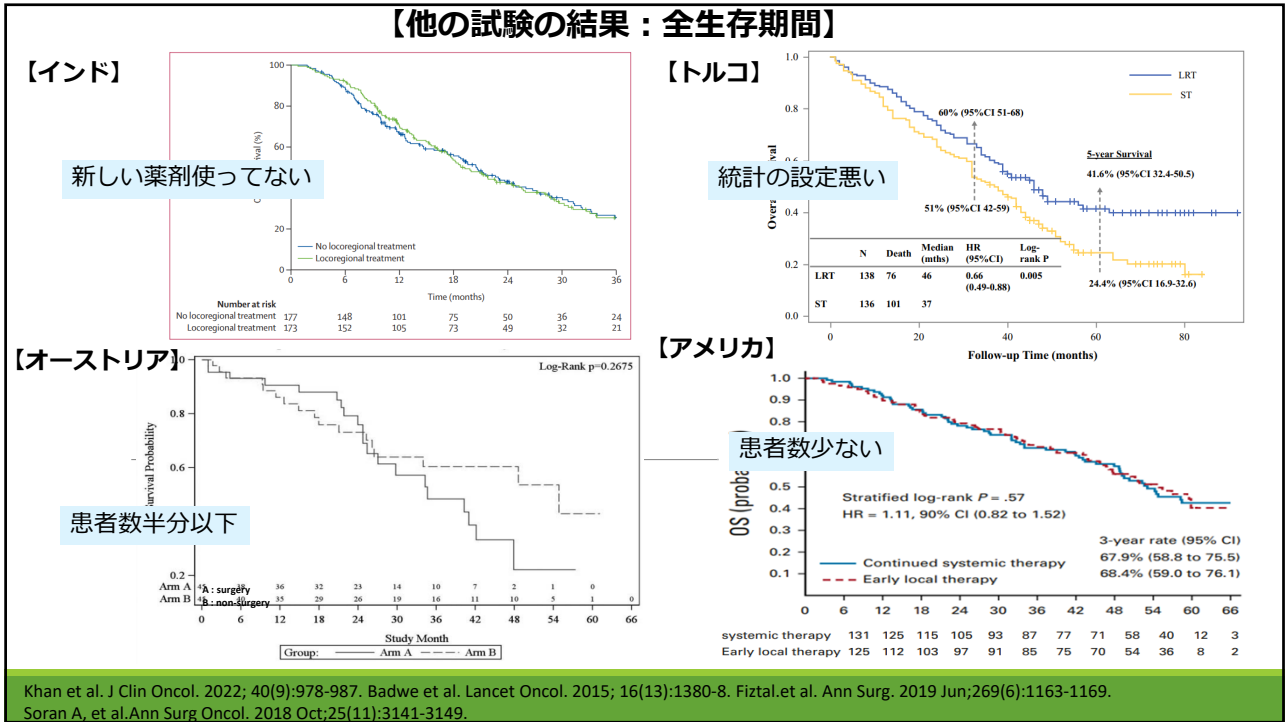
【オーストリア】



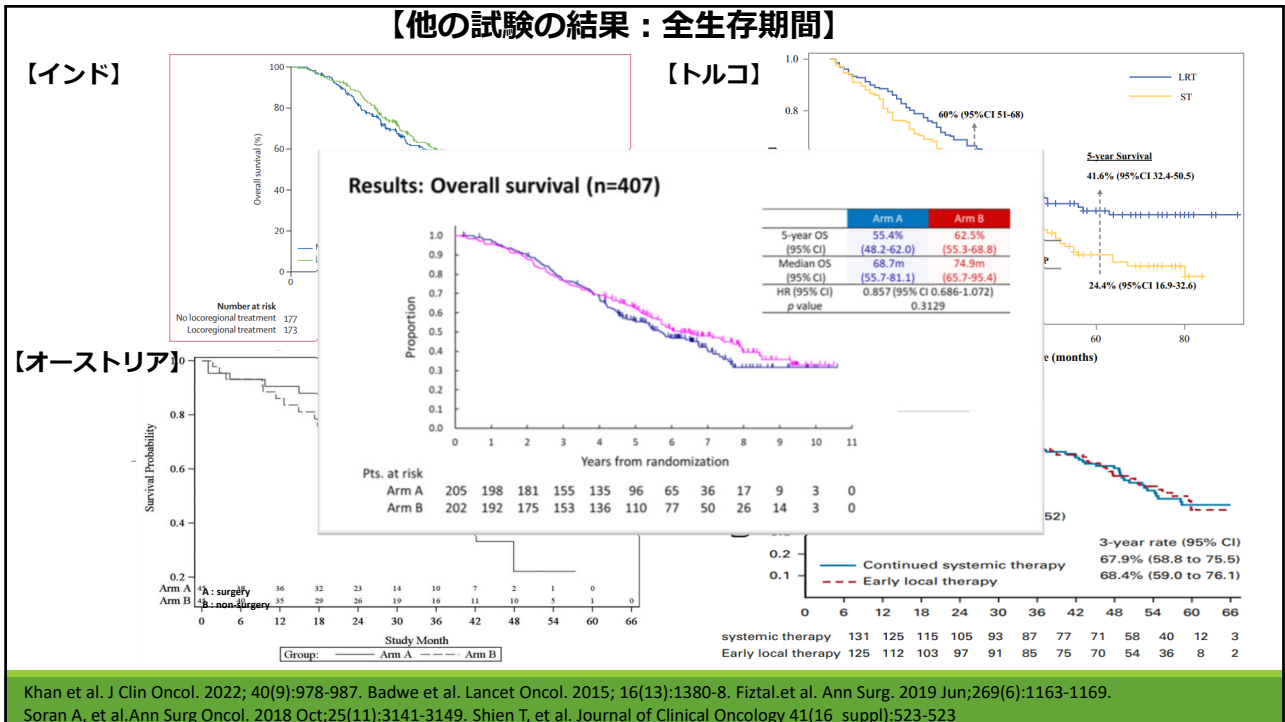
【アメリカ】



Khan et al. J Clin Oncol. 2022; 40(9):978-987. Badwe et al. Lancet Oncol. 2015; 16(13):1380-8. Fiztal et al. Ann Surg. 2019 Jun;269(6):1163-1169. Soran A, et al. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(11):3141-3149.



29



30

そして・・・次の試験へ



JCOG2110

**オリゴ転移を有する進行乳癌に対する
根治的局所療法追加の意義を検証するランダム化比較試験**

A Randomized trial for OLIGo metastases breast cAncer with or without Metastasis-directed therapy

~OLIGAMI trial~

乳がんグループ代表者: 岩田 広治
愛知がんセンター 乳腺科

乳がんグループ研究代表者: 枝園 忠彦
岡山大学病院 乳腺内分泌外科

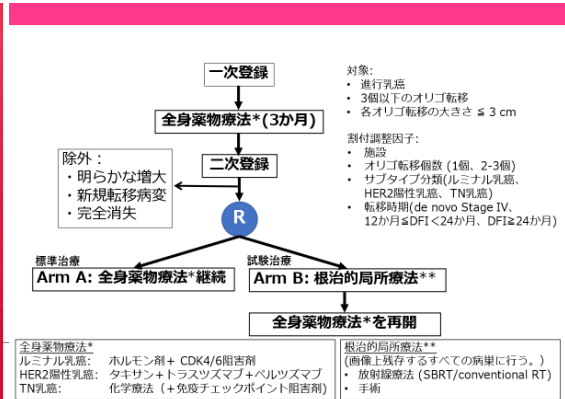
乳がんグループ研究事務局: 石場 俊之
がん・感染症センター都立駒込病院 外科

乳がんグループ研究事務局: 原文 堅
がん研究会有明病院乳腺センター 乳腺内科

放射線治療グループ代表者: 清原 尚志
京都大学医学部附属病院 放射線治療科

放射線治療グループ研究代表者: 鹿間 直人
順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科

放射線治療グループ研究事務局: 西淵 いくの
広島大学病院 放射線治療科



海外では一つの試験をやりながら、後につづく試験のことを考えているよ！先生も今のうちに次の試験を考えないといけないよ