

## 戦 略 研 究 追 跡 評 価 報 告 書

研究領域名	がん対策のための戦略研究		
研究課題名 【研究課題】	乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験		
研究実施団体	東北大学		
研究リーダー	氏名： 大内 憲明	所属： 東北大学大学院医学系研 究科外科病態学講座腫瘍 外科学分野	職位： 医学系研究科長・医学 部長・教授
研究期間	① 平成 18～22 年度（戦略研究として実施） ② 平成 23～24 年度（指定研究として実施） ③ 平成 25 年度（指定研究として実施）		
研究の概要（研究計画）	マンモグラフィによる乳がん検診の死亡率減少効果は 50 歳以上に限定的である。本研究では、40 歳代女性を対象に、超音波による検診の標準化を図った上で、マンモグラフィに超音波を併用する（介入）群と併用しない（非介入）群との間でランダム化比較試験（RCT）を行い、2 群間で検診精度と有効性を検証する。プライマリ・エンドポイントを感度・特異度・発見率とし、セカンダリ・エンドポイントを累積進行乳がん罹患率とする。		
【研究目的】			
【研究計画内容】（当初の計画）	<p>1) 超音波による乳がん検診の標準化のためのガイドラインを作成し、検診を行う医師、技師に対して二日間に渡る乳房超音波講習会を開催し、撮影・読影の標準化並びに精度管理を行う。</p> <p>2) 超音波による乳がん検診の有効性を検証するために、40 歳から 49 歳女性を対象に、マンモグラフィに超音波検診を併用する群（介入群）、超音波検診を併用しない群（非介入群）の 2 群間でランダム化比較試験（RCT）を実施する。目標受診者数は、各群 5 万人、両群で 10 万人とし、全国から募集した研究参加団体（第 1 期募集：平成 19 年度から 6 県 9 団体、第 2 期募集：平成 20 年度から 12 道県 17 団体、第 3 期募集：平成 21 年度から、10 都府県 16 団体）、合計 23 都道府県 42 団体が参画し、All Japan 体制での研究計画を策定した。</p>		
※ 変更した場合、最新の計画を記載する 改訂年度 平成 24 年 プロトコルのバージョン 7.0 倫理委員会承認年月日 平成 24 年 7 月 13 日 ※ 変更履歴は別紙として提出	<p>平成 23 年 12 月 16 日施行様式の研究計画からは大幅な変更がないものの、資金獲得による研究期間延長や追跡調査に関する文言の修正と研究実施組織の名称変更や担当者の所属変更が生じたため、平成 24 年 6 月 20 日に再度、申請した。</p> <p>※「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」の予後調査は平成 25 年 5 月に参加者へのアンケート方式による予後追跡調査として別途倫理委員会へ申請を行い、平成 25 年 5 月 27 日に承認されている。</p>		

<p>【研究目標】</p>	<p>マンモグラフィ検診の有効性は50歳以上に限定的であり、最近の米政府部会（USPSTF）見解でも40歳代へのマンモグラフィ検診は推奨されないとされた。マンモグラフィ検査は高濃度乳房での検診精度が低い。高濃度乳房は40歳代に多く、欧米人より日本人に多い。我が国の乳がん罹患は40歳代後半に罹患率のピークがあり、この年代に対する乳がん検診の精度向上はがん対策の中でも極めて重要な課題である。超音波乳がん検診は日本で最初に試みられたが、死亡率減少の科学的根拠は示されていない。本研究では、超音波検査による乳がん検診の精度向上と有効性を検証することを目的とした。具体的には40～49歳を対象にマンモグラフィに超音波を併用する群と併用しない群とを設定し、ランダム化比較試験を実施、プライマリ・エンドポイントとして感度、特異度およびがん発見率、セカンダリ・エンドポイントとして累積進行乳がん罹患率を両群間で比較することとした。累積進行乳がん罹患率を比較することで、有効性（死亡率低減効果）を検証することが可能となる。一方で、長期的には地域がん登録、死亡統計などとの連携による真の死亡率を算出し、本研究で行った介入の効果を検証することまでを最終的な目標とし、これを達成できる継続性のある研究体制の構築が不可欠である。</p>
<p>研究の波及効果 （学術的・国際的・社会的）</p>	<p>超音波乳がん検診は日本で最初に試みられたが、死亡率減少を示した科学的根拠は存在しない。超音波による乳がん検診の大規模ランダム化比較試験（RCT）は前例がなく、独創的な研究であり、その結果は国際的にも注目されている。</p> <p>学術的には、超音波検査による乳がん検診の有効性評価は、世界的にも小規模ないし中規模の介入研究が報告されているのみで、本研究のように、大規模かつエビデンスレベルの高いRCTは世界初の独創的な研究である。社会的にも、本研究の成果はマンモグラフィ検診では相対的に利益が小さい（不利益が高い）とされている若年者及び働く女性の乳がん死亡率を減少させる可能性がある。すなわち、本研究は、学術的・国際的・社会的に極めて重要である。</p>
<p>【当該研究の最終解析結果】</p>	<p>超音波乳がん検診標準化に関して教育プログラムを策定し全国で講習会を実施、研究期間の平成22年度末までに医師1,814名、技師2,084名が受講した。標準化・普及に向けて大きな成果が得られた。</p> <p>ランダム化比較試験は、平成19年度から登録を開始し、平成22年度末までに介入群38,313名、非介入群37,883名の合計76,196名となった。初期の発番不良を除いた76,113名が登録割付された。平成25年度に登録症例の追跡とデータクリーニングを行った結果、ランダム化割付後に不適格となった症例や同意撤回症例を除いた介入群38,269例、非介入群37,534例に対して、初回検診の成績（プライマリ・エンドポイント）を集計中である。初回検診で乳癌と診断され、検診受診後に同意撤回を申し出た症例等を除いた75,359例が二回目検診の対象者となる。現在まで74.5%が受診を完了し、未受診のうち22.0%がアンケート・葉書による追跡調査を終えた。初回登録者の未把握率は平成25年12月末日時点で3.5%となり、研究計画時に目標とした5%未満の未把握率を達成できた。</p> <p>従って、平成25年12月31日をもって初回検診データ固定（キーオープン）を決定、平成26年度中に初期データの解析・公表を予定している。Preliminary Dataではあるが、プライマリ・エンドポイント（感度、特異度、がん発見率）は、介入群（92.9%、87.6%、0.48%）、非介入群（81.0%、91.3%、0.31%）で、介入（超音波併用）群で統計的有意差をもって感度、がん発見率が上昇している。</p>

	<p>医療経済の観点から本研究を解析すると、乳がん検診に超音波を導入することでの検診コストの増加と、発見される乳がんの早期がん比率の増加による薬物療法の軽減、再発率や死亡率の低減、終末期医療に関わる長期の薬物治療の回避による医療コストや社会的損失の減少を包括的な医療経済学的に評価し、社会経済的負担に関する調査も今後の重要な研究・検討の対象と考え、薬剤疫学・医療経済学の専門家の協力を仰ながら研究プロトコルを作成中である。</p>
<p>【当該研究もしくは関連研究に関する国内外の学術誌等に対する投稿論文】 ※査読のあるものに限る</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): Research design. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 41 (2): 275-277, 2011</li> <li>2. Kawai M, Suzuki, A. Nishino, Y. Ohnuki, K. Ishida, T. Amari, M. Shibuya, D. Ohuchi, N. Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40-69 years with breast cancer. <i>Breast Cancer</i>, 2012, Dec.14 [Epub ahead of print]</li> <li>3. Kasahara Y, Kawai M, Tsuji I, Tohno E, Yokoe T, Irahara M, Tangoku A, Ohuchi N. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. <i>Breast Cancer.</i> 20(4): 310-315, 2012</li> <li>4. Tohno E, Umemoto T, Sasaki K, Morishima I, Ueno E. Effect of adding screening ultrasonography to screening mammography on patient recall and cancer detection rates. <i>Eur J Radiol</i>, 82 (8): 1227-1230, 2013</li> <li>5. Ishida T, Suzuki A, Kawai K, Narikawa Y, Saito H, Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N. A randomized controlled trial to verify the efficacy of the use of ultrasonography in breast cancer screening aged 40-49 (J-START): 76,196 women registered. <i>Jpn J Clin Oncol</i>, 44(2): 134-140, 2013</li> <li>6. Suzuki A, Ishida T, Ohuchi N. Controversies in breast cancer screening for women aged 40-49 years. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2014 (in press)</li> </ol>
<p>【当該研究もしくは関連研究に関する国内外での学会等報告】 ※査読のあるものに限る</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 鈴木昭彦、石田孝宣、鄭迎芳、成川洋子、大内憲明. J-START 現状報告。第 23 回日本乳癌検診学会、東京、2012.</li> <li>2. 河合賢朗、石田孝宣、鈴木昭彦、成川洋子、大内憲明. 超音波併用乳がん検診における有効性の検証—JSTART—. 第 20 回日本がん検診・診断学会総会、東京、2012. シンポジウム</li> <li>3. 鈴木昭彦、石田孝宣、河合賢朗、成川洋子、大内憲明. J-START の現状と今後の課題。第 22 回日本乳癌検診学会、沖縄、2012. ワークショップ</li> </ol>
<p>【当該研究もしくは関連研究による受賞等】</p>	<p>平成 18 年度日本医師会医学研究助成費賞</p>
<p>【臨床現場への波及効果】</p>	<p>超音波講習会等の実施により、超音波による乳がん検診の普及と標準化がほぼ完成した。乳房超音波講習会の受講者数が医師、技師ともに約 2,000 名に届いたことは、超音波による乳がん検診が全国的に実施可能な状態といえる。また、技術体制的指標として「乳房用超音波検査に推奨される超音波画像診断装置について」を作成し、臨床現場で信頼できる超音波機器の基準を示すことができた。</p>

研究成果の社会への説明や施策への活用状況	本研究は研究の中立性と公平性を保つことと、社会に対して不十分なデータが流出することで懸念される混乱を回避するため、平成26年3月末日時点では、プライマリ・エンドポイントを含めて研究成果に関するデータを公表していない。十分なデータクリーニングの後に、学術論文（国際誌）として発表すべく作業を継続している。
【当該研究の成果を踏まえた一般及び政策担当者等を対象とした講演等の実施状況】	政策担当者等を対象とした講演としては、本研究の成果に関する速報データを厚生労働省平成25年度第3次対がん総合戦略研究事業「研究成果報告会」（平成26年2月20日）にて報告した。 一般を対象とした講演としては、日本医学会公開シンポジウム（2012年12月19日、日本医師会館）等で行っているが、研究成果を原著学術論文として公表後に、関連学会（国内、海外含む）や公開シンポジウム、市民公開講座等に行う予定である。
【当該研究の成果を踏まえた施策事例】	40～49歳の女性を対象とした乳がん検診における超音波検査の有効性を検証し、科学的根拠に基づくがん検診として、超音波併用検診を位置付けるかどうか検討する。また、その有効性が示された際には、「がん検診のあり方に関する検討会」において「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の内容に盛り込むことを検討する。
【当該研究に関連した施策の検討状況等】	平成24年6月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、がん検診の項目について、国内外の知見を収集し、科学的根拠のあるがん検診の方法等について検討を行うこととしており、平成24年5月より「がん検診のあり方に関する検討会」において、がん検診の項目や方法、精度管理等について議論を重ねている。 乳がん検診におけるマンモグラフィ単独法の可否について今後、議論をしていく予定であるが、本研究の研究結果に基づいて、乳がん検診における超音波併用検診の有効性についても検討を行っていききたい。
<p>戦略研究を通じて培われた人的資源の活用状況</p> <p>【当該研究を実施した研究者、研究を支援した組織・機関等の人材の状況】</p> <p>※研究実施団体における戦略研究のノウハウの蓄積、活用状況を具体的に記入。</p> <p>※流動研究員、研究協力者、研究協力機関等において、戦略研究の終了後、そのノウハウや経験を活かした活動があれば具体的に記入。</p> <p>※今後、戦略研究の参画・関与に推薦いただける方がおられましたら併せてご回答下さい。</p>	<p>※研究実施団体における戦略研究のノウハウの蓄積、活用状況：</p> <p>中央組織として研究事務局（日本対がん協会）、運営委員会、教育プログラム委員会、精度管理安全性評価委員会、データモニタリング委員会、統計解析委員会を設置、また中央データ管理CROを日本臨床研究支援機構に依頼し体制を整備した。検診現場でのRCTは全国23都道府県42検診実施機関が担当した。本研究を遂行するにあたり整備された超音波講習会は今後も（NPO法人）乳がん検診精度管理中央機構の講習会として継続的に行われる。本研究は我が国初めてのRCTによるがん検診の有効性評価であり、研究参加者へのインフォームドコンセントの取り方、ランダム化の実施など、大規模臨床試験におけるCRC人材育成に大きく貢献した。これは今後同様の研究を行う上で大きなアドバンテージとなる。また医療現場においては、超音波検査・読影法の講習会を受講した技師、医師各2,000名が標準化された検診・診断技術を継承しており、我が国の乳がん医療均霑化に大きく寄与している。</p> <p>※ 流動研究員、研究協力者の戦略研究の終了後の活動</p> <p>本研究遂行のために、日本対がん協会に設置された「がん対策のための戦略研究推進室」の室員、及びCRO等を担当された5名がその後、国立大学の准教授、助教等に任用され、本研究で培ったノウハウを活かしている。</p> <p>※ 今後、戦略研究の参画・関与に推薦いただける方：</p> <p>松村有子 東京大学医科研特任助教、成松宏人 山形大学医学部准教授 大内憲明 東北大学医学系研究科長・医学部長、石田孝宣 同准教授</p>

【当該研究を通じて構築された機関、専門職、地域資源等のネットワークの研究終了後の状況】	ランダム化比較試験が終了した後も、検診受診者の長期予後調査、検診後の乳がんイベント発生に関する調査を継続しており、検診実施機関とは密に連絡をとりながら、検診データの提供を受ける体制を継続している。
行政的観点からの評価	当該研究課題を含めて、平成26年3月に策定された「がん研究10か年戦略」の中で具体的研究事項として掲げられている「検診への導入をめざした診断技術の開発研究」を推進することにより、「がん対策推進基本計画」で掲げている科学的根拠のあるがん検診を実施することができ、「がん対策推進基本計画」の全体目標の一つである「がんによる死亡者の減少」の達成に近づくことが期待される。
総合評価	<p>本研究は、がん検診における診断技術の導入可能性に関する検討に有用なエビデンスを提供しうるものであり、今後のがん対策基本計画等施策展開にとって有意義な成果を提示しえたものと考ええる。</p> <p>また、これまで日本における実績の少なかった10万人規模のRCTを成功させたという点において、国内外の研究者に対する影響も大きく、学術的にも大きな成果を得たといえる。</p> <p>罹患率、死亡率についての最終的な解析が待たれるところであるが、対象者の98%についてデータを把握済みであり、計画期間内の最終解析終了が見込まれる。</p> <p>また、本戦略研究で用いた超音波技術は日本が世界に対して強みを持つ先進技術であり、検査の精度向上や患者負担の軽減等、より先進的な治療の実現につながる成果を得られる可能性が高まったと考えられる。</p> <p>本戦略研究を通じて得られた知見には学会等を通じた将来の人材育成等の成果も含まれると考えられることから、研究成果の広範かつ積極的なアピールが期待される場所である。</p>



平成26年度厚生科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業  
「戦略研究追跡評価報告会」  
2014年10月20日

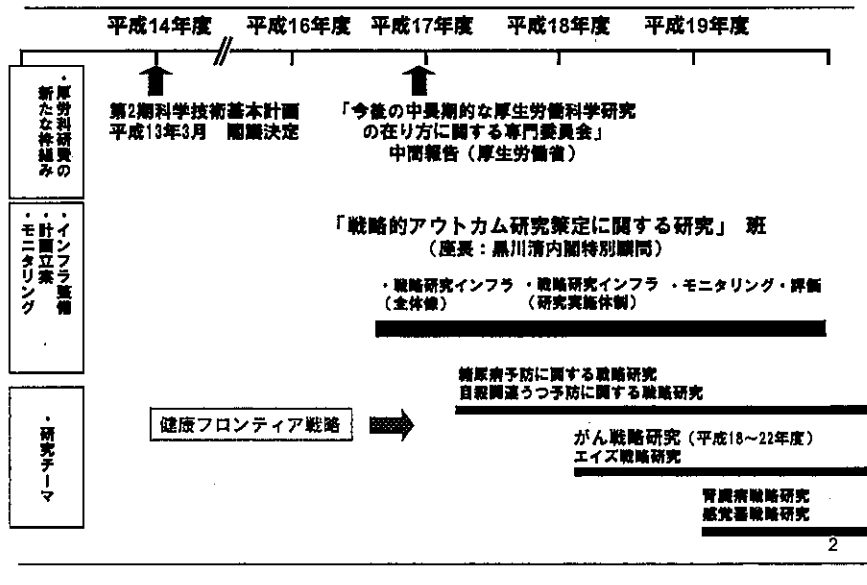
乳がん検診における超音波検査の  
有効性に関する研究  
(26270201)

大内憲明

東北大学大学院医学系研究科 研究科長・医学部長  
東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座教授

1

戦略的アウトカム研究の経緯



第3次対がん総合戦略研究事業 課題1

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験

がん戦略研究

*J-Start*  
Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial

背景

1. わが国では乳がん死亡が急増中
2. 日本人は40歳代に多く、高濃度乳房が多い
3. マンモグラフィは高濃度乳房で精度が低い
4. 超音波検査による乳がん検診は標準化されていない
5. 超音波検査による乳がん死亡率減少効果は示されていない

- 1 超音波検査による乳がん検診の標準化と普及
- 2 大規模臨床試験(RCT)による有効性の検証

40歳代女性(両群10万人)  
無作為割付(RCT)

超音波+マンモグラフィ群      マンモグラフィ群

プライマリエンドポイント：検診精度(感度、特異度)  
セカンダリエンドポイント：累積進行がん罹患率

乳がん死亡率の減少

マンモグラフィ

- ・全乳房の記録性・再現性あり
- ・精度管理が確立されている
- ・欧米で確立された唯一のEBM

超音波

- ・2次元断層で記録性・再現性に問題
- ・精度管理が確立されていない
- ・有効性を示す根拠はない

1 Guideline for Ultrasound Screening and Training Program

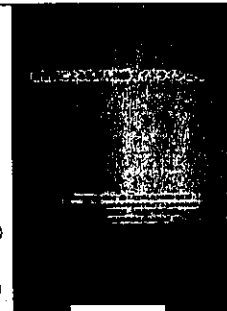
Purpose: Standardization of ultrasound screening for breast cancer including quality control

- ・ Standardization of equipments and procedure
- ・ Breast imaging lexicon for ultrasound
- ・ Categorization, Reporting system, etc

1. Ver 1.0 (Mar, 2007)
2. Ver 2.0 (Aug, 2007)
3. Ver 2.1 (Nov, 2007)
4. Ver 3.0 (Jun, 2008)
5. Ver 3.1 (Aug, 2008)
6. Ver 3.2 (Jan, 2009)
7. Ver 4.1 (Jul, 2009)
8. Ver 5.0 (April, 2010)

Two days, 16 hours courses for doctors and technicians

- ・ Doctor should master an intervention technique for CNB
- ・ More than 1,500 doctors and 1,700 technicians finished



Guideline



Breast Phantom



Group lecture



Hands on training  
(intervention technique for doctors)



Qualifying test

As of March 2011, 1,814 doctors and 2,084 technologists qualified the program





ORIGINAL ARTICLE

Educational program and testing using images for the standardization of breast cancer screening by ultrasonography

Eriko Tohno, Hidehito Takahashi, Takayuki Tamada, Yasuhisa Fujimoto, Hidemitsu Yasuda and Noriaki Ohuchi

Abstract

Background To improve the quality of breast cancer screening by ultrasonography, both effective training and evaluation of the performance of the examiners of breast ultrasound are essential.

Methods The Educational Committee of the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology, an NPO, has established 2-day training programs on breast ultrasonography with tests at the end of the programs. The tests are performed using images to evaluate the ability of observers to detect and evaluate lesions on ultrasound. Ability to detect lesions was examined by using videos, and ability to evaluate lesions was examined by using still images. The

results of tests taken by 422 physicians and 415 technologists were analyzed.

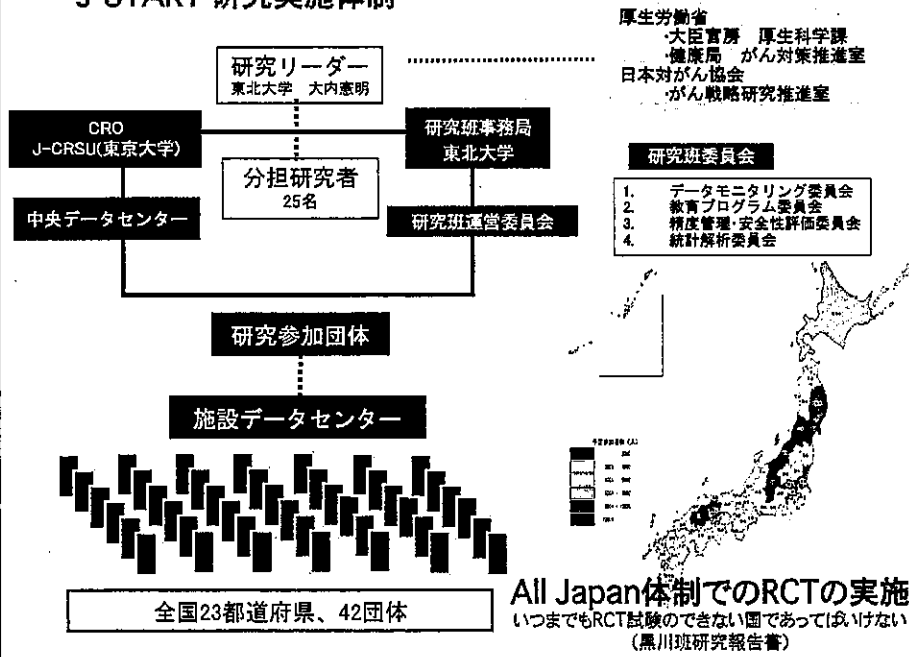
Results In a comparison between physicians and technologists, the video specificity, the still image sensitivity, and the percentage of category agreement did not show any significant differences. The video sensitivity, the still image specificity, and the percentage of disease name agreement were significantly higher in technologists. Observers who had experienced <100 cases showed significantly poorer results in all subjects except for the video specificity in physicians and the still image specificity in technologists.

Conclusions Ultrasound technologists perform as well as physicians in recognizing and interpreting cancers on breast ultrasound, which supports their role in performing the initial screening examination.

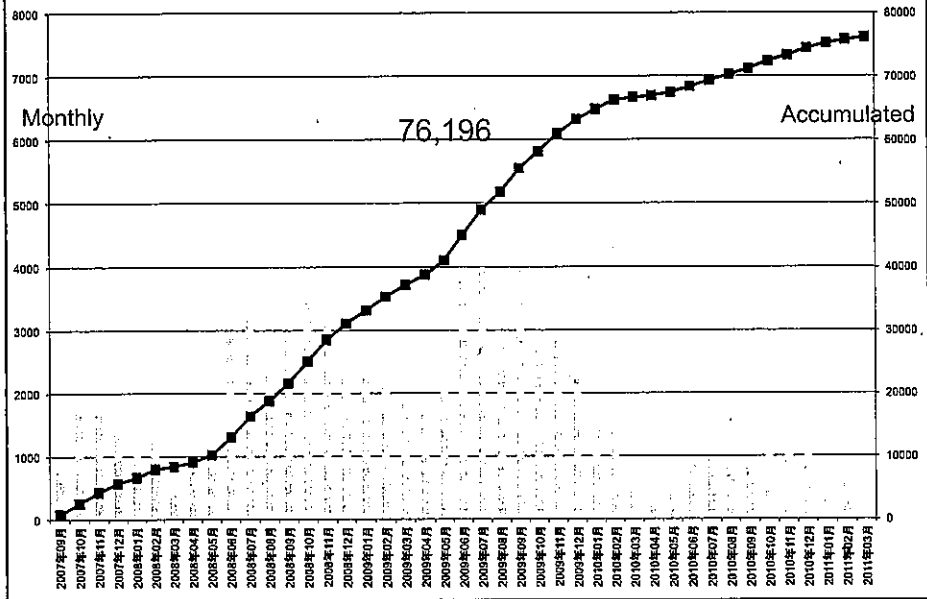
E. Tohno (✉) Graduate School of Comprehensive Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan e-mail: e.tohno@satsuma.csc.tsukuba.ac.jp

Keywords Breast · Screening · Ultrasonography · Education 5

J-START 研究実施体制



2 J-START Participants Registered as of March 2011



2

Participants Registered

(September 2007 – March 2011)

96.1% RCT

71.1% Individual RCT

		Sep 2007-Mar 2008	Apr 2008-Mar 2009	Apr 2009-Mar 2010	Apr 2010-Mar 2011	Total
Study Group (US+MG)	RCT-Individual	2,234 (26.8%)	8,274 (28.7%)	11,572 (39.0%)	4,512 (48.1%)	27,050 (35.5%)
	RCT-Clustered	1,770 (21.3%)	5,645 (19.6%)	2,902 (9.8%)	217 (2.3%)	9,863 (13.0%)
	Non-RCT	52 (0.6%)	667 (2.3%)	471 (1.6%)	0 (0.0%)	1,400 (1.8%)
	Subtotal	4,056 (48.3%)	14,586 (50.6%)	14,945 (50.4%)	4,729 (50.4%)	38,313 (50.3%)
Control Group (MG)	RCT-Individual	2,242 (26.9%)	8,295 (28.8%)	11,711 (39.5%)	4,514 (48.2%)	27,065 (35.5%)
	RCT-Clustered	1,584 (19.0%)	5,290 (18.4%)	2,777 (9.4%)	134 (1.4%)	9,219 (12.1%)
	Non-RCT	444 (5.3%)	645 (2.2%)	220 (0.7%)	0 (0.0%)	1,599 (2.1%)
	Subtotal	4,270 (51.3%)	14,230 (49.4%)	14,708 (49.6%)	4,648 (49.6%)	37,883 (49.7%)
Total		8,326 (100%)	28,816 (100%)	29,653 (100%)	9,377 (100%)	76,196 (100%)

Follow-up

## Participation rate at 2<sup>nd</sup> Screening and Un-covered ratio of Follow-up

( Data up to June 30, 2014 )

	Registered – 2 <sup>nd</sup> (2 years on)								Total	
	2007-2009		2008-2010		2009-2011		2010-2012		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Participated	6197	81.3	20958	76.3	20588	73.8	6353	68.8	54096	74.9%
Questionnaire	1340	17.6	5949	21.7	6542	23.5	2606	28.2	16437	22.8%
Post-card	20	0.3	87	0.3	76	0.3	54	0.6	237	0.3%
Deficit	69	0.9	477	1.7	684	2.5	224	2.4	1454	2.0%
	7626		27471		27890		9237		72224	

9

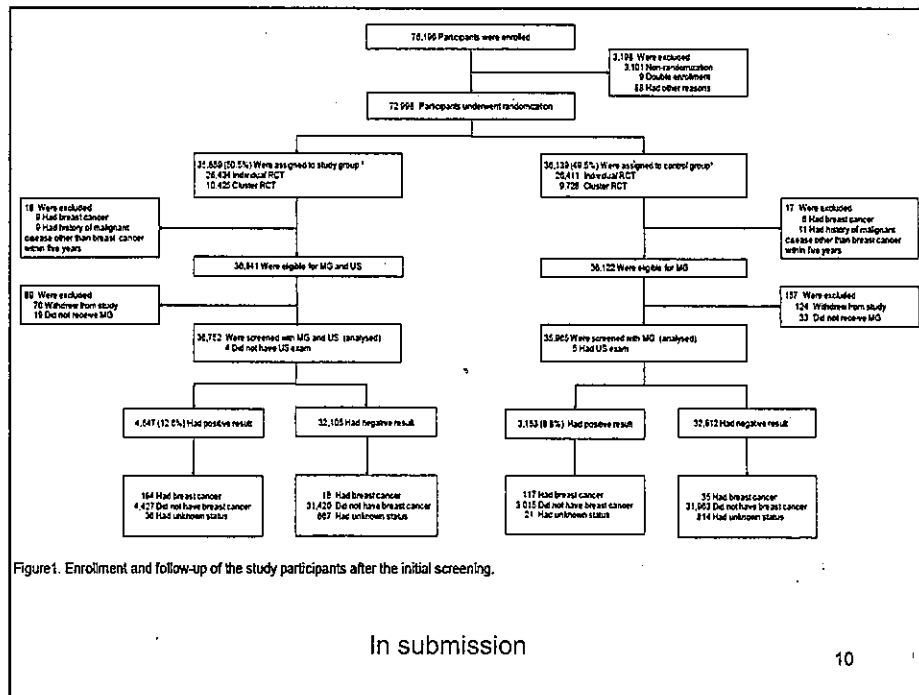


Figure 1. Enrollment and follow-up of the study participants after the initial screening.

In submission

**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Study Group.\***

Variable	All Subjects	Study Group number (percentage)	Control Group number (percentage)	Menopausal status — no. (%)
No. of eligible subjects for analysis — no. (%)	72,717	36,712 (50.5)	36,005 (49.5)	Perimenopausal 55,907 (75.7) Postmenopausal 17,394 (18.4) Unknown or data missing 4,272 (5.9)
Age at randomization — yr	Mean (SD)	44 (46)	44 (46)	Number of times pregnant — no. (%)
Ever had breast cancer screening — no. (%)				None 8,749 (12.0) 1 8,814 (12.5) 2 25,222 (34.7) 3-4 24,081 (33.1) 5-10 3,432 (4.7) Unknown or data missing 2,416 (3.3)
Time since most recent breast cancer screening — mo				Number of times children — no. (%)
<12 mo 11,490 (15.8)	5,862 (16.0)	6,578 (19.8)	None 8,500 (13.1) 1 11,222 (15.2) 2 22,142 (44.2) 3 14,973 (20.6) 4-8 2,155 (3.0) Unknown or data missing 2,521 (3.0)	
12-24 mo 18,213 (25.1)	9,184 (25.0)	9,029 (25.1)	Nulliparous 1 2 18,174 (44.0) 3 7,614 (20.8) 4-8 1,080 (3.0) Unknown or data missing 1,428 (3.8)	
25-36 mo 14,060 (19.4)	7,128 (19.4)	6,938 (19.4)	Age at first birth — yr	
>36 mo 10,822 (14.9)	5,531 (15.1)	5,271 (14.7)	Under 20 yr 675 (0.9) 20-24 yr 4,737 (12.8) 25-29 yr 23,365 (32.1) 30-39 yr 12,441 (31.2) 40-49 yr 430 (0.6) Unknown or data missing 23,620 (32.5)	
Unknown or data missing 18,146 (25.0)	8,927 (24.6)	9,119 (25.4)		
The most recent breast cancer screening — no. (%)				
Mammography				
No 18,303 (22.4)	8,235 (22.5)	8,018 (22.3)		
Yes 38,529 (44.4)	22,023 (44.4)	19,502 (44.2)		
Unknown or data missing 18,889 (23.2)	8,444 (23.2)	8,445 (23.5)		
Ultrasonography				
No 41,224 (52.3)	22,849 (52.2)	22,415 (52.3)		
Yes 10,584 (14.8)	5,458 (14.8)	5,126 (14.2)		
Unknown or data missing 16,669 (22.2)	8,444 (23.2)	8,445 (23.5)		

There are no statistically significant differences between participants in study group and control group on the baseline characteristics.

**Table 2. Results of the Initial Screening Performance, According to Study and Control Groups.\***

	Case (Confirmed breast cancer)			Non-Case (Did not have breast cancer)		Unknown breast-cancer status†	Total positive		
	Sensitivity‡	Number, number/total number, % (95% CI)		Specificity‡	Number (percentage)				
<b>Study group (N = 36,712)</b>									
Screening test‡									
MG	US	CBE							
+	+	++	41	41/202	223 (19.0-26.5)	1,876 (3.2)	11 (1.6)	1928 (41.8)	
+	+	++	76	76/202	27.8 (20.9-41.7)	431 (1.2)	6 (0.7)	828 (19.8)	
+	+	++	67	67/202	33.3 (26.7-40.1)	1,888 (3.2)	18 (2.1)	1900 (42.0)	
+	+	++	0	NA	NA	282 (0.7)	2 (0.4)	284 (6.7)	
-	-	-	157	NA	NA	31,021 (87.7)	867 (94.7)	NA	
MG possible			117	117/202	57.9 (51.0-64.8)	4127			
US possible			143	143/202	70.8 (64.0-77.0)				
Either possible			184	184/202	91.1 (87.2-96.0)				
<b>Total</b>			202	184/36,710	50 (43.5-57.1)†	31,420/36,710	877 (97.3-98.0)	703 (1.9)	4,847 (12.6)‡
<b>Control group (N = 36,005)</b>									
Screening test‡									
MG	CBE								
+	++		109	109/152	71.7 (63.6-79.7)	2,578 (7.4)	17 (0.5)	2705 (60.7)	
+	++		8	8/152	5.3 (2.3-10.1)	438 (1.3)	4 (0.5)	451 (14.2)	
+	++		23	NA	NA	31963 (91.4)	814 (97.5)	NA	
-	-		117	117/152	77.0 (70.3-83.7)	3015			
MG possible			117	117/36,006	3.3 (2.7-3.8)†	31,963/36,006	91.4 (91.1-91.7)		
<b>Total</b>			152			34,878 (100)		438 (1.1)	3,183 (8.8)‡
<b>All (Eligible subjects for analysis, N = 72,717)</b>			354			70,823	1,538	7800 (13.7)‡	

Test positives was 12.6% in study G vs. 8.8%, in control G, with difference p<0.0001. Breast cancers were 184 in study G and 117 in control G, significantly higher detection rate in study G (p<0.001). Interval cancers were observed, 18 in study and 35 in control groups. G (p<0.001). Sensitivity was 87.1% (95% CI: 87.2 to 95.0) in study G versus 77.0% (70.3 to 83.7) in control G (p<0.001). Specificity was 87.7% (95% CI: 87.3 to 88.0) in study G versus 91.4% (91.1 to 91.7), in control G (p<0.001). In study G, MG alone detected 41 breast cancers, US alone detected 67 and either method detected 76. No case was detected by CBE alone in study G, while 8 were detected by CBE alone (MG-negative) in control G. Modality-specific sensitivity was 57.9% for MG, 70.8% for US in study, while 71.7% for MG, 5.3% for CBE in control.

**Table 3. Clinical Stage, Histopathological Type, and Screening Test Performance of Screen Detected Breast Cancers, According to Study and Control Groups.<sup>a</sup>**

	Clinical stage <sup>b</sup>					Histopathological type			Total (N = 301)
	0 (N = 51)	I (N = 50)	II (N = 32)	III / IV (N = 5)	Data missing (N = 3)	Non-invasive (N = 53)	Invasive (N = 128)	Data missing (N = 3)	
<b>Study group (N = 184)</b>									
Screening test <sup>c</sup>									
MG US CBE									
+ - ++	23 (45.1)	12 (24.0)	5 (12.5)	0	1 (2.4)	23 (43.4)	17 (13.3)	1 (2.4)	41
+ + ++	17 (33.3)	39 (78.0)	18 (45.0)	4 (8.0)	0	20 (37.7)	56 (43.0)	0	76
- + ++	11 (21.6)	42 (84.0)	11 (27.5)	1 (2.0)	2 (5.0)	10 (18.9)	55 (42.2)	2 (5.0)	67
MG positive	40 (78.2)	51 (102.0)	21 (52.5)	4 (8.0)	1 (2.4)	43 (81.1)	73 (56.3)	1 (2.4)	117
US positive	23 (45.1)	31 (62.0)	27 (67.5)	5 (10.0)	2 (5.0)	30 (56.6)	111 (85.7)	2 (5.0)	143
Total	51 (27.7)	93 (48.9)	32 (17.4)	5 (2.7)	3 (1.6)	53 (28.8)	128 (68.9)	3 (1.6)	184
Relative Sensitivity	0.70	1.59	1.29	1.25	2.00	0.70	1.52	2.00	1.22
<b>Control Group (N = 117)</b>									
Screening test <sup>c</sup>									
MG CBE									
+ ++	30 (27.5)	42 (34.5)	24 (31.2)	3 (2.8)	0	30 (27.5)	79 (72.5)	0	109
- +	1 (12.5)	0 (75.0)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	7 (87.5)	0	8
Total	31 (25.5)	42 (41.0)	25 (29.5)	3 (2.8)	0	31 (25.5)	86 (73.5)	0	117
Relative Sensitivity	0.03	0.14	0.03	0	0	0.03	0.59	0	0.07

Number of screen-detected cancers was greater in study G (n=184) than control (n=117), especially stages 0, I. Proportion of stage I was higher in study G (50.5%) than control (41.0%), while that of stage II was lower in study G. Number of screen-detected cases by MG were almost the same between study and control, although more stages 0 and I and less stage II in study G than control were detected. In study G, proportion of stage 0 was higher among those who had MG+(34.2%) than those who had US+ (19.6%), while that of stage I was lower in among those who had MG+(43.6%) than those who had US+ (56.6%). Relative sensitivity (US compared with MG) was higher for stage 1 (1.59) than that for stage 0 (0.70). Similarly, relative sensitivity (US compared with MG) was higher for invasive cancer than non-invasive cancer.

**J-START**

**Updated data**  
(EDC-Registered by the End of June 2014, Non-RCT excluded)

	Study Group (MG+US)	Control Group (MG only)	Total	Appendix
Numbers randomized	36,859	36,139	72,998	
Subjects Eligible	36,841	36,122	72,963	not eligible, withdraw of IC
Subjects Analyzed	36,752	35,965	72,717	
Category III+ (Recall Rate)	4,647 (12.6%)	3,153 (8.8%)	7,800 (10.7%)	
BC Detected (Detection rate)	184 (0.50%)	117 (0.33%)	301 (0.41%)	
Interval cancers	18	35	53	
Sensitivity	91.1%	77.0%		
Specificity	87.7%	91.4%		

Average detection rate by mammography screening in 2005: 0.23%  
Just, preliminary data. The complete data will be available before 2015<sub>14</sub>

## Breast cancers detected by each modality

Data up to June 30, 2014

Study Group	Total	MG+US	MG	US	CBE
DCIS/LCIS	53	20	23	10	0
IDC	128	56	17	55	0
Unknown	0	0	1	2	0
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>76</b>	<b>41</b>	<b>67</b>	<b>0</b>

Control Group	Total	MG	CBE
DCIS/LCIS	31	30	1
IDC	86	79	7
<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>109</b>	<b>8</b>

### RESULTS:

In study group ,184 were diagnosed with cancer, 67 on US alone, 41 on MG alone, and none on CBE .  
 On the other hand, 117 were diagnosed with cancer: in control, 109 on MG alone, and 8 on CBE .  
 Of 67 supplemental cancers detected by US alone, 55 (82%) were invasive breast cancer.  
 US might yield higher coverage breast cancers which were not detected by mammography in women aged 40-49.

## Clinical Stage of Breast Cancer

Data up to June 30, 2014

Stage	0	I	II A, B	III A,B,C	IV	Unknown	Total
Study Group	55	89	31	4	1	4	184
Interval Cancers	3	6	7	1	0	1	18
Control Group	32	47	35	1	2	0	117
Interval Cancers	7	18	9	1	0	0	35

Among interval cancers, less than one-third (9/34) of early stage breast cancers were in the study group, indicating that ultrasound might contribute to improve the sensitivity of early breast cancer in the screening.

16



## Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Ultrasonography Screening for Breast Cancer in Women Aged 40–49 (J-START): Research Design

Noriaki Ohuchi<sup>1,\*</sup>, Takanori Ishida<sup>1</sup>, Masaaki Kawai<sup>1</sup>, Yoko Narikawa<sup>1</sup>,  
Seiichiro Yamamoto<sup>2</sup> and Tomotaka Sobue<sup>2</sup>  
+ Author Affiliations

\*For reprints and all correspondence: Noriaki Ohuchi, Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574, Japan. E-mail: noriaki-ohuchi@med.tohoku.ac.jp

Received October 22, 2010.  
Accepted October 22, 2010.

### Abstract

In cancer screening, it is essential to undertake effective screening with appropriate methodology, which should be supported by evidence of a reduced mortality rate. At present, mammography is the only method for breast cancer screening with such evidence. However, mammography does not achieve sufficient accuracy in breasts with high density at ages below 50. Although ultrasonography achieves better accuracy in Breast Cancer detection even in dense breasts, the effectiveness has not been verified. We have planned a randomized controlled trial to assess the effectiveness of ultrasonography in women aged 40–49, with a design to study 50 000 women with mammography and ultrasonography (intervention group), and 50 000 controls with mammography only (control group). The participants are scheduled to take second round screening with the same modality 2 years on. The primary endpoints are sensitivity and specificity, and the secondary endpoint is the rate of advanced breast cancers.

### This Article

Jpn. J. Clin. Oncol. (2010)  
doi: 10.1093/jjco/hyq214  
First published online: December 2, 2010

This article is Open Access

Abstract

> Full Text (HTML)

Full Text (PDF)

- Classifications

Clinical Trial Note

- Services

Email this article

Alert me when cited

Alert me if corrected

Find similar articles

Similar articles in PubMed

Add to my archive

Download citation

Request Permissions

+ Citing Articles

+ Google Scholar

+ PubMed 17

+ Share

Original Article

## A Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening Aged 40–49 (J-START): 76 196 Women Registered

Takanori Ishida<sup>1</sup>, Akihiko Suzuki<sup>1</sup>, Masaaki Kawai<sup>1</sup>, Yoko Narikawa<sup>2</sup>, Hiroshi Saito<sup>3</sup>, Seiichiro Yamamoto<sup>2</sup>, Eriko Tohno<sup>4</sup>, Tomotaka Sobue<sup>5</sup>, Mamoru Fukuda<sup>6</sup> and Noriaki Ohuchi<sup>1,\*</sup>

**Objective:** The objective of the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial was to verify the efficacy of the use of ultrasonography in breast cancer screening among women aged 40–49 years. The purpose of this paper was to report the design and recruitment result of this study.

**Methods:** In this study of women in their 40s, the participants were divided into two groups, one of which (the intervention group) was subjected to mammography and ultrasonography (using a standardized ultrasonography examination), while the other (the control group) was examined with mammography. In a randomized controlled trial, with the objective of verifying the accuracy and efficacy of examinations by comparing the two groups.

**Results:** The cumulative total number of participants registered in the study was 76 196 (38 313 in the intervention group and 37 883 in the control group). 71.0% of participants registered to the study were under individual randomized controlled trial, 25.0% were under cluster randomized controlled trial and 3.9% were under non-randomized controlled group. The study was designed so that participants registered at their first examination underwent examinations by the same method for the subsequent two years. 74.1% of participants scheduled for a second examination had undertaken it, while information regarding the presence of interval cancer had been obtained from a further 20.6% using a questionnaire. At July 2013, the status of 5.3% of all participants was unclear.

**Conclusions:** It was the first large-scale randomized controlled trial carried out in Japan. The scheduled second examinations were completed at the end of fiscal 2012. Once the proportion of participants whose status is unclear has fallen to  $\leq 5\%$ , the authors plan to collate the data relating to the primary end points, and publish the results.

研究成果の発信

# The Use of Breast Imaging to Screen Women at High Risk for Cancer

Edward A. Sickles, MD

KEYWORDS

• Mammography • Breast MR imaging • Breast ultrasound  
• Screening • Breast cancer • Women at high risk

Department of Radiology, Box 1667, UCSF Medical Center  
E-mail address: edward.sickles@ucsfmedctr.org

Radiol Clin N Am 48 (2010) 859-878  
doi:10.1016/j.rcl.2010.06.012  
0033-8389/10/\$ - see front matter © 2010 Elsevier Inc. All

As with screening MR imaging, RCTs, cohort studies, and case-control studies have not been completed to assess the efficacy of screening US to reduce breast cancer mortality. Therefore, the efficacy of screening US also must be estimated based on less robust data, and, at best, such data provide inferential evidence rather than scientific proof.

However, there are several single-institution observational studies of screening US as an adjunct to mammography. The eligibility criteria for entry into these studies differ substantially, as do other important aspects of study design. Nonetheless, because the studies each involve patient populations heavily weighted with women at high risk, it is reasonable to analyze study findings in combination. Berg<sup>28</sup> has summarized the outcomes reported in these studies, comprising almost 50,000 examinations. The second study is a nonrandomized multi-institution effort involving multiple annual screening rounds, conducted primarily in the United States, using a matched-pair design similar to that of the ACRIN study, assessing the performance of screening mammography alone versus the combination of screening mammography and US. However, this is

Two large-scale studies involving screening US are already underway that may provide the necessary evidence on the usefulness of screening US for women with dense breasts. An RCT has been started in Japan, designed to study 50,000 women with screening mammography and handheld US performed by a technologist or a physician and then interpreted by a physician (and 50,000 controls with screening mammography only).<sup>24</sup> The defined study population is women aged 40 to 49 years, because this is the age range in Japan at which breast cancer incidence peaks, and because a high percentage of Japanese women in this age range have dense breasts. The primary end points of this trial are sensitivity and specificity, so data on both incremental cancer detection and false-positives should be forthcoming. The rate of advanced cancers will also be measured, because this has been demonstrated in the screening mammography RCTs to be a surrogate for reduction in breast cancer mortality.<sup>29</sup> However, this trial has several limitations: the screening interval is 2 years, despite evidence that screening mammography at age 40 to 49 years is more effective with annual screening<sup>4,6,8</sup>; the study population being so different from those in Western countries may limit the generalization of study outcomes; and the study likely is underpowered to provide follow-up data on breast cancer deaths because of the low breast cancer risk of native Japanese women, and also because women with fatty breasts are not excluded from the study.

The second study is a nonrandomized multi-institution effort involving multiple annual screening rounds, conducted primarily in the United States, using a matched-pair design similar to that of the ACRIN study, assessing the performance of screening mammography alone versus the combination of screening mammography and US. However, this is



## 超音波乳がん検診RCT (J-START) 工程表

