

「乳がん検診における新たな知見について」

大阪大学大学院医学系研究科環境医学 祖父江友孝

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験

(J-START; Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial)

- H18-22(2006-11) 戦略研究
- H23-25(2011-13) 第3次対がん総合戦略研究事業
- H26- (2014-) 革新的がん医療実用化研究事業

平成17年度戦略的アウトカム研究班（黒川班）報告書
 “いつまでもランダム化比較試験のできない国であってはならない”

研究実施体制(戦略研究発足時)

戦略研究リーダー(主任研究者)

大内 憲明 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 教授

分担研究者

東野 英利子 筑波大学大学院人間総合科学研究科・放射線医学 准教授
 福田 護 聖マリアンナ医科大学・乳腺内分泌外科 教授
 祖父江 友孝 国立がんセンター・がん対策情報センター・疫学 部長
 斎藤 博 国立がんセンター・がん予防・検診センター・消化器病学 部長
 山本 精一郎 国立がんセンター・がん対策情報センター・生物統計学 室長
 遠藤 登喜子 名古屋医療センター放射線科 部長
 植野 映 筑波大学大学院人間総合科学研究科・外科学 准教授
 角田 博子 聖路加国際病院放射線科・画像診断学 医長
 安田 秀光 国立国際医療センター第四外科・外科学 医長
 高田 悦雄 獨協医科大学光学医療センター・画像診断学 准教授
 笠原 善郎 福井県済生会病院・外科 部長
 渋谷 大助 宮城県対がん協会・がん検診センター 所長
 石田 孝宣 東北大学大学院医学系研究科・乳腺内分泌外科 講師
 中島 一毅 川崎医科大学付属病院・乳腺甲状腺外科 講師
 鈴木 昭彦 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 助手
 櫻井 遊 東北大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学 医員
 深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科・公衆衛生学講座 教授
 栗山 進一 東北大学大学院医学系研究科 准教授

第3次対がん総合戦略研究事業

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

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. 超音波検診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

がん戦略研究

J-Start
 Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial



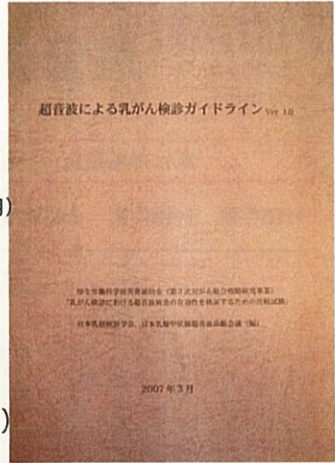
マンモグラフィ

- 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 超音波検査による乳がん検診の標準化と普及

超音波による乳がん検診ガイドラインと乳房超音波講習会

- 目的：超音波による乳がん検診の標準化と精度向上
 - 検査装置、検査法の標準化
 - 所見用語の統一
 - 要精査基準の標準化
- 対象：研究参加団体、超音波乳がん検診従事者（一次検診施設および精査機関）

- Ver 1.0 (2007年3月)
- Ver 2.0 (2007年8月)
- Ver 2.1 (2007年11月)
- Ver 3.0 (2008年6月)
- Ver 3.1 (2008年8月)
- Ver 3.2 (2009年1月)
- Ver 4.0 (2009年4月)
- Ver 4.1 (2009年7月)
- Ver 5.0 (2010年4月)
- Ver 5.1 (2010年9月)



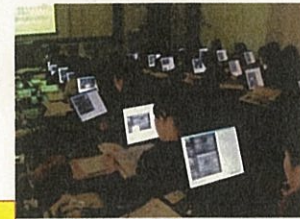
乳房ファントム



グループ講習・ハンズオン



グループ講習・6名



動画による試験

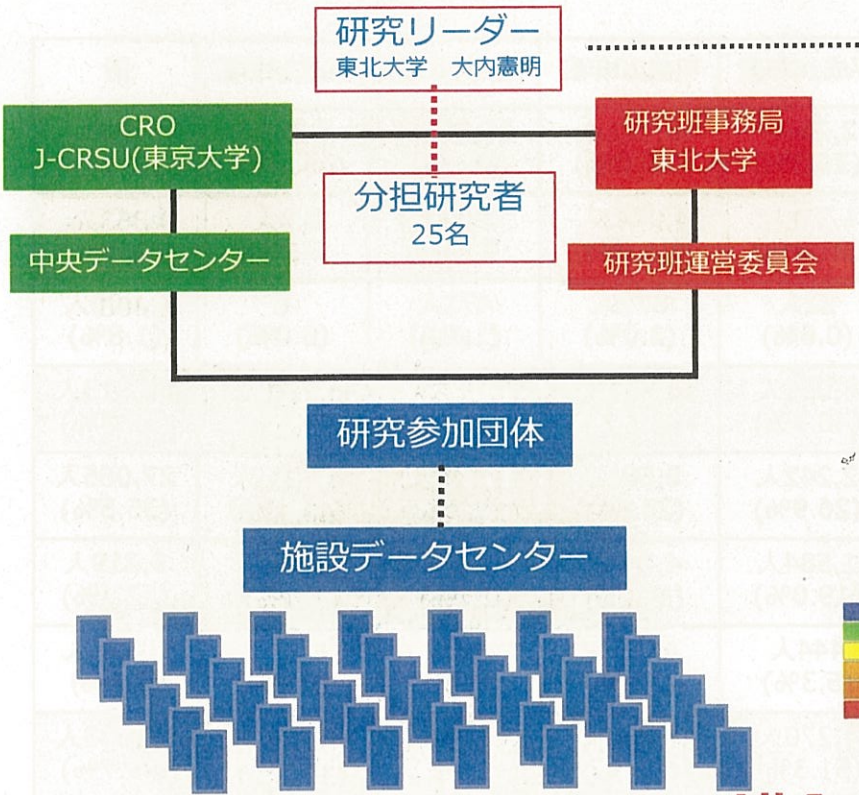
平成23年3月までの受講者数
医師1,814名、技師2,084名

2 J-START 大規模RCTの実施

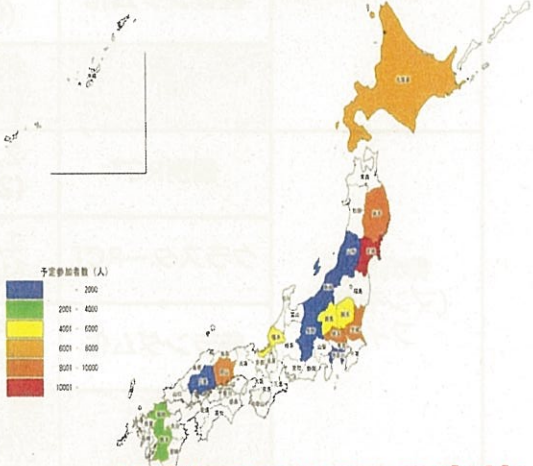
厚生労働省
 ・大臣官房 厚生科学課
 ・健康局 がん対策推進室
 日本対がん協会
 ・がん戦略研究推進室

研究班委員会

- データモニタリング委員会
- 教育プログラム委員会
- 精度管理・安全性評価委員会
- 統計解析委員会

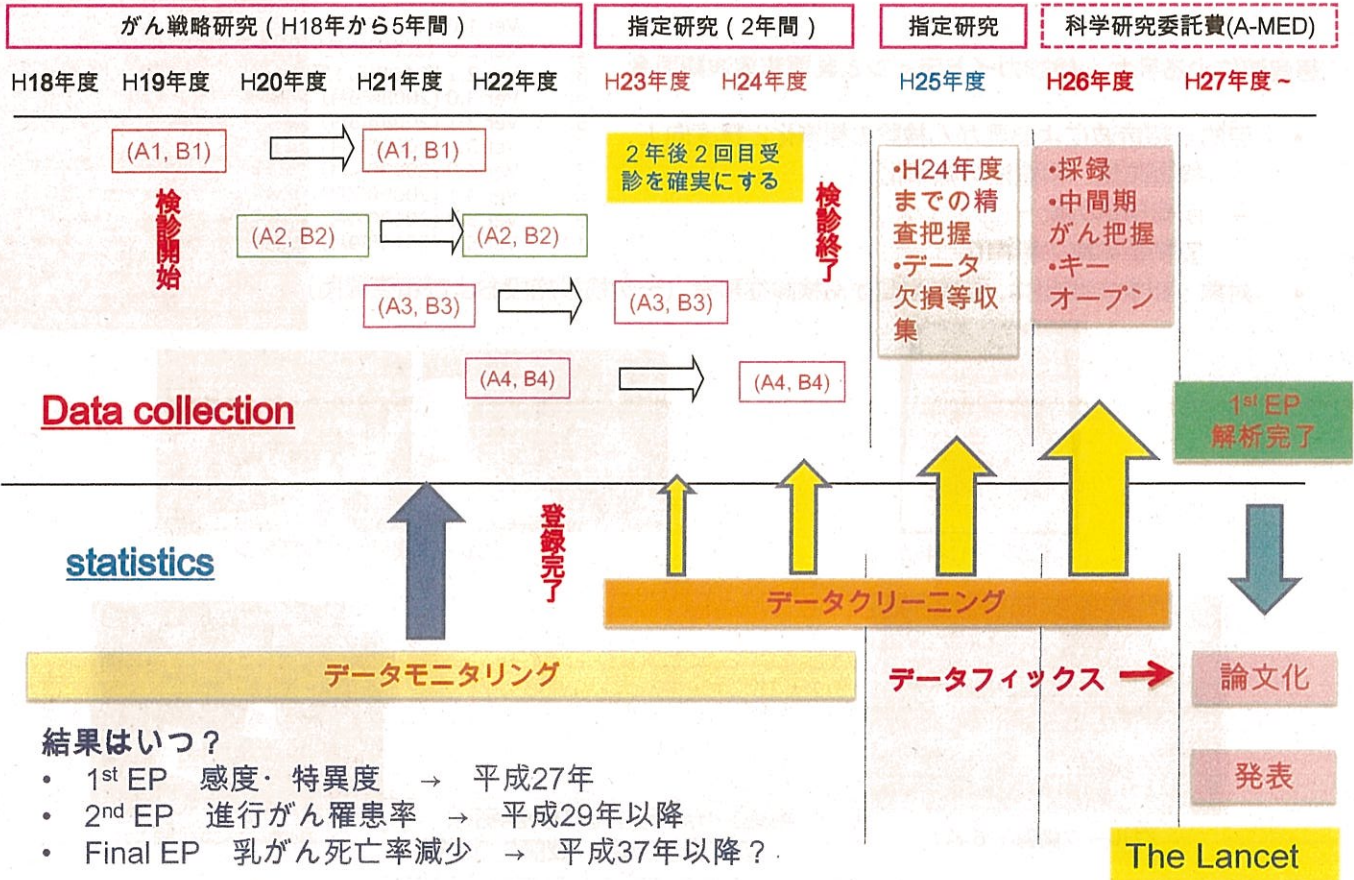


全国23都道府県、42団体



All Japan体制でのRCTの実施
 いつまでもRCT試験のできない国であってはいけない
 (黒川班研究報告書)

J-START 超音波による乳がん検診の有効性を検証するRCT

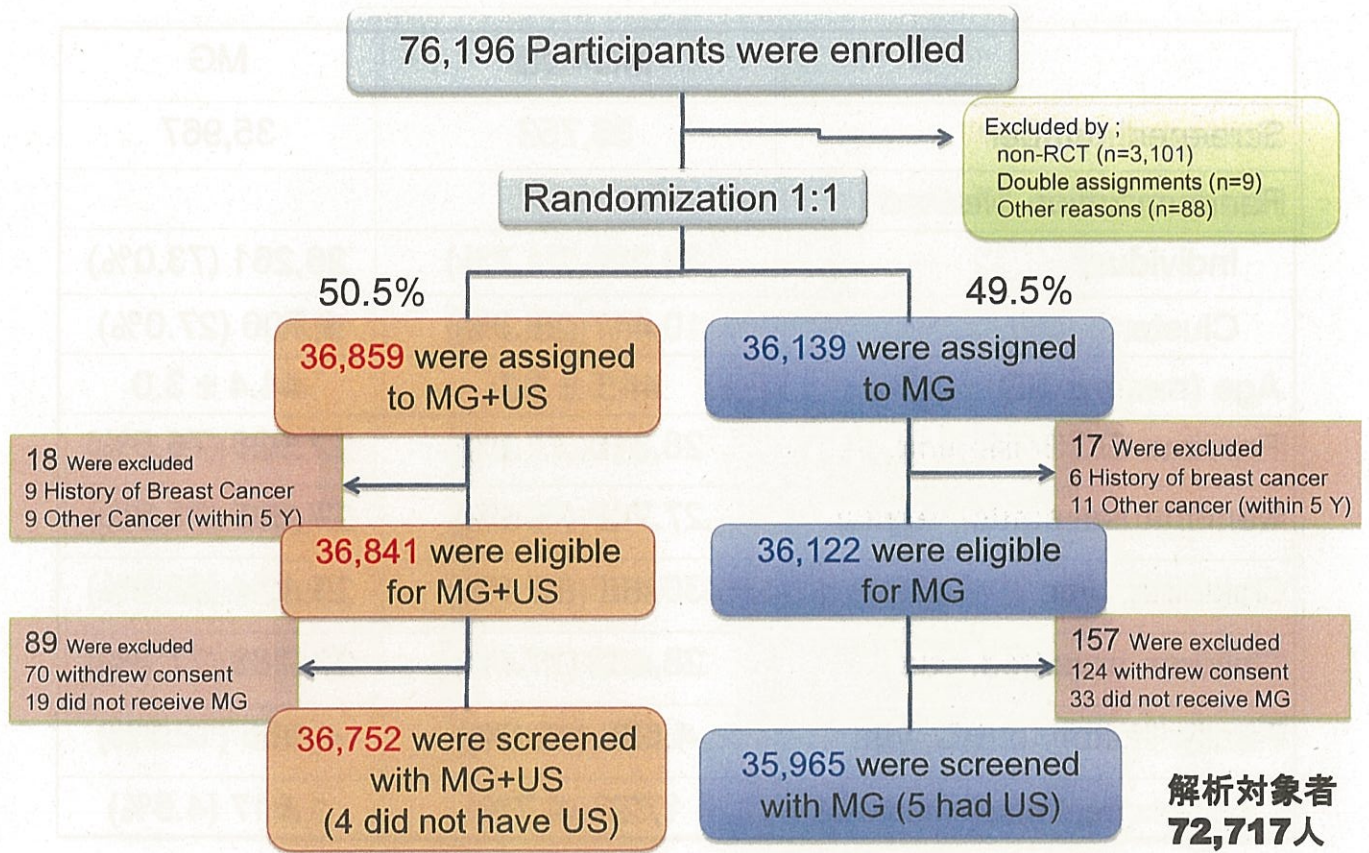


2 J-START 新規登録者数の内訳

- 96.1%がRCT
- 71.1%個別RCT

		平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	計
介入群 (マンモグラフィ+超音波)	個別RCT	2,234人 (26.8%)	8,711人 (30.2%)	11,572人 (39.0%)	4,533人 (48.1%)	27,050人 (35.5%)
	クラスターRCT	1,770人 (21.3%)	4,974人 (17.3%)	2,902人 (9.8%)	217人 (2.3%)	9,863人 (12.9%)
	非ランダム化	52人 (0.6%)	877人 (3.0%)	471人 (1.6%)	0 (0.0%)	1,400人 (1.8%)
	計	4,056人 (48.3%)	14,562人 (50.6%)	14,945人 (50.4%)	4,750人 (50.5%)	38,313人 (50.3%)
非介入群 (マンモグラフィ)	個別RCT	2,242人 (26.9%)	8,581人 (29.8%)	11,711人 (39.5%)	4,531人 (48.1%)	27,065人 (35.5%)
	クラスターRCT	1,584人 (19.0%)	4,724人 (16.4%)	2,777人 (9.4%)	134人 (1.4%)	9,219人 (12.1%)
	非ランダム化	444人 (5.3%)	935人 (3.2%)	220人 (0.7%)	0 (0.0%)	1,599人 (2.1%)
	計	4,270人 (51.3%)	14,240人 (49.4%)	14,708人 (49.6%)	4,665人 (49.5%)	37,883人 (49.7%)
総計		8,326人 (100%)	28,802人 (100%)	29,653人 (100%)	9,415人 (100%)	76,196人 (100%)

初回検診の研究参加者



2回目検診の受診率と追跡不能率

	Registered - 2 nd (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 (Un-covered)	69	0.9	477	1.7	684	2.5	224	2.4	1454	2.0%
	7,626		27,471		27,890		9,237		72,224	

ベースライン時の受診者特性

	MG+US	MG
Screened number	36,752	35,967
Randomization Method		
Individual	26,335 (71.7%)	26,261 (73.0%)
Cluster	10,417 (28.3%)	9,706 (27.0%)
Age (mean \pm SD)	44.5 \pm 3.0	44.4 \pm 3.0
Previous BC Screening, yes	28,310 (77.0%)	27,528 (76.5%)
Menopausal status, regular	27,742 (75.5%)	27,265 (75.8%)
Childbirth, yes	30,466 (82.9%)	29,824 (82.9%)
Children breastfed, yes	28,432 (77.4%)	27,783 (77.3%)
Family History of BC, yes	4,538 (12.6%)	4,685 (12.8%)
First-degree female relatives	1,727 (4.7%)	1,617 (4.5%)

初回検診結果

(非ランダム化群を除く)

	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 Japan, 2012: 0.31%

検診方法別の感度

Detection Modality	Intervention arm		Control arm	
	N	(Sensitivity:%)	N	(Sensitivity:%)
MG positive	117	57.9%	109	71.7%
MG only positive	34	16.8%	72	47.4%
US positive	143	70.1%	N/A	
US only positive	61	30.2%	N/A	
CBE positive	46	22.8%	45	29.6%
CBE only positive	0	0%	8	5.3%
All negative (Interval Cancer)	18	8.9%	35	23.0%
Total detected cancers	202		152	

検診法別の乳がん発見率

Detection Modality	Intervention arm		Control arm	
	Out of 36,752 (%)		Out of 35,965 (%)	
MG positive	117	0.32%	109	0.30%
MG only positive	34	0.09%	72	0.20%
US positive	143	0.39%	N/A	
US only positive	61	0.17%	N/A	
CBE positive	46	0.13%	45	0.13%
CBE only positive	0	0%	8	0.02%
All negative (Interval Cancer)	18	0.05%	35	0.10%
Screening detected cancers	184	0.50%	117	0.33%
Total detected cancers	202		152	

ステージ分布

Stage	MG+US						MG					
	Positive		Negative		Total		Positive		Negative		Total	
	(N=184)		(N=18)		(N=202)		(N=117)		(N=35)		(N=152)	
0	51	27.7%	1	5.6%	52	25.7%	31	26.5%	7	20.0%	38	25.0%
I	93	50.5%	8	44.4%	101	50.0%	48	41.0%	18	51.4%	66	43.4%
II	32	17.4%	8	44.4%	40	19.8%	35	29.9%	9	25.7%	44	28.9%
III/IV	5	2.7%	1	5.6%	6	2.97%	3	2.6%	1	2.9%	4	2.6%
Missing	3	1.6%	0	0	3	1.5%	0	0.0	0	0	0	0.0%
	184		18		202		117		35		152	

検診方法別のステージ分布

Modality			Intervention arm			Control arm		
MG	US	CBE	0	I	II+	0	I	II+
+	-	+/-	23	12	6			
+	+	+/-	17	39	20			
-	+	+/-	11	42	14			
+	N/A	+/-				30	42	37
-	-	+	0	0	0	1	6	1
All Negative (Interval Cancer)			1	8	9	7	18	10
Total Screened			51	93	40	31	48	38
Total detected cancers			202			152		

J-START

検診方法別の要精検率と陽性反応的中度

Modality			Intervention arm			Control arm		
MG	US	CBE	recall	cancer	PPV(%)	recall	cancer	PPV(%)
+	-	+/-	1928 (5.2%)	41	2.1%			
+	+	+/-	505 (1.4%)	76	15.0%			
-	+	+/-	1950 (5.3%)	67	3.4%			
+	N/A	+/-				2702 (7.5%)	109	4.0%
-	-	+	264 (0.7%)	0	0%	451 (1.2%)	8	1.8%
All Negative (Interval Cancer)				18			35	
Screening Total			4647 (12.6%)	184	4.0%	3153 (8.8%)	117	3.7%
Total detected cancers				202			152	

J-START

初回検診時の生検実施状況

	Total (n=72,717)	Intervention arm (n=36,752)	Control arm (n=35,965)
Recall rate of the first round screening	7,800 (10.7%)	4,647 (12.6%)	3,153 (8.8%)
Biopsy performed *	2,320 (3.19%)	1,665 (4.53%)	655 (1.82%)
Fine needle aspiration	1,662 (2.29%)	1,227 (3.34%)	435 (1.21%)
Core needle biopsy	583 (0.80%)	407 (1.11%)	176 (0.49%)
Vacuum-assisted biopsy	225 (0.31%)	137 (0.37%)	88 (0.24%)
Surgical biopsy †	66 (0.09%)	42 (0.11%)	24 (0.07%)

Data are n (%) or n/N, unless otherwise indicated.

*Either biopsy was performed. When clinically indicated, patient may be performed more than two types of biopsies.

†On the participants of received surgical biopsy 66/72,717 (0.09%), 14/42(33.3%) had breast cancers diagnosis in the intervention arm, and 4/24 (16.7%) had breast cancers diagnosis in control arm.

