

第23回大阪がん検診治療研究会

Feb. 18, 2017

超音波検査による乳がん検診の有効性 比較試験 (J-START)の結果について

大阪大学大学院医学系研究科環境医学
祖父江 友孝

Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial



Noriaki Ohuchi, Akihiko Suzuki, Tomotaka Sobue, Masaaki Kawai, Seiichiro Yamamoto, Ying-Fang Zheng, Yoko Narikawa Shiono, Hiroshi Saito, Shinichi Kuriyama, Eriko Tohno, Tokiko Endo, Akira Fukao, Ichiro Tsuji, Takuhiro Yamaguchi, Yasuo Ohashi, Mamoru Fukuda, Takanori Ishida, for the J-START investigator groups

Summary

Background Mammography is the only proven method for breast cancer screening that reduces mortality, although it is inaccurate in young women or women with dense breasts. We investigated the efficacy of adjunctive ultrasonography.

Methods Between July, 2007, and March, 2011, we enrolled asymptomatic women aged 40–49 years at 42 study sites in 23 prefectures into the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START). Eligible women had no history of any cancer in the previous 5 years and were expected to live for more than 5 years. Randomisation was done centrally by the Japan Clinical Research Support Unit. Participants were randomly assigned in 1:1 ratio to undergo mammography and ultrasonography (intervention group) or mammography alone (control group) twice in 2 years. The primary outcome was sensitivity, specificity, cancer detection rate, and stage distribution at the first round of screening. Analysis was by intention to treat. This study is registered, number UMIN000000757.

Findings Of 72 998 women enrolled, 36 859 were assigned to the intervention group and 36 139 to the control group. Sensitivity was significantly higher in the intervention group than in the control group (91·1%, 95% CI 87·2–95·0 vs 77·0%, 70·3–83·7; $p=0·0004$), whereas specificity was significantly lower (87·7%, 87·3–88·0 vs 91·4%, 91·1–91·7; $p<0·0001$). More cancers were detected in the intervention group than in the control group (184 [0·50%] vs 117 [0·32%], $p=0·0003$) and were more frequently stage 0 and I (144 [71·3%] vs 79 [52·0%], $p=0·0194$). 18 (0·05%) interval cancers were detected in the intervention group compared with 35 (0·10%) in the control group ($p=0·034$).

Interpretation Adjunctive ultrasonography increases sensitivity and detection rate of early cancers.

Funding Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Published Online
November 4, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00787-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00787-4)

Department of Surgical Oncology (Prof N Ohuchi PhD, A Suzuki PhD, Y-F Zheng PhD, Y N Shiono PhD, T Ishida PhD), Department of Public Health (Prof I Tsuji PhD), and Department of Biostatistics (Prof T Yamaguchi PhD), Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan; Department of Disaster-Related Public Health, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University, Sendai, Japan (Prof S Kuriyama PhD); Department of Environmental and Population Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

THE LANCET

Volume 387 · Number 10016 · Pages 311-402 · January 23-29, 2016

www.thelancet.com

“Adjunctive ultrasonography was associated with a significantly higher detection rate of breast cancer than mammography alone. Thus, ultrasonography could offer a low-cost way to increase sensitivity and detection rates of early cancers in women with dense breast tissue.”

See [Articles](#) page 341

387 (10016), Pages 341-348, January 23, 2016

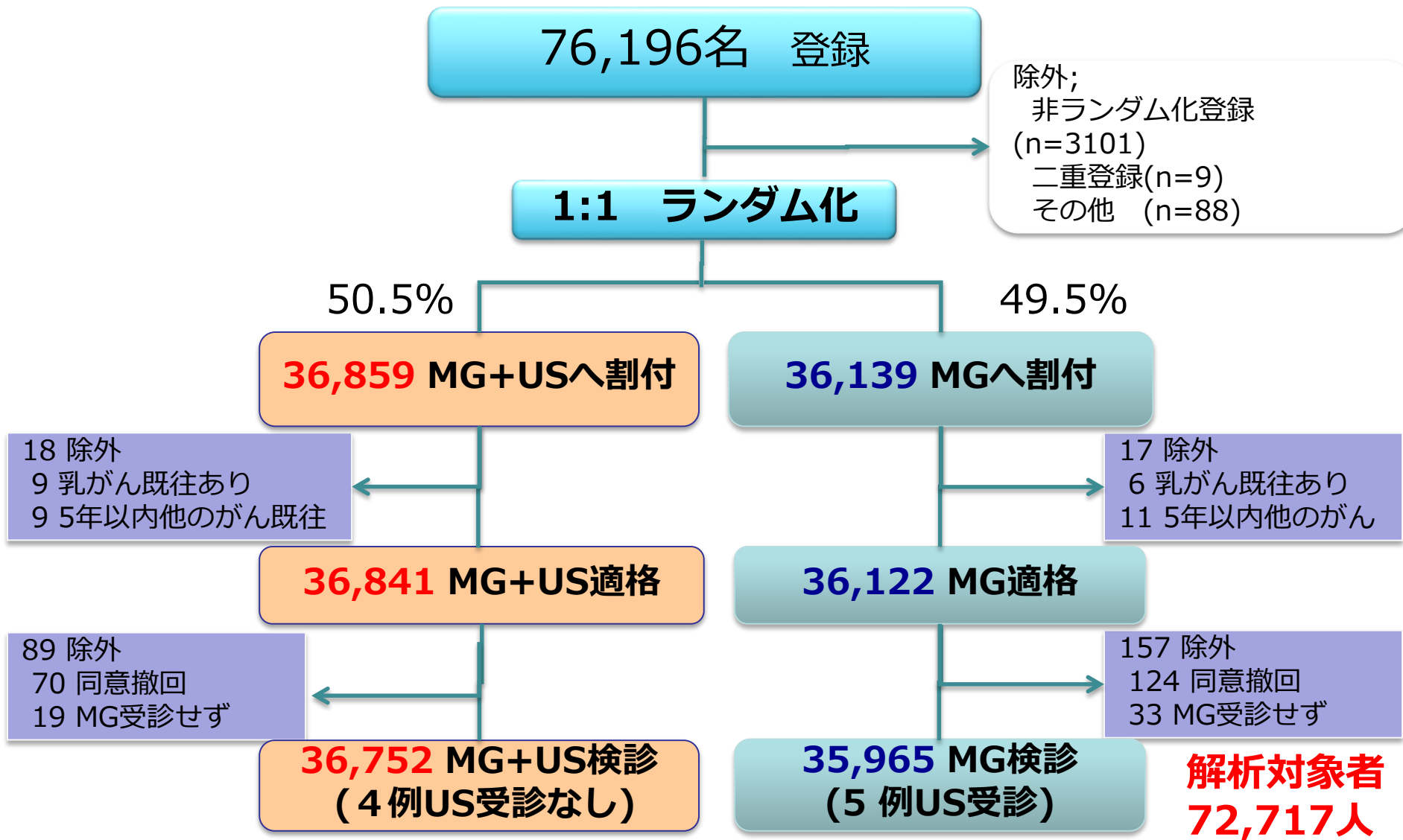
Submitted on Dec. 24, 2014

Accepted on March 3, 2015

On Line First, Nov. 4, 2015

Published on Jan. 23, 2016

研究参加者（初回検診）



MG: mammography, US: ultrasonography

がん戦略研究

指定研究

革新的がん(AMED)

2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 ~

(A1 B1)

(A1 B1)

2年後2回目検診

検診開始

(A2 B2)

(A2 B2)

検診完了

(A3 B3)

(A3, B3)

(A4 B4)

(A4 B4)

1st エンドポイント(PE)解析に向けて

- 採録
- 中間期乳がん把握
- 未受診者調査
- 98%の追跡率を達成
- キーオープン

- 追跡
- 精査把握
- データ収集
- 解析

1st EP
解析完了Data collectionStatistics

登録完了

データモニタリング

データクリーニング

データフィックス

論文化

The Lancet

結果はいつ？

- 1st EP 感度・特異度・がん発見率（初回検診） →2013年度データ→2015年度発表
- 2nd EP 累積進行がん罹患率（2回目検診から4年） →2017年度データ→2018～19年度発表？
- Final EP 死亡率減少効果の検証（初回検診から20年） →2027～31年度データ→〇〇年度発表？

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%)

2nd Screening 2 years on and Follow-up (Follow-up Rate)

	2 nd Screening 2 Years on and Follow-up								Total	
	2007-2009		2008-2010		2009-2011		2010-2012			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Screening (FU rate)	6,573	79.9	22,125	75.6	21,090	73.8	6,353	68.8	56,141	74.5%
Questionn aire-Full (FU rate)	1,568	19.1	6,544	22.4	6,790	23.8	2,624	28.4	17,526	23.3%
Questionn aire-Short (FU rate)	19	0.2	93	0.3	72	0.3	49	0.5	233	0.3%
Deficit (Not followed)	70	0.9	505	1.7	631	2.2	210	2.3	1,416	1.9%
	8,230		29,267		28,583		9,236		75,316	

98% of women were followed!

初回検診の結果

プライマリ・エンドポイント（感度・特異度・がん発見率）

	介入群 (MG+US)	コントロール群 (MG only)	合計	備考
ランダム化割付数	36,859	36,139	72,998	
適格症例数	36,841	36,122	72,963	不適格例、 同意撤回例を除外
解析症例数	36,752	35,965	72,717	
要精検数 (要精検率)	4,647 (12.6%)	3,153 (8.8%)	7,800 (10.7%)	
がん発見数 (発見率)	184 (0.50%)	117 (0.33%)	301 (0.41%)	p=0.0003
中間期癌	18	35	53	p=0.034
感度	91.1%	77.0%		p=0.004
特異度	87.7%	91.4%		p=0.0001

The sensitivity of **91.1%** was higher than **86%**, originally expected
(2012年度 マンモグラフィ併用検診での乳がん発見率:全国平均 0.3%)

感度測定法

1. 同時法 (Cross-sectional method)
2. 追跡法 (Follow-up method)
 - ① 発見法 (Detection method)
 - ② 罹患率法 (Incidence method)

1. 同時法 (Cross-sectional method)

1) 精密検査を同時に実施

感度 = 精密検査がん発見数のうち検診陽性数 / 精密検査がん発見数
= $A / (A+B)$

		精密検査	
		がん+	がん-
検診	陽性	A	C
	陰性	B	D

2) 2つの検査の相対感度 (Relative sensitivity)

検診1の感度 / 検診2の感度 = $A1 / (A1+B1) / A2 / (A2+B2)$
= $A1 / A2$

		真実	
		がん+	がん-
検診1	陽性	A1	C1
	陰性	B1	D1

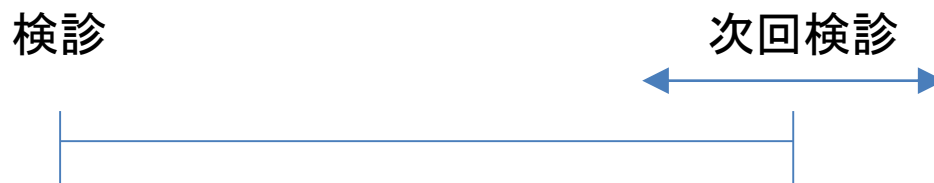
		真実	
		がん+	がん-
検診2	陽性	A2	C2
	陰性	B2	D2

2. 追跡法 (Follow-up method)

① 発見法 (Detection method)

$$\begin{aligned}\text{感度} &= \text{検診発見がん数} / (\text{検診発見がん数} + \text{中間期がん数}) \\ &= 1 - (\text{中間期がん数} / (\text{検診発見がん数} + \text{中間期がん数}))\end{aligned}$$

中間期がん: 検診と次回検診の間で臨床的に診断されたがん



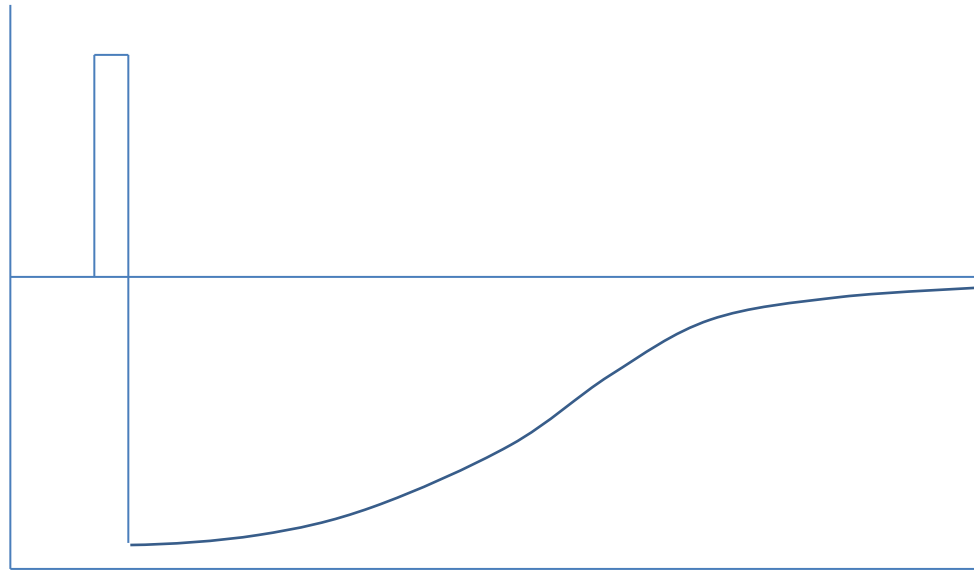
Interval Cancer: a primary cancer, which is diagnosed in a woman who had a screening test, with/without further assessment, which was negative for malignancy, either

- Before the next invitation to screening, or
- Within a time period equal to a screening interval for a woman who has reached the upper age limit for screening

② 罹患率法 (Incidence method)

感度 = $1 - (\text{中間期がん数} / \text{期待がん数})$

- 検診発見がんには過剰診断例が含まれるので、検診発見がん数をそのまま使うと、過剰診断の影響を制御できていない・・・感度を過大評価
- 検診発見がん数を使用しない感度測定方法
- 期待がん数を計算するための標準罹患率が必要



子宮頸がん検診感度測定研究リスト

Cytology, HPV-DNAなど複数検査の感度比較

相対感度

- 1.Kotaniemi-Tallonen L, et al. EJC 2008, Finland
- 2.Ronco G, et al. JNCI 2008, Italy
- 3.Ronco G, et al. Lancet Oncology 2006, Italy
- 4.Ronco G, et al. JNCI 2006 Italy
- 5.Ratnam S, et al. CEBP 2000 Canada

▪ Corrected Relative Sensitivity

感度

- 6.Malila N, et al. IJC 2012, Finland

▪ Incidence Method

- 7.Naucler P, et al. JNCI 2009, Sweden

▪ Detection Method

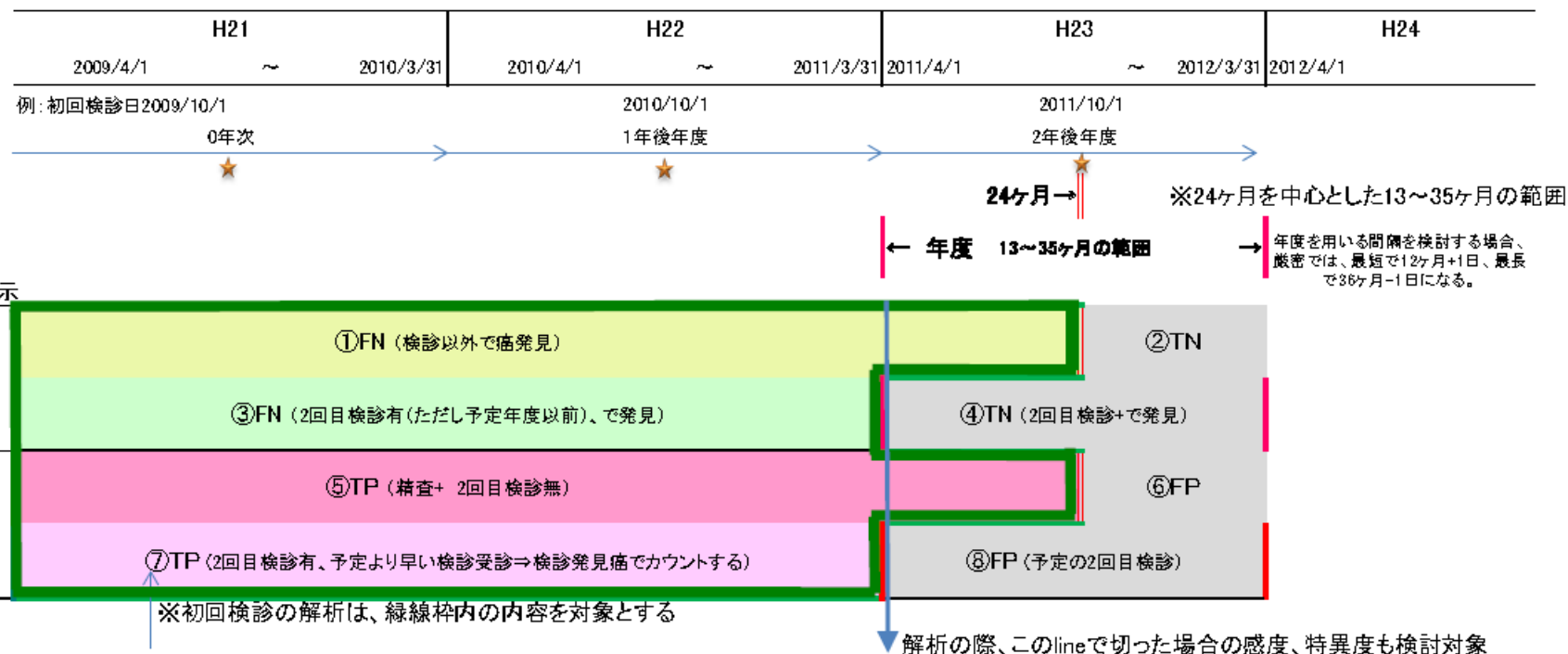
- 8.Mayrand MH, et al. NEJM 2007, Canada

▪ Detection Method, sampling follow-up for test negatives

- 9.Kulasingam SL, et al. JAMA 2002, US

▪ Corrected Sensitivity

J-START 検診間隔および発見癌の定義_2013/7/31会議検討



J-STARTの2回目検診の定義

一回目検診ののち、**2年後年度**に受診した検診とする。間隔は、**24ヶ月を中心とした、13~35ヶ月の範囲**とする。

- ① 一回目検診がカテゴリー2以下で、24ヶ月までに、検診以外(自覚症状など)で発見された癌症例は、false negative
- ② 一回目検診がカテゴリー2以下で、24ヶ月以降に、検診以外(自覚症状など)で発見された癌症例は、true negative
- ③ 一回目検診がカテゴリー2以下で、予定の検診年度以前の、検診による癌症例は、false negative
- ④ 一回目検診がカテゴリー2以下で、予定の検診年度(13~35ヶ月)期間及びそれ以降の検診による癌症例は、true negative
- ⑤ 一回目検診がカテゴリー3以上で、24ヶ月以内に、予定検診以外で発見された癌症例は、true positive
- ⑥ 一回目検診がカテゴリー3以上で、24ヶ月以降の、予定検診以外で発見された癌症例は、false positive
- ⑦ 一回目検診がカテゴリー3以上で、予定の検診年度以前の、検診による癌症例は、true positive
- ⑧ 一回目検診がカテゴリー3以上で、予定の検診年度(13~35ヶ月)期間及びそれ以降の検診による癌症例は、false positive

Sensitivity according to Modality

Detection Modality	Study 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%
Screening detected cancers	184	91.1%	117	77.0%
All negative (Interval Cancer)	18	8.9%	35	23.0%
Total detected cancers	202		152	

Almost the same breast cancers detected by MG and CBE in each arm.
Significant reduction of Interval cancers increased the sensitivity by US.

Stage Distribution

	Stage	MG+ US						MG					
		Positive		Negative (Interval)		Total		Positive		Negative (Interval)		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	

Stage (病期) 分類

Modality			Study arm (MG+ US)			Control arm (MG)		
MG	US	CBE	0	I	II+	0	I	II+
+	-	+/-	23	12	6	DCIS by MG		
+	+	+/-	17	39	20			
-	+	+/-	11	42	14	Early IDC by US		
+	N/A	+/-				30	42	37
-	-	+	0	0	0	1	6	1
All Negative (中間期がん)			None by CBE			8 by CBE		
			1	8	9	8	17	10
Total Screened			51	93	40	31	48	38
Total cancers			202			152		

40歳代の乳がん検診

- マンモグラフィでは、非浸潤がん(DCIS)を見つけやすい
- 超音波では、早期の浸潤がん(IDC, Stage I) を見つけている
 - 中間期がんを半減させて、感度を77%から91%に上げた
- 超音波併用で、視触診(CBE)を省ける

乳がん検診における死亡減少と過剰診断の大きさ

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778–86.

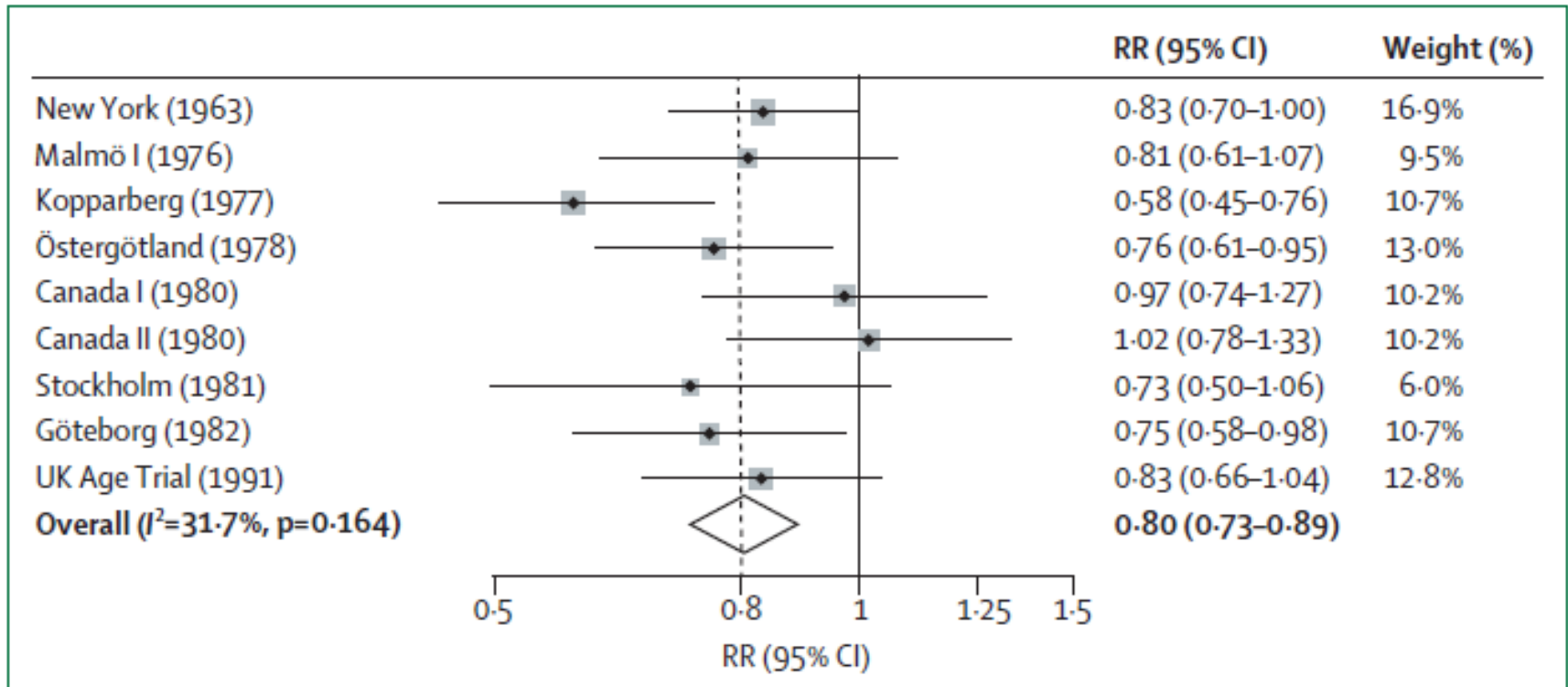


Figure 1: Meta-analysis of breast cancer mortality after 13 years of follow-up in breast cancer screening trials
Adapted from the Cochrane Review.⁵ RR=relative risk. Malmö II is excluded because follow-up of about 13 years was not available; the Swedish Two County (Kopparberg and Östergötland) and Canada I and II trials are split into their component parts; the Edinburgh trial is excluded because of severe imbalances between randomised groups. Weights are from random-effects analysis.

乳がん検診における死亡減少と過剰診断の大きさ

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778–86.

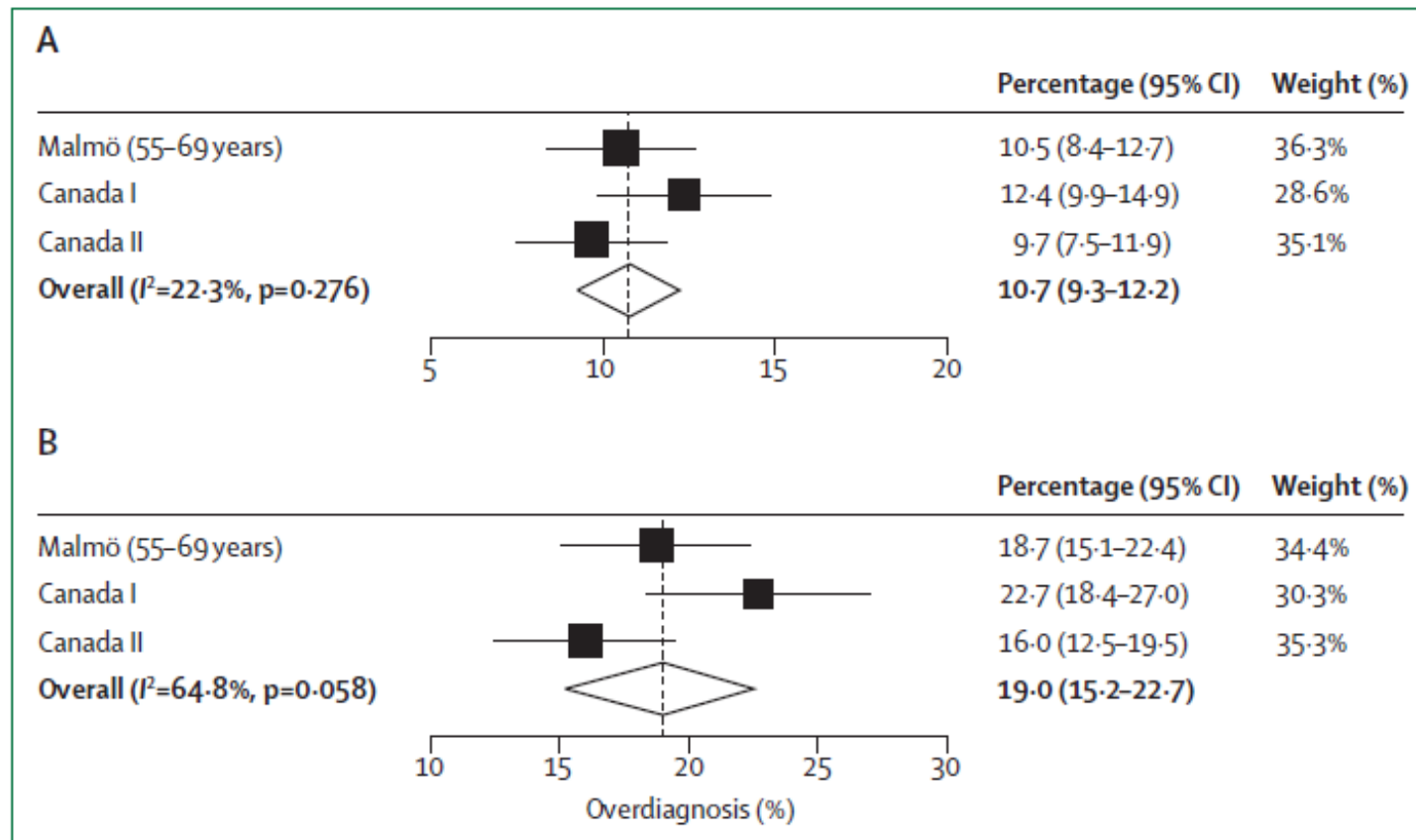


Figure 2: Meta-analysis of estimates of overdiagnosis from trials without systematic end-of-study screening of the control group

(A) Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed over long-term follow-up in women invited for screening.
 (B) Excess cancers as a proportion of cancers diagnosed during the screening period in women invited for screening. Weights are from random-effects analysis.

乳がん検診における過剰診断の大きさ

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778–86.

死亡減少効果 乳がん死亡の20%

過剰診断 乳がん罹患の19%

When these data are combined to assess benefit and overdiagnosis, the Panel estimates that for **10 000 UK women** invited to screening from the age of **50 years for 20 years**, about 681 cancers will be discovered, of which **129** will represent **overdiagnosis**, and **43 deaths** from breast cancer will be **prevented**. Therefore, **for every breast cancer death prevented, about three overdiagnosed cases will be identified and treated**. Of the approximately 307 000 women aged 50–52 years who are invited to screening every year, just over 1% would have an overdiagnosed cancer during the next 20 years.

In view of the uncertainties that surround the estimates, the figures cited give a false impression of accuracy.

乳がん死亡を1人防ぐために、3人の過剰診断が生じる

主要メディアからのプレスリリース

NHK NEWSWEB

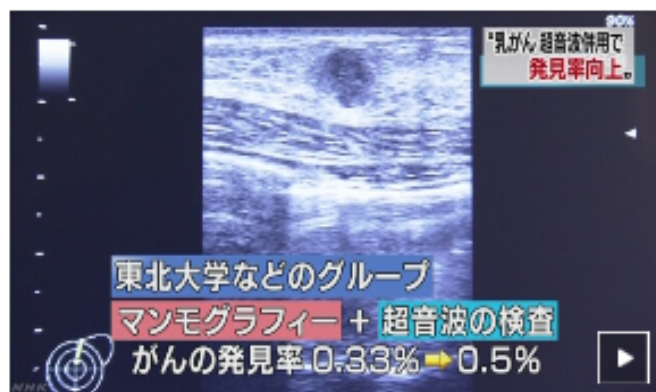
2015年（平成27年）11月5日【木曜日】

トップページ > 科学・医療ニュース一覧 > マンモグラフィーと超音波検査で乳がん発見率向上

ニュース詳細

マンモグラフィーと超音波検査で乳がん発見率向上

11月5日 9時35分



乳がん検診の際、マンモグラフィー検査に超音波の検査を組み合わせると40代の女性の乳がんの発見率を1.5倍に高めることができるとする研究成果を東北大学などのグループが発表しました。

この研究は、東北大学の大内憲明教授などのグループが、全国の40歳代の女性およそ7万6000人を対象に行ったものです。

乳がんの早期発見のために各自治体で行われている乳がん検診では、マンモグラフィーと呼ばれるX線検査が行われていますが、40代の女性の場合、乳房の乳腺が多くがんを発見しにくいのが課題でした。

このためグループでは、マンモグラフィーに超音波の検査を加えてみたところ、がんの発見率が0.33%から0.5%と1.5倍にまで高まったということです。超音波検査を組み合わせることで乳がんの発見率が高まると、大規模な臨床研究で明らかになったのは、これが初めてだということです。

グループによりますと、今後自治体が行う検診に超音波を組み込むには、死亡率を下げる効果を示すことが必要だということです。大内教授は「マンモグラフィーで判断しにくい場合、オプションとして超音波が使える可能性を示せた。超音波検診の体制づくりを進める必要がある」と話しています。



厚生労働省 がん検診のあり方に関する検討会 中間報告書（平成27年9月29日）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000098766.html>

5. 乳がん検診項目に関する提言

以上の検討を踏まえ、検討会としては以下を提言する。

1) 検診方法

- マンモグラフィによる検診を原則とする。
- 視触診については死亡率減少効果が十分ではなく、精度管理の問題もあることから推奨しない。仮に視触診を実施する場合は、マンモグラフィと併用することとする。
- 超音波検査については、特に高濃度乳腺の者に対して、マンモグラフィと併用した場合、マンモグラフィ単独検査に比べて感度及びがん発見率が優れているという研究結果が得られており、対策型検診として導入される可能性がある。しかしながら、死亡率減少効果や検診の実施体制、特異度が低下するといった不利益を最小化するための対策等について、引き続き検証していく必要がある。

2) 対象年齢

- 40歳以上とする。

3) 検診間隔

- 2年に1度とする。

乳がん子宮頸がん検診促進議員連盟 第6回勉強会

・ 平成29年2月8日（国会議員会館）

➤ J-STARTの成果とこれから

- 高濃度乳房（デンスブレスト）対策
- がん検診受診率向上への法整備

超音波による乳がん検診の有効性を検証するRCT

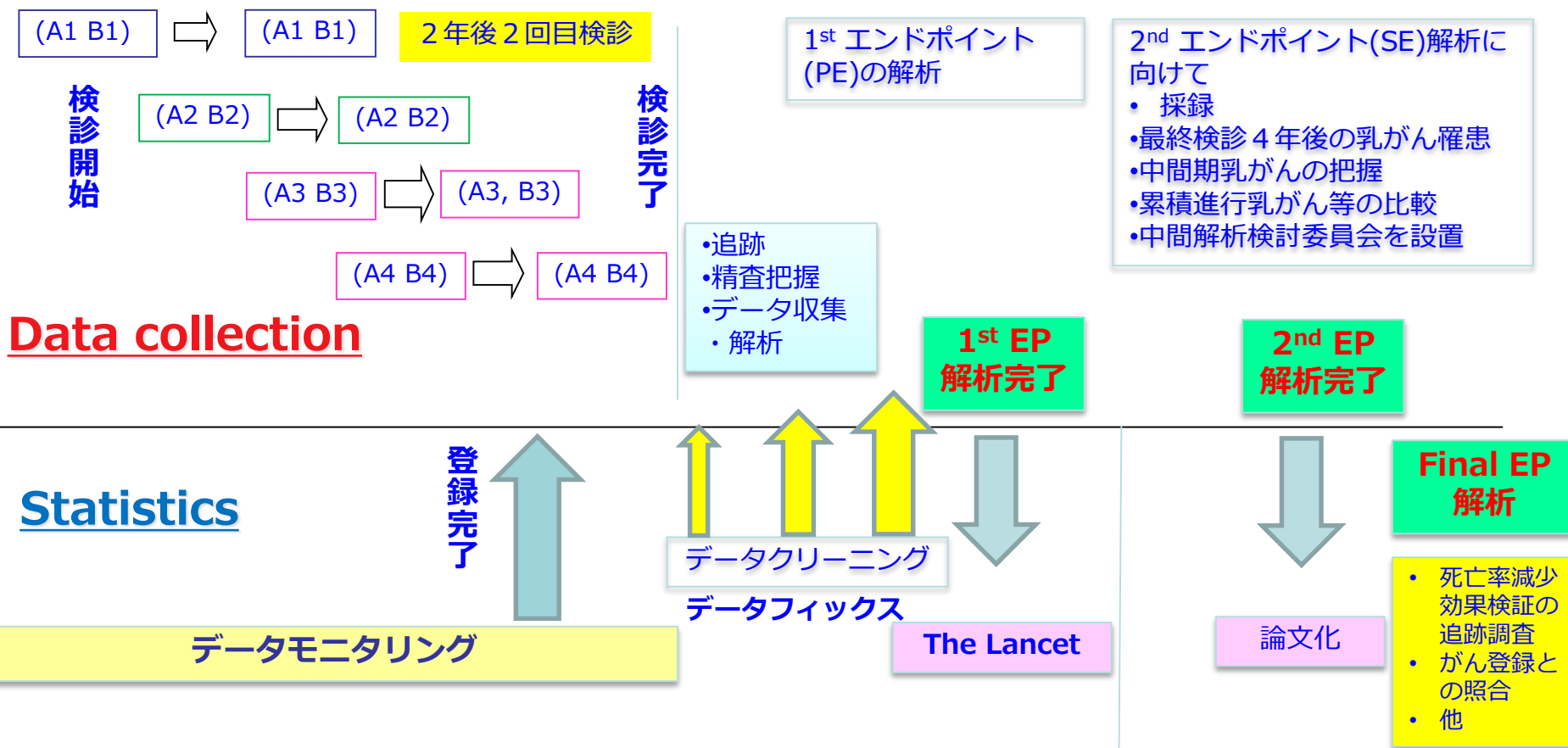
がん戦略研究

指定研究

革新的がん(AMED)

革新的がん(AMED)

2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020~



結果はいつ？

- 1st EP 感度・特異度・がん発見率（初回検診） → 2013年度データ → 2015年度発表
- 2nd EP 累積進行がん罹患率（2回目検診から4年） → 2017年度データ → 2018～19年度発表？
- Final EP 死亡率減少効果の検証（初回検診から20年） → 2027～31年度データ → ○○年度発表？