

2回目の検診のご案内は、各実施団体（あるいは施設）からの個別案内となります。詳しくは『研究実施計画書』のp71 8.5 追跡調査、並びに9. 追跡方法の項をご参照下さい。

6. 2回目の検診勧奨にあたって

1回目の検診時に48歳および49歳で受診された方は、2年後には50歳代に年代が変わります。

J-START 研究対象者は、研究参加時、即ち、1回目の検診受診時の年齢が40歳代の方を対象としています。よって、2年後に50歳代を迎えるこれらの年代の方も2年間空けて2回の検診を受けていただくこととなります。

なお、マンモグラフィの撮影方向に関しては、50歳代を迎えた以降は1方向に変更されても、プロトコール違反にはなりません。ご施設の状況に合わせた撮影方法で検診を行って下さい。

(2) 2回目 J-START 受診勧奨マニュアル

平成22年度 2回目 J-START 受診勧奨マニュアル

1. 概要

H21年度に実施した2回目受診勧奨の手順を検証した結果、スムーズに2回目 J-START 検診を受診していただくためには対象者の受診意思とその受診時期を事前に把握することが重要であることがわかりました。そのため H22年度からは年度初めに一斉に案内をお送りし、全ての方から返信ハガキによる意思表示をしていただきます。また、対象者データをもれなく把握するために、アンケートで対応した方からの回収を徹底していただけますようお願いいたします。

2. 案内方法

H22年度に2回目 J-START 検診を受ける対象参加者全員に郵送にて案内をして下さい。返信ハガキは受診可否に関わらず全ての方からご返送いただき、その返信先は各団体宛となります。

3. 案内時期

ご案内を送付する時期は年度初めに一斉にして下さい。これは受診可否等、対象者の動向を早めに把握し、対応できるようにするためです。

市町村による検診のご案内とは別に、J-START として独自に行う受診のお願いとお考え下さい。

4. スケジュール

①年度初め (H22年4月)	対象者全員に一斉に案内送付
②2か月後 (H22年6月末)	返信ハガキをいったんまとめ、EDCに入力する
↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	2か月に1度、2回目受診状況報告書を中央データセンターに提出する。 (受診対象者の動向を把握する) ・毎月、その月の受診予定者リストを出し、その方が実際に受けたか確認 ・受診予定がない方へそのつどアンケートを送付、回収 ・所在不明者の追跡 ・返信ハガキが戻って来ない方へ催促
③年度内の検診終了 (H23年2月末)	3月以降、検診終了までに受診していない方へアンケートを送付
④年度末 (H23年3月末)	EDC確定、アンケート回収

5. 作業と費用分担について

① 作業

作業内容	説明	本マニュアル参照
2回目受診対象者を抽出し、総数を中央データセンターに申告する。	各団体内の EDC システムより抽出できます。 中央データセンターより対象者数分の書類一式が送られてきます。 <書類（マテリアル）一式> ・送信用定型封筒（長 3 サイズ） ・送信用切手 ・「2回目 J-START 検診受診勧奨の手紙」 ・返信用ハガキ ・プライバシー保護シール ・返信用切手 ・2回目検診用ラベルシール	【6-①】
宛名用ラベルを出力する	宛名用ラベルは EDC より『2回目検診用ラベル』を抽出すると、その中に含まれています。2回目検診用ラベルシールは中央データセンターより送付されます。	【6-②-ii】
案内書類（マテリアル）を封筒に入れ、対象者へ送付する	<封入する書類> ・「2回目 J-START 検診受診勧奨の手紙」 ・返信用ハガキ〔返信用切手を貼って下さい〕 ・プライバシー保護シール ・返信用切手〔切手は中央データセンターで準備します〕	【6-②-i】
返信ハガキを対象者から受領する	返信先は各団体となります。取りまとめをして下さい。	【7】
対象者の動向を4つのカテゴリに分ける	H22年6月末で一旦返信ハガキの情報を取りまとめます。 ①返信あり：受診する予定 ②返信あり：受診しない予定 ③所在不明 ・宛先不明で郵便物が届かなかった場合 ・電話番号が違って（変わって）いた場合 ④返信なし	【7-①, ②, ③, ④】
EDC に入力する	●返信ハガキの内容 （受診時期, 受診の可否, 受けられない時はその理由など） ●アンケートの内容	【7】
2回目受診状況報告書を提出する（FAX）	2か月に1度中央データセンターへ『J-START 研究の2回目検診進捗状況報告書』記入	
催促をする ・来場を促す ・返信ハガキを送っていただく ・アンケートに回答, 返信いただく	電話または再郵送 ●電話→電話マニュアル参照 ●再郵送→「リマインド用カバーレター」使用（この書式の利用は任意です）	【7-①, ②, ③, ④】 【8】
年度内検診終了（H23年2月末）までに受診されなかった方へアンケートを送付する	検診終了の時点で対象者動向を集計し、受診されていない方全員にアンケートを送付し、回収します。	【7】 【3-②】

② 費用分担

	内 容	費用負担
1	送信用・アンケート返信用定型封筒（長3サイズ）	研究班
2	送信用切手（80円），返信用切手（50円）	研究班
3	「2回目 J-START 検診受診勧奨の手紙」印刷	研究班
4	返信用ハガキ印刷	研究班
5	プライバシー保護シール	研究班
6	2回目検診用ラベルシール	研究班
7	アンケート印刷	研究班
8	アンケート送付・返信切手代（各80円）	各団体
9	リマインドレター印刷	各団体
10	リマインドレター郵送代（80円）	各団体

* 1～7は中央データセンターで用意します。必要数を申し出て下さい。

6. 対象者特定と案内送付までの手順

① 対象者抽出

各団体内の EDC データシステム上から検索，抽出することができます（補遺文書「J-START データ登録システム利用マニュアル ver5.0」参照）。対象者を抽出した後、『J-START 研究資材注文用紙（2回目検診案内専用）』を用いて，中央データセンターに FAX にて報告して下さい。当該する案内用書類一式が必要数分，送られて来ます。

<書類（マテリアル）一式>

- ・送信用封筒（長3サイズ）
- ・送信用切手 [切手は中央データセンターで準備します]
- ・「2回目 J-START 検診受診勧奨の手紙」
- ・返信用ハガキ [返信用切手を貼って下さい]
- ・プライバシー保護シール
- ・返信用切手 [切手は中央データセンターで準備します]
- ・2回目検診用ラベルシール

② 案内書類の準備

- i. 中央データセンターから書類が送られてきたら，書類一式をセットし，封筒に入れます。この時に各団体で独自の手紙などを同封していただいても構いません。なお返信ハガキには切手を貼って下さい。

<封入する書類>

- ・「2回目 J-START 検診受診勧奨の手紙」
- ・返信用ハガキ [返信用切手を貼って下さい]
- ・プライバシー保護シール
- ・返信用切手 [切手は中央データセンターで準備します]

- ii. 宛名用ラベルは EDC より『2 回目検診用ラベル』を抽出すると、その中に含まれています。
(2 回目検診用ラベルシールは中央データセンターより送付されます。) 封筒に貼って、対象者に送付して下さい。

7. EDC 入力、現状把握と管理について

ハガキの返信期限を 2 か月後 (H22 年 6 月末) としているため、その時点で 2 回目受診対象者の動向データを EDC に入力します。その後は 2 か月に 1 度、中央データセンター宛てに 2 回目受診状況報告書を FAX で提出していただきます。

<対象者の動向データ>

● 返信ハガキが戻った場合

受診の意思、受診予定次期、受けない場合の理由 など

● 返信ハガキが戻っていない場合

所在不明者なのかどうか、返信がないだけなのか

① 検診を受ける予定の方

→ 毎月、その月の受診予定者をリストアップします。予定通り来場、受診されたら EDC にデータを入力し確定します。予定時期に受診されていない場合は、2 か月に 1 度電話などで新たに受診の意思と予定をお聞きして下さい。このときに EDC のデータを変更します。年度内 (H23 年 2 月末まで) に受診が済むまでこの確認作業を繰り返します。H23 年 3 月になったら、受診できなかった方をリストアップし、アンケートを送付、回答していただくことで受診の代わりとします。アンケートを送った方からは必ず回収し、回収できるまで催促をして下さい。この際アンケートの内容を電話で聞き取ることは避け、用紙の回収をお願いします。その後は 2 か月に 1 度、2 回目検診進捗状況を「J-START 研究の 2 回目検診進捗状況報告書」を用いて中央データセンターに FAX にて報告下さい。

② 検診を受けない方

→ 検診を受けないという返信ハガキが戻ったらアンケートを送付します。毎月リストアップし、返信をいただいてから時間をあけずに送付することが望ましいです。アンケート送付後、回答・返信いただくまで 2 か月に 1 度電話などで催促をして下さい。この際アンケートの内容を電話で聞き取ることは避け、用紙の回収をお願いします。その後は 2 か月に 1 度、2 回目検診進捗状況を「J-START 研究の 2 回目検診進捗状況報告書」を用いて中央データセンターに FAX にて報告下さい。

③ 所在不明者

→ 中央データセンターは、研究参加団体が実施した J-START 研究の 2 回目検診案内・勧奨により、所在不明と判明された研究参加者に対し、所在と健康状態を確認するための追跡調査を実施します。手順は「住民基本台帳・住民票を用いた研究参加者の転出・生命予後の把握に関する追跡調査手順書」をご参照下さい。

各参加団体は所在不明者の氏名、住所などを「所在不明の研究参加者リスト」の報告用紙を用いて、2 か月に 1 度、中央データセンターに FAX にて報告下さい。追跡調査の経緯の説明を求め

られた場合、研究参加団体の検診業務担当者のご同席をいただけますと自治体の許可を得やすいと思われます。また、住民基本台帳の閲覧および住民票の請求にあたり、自治体から研究参加者本人の同意書の提示を求められた場合があります。追跡調査には研究参加団体の協力は必要不可欠です。

④ 返信なし

→ 別紙「リマインド用レター」を使って返信ハガキを返していただくよう促すか、電話で受診の意思と予定時期を確認します。郵送と電話、どちらで確認をするのかは各団体の判断で行って下さい（この場合の郵送代は各団体での負担をお願いいたします）。その方が受診もしくはアンケート回答まで繰り返し催促をして下さい。この際アンケートの内容を電話で聞き取ることは避け、用紙の回収をお願いします。受診する予定であれば【6-①】、受診しない予定であれば【6-②】、電話番号変更・不通であれば【6-③】、として対応します。

その後は2か月に1度、2回目検診進捗状況を「J-START 研究の2回目検診進捗状況報告書」を用いて中央データセンターにFAXにて報告下さい。

* 年度内（H23年2月末）に受診できなかった方 *

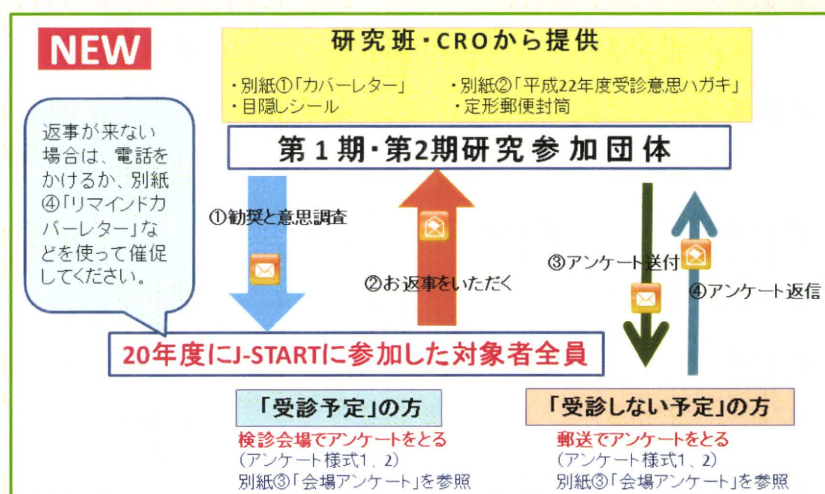
→ 受診の意思がありながら年度内に受診されなかった方については、アンケートに回答していただくことで2回目受診の代わりとなります。検診終了の2月末に該当者リストを作成し、アンケートを送付して下さい。回収するまでは引き続き催促をお願いいたします。その後は2か月に1度、2回目検診進捗状況を「J-START 研究の2回目検診進捗状況報告書」を用いて中央データセンターにFAXにて報告下さい。

8. 電話対応マニュアル

	た と え ば	コ メ ン ト
①電話番号の抽出		
②電話をかけて、検診者本人であることを確認する	団体名 の〇〇です。今日は△△様がH22年の乳がん検診についてご連絡させて頂きました。 △△様ですか？	<ul style="list-style-type: none"> ・番号通知設定にする。 ・所属、氏名を名乗る。 ・電話の目的を伝える。 ・事前に郵送で検診案内を送ったことを伝える。
③検診者本人の確認が出来たら	平成20年●月にわたくしどものところで、乳がん検診を受診されています。約2年経過しましたので、今後の乳がん検診の予定を伺うためにご連絡しました。 2年前の検診の際にJ-STARTという比較試験にご参加頂きました。先にこちらから郵便で2回目検診に関してのお願いをお送りしておりますが、届いておりますか？今年度は2回目の受診対象年ですので、当施設で検診をお願いしたいと思っています。受診のご都合をお聞かせ頂けませんか。 a. 受診の意思：有 or 無 b. 予定有の場合：受診予定時期 c. 予定無の場合：その理由	配偶者、親、子供など、家族だった場合には、対象者と直接電話で対応できる日時を尋ねる。

④ 2回目受診の対象から外れた方（乳がん発症、経過観察、転居など）、あるいは検診予定がないと回答された方に	② わたくしどもの施設での H22年度の乳がん検診の予定がありませんので、大変申し訳ありませんが、こちらからアンケートを郵便でお送りしますので、書いて返送頂けないでしょうか。このアンケートは J-START に参加された方に、前回検診からこれまでの状態を尋ねているもので、参加された方全員に協力をお願いしています。	電話の後、時間をあけずにアンケートを送る。 アンケートの内容を電話で聞きとることは避けてください。必ず郵送で回収します。
⑤ 使われていない電話番号だとわかったら		所在不明者リストへ【7-③へ】
⑥ 電話で転居がわかった場合 あるいは、保険が変わる等、1回目検診とは違う形態で乳がん検診を受ける場合	ご住所（保険）が変わられて乳がん検診の方法が変わったのですね。先にこちらから郵便で送った資料は届いておりますか？ 2年前の検診の際に J-START という比較試験にご参加頂きました。J-START では、2回目検診の際に、前回の乳がん検診からこれまでの状態をお尋ねしています。新しいご住所にこのアンケート用紙をお送りしますので、書いて返送頂けないでしょうか。 新しいご連絡先を教えてくださいませんか？	電話に出た方が対象者の家族などであれば事情を話し、転居先を伺うか、可能であれば、相手から連絡をもらうようお願いする。 無理な場合は【7-③へ】
⑦ 電話をかけて、亡くなったことがわかった場合	2年前に当施設で乳がん検診を受けられた際に、J-START という厚生労働省が主導している比較試験に参加協力頂いています。この試験は全国で約12万人の40歳代の女性に参加をお願いしている試験で、施設にお越し頂いた際に協力を申し出て下さったものです。2年後の検診時期になりましたので、一律にご案内をしています。こちらではご家族のことが把握できておらず、大変失礼致しました。大変申し訳ありませんが、亡くなった時期、理由をお聞かせ頂けないでしょうか。	電話をかけた事情を説明する。 可能な範囲で死亡時期、理由を聞く。もしくは中央データセンターに連絡し、あとの対応を任せます。

▶ 平成22年度の2回目J-START検診受診の流れ



★Attention! 全員から返信をいただけてください★
返信がない場合は、お電話などで催促をお願いします

(3) 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

J-START 教育プログラム委員会 委員	中島 一毅 (JABTS 精度管理研究班 班長)
J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員長	遠藤登喜子
J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員	植野 映
J-START 精度管理・安全性評価委員会 委員	角田 博子

J-START の運営において重要な問題として、試験に使用する超音波装置がある。多くの超音波診断装置は汎用超音波画像診断装置として薬事収載されており乳房用超音波画像診断装置というジャンルはない。しかし、前向き臨床試験である J-START の実施において、試験の精度管理上、装置の精度管理は必須である。そこで、長く乳房用超音波画像診断装置の精度管理研究を続けてきた日本乳腺甲状腺超音波診断会議 (JABTS) 精度管理研究班での研究結果から、J-START での推奨装置、ひいては乳房用超音波画像診断装置の推奨基準を想定した。

JABTS 精度管理研究班の研究では、超音波装置の性能を規定する因子は、方位分解能、時間分解能、スライス厚方向の分解能、コントラスト分解能である。さらに実臨床で検査者の視認性を規定する因子として、モニタの解像度と階調表示性能、検査者の業務負担があげられる。また、検査環境 (イルミネーション等) はモニタの視認性に大きな影響を与えることがわかっている。

J-START では要精査基準を仮定しているため、この要精査基準を確実に検出・判断できるように、以下の項目を数値目標として設定した。

- 1 mm 以上の腫瘍が描出可能である
- 5 mm 以上の腫瘍に関しては、以下の所見が評価可能である
 - 腫瘍内部エコーの有無が確実に判断可能で、単純嚢胞と腫瘍とが高い精度で鑑別可能である
 - 腫瘍としての形状評価が確実に可能である
 - 腫瘍境界部の評価が十分に可能で、サイズ、DW 比の測定が可能である
 - 腫瘍周囲の所見 (境界部のバックスキヤッタリング、正常乳腺組織外への浸潤状況など) が十分描出され、かつ評価可能である
 - 腫瘍内部の点状高エコーなどの所見が十分に認識可能である
- 低エコー域と正常乳腺の構造が充分区別可能である
- 乳腺内の直径 2 mm 以上の乳管構造が明瞭に描出可能で、乳管内病変の有無、立ち上がりや分布が十分に評価可能である
- 乳管内、低エコー域内の点状高エコーが認識・評価可能である

上記の条件をみたすことを検証するため、JABTS 精度管理研究班等で開発した乳房超音波精度管理ファントム、および班員による臨床画像評価を行い、装置の検証を進めた。その結果を基にした推奨装置のリストを J-START 開始当初に報告していたが、参加施設の個別の問題もあるため、公表のみで実際の制限は加えられていない。

今回、J-START のまとめとして各参加施設で使用装置された装置を確認するため、装置および探触子使用状況のアンケートを行い、その集計結果から使用された装置リストを作成したので報告する。

また、本臨床研究の進捗により、開発メーカー側も乳房専用超音波画像診断装置の必要性を認識、乳房用超音波装置として開発・販売される装置が増えている。これは J-START による社会効果と反映する

と思われ、本試験の経済活性化の一面も感じている。

今回、開発メーカーに対し、J-START 開始時には発売されていなかった新しい装置を含め、現在発売中の乳房用超音波画像診断装置として、特に推奨する装置・探触子を調査し、乳房用超音波画像診断装置リストとして作成したので合わせて報告する。

さらに JABTS 精度管理研究班では各超音波画像診断装置・探触子に対し、精度管理ファントムによる画像評価ならびに班員による臨床画像評価を行っているが、現在までに乳房専用超音波画像診断装置としての評価が終了し良好な評価が得られている装置・探触子を参考までに二重丸◎として表記した。まだ未評価の装置は掲載していないので、「未評価＝非推奨」ではないことをお断りしておく。

以下、(1) J-START で使用された装置・探触子リストと台数、(2) 開発・販売メーカーがマンモグラフィ、乳房超音波併用検診用の乳房用超音波画像診断装置として特に推奨する装置・探触子の一覧表を掲載する。上記したように(2)の表中の二重丸◎は、JABTS 精度管理研究班で乳房専用超音波画像診断装置として良好な評価が得られた装置・探触子の組み合わせである(2011年2月18日現在)。

(1) J-START で使用された装置・探触子リスト

マンモグラフィ、乳房超音波併用検診の臨床試験において使用された、乳房用超音波画像診断装置・探触子。臨床試験登録症例で使用が報告された装置と台数について以下に列記する。括弧内は使用された台数。(集計結果であるため、装置・探触子の組み合わせ台数は不明。)

• 日立メディコ

- 装置：EUB-7500 (26), EUB-8500 (7), MyLab25 (3)
- 探触子：EUP-L74M, EUP-L64, EUP-L54M, LA435, LA523E

• 東芝メディカルシステムズ

- 装置：APLIO XG SSA-790A (10), APLIO XV SSA-770 (15), XARIO XG SSA-680A (1), XARIO SSA-660A (20)
- 探触子：PLT-1204AT, PLT-1204BT, PLT-805AT

• アロカメディカルシステム

- 装置：ProSound α7 (10), ProSound α5 (6), ProSound α10 (3), Prosound α6 (6)
- 探触子：UST-5412, UST-567, UST-5410, UST-5413, UST-568

• GE ヘルスケア・ジャパン

- 装置：LOGIQ 7 (6), LOGIQ P6 (1)
- 探触子：M12L, 11L

• 富士フイルムメディカル

- 装置：FAZONE M (1)
- 探触子：L10-5

• フィリップスヘルスケア

- 装置：HDI-5000 (1)

(2) 乳房超音波併用検診用の乳房用超音波画像診断装置として開発・販売メーカーが特に推奨する装置・探触子。「○」は「メーカー一押しの乳房超音波用超音波診断装置」として調査したもの。

さらに、二重丸「◎」は現在(2011年2月18日)までに乳房専用超音波画像診断装置としての評

価が終了し良好な評価が得られている装置・探触子の組み合わせ。JABTS 精度管理研究班の基準は乳房精密検査用の超音波画像診断装置を想定し評価をおこなったものである。未評価の装置・探触子は二重丸「◎」をしていないので、「未評価=非推奨」ではないことをお断りしておく（2011年2月18日現在）。（「使用環境に制限有」の装置は、モニタの特性上、十分に暗い室内での使用が必須条件）

日立メディコ	Mappie	EUP-L75	EUP-L74M	EUP-L65
HI VISION Ascendus	◎	◎	◎	
HI VISION Preirus	◎	◎	◎	○
HI VISION Avius	—	◎	◎	○

東芝メディカルシステムズ	PLT-1204BX	PLT-1204BT	PLT-805AT
APLIO XG SSA-790A	◎	◎	○
APLIO MX SSA-780A	—	◎	○
XARIO XG SSA-680A	—	◎	○
Viamo SSA-640A（使用環境に制限有）	—	○	○

GEヘルスケア・ジャパン	ML6-15-D	M12L	11L	11L-D
LOGIQ E9	◎			
LOGIQ 7	—	◎		
LOGIQ P6	—		○	
Voluson E8	○			
Voluson E6	—			○

持田シーメンスメディカルシステム	18L6HD	14L5
ACUSON S2000	◎	◎

キャノンマーケティングジャパン	L15-4
Aixplorer	◎

フィリップスヘルスケア	L15-7
iU22	◎

富士フイルムメディカル	L14-5w
FAZON CB（使用環境に制限有り）	○

アロカメディカルシステム	UST-5415	UST-5411	UST-5412	UST-567	UST-5413	UST-568
プロサウンド F75	◎	◎	—	—	—	—
プロサウンド α7	—		○	○	—	—
プロサウンド α6	—	—	—	—	○	○

文責：中島一毅，2011年2月18日

(4) 精度管理・安全性評価委員会報告

国立病院機構名古屋医療センター 遠藤登喜子
筑波メディカルセンター 植野 映
聖路加国際病院 角田 博子
川崎医科大学 中島 一毅

I. 委員会の位置づけ

本委員会の位置づけは、研究参加団体（乳がん検診実施施設）の技術・体制的指標に関する状況を把握し、改善を勧告することである。研究参加団体のあるべき基準には、マンモグラフィは07年がん検診に関する検討会報告により、乳房超音波検診は超音波による乳がん検診ガイドラインに準拠した。それらを下に示す。

1. マンモグラフィ：乳がん検診のためのチェックリスト（検診機関用）

1) 撮影の精度管理

- (1) 乳房エックス線撮影装置が日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たしているか
- (2) 乳房エックス線撮影における線量および写真の画質について、第三者による外部評価をうけているか
- (3) 撮影技師はマンモグラフィの撮影に関するマンモグラフィ検診精度管理中央委員会（精中委）による研修の修了を原則としているか

2) 読影の精度管理

- (1) 読影に従事する医師はマンモグラフィの読影に関する精中委の研修を修了し、認定取得を目標としているか
- (2) 読影は二重読影であるか（うち1人は精中委の評価試験の結果がAまたはBである）

2. 超音波検診：超音波による乳がん検診ガイドライン

1) 装置の必要条件と操作法

- (1) 超音波診断装置（別項・施設基準に示す）
- (2) 超音波振動子の操作および画像記録

検査は熟練した技師（臨床検査技師，診療放射線技師，看護師）または医師が行う。検査を担当する技師，医師は日本乳腺甲状腺超音波診断会議（JABTS）教育委員会主催または共催の2日間の乳房超音波講習会を受講していることが必須である。また技師は日本超音波医学会の定める超音波検査士の資格を有していることが望ましい。

操作は用手が原則であるが，全乳房自動スキャナが市販され，また開発されているので今後の発展に期待したい。

2) 施設基準

- (1) 超音波診断装置に適切な探触子を接続して使用する。探触子は表在用（使用周波数10MHz程度，ただし，アニュラレイ型探触子では7.5MHzも可，視野幅35mm以上）を用い，記録装置を備えること。
- (2) 画質基準を満たすこと

- (3) 医師，臨床検査技師，診療放射線技師あるいは看護師の資格を有し，乳房の超音波検査に習熟し，かつ乳房超音波検査に関する講習プログラムを修了した者が検査を担当すること
- (4) 医師以外の者が検査を担当する場合には，乳房超音波診断に習熟した医師がその判定を担当すること

II. 委員会の活動結果

参加団体へのアンケート調査を H20年度・H21年度に実施した。

H21年度調査技術・体制的指標の自己チェック結果では，61施設中全項目を満たしたと評価した施設は46施設，一部満たさなかったと回答したのは15施設（24.6%）で，満たさなかった項目は，マンモグラフィの施設画像評価認定8施設，撮影技師の研修2施設，二重読影3施設，超音波検査従事者の研修2施設，超音波判定医の研修2施設であった。

しかしながら，細項目について検討すると，前記施設はその項目について全て満たさなかったもので，項目の一部が満たさなかった施設は多数見られた。

施設画像評価については，アナログシステム：26施設，34/67装置が未認定で，施設の全装置が未認定が5施設，デジタルシステム：41施設，34/65装置が未認定で，施設の全装置が未認定が12施設に見られた。

マンモグラフィ撮影技師は，男性45人・女性243人・不明8人で，資格取得者は229人（77.4%），施設の全員が未認定は2施設であった。

読影医師は399名が登録され，380名（95.2%）が読影資格を取得，記載のない施設が2施設であった。

超音波検査従事者は257人で，男性28人・女性227人・不明2人，職種は，医師18人・臨床検査技師212人，診療放射線技師27人で，JABTS講習会受講者は219人（85.2%）で，施設の全員が未受講は1施設であった。超音波判定医師登録は125人（年齢27～82歳・平均47.4歳）で，専門科別では，外科66，乳腺科・乳腺外科29，放射線科10，内科9，婦人科5，その他3，不明3で，JABTS講習会受講者103人（84.4%）であった。

超音波装置数は154で，施設内固定：105，バス搭載：15，可搬：34であった。

III. まとめと今後の課題

研究参加施設における技術・体制的指標に関する状況を調査した。その結果，一部基準に到達していない施設がみられた。現時点では，研究最終年における最終状況が確認されていないため，今後の検証に向け，最終確認が行われることが望ましい。

INTRODUCTION TO REVIEW ARTICLES

Noriaki Ohuchi

Current topics in breast cancer clinical research, 2007

Received: September 27, 2007

The high incidence of breast cancer in westernized countries and its common occurrence in women has made it a topic of great interest, prompting intensive efforts in clinical, translational, and basic research. Clinical trials performed throughout the world have contributed considerable information about the early detection, as well as the management of breast cancer, using surgery, radiation therapy, and systemic therapies, including chemotherapy and endocrine therapy.

Although Japan is one of the countries with a low risk for female breast cancer, the incidence rate and the mortality rate are gradually increasing. The incidence of breast cancer in Japan superseded that of gastric cancer as the cancer of highest incidence in 1994, and the mortality rate of breast cancer has increased from 3.5 per 100,000 population in 1955 to 17.3 in 2006, with the worst mortality among women aged 30–64 years. This trend of increasing mortality is peculiar to Japan and Asian countries, and is not observed in westernized countries, where breast cancer mortality has decreased since the 1990s, mainly due to the success of widespread use of screening mammography.

Recently, treatment strategies for breast cancer have changed, and they are now based on available evidence obtained from clinical trials. The 10th St. Gallen consensus meeting,¹ which is based upon evidence as well as expert opinion, has issued recommendations provided not as specific therapy guidelines but, rather, as general guidance, highlighting the main principles of “tailoring therapeutic choice”. In adjuvant systemic therapy for early breast cancer, the St Gallen meeting extended a target-oriented approach, with two therapeutic targets, i.e., endocrine responsiveness and human epithelial growth factor receptor 2 (HER2)-positivity—the meeting also emphasized that risk

factors play a minor role and are not a first-order consideration in treatment selection.

Against this background, in this issue of the *International Journal of Clinical Oncology*, we have focused on breast cancer research in Japan, with articles under the heading: “Current topics in breast cancer clinical research, 2007”. Yamashiro and Toi describe recent information on adjuvant chemotherapy for breast cancer, noting that elucidation of the biological characteristics of breast cancer, progress in profiling techniques, and data accumulation may enable the selection of optimal regimens for individual patients.

The relationship between hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer is a major concern, because HRT has been considered one of the main risk factors for breast cancer in westernized countries. Based on a recent report demonstrating the relationship between HRT and breast cancer in Japan, Saeki and colleagues reviewed the results of their study to compare the differences in breast cancer risk between Japanese and western populations. Surprisingly, there was no statistically significant correlation between HRT use and breast cancer in Japan.

Breast-conserving therapy has become a standard treatment for breast cancer. Since 1894, when Halsted reported a radical mastectomy procedure for breast cancer, total mastectomy had been employed as a standard treatment for more than a century. However, this concept has shifted to one of limited surgery, because of the great changes in patient population characteristics that have occurred in the past few decades. Better education, more extensive information, more refined diagnostic tools, and expanding screening campaigns have contributed to the earlier detection of breast cancer; now, at diagnosis, many patients have very small breast tumors, which are sometimes not even palpable; breast-conserving therapy can therefore be used. One of the issues to be analyzed in breast-conserving therapy is the application of postoperative irradiation. The clinical evidence obtained so far has led to the addition of radiation therapy for all of these patients. But is it possible to select a patient group in which radiation therapy can be avoided? Ishida and colleagues describe the significance of

N. Ohuchi (✉)
Division of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine,
Tohoku University, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574,
Japan
Tel. + 81-22-717-7210; Fax +81-22-717-7217
e-mail: noriakio@mail.tains.tohoku.ac.jp

irradiation in breast-conserving therapy, based on a comparison of the outcomes in an irradiated group versus a nonirradiated group, focusing on the relationship between the clinical outcome and clinicopathological factors.

Of all the malignancies that alter bone cell function, breast cancer is predominant. Kohno reviews the mechanism by which breast cancer affects the skeleton, its clinical consequences, and potential mechanisms for treatment, focusing on bisphosphonate treatment for bone metastasis.

In April 2007, the National Cancer Act came into force in Japan. The law was passed through the Diet in order to target cancer, which has been the leading cause of mortality among all diseases in Japan since 1980. Comprehensive approaches, including basic, general, and interdisciplinary research should be carried out to decrease cancer mortality and increase patients' quality of life. In the aspect of mortality reduction by breast cancer screening, mammography alone may not be sufficient, because the incidence of breast cancer is highest at ages 40–49, and in women in this age group breast density affects the effectiveness of mammography screening. However, no evidence exists to support the effectiveness of imaging modalities other than mammography in breast cancer screening. To verify the quality and effectiveness of ultrasound in breast cancer screening, a randomized controlled trial (RCT) of the effectiveness of

ultrasound in breast cancer screening was launched in 2007. A total of 120 000 women aged 40 to 49 years will be randomized into two groups, mammography with ultrasound, and mammography alone. This trial, supported by the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan, is the first ever large-scale, population-based RCT for cancer screening conducted in Japan. Therefore, we designated this trial as the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START).

We hope that this issue of the *International Journal of Clinical Oncology* will be a useful resource for clinical oncologists and will foster the understanding and communication necessary to provide optimal patient care and to achieve rapid advances in managing breast cancer, keeping in mind that we have to consider the feelings of women who have breast cancer, especially in terms of their quality of life.

Reference

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. (2007) Progress and promise: highlights of the international expert consensus in the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18: 1133–1144

Current Status and Problems of Breast Cancer Screening

JMAJ 52(1): 45–49, 2009

Noriaki OHUCHI,^{*1,2} Akihiko SUZUKI,^{*1,3} Yuu SAKURAI,^{*1,4} Masaaki KAWAI,^{*1}
Yoko NARIKAWA,^{*1} Hiroto NARIMATSU,^{*5} Takanori ISHIDA^{*1,6}

Abstract

In cancer screening, it is essential to undertake effective screening with appropriate methodology. Effective screening should be supported by evidence of a reduced mortality rate. At present, mammography is the only method for breast cancer screening that has such evidence. However, mammography does not achieve sufficient screening accuracy in breasts with high mammary gland density. Dense breasts are common at ages below 50 and are more common in Japanese populations than in Western populations.

As ultrasonography achieves better accuracy in breast cancer detection even in dense breasts, attempts to use it in screening have started. However, the specifications for ultrasound equipment and the procedures for examination and image reading have not been standardized, and the effectiveness has not been verified.

The government therefore started the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START) (<http://www.j-start.org/>), which is a controlled study to evaluate the effectiveness of ultrasound breast cancer screening conducted as a project in the Third-term Comprehensive Strategy for Cancer Control under the Basic Act for Anti-cancer Measures. This study makes a randomized comparison between 2 groups of women aged 40–49, 50,000 persons in each arm, who are screened using either combined screening with mammography and ultrasonography (intervention group) or mammography alone (control group), and evaluates the sensitivity and specificity as the primary endpoint and the accumulated incidence rate of advanced breast cancer as the secondary endpoint. J-START has been registered on the University Hospital Medical Information Network, ID: UMIN000000757. Although the outcome of cancer screening is reduction of the mortality rate, the planned study period (April 2006 to March 2011) is too short to confirm the results in this aspect, and we are investigating how to make evaluation possible in the future.

This study is particularly important because breast cancer screening at ages 40–49 is challenging not only in Asia but also in Western countries.

Key words Breast cancer screening, Mammography, Ultrasonography, Randomized controlled trial, Effectiveness evaluation

Introduction

Japan's fight against cancer under the Third-term Comprehensive Strategy for Cancer Control aims at a dramatic reduction in cancer morbidity and mortality rates. To succeed, the Comprehensive Strategy requires the establishment of measures

to halt and reverse the steady increase in breast cancer. The Basic Plan for the Promotion of Anti-cancer Measures under the Cancer Control Act, implemented in April 2007, has set a target of achieving a 10% decrease in the cancer mortality rate within 10 years. The Cancer Control Act also provides for the promotion of studies that may contribute to the reduction of mortality rate.¹

*1 Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan (noriakio@mail.tains.tohoku.ac.jp).

*2 Professor, *3 Lecturer, *4 Assistant Professor, *5 Assistant Manager, Strategic Outcome Research Program for Cancer Control, Ministry of Health, Labour and Welfare Commission, Japan Cancer Society, Tokyo, Japan, *6 Associate Professor.

This article is a revised English version of a paper originally published in the Journal of the Japan Medical Association (Vol.137, No.4, 2008, pages 663–666).

Table 1 Recommendations concerning breast cancer screening

Breast Cancer Screening	
(1) Screening Method	• Mammography should be the standard method. Inspection and palpation may be used in parallel for the time being, considering the age-related variation in mammary gland density and the development of the system to support mammography screening.
(2) Target Age	• Screening should cover individuals aged 40 years or more. • Further survey and study should be continued regarding inspection and palpation screening and ultrasound screening at ages 30–39.
(3) Screening Intervals	• Screening intervals should be once in every 2 years.

(On the Revision of Breast Cancer Screening and Cervical Cancer Screening Based on the Elderly Health Program. The Interim Report of the Cancer Screening Study Group, MHLW, March 2004.)

Effective Screening with Appropriate Methodology

As mentioned in the WHO guidelines, “population-based cancer screening” conducted as a public health program should be undertaken only when there is evidence of the effectiveness in reducing the mortality rate.^{2,3} In the case of breast cancer screening, mammography is the only method supported by evidence, which is based on randomized controlled trials (RCTs) conducted in Western countries.^{4–9} However, the effectiveness of mammography is limited to individuals aged 50 or more, and opinions vary regarding its value for individuals at ages up to 49.^{9–12}

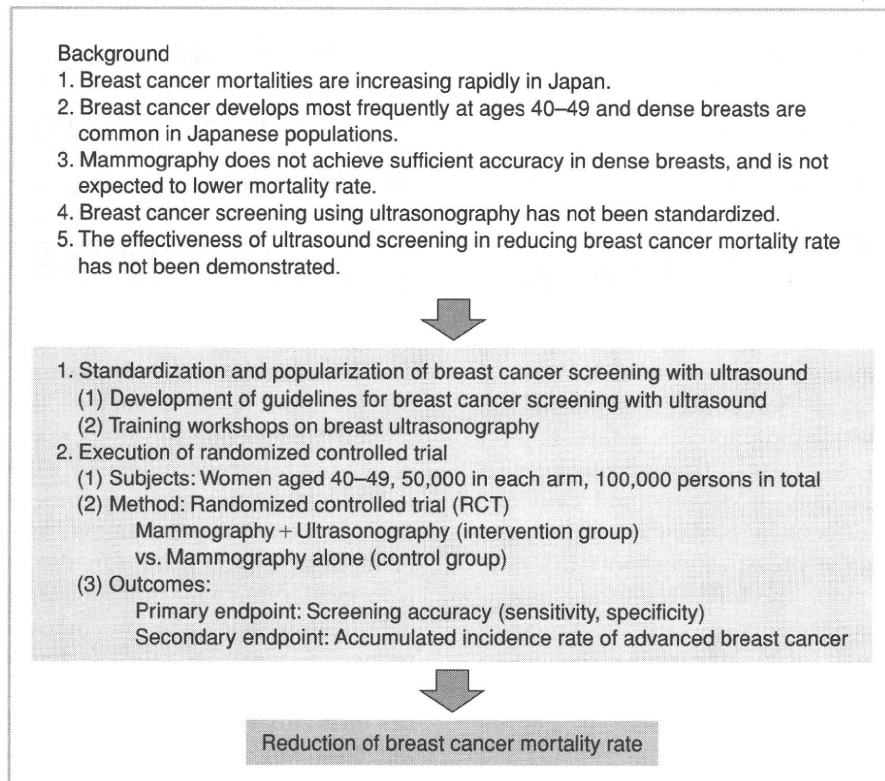
To reduce cancer mortality rate, it is essential to undertake effective screening with appropriate methodology. The appropriate methodology means the complete implementation of quality control (cancer screening program evaluation). The Study Group on Cancer Screening Program Evaluation in the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has discussed the evaluation indices from the aspect of technology and mechanisms, those regarding the program implementation process, and the outcome index. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0301-4.html>, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0301-4a.pdf>) (in Japanese)

For evidence of the effectiveness of mammography in reducing the mortality rate, we need to depend on the results of RCTs conducted in Western countries. However, mammography is less effective at ages 40–49 than at ages over 50,¹⁰ and the results of RCTs in Western countries may

not be directly applicable to Japanese populations. While mammography is suitable to detect tumors in relatively fatty or atrophied mammary glands, it is the low sensitivity to breast cancer in dense breasts at ages 40–49,¹³ when the rate among Japanese women peaks.¹⁴ Dense breasts are common at ages below 50, and are more common in Japanese populations than in Western populations.¹⁵ The incidence rate of breast cancer peaks at ages 40–49 in Japan, in contrast to 70–79 in Western countries, and hence screening using mammography alone is not expected to be sufficiently effective.^{16,17} There is an urgent need to develop a screening method other than mammography and evaluate its effectiveness in women ages 40–49.

Mammography Is the Only Evidence-based Method for Breast Cancer Screening

Mammography is the standard method for breast cancer screening at the present. Based on the interim report (Table 1) of the MHLW Study Group on Cancer Screening, the government revised part of the Guidelines for Health Education Focusing on Cancer Prevention and the Implementation of Cancer Screening (Notification No. 0427001 of the Division of the Health for the Elderly, Health and Welfare Bureau for the Elderly, April 2004). In essence, this revision provides that (1) mammography screening should be the standard practice, (2) screening should cover persons aged 40 or more, (3) screening intervals should be 2 years, and (4) further research and study on ultrasound screening should be promoted.



[Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Ultrasonography in Breast Cancer Screening (J-START), a study project in the MHLW scientific research grant program and the Third-term Comprehensive Strategy for Cancer Control]

Fig. 1 Promotion of large-scale clinical trial (randomized controlled trial; RCT) for the founding of evidence-based medicine (EBM)

The government is promoting evidence-based cancer control measures. In this approach, “population-based” cancer screening conducted by municipalities must satisfy the important requirements that (1) the screening method is effective (there is evidence of effectiveness in reducing the mortality rate) and (2) quality control (cancer screening program evaluation) is practiced appropriately.¹⁹ Effective cancer screening is defined primarily based on whether there is the evidence of effectiveness in reducing the cancer mortality rate, considering not only the data in Japan but also the evaluation and practice in other countries.

Is Ultrasound for Breast Cancer Screening Effective?

The screening accuracy of mammography is poor

for breasts with high mammary gland density. Dense breasts are common at ages below 50 and are more common in Japanese populations than in Western populations. On the other hand, ultrasonography achieves better accuracy in breast cancer detection in dense breasts. Attempts to use it in breast cancer screening have started, and the combined use of mammography and ultrasonography at ages 40–49 has been reported to improve the breast cancer detection rate.^{20–21} However, the specifications for equipment and the procedures for examination and image reading have not been standardized, and the accuracy of ultrasound screening and its effectiveness in reducing the mortality rate have not been proven. The government therefore started the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START) as a strategic outcome study (a project in the Third-term Comprehensive Strategy for

Cancer Control). This study evaluates the accuracy and effectiveness of breast cancer screening targeted at women aged 40–49, comparing the combined screening with mammography and ultrasonography (intervention group) and mammography alone (control group). With the target number of study subjects being 100,000 persons in total, 50,000 persons in each arm, it is an unprecedentedly large-scale clinical trial in Japan (Fig. 1) (<http://www.j-start.org/>) (in Japanese).

Regarding ultrasound for breast cancer screening, the interim report of the MHLW Study Group on Cancer Screening recognized the usefulness of ultrasonography as a test method for the clinical diagnosis of breast cancer, but it pointed out the lack of documented evidence supporting the effectiveness of ultrasound screening in reducing the breast cancer mortality rate, and therefore made the following 2 recommendations: (1) It is necessary to verify the effectiveness of ultrasound for breast cancer screening, to standardize equipment and image capturing/reading procedures, and to establish diagnostic criteria as the basis for screening; and (2) the possibility of ultrasonography should be pursued for use in the screening of women with dense breasts, where mammography is not effective in visualizing lesions.¹⁸

In this context, implementation of the Randomized Controlled Trial on Breast Cancer Screening with ultrasound was proposed in the 2005 report of the Study Concerning the Planning of the Strategic Outcome (Principal Researcher: Kiyoshi Kurokawa).²³ This report pronounced the stance of strongly promoting strategic outcome study for cancer control in Japan, stating that “Japan should not remain in a state where randomized controlled trials are impossible.”

The Need for Study to Demonstrate Evidence

The Basic Plan for Promotion of Anti-cancer Measures defined by the national government spelled out the goal of improving the effectiveness of cancer screening based on the latest scientific achievements for the purpose of promoting cancer research and expanding the availability of high-quality cancer therapies across the country. The only method for breast cancer screening supported by evidence at present is mammography, and this method is expected to have sufficient

effectiveness only in women aged 50 and older.¹³ Furthermore, it was 30 years ago when the RCTs demonstrating the effectiveness of mammography screening in reducing mortality rate were conducted, the era of 1970s. Breast cancer screening with ultrasound is a method that was first attempted in Japan. The evidence of its effectiveness should be developed in Japan and shared with the rest of the world.

Why is a controlled trial needed in the process of confirming the effectiveness of cancer screening? There are merits and demerits to cancer screening. Potential demerits include the unnecessary mental anxiety due to the increased percentage of persons referred for detailed examinations, the risk of malpractice resulting from excessive diagnosis and excessive treatment, and the increase in medical expenditure. On the other hand, if we consider that a merit is measured by a screening outcome index, the only merit is the effect to reduce the mortality rate. We may even consider that everything other than the effect to reduce the mortality rate is a demerit of cancer screening. Non-controlled trials are affected by many confounding factors and it is impossible to interpret accurately the test results from such trials. Conducting an RCT is the most appropriate way to make scientific analysis and verification of the effectiveness of ultrasound for breast cancer screening.

However, Japan lacks experience in conducting large-scale RCTs in this field, and there will be many challenges in the process of executing the study. To be able to provide appropriate medical care based on scientific knowledge, as required by the Basic Act for Anti-cancer Measures, we first need to verify the scientific foundation of screening methods.

In J-START, the primary endpoint is the inter-group comparison of the sensitivity/specificity and detection rate, and the secondary endpoint is the inter-group comparison of the accumulated incidence rate of advanced breast cancer during the follow-up period. The most important index in the evaluation of the effectiveness of cancer screening is the mortality rate from the cancer in question in the target population. However, in view of the natural history of breast cancer, the 4-year period scheduled in the strategic study is too short to observe a significant inter-group difference. It is necessary to have a system in which the long-term follow-up of the survival status of

individuals in both arms may be continued after the completion of the strategic study.

Future Directions of Breast Cancer Screening

The research and development of effective methods for breast cancer screening make important contribution to society, leading to the reduction of the cancer mortality rate in future generations. Breast cancer is rapidly increasing also in Asian

countries, and the characteristics of this disease in these countries are similar to those in Japanese populations. Therefore, the effort of Japan to establish evidence of ultrasound screening is important in the context of international contribution focusing on Asia. Western countries are also looking for better ways to conduct breast cancer screening at ages 40–49, and this also emphasizes the importance of J-START, which is a large-scale RCT to evaluate the effectiveness of ultrasound for breast cancer screening.

References

1. The Cancer Control Act (Law No. 98 of 2006). (in Japanese)
2. WHO. National Cancer Control Programmes: Policies and managerial guidelines. 2nd ed; 2002 (<http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>).
3. The Report of the FY 2000 MHLW Elderly Health Project for Health Promotion and Other Purposes "Evaluation of New Cancer Screening Method" (Principal Researcher: Hisamichi S). Japan Public Health Association; 2001 March. (in Japanese)
4. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Ten-to fourteen year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1982; 69:349–355.
5. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet.* 1985;1:829–832.
6. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ.* 1988;297:943–948.
7. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet.* 1993;341:973–978.
8. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet.* 1990;335:241–246.
9. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years of follow-up from Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999;353:1903–1908.
10. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH 3rd, et al. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer.* 1995;75: 1619–1626.
11. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, et al. Benefit of screening mammography in women aged 40–49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:87–92.
12. Moss SM, Cuckle H, Johns L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368: 2053–2060.
13. Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, et al. Age specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci.* 2008;99:2264–2267.
14. Ohuchi N, Uchiyama N, Tohno E, et al. The Report of the FY 2006 MHLW Cancer Research Grant "Study Concerning Improvement of Accuracy and Efficiency of Breast Cancer Screening." National Cancer Center; 2007 March: 102–106. (in Japanese)
15. Hasegawa S, Ohnuki K, Nagakubo J, et al. Evaluation of breast cancer visualization ability of mammography by age group and by breast constitution (mammary gland/fat ratio). *Journal of Japan Association of Breast Cancer Screening.* 2003;12: 101–107. (in Japanese)
16. Ohshima A, Kuroishi T, Tajima K. Cancer Statistics White Paper—Morbidity, Mortality, and Prognosis 2004. Tokyo: Shinoharashinsha Inc.; 2004:97–160. (in Japanese)
17. Tajima K, Hirose K. Epidemiology of breast cancer in Japan. *The Japanese Journal of Clinical Medicine.* 2007;65(suppl. 6):15–21. (in Japanese)
18. On the revision of breast cancer screening and uterus cancer screening based on the elderly health program. The Interim Report of the Cancer Screening Study Group; 2004 March. (in Japanese)
19. On the method for cancer screening program evaluation in municipal programs. The Interim Report of the Cancer Screening Study Group; 2007 June. (in Japanese)
20. Takebe K, Nakamura K, Misao T. Usefulness of breast cancer screening using whole breast scanning in young women aged 40–49 and younger. *Journal of Japan Association of Breast Cancer Screening.* 2000;9:155–160. (in Japanese)
21. Tsuchiya J, Asano M, Tachibana S, et al. On the usefulness of ultrasonography in breast cancer screening at ages 49 or less. *Journal of Japan Association of Breast Cancer Screening.* 2001;10:185–193. (in Japanese)
22. Yamasaki M, Nasu S, Koga S, et al. Breast cancer detection rate using mammography and ultrasonography among the cases found by screening at ages 40–49. *Journal of Japan Association of Breast Cancer Screening.* 2002;11:265–269. (in Japanese)
23. The Study Report of the FY 2005 MHLW Scientific Research Grant Special Research Project "The Study Concerning the Planning of the Strategic Outcome" (Principal Researcher: Kurokawa K); 2006 March. (in Japanese)