

- ・班会議のコメントの実現可能性と実施体制の検討
- ・来年度のアンケート調査に関する検討
- ・来年度参加団体のフォローについて
- ・足立区医師会の状況について

平成25年3月1日 日本臨床研究支援ユニット

【平成24年度 第22回 定期ミーティング】

- ・25年度の参加団体協力意思確認状況の報告  
東北大学でとりまとめたものを情報共有
- ・25年度情報収集に関する詳細確認  
参加団体が協力できない場合、また参加者様が別の検診施設で  
乳がん検診を受診している場合の対応について再度検討
- ・25年度実施予定タイムスケジュール
- ・乳がん診断症例の詳細把握状況について  
河合先生からの引き継ぎについて詳細を確認
- ・平成24年度内の未把握データの状況確認  
把握徹底が遅れている場合の対応を検討
- ・平成24年度までの検査費用
- ・2回目アンケートの項目ごと入力状況

～ 月例ミーティング ～

平成24年4月10日 東北大学

【平成24年度 第1回 J-START 月例ミーティング】

- ・平成23年度までの2回目把握の報告
- ・平成24年度の研究実施計画について
- ・データクリーニングに関する定義リストの確認
- ・追跡調査計画に関する具体的な打ち合わせ
- ・統計解析 DM 合同委員会の日程
- ・年間スケジュールについて

平成24年5月8日 東北大学

【平成24年度 第2回 J-START 月例ミーティング】

- ・交付申請書について
- ・年間スケジュール
- ・追跡調査の進捗について
- ・データ定義と統計解析計画スモールグループ会議

平成24年6月12日 東北大学

【平成24年度 第3回 J-START 月例ミーティング】

- 平成25年度以降の J-START 実施体制について
- プロトコール修正による倫理審査提出予定
- 住民票確認の進捗
- 統計解析データモニタリング委員会のアジェンダについて
- 全国連絡会議の日程と場所について

平成24年7月10日 東北大学

【平成24年度 第4回 J-START 月例ミーティング】

- 7月12日運営委員会配布資料について
- 全国連絡会議の進捗（講演依頼等）

平成24年8月14日 東北大学

【平成24年度 第5回 J-START 月例ミーティング】

- 8月15日統計解析データモニタリング委員会（Skype 会議）のアジェンダについて
- 全国連絡会議の進捗

平成24年9月11日 東北大学

【平成24年度 第6回 J-START 月例ミーティング】

- Skype での統計解析計画書の確認
- 平成24年度後半のテーマの確認
- 平成25年度からのアンケートでの予後調査の準備について
- 参加団体個別対応しているもの
- 平成25年度の研究費について

平成24年10月1日 東北大学

【平成24年度 第7回 J-START 月例ミーティング】

- 平成25年度以降の計画について
- 統計解析データモニタリング委員会での結果
- 平成25年度以降の計画について

平成24年11月19日 東北大学

【平成24年度 第8回 J-START 月例ミーティング】

- 住民票調査の進捗とがん治療情報の把握状況の確認報告
- 来年度の計画と体制の確認
- 浜松医大の初回入力の問題についての報告
- JCRSU の業務委託内容での学会発表の検討
- がんナビの掲載内容の検討

平成24年12月12日 東北大学

【平成24年度 第9回 J-START 月例ミーティング】

- 25年度以降の研究計画
- 25年度へ向けての説明会および内部コンセンサス会議予定
- モニタリングレポートと統計解析データモニタリング委員会

平成25年1月9日 東北大学

【平成24年度 第10回 J-START 月例ミーティング】

- 25年度以降の研究計画
- モニタリングレポートと統計解析データモニタリング委員会

平成25年2月13日 東北大学

【平成24年度 第11回 J-START 月例ミーティング】

- 説明会および班会議の報告
- 25年度の研究実施体制について

平成25年3月6日 東北大学

【平成24年度 第12回 J-START 月例ミーティング】

- 今後の研究計画と参加団体の研究協力に関して
  - ◇ 研究実施施設の協力意志確認について
  - ◇ 各種マテリアルおよび審査書類等のスケジュールについて
- 24年度までの研究データ収集状況について
  - ◇ 一部大幅に遅れているところがあるので連絡励行
  - ◇ 住民票照合により新住所がわかった方へのアンケート送付について
  - ◇ がんの診断情報の把握について

※ 2回目アンケートで発覚した場合で同意書に不備がある場合の対応について

## ～ 2012年台日韓乳房超音波篩検共識論壇 ～

平成24年5月3日－6日 台大国際會議

【J-START 研究報告】

- J-START 研究について

Session : Update screening results of breast US.

Present status of J-START

河合 賢朗

～ 第20回日本乳癌学会学術総会 ～

平成24年 6月27日－29日 熊本市国際交流会館 他

【J-START 研究口演発表】

・内分泌受容体別 Reproductive Factor と乳がん罹患リスクの症例対照研究 河合 賢朗

～ 第20回日本がん検診・診断学会 ～

平成24年 7月14日－15日 東京医科大学病院

【J-START 研究進捗状況報告】

シンポジウム：各種がん検診の死亡率減少効果 河合 賢朗

～ 第71回日本癌学会学術総会 ～

平成24年 9月19日－21日 札幌市教育文化会館 他

【がん研究とライフサイエンスの更なるリエゾン】

・身長，体重，BMI と内分泌受容体別乳がん罹患リスクの症例対照研究 河合 賢朗

～ 第22回日本乳癌検診学会学術総会 ～

平成24年11月 9日－10日 沖縄コンベンションセンター

【J-START 研究口演発表 他】

①シンポジウム：「日本のすみずみまで乳がん検診を」

座長 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 大内 憲明

②ワークショップ1

「J-START から見える乳房超音波検診の未来像」

座長 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 石田 孝宣

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 辻 一郎

特別発言 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 大内 憲明

W1-1. J-START の現状と今後の課題

東北大学 大学院 医学系研究科 腫瘍外科学

鈴木 昭彦，石田 孝宣，河合 賢朗，成川 洋子，大内 憲明

W1-2. 当施設における J-START 研究事業の取り組みについて

財団法人 沖縄県総合保健協会

来間 光博，宮里 和美，小田部守生，金城 忠雄

W1-3. J-START に参加して得たこと

社会保険久留米第一病院 乳腺外科  
久留米医師会

田中 眞紀  
北里 誠也

W1-4. J-START から得られた成果と課題：病院併設型検診施設の立場から

福井県済生会病院 外科，福井県済生会病院 女性診療センター，福井県済生会  
病院健診センター，福井県済生会病院 放射線技術部  
笠原 善郎，堀田幸次郎，木村 雅代，河野久美子，舟見志津子，岡田 香織

～ 平成24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25年2月18日－19日 国際研究交流会館

【研究成果報告会】

- ・「がん死亡率減少に資するがん検診精度管理に関する研究」（分野4）

（演者）国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

斎藤 博

- ・「がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究」（分野7）

（演者）大阪大学大学院医学系研究科

祖父江友孝

- ・「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」（指定型）

（演者）東北大学病院

大内 憲明

## V. 補遺文書

### (1) 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ーリング、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十分区別可能である
- 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 $\alpha$ 7	—		○	○	—	—
プロサウンド $\alpha$ 6	—	—	—	—	○	○

文責：中島 一毅, 2011年2月18日

がん対策のための戦略研究(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 (J-START)

## 進捗状況

2012年8月31日  
J-START 全国連絡会議

### 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%)

## J-START 研究デザイン

第一回検診 ランダム割付

第二回検診  
中間期がんの確認

長期予後調査

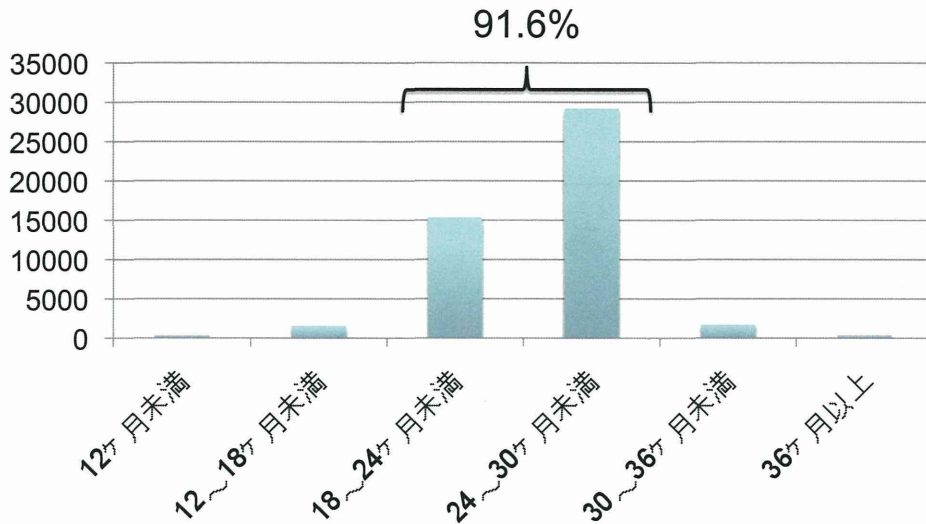
## 繰り返し受診者入力状況

2012年6月18日

初回 登録年度	2回目検診 対象者数	検診受診 入力済数 (%)	葉書、アンケート 連絡可 (%)	全欠損 (%)
平成19年	8252	6549 (79.4%)	1522 (18.4%)	185 (2.2%)
平成20年	29313	21873 (74.6%)	5742 (19.6%)	1698 (5.8%)
平成21年	28660	20104 (70.2%)	5257 (18.3%)	3299 (11.5%)
平成22年	9266	218 (2.4%)	3311 (35.7%)	5737 (61.9%)

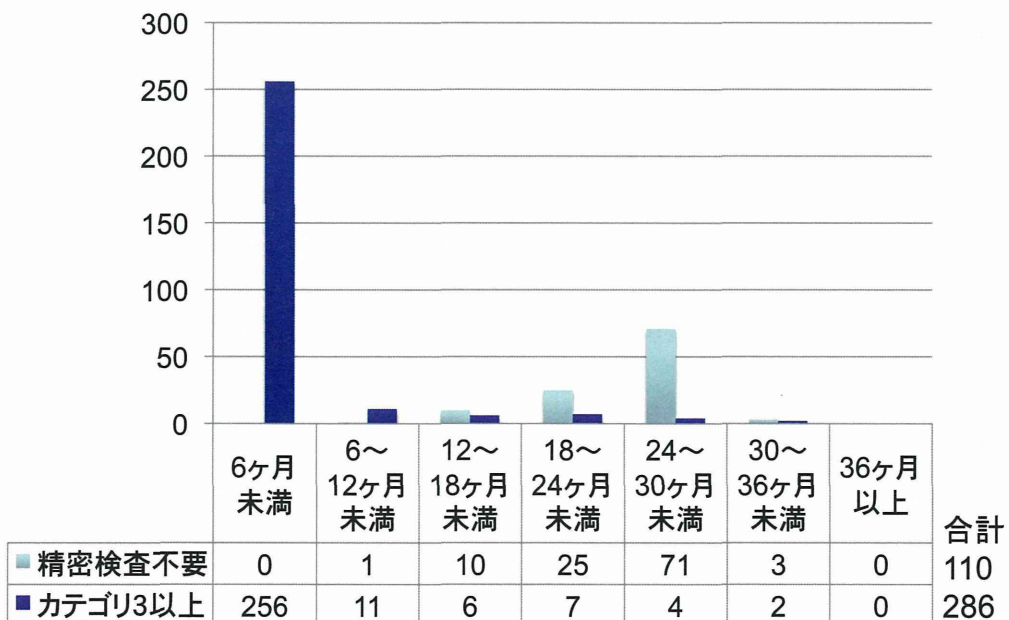
参考:通常の乳がん検診(2年間隔)繰り返し受診率  
平成14年度→平成16年度:58.0%、  
平成15年度→平成17年度:48.0%、  
平成16年度→平成18年度:45.0% 平均:50.3%(宮城県対がん協会)

## 初回検診と2回目受診の間隔



## 初回検診時の指示とがん発見までの期間

(2012年6月1日時点でのEDCデータ登録症例)



## 乳がん罹患数把握状況

		EDCデータ入力の有無	
		あり	なし
葉書またはアンケートによる申告	あり	106	112
	なし	290	$\alpha$

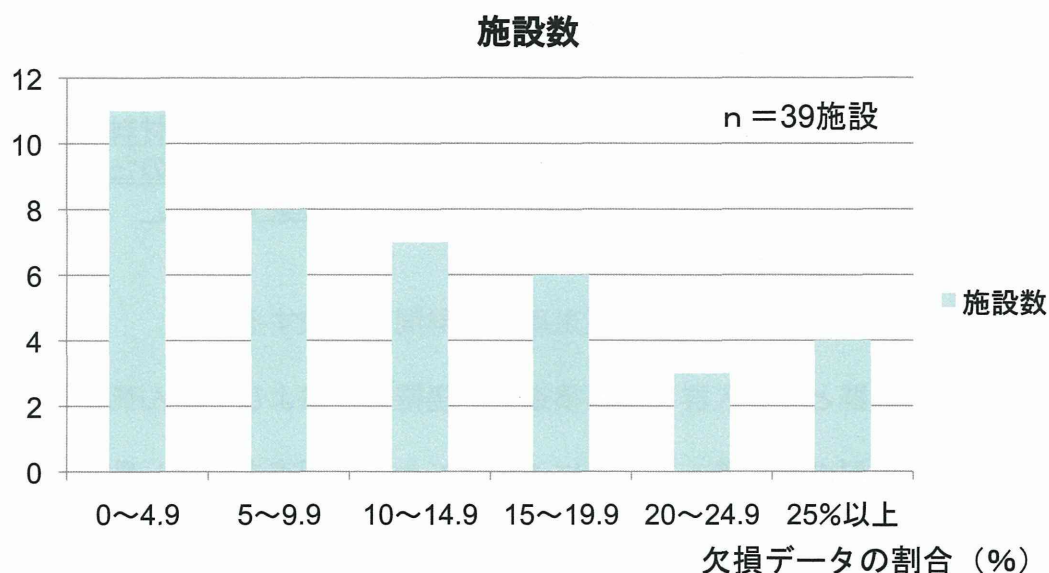
調査対象集団内の乳がん罹患数の推定  
 $\Rightarrow 508 + \alpha$  (0.667% +  $\alpha$ )

## 未把握率

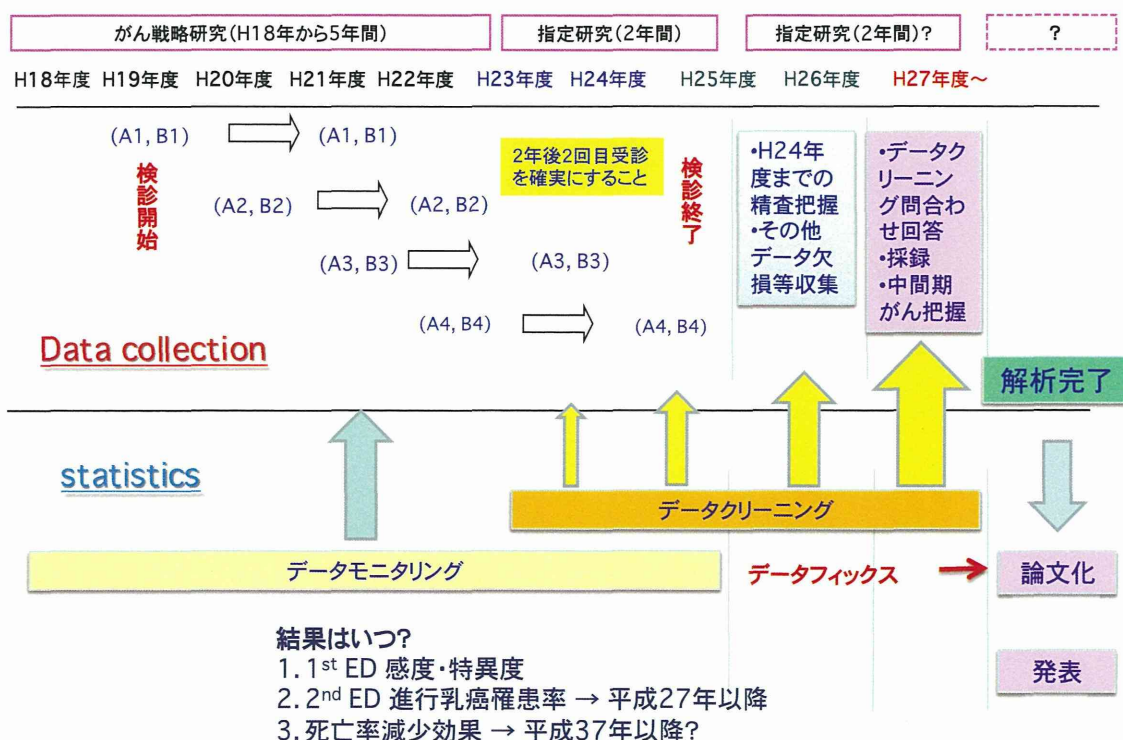
2回目検診対象者の データ入力状況	登録-二回目年度						全体	
	H19-H21		H20-H22		H21-H23		n	%
	n	%	n	%	n	%		
検診受診者	6551	79.4%	21904	74.7%	20238	70.6%	48693	73.5%
アンケート	1534	18.6%	5463	18.6%	4605	16.1%	11602	17.5%
葉書のみ	44	0.5%	378	1.3%	771	2.7%	1193	1.8%
<b>全欠損</b>	<b>125</b>	<b>1.5%</b>	<b>1564</b>	<b>5.3%</b>	<b>3046</b>	<b>10.6%</b>	<b>4735</b>	<b>7.2%</b>
	8254		29309		28660		66223	



## H21年度登録者における 2日目検診データ入力状況



## J-START 統計解析 工程表



★J-STARTの目的  
超音波による乳がん検診の精度と有効性を検証すること

★プライマリ・エンドポイント：

「感度・特異度及び発見率を2群間で比較する」

平成24年度でA1—A4までの2回目受診が完了するため、平成26年度までに1回目J-STARTの感度・特異度、発見率は算出することができる。

〔問題点〕

感度・特異度、発見率だけでは乳がん検診への導入への検討材料にはならない。検診としてのエビデンスは死亡率減少効果である。そのためには、下記セカンダリ・エンドポイントと死亡率の把握が必要である。

★セカンダリ・エンドポイント：

「追跡期間中の累積進行乳がん罹患率を2群間で比較する」

- ・ 目的／介入群と非介入群での累積進行乳癌罹患率および乳がん死亡率を比較する
- ・ 方法／①両群の参加者へ、2年に1度アンケート調査を実施し乳がん罹患を聞き取る（治療情報はご本人の同意を得たうえで医療機関から収集）  
②両群の乳がん死亡を人口動態調査と地域がん登録により把握する
- ・ 期間／平成25年4月から平成32年3月（予定）

## Effect of screening mammography on cumulative survival of Japanese women aged 40–69 years with breast cancer

Masaaki Kawai · Akihiko Suzuki · Yoshikazu Nishino ·  
Koji Ohnuki · Takanori Ishida · Masakazu Amari ·  
Daisuke Shibuya · Noriaki Ohuchi

Received: 9 October 2012 / Accepted: 29 November 2012  
© The Japanese Breast Cancer Society 2012

### Abstract

**Background** The effectiveness of screening mammography (MMG) has mainly been demonstrated by studies in western countries. This study was conducted to evaluate cumulative survival and the risk of breast cancer death among Japanese women aged 40–69 years with screening-detected and interval breast cancer divided into three groups: MMG with clinical breast examination (CBE), CBE alone, and self-detection.

**Methods** By matching a list of 126,537 women (358,242 person-screenings) who participated in the Miyagi Cancer Society Screening program between 1 April 1995 and 31 December 2002 with the Miyagi Prefectural Cancer Registry, 429 MMG with CBE, 522 CBE, and 3,047 self-detected cases were included in this study. Follow-up was performed until the date of death or 31 December 2007. Survival was estimated by the Kaplan–Meier method. The Cox proportional hazards model was used to estimate

hazard ratios (HR) and 95 % confidence intervals (CI) for breast cancer death.

**Results** Five-year survival for women in the MMG with CBE, CBE, and self-detection groups was 96.8, 92.7, and 86.6 %, respectively. The HR (95 % CI) for breast cancer death was 2.38 (0.72–7.94) among CBE-screened and 4.44 (1.42–13.89) among self-detected cases for women aged 40–49 years, but was 3.00 (1.63–5.50) among CBE-screened and 4.51 (2.69–7.56) among self-detected cases for women aged 50–69 years relative to cases screened by use of MMG with CBE.

**Conclusions** In terms of the survival and risk of breast cancer death, MMG with CBE may be more effective than MMG alone or self-detection for Japanese women aged 40–69 years.

**Keywords** Breast cancer · Mammography · Screening · Survival

M. Kawai · A. Suzuki · T. Ishida · M. Amari · N. Ohuchi (✉)  
Department of Surgical Oncology, Tohoku University  
Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi,  
Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan  
e-mail: noriaki-ohuchi@med.tohoku.ac.jp

Y. Nishino  
Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research  
Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode,  
Natori, Miyagi 981-1293, Japan

K. Ohnuki  
Division of Breast Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital,  
1-4-1 Ueda, Morioka, Iwate 020-0066, Japan

D. Shibuya  
Miyagi Cancer Society, 5-7-30 Kamisugi, Aoba-ku,  
Sendai, Miyagi 980-0011, Japan

### Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers worldwide. Among Japanese women, the age-standardized incidence of breast cancer has now risen to first place among all cancers, and it is increasing rapidly [1]. Furthermore, the age-specific incidence of breast cancer among Japanese women aged 45–49 years and mortality due to breast cancer among Japanese women aged 35–64 years are the highest for any type of cancer [1]. Therefore, screening mammography (MMG) is regarded as an important public health priority.

Randomized controlled trials (RCTs) conducted in western countries have clarified the effectiveness of MMG screening for women aged 40–69 years, and especially for



those aged 50–69 years [2]. Breast cancer screening by clinical breast examination (CBE) was introduced for Japan for women aged 30 years and over in 1987 in the absence of any evidence of its effectiveness [3]. Studies in Japan to evaluate the efficacy of screening using MMG with CBE compared with CBE alone revealed the former was superior to the latter in terms of sensitivity, specificity, and success of detection in women aged over 50 years [4, 5]. Based on the results of those studies, screening using MMG with CBE was endorsed in 2000 for women aged over 50 years, and in 2004 for those aged over 40 years. However, this initiative was based mainly on data obtained from RCTs of MMG screening in western countries [2]. The efficacy of screening using MMG with CBE for Japanese women was further examined by cost-effectiveness analysis based on actual screening data for those aged 40–49 years [6] and by a validation study of accurate false-negativity data for MMG with CBE screening [7]. Furthermore, our previous study revealed that the survival of women with MMG-detected breast cancer was superior to that of women with CBE-detected or self-detected breast cancer, especially for those aged 50–69 years, although the effectiveness of the screening program for women aged 40–49 years was not assessed at that time [8]. In relation to the effectiveness of the screening program, our previous study [8] may have included inherent bias, because it did not consider the presence of interval breast cancer [9], which may grow rapidly and have a poor outcome [10]. Therefore, to properly assess the effectiveness of MMG screening there is still a need to evaluate the survival and risks of breast cancer death among Japanese women aged 40 years and over with screening-detected and interval cancer [9].

For this purpose, this retrospective cohort study was conducted to clarify the efficacy of screening using MMG with CBE by investigating cumulative survival and the risk of breast cancer death among Japanese women aged 40–69 years with screen-detected and interval cancer by dividing them into groups according to the screening methods used (MMG with CBE, CBE alone, or self-detection) and stratifying the subjects according to age. Improvements in the survival of women with breast cancer and the risk of breast cancer death for MMG with CBE screening in comparison to CBE screening alone and self-detection were evaluated with reference to the Miyagi Prefectural Cancer Registry [11].

## Materials and methods

The Miyagi Cancer Society has performed breast cancer screening for women in Miyagi prefecture since 1989 [4, 5]. In brief, women aged 50 years and over living in

Miyagi prefecture underwent annual single-view MMG with CBE in 32 registered communities; initially CBE only was provided in another 27 communities for breast cancer screening (Miyagi trial). Women aged 40 years and over underwent annual single-view MMG with CBE or CBE for breast cancer screening in 1995 and biennial single-view MMG with CBE or CBE for breast cancer screening between 1996 and 2004 [6]. The process of transition from CBE to MMG with CBE depended on the decision of each community and was gradual. Screening MMG was performed with CBE, and the mammograms were reviewed for each subject by two physicians at the Cancer Detection Center of the Miyagi Cancer Society. CBE is defined as inspection and palpation of breasts and regional lymph nodes by the attending physician at the screening. Women with any abnormal findings detected by MMG with CBE, or by CBE alone, were referred to community hospitals or followed up at the Cancer Detection Center of the Miyagi Cancer Society [4, 5]. All results of diagnostic examinations were reported by the hospitals that had performed the diagnostic MMG and/or ultrasonography (biopsy and/or surgical operation if necessary). Screening-detected cancer was defined as a case diagnosed pathologically within 6 months after a positive screening test (detected case) [7]. Interval cancers were defined as cases that were diagnosed as non-malignant at the primary screening but then clinically diagnosed as breast cancer during the interval until the next screening was conducted [7].

The end-point of this analysis was the cumulative survival of women with screening-detected and interval breast cancer (for women who underwent MMG with CBE, or CBE alone) and the survival of women with self-detected breast cancer, defined as topography code C50.0–C50.9 of the International Classification of Disease for Oncology, second edition (ICD-O-2) [12]. In the Miyagi Prefectural Cancer Registry, the relevant patients were abstracted from the medical records of the hospitals by a physician or trained medical records reviewer, except for patients reported directly to the registry by an institution. The clinical staging system was that of the Research Group for Population-Based Cancer Registration in Japan, among the methods used for detection. Lesions were classified into five stages (in situ, localized, lymph node metastasis, regional invasion, or distant metastasis) on the basis of information about tumor extension and metastasis to lymph nodes and distant sites [13]. This clinical staging system was available for breast cancer from 1 April 1995. Between that date and 31 December 2004, 6,134 cases of primary breast cancer were registered. The percentage of cases registered by death certificates only (DCO) for breast cancer was 2.82% (178/6,134 primary breast cancers). DCO cases were excluded from the analysis.

Matching of records from the screening program database with the Miyagi Prefectural Cancer Registry was conducted with the aid of registry officials, using name, address, and date of birth to identify individuals. By matching the cancer registry with the Miyagi Cancer Society Screening program for a total of 126,537 subjects (358,242 person-screenings) from 1 April 1995 to 31 December 2002, 662 screening-detected cases and 289 interval breast cancer cases in patients aged 40–69 years were found and included in this analysis. Among the remaining 5,005 cases, 450 were excluded because they were entered in the Miyagi Prefectural Cancer Registry as having been detected by other screening programs, and a further 1,508 cases were excluded because age at diagnosis was under 40 or over 70 years. The remaining 3,047 cases, registered as having been detected by other methods, or those for which the details were unknown, for women aged 40–69 years, were regarded as having been self-detected. Thus, a final total of 3,998 cases were included in this analysis.

The numbers of women in the 40–49, 50–59, and 60–69-year age groups were 1,545, 1,270, and 1,183, respectively. The screening methods (MMG with CBE, and CBE alone) used for each cancer patient were confirmed from the breast cancer database of the Miyagi Cancer Society Screening program. Self-detection is defined as a patient finding a lesion by herself, the lesion being later diagnosed as breast cancer. Finally, we separated the subjects into three groups (429 screened by MMG with CBE, 522 screened by CBE alone, and 3,047 with self-detected lesions).

Follow-up was conducted for each of the subjects from the date of diagnosis of breast cancer until the date of death or the end of follow-up (31 December 2007), whichever occurred first. Patients who died from causes other than breast cancer were treated as censored cases. Patients for whom no information on death was available were regarded as alive at the end of the follow-up period. On the basis of these data, the association between type of screening method used and patient outcome was analyzed. Kaplan–Meier survival analysis was performed for each screening

group. Differences between survival in the two groups were assessed statistically by use of the log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used to estimate the hazard ratios (HR) and 95 % confidence intervals (CI) for relative mortality risk in comparison with the MMG with CBE screened group [14]. All statistical analysis was performed by use of SAS version 9.3 (SAS, Cary, NC, USA). All reported *p* values were two-sided, and differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

The study protocol was approved by the institutional review board of Tohoku University Graduate School of Medicine, the Miyagi Cancer Society, and the committee of the Miyagi Prefectural Cancer Registry. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## Results

Four-hundred and twenty-nine cancers (10.7 %) were detected by MMG with CBE, 522 (13.1 %) by CBE alone, and 3,047 (76.2 %) were self-detected. Among the cancers, 1,545 (38.6 %), 1,270 (31.8 %), and 1,183 (29.6 %) occurred in women aged 40–49, 50–59, and 60–69 years, respectively. The proportion of interval cancer was higher in women screened by CBE alone (40.0 %; 209/522) than in those screened by use of MMG with CBE (18.6 %; 80/429) (Table 1).

Among cancers detected by MMG with CBE, 85 (19.8 %) were in situ, 248 (57.8 %) were localized, 68 (15.9 %) were lymph node metastases, 6 (1.4 %) were regional invasion, 2 (0.5 %) were distant metastases, and the stages of 20 patients (4.7 %) were unknown. Among cancers detected by CBE alone, 64 (12.3 %) were in situ, 273 (52.3 %) were localized, 68 (24.3 %) were lymph node metastases, 9 (1.7 %) were regional invasion, 12 (2.3 %) were distant metastases, and the stages of 37 patients (7.1 %) were unknown. Among 3,047 (76.2 %) self-detected cancers, 157 (5.2 %) were in situ, 1,324 (43.5 %)

**Table 1** Age distribution of the study subjects according to modality

Modality	Age group (years), <i>N</i>			Total		Median age (years)	SD
	40–49	50–59	60–69	<i>N</i>	%		
MMG with CBE	78	174	177	429	10.7	58.4	7.7
MMG detected	55	139	155	349		59.1	7.6
MMG interval	23	35	22	80		54.4	7.5
CBE	273	126	78	522	13.1	49.4	8.2
CBE detected	165	78	70	313		49.2	8.1
CBE interval	108	48	53	209		49.7	8.4
Self-detection	1,194	970	883	3,047	76.2	52.8	8.4
Total	1,545	1,270	1,183	3,998	100.0	53.0	8.4

MMG mammography, CBE clinical breast examination

**Table 2** Cancer stages of the study subjects according to modality

Modality	Stage												Total	
	In situ		Localized		Lymph node metastasis		Regional invasion		Distant metastasis		Unknown		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
MMG with CBE	85	19.8	248	57.8	68	15.9	6	1.4	2	0.5	20	4.7	429	10.7
CBE	64	12.3	273	52.3	127	24.3	9	1.7	12	2.3	37	7.1	522	13.1
Self-detection	157	5.2	1,324	43.5	851	27.9	197	6.5	213	7.0	305	10.0	3,047	76.2
Total	306	7.7	1,845	46.1	1,046	26.2	212	5.3	227	5.7	362	9.1	3,998	100.0

MMG mammography, CBE clinical breast examination

**Table 3** Cause of death of the study subjects according to modality

Modality	Status								Total	
	Alive		Breast cancer death		Other cancer death		Other causes		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
MMG with CBE	393	91.6	18	4.2	12	2.8	6	1.4	429	10.7
CBE	449	86.0	57	10.9	13	2.5	3	0.6	522	13.1
Self-detection	2,366	77.7	568	18.6	55	1.8	58	1.9	3,047	76.2
Total	3,208	80.2	643	16.1	80	2.0	67	1.7	3,998	100.0

MMG mammography, CBE clinical breast examination

were localized, 851 (27.9 %) were lymph node metastases, 197 (6.5 %) were regional invasion, 213 (7.0 %) were distant metastases, and the stages of 305 patients (10.0 %) were unknown (Table 2).

Among the patients whose cancers had been detected by MMG with CBE, 393 (91.6 %) were alive, 18 (4.2 %) died from breast cancer, 12 (2.8 %) died from other cancers, and 6 (1.4 %) died from other causes. Among patients whose cancers had been detected by CBE alone, 449 (86.0 %) were alive, 57 (10.9 %) died from breast cancer, 13 (2.5 %) died from other cancers, and 3 (0.6 %) died from other causes. Among the 3,047 patients whose cancers had been self-detected, 2,366 (77.7 %) were alive, 568 (18.6 %) died from breast cancer, 55 (1.8 %) died from other cancers, and 58 (1.9 %) died from other causes (Table 3).

The mean observation time for patients who had been screened using MMG with CBE was slightly shorter than

that for patients who had been screened using CBE alone, or for patients with self-detected cancer. Five-year survival of breast cancer patients who had been screened by use of MMG with CBE, by CBE alone, and by self-detection was 96.8, 92.7, and 86.6 %, respectively. The corresponding 8-year survival was 94.9, 88.7, and 82.1 %, respectively (Table 4).

#### Outcome and survival analysis according to detection method

Statistically significant differences in outcome and survival were observed between the patients screened by use of MMG with CBE and those screened by use of CBE alone ( $p = 0.0008$ ), and those with self-detected cancers ( $p < 0.0001$ ). The difference between the CBE screening and self-detection groups was significant ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 1).

#### Mortality risk analysis according to detection method

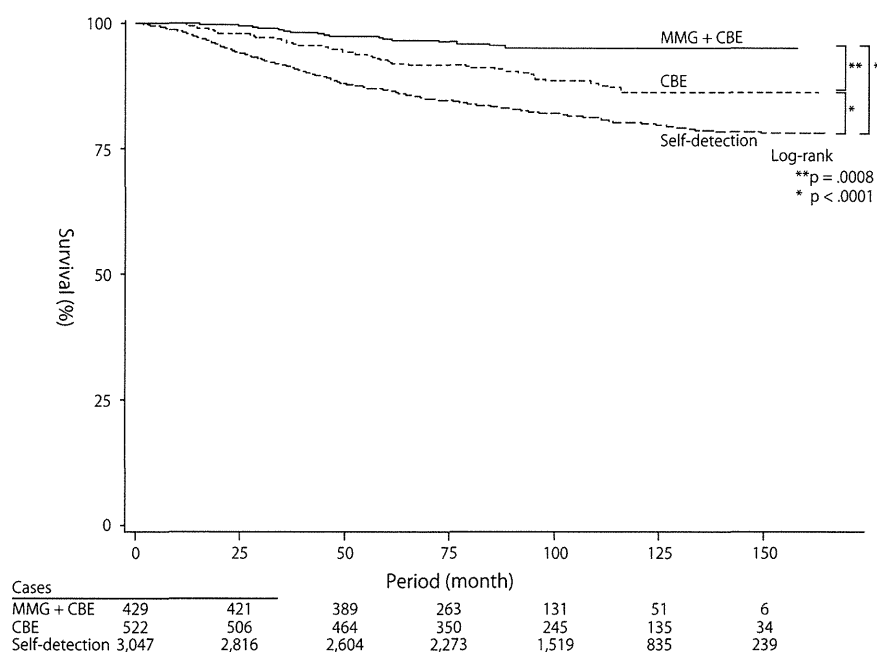
Mortality risk of breast cancer was determined by age-adjusted risk analysis. Mortality risk among patients screened by CBE alone was 2.59-fold (95 % CI 1.52–4.41,  $p = 0.0005$ ) and that among patients with self-detected cancers was 4.37-fold (95 % CI 2.73–6.99,  $p < 0.0001$ ) higher than that among patients screened by MMG with CBE. The subjects were stratified into two age groups (40–49 years and 50–69 years) for statistical analysis of

**Table 4** Survival of the study subjects according to modality

Modality	Survival		Mean observation time (month)	SD
	5-year (%)	8-year (%)		
MMG with CBE	96.8	94.9	86.1	29.5
CBE	92.7	88.7	94.8	36.6
Self-detection	86.6	82.1	96.9	39.8
Total	88.5	84.3	95.5	38.5

MMG mammography, CBE clinical breast examination

**Fig. 1** Kaplan–Meier survival curves for screening mammography (MMG) with clinical breast examination (CBE) (429 patients), CBE alone (522 patients), and self-detection (3,047 patients). Statistically significant differences were observed between the MMG with CBE group and the self-detection group ( $p < 0.0001$ ), the CBE alone and self-detection groups ( $p < 0.0001$ ), and the MMG with CBE and CBE alone groups ( $p = 0.0008$ )



**Table 5** Hazard ratio (HR) and 95 % confidence interval (CI) for the mortality risk of each group compared by screening mammography

Age group	Modality	Cases	Person-years	Breast cancer death	HR	95 % CI	$p$
All	MMG with CBE	429	3,077.1	18	1.00 (reference) <sup>a</sup>	–	–
	CBE	522	4,124.0	57	2.59	1.52–4.41	0.0005
	Self-detection	3,047	24,646.1	568	4.37	2.73–6.99	<.0001
40–49	MMG with CBE	78	686.6	3	1.00 (reference)	–	–
	CBE	273	2,145.5	23	2.38	0.72–7.94	0.16
	Self-detection	1,194	10,217.5	197	4.44	1.42–13.89	0.01
50–69	MMG with CBE	351	2,390.5	15	1.00 (reference)	–	–
	CBE	249	1,978.5	34	3.00	1.63–5.50	0.0004
	Self-detection	1,853	14,398.6	371	4.51	2.69–7.56	<.0001

HR hazard ratio, CI confidence interval, MMG mammography, CBE clinical breast examination

<sup>a</sup> Adjusted by age

mortality according to the detection method used. In the 40 to 49-year age group, mortality risk for CBE alone was 2.38-fold (95 % CI 0.72–7.94,  $p = 0.16$ ) and that for self-detection was 4.44-fold (95 % CI 1.42–13.89,  $p = 0.01$ ) higher than that for MMG with CBE. In the 50 to 69-year age group, however, the mortality risk for CBE alone was 3.00-fold (95 % CI 1.63–5.50,  $p = 0.0004$ ) and that for self-detection was 4.51-fold (95 % CI 2.69–7.56,  $p < .0001$ ) higher than that for MMG with CBE (Table 5).

## Discussion

Several trials have been conducted to evaluate the effectiveness of MMG screening in western countries [2], on the

basis of the relative risk of breast cancer death for women aged 40–69 years, and especially for those aged 50–69 years. Our previous study revealed that the survival of women aged over 50 years whose breast cancers had been detected by MMG was superior to that of women whose cancers had been detected by CBE alone or by self-examination; although the effectiveness of MMG for detecting breast cancer in women aged 40–49 years could not be evaluated by age-stratified analysis [8], there may have been some bias for screening-detected breast cancers, which may grow slowly and have a better prognosis [9]. In this retrospective cohort study of Japanese women aged 40–69 years, we evaluated whether the efficacy of screening using MMG with CBE was superior to that using CBE alone or to self-detection by investigating the