

## 乳腺癌的筛查与早期诊断专题

### • 专家论坛 •

# 乳腺癌早期诊断的临床思路

王 颀 连臻强

2009 年 11 月美国预防服务工作组(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)在《Annals Internal Medicine》杂志上发布了新的乳腺癌筛查推荐意见,其中重要的变化是综合考虑乳腺癌筛查的利弊后,不再推荐 40~49 岁妇女进行每 1~2 年 1 次的乳腺 X 线检查(mammography, MG)常规筛查,而改为推荐 50~74 岁妇女进行每 2 年 1 次的 MG 常规筛查。这一筛查指南的改变被美国《时代》周刊评为 2009 年“十大医学突破”之一,同时也引来众多的评论和争议。可见乳腺癌早期诊断技术及模式仍存不少争议,而中国在这方面的研究则更少。如何制定合理的乳腺癌早期诊断流程,仍需要进一步研究。

## 1 早期乳腺癌与乳腺癌早期诊断

目前早期乳腺癌(early breast cancer, EBC)通常是指临床上根据 TNM 分期的 I、II 期乳腺癌。也有专家认为真正的早期乳腺癌是指组织学上的早期癌。组织学上的早期癌是指尚未向邻近组织浸润和未发生转移的癌,即非浸润性癌,包括导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)和小叶原位癌(lobular carcinoma *in situ*, LCIS),但这两种情况在病理上归为癌前期病变。

乳腺癌早期诊断的概念可定义为运用相关筛查和检查手段,按一定的筛查与诊断流程,以发现和诊断非浸润性癌和不可扪及乳腺癌为目标的诊断过程。随着乳腺癌早期诊断的开展,非浸润性癌的检出率不断增加,同时也提高了临床 I、II 期 EBC 的检出率,特别是 T1a、T1b 乳腺癌的检出比例,从而提高了乳腺癌的生存率,降低了乳腺癌的病死率。根据美国 SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)的数据,美国自 1975 年前开展乳腺癌筛查和早期诊断以来,1975~2006 年间非浸润性癌的发病率从 5.8/10 万上升至 32.5/10 万,浸润癌发病率则呈先升后降趋势,乳腺癌的病死率更是持续下降。这种趋势的变化受多种因素的影响,而基于 MG 的乳腺癌筛查与早期诊断是其中重要的因素。

## 2 乳腺癌筛查模式

### 2.1 基于 MG 的乳腺癌筛查模式

基于 MG 的筛查模式是目前唯一被证实能有效较低乳腺癌病死率的临

床筛查模式,欧美国家普遍采用此筛查模式。既往的临床筛查试验显示,对于 40~74 岁的妇女,每 1~2 年接受 1 次 MG 筛查可有效降低乳腺癌死亡风险达 16%。2009 年 USPSTF 对 8 项乳腺癌筛查试验重新进行荟萃分析,结果显示基于 MG 的筛查模式可降低 39~49 岁、50~59 岁、60~69 岁妇女的乳腺癌死亡风险分别为 15%、14%和 32%。而为了避免 1 例乳腺癌患者死亡需要接受筛查的妇女人数(number needed to invite, NNI)在 39~49 岁、50~59 岁、60~69 岁妇女分别为 1904、1339 和 337 人。虽然 39~49 岁和 50~59 岁妇女接受 MG 筛查降低的乳腺癌死亡风险相当,但由于 39~49 岁妇女的 NNI 指标远高于其他年龄段的妇女,不可避免地导致较多的妇女接受不必要的 MG 检查,显然,39~49 岁妇女接受 MG 筛查获益相对较小。另外,每 2 年 1 次 MG 检查也可达到每年 1 次的 MG 检查效果的 70%~99%,但能明显降低 MG 检查的数量,从而大大降低 MG 检查导致的不良反应。因此,USPSTF 不再推荐 40~49 岁妇女进行每 1~2 年 1 次的 MG 常规筛查,而改为推荐 50~74 岁妇女进行每 2 年 1 次的 MG 常规筛查。

但 MG 对致密型乳腺病灶显像较差,乳腺癌的遗漏率偏高。有研究显示, MG 在脂肪型腺体中诊断乳腺癌的敏感度高达 80.0%,但对腺体致密型的患者,诊断的敏感度仅为 30%。中国妇女乳腺癌发病年龄较轻,乳腺腺体较西方女性致密, MG 检查容易漏诊。因此,西方国家建立的基于 MG 的筛查模式是否适用于中国,仍需进一步的研究。

## 2.2 MG 和乳腺超声检查(breast ultrasound, BUS)联合或交替乳腺癌的筛查模式

目前, BUS 已成为乳腺癌早期诊断中一种重要的检查方法,特别对腺体致密的妇女,更是 MG 重要的补充检查手段。Uchida 等报道的 9082 例日本乳腺癌筛查数据显示: BUS 可进一步检出 15% MG 漏诊的乳腺癌。Berg 等报道的 2809 例乳腺癌高风险妇女联合 MG 和 BUS 筛查的结果显示: MG 的敏感度和特异度分别为 50.0%和 95.5%, BUS 的敏感度和特异度分别为 50.0%和 91.8%, 两者联合的敏感度和特异度分别为 77.5%和 89.4%; 单纯 MG 筛查的诊断准确性为 78%, MG 联合 BUS 的准确性则提高至 91%; 而 MG、BUS 和两者联合的假阳性率分别为 4.1%、8.1%和 10.4%。可见 MG 和 BUS 联合的筛查模式可进一步提高诊断的准确性,但一定程度上也增加了诊断的假阳性率。

MG 检查过程中难以避免导致部分妇女产生疼痛,另外也会造成筛查妇女接受一定的辐射(尽管辐射影响较小)。过于频繁的 MG 检查必然会增加潜在的不良反应。2009 年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会上台湾学者提出每年 1 次 MG 或 BUS 交替应用的乳腺癌筛查模式,其研究对象是针对台湾 40~

49岁妇女人群,入组妇女随机分成3组:(1)第1轮接受BUS,第2轮(第2年)接受MG的交替筛查(BUS-MG组);(2)第1轮接受MG,第2轮接受BUS的交替筛查(MG-BUS组);(3)第1轮和第2轮都同时接受MG和BUS的联合筛查为对照组。第1年的筛查结果显示,BUS-MG组和MG-BUS组的乳腺癌检出率分别为0.22%和0.34%,MG检查的敏感度明显高于BUS(90.1%比58.2%);第2年的筛查结果显示,BUS-MG组和MG-BUS组乳腺癌检出率分别为0.36%和0.17%;但2年内BUS-MG组和MG-BUS组乳腺癌总检出率分别为0.58%和0.51%,其中导管原位癌检出率分别为0.39%和0.34%,而对照组乳腺癌总检出率为0.17%。此研究的早期结果提示,40~49岁中国妇女采用MG或BUS的交替筛查模式也可达到乳腺癌早期诊断的效果。但是,MG和BUS交替应用的筛查模式是否可取代基于MG的乳腺癌筛查模式,尚待第4轮筛查后的综合评估才能有结论。

### 2.3 基于BUS的乳腺癌筛查模式

随着高频超声探头的应用,超声分辨率进一步提高,BUS已具备操作简便、无创、经济等优点,且其诊断受乳腺腺体密度的影响较少。中国妇女乳腺癌发病年龄较轻、乳腺腺体较西方女性致密,乳腺X线检查容易漏诊,欧美国家基于MG的乳腺癌筛查模式并不一定适用于中国。目前,国外缺乏基于BUS的乳腺癌筛查临床试验资料。国内开展乳腺癌相关研究正在进行中,最后结果还需等待。国内开展的是以手检和选择性BUS为基础,选择性MG的乳腺癌筛查模式。这种基于乳腺超声检查的乳腺癌筛查模式,已在国内基层与妇幼保健机构开展数年,早期乳腺癌的检出率较门诊检查高,也能检出DCIS,而且经济适用,设备和技术要求也不高。尽管基于BUS的乳腺癌筛查模式仍有待进一步完善,但在中国城乡基层与妇幼保健机构进行乳腺癌筛查仍然是可行的,特别在中国乳腺癌筛查资源并不充裕的情况下,基于BUS的乳腺癌筛查模式可减少MG筛查模式的费用,而且大大减少健康妇女人群的X射线接受量,值得进一步的探讨和研究。

## 3 乳腺癌诊断流程

建立合理的诊断流程是乳腺癌早期诊断临床工作的重要内容,也是保证乳腺癌早期诊断质量的重要措施。诊断流程中乳腺有症状或体检阳性包括:乳腺肿块或团块、未扪及肿块的乳头溢液、乳腺不对称增厚或结节以及乳头、乳房皮肤改变,而临床常见的疼痛是自觉症状,不属于乳腺有症状或体检阳性的范畴。乳腺癌诊断流程是按乳腺影像检查BI-RADS分级评估出具规范的处理意见:1、2、3级属检查阴性,应定期随诊;0、4、5级属检查阳性,应进行活检。若是基于BUS模式,则0级和3级属可疑,应进一步MG检查。若是基



于 MG 模式, 0 级和 2、3 级致密型乳腺者则应补充 BUS。

一般而言, 按此筛查与诊断流程, 基于 MG 的乳腺癌筛查模式每筛查 1000 名妇女, 40~49 岁和 50~59 岁年龄组妇女的 MG 假阴性率分别为 0.10% 和 0.11%, 假阳性率分别为 9.78% 和 8.66%, 活检率分别为 0.93% 和 1.08%, 浸润性乳腺癌检出率分别为 0.18% 和 0.34%, 导管原位癌检出率分别为 0.08% 和 0.13%; 每轮乳腺癌筛查中, 每检出 1 例浸润性乳腺癌, 需要 MG 的妇女分别是 556 人和 249 人, 需要补充其他影像学检查的妇女分别是 47 人和 22 人, 需行乳腺活检的妇女分别是 5 人和 3 人, 可见 50 岁以上妇女行基于 MG 的乳腺癌筛查更符合卫生经济学的要求。

国内乳腺癌早期诊断中, 血性乳头溢液的诊断是一个重要问题。DCIS 主要表现为钙化灶、乳头溢血和肿块。9% 的血性乳头溢液是由 DCIS 引起。DCIS 患者中有 52% 表现为乳头溢血, 为 DCIS 的第二大临床表现。在以乳头溢血为主要表现的 DCIS 患者中, 50% MG 不能发现恶性钙化灶或肿块等癌性征象, 所以乳头溢血患者宜首选纤维乳管镜(fiberoptic ductoscopy, FDS), 以减少 DCIS 漏诊。

乳腺活检是乳腺癌诊断的金标准, 也是乳腺癌早期诊断的最后一步。首选经皮活检是现代乳腺病理诊断方法, 可扪及肿块者应首选空芯针穿刺活检术(CNB), CNB 有一定的低估率, 当影像学检查与病理检查不符, 病理检查结果为不典型增生、坏死、分叶肿瘤、小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)和导管乳头状瘤时应再次活检。对不可扪及病灶, 采用影像学引导真空辅助微创活检术(VAB)是较好的选择。在 BUS 3 级、行 VAB 的患者中, 早期乳腺癌不超过 1%, 但在 MG 4、5 级且因乳腺钙化灶行 VAB 的患者中, 约 40% 为乳腺癌, 其中约 30% 为 DCIS。经皮活检是乳腺癌诊断流程中不可缺少的技术, 是提高早期乳腺癌诊断率的重要手段。当不能采用上述活检方式时, 传统手术活检是最后的诊断手段。因此, 乳腺超声检查、乳腺 X 线检查、乳管镜检查 and 经皮活检是乳腺癌早期诊断的“四联”技术, 推广与应用将有助于提高 DCIS 检出率, 提高早期乳腺癌的诊断水平。

【关键词】 乳腺肿瘤; 筛查; X 线检查; 超声检查

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

(收稿日期: 2010-05-19)

(本文编辑: 周艳)

王硕, 连臻强. 乳腺癌早期诊断的临床思路[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(4): 357-360.