

乳腺癌的筛查与早期诊断专题

• 专家论坛 •

2010 版《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》
解读与体会

余之刚 李玉阳

美国国立综合癌症网络(NCCN)公布的指南中,与乳腺癌相关的共有3种,分别是《NCCN 乳腺癌临床实践指南》、《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》和《NCCN 降低乳腺癌风险临床实践指南》。其中《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(中国版)始于2006年,此后每年更新,已逐渐成为中国临床医师临床实践的重要参考。而关于《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》的讨论和应用相对较少,本文对2010年第1版《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》(2009年11月3日颁布,以下简称《指南》)进行解读,并介绍笔者在乳腺癌筛查中的一些体会。

1 更新内容

NCCN 指南的特点之一是更新较快,每版先介绍其更新内容。本版《指南》的主要更新内容如下^[1]:

(1)将乳腺影像报告数据系统(BI-RADS)评估分级定义作为脚注,并通用于整个指南。

(2)体格检查过程中增加患者病史。

(3)将 Gail 模型评分5年内患浸润性乳腺癌风险 $>1.7\%$ 的35岁以上妇女单列为一项,建议此类妇女每年进行乳腺X线检查和每6~12个月进行临床乳房查体;强调乳房知晓(妇女应熟悉自己的乳房并及时向健康医疗机构报告乳房发生的变化,定期自我查体可增加对乳房的了解,绝经前妇女最好在月经结束后进行自检)和考虑降低乳腺癌危险,具体措施见《NCCN 降低乳腺癌风险临床实践指南》。增加此项条款的目的是区别因乳腺癌家族史而致终生患病风险 $>20\%$ 的妇女。此类妇女除上述检查外,还需考虑每年进行核磁共振成像(MRI)检查。

(4)对于乳腺癌家族史或遗传素质的妇女,应考虑咨询遗传学专家。

(5)有关乳腺肿块诊断术语的修改,将肿块(lump/mass)调整为显著肿块(dominant mass)。30岁以上、发现显著肿块的妇女应进行乳腺X线检查,其

中 BI-RADS 1~3 级的病例,应进行乳腺超声检查。对发现的复合型囊肿进行了重新定义,其应同时包含囊性和实性成分,X 线检查 BI-RADS 分级上升为 4 级,需进行影像引导活检或手术切除。对临床检查与超声检查一致诊断的单纯性囊肿,不予特殊处理,但对临床症状持续存在的患者应考虑治疗性穿刺。

(6)对于乳腺囊肿穿刺抽吸后肿物消失的患者,如抽取液为血性液体,穿刺区域放置标记物,穿刺液进行细胞学检查。如细胞学检查为阳性,放置定位夹或经皮真空辅助活检或手术切除;如为阴性结果,每 6~12 个月进行体格检查±乳腺超声或 X 线检查,持续 1~2 年评估病灶是否稳定。

(7)对年龄 ≥ 30 岁、腺体呈非对称增厚或有结节感者,已由 2009 年版的“乳腺 X 线检查±乳腺超声检查”修改为“乳腺 X 线检查+乳腺超声检查”。

(8)对炎性乳腺癌的诊断,皮肤钻孔活检不足以排除临床怀疑的炎性乳腺癌,推荐进行进一步检查。

(9)X 线检查 BI-RADS4 级怀疑异常病灶或 5 级高度怀疑恶性病灶的患者,进行粗穿刺活检,病理诊断与影像诊断结论一致,均为良性病灶,每 6~12 个月进行乳腺 X 线检查,持续 1~2 年(2009 年版无此时限)。

2 乳腺癌筛查与诊断

2.1 病史与查体

新版《指南》强调家族史、病史和临床查体的方法,要求分别进行立位和仰卧位的视诊与触诊,以发现乳房细微的形状或轮廓改变,触诊应包括整个乳房和区域淋巴结。强调此项内容一方面能提醒社区医师重视乳房的视诊与淋巴结的触诊,另一方面也反映出 NCCN 对临床基本技能的重视。与美国癌症学会(ACS)和世界卫生组织(WHO)不同,本版《指南》依然坚持推荐乳房自检,指出对 266 064 名妇女进行的随机临床研究证实乳房自检不会降低乳腺癌病死率,但可能有助于发现常规筛查的乳腺癌。中国人口众多,尚不具备每年对适龄妇女进行钼靶或超声检查的条件,临床工作中乳腺癌患者就诊原因仍为自己触及肿块。笔者认为根据中国国情,积极普及妇女乳腺疾病知识和自我查体方法,提高妇女的乳房自我健康保护意识,同时进行社区医师培训,规范临床查体,对提高社区居民乳腺癌早期诊断有积极意义。

2.2 乳腺 X 线检查

《指南》推荐年龄 ≥ 40 岁的妇女每年进行乳腺 X 线摄像,其乳腺癌诊断总灵敏度为 75%。妇女接受乳腺癌筛查的年龄上限依然没有确定。对于 20~40 岁之间的妇女,如无危险因素、无症状且体格检查为阴性,建议 1~3 年进行体格检查和强调乳房知晓,不建议进行乳腺 X 线检查。与之不同的是,

2009年底美国预防服务工作组(USPSTF)推出新版《乳腺癌筛查指南》,建议对于40~49岁妇女进行乳腺X线检查时医师应权衡利弊,并向其讲明X线检查可能给乳腺带来的影响,建议50岁以上妇女每2年进行1次乳房X线检查^[2]。而对于30~39岁女性,至少需要1000例女性接受周期性乳腺X线筛查才能避免1例乳腺癌死亡^[3]。此年龄组妇女乳房的X线检查更应遵循个体化原则,有选择的对高危青年女性进行X线检查。

《指南》对比了传统钼靶屏/片与数字钼靶技术(DM),DM的优势在于方便计算机中存储住处和对图片进行调控。一项对49 528名妇女进行的对比研究发现两种钼靶在总准确度方面无差异^[4-5]。DM对年青女性及致密乳腺的检查显著优于普通钼靶,对于65岁以上的老年女性乳房则不能提高诊断的准确度。另一项研究显示在45~69岁之间,利用DM进行筛查更易诊断出乳腺癌^[6]。《指南》强调钼靶报告诊断分级,并附加第4版BI-RADS分级标准。目前,美国食品及药物管理局依旧未批准CR(computed radiography)用于乳腺癌筛查。

中国人口众多,基层卫生医疗机构钼靶与高频超声设备普及不足,诊断水平参差不齐,特别是在广大农村地区,一个行政县可能仅有一台钼靶摄片机,以山东省为例,有很多县40岁以上妇女人口数量超过10万,按照《指南》对40岁以上妇女均进行钼靶摄片检查,放射科医师每天需对300名妇女进行摄片,工作量将是不可想象和无法完成的。根据2008年山东大学第二医院牵头启动在山东、江苏、河北、天津三省一市进行12万妇女进行筛查,发现这些地区乳腺癌患者确诊时平均年龄为46.8岁,较欧美国家提前10~15年^[7],乳腺癌危险人群平均年龄也相应提前,东方女性乳房相对较小且腺体较为致密,因此,如将钼靶筛查年龄提前,可能导致X线对青年女性致密乳腺诊断的准确度下降和不良影响增加。国内部分基层医疗机构在日常工作中过早和过于频繁的进行乳腺钼靶检查值得商榷。在中国利用钼靶、超声进行普查会增加经济支出和占用大量医疗资源,且检出率有限。李树玲^[8]认为中国不宜采用X线进行乳腺癌筛查。笔者认为合理的方案是首先建立适合中国女性应用的乳腺癌高危人群筛查模型和评估系统,对模型筛选出的高危人群进行乳腺X线检查并结合超声检查,在提高检出率的同时,减少X线给低危女性带来的不良影响和经济支出。

2.3 超声在筛查和诊断中的应用

多项研究证据显示,对于高危女性或乳腺组织较致密者可采用超声显像检查作为钼靶检查的辅助手段^[9],但本版《指南》仍未将超声列为乳腺癌筛查方法,即使是对模型评估的高危人群或有家族史或有非典型增生或小叶原位癌的妇女,推荐或考虑进行乳腺MRI扫描,也没有考虑进行超声检查。本版《指南》超声建议见表1。

表 1 《NCCN 乳腺癌筛查与诊断临床实践指南》中关于超声应用的建议

| 推荐应用 | 考虑应用 | 随访应用 |
|--|-------------------------|---------------------------------|
| 年龄<30 岁,乳腺肿块、腺体非对称性增厚或结节感,超声可作为首选 | 出现与乳腺严重疾病相关的皮肤改变(年龄不限) | 初始超声检查发现乳腺实性肿块,直径<2 cm,临床查体低度可疑 |
| 年龄≥30 岁,乳腺肿块且 X 线检查 BI-RADS 1~3 级 | 不伴肿块的乳头自发溢液 | 肿块经空心针穿刺病理诊断为良性,影像诊断病理诊断结论一致 |
| 年龄≥30 岁,腺体非对称性增厚或结节感,超声可以作为 X 线检查的辅助方法 | 乳房 X 线检查 BI-RADS 0 级的女性 | 每 6~12 个月进行超声检查 1 次,持续 1~2 年 |

BI-RADS:乳腺影像报告数据系统

2009 年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会议报告了一项基于台湾人群的随机对照研究,中期结果明确了钼靶在发现早期乳腺癌方面的优势,并肯定超声检查对钼靶筛查具有补充作用,但最终结果仍待更长时间的随访。超声检查是国内乳腺专科医师临床工作中非常重要的辅助诊断方法之一。超声检查无放射性、无创伤,检查费用低于钼靶,易于被女性接受;对致密型乳腺显像清楚;一次检查可同时完成乳房和区域淋巴结显像;能发现>2 mm 病灶并易于鉴别囊性和实性病变;超声设备在国内广泛普及。基于以上原因和中国女性乳房结构特点,应考虑增加超声检查在中国妇女乳腺癌筛查中所占的权重,同时应该规范乳腺疾病超声诊断标准及推广超声 BI-RADS 诊断分级系统,并规范诊断报告书写形式。

2.4 目前研究结果尚不支持将乳腺 MRI 作为乳腺癌普通风险妇女的筛查方法

与乳房 X 线摄片相比 MRI 对乳腺癌诊断的灵敏度高、特异度低,导致部分假阳性结果,并且不易发现微小钙化灶。在随机临床实验中也未发现利用 MRI 进行筛查能够延长患者的生存期^[10-11],因此《指南》不考虑在普通人群中利用 MRI 进行筛查。美国癌症学会(ACS)和 NCCN 指南共同将 MRI 作为钼靶筛查的补充,其应用标准见表 2。2007 年欧洲乳腺影像学会(European society of Breast Imaging)出版了关于乳腺 MRI 检查技术应用指南,美国放射学会(American College of Radiology)也公布了关于乳腺 MRI 强化扫描操作指南^[12]。

国内用 MRI 对经钼靶和超声诊断的可疑病灶进行进一步检查,从而发现隐匿病灶和早期乳腺癌,并作为保乳手术参考影像依据,应用日趋成熟。国内尚无 MRI 用于乳腺疾病筛查的报道。应正确认识 MRI 灵敏度高,软组织显像清晰、对病灶范围评价准确、可发现同侧和对侧乳房是否存在多发病灶、

表 2 《NCCN 乳腺癌筛查临床实践指南》中关于 MRI 应用的建议

| 应用范围 | 人员或设备要求 |
|---|-------------------------------------|
| 发生 BRCA1/2 突变 | 乳腺专用线圈 |
| 本人未接受基因检查,但一级亲属中存在 BRCA1/2 突变; Gail 模型评分终生乳腺癌风险在 20%~25%或以上者 | 经验丰富的 MRI 放射治疗专家 |
| 10~30 岁期间接受过胸部放射治疗,如 Hodgkin 氏病; 本人或一级亲属 TP53 或 PTEN 基因突变 | 能够在 MRI 引导下对 MRI 发现的病灶进行针吸活检或放置定位导丝 |

对致密性乳房诊断准确率高等优势^[13], 以及其检查时间长, 费用高、对钙化灶不敏感等不足, 可考虑针对高危人群应用, 以提高诊断准确率, 合理使用医疗资源。

2.5 关于 Gail 模型

《指南》列出的 Gail 模型评估乳腺癌患病风险的高危因素: (1) 筛查时年龄; (2) 月经初潮年龄; (3) 初次分娩年龄; (4) 一级亲属乳腺癌患者数目; (5) 既往良性乳腺病灶数目; (6) 既往乳腺组织活检中是否存在非典型性增生; (7) 种族(此模型适用于高加索人种)。年龄 35 岁以上、评分 $\geq 1.7\%$ 者应列为乳腺癌危险人群, 5 年内患乳腺癌风险 1.7% 是 60 岁美国妇女患乳腺癌的平均风险, 60 岁也是美国乳腺癌患者被诊断出乳腺癌的中位年龄。笔者曾对山东省济南市 23 000 名妇女进行 Gail-2 模型评分, 结果发现分值中位数为 0.7, 最高值为 2.1, 均未达到强烈推荐应用进行化学干预的条件, 属于高危人群 ($\geq 1.66\%$) 比例只有 0.8%, 对其中 641 例已经病理证实为乳腺癌的患者进行评分, 结果发现属于高危人群 ($\geq 1.66\%$) 比例只有 1.5%。主要原因为 Gail-2 模型只参考了白人和黑人的统计数据, 可能 Gail-2 评分针对年龄、活检次数和家族史的权重较大, 而中国进行乳腺活检的人数较少, 且中国人在乳腺结构、性激素水平、饮食和生活环境等诸多方面与其存在着差异。据此, 笔者认为 Gail-2 模型不适合中国乳腺癌高危人群的筛选。2008 年山东大学第二医院牵头启动在山东、江苏、河北、天津三省一市进行 12 万妇女乳腺癌高危人群筛选模型及化学预防干预的研究[卫生部部属(管)医院临床学科重点项目], 对 2 年内的新发病例进行对照比较, 分析乳腺癌危险因素和保护因素, 初步建立了乳腺癌高危人群筛查模型, 目前正在验证和评估。建立适合中国乳腺癌流行特征的高危人群筛查模型, 在社区推广应用, 对筛选出的高危人群进行影像学检查, 可提高诊断阳性率, 合理使用医疗资源, 使筛查工作有的放矢。

2.6 穿刺与活检

细针穿刺活检因创伤较小和价格低廉仍继续得到推荐应用, 但其诊断需要有经验的病理学专家、考虑非典型增生或恶性病变时仍需进行粗针穿刺等缺点仍未能解决。粗针穿刺活检有取得足够组织量、在 X 线或超声引导下可将标志导丝放置在病灶区域等优点。除少数情况外, 多数乳腺开放手术前均建议进行粗针穿刺活检。对临床不能触及的肿物进行活检前, 放射科医师会在可疑病灶区域放置标记物或导丝。在进行粗针穿刺后, 以下情况推荐进行开放活检: (1) 经粗针穿刺仍未明确诊断的病灶; (2) 非典型增生和小叶原位癌; (3) 穿刺组织病理诊断为良性, 但影像学诊断不支持; (4) 分泌黏液的病灶、潜在分叶状肿瘤、乳头状病变、放射状瘢痕以及其他病理学专家认为需要进一步取材的病理类型的病变。对于小叶原位癌、血管淋巴样增生、乳头状瘤、纤

维腺瘤、放射瘢痕也可以进行密切观察。

随着超声应用日益广泛,查体不能触及的乳腺病灶所占比例逐渐增加,中国很多医疗机构没有影像学引导放置导丝定位设备,盲目进行开放活检会导致切除范围过大或切除不全,而经超声、钼靶乃至 MRI 引导活检系统费用昂贵,部分患者无力承担。根据中国国情,在有条件的大型医院,可以根据《指南》进行密切随访或微创活检;在广大基层医院,一方面注意不能盲目扩大手术适应证,另一方面,对于可疑病灶,有条件者向上级医院转诊,或者进行超声定位,开放活检。规范乳腺疾病活检适应证,增加基层医院设备以及加强医疗保障力度将有利于解决此问题。

3 结语

《NCCN 乳腺癌筛查与诊断临床实践指南》的流程是先收集病史,然后进行详细体格检查和钼靶检查(40 岁以上),利用 Gail 模型进行风险评估,对于高危人群选择 MRI 检查,对检查结果进行随访或采取进一步措施(超声、穿刺、活检),其思路明确,线路清晰,操作性强,有利于社区医师在具体工作中借鉴参考,对中国如何科学进行乳腺癌筛查和早期诊断有很大启示和引导作用。

《NCCN 乳腺癌临床实践指南》在中国得以广泛推广和应用,部分原因是因为中国乳腺癌治疗工作主要是在较大的医疗机构进行。随着中国经济发展,多数省市级医院基础设施和医疗设备配备齐全,并成立乳腺专科,治疗水平提高较快,医师接受国外研究结论和理念的能力较强。与之不同的是,《NCCN 筛查与诊断临床实践指南》主要应用对象是基层社区医师,中国社区医师综合培训开展不久,医师诊疗病种多且水平参差不齐;而三级医院乳腺专科的医师忙于乳腺癌治疗和科研工作,难以将精力投入到社区妇女的筛查工作上,因此卫生部提出肿瘤防治重心工作要前移的任务主要落在社区医师身上。简言之,在中国,《NCCN 乳腺癌临床实践指南》的主要应用者是三级医院乳腺专科医师,治疗对象是乳腺癌个体患者;《NCCN 筛查与诊断临床实践指南》的应用者是基层社区医师,对象是社区妇女。两种指南,应用人员不同,针对对象不同,特别是国内与欧美基层社区医疗机构在设备和诊疗水平方面差距很大,肿瘤防治网络不完善,《NCCN 筛查与诊断临床实践指南》在中国应用存在很多困难,不可能照搬过来,用于国内乳腺癌普查。

中国幅员广阔,人口基数巨大,乳腺癌发病呈持续上升趋势,全民进行乳腺癌筛查存在难度大、费用高、检出率低的问题。如何开展高效率、低成本、易为社区妇女和医师接受的筛查,做好早期乳腺癌诊断、乳腺癌高危人群筛查和预防是很有意义的工作。鉴于“乳腺癌调查-建立高危人群筛选模型-建立可

供推广应用的高危人群筛选客观量化指标-进而规范化学干预治疗”模式的良好效果,笔者认为国内应进行大样本、多中心、统一标准的长期乳腺癌筛查,以取得具有中国人口特征的乳腺癌流行病学资料,了解中国女性乳腺癌危险因素,建立实用性强且准确、可靠的高危人群筛选模型,使社区医师有具体、客观的筛选工具^[14]。只有准确的筛选出乳腺癌高危人群,才能使预防工作有的放矢,高效合理利用有限的医疗资源,为及早进行乳腺癌的有效预防提供指导和借鉴,从而降低乳腺癌的发病率。

【关键词】 乳腺肿瘤;筛查;临床实践指南

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer screening and diagnosis, version. 1. 2010, 11/03/03 2009. Washington: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2009:3.
- [2] US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2009, 151: 716-726.
- [3] Woolf SH. The 2009 breast cancer screening recommendations of the US Preventive Services Task Force. JAMA, 2010, 303: 162-163.
- [4] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. N Engl J Med, 2005, 353: 1773-1783.
- [5] Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology, 2008, 246: 376-383.
- [6] Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. Radiology, 2007, 244: 708-717.
- [7] US Department of Health and Human Services. United States Cancer Statistics: 2004 incidence and mortality. Washington: US Department of Health and Human Services, 2007.
- [8] 李树玲. 我国乳腺癌防治策略探讨. 乳腺病杂志, 2004, 2: 1-3.
- [9] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 2009, 59: 225-249.
- [10] Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol, 2008, 18: 1307-1318.
- [11] Schnall M, Orel S. Breast MRI imaging in the diagnostic setting. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2006, 14: 329-337.
- [12] Lord SJ, Lei W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer, 2007, 43: 1905-1917.
- [13] Sliverstein MJ, Lagios MD, Reche A, et al. Image-detected breast cancer: State of the art diagnosis and treatment. J Am Coll Surg, 2005, 201: 586-597.
- [14] 余之刚. 应重视我国乳腺癌的预防. 中华医学杂志, 2010, 90: 505-507.

(收稿日期: 2010-07-19)

(本文编辑: 范林军)

余之刚, 李玉阳. 2010 版《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》解读与体会[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(4): 361-367.