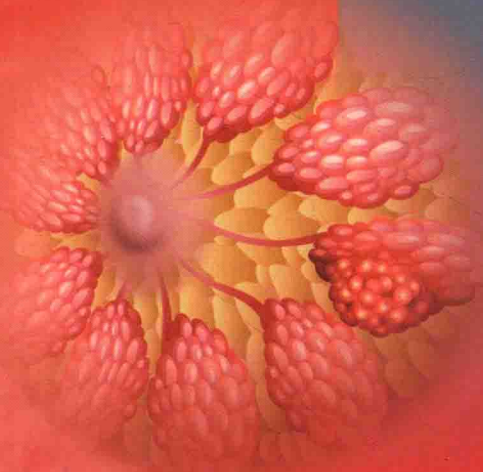


Breast
Breast Cancer 乳腺癌
Cancer
经典文献解读

主编 王殊

Interpretations of
Classical Literature of
Breast Cancer



北京大学医学出版社

Interpretations of Classical Literature of Breast Cancer

乳腺癌经典文献解读

主 编 王 殊

北京大学医学出版社

RUXIANAI JINGDIAN WENXIAN JIEDU

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺癌经典文献解读/王殊主编. —北京: 北京
大学医学出版社, 2017. 5

ISBN 978-7-5659-1647-2

I. ①乳… II. ①王… III. ①乳腺癌—文献—研究
IV. ①R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 184825 号

乳腺癌经典文献解读

主 编: 王 殊

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

策划编辑: 高 瑾

责任编辑: 畅晓燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 14 字数: 309 千字

版 次: 2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1647-2

定 价: 59.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学科学出版基金

资助出版

编委名单

(按姓名汉语拼音排序)

- | | |
|---------------------|----------------------|
| 陈 创 (武汉大学人民医院) | 宋 东 (吉林大学第一医院) |
| 陈文林 (昆明医科大学第三附属医院) | 孙亚冬 (河南省肿瘤医院) |
| 陈亚林 (北京大学人民医院) | 唐 鹏 (第三军医大学西南医院) |
| 程 琳 (北京大学人民医院) | 铁 剑 (北京大学肿瘤医院) |
| 杜 炜 (北京大学人民医院) | 王 斐 (山东大学第二医院) |
| 方 仪 (中国医学科学院肿瘤医院) | 王 浩 (四川省肿瘤医院) |
| 郭嘉嘉 (北京大学人民医院) | 王 殊 (北京大学人民医院) |
| 洪士开 (安徽省肿瘤医院) | 王 宇 (首都医科大学附属北京同仁医院) |
| 黄 隽 (中南大学湘雅医院) | 王思源 (北京大学人民医院) |
| 姜永冬 (哈尔滨医科大学附属肿瘤医院) | 王晓迪 (北京清华长庚医院) |
| 孔令泉 (重庆医科大学附属第一医院) | 温 健 (中国医科大学附属第四医院) |
| 李 俏 (中国医学科学院肿瘤医院) | 谢 菲 (北京大学人民医院) |
| 刘 军 (中日友好医院) | 谢 晖 (江苏省人民医院) |
| 刘 森 (北京大学人民医院) | 徐莹莹 (中国医科大学附属第一医院) |
| 刘正人 (南昌大学第一附属医院) | 杨后圃 (北京大学人民医院) |
| 马 力 (河北医科大学第四医院) | 姚 凡 (中国医科大学附属第一医院) |
| 彭 媛 (北京大学人民医院) | 叶京明 (北京大学第一医院) |
| 齐立强 (天津医科大学肿瘤医院) | 于 跃 (第二军医大学附属长海医院) |
| 齐晓伟 (第三军医大学西南医院) | 于理想 (山东大学第二医院) |
| 任 予 (西安交通大学第一附属医院) | 俞星飞 (浙江省肿瘤医院) |
| 沈松杰 (北京协和医院) | 张 捷 (福建医科大学附属协和医院) |
| 时 鹏 (山东省立医院) | |

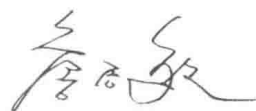
序

人类与癌症的战争已经持续了千年。在希波克拉底时代，先贤以体液理论解释乳腺癌的发生，以导泄、放血来治疗癌肿。待病理学家在显微镜下认识到癌细胞的存在，解剖学家发现了肿瘤的扩散路径，人们期待外科医生用手术刀根治乳腺癌。及至现代，治疗手段层出不穷，放疗、化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗成为阻遏肿瘤的利剑。时至今日，尽管乳腺癌的真正面目仍不清晰，人类至少已经在一定程度上战胜了其中的一部分。如何合理利用手中的武器，在这场战争中取得最佳的战果，是现代医学面临的现实问题。

“精准医学”和“循证医学”是近代医学进展的结晶和瑰宝。精准医学要求医生利用现代技术对肿瘤科学分类，对疗效进行精准预测，为患者提供量身定制的预防和治疗方案，是最终战胜肿瘤的必然方向。尽管在乳腺癌领域，分子分型、基因芯片指导治疗决策已经进入临床应用阶段，但更系统、更完善的精准预防与治疗仍需更多的研究与实践，无效治疗、过度治疗和治疗不足仍是临床不得不面对的问题。循证医学是现代医学检验和证明疾病预防与治疗效果的最佳工具，要求医生通过对临床研究证据进行科学评价获得最佳的证据，结合医生的经验与患者意愿，做出最佳的临床决策。乳腺癌领域临床研究数量庞大，文献繁多，细致梳理、结合中国国情、合理评价，是促进国内治疗水平进步的务实之举。

人民医院王殊教授组织编写的这本《乳腺癌经典文献解读》从临床出发，通过对热点问题进行深入探讨，追根溯源，客观评价研究，结合国情及作者自身理解，合理评价现有证据，提出相对客观、不乏新意的结论，是一部务实与创新兼具之作。

我衷心祝愿本书可以为读者带来启迪，为患者带来福音。



2017.5.2

前 言

在北京大学人民医院乳腺中心，每周四早晨 6：30，都会有一场年轻医生自发组织的学术沙龙，已经雷打不动坚持了 5 年。初衷是了解指南背后的故事，精读相关指南引用的每一篇文献，解析指导临床实践的证据体系的来龙去脉。他们的口号（slogan）是“解读经典，紧跟潮流，刨根问底，不厌其详”，还为此建立一个名为“大咪咪，小医生”的微信群。这是一群思想敏锐、极富朝气与热情的年轻人，每个人都自带光芒，照亮了严谨的大医之路。

乳腺癌的现代综合治疗观念经历了百年的历史，每种诊疗策略都有数篇经典文献支撑，而每篇经典文献的产生都会有其历史局限性，一些在当时看来非常合理的设计放到现实的医疗实践中会显得先天不足。我们的解读多少会带有一些批判的眼光，探讨老文献的缺陷和对现今临床的指导价值。相关议题曾在《中国医学论坛报》连载一年。问题不辩不清，观点兼听则明。2016 年我们的想法被北京大学医学出版社采纳，在“北京大学医学科学出版基金”的支持下，我们正式启动《乳腺癌经典文献解读》的撰写，所有的作者都是乳腺专业的年轻医生，多数是各大医疗团体青年委员会的成员，希望用年轻医生的笔触，用与时俱进的眼光，探讨经典循证医学证据的价值。

21 世纪肯定是个体化医疗的时代，但迄今为止循证证据依然是主流，个体化肿瘤治疗依然面临很大挑战。在精准时代综合诊治的精细化管理中，我们应该尽力把握手中已有的成熟数据，可以合理推理，但不随意演绎；应该遵循证据，但不墨守成规；必须重视疗效，也要重视毒性；不仅关注疾病，还要关注宿主。实践与反思，规范与创新，希望这本年轻医生执笔的书会给大家带来启示。

王 殊

目 录

第一章 筛查及诊断篇	1
第一节 钼靶筛查能否提高乳腺癌患者的生存率?	1
第二节 钼靶和超声哪种方法更适合作为乳腺癌的筛查手段?	5
第三节 MRI 对于乳腺癌的诊断是必要补充还是不必要的浪费?	9
第四节 乳腺癌新辅助疗效评价——体格检查、超声、乳腺钼靶 X 线摄影 或 MRI	14
第二章 靶向治疗篇	19
第一节 曲妥珠单抗必须使用一年吗, 半年或更长时间效果怎样?	19
第二节 曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌失败后的选择	22
第三节 HER2 阳性早期乳腺癌的靶向治疗策略	27
第四节 HER2 阳性乳腺癌行新辅助化疗加入曲妥珠单抗可以增加病理 完全缓解 (pCR) 吗?	32
第五节 拉帕替尼在辅助治疗和新辅助治疗阶段能够和曲妥珠单抗合用吗?	35
第六节 应用曲妥珠单抗治疗应该越早越好吗?	40
第七节 曲妥珠单抗可以和蒽环类药物联用吗?	44
第三章 手术篇	51
第一节 前哨淋巴结阳性的乳腺癌可以不行腋窝淋巴结清扫吗?	51
第二节 新辅助治疗后前哨淋巴结活检——优化细节, 谨慎选择	57
第三节 乳房重建术应该在放射治疗之前还是之后进行?	63
第四节 乳腺癌保乳手术安全切缘的界定	78
第五节 保留乳头乳晕的乳腺切除术, 是否真的安全?	82
第六节 多灶、多中心乳腺癌的局部手术治疗: 保乳手术还是改良根治术?	91
第七节 保留乳房手术和乳房切除术孰优孰劣?	94
第四章 放疗篇	100
第一节 前哨淋巴结阳性的乳腺癌患者术后区域放疗能否替代腋窝 淋巴结清扫术?	100

第二节	乳腺癌术后放疗：是否应包括内乳淋巴结区？	104
第三节	选择的低危患者中，乳腺癌保乳手术联合术中放疗能否替代 术后放疗？	108
第四节	大剂量分割放疗是否是保乳术后全乳放疗的首选？	113
第五节	全乳照射治疗是保留乳房手术后的唯一放疗选择吗？	119
第六节	1~3枚腋窝淋巴结阳性乳房切除患者的放疗选择	126
第五章	辅助化疗篇	130
第一节	早期乳腺癌辅助化疗：基因检测能指导治疗决策吗？	130
第二节	紫杉类药物在 Luminal A 型淋巴结阳性乳腺癌辅助化疗中的作用	134
第三节	三阴性乳腺癌，铂类药物意义何在？	138
第四节	卡培他滨能够作为乳腺癌辅助化疗的药物吗？	142
第五节	剂量密集型化疗的治疗效果优于常规三周给药方式吗？	146
第六节	蒽环和紫杉类药物联合给药还是序贯给药好？	151
第七节	AT 方案是否可以作为早期乳腺癌辅助治疗阶段的标准方案？	155
第八节	紫杉类药物与蒽环类药物在乳腺癌辅助化疗中的比较	158
第九节	乳腺癌化疗之紫杉类药物选择：紫杉醇与多西他赛孰优孰劣？	160
第六章	内分泌治疗篇	166
第一节	绝经前乳腺癌他莫昔芬治疗是否需要延长至 10 年？	166
第二节	乳腺导管原位癌保乳手术后内分泌治疗——他莫昔芬还是 芳香化酶抑制剂？	169
第三节	激素受体阳性乳腺癌的内分泌治疗：他莫昔芬与托瑞米芬的 对比研究	172
第四节	绝经前早期乳腺癌患者辅助内分泌治疗是否需要药物抑制卵巢 功能？	177
第五节	三种芳香化酶抑制剂对绝经后激素受体阳性乳腺癌的辅助治疗 疗效是否有差异？	182
第六节	能否使用乳腺癌内分泌治疗药物对乳腺癌高危人群进行化学预防？	185
第七章	新辅助化疗篇	190
第一节	乳腺癌新辅助化疗：术前应该完成几个周期？	190
第二节	乳腺癌新辅助化疗期间肿瘤进展的治疗策略：换药还是手术？	197
第三节	乳腺癌新辅助化疗：病理完全缓解（pCR）是否可以精确判断 预后？	201
第四节	过度还是精准：如何看待非 pCR 后的辅助化疗？	207

第一节 钼靶筛查能否提高乳腺癌患者的生存率？

乳腺癌是全球范围内女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，严重威胁女性健康。我国女性乳腺癌发病率呈上升趋势，基于既往数据估计，2015 年我国女性乳腺癌新发病例为 268 600 人，约占当年女性新发恶性肿瘤病例总和的 15%^[1]。

世界卫生组织（world health organization, WHO）提出的三级预防策略在肿瘤防治工作中发挥重要作用。作为乳腺癌二级预防的重要方法，乳腺钼靶筛查在乳腺癌早期发现、早期诊断中发挥重要作用，是目前唯一被广泛认可的乳腺癌筛查模式。乳腺癌在钼靶影像中主要表现为局限性肿块、成簇微小钙化和乳腺结构扭曲紊乱。美国的一项以 463 372 名女性为研究对象的统计分析表明钼靶筛查的敏感性为 75%，特异性为 92.3%^[2]。通过乳腺钼靶筛查能够对乳腺的良、恶性病变的鉴别提供重要的参考信息，还能发现临床查体无法触及的早期乳腺癌，使得患者能够拥有更多治疗方案的选择^[3]。例如，患者可以选择保乳手术治疗进而避免全乳房切除，同时也使得部分患者免于接受化疗。

多项随机对照研究证实乳腺钼靶筛查能够显著降低乳腺癌患者的死亡率。最早发表于 1985 年柳叶刀杂志的一项瑞典开展的随机对照研究首先肯定了乳腺钼靶筛查的价值^[4]。该研究共入组 134 867 名年龄在 40~74 岁之间的女性，其中 78 085 名女性作为试验组定期接受单照射野的钼靶筛查，另外 56 782 名女性作为对照组不进行钼靶筛查。该研究结果显示钼靶筛查能够降低 31% 的乳腺癌所致死亡。欧洲和北美陆续发表的多项随机对照研究结果也肯定了乳腺钼靶筛查对降低乳腺癌死亡的临床应用价值^[5-11]。1995 年发表的一项 meta 分析对瑞典的研究结果进行了进一步的评估和分析，根据 13 年随访结果显示钼靶筛查能够使得 40~74 岁女性乳腺癌死亡率降低 30%^[12]。同年发表于《美国医学会杂志》（*The Journal of the American Medical Association*, JAMA）的文章对 1966—1993 年期间发表的 13 项研究结果进行 meta 分析，结果显示钼靶筛查能够使乳腺癌死亡率降低 26%^[13]。2013 年英国发表的文章对 11 项随访 13 年的随机对照研究结果进行 meta 分析后发现，钼靶筛查能够降低 20% 的乳腺癌死亡率^[14]。基于上述研究结果，多数欧美发达国家已制订了钼靶筛查政策并积极推广^[15-16]。

需要指出的是,虽然钼靶筛查在欧美国家已经普及,但是对钼靶筛查的获益和危害的讨论从未停止,对钼靶筛查能否提高乳腺癌患者生存率的疑虑也一直存在。有研究表明钼靶提示异常的结果中仅约5%为乳腺癌^[17]。12%~78%钼靶发现异常结果的患者需要进行病理活检^[18]。已发表数据显示钼靶筛查的过度诊断率为0~30%。假阳性结果和过度诊断给接受钼靶检查的女性带来短期和长期的心理负担,并导致受检查者接受不必要的活检或手术治疗,增加医疗费用的支出^[19-20]。

钼靶筛查发现并接受治疗的乳腺癌中一部分为导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS),而仅有不到10%的DCIS有发展为浸润性癌的可能,绝大部分DCIS不会发展为浸润性癌并危及患者的生命^[14]。这是导致钼靶筛查过度诊断的主要原因之一。但目前尚无法有效鉴别哪些钼靶筛查异常结果仅为DCIS而无浸润性癌成分,也无法预测哪些DCIS将发展为浸润性癌。因此导致部分DCIS患者接受了不必要的手术、化疗和放射治疗^[21]。

近年来,随着早期随机对照研究更长期随访结果的陆续发表,对钼靶筛查能否提高乳腺癌生存率的怀疑也在逐渐增加。最新发布的对瑞典钼靶筛查随机对照研究随访超过20年的结果显示,Göteborg试验显著降低乳腺癌死亡率26%,而Malmö I、II试验和Stockholm试验降低乳腺癌死亡率分别为12%、15%和5.8%,无统计学差异^[22]。加拿大长达25年的随访结果显示,对于40~59岁女性进行的钼靶筛查没能降低乳腺癌死亡率,而且22%(106/484)钼靶提示为浸润性乳腺癌的诊断为过度诊断^[23]。

但是需要指出的是多数随机对照研究开展于20世纪70、80年代。当时的钼靶检查设备、技术及诊断水平较现今存在巨大差距。早期设备为胶片成像,成像质量较差,并且部分研究采取单一摄影体位。2010年发表在JAMA杂志上的研究指出钼靶成像质量的欠佳和采用单一摄影体位,影响了钼靶筛查的有效性^[24]。随着全数字化成像的广泛应用,钼靶影像的分辨率较前已有显著提高。两项观察研究结果显示应用当代技术标准并采取双摄影体位的钼靶筛查,使得40~49岁年龄段女性乳腺癌所致死亡率降低30%~40%^[25-26]。另外,钼靶筛查的间隔也会影响其发挥临床应用价值。英国长达17年随访的研究已证实每年一次的钼靶筛查能够在早期降低40~49岁年龄段女性乳腺癌死亡率^[27],但多数已发表的随机临床研究采取了更长的钼靶筛查间隔,这也在一定程度上降低了钼靶筛查在降低乳腺癌死亡率上的作用^[3]。放射科医生诊断水平也对钼靶筛查的准确率起到关键性的作用。研究证明放射科医生对所做诊断的自信度与钼靶检查的准确性成正相关^[28]。同时,也有必要对随机对照研究中钼靶筛查的具体实施情况给予足够关注。2006年《柳叶刀》(*The Lancet*)杂志发表的研究显示在研究开始的第一年,仅有67%~68%的女性按照计划接受了钼靶筛查,而且实际参与人数随着研究时间的延长而逐渐减少,相反在对照组中20%~30%的女性接受了至少1次的钼靶检查^[29]。还有分析认为乳腺癌死亡率的下降也与乳腺癌诊治策略的进展相关,并指出钼靶筛查对于降低乳腺癌死亡的实质作用小于现有数据结果。但是综合分析现有数据表明,钼靶筛查与治疗方案的改进是相互独立的,不宜仅仅将乳腺癌死亡率的降低归结为治疗方案的改进而否定钼靶筛查的价值并停止筛查的继续开展^[14]。上述因素会导致当今对钼靶筛查价值的低估。相信随

着钼靶检查设备的更新、筛查策略的改进以及医师影像诊断水平的不断提高,钼靶筛查的准确率会进一步提高,假阳性诊断和过度诊断会不断减少。

虽然存在假阳性和过度诊断等不足,钼靶筛查的地位受到了日渐增多的挑战,但钼靶检查仍然是现今乳腺癌筛查的最佳手段。已发表的研究结果中绝大多数肯定了钼靶筛查的临床应用价值。目前关于钼靶筛查的争议更多是围绕在筛查开始的时间和间隔等方面。虽然欧美国家对钼靶筛查策略做出一定程度的调整,但是总体上讲仍然对钼靶筛查持支持态度。我国的钼靶筛查尚属于推广普及阶段,结合我国中晚期乳腺癌比例高于欧美发达国家的实际情况,作为能够早期发现乳腺癌的钼靶筛查工作在我国仍然具有非常重要的推广意义和价值。

(温 健)

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138 (3): 168-175.
- [3] Kaniklidis C. The mammography debate: the senior years. *Current oncology*, 2016, 23 (3): e162-e164.
- [4] Tabar 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 (8433): 829-832.
- [5] Andersson I, Aspegren K, Janson L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Brj Clinical Research*, 1988, 297 (6654): 943-948.
- [6] Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet*, 1990, 335 (8684): 241-246.
- [7] Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Canadian Medical Association Journal*, 1992, 147 (10): 1459-1476.
- [8] Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Canadian Medical Association Journal*, 1992, 147 (10): 1477-1488.
- [9] Moss SM, Summerley ME, Thomas BT, et al. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1992, 46 (4): 362-364.
- [10] Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*, 1993, 341 (8851): 973-978.
- [11] Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361

- (9367): 1411-1417.
- [12] Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*, 1995, 75 (10): 2507-2517.
 - [13] Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*, 1995, 273 (2): 149-154.
 - [14] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British Journal of Cancer*, 2013, 108 (11): 2205-2240.
 - [15] Perry N, Broeders M, De Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. *Annals of oncology*, 2008, 19 (4): 614-622.
 - [16] Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *Journal of the American College of Radiology: JACR*, 2010, 7 (1): 18-27.
 - [17] Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, et al. Screening for breast cancer. *JAMA*, 2005, 293 (10): 1245-1256.
 - [18] Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137 (5 Part 1): 347-360.
 - [19] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*, 2006, 332 (7543): 689-692.
 - [20] Morris E, Feig SA, Drexler M, et al. Implications of overdiagnosis: impact on screening mammography practices. *Population Health Management*, 2011, 18 (Suppl 1): S3-S11.
 - [21] Woloshin S, Schwartz LM. The benefits and harms of mammography screening: understanding the trade-offs. *JAMA*, 2010, 303 (2): 164-165.
 - [22] Nystrom L, Bjurstam N, Jonsson H, et al. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmo, Stockholm, and Goteborg. *Journal of Medical Screening*, 2017, 24 (1): 34-42.
 - [23] Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2014, 69 (348): g366.
 - [24] Berg WA. Benefits of screening mammography. *JAMA*, 2010, 303 (2): 168-169.
 - [25] Coldman A, Phillips N, Warren L, et al. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *International Journal of Cancer*, 2007, 120 (5): 1076-1080.
 - [26] Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*, 2003, 361 (9367): 1405-1410.
 - [27] Moss SM, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2015, 16 (9): 1123-1132.
 - [28] Geller BM, Bogart A, Carney PA, et al. Is confidence of mammographic assessment a good predictor of accuracy? *American Journal of Roentgenology*, 2012, 199 (1): W134-141.

- [29] Moss SM, Cuckle H, Evans A, 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 (9552): 2053-2060.

第二节 钼靶和超声哪种方法更适合 作为乳腺癌的筛查手段?

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，对于乳腺癌仍缺乏有效的病因学预防。

乳腺癌筛查作为早发现、早诊断、早治疗的重要的二级预防手段，可提高治愈率，减少术后辅助治疗，节省医疗费用，提高患者生活质量。美国的流行病学数据显示：2004—2011 年乳腺癌发生率每年上升 0.2%，2002—2011 年死亡率每年下降 2%。死亡率的下降可能得益于乳腺癌的筛查。WHO 已将乳腺癌列为应开展人群筛查的癌症类别之一。

目前全球常用的乳腺癌筛查手段包括临床乳腺检查（clinical breast examination, CBE）、乳腺 X 线摄影术（mammography, MAM）、超声成像（ultrasonography, US）和磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等。其中，乳腺 X 线摄影术（MAM）又名乳腺钼靶 X 线摄影术。

钼靶和超声哪种方法更适合作为乳腺癌的筛查手段？

基于一些大规模的人群筛查实践，综合考虑女性乳腺生理特点和乳腺癌流行病学特征，多个国际知名癌症研究机构和组织分别提出了不同的乳腺癌筛查推荐方案，形成了不同的乳腺癌筛查指南。

一、大规模人群乳腺癌筛查实践的研究

（一）美国纽约健康保障计划

1963 年开始的美国纽约健康保障计划（Health Insurance Plan of Greater New York, HIP）是第一个评估乳腺癌筛查效果的多中心随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。该筛查可以明显降低 <50 岁的女性乳腺癌的死亡率。

研究组以 40~64 岁女性为对象，随机分成筛查组与对照组。最初每组入组人数约为 31 000 人，经检查后排除了 2% 的之前曾诊断为乳腺癌的入组人数。筛查组每年进行 1 次 CBE 和 MAM 筛查，持续 4 年。

结果显示：筛查组与对照组相比，乳腺癌的死亡率降低了 25%。40~49 岁人群比 50 岁以上人群从筛查中的获益更迟。随访 10 年，入组时年龄 40~49 岁人群与 50~59 岁人群相比，筛查组与对照组之间乳腺癌死亡率的差别较低；随访至 18 年，两个年龄段人群中，筛查组与对照组之间乳腺癌死亡率的差别就相似了。分析原因，入组时年龄为 40~49 岁的女性大多数是在其 50~54 岁时诊断为乳腺癌，因此对于 40~49 岁女性是否进行

大规模筛查还是有异议的^[1]。

（二）基于 MAM 筛查的一篇 meta 分析

以往发表的随机对照试验显示，MAM 筛查可以降低 50 岁以上女性 25%~30% 的乳腺癌死亡率。瑞士学者对 2000—2008 年间使用英语发表的、长期进行 MAM 筛查的研究项目进行了 meta 分析，其中包括加拿大、澳大利亚、丹麦、芬兰、冰岛、意大利、荷兰、西班牙、瑞典和英国的数据。

结果表明，在接受筛查的女性中，乳腺癌死亡率下降了 24%~48%。尽管各个研究的设计、时长及参与率均有不同，但死亡率都是降低的。这种降低估计有 1/3 是由辅助治疗带来的获益。MAM 筛查只要达到 10 年，就可以得到和 RCT 研究同等的死亡率降低。当然可能需要更长年限的观察获得对 MAM 筛查的完善评估^[2]。

（三）MAM 基础上增加 US 或 MRI 筛查的研究

2012 年发表在 JAMA 的一项研究表明，高危女性在 MAM 基础上增加 US 或 MRI 筛查会更为获益。

该研究纳入 2004 年 4 月—2006 年 2 月间 MAM 显示致密型乳腺，并伴有癌症高危因素的 2809 位女性。每年常规 MAM 检查的基础上增加 US 检查，持续 3 年，其中 703 人在完成 3 年 US+MAM 的检查后进行了 MRI 检查。

结果显示，2662 名女性，共完成 7473 次 MAM+US 检查，110 名女性检出 111 例乳腺癌（其中一名女性在第 1 年 MAM 筛查出乳腺癌，第 3 年 MRI 筛查出对侧乳腺癌），MAM 发现 33 例，US 发现 32 例，MAM+US 发现 26 例，9 例 US+MAM 检查后由 MRI 检查发现，11 例在各种影像学检查中均未显示异常。每 1000 次 US 筛查可在 MAM 筛查基础上平均增加检出 3.7 例患者，而单纯 MAM 诊断的敏感性只有 52%，特异性为 91%；联合 US 后敏感性上升至 76%，特异性为 84%；MAM 与 US 检查结果均为阴性，进一步进行 MRI 筛查，每 1000 次 MRI 检查可平均增加检出 14.7 例患者；MAM、US 和 MRI 这三者联合筛查的敏感度可达 100%，但特异性仅为 65%。

结论认为，高危女性在 MAM 基础上增加 US 或 MRI 筛查能提高乳腺癌检出率，但同时也增加了假阳性病灶的检出^[3]。

（四）中国女性乳腺癌筛查的多中心 RCT 研究

2015 年在《英国癌症杂志》（*British Journal of Cancer*, BJC）杂志发表了一个关于中国女性乳腺癌筛查的多中心 RCT 研究。

研究纳入 14 个乳腺疾病中心、2008—2010 年间筛查的 13 339 名乳腺癌高危女性，随机分入单纯 MAM 筛查组、单纯 US 筛查组、MAM+US 联合筛查组。MAM 或 US 发现可疑病灶，进行穿刺活检。乳腺癌影像学筛查（MAM 和 US）阴性和穿刺活检证实良性病变的患者 1 年后再次进行影像学筛查一次。随访 1 年。

最初入组的 13 339 名乳腺癌高危女性，12 519 名完成了第 1 年筛查，8692 名完成了

第2年筛查。

结果显示, 共计发现30例乳腺癌, 其中MAM组发现5例, US组发现11例, 联合组发现14例。MAM+US联合筛查组发现的14例中, 在US上全部显像, 而仅8例在MAM上显影。可见在疾病诊断中US有更高的敏感性, MAM和US的特异性以及疾病预测值是一致的。但超声检测的费用更低。

结论认为, 在中国乳腺癌高危女性筛查中US的应用优于MAM^[4]。

二、指南概况

基于这些大规模的人群筛查实践, 综合考虑女性乳腺生理特点和乳腺癌流行病学特征, 多个国际知名癌症研究机构和组织分别提出了不同的乳腺癌筛查推荐方案及筛查指南。

(一) 欧美概况

美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)最早发布了乳腺癌筛查指南, 推荐40岁以上女性每1~2年参加1次MAM筛查^[5]。

美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)2003年指南推荐, 40岁以上女性每年进行1次MAM筛查, 对高危女性在每年1次MAM筛查的基础上增加MRI或US筛查^[6]。2007年的修订版指南中强调高危女性应当参加MRI筛查^[7]。2015年版中, 将推荐的MAM筛查年龄提高到了45岁, 建议45~54岁的女性每年进行1次MAM筛查, 55岁以上的女性每2年进行1次MAM筛查^[8]。

美国预防医学工作组(U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF)乳腺癌筛查指南建议减少乳腺癌筛查MAM的频次。2016年公布的指南中, 推荐40~49岁根据个人情况, 不需要常规筛查; 50~74岁, 每2年进行1次乳房X线筛查; ≥75岁无需MAM筛查^[9]。

WHO国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)颁布的乳腺癌筛查指南提出, 40~49岁接受MAM检查在降低乳腺癌死亡上的作用有限, 而50~69岁女性接受MAM利大于弊, 高危人群可将MRI和US作为乳腺癌筛查的补充项目^[10]。

加拿大预防保健工作组(Canadian Task Force on Prevention Health Care, CT-FOPHC)2011年乳腺癌筛查指南建议要显著减少MAM的使用。该指南推荐40~49岁女性无需参加MAM筛查; 50~74岁女性每2~3年参加1次MAM筛查, 同时不再进行不必要的乳房自我检查和CBE^[11]。

瑞典癌症研究所(Swedish Cancer Institute)选择参照的是美国癌症学会(ACS)指南^[12]。

针对WHO-IARC、ACS、USPSTF这些国际医学界权威机构筛查指南, 主要的分歧在于乳房X线筛查的年龄段和接受筛查的间隔时间。

（二）中国概况

亚洲女性的乳腺体积小且腺体致密，发病高峰年龄相对年轻，西方国家推荐的乳腺癌筛查方案对亚洲女性可能并不适用。

国家卫生和计划生育委员会（简称卫计委）医政医管局于2017年2月9日首次发布了乳腺癌筛查建议。建议40~49岁每年进行1次MAM，推荐与CBE联合进行，对于致密型乳腺推荐与US联合进行；50~69岁建议人群普查，每1~2年进行1次MAM，推荐与CBE联合进行，对于致密型乳腺推荐与US联合进行； ≥ 70 岁每2年进行1次MAM，推荐与CBE联合进行，对于致密型乳腺推荐与US联合进行^[13]。

三、筛查方案的卫生经济学影响

开展大规模乳腺癌人群筛查往往需要付出较高的成本，而总的卫生资源是有限的。许多研究对不同筛查方案的成本-效果进行了分析和比较，以评价不同方案的性价比以及在人群中进行推广的价值。

由于美国等西方发达国家乳腺癌发病率相对较高且卫生资源较为丰富，因此，这些国家在推荐乳腺癌筛查方案时更注重筛查效果，而成本则是次要考虑的因素。对中国等发展中国家来说，其人口众多且卫生资源有限，进行卫生经济学评价对于推广适合本国的乳腺癌筛查方案显得尤为重要。

四、小结

乳腺癌筛查要求敏感性高，尽可能发现早期可疑病例，但假阳性率又不能过高。由于筛查的对象是健康人群，因此检测方法应简便易行、安全、无损害，且较为经济。同时，对于乳腺癌筛查方案的制订需结合本地区乳腺癌的流行病学特征、乳腺癌的高发人群、检测的设备和技术以及国家和社会的财政支持力度等因素来考量，要切实可行，并且还要有完善的运行机制和相应的质控措施。

目前国际上认可的乳腺癌筛查手段为MAM。

亚洲女性的乳腺体积小且腺体致密，发病高峰年龄相对年轻，可能在MAM成像准确性以及乳腺癌筛查的起始年龄上需要考量。而超声高频探头对亚洲女性致密型乳腺的筛查可能具有优势。

在中国，地域差异、城乡差异、受教育程度不同以及经济收入不平衡都会影响到乳腺癌筛查。超声设备价格低、便于携带、无放射性，更适合在中国落后及农村地区开展。

结合我国实际情况，需要为广大女性制订个体化的筛查方案，推荐年龄40岁以下或致密型乳腺的筛查对象首选US，40岁以上女性推荐US+MAM作为乳腺癌筛查的黄金搭档。

（贾泓瑶 宋 东）