中国南方女性乳腺癌筛查“逸仙模式”初步结果分析

杨雅平[†], 梁静[†], 胡越, 申时雨, 顾然, 王红莉, 刘凤桃, 梅静思, 蒋小芳, 云苗苗, 龚畅^{*}

中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心, 广东省恶性肿瘤表观遗传与基因调控重点实验室, 广州 510120

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: gchang@mail.sysu.edu.cn; changgong282@163.com

收稿日期: 2020-06-19; 接受日期: 2020-07-10; 网络版发表日期: 2020-10-13

科技部国家重大研发计划(批准号: 2017YFC1309103, 2017YFC1309104)、国家自然科学基金面上项目(批准号: 81672594, 81772836, 81872139)、广州再生医学与健康广东省实验室临床创新研究项目(批准号: 2018GZ0201004)、中山大学孙逸仙纪念医院逸仙临床研究培育项目(批准号: SYS-C-201805)和逸仙科研起航项目(批准号: YXQH201920)资助

摘要 乳房X线检查是目前唯一被证明可以降低乳腺癌死亡率的筛查方法。然而, 乳房X线检查对年轻、乳房小而致密的女性的检测准确度下降, 尤其在亚洲女性中较为常见。因此, 本团队开展了中山大学孙逸仙纪念医院乳腺筛查模式(简称“逸仙模式”), 通过联合运用乳腺超声和乳房X线, 对具有高乳腺密度和较高乳腺癌发病率的中国南方地区女性进行乳腺癌筛查。本研究共纳入2013~2018年22~89岁参与南方职业女性乳腺癌筛查项目的女性28621例。运用逸仙乳腺癌筛查模式, 即年龄 ≥ 40 岁参检者接受乳腺超声联合乳房X线检查, 年龄 < 40 岁参检者仅接受乳腺超声检查, 并均进行为期1年的随访。28621名妇女共检出乳腺癌39例(1.36/1000)。其中, < 40 岁单一乳腺超声检查组有6例乳腺癌(0.48/1000), ≥ 40 岁乳腺超声联合乳腺X线检查组有33例(2.05/1000), 两者间差异具有统计学意义($P < 0.001$)。在联合筛查模式组中, 仅有8例(24.2%)仅通过乳房X线检测到癌症, 剩下22人(66.7%)既可以从超声检查中发现, 也可以从乳腺X线检查中发现。大部分乳腺癌患者影像学表现仍是以肿块型为主, 但肿块型乳腺癌和钙化型乳腺癌的比例在各个年龄段中无明显差异($P = 0.632$)。且对于钙化型乳腺癌, 目前仍是以乳腺X线发现为主。就临床分期而言, 0期及I期乳腺癌在单一乳腺超声组(66.7%, 4/6)及联合筛查模式(66.7%, 22/33)均超过半数, 两组间比例差异无统计学意义($P = 0.507$)。中山大学逸仙乳腺癌筛查模式是一种可适用于中国南方地区女性乳腺癌筛查的替代方法。

关键词 乳腺癌, 筛查, 乳腺X线, 乳腺超声

目前, 乳腺癌已成为全球女性第一高发恶性肿瘤。虽然欧美国家乳腺癌发病率居高, 但是随着以乳腺X

线摄影为基础的筛查模式的推广, 及早发现、治疗, 其病死率逐年下降^[1,2]。近些年来我国乳腺癌发病率明

引用格式: 杨雅平, 梁静, 胡越, 等. 中国南方女性乳腺癌筛查“逸仙模式”初步结果分析. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1114–1120

Yang Y P, Liang J, Hu Y, et al. Preliminary results of the SYSU strategy for screening breast cancer in southern Chinese women (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 1114–1120, doi: [10.1360/SSV-2020-0018](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0018)

显上升^[3], 增速全球首位, 因此, 亟需建立并普及高效的筛查模式. 与欧美女性相比, 大多数中国女性乳腺结构具有较扁平而致密的特点, 而乳腺组织密度高的女性患乳腺癌的风险更高, 癌症在乳房X线摄影检查中被发现的可能性也更小^[4,5]. 我国的肿瘤登记资料显示, 我国女性乳腺癌发病率在20岁后随年龄增长迅速上升, 并于55岁年龄组达到高峰; 死亡率在25岁之后上升迅速, 于60岁年龄组达到第1个高峰, 并于85岁以上年龄组达到死亡高峰^[6]. 因此, 欧美国家针对自身发病高峰年龄位于40~74岁的女性进行的基于乳腺X线摄影的筛查模式^[2,7]并不完全适用于中国女性. 本研究拟在2013~2018年28621例南方职业女性乳腺癌筛查项目中, 根据年龄及检查方式制定中山大学乳腺癌筛查模式, 并探讨其价值, 旨在构建一个适用于我国南方女性的乳腺癌筛查模式.

1 对象与方法

1.1 研究对象

2013~2018年广州、珠海、佛山、中山等南方地区事业单位参加团体性乳腺癌筛查的女性(含退休人员), 共纳入28621例.

1.2 研究方法

针对年龄<40岁的参检者, 仅予乳腺超声检查; 年龄≥40岁的参检者, 予乳腺X线摄影及乳腺超声联合检查, 均随访1年.

乳腺超声检查: 均由具有3年以上工作经验的超声医生采用彩色多普勒超声仪进行全乳及区域淋巴结检查, 并根据美国放射学会提出的2013版乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)^[8]进行分级诊断(0级: 需要进一步影像学检查; 1级: 阴性; 2级: 良性; 3级: 良性可能, 需短期随访; 4级: 可疑恶性, 建议活检; 5级: 恶性可能大; 6级: 已病理证实恶性).

乳腺X线摄影: 首先采用PLANMED平板数字乳腺机, 以标准头足位(CC位)和内外斜位(MLO位)投照, 采集乳腺X线片, 再由两位经过相关培训的影像科医生进行盲法阅片. 需描述乳腺腺体类型: 1型, 脂肪型; 2型, 少量腺体型; 3型, 多量腺体型; 4型, 致密型^[9], 并根据BI-RADS进行分级诊断. 存在不统一的意见时, 需

讨论后达成一致.

1.3 统计分析

采用EpiData 3.1软件建立数据库, 双人平行双录入并校对结果. 使用SPSS 23.0(IBM)软件进行数据整理、统计描述和统计分析. 用描述性统计, 包括例数、平均值、标准差、最大值和最小值来总结连续性变量. 分类指标的描述用各类的例数及百分数. 连续性变量采用两组独立样本的 t 检验, 分类变量采用卡方检验或Fisher精确概率法. 采用双侧检验, $P<0.05$ 认为有统计学意义.

2 结果

2.1 筛查人群的基本情况

本研究共入组各企事业单位参加团体性筛选的女性28621名, 平均年龄为41.7岁, 最小年龄为22岁, 最大年龄为89岁. 本次研究筛查的人群中共检查发现乳腺癌39人, 检出率为136.3/10万. 检查乳腺癌人群的平均年龄为47.5岁, 最小年龄为31岁, 最大年龄为64岁.

由表1可见, 从30岁组开始就有女性被检出乳腺癌, 检出乳腺癌的最小年龄是31岁. 随着年龄的增加, 特别是35岁以后, 乳腺癌筛查人群恶性情况的检出率逐渐增加, 55岁组的检出率最高, 达到375.4/10万人; 其次是50岁组的女性, 检出率为241.6/10万人; 从60岁组开始有所降低, 但是也有205.5/10万人. 本次筛查中, 65岁以上年龄组的女性并未发现乳腺癌, 结果详见图1.

2.2 不同年龄组筛查出乳腺癌人群基本情况的比较

本研究中, <40岁的女性仅做乳腺超声检查, 共筛查12515名女性, 检查乳腺癌6名, 检出率为47.9/10万人. 在≥40岁组人群乳腺癌筛查时既做了乳腺超声检查, 也做了乳腺X线检查, 共筛查16106名女性, 检查乳腺癌33名, 检出率为204.9/10万人. 两个年龄组的检出率有差别, ≥40岁组人群的检出率更高, $P<0.001$. 虽然<40岁年龄组女性总的检出率较低, 但是在35~岁组仅做乳腺超声组和40~岁组同时做乳腺超声和乳腺X线检查的两组中, 检出率差别并不大(109.1/10万 vs. 169.1/10万). <40岁组女性确诊乳腺癌的平均年龄为

表 1 乳腺筛查人群不同年龄组检出恶性的情况

Table 1 The malignant conditions identified among the different age groups via the SYSU strategy

年龄组(岁)	筛查人数	各年龄组比例	筛查确诊恶性人数	年龄组恶性比例	各年龄组检出率(/10万)
平均年龄	41.7±10.6(22~89)		47.5±7.1(31~64)		
<30	3612	12.6	0	0.0	0.0
30~	4322	15.1	1	2.6	23.1
35~	4581	16.0	5	12.8	109.1
40~	5322	18.6	9	23.1	169.1
45~	4744	16.6	10	25.6	210.8
50~	2897	10.1	7	18.0	241.6
55~	1332	4.7	5	12.8	375.4
60~	973	3.4	2	5.1	205.5
65~	491	1.7	0	0	0.0
70~	347	1.2	0	0	0.0
合计	28621	100	39	100	136.3

图 1 乳腺筛查人群各年龄组恶性情况检出率(网络版彩图)

Figure 1 The detection rate of malignancy in each age group of breast cancer screening among the women population (color online)

(37±3.2)岁(31~39岁); 而≥40岁组女性确诊乳腺癌的平均年龄为(49±5.9)岁(41~64岁), 两组差异为12岁, 且差异有统计学意义, $P<0.001$.

从发现方式来看, 因为<40岁组女性仅做了乳腺超声, 因此乳腺癌的检出均是超声发现的. 然而, ≥40岁组女性中, 有3人(9.1%)是仅从超声检查发现的乳腺癌恶性征象, 有8人(24.2%)是仅从乳腺X线发现的恶性征象, 剩下22人(66.7%)既可以从超声检查中发

现, 也可以从乳腺X线检查中发现. 结果详见图2和表2.

2.3 不同年龄组筛查出乳腺癌人群临床病理分期特征的比较

两个年龄组确诊乳腺癌的女性中, 病理类型的分布情况是相似的, 均是以浸润性导管癌为主, 其次是导管原位癌. <40岁组确诊恶性的女性中, 浸润性导管癌的比例为66.7%(4/6), 导管原位癌的比例为33.3%(2/6). 在≥40岁组女性中, 浸润性导管癌的比例也是66.7%(22/33), 导管原位癌的比例为24.2%(8/33), 还有3例是其他浸润性癌(包括1例浸润性小叶癌和2例黏液癌), 两组结果差异不显著, $P=0.755$, 详见表2.

临床分期方面, 筛查发现的39例乳腺癌患者中, 0期(导管原位癌)为10例, I期为16例, II期为8例, III期为5例, 其中0~I期的比例占66.7%. 两个年龄组临床分期情况的分布可见, 0期和I期的比例均是最高的(0期33.3% vs. 24.2%, I期33.3% vs. 42.4%); III期的比例在<40岁为33.3%, 而在≥40岁组仅为9.1%, 但是两组各分期的比例差别不大, $P=0.258$, 无统计学意义.

2.4 不同年龄组筛查出乳腺癌人群的影像学特征比较

<40岁组女性中, 确诊恶性的患者都是以乳腺肿块的形式, 而40~岁组、50~岁组和60~岁组乳腺恶性肿

图2 乳腺癌筛查不同发现方式的分布图(网络版彩图)

Figure 2 Distribution of the different ways of identifying breast cancer screening (color online)

瘤的表现形式肿块和钙化均有, 其中肿块型病变的比例较高, 均在70%以上, 钙化形式的病变比例大约在20%~25%左右. 但是在各年龄组之间, 肿块型病变和钙化型病变不同比例的差异, 没有统计学意义($P=0.632$). 不同年龄组不同筛查项目发现比例有一定差别, <40岁组女性均是以乳腺超声的检查手段筛查发现的. 以钙化形式存在的病灶, 还是以乳腺X线检查发现为主, 而部分肿块型病灶既可以用乳腺X线发现也可以用超声检查发现, $P<0.001$, 差异有统计学意义(表3).

表2 不同年龄组筛查出乳腺癌人群基本情况的比较

Table 2 Comparison of the basic conditions of the women with breast cancer in different age groups

变量	分组	<40岁		≥40岁		P值
		例数(N)	百分比(%)	例数(N)	百分比(%)	
合计		6		33		
检出率		6/12515	47.9/10万	33/16106	204.9/10万	<0.001
年龄		37±3.2(31~39)		49±5.9(41~64)		<0.001
发现方式	单纯超声	6	100.0	3	9.1	<0.001
	单纯钼靶	0	0	8	24.2	
	超声+钼靶	0	0	22	66.7	
病理类型	导管原位癌	2	33.3	8	24.2	0.755
	浸润性导管癌	4	66.7	22	66.7	
	其他浸润性癌	0	0	3	9.1	
临床分期	0期	2	33.3	8	24.2	0.258
	I期	2	33.3	14	42.4	
	II期	0	0	8	24.2	
	III期	2	33.3	3	9.1	

3 讨论

目前, 乳腺X线检查是唯一一种被证明可以降低乳腺癌死亡率的筛查方式^[10]. 研究表明, 虽然乳腺X线可以显著降低50~74岁女性乳腺癌死亡率, 但在40~49岁女性中的作用却十分有限, 这可能与随着乳腺密度的增加, 敏感性显著下降有关^[1], 且其对极高密度乳房的敏感性可能低至30%~48%^[4]. 因此, 诸多研究试图通过联合筛查模式提高乳腺癌的检出率^[11~13]. 超声因其广泛可用、价格相对便宜、患者的耐受性好备受关注, 成为一种很有前景的筛查方式.

本研究通过中山大学乳腺癌筛查模式, 总乳腺癌检出率可达136.3/10万人, 是国际年龄标准化乳腺癌发病率40.8/10万人^[14]的3倍, 与西方发达国家发病率相接近, 也明显高于国内平均水平^[6,15], 说明本乳腺癌筛查模式检出率水平较高. 本实验结果显示, 乳腺癌人群的平均发病年龄为47.5岁, 与既往研究结果基本持平, 早于西方发达国家近10年^[3,16]. 通过进一步比较不同年龄组的乳腺检出率, 可以发现30岁后即开始有女性被诊断出乳腺癌, 随后发病率逐渐增高, 高峰期接近西方发达国家, 大约50~55岁, 这一结果也与既往我国女性乳腺癌发病特点分析相符^[6]. 日本有研究曾对比乳腺彩超联合乳腺X线筛查模式和单一乳腺X线检

表 3 不同年龄组筛查出乳腺癌人群的影像学特征

Table 3 Comparison of the imaging features of the women with breast cancer in different age groups

年龄组(岁)	筛查人数	乳腺癌患者	肿块 N(%)	钙化 N(%)	超声发现 N(%)	钼靶发现 N(%)	超声+钼靶 N(%)	各年龄组检出率 (/10万)
<40	12515	6	6(100.0)	0(0.0)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	47.9
40~	10066	19	14(73.7)	5(26.3)	3(15.8)	5(26.3)	11(57.9)	188.8
50~	4229	12	9(75.0)	3(25.0)	0(0.0)	3(25.0)	9(75.0)	283.8
60~	1811	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	110.4
合计	28621	39	31(79.5)	8(20.5)	9(23.1)	8(20.5)	22(56.4)	136.3
P值			0.632			<0.001		

查筛查模式,发现联合筛查模式检出率明显高于单一乳腺X线筛查模式^[12]。本研究中,乳腺彩超联合乳腺X线筛查模式检出率可达204.9/10万人,高于国内类似回顾性研究^[15],且不同筛查模式的敏感度分析结果显示,乳腺彩超联合乳腺X线检查敏感度比单一乳腺彩超及单一乳腺X线检查均明显升高^[11],这也与本研究的结果相符。因此,有理由相信,乳腺彩超联合乳腺X线检查可作为新的乳腺癌筛查模式加以推广。更有意思的是,虽然≥40岁组人群乳腺彩超联合乳腺X线检查的检出率明显高于<40岁单一乳腺彩超,但是在35~岁仅做乳腺超声组和40~岁乳腺超声联合乳腺X线检查组的检出率却没有明显差异,可见<40岁单一乳腺彩超检出率低可能是受年龄因素影响,且已有研究显示,单一乳腺彩超与单一乳腺X线检查敏感度基本一致^[11]。此外,本研究通过分析乳腺癌患者的影像学表现发现,40~岁组、50~岁组和60~岁年龄组的乳腺癌患者大部分是以肿块型为主,而<40岁的乳腺癌患者则均是肿

块型,因此,乳腺超声检查作为对乳腺肿块病灶较为敏感的检查方式在女性乳腺筛查中发挥重要作用,尤其在<40岁女性中实行单一乳腺超声检查具有较好的检出价值。本研究对于钙化型乳腺癌病灶的发现,仍主要依赖乳腺X线检查,且部分肿块型乳腺癌既可以通过乳腺彩超发现,也能通过乳腺X线发现,因此乳腺X线检查仍是女性乳腺癌筛查中必不可少的检查方式,且乳腺X线联合乳腺超声后,检出率更是显著提高($P<0.001$)。就乳腺癌病理分期特点,本团队发现,不论哪个发病年龄段,均是以导管癌为主,且临床分期均以0~I期占比最多,这也与国外及国内其他回顾性研究结果相似^[16,17]。

综上,本研究在<40岁组女性中运用乳腺超声筛查,在≥40岁组女性中运用乳腺超声联合乳腺X线检查的筛查——乳腺癌逸仙筛查模式,均能够有效进行筛查。逸仙乳腺癌筛查模式可成为适合中国南方地区女性乳腺癌筛查的替代方法。

参考文献

1 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Iarc working group briefing on breast cancer screening. *Chin Gener Pract*, 2015, 18: 3265–3267

2 Nickson C, Velentzis L, Brennan P, et al. Improving breast cancer screening in Australia: a public health perspective. *Public Health Res Pract*, 2019, 29

3 Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 640–647

4 Mandelson M T, Oestreicher N, Porter P L, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1081–1087

5 Day N, Warren R. Mammographic screening and mammographic patterns. *Breast Cancer Res*, 2000, 2: 247–251

6 Li H, Zheng R S, Zhang S W, et al. Analysis on the incidence and death of breast cancer in Chinese women in 2014 (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2018, 40: 166–171 [李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40: 166–171]

7 Wernli K J, Arao R F, Hubbard R A, et al. Change in breast cancer screening intervals since the 2009 USPSTF guideline. *J Womens Health*, 2017,

26: 820–827

- 8 Mendelson E B, Böhm-Vélez M, Berg W A, et al. ACR BI-RADS ultrasound. In: ACR BIRADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Ed. Reston: American College of Radiology. 2013
- 9 Kerlikowske K, Miglioretti D L, Vachon C M. Discussions of dense breasts, breast cancer risk, and screening choices in 2019. *JAMA*, 2019, 322: 69
- 10 Nelson H D, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*, 2009, 10: 242–727
- 11 Huzarski T, Górecka-Szyld B, Huzarska J, et al. Screening with magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound in women at average and intermediate risk of breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract*, 2017, 15: 4
- 12 Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387: 341–348
- 13 Dang Y, Guo L, Lv D J, et al. Classification of breast lesions based on a dual S-shaped logistic model in dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Sci China Life Sci*, 2011, 54: 889–896
- 14 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359–E386
- 15 Zeng F Y, Zhang S, Tang G R, et al. Analysis of breast cancer screening results in 11167 women in Guilin (in Chinese). *Chin J General Surg*, 2012, 21: 509–510 [曾繁余, 张珊, 唐桂荣, 等. 桂林市11167名妇女乳腺癌筛查结果分析. 中国普通外科杂志, 2012, 21: 509–510]
- 16 Li J, Zhang B N, Fan J H, et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999–2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China. *BMC Cancer*, 2011, 11: 364
- 17 Cho N, Han W, Han B K, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 1495–1502

Preliminary results of the SYSU strategy for screening breast cancer in southern Chinese women

**YANG YaPing, LIANG Jing, HU Yue, SHEN ShiYu, GU Ran, WANG HongLi, LIU FengTao,
MEI JingSi, JIANG XiaoFang, YUN MiaoMiao & GONG Chang**

Guangdong Provincial Key Laboratory of Malignant Tumor Epigenetics and Gene Regulation, Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Mammography is the only screening method that has been found to reduce the mortality of breast cancer. However, it has been reported to be inaccurate in young women or women with small and dense breasts, a feature that is very common in Asian women. This study investigated a novel breast cancer screening strategy (SYSU strategy) based on ultrasonography and mammography for Southern Chinese women who have a high proportion of dense breasts and a high prevalence in young breast cancer. A total of 28,621 women aged 22–89 years were enrolled in this study between 2013–2018. They all attended the Southern Professional Women Breast Cancer Screening Project with an organized breast cancer screening. The SYSU breast cancer screening strategy involves participants who are older than 40 years being screened by ultrasound and mammography and those younger than 40 years screened by ultrasound alone at enrolment and 1-year follow-up. A total of 39 breast cancers were detected during the screening period (1.36/1000). Among the cancers detected, 6 breast cancers (0.48/1000) were identified by ultrasound alone in women younger than 40 years, and 33 cancers (2.05/1000) were identified by the combination of ultrasound and mammography ($P<0.001$). However, in the combined group, only 8 cancers (24.2%) were detected by mammography alone, while 22 other types of cancers (66.7%) were detected by both mammography and ultrasound images. More than half of the cancers at stage 0 and I were detected in both the ultrasound group (66.7%, 4/6) and combined group (66.7%, 22/33), respectively, and the difference of proportion between the two groups was not significant ($P=0.507$). The results of this study suggest that the SYSU strategy is a suitable and alternative method for screening breast cancers in Southern Chinese women.

breast cancer, screening, mammography, ultrasonography

doi: [10.1360/SSV-2020-0018](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0018)