

• 指南与解读 •

《中国女性乳腺癌筛查指南》解读(精简版)*

黄育北^① 佟仲生^① 陈可欣^① 王瑛^{①②} 刘佩芳^① 顾林^① 刘俊田^① 于津浦^① 宋丰举^① 赵文华^{①②} 史业辉^①
李慧^① 肖怀远^① 郝希山^{①②}

摘要 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤,早期筛查是提高乳腺癌早诊早治最佳途径。中国女性乳腺癌发病高峰年龄与欧美国家乳腺癌发病高峰年龄明显不同,制定适合中国女性特点的群体性乳腺癌筛查指南势在必行。中国抗癌协会与国家肿瘤临床医学研究中心(天津医科大学肿瘤医院)组织专家在分析总结中国女性乳腺癌筛查数据的基础上,参考欧美及东亚等国家的最新乳腺癌筛查指南或共识,分别从筛查起始年龄、筛查方法、筛查时间间隔3个方面,针对中国女性乳腺癌一般风险人群和高危风险人群制定以人群为基础的《中国女性乳腺癌筛查指南》,本文对该指南进行解读以供乳腺癌筛查相关人士参考。

关键词 乳腺癌 筛查 指南

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.09.581

Interpretation of guideline for breast cancer screening in Chinese women

Yubei Huang¹, Zhongsheng Tong¹, Kexin Chen¹, Ying Wang^{1,2}, Peifang Liu¹, Lin Gu¹, Juntian Liu¹, Jinpu Yu¹, Fengju Song¹, Wenhua Zhao^{1,2}, Yehui Shi¹, Hui Li¹, Huaiyuan Xiao¹, Xishan Hao^{1,2}

Correspondence to: Xishan Hao; E-mail: xishanhao@sina.com

¹Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; ²China Anti-Cancer Association, Tianjin 300060, China

This work was supported by National Key Technology Support Program (No. 2015BAI12B15)

Abstract Breast cancer is the most common cancer for Chinese women. Early screening is the best way to improve the rates of early diagnosis and early treatment of breast cancer. The peak ages of breast cancer in Chinese women are obviously different from those in the European and American countries. It is imperative to develop a guideline for breast cancer screening that is suitable for Chinese women. Based on the analysis and summary of breast cancer screening data in China, and the latest guidelines and consensus on breast cancer screening in Europe, the United States and East Asia, China Anti-Cancer Association and National Clinical Research Center for Cancer (Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital) has developed a population-based guideline for breast cancer screening in Chinese women. This guideline has provided detailed recommendations on the screening starting age, screening modalities, and screening interval in Chinese women with average risk and high risk of breast cancer, respectively. This article aims to interpret the above guideline, providing references for professionals in breast cancer screening.

Keywords: breast cancer, screening, guideline

乳腺癌是中国女性第一高发恶性肿瘤,发病率逐年升高,严重威胁中国女性的生命健康。近半个世纪以来,世界各国的多项研究业已证实,乳腺癌筛查是提高早期诊断率、生存率及生存质量的最有效方法。世界卫生组织(WHO)已明确将早期乳腺癌列为可治愈性疾病,早诊早治是提高乳腺癌治愈率的最佳途径。中国女性乳腺癌发病高峰年龄起始于40~50岁之间^[1-2],比西方国家提前5~10岁,制定适合中国女性特点的群体性乳腺癌筛查指南势在必行。

1 中国女性乳腺癌流行现状

中国1989年至2008年肿瘤登记报告显示,不论城市还是农村地区,女性乳腺癌发病率均呈明显上

升趋势,农村地区上升更为明显^[3]。2009年至2014年乳腺癌发病率的上升趋势依然明显^[1-2,4-8]。目前,乳腺癌已成为中国城市女性首位、农村女性第二位的常见恶性肿瘤^[7]。与发病率呈上升趋势相比,2010年至2014年城市及农村地区女性乳腺癌死亡率趋于平稳。即便如此,中国女性乳腺癌的5年生存率为73%,农村地区为55.9%^[9],而美国女性乳腺癌的5年生存率达89%^[8]。相比之下,中国女性乳腺癌的防治工作任重道远^[10]。

2 中国女性乳腺癌筛查现状

中国人口众多,地区分布不均衡,存在乳腺X线设备短缺、部分地区医保不覆盖乳腺X线检查等原

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心(天津市300060);②中国抗癌协会

*本文课题受国家科技支撑计划项目(编号:2015BAI12B15)资助

通信作者:郝希山 xishanhao@sina.com

因,乳腺癌筛查仍处探索阶段。为获得中国以人群为基础的女性乳腺癌筛查数据,探索符合中国国情且适合中国女性生理特征的乳腺癌筛查策略,中国抗癌协会协同国家肿瘤临床医学研究中心(天津医科大学肿瘤医院)组织的专家团队先后主持开展了多项全国性乳腺癌筛查项目,包括2008年至2009年39.8万城市女性的中央财政转移支付乳腺癌筛查项目(CNBCSP-Urban)、2009年至2011年82.9万农村女性的国家重大公共卫生“两癌”筛查项目中的乳腺癌筛查项目(CNBCSP-Rural)以及2008年至2010年5个地区4.3万女性多中心乳腺癌优化筛查方案研究项目(MIST)。特别是MIST项目为中国唯一一项基于大规模自然人群,以同步盲法评价3种乳腺癌筛查方法(乳腺触诊、乳腺超声、乳腺X线)及筛查效果为目的的多中心筛查队列研究,获取了中国以人群为基础的乳腺癌筛查基础数据,为本项指南的制定奠定了基础。

3 中国女性乳腺癌筛查指南推荐

3.1 一般风险女性乳腺癌筛查

3.1.1 筛查年龄

- 45~69岁的一般风险女性,推荐进行规律性筛查(A级推荐)

- 40~44岁的一般风险女性,应有机会接受筛查。接受筛查前,鼓励其在充分了解乳腺癌筛查的潜在收益、风险和局限性之后,与医生共同确定个体化决策(B级推荐)

- 年龄<40岁的一般风险女性,推荐不接受规律性筛查(C级推荐)

- 年龄>69岁的一般风险女性,身体健康且预期寿命>10年,如愿意,应有机会接受筛查(B级推荐)

中国女性乳腺癌的年龄别发病率趋势显示^[1-2,4-7],25岁以前乳腺癌的发病率相对较低,35~45岁增长速度加快,发病高峰年龄集中在45~69岁之间,70岁之后出现下降。GLOBOCAN 2018年数据显示^[11-12],日本、韩国、朝鲜等东亚国家女性乳腺癌发病高峰年龄同样集中于45~69岁,之后开始逐渐下降,与中国女性乳腺癌发病率年龄趋势相似;而英国、瑞典、美国及加拿大等欧美国家女性乳腺癌发病率随年龄呈持续上升趋势,发病高峰年龄在55岁以后,相比中国及其他东亚国家女性乳腺癌发病高峰年龄平均推迟10年以上。这种不同的乳腺癌年龄别发病率趋势,既可能与不同地区女性的环境及遗传危险因素暴露相关,也可能与美国、英国等国家女性绝经后采用雌激素替代治疗相关^[11-12]。这种差异提示中国女性乳腺癌筛查的起止年龄,特别是筛查起始年龄,不应完全照搬欧美国家乳腺癌筛查指南的推荐。

中国开展的CNBCSP-Urban和CNBCSP-Rural的结果显示^[13],40~44岁女性乳腺癌的检出率均显著高于35~39岁女性乳腺癌的检出率;CNBCSP-Urban项目中45~49岁女性乳腺癌检出率与40~44岁女性乳腺癌检出率比较无显著性差异;CNBCSP-Rural项目中45~49岁女性乳腺癌检出率显著高于40~44岁女性乳腺癌检出率。上述结果为制定本指南提供了合理的实践依据。

根据中国女性乳腺癌发病高峰年龄早于欧美国家女性乳腺癌发病高峰年龄,结合东亚国家女性乳腺癌发病高峰年龄与中国女性乳腺癌发病高峰年龄趋势相似的特点,在总结中国研究成果的基础上,将中国女性乳腺癌筛查起始年龄适当前移,定位在45~69岁之间符合中国乳腺癌发病趋势,并作为A级推荐。

3.1.2 筛查方法

- 乳腺X线筛查被证实能有效降低乳腺癌死亡率,因此,推荐其作为一般风险女性的主要乳腺癌筛查方法(A级推荐)

- 乳腺X线筛查阴性的致密型乳腺女性,补充乳腺超声筛查能够有效地提高乳腺癌检出率,推荐补充乳腺超声筛查(B级推荐)

- 单独采用乳腺触诊筛查乳腺癌,由于目前证据不充分,尚不推荐。但乳腺触诊对于从未接受乳腺癌筛查的女性,仍有可能提高乳腺癌检出率,因此推荐乳腺触诊作为乳腺影像学筛查之前的初始手段(B级推荐)

- 推荐乳腺超声筛查用于无早发乳腺癌家族史或不携带有乳腺癌致病性遗传突变的40~44岁的其他乳腺癌高危风险女性的筛查;推荐乳腺X线联合乳腺超声筛查用于45岁以后该类高危风险女性的筛查(B级推荐)

国内外用于乳腺癌筛查的方法主要有乳腺X线、乳腺超声、乳腺触诊及其他影像学检查。

国外所有指南均主张乳腺X线用于乳腺癌筛查,证据级别最高。目前,已有8项质量较高的随机对照试验研究,包括美国纽约的卫生保险计划(health insurance plan, HIP)研究^[14-17],加拿大全国乳腺癌筛查研究(Canadian national breast cancer screening, CNBSS) I期(CNBSS-I)及II期(CNBSS-II)^[18-22]、英国的Age研究^[23-25]、瑞典的Stockholm研究^[26-29]、Malmö筛查研究(Malmö mammographic screening trial, MMST-I/MMST-II)^[30-35]、Gothenburg研究^[36-39]及瑞士双郡研究(Swedish two-county)^[40-45]。上述8项随机对照试验研究最早启动于1963年,最晚启动于1991年。筛查人群的最低年龄39岁,最高年龄70岁。初始纳入的筛查组人群合计

327 393 人,对照组的初始纳入人群 343 953 人。筛查方法的选取方面,HIP、CNBSS-I 研究的筛查组采用乳腺 X 线联合乳腺触诊,对照组采用常规管理;CNBSS-II 研究比较乳腺 X 线联合乳腺触诊与单独乳腺触诊的筛查效果的差异;其他研究比较单独乳腺 X 线与单独乳腺触诊筛查的效果差异。间隔从 12 个月到 33 个月不等,筛查次数从 2 轮至 9 轮不等。乳腺 X 线投照体位上,通常为 1~2 个体位。筛查持续时间从 4 至 10 年以上不等。随访时间均在 10 年以上,最长随访 25 年。综合上述研究结果显示,单独采用乳腺 X 线筛查,总体能降低 18%~20% 乳腺癌的死亡率,不同时期、不同研究组的结论相对一致;年龄<50 岁的女性乳腺 X 线筛查的获益不完全一致,部分女性可能获益;50~69 岁女性乳腺 X 线筛查能降低 13%~34% 的乳腺癌死亡率,年龄越大潜在获益可能性越大;70~74 岁女性乳腺 X 线筛查的获益不完全一致,部分女性可能获益。这些研究的总体结果明确阐明 50~69 岁之间的女性定期接受乳腺 X 线检查可以降低乳腺癌的死亡率。

中国目前尚无大规模人群随机对照研究评估乳腺 X 线筛查乳腺癌的长期效果。上文提及的中国 3 项乳腺癌筛查项目取得阶段性成果,具有一定的代表性。CNBCSP-Urban、CNBCSP-Rural 及 MIST 项目实际有效的筛查总人数为 1259 948 人,其中 CNBCSP-Urban 为 398 184 人、CNBCSP-Rural 为 828 530 人及 MIST 为 33 234 人,3 个项目的乳腺癌检出率分别为 56.0/10 万,52.0/10 万及 306.9/10 万^[13]。上述 3 个项目结果显示,除民族及家庭常住人口数与乳腺癌的关联方向不明确之外,下述因素均可能增加乳腺癌的检出率,包括家族史、肥胖、非在婚(包括单身、离婚、分居、丧偶)、结婚年龄>25 岁、教育水平在小学及以下、无职业、无保险等。由于 CNBCSP-Urban 和 CNBCSP-Rural 项目均采用乳腺触诊作为初始乳腺癌筛查方法,当乳腺触诊阳性后再行进一步乳腺 X 线或乳腺超声筛查^[13];而 MIST 项目同时采用 3 种方法并联筛查乳腺癌。因此,可以认为 3 个筛查项目的乳腺癌检出率的差异主要由筛查方法引起,同时也进一步提示采用乳腺触诊作为主要的乳腺癌筛查方法,可能会造成乳腺癌的漏诊。但 3 个筛查项目均证实通过筛查发现的早期乳腺癌的比例更多,肿瘤更小,淋巴结转移更少,原位癌比例更多^[13,46-47],由此表明乳腺癌筛查本身可以发现更早期的乳腺癌,具有必要性和间接改善预后的实际作用。MIST 研究结果显示,乳腺 X 线筛查乳腺癌的灵敏度(85.86%)显著高于乳腺超声筛查的灵敏度(62.75%),后者显著高于乳腺触诊筛查的灵敏度(42.16%)。其中乳腺 X 线的筛查灵敏度与国外报道的乳腺 X 线筛查灵敏度非常相似,有力地提示了在中国开展以人群为基础的乳腺癌筛查项目的技术

可行性。同时乳腺 X 线、乳腺超声及乳腺触诊筛查乳腺癌的阳性预测值分别为 4.40%、13.97% 及 21.29%,三者存在显著性差异,提示乳腺 X 线筛查相比乳腺超声及乳腺触诊可能带来一定比例的假阳性率。结合国内外研究数据,本指南推荐乳腺 X 线筛查作为一般风险女性的主要乳腺癌筛查方法,并作为 A 级推荐。

乳腺超声筛查乳腺癌的准确性对检查医师的技术及诊断水平依赖性较大,检查过程的实时性限制了其不能像乳腺 X 线检查后的集体会诊,对表现为微小钙化的较早期乳腺癌和非肿块型乳腺癌的诊断具有一定困难^[48],因此多数国家或机构在乳腺癌筛查指南中并不推荐直接采用乳腺超声作为一般风险女性的规律性筛查方法。梳理 16 项乳腺超声用于乳腺癌筛查的国外研究,有 9 项关于乳腺 X 线筛查阴性基础上补充乳腺超声筛查的效果评价研究^[49-57],7 项乳腺 X 线联合乳腺超声筛查的效果评价研究^[58-64]。归纳提示乳腺 X 线筛查阴性基础上补充乳腺超声筛查的灵敏度为 62%~100%,特异度为 69%~100%,阳性预测值为 1%~26%,阴性预测值均为 100%。乳腺 X 线联合乳腺超声筛查的灵敏度为 76%~100%,特异度为 84%~100%,阳性预测值为 3%~81%,阴性预测值均为 100%;单独采用乳腺超声筛查的灵敏度为 14%~100%,特异度为 82%~100%,阳性预测值为 1%~71%,阴性预测值为 99%~100%。乳腺 X 线筛查阴性基础上补充乳腺超声筛查研究得到的乳腺癌检出率为 0.4/1 000~22.4/1 000 人,召回率为 0.4%~31.1%,活检率 0.4%~5.5%^[49-57]。乳腺 X 线联合乳腺超声筛查时,乳腺癌的检出率为 2.0/1 000~12.2/1 000 人、召回率为 0.4%~28.5%、活检率为 0.3%~7.4%;单独采用乳腺超声筛查的检出率为 1.9/1 000~8.6/1 000 人,召回率为 0.3%~18.0%,活检率为 0.2%~5.5%^[58-64]。中国 MIST 研究结果显示,在乳腺 X 线筛查阴性基础上补充乳腺超声筛查能额外发现 10 例乳腺癌患者,使得乳腺癌检出率提高 11.9%,提示乳腺 X 线筛查阴性基础上补充乳腺超声能显著提高乳腺癌检出率,适宜在乳腺 X 线筛查结果基于 BI-RADS 分级为 0~2 级的女性中进行补充乳腺超声筛查^[65]。与单独乳腺 X 线筛查相比,乳腺 X 线联合乳腺超声筛查的灵敏度由 85% 提高至 95%。该结果与国外研究报告相似。同时 MIST 研究提出了对具备 6 个乳腺癌危险因素[初潮年龄早(年龄≤12 岁)、绝经年龄晚(年龄≥55 岁)、首次生育年龄晚(年龄>30 岁)、服用过避孕药、肥胖(体质指数≥28 kg/m²)、乳腺癌家族史]中的 1 个或以上者,乳腺癌的检出率显著高于无危险因素女性乳腺癌的检出率(4.34% vs. 2.23%, $P=0.001$)。对该类女性初步定义为乳腺癌危险相关

人群的进一步分析显示,乳腺超声筛查的乳腺癌检出率(3.09‰)显著高于乳腺触诊筛查的乳腺癌检出率(1.73‰),两者比较具有显著性差异($P=0.002$),但与乳腺X线筛查的乳腺癌检出率(3.18‰)比较无显著性差异($P=0.663$)。同时乳腺超声与乳腺X线相比,除特异度前者高于后者外(98.6% vs. 98.1%, $P=0.001$),两者的灵敏度(68.8% vs. 73.9%, $P=0.663$)、阳性预测值(18.5% vs. 14.1%, $P=0.221$)及阴性预测值(99.9% vs. 99.9%, $P=0.574$)均无显著性差异。MIST研究与国内外类似研究的结果趋于一致,多数美国和欧洲等国家开展的类似乳腺癌筛查研究显示,单独乳腺X线筛查的乳腺癌检出率和灵敏度均高于单独乳腺超声筛查的乳腺癌检出率和灵敏度^[58,60-61]。但也有相反结论的研究,如Ohuchi等^[58]研究结果提示,单独乳腺超声筛查的乳腺癌检出率和灵敏度高于单独乳腺X线筛查的乳腺癌检出率和灵敏度。中国1项多中心前瞻性随机对照研究结果显示,在乳腺癌危险相关人群中,单独乳腺超声筛查的灵敏度显著高于单独乳腺X线筛查的灵敏度(100% vs. 57.1%, $P=0.04$),但两者的特异度(100% vs. 99.9%, $P=0.51$)和阳性预测值(72.7% vs. 70.0%, $P=0.87$)均无显著性差异,因此得出在乳腺癌危险相关人群中,乳腺超声筛查优于乳腺X线筛查的结论^[66]。这种完全相反的结论可能来源于筛查方法的不同,或人群乳腺特征的不同。上述筛查研究的共同之处在于无论是乳腺X线筛查阴性基础上补充乳腺超声筛查,还是乳腺X线联合乳腺超声筛查,均能提高乳腺癌检出率及其准确性,但可能带来假阳性率和召回率升高的潜在风险。结合上述筛查研究的多数结论,本指南推荐乳腺X线筛查阴性的特别是致密型乳腺女性,补充乳腺超声筛查;或推荐乳腺超声筛查用于无早发性家族性乳腺癌或不携带有乳腺癌致病性遗传突变的40~44岁的其他乳腺癌高危风险女性的筛查;对于45岁以上的该类高风险女性,鉴于乳腺X线与乳腺超声筛查各有利弊,同时存在一定的优势互补,故推荐乳腺X线联合乳腺超声筛查,并作为B级推荐。

乳腺触诊在乳腺癌筛查中的应用价值仍不明确。WHO指出在经济欠发达地区,乳腺触诊可能会使50~69岁女性获益。美国国立癌症综合网络(NCCN)指南同样推荐一般风险女性自25岁开始可以自愿接受乳腺触诊筛查,其适用人群主要指到医院进行就诊或进行机会性筛查的女性,但多数国家或机构的乳腺癌筛查指南中并不推荐单独采用乳腺触诊筛查乳腺癌,实际上乳腺触诊联合乳腺X线检查在部分乳腺癌筛查指南中仍有所体现。中国抗癌协

会和日本乳腺癌筛查指南认为乳腺触诊可以作为乳腺X线的补充方法^[67-68];韩国乳腺癌筛查指南特别指出单用乳腺触诊或者乳腺触诊联合乳腺X线筛查乳腺癌的依据并不充分。比较乳腺X线联合或不联合乳腺触诊筛查乳腺癌的一项随机对照研究及3项观察性研究提示,在乳腺X线筛查的基础上,联合乳腺触诊筛查并无明显的获益,即乳腺X线联合乳腺触诊筛查与单独乳腺X线筛查相比,其准确性和早期乳腺癌的检出率并未得到明显的改善^[69]。MIST研究结果显示,乳腺触诊筛查的灵敏度为42.16%,特异度为99.52%,阳性预测值为21.29%,阴性预测值为99.82%,分析显示乳腺触诊筛查的灵敏度显著低于乳腺X线筛查乳腺癌的灵敏度(85.86%)及乳腺超声筛查的灵敏度(62.75%)。提示乳腺触诊不能单独用于乳腺癌筛查。但单独乳腺触诊与不进行筛查人群相比,有可能提高早期乳腺癌的检出率;同时无充分证据支持乳腺X线联合乳腺触诊筛查能显著提高筛查实际获益。因此仅推荐乳腺触诊可作为乳腺影像学筛查之前的初始手段。

传统乳腺癌筛查方法存在一定的局限性,如乳腺X线在致密型乳腺中的灵敏度较低,而乳腺触诊和乳腺超声检查则更多地依赖于操作者的技术水平。国内外学者在不断改进原有筛查技术的同时,也在不断探索其他影像学检查方法在乳腺癌筛查中的应用价值。这些筛查技术主要包括数字化乳腺X线断层合成摄影、乳腺磁共振和自动乳腺超声检查。与数字化乳腺X线相比,数字化乳腺X线联合数字化乳腺X线断层合成摄影或单独数字化乳腺X线断层合成摄影可提高乳腺癌检出率,并降低召回率。来自意大利的研究表明补充数字化乳腺X线断层合成摄影进行乳腺癌筛查可降低17.2%的假阳性率,避免了不必要的活检^[70]。尽管数字化乳腺X线断层合成摄影具有一定的应用前景,但仍存在一定的局限性,如成像时间和医生阅片时间较长、辐射剂量相对较高和成本花费高等。3项多中心前瞻性研究,评价乳腺X线或乳腺超声筛查均为阴性的致密型乳腺女性,补充乳腺磁共振检查的乳腺癌检出率为3.5/1 000~28.6/1 000人、召回率为8.6%~23.4%、阳性预测值为3.0%~33.3%^[71-73],提示乳腺X线和乳腺超声筛查均为阴性的致密型乳腺女性,补充乳腺磁共振检查,可检出乳腺X线和乳腺超声均遗漏的乳腺癌,但也会同时增加召回率和假阳性率。目前,中国尚无采用数字化乳腺X线断层合成摄影或乳腺磁共振成像技术在一般风险女性中筛查乳腺癌的研究报道。鉴于上述新型筛查方法在一般风险女性中筛查证据非常有限,同时获益与局限性并存,故本指南尚无明确的推

荐,待今后证据完善之后再做补充。

3.1.3 筛查间隔时间

- 一般风险女性,推荐每2年1次乳腺X线筛查(A级推荐)

- 对40~44岁无早发性家族性乳腺癌或不携带有乳腺癌致病性遗传突变的其他乳腺癌高危风险女性,推荐每年1次乳腺超声筛查;当乳腺超声筛查阴性时,建议每年1次补充乳腺磁共振检查(C级推荐)。45岁以上其他乳腺癌高危风险女性,推荐每年1次乳腺X线联合乳腺超声筛查;当乳腺X线及乳腺超声筛查均阴性时,建议每年1次补充乳腺磁共振检查(C级推荐)

国内外不同指南或共识对筛查间隔时间有不同的推荐,美国预防服务工作组推荐50~74岁女性每2年进行1次筛查;美国癌症学会提出45~54岁女性每年接受1次筛查,55岁以上女性每2年或继续每年接受1次乳腺X线筛查;美国NCCN和韩国国立癌症研究中心均推荐超过40岁女性每年接受1次规律性筛查;国际癌症研究机构认为相关证据不充分,未给出明确的筛查间隔建议。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》中对乳腺癌一般风险女性的建议是40~49岁、70岁以上女性每年接受1次机会性筛查;50~69岁女性每1~2年进行1次机会性筛查或群体性筛查^[68]。因此,本指南综合国内外乳腺癌筛查对一般风险女性筛查间隔时间的建议,推荐为每2年1次乳腺X线筛查,并作为A级推荐。对高危风险女性,推荐每年1次筛查,但具体筛查方法有所不同,并作为C级推荐。

3.2 高危风险女性乳腺癌筛查

国内外不同组织或机构对乳腺癌高危风险女性界定的范围不尽相同,结合我国女性生理特征,本指南中采用的乳腺癌高危风险女性定义强调如下。1)至少2位一级或二级女性亲属曾患乳腺癌;2)至少1位一级亲属携带有已知BRCA1/2基因致病性遗传突变;3)至少1位符合以下1个条件的乳腺癌一级亲属:①发病年龄≤45岁;②发病年龄为45~50岁,同时至少1位一级亲属患有任何年龄的卵巢上皮癌、输卵管癌,或原发性腹膜癌;③患有2个原发性乳腺癌,同时首次发病年龄≤50岁;④发病年龄不限,同时至少2位一级亲属患有任何年龄的卵巢上皮癌、输卵管癌,或原发性腹膜癌;⑤男性乳腺癌;4)自身携带有乳腺癌致病性遗传突变;5)一级亲属中有遗传性肿瘤综合征(如遗传性乳腺及卵巢综合征、Cowden综合征、Li-Fraumeni综合征、Peutz-Jeghers综合征、林奇综合征等);6)曾患乳腺导管或小叶中重度不典型增生或小叶原位癌;7)曾接受胸部放疗。

3.2.1 筛查推荐

- 存在早发性家族性乳腺癌且自身携带有乳腺癌致病性遗传突变的高危风险女性,筛查起始年龄可提前至35岁;其他乳腺癌高危风险女性,筛查起始年龄可提前至40岁(C级推荐)

- 推荐乳腺磁共振检查用于有早发性家族性乳腺癌且自身携带有乳腺癌致病性遗传突变的乳腺癌高危风险女性的规律性筛查;乳腺X线及乳腺超声筛查均阴性的其他乳腺癌高危风险女性的补充性筛查(C级推荐)

- 对有早发性家族性乳腺癌且自身携带有乳腺癌致病性遗传突变的乳腺癌高危风险女性,推荐每年1次乳腺磁共振检查(B级推荐)

国外不同乳腺癌筛查指南均对有乳腺癌家族史或有明确遗传风险的高危风险女性提出筛查起始年龄及筛查方法。美国癌症学会明确提出应该进行每年1次的磁共振检查;而美国预防服务工作组及国际癌症研究机构则仅提出筛查可能会有潜在获益,并未提出明确的筛查建议。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》对于乳腺癌高危风险女性,推荐提前进行筛查(20~40岁),筛查间期每年1次;筛查方法除了应用一般人群常用的乳腺X线、乳腺超声、乳腺触诊外,还可以应用磁共振检查等新的影像学手段^[68]。本指南在参考国内外对高危风险女性筛查策略的基础上,推荐筛查起始年龄提前至35岁,并提出乳腺磁共振检查的重要性。

3.2.2 基因检测

乳腺癌BRCA基因是重要的肿瘤易感基因与抑癌基因,包括BRCA1及BRCA2,其变异可解释近80%致病性胚系突变所致的乳腺癌^[74]。胚系BRCA1/2突变会显著提高女性乳腺癌、卵巢癌以及其他癌症的发病风险。国内3项研究数据显示,健康人群、散发性乳腺癌患者、家族性乳腺癌患者、年龄<40岁的家族性乳腺癌患者以及有乳腺癌家族史的双侧性乳腺癌患者中,BRCA1/2突变率分别为0.4%、3.5%、12.7%、27.0%以及30.0%^[75-77]。携带BRCA1和BRCA2突变的健康女性到70岁累积发生乳腺癌的风险分别为37.9%和36.5%,普通女性发生乳腺癌的风险仅为3.6%^[77]。因此,利用分子诊断技术对乳腺癌高危风险女性进行乳腺癌易感基因突变检测具有重要意义。根据国际癌症研究机构、美国医学遗传学与基因组学学会和胚系突变等位基因解读实证联盟的分类系统,BRCA基因变异按照风险程度由高至低可分为5类。2017年国内发表的《BRCA数据解读中国专家共识》是中国BRCA基因变异数据解读的专家共识,对BRCA检测在中国的临床应用起到推动作用^[78]。

目前,尚无充足证据表明基因检测能够降低乳腺癌的死亡率。有意愿进行基因检测的乳腺癌高危风险女性可行 BRCA1/2 基因检测,参考 NCCN 指南建议必要时可同时检测 CDH1、PTEN、STK11、TP53、ATM、CHEK2、PALB2、NBN、NF1 等乳腺癌易感基因。基因检测前后,均强烈推荐向专业医师进行咨询,以求充分了解基因检测的潜在获益、风险和局限性,并寻求对基因检测结果的专业解读。当乳腺癌的遗传性发病风险不能由一种已知的遗传易感基因解释时,多基因检测可能较单基因检测更为有效且更具成本效益。

3.2.3 预防性干预 WHO 提出人类健康的“四大基石”为合理膳食、适量运动、戒烟限酒和心理平衡,同样也是乳腺癌高危风险女性的生活方式基本指导原则。

用于预防乳腺癌的药物主要包括选择性雌激素受体调节剂和芳香化酶抑制剂。他莫昔芬是最早获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于预防乳腺癌的选择性雌激素受体调节剂,多项随机对照试验研究显示,30~70 岁乳腺癌高危风险女性中,他莫昔芬可降低 38% 乳腺癌发病率,其中 ER 阳性乳腺癌发病率可降低 48%^[79-82]。芳香化酶抑制剂作为新一代的乳腺癌内分泌药物在乳腺癌预防领域也进行了有益的探索。2011 年 1 项由北美和欧洲主导的前瞻性、双盲、安慰剂对照的临床研究,总计入组 35 岁以上卵巢去势或绝经后女性 4 560 例,给予依西美坦或安慰剂,口服 5 年,结果表明依西美坦可以降低人群中浸润性乳腺癌的发生率(0.19% vs. 0.55%, $P=0.002$)或包含导管原位癌在内的整体乳腺癌的发生率(0.35% vs. 0.77%, $P=0.004$),结论显示依西美坦可以降低 35 岁以上具有高危因素的女性乳腺癌发生率^[83]。另一项研究结果显示,服用 5 年阿那曲唑较安慰剂同样明显降低 40~70 岁具有至少 1 项危险因素的女性乳腺癌发生率(2% vs. 4%, $P<0.0001$),同时阿那曲唑降低乳腺癌 7 年累计预测发生率(2.8% vs. 5.6%)^[84]。虽然芳香化酶抑制剂预防乳腺癌存在药物不良反应及受试者依从性等方面的争议,但在符合上述研究入排标准的具有危险因素的适龄女性中,使用芳香化酶抑制剂作为预防性用药仍具有现实意义,值得国内临床借鉴。

NCCN 建议符合以下情况的乳腺癌高危女性并有强烈地降低乳腺癌风险意愿时可以考虑预防性手术^[85]:1)有明确的乳腺癌和(或)卵巢癌家族史(一级亲属患双侧乳腺癌、多位年龄<50 岁的一级亲属患乳腺癌或卵巢癌);2)乳腺癌易感基因或高风险基因致病性突变携带者;3)患有乳腺小叶原位癌,且有乳腺癌家族史;4)30 岁之前接受过胸部放射治疗,如霍奇

金淋巴瘤放疗患者。降低乳腺癌风险的预防性手术主要包括双侧乳腺切除术和双侧输卵管-卵巢切除术。双侧乳腺切除术可以将 BRCA1/2 突变携带者的乳腺癌发病风险降低 90%^[86]。双侧输卵管-卵巢切除术可以将 BRCA1/2 突变携带者的乳腺癌的发病风险降低约 50%^[87]。实际上对于预防性双侧卵巢切除术的应用目前仍处于研究阶段,尚无任何结论性数据支持手术的开展,建议综合手术的获益和风险,患者自身遗传背景、个人意愿、身体健康状况以及经济水平等多方面因素进行个体化决策。国内暂无证据证实预防性手术切除可以带来获益。

4 乳腺癌筛查卫生经济学评价

癌症筛查,尤其是群体性肿瘤筛查,是一项社会资源统筹协调,是各级医疗卫生资源分工明确、相互合作的社会动员过程。中国作为发展中国家,地区经济发展不均衡,更应根据成本效果进行综合考虑。因此,在制定乳腺癌筛查指南的同时,开展基于中国人群乳腺癌筛查的卫生经济学评估尤显重要。

根据 CNBCSP-Urban 项目获得的筛查组不同期别乳腺癌构成, MIST 项目获得的不同筛查方法的灵敏度、特异度等准确性信息及同期乳腺癌相关的其他临床参数,同时结合 CNBCSP-Urban 项目获得的乳腺癌筛查成本、诊断成本、项目管理成本,以及同期报告的不同期别乳腺癌临床治疗成本等信息,采用乳腺癌疾病进展模型构建乳腺癌筛查成本效果分析 Markov 模型^[88]。在初步验证基础模型相对合理性的基础上,分析筛查相对于不筛查的增量成本消耗、质量调整寿命年及寿命年差异,系统评价由不同筛查起止年龄(起始年龄为 40 岁或 45 岁、截止年龄为 64 岁、69 岁或 74 岁),不同的筛查间隔(每 2 年 1 次或每 3 年 1 次)和采用不同乳腺癌筛查技术[单独或联合(并联或串联)使用乳腺 X 线、乳腺超声及乳腺触诊]组成的 132 种乳腺癌筛查策略的增量成本效果比。

根据 2010 年中国人均国内生产总值(30 876 元)及 WHO 推荐标准(人均国内生产总值<3 倍,即<92 628 元),132 种乳腺癌筛查策略与不筛查的增量成本效果比较分析显示,与不筛查相比,40~64 岁女性采用乳腺触诊与乳腺超声每 2 年 1 次的并联筛查策略是当时“符合成本效果”评价标准且效果最大的筛查策略。随着中国医疗水平的提高及乳腺癌发病率的上升,有必要将上述中国女性的年龄别全因死亡率和乳腺癌发病率分别调整成当前的水平。根据 2016 年中国人均国内生产总值(53 935 元)及 WHO 的推荐标准(人均国内生产总值<3 倍,即<161 805 元),调整相应参数之后“符合成本效果”评价标准且效果最大的筛查策略为 40~64 岁女性采用乳腺触诊与乳腺 X 线

每2年1次的筛查策略。未来亟需更大规模、设计完善及长期随访的乳腺癌筛查随机对照研究,以获得更多的佐证。

5 总结与展望

国内外实践证明,乳腺癌群体筛查,早诊早治是提高治愈率最有效途径。制定适合中国女性特点的群体乳腺癌筛查方案属当务之急。近20年来,中国抗癌协会协同国家肿瘤临床医学研究中心(天津)先后设计并完成了3项中国城乡女性群体乳腺癌筛查项目,在总结分析这些项目成果的基础上,参考欧、美、日等现行乳腺癌筛查成熟方案内容,并吸纳国内专家发表的相关文献,制定了当前的《中国女性乳腺癌筛查指南》。

本指南就乳腺癌筛查起始年龄,筛查技术方法选择,筛查时间间隔和成本效益分析等问题,制定出符合中国女性乳腺癌发病特征和中国经济发展水平的具体规范,对进一步规范中国群体乳腺癌筛查,更有效地提高乳腺癌患者远期治愈率具有重要意义。本指南根据前期研究数据首先提出乳腺癌风险相关人群的概念,同时重新界定了高危风险人群的范围并制定了差异化的筛查路径,对高危风险人群的乳腺癌易感基因分子检测及相关预防措施提出初步指导意见。

中国是多民族的发展中大国,不同地域、经济、社会和文化差异较大,并且可供参考的国内相关研究成果不多,作为首部《中国女性乳腺癌筛查指南》,难免出现遗漏和偏颇。随着群体性乳腺癌筛查不断深入和积累,《中国女性乳腺癌筛查指南》将有待于进一步修改和完善。

感谢参与中央财政转移支付乳腺癌筛查项目、国家重大公共卫生“两癌”筛查项目中的乳腺癌筛查项目以及多中心乳腺癌优化筛查方案研究项目(MIST)的所有成员的辛勤工作和付出。

参考文献

- [1] Jia M, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer incidence and mortality in 2011, China[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(7):1221-1226.
- [2] Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. Thorac Cancer, 2017, 8(3):214-218.
- [3] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.1989-2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(7):517-524.
- [4] Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China, 2009[J]. Thorac Cancer, 2013, 4(4):400-404.
- [5] Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer statistics of 2010 in China: estimates based on data from 145 population-based cancer registries[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(5):466-470.
- [6] Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(1):1-11.
- [7] 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[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(3):166-171.
- [8] 孙可欣,郑荣寿,顾秀瑛,等.2000-2014年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况分析[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(6):567-572.
- [9] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(8):1921-1930.
- [10] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-289.
- [11] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [12] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-386.
- [13] Huang Y, Dai H, Song F, et al. Preliminary effectiveness of breast cancer screening among 1.22 million Chinese females and different cancer patterns between urban and rural women[J]. Sci Rep, 2016, 6:39459.
- [14] Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. Health insurance plan[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997, 22:27-30.
- [15] Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the health insurance plan clinical trial[J]. J Natl Cancer Inst, 1988, 80(14):1125-1132.
- [16] Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, et al. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the health insurance plan of greater New York study[J]. J Natl Cancer Inst, 1986, 77(2):317-320.
- [17] Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality[J]. J Natl Cancer Inst, 1982, 69(2):349-355.
- [18] 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[J]. BMJ, 2014, 348:g366.
- [19] Miller AB, To T, Baines CJ, et al. The Canadian national breast screening study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(5 Part 1):305-312.
- [20] Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian national breast screening study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(18):1490-1499.
- [21] 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[J]. CMAJ, 1992, 147(10):1459-1476.
- [22] 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[J]. CMAJ, 1992, 147(10):1477-1488.
- [23] 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[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9):1123-1132.
- [24] Johns LE, Moss SM. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("Age" trial) [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(11):2758-2764.
- [25] 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[J]. *Lancet*, 2006, 368(9552):2053-2060.
- [26] Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, et al. Follow-up after 11 years-update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 45(3):263-270.
- [27] Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm mammographic screening trial: risks and benefits in age group 40-49 years[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1997, 22:49-51.
- [28] Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, et al. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1991, 18(1):49-56.
- [29] Frisell J, Glas U, Hellstrom L, et al. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1986, 8(1):45-54.
- [30] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study[J]. *BMJ*, 2006, 332(7543):689-692.
- [31] Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö mammographic screening program[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1997, 22:63-67.
- [32] Ikeda DM, Andersson I, Wattsgård C, et al. Interval carcinomas in the Malmö mammographic screening trial: radiographic appearance and prognostic considerations[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1992, 159(2):287-294.
- [33] Tabár L, Duffy S. Malmö mammographic screening trial[J]. *BMJ*, 1989, 298(6665):48-49.
- [34] Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial[J]. *BMJ*, 1988, 297(6654):943-948.
- [35] Andersson I, Janzon L, Sigfusson BF. Mammographic breast cancer screening-a randomized trial in Malmö, Sweden[J]. *Maturitas*, 1985, 7(1):21-29.
- [36] Bjurstram N, Björnelid L, Warwick J, et al. The Gothenburg breast screening trial[J]. *Cancer*, 2003, 97(10): 2387-2396.
- [37] Miller AB, Baines CJ, To T. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization[J]. *Cancer*, 1998, 83(1):186-190.
- [38] Bjurstram N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization[J]. *Cancer*, 1997, 80(11):2091-2099.
- [39] Bjurstram N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast cancer screening trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1997, 22:53-55.
- [40] Tabar L, Chen TH, Hsu CY, et al. Evaluation issues in the Swedish two-county trial of breast cancer screening: an historical review[J]. *J Med Screen*, 2017, 24(1):27-33.
- [41] Yen AM, Duffy SW, Chen TH, et al. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish two-county trial of mammographic screening[J]. *Cancer*, 2012, 118(23):5728-5732.
- [42] Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades [J]. *Radiology*, 2011, 260(3):658-663.
- [43] Duffy SW, Tabar L, Vitak B, et al. The Swedish two-county trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(8):1196-1198.
- [44] Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials[J]. *Lancet*, 2002, 359(9310):909-919.
- [45] Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish two-county trial[J]. *Cancer*, 1995, 75(10):2507-2517.
- [46] Wang Q, Li J, Zheng S, et al. Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1):122.
- [47] Zheng S, Bai JQ, Li J, et al. The pathologic characteristics of breast cancer in China and its shift during 1999-2008: a national-wide multicenter cross-sectional image over 10 years[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(11):2622-2631.
- [48] 李卫芹,李蓉,刘佩芳,等. 中国乳腺癌筛查模式探讨[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(7):1039-1043.
- [49] Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, et al. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1-year follow-up[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(7):1021-1026.
- [50] Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: interim report of a prospective comparative trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1882-1888.
- [51] Weigert J, Steenbergen S. The connecticut experiments second year: ultrasound in the screening of women with dense breasts[J]. *Breast J*, 2015, 21(2):175-180.
- [52] Moon HJ, Jung I, Park SJ, et al. Comparison of cancer yields and diagnostic performance of screening mammography vs. supplemental screening ultrasound in 4 394 women with average risk for breast cancer[J]. *Ultraschall Med*, 2015, 36(3):255-263.
- [53] Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458[J]. *Breast J*, 2013, 19(1):64-70.
- [54] Girardi V, Tonegutti M, Ciatto S, et al. Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography[J]. *Breast*, 2013, 22(5):806-809.
- [55] Leong LC, Gogna A, Pant R, et al. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammograms-a pilot study[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2012, 41(10):432-439.
- [56] Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(4):667-675.
- [57] Brancato B, Bonardi R, Catarzi S, et al. Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breasts[J]. *Tumori*, 2007, 93(6):562-566.
- [58] 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[J]. *Lancet*, 2016, 387(10016):341-348.
- [59] Brem RF, Tabar L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SonoInsight study[J]. *Radiology*, 2015, 274(3):663-673.

- [60] Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, et al. Ultrasound as the primary screening test for breast cancer: analysis from ACRIN 6 666[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(4):pii367.
- [61] Kelly KM, Dean J, Comulada WS, et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts[J]. Eur Radiol, 2010, 20(3):734-742.
- [62] Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, et al. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(9):1554-1563.
- [63] Venturini E, Losio C, Panizza P, et al. Tailored breast cancer screening program with microdose mammography, US, and MR imaging: short-term results of a pilot study in 40-49-year-old women[J]. Radiology, 2013, 268(2):347-355.
- [64] Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts[J]. Clin Imaging, 2013, 37(3):480-486.
- [65] Dong H, Huang Y, Song F, et al. Improved performance of adjunctive ultrasonography after mammography screening for breast cancer among Chinese females[J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(3): e353-e361.
- [66] Shen S, Zhou Y, Xu Y, et al. A multi-centre randomised trial comparing ultrasound vs. mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women[J]. Br J Cancer, 2015, 112(6):998-1004.
- [67] Tozaki M, Kuroki Y, Kikuchi M, et al. The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for screening and imaging diagnosis of breast cancer, 2015 edition[J]. Breast Cancer, 2016, 23(3):357-366.
- [68] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9):695-760.
- [69] Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19):1476-1480.
- [70] Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7):583-589.
- [71] Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk[J]. JAMA, 2012, 307(13):1394-1404.
- [72] Kuhl CK, Schrading S, Stobel K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(22):2304-2310.
- [73] Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 100(1):109-119.
- [74] Li JY, Jing R, Wei H, et al. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer [J]. Int J Cancer, 2019, 144(2):281-289.
- [75] Zhang J, Sun J, Chen J, et al. Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5 931 Chinese women with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(3):455-462.
- [76] Lang GT, Shi JX, Hu X, et al. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing[J]. Int J Cancer, 2017, 141(1):129-142.
- [77] Yao L, Sun J, Zhang J, et al. Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(3): 441-445.
- [78] BRCA 数据解读中国专家共识编写组. BRCA 数据解读中国专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5):293-297.
- [79] Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the international breast cancer intervention study (IBIS-I): a randomised prevention trial [J]. Lancet, 2002, 360(9336):817-824.
- [80] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(18):1371-1388.
- [81] Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial[J]. Lancet, 1998, 352(9122):98-101.
- [82] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian tamoxifen prevention study[J]. Lancet, 1998, 352(9122):93-97.
- [83] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2011, 364(25): 2381-2391.
- [84] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS- II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 383 (9922):1041-1048.
- [85] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(3):310-320.
- [86] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(21):1633-1637.
- [87] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(2): 80-87.
- [88] Wong IO, Kuntz KM, Cowling BJ, et al. Cost effectiveness of mammography screening for Chinese women[J]. Cancer, 2007, 110(4):885-895.

(2019-04-29 收稿)

(2019-05-07 修回)

(编辑: 张侃 校对: 武斌)