

高频超声在亚洲女性中筛查乳腺癌准确性的系统评价

黄源 庞轶 王琼 李佳圆

【摘要】目的 评价高频超声在亚洲女性中筛查乳腺癌的准确性及价值。**方法** 系统地收集高频超声筛查亚洲女性乳腺癌的研究文献;按照QUADAS工具对纳入文献进行质量评价;采用Meta-DiSc 1.4软件计算高频超声的合并灵敏度和特异度,绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线;并计算高频超声筛查早期乳腺癌(包括TNM 0期、I期和II期)的构成比。**结果** 共纳入7篇筛查报告,研究对象22 244人。QUADAS质量评价结果表明:A级文献有5篇、B级文献有2篇,纳入文献质量较高。Meta分析结果显示,纳入的研究具有异质性($Q=38.97, P<0.0001$),利用随机效应模型(REM)估计合并值,合并灵敏度和特异度分别为0.785(95%CI:0.726~0.837)和0.975(95%CI:0.973~0.977),SROC曲线下面积(AUC)为0.9800。在随访超过一年的研究中,96.9%(63例)的患者处于临床II期及之前。**结论** 纳入的7项研究显示高频超声在亚洲女性乳腺癌筛查中有较高的准确性,且有发现早期乳腺癌的能力。

【关键词】 乳腺癌; 筛查; 高频超声; 亚洲女性; 系统评价

Evaluation on the accuracy of high-frequency ultrasound being used in the breast cancer screening program in women from Asian countries; a systematic review HUANG Yuan, PANG Yi, WANG Qiong, LI Jia-yuan. Department of Epidemiology, Huaxi School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LI Jia-yuan, Email: lijia yuan73@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the accuracy and value of high-frequency ultrasound for breast cancer screening in Asian women. **Methods** Published studies on high-frequency ultrasound for screening breast cancer in Asian women were systematically searched and assessed by the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) tool. Meta-DiSc 1.4 software was used for extracting data, calculating the summary sensitivity and specificity, and drawing the Summary Receiver Operating Characteristic (SROC) curve. Furthermore, the proportion of screening of diagnosis on early breast cancer (TNM stage 0, I and II) by high-frequency ultrasound was calculated. **Results** Seven screening studies including 22 244 women were selected for Meta-analysis. According to the QUADAS items, 5 studies were classified as A degree and 2 studies were evaluated as B degree. For study in the heterogeneous of these 7 studies ($Q=38.97, P<0.0001$), Random Effects Model (REM) was selected. The combined sensitivity (95%CI) and specificity (95%CI) were 0.785 (0.726~0.837) and 0.975 (0.973~0.977) respectively. The Area Under the Curve (AUC) of SROC was 0.9800. Among the follow-up studies of following period over one year, 96.9% of the diagnosed patients with breast cancer were at clinical stage II or prior to it. **Conclusion** Because of its high accuracy, high-frequency ultrasound could be recommended for screening breast cancer in Asian women.

【Key words】 Breast cancer; Screening; High-frequency ultrasound; Asian women; Systematic review

乳腺癌是女性恶性肿瘤中病死率较高的肿瘤之一,筛查是降低乳腺癌病死率的有效手段^[1]。钼靶X线和高频超声是检查乳腺的常用方法^[1],其中钼靶X线是西方国家用于筛查普通人群乳腺癌的主要方法^[2]。相对于西方女性,亚洲女性具有乳腺癌发

病率较低,发病高峰年龄相对年轻^[3]和乳腺致密程度相对较高^[4]的特点。超声高频探头在筛查致密型乳腺方面有优势,且经济、无放射^[1],因此有学者建议在我国使用高频超声作为筛查乳腺癌的主要方法。但目前尚无大规模的随访队列研究证明高频超声在筛查亚洲女性乳腺癌方面有优于或等同于钼靶X线的效果^[2]。因此,本研究采用系统评价的方法,对以亚洲女性为筛查对象的独立研究进行Meta分析,评

价高频超声筛查乳腺癌的准确性及其价值,以期为制定适合我国国情的乳腺癌筛查方案提供依据。

资料与方法

1. 纳入和排除标准:纳入标准包括①研究对象为亚洲女性;②研究人群为社区来源的体检人群;③筛查仪器为高频超声(7.5~10 MHz 的探头);④以活组织检查结果或随访结果为金标准,随访时间≥6 个月;⑤能获得高频超声独立筛查乳腺癌的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、假阴性值(FN)、真阴性值(TN)等原始测量数据;⑥研究类型为原始/一次研究。排除数据报告不全、无明确活检或随访结果、重复发表的文章。

2. 文献检索策略和数据获取:计算机检索 CBM、CNKI、维普、万方等中文数据库和 PubMed、Ovid、Science Direct、Elsevier 等英文数据库以及部分有英文摘要的日日期刊,再通过检索 The Cochrane Library、SUMSearch、Trip Database 等循证医学数据库以查缺补漏,并辅以文献追溯、手工检索等方法,收集 1990—2010 年国内外公开发表的关于高频超声筛查亚洲女性乳腺癌的研究文献。中文检索式为“超声”AND“乳腺肿瘤(癌)”AND“筛查”;英文检索式为“ultrasound”AND“breast neoplasm (cancer or carcinoma)”AND“screening”AND“Asian”OR“China”OR“Hong Kong”OR“Taiwan”OR“Japan”OR“Korea”OR“Singapore”。由 2 名研究人员从纳入的文献中独立获取信息,包括作者、研究地区、研究对象、研究方法、金标准、样本量、文献发表时间及筛查试验的各种参数等。

3. 文献质量评价:根据 Whiting 等^[5]制订的评价诊断性研究质量的 QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) 工具评价纳入文献质量。其中,第 5 条(是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验?)、第 6 条(是否所有病例无论待评价试验的结果如何,都接受了相同的金标准试验?)、第 11 条(金标准试验的结果判读是否是在不知晓待评价试验结果的情况下进行的?)不

适用于评价筛查试验研究,最终本次文献质量的评价标准共 11 条。

4. Meta 分析:本研究应用 Meta-DiSc 1.4 软件^[6]进行数据分析,采用 Q 检验法进行异质性检验,用 I^2 评估其异质性大小。根据异质性检验结果选择随机或固定效应模型计算合并效应值,估计的参数包括合并灵敏度 (SEN)、特异度 (SPE)、诊断比值比 (DOR) 及各自的 95%CI。绘制综合受试者工作特征 (SROC) 曲线,并估计 SROC 曲线下面积 (AUC), AUC 越大,越接近 1.0,诊断真实性越好^[7]。为避免原始数据中 TP、FN、TN、FP 为 0 时无法计算,每项加 0.5 进行校正。

5. 敏感性分析:为观察汇总结果的稳定程度,将结果差异较大的研究逐一排除进行敏感性分析^[8]。计算排除研究前后 SEN、SPE 的差值 d 及百分数,计算公式为: $d = |全部研究 - 排除后研究|$, $d\% = |全部研究 - 排除后研究| / 全部研究 \times 100\%$ 。若结果改变量不超过 5% (允许误差),说明纳入文献的稳定性好,结果可信;否则,则提示有潜在重要因素影响,应分析产生不同结论的原因。

结 果

1. 文献筛选:最初检索到相关文献 29 篇,排除回顾性临床诊断、无高频超声诊断、数据报告不全和重复的文献 24 篇。通过文献追溯,获得 2 篇文献。最终有 7 篇文献符合纳入标准,共计 7 个筛查队列,研究对象 22 244 人(图 1)。

2. 纳入研究特征:纳入的 7 项研究中,有 4 项的研究对象为社区一般女性^[9-12],共 19 955 人,年龄 22~85 岁;其余 3 项的研究对象为特殊女性^[13-15],包括有家族史、曾有单侧乳腺癌及隆胸的女性,共 2289 例,年龄 22~82 岁。7 项研究均以体检方式采

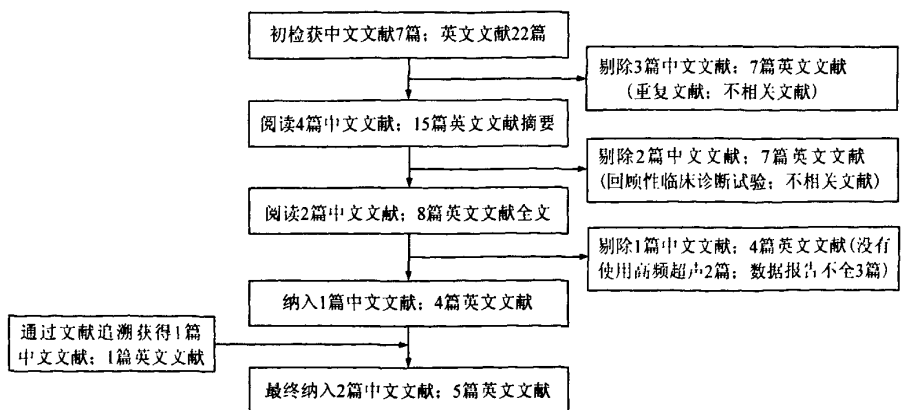


图1 文献检索筛选流程

用高频超声筛查所有女性。诊断金标准都是活组织检查,其中6项研究有至少1年以上的随访。王伟等^[9]、张宏艳等^[10]两篇文献报告信息缺如,经联系作者本人后补充(表1)。

3. 文献质量评价:7篇文献进行质量评价,其中5篇达到10条标准,评为A级;2篇文献达到其中9条标准,评为B级(表1)。

4. Meta分析:异质性检验提示各研究间存在异质性($Q=38.97, P<0.0001, I^2>50%$)。采用随机效应模型(REM)的D-L法对各个研究的效应值进行加权定量合并^[8],并按研究对象进行亚组分析。全部研究和亚组分析的SEN(95%CI)、SPE(95%CI)、DOR(95%CI)、AUC值以及Q值汇总见表2,并对所有合并效应值进行 χ^2 检验。全部7项研究SROC的AUC为0.9800, $s_e=0.0239$ (图2)。

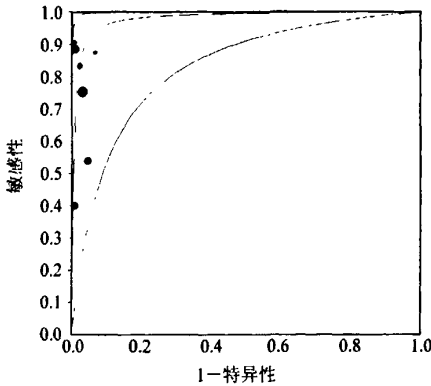


图2 7个高频超声筛查亚洲女性乳腺癌研究的SROC曲线

5. 敏感性分析:根据表1结果将SEN差异较大的研究(王伟等^[9]、Honjo等^[11]以及Hou等^[12])分别排除后再进行Meta分析,显示纳入研究的稳定性较

好,改变量均<5%,结果可信(表3)。

6. 高频超声筛查早期癌效果:本次纳入系统评价的研究除Uchida等^[12]外,其余6项均报告乳腺癌患者的临床TNM分期情况(其中王伟等^[9]、Honjo等^[11]报告不完整)。在有TNM分期的126例乳腺癌中,54.8%(69例)的患者处于临床I期及之前,86.5%(109例)的患者处于临床II期及之前,处于临床III期及以后的患者仅占13.5%(17例);在随访超过一年的5项研究中,有报告TNM分期的乳腺癌共65例,66.2%(43例)的患者处于临床I期及之前,96.9%(63例)的患者处于临床II期及之前,处于临床III期及以后的患者仅占3.1%(2例),见表1。

讨 论

近年来,超声探头工作频率的提高和设计的改进大大改善了超声检查对乳腺癌的鉴别能力,使其诊断准确率从过去的80%~85%提高到目前的95%左右^[16],在部分国家高频超声成为继钼靶X线之后又一筛查乳腺癌的手段^[1]。Nothacker等^[17]在综合分析了6个针对乳腺致密且钼靶结果阴性的女性队列研究后认为:增加高频超声能够筛查出更多小的、隐蔽的乳腺癌,其敏感性不易受乳腺致密程度影响。另外,对澳大利亚悉尼一组有临床症状女性的研究发现,高频超声对45岁及更年轻女性的敏感性比钼靶X线高13.2%,故认为乳腺高频超声应是45岁及更年轻女性的首要检查方式^[18]。为此,美国已经启动ACRIN 6666试验对高频超声在乳腺癌筛查中的价值进行评估。相对于西方女性,亚洲女性乳腺癌发病率较低,发病高峰年龄相对年轻^[3],且其乳腺致密程度相对较高^[4],因此应用高频超声在我国女性

表1 7篇高频超声筛查亚洲女性乳腺癌文献的基本信息及质量评价结果

第一作者	国家(地区)	金标准	临床分期	早期癌	样本量	TP	FP	FN	TN	SEN(95%CI)	SPE(95%CI)	文章质量等级 ("是"的条目数)
王伟 ^[9]	中国(2009)	A+B*	TNM	7	3031	4	25	6*	2996	0.400(0.122~0.738)	0.992(0.988~0.995)	A级(10)
张宏艳 ^[10]	中国(2007)	A*	TNM	46	4389*	54	40	7	4288	0.885(0.778~0.953)	0.991(0.987~0.993)	A级(10)
Honjo ^[11]	日本(2007)	A+B	TNM	11	3453	7	158	6	3282	0.538(0.251~0.808)	0.954(0.947~0.961)	A级(10)
Uchida ^[12]	日本(2008)	A+B	-	-	9082	73	282	24	8703	0.753(0.655~0.835)	0.969(0.965~0.972)	A级(10)
Hou ^[12]	中国台湾(2002)	A+B	TNM	21	935	19	5	2	909	0.905(0.696~0.988)	0.995(0.987~0.998)	B级(9)
Kim ^[14]	韩国(2009)	A+B	TNM	16	1256	15	28	3	1210	0.833(0.586~0.964)	0.977(0.967~0.985)	A级(10)
Hou ^[15]	中国台湾(2002)	A+B	TNM	8	98	7	6	1	84	0.875(0.473~0.997)	0.933(0.861~0.975)	B级(9)

注:A为活组织检查;B为随访;早期癌包括TNM 0期、I期和II期;FN为0,对其TP、FP、FN、TN采用0.5作矫正;“-”为文献中未报告;“*原文献未发表但与作者本人联系后所得信息”

表2 7项高频超声筛查亚洲女性乳腺癌研究的Meta分析及亚组分析结果

项目	研究数目	SEN(95%CI)	SPE(95%CI)	DOR(95%CI)	AUC值	Q值
全部研究	7	0.785(0.726~0.837)*	0.975(0.973~0.977)*	172.74(60.981~489.33)*	0.9800	38.97*
一般社区女性	4	0.762(0.694~0.822)*	0.974(0.972~0.977)*	114.20(29.332~446.32)*	0.9809	29.46*
特殊女性	3	0.872(0.743~0.952)	0.983(0.976~0.988)*	353.53(69.810~1790.30)	0.9057	5.38

注:* χ^2 检验, $P<0.05$

表 3 Meta 分析结果的敏感性分析

纳入研究	SEN(95%CI)	d _{SEN} (%)	SPE(95%CI)	d _{SPE} (%)
全部研究	0.785(0.726 ~ 0.837)*	-	0.975(0.973 ~ 0.977)*	-
排除王伟等 ^[9]	0.803(0.744 ~ 0.853)*	0.018(2.29)	0.973(0.970 ~ 0.975)*	0.002(0.20)
排除 Honjo 等 ^[11]	0.800(0.740 ~ 0.851)*	0.015(1.91)	0.979(0.977 ~ 0.981)*	0.004(0.41)
排除 Hou 等 ^[12]	0.773(0.710 ~ 0.828)*	0.012(1.53)	0.974(0.972 ~ 0.977)*	0.001(0.10)

注: * 同表 2

中开展乳腺癌筛查可能更具优势。

钼靶 X 线是目前西方国家公认的准确性较高的乳腺癌筛查方法。本项目组前期针对钼靶 X 线在亚洲女性中筛查乳腺癌的准确性做了系统评价, Meta 分析结果显示钼靶 X 线筛查乳腺癌的合并 SEN 为 0.845(95%CI: 0.821 ~ 0.870), SPE 为 0.930(95%CI: 0.929 ~ 0.931)^[19]。本次研究结果显示在亚洲女性中使用高频超声筛查乳腺癌也具有较高的准确性。与钼靶 X 线相比, 高频超声筛查亚洲女性乳腺癌的 SEN 稍低 (0.785 < 0.845), 而 SPE 较高 (0.975 > 0.930), 二者筛查准确性相近。另外, 本次 Meta 分析中 SROC 的 AUC = 0.9800, 说明在亚洲女性中应用高频超声筛查乳腺癌有较好的诊断判别能力。在随访超过一年的研究中, 96.9%(63 例) 的患者处于临床 II 期及之前, 说明高频超声在亚洲女性大规模筛查中有发现早期乳腺癌的能力。

亚组分析中, 高频超声在筛查特殊人群时, 其合并 SEN (0.872 > 0.762) 和 SPE (0.983 > 0.974) 均比一般社区女性高。可能的原因是特殊女性中有两组是乳腺癌的高危人群。目前国内关于评价高频超声筛查乳腺癌准确性及价值的基础研究较少, 未能做深入的亚组分析, 因此今后还需要进行更多大样本人群、长期随访的基础研究。

本研究结果也显示在不同研究人群中高频超声的 SEN 变化范围较大 (0.400 ~ 0.905), 稳定性尚不足。超声诊断结果对操作者经验和技巧的依赖性较强, 这也是超声检查的局限之一。

参 考 文 献

[1] Lin BY. Breast cancer. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2007; 110, 131, 134-137. (in Chinese)
林本耀. 乳腺癌. 北京: 中国医药科技出版社, 2007; 110, 131, 134-137.

[2] Dai HJ, Zhu XL, Li HX, et al. Technologic progress in screening, early detection and treatment for breast cancer. Bull Chin Cancer, 2009, 18(9): 731-735. (in Chinese)
戴宏季, 朱晓玲, 李海欣, 等. 乳腺癌筛查及早诊早治技术的研究进展. 中国肿瘤, 2009, 18(9): 731-735.

[3] Shen ZZ, Shao ZM. Mammary neoplasm. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2005; Forward, 14, 15. (in Chinese)
沈镇宙, 邵智敏. 乳腺肿瘤学. 上海: 上海科技出版社, 2005; 前言, 14, 15.

[4] Habel LA, Capra AM, Oestreich N, et al. Mammographic density in a multiethnic cohort. Menopause, 2007, 14(5): 891-

899.

[5] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy induced in systematic reviews. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25 (QUADAS 的制定: 用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具). 刁骧, 艾昌林, 秦莉, 等译. 中国循证医学杂志, 2007, 7(4): 301-304.

[6] Zhang TS, Zhong WZ. Meta-DiSc software in Meta-analysis of diagnostic test. J Evidence-Based Med, 2008, 8(2): 97-100. (in Chinese)
张天嵩, 钟文昭. Meta-DiSc 软件在诊断试验 Meta 分析中的应用. 循证医学, 2008, 8(2): 97-100.

[7] Fang JQ, Lu Y. Modern medical statistics. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002; 182-195. (in Chinese)
方积乾, 陆益. 现代医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 182-195.

[8] Wang JL. Evidence-based medicine. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001; 190. (in Chinese)
王家良. 循证医学. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 190.

[9] Wang W, Leng L, Song XL, et al. Analysis of breast cancer screen among women through clinical examination, mammography and ultrasonography. Chin J Genl Prac, 2009, 7(9): 930-931. (in Chinese)
王伟, 冷冷, 宋秀玲, 等. 临床体检、钼靶、超声对妇女乳腺癌筛查结果分析. 中华全科医学, 2009, 7(9): 930-931.

[10] Zhang HY, Liang F, Liu RQ, et al. Evaluation of clinical physical examination, ultrasonography and mammography in the diagnosis of breast cancer in Chinese. Med J Chin PLA, 2007, 32(11): 1167-1170. (in Chinese)
张宏艳, 梁峰, 刘瑞祺, 等. 临床查体、乳腺超声及 X 线检查诊断中国人乳腺癌的评价. 解放军医学杂志, 2007, 32(11): 1167-1170.

[11] Honjo S, Ando J, Tsukioka T, et al. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi Prefecture, Japan. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(9): 715-720.

[12] Uchida K, Yamashita A, Kawase K, et al. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. Breast Cancer, 2008, 15: 165-168.

[13] Hou MF, Chuang HY, Yang FO, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan. Ultrasound Med Biol, 2002, 28(4): 415-420.

[14] Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, et al. Sonographic surveillance for the detection of contralateral metachronous breast cancer in an Asian population. AJR, 2009, 192: 221-228.

[15] Hou MF, Yang FO, Chuang CH, et al. Comparison between sonography and mammography for breast cancer diagnosis in oriental women after augmentation mammoplasty. Ann Plast Surg, 2002, 49: 120-126.

[16] Xu KY. Imaging diagnosis and treatment of mammary disease. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 1996; 206. (in Chinese)
徐开莹. 乳腺疾病影像诊断与治疗学. 上海: 上海科技教育出版社, 1996; 206.

[17] Nothacker M, Duda V, Hahn M, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue: a systematic review. BMC Cancer, 2009, 9: 335.

[18] Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of manunography and sonography in young women with symptoms. MR Am J Roentgenol, 2003, 180(4): 935-940.

[19] Kang M, Pang Y, Li JY, et al. The accuracy evaluation of mammography in breast cancer screening: a community-based follow-up study and Meta analysis in Asians. Chin J Oncol, 2010, 32(3): 212-216. (in Chinese)
康敏, 庞轶, 李佳圆, 等. 钼靶 X 线在亚洲女性乳腺癌筛查中的准确性评价. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(3): 212-216.

(收稿日期: 2010-04-13)

(本文编辑: 张林东)