

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.22.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 22-0085-06

临床研究·论著

彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化的诊断价值 及微钙化与预后的关系*

韩敏, 路红, 马文娟, 张宇, 张淑苹

[天津医科大学肿瘤医院(国家肿瘤临床医学研究中心) 乳腺影像诊断科, 天津 300060]

摘要: **目的** 探讨彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化的诊断价值并分析微钙化与预后的关系。**方法** 回顾性分析2017年6月—2018年6月天津医科大学肿瘤医院收治的乳腺癌患者420例临床资料。以术后病理诊断为金标准, 评估彩色多普勒超声对微钙化的诊断效能。根据预后情况, 将420例患者分为预后良好组(346例)和预后不良组(74例), 采用单因素分析及多因素Logistics回归分析探究乳腺癌患者预后不良的危险因素。**结果** 超声微钙化影像学特点主要表现为肿块内部及其周边存在点状强回声, 以及乳腺腺体内可见沿导管走行方向分布的点状强回声; 伴钙化的肿块表现为边缘不光整, 形态不规则, 边缘毛刺, 部分纵横比 >1 。其中部分微钙化患者腺体内沿导管走行方向分布的强回声光点, 该类钙化提示可能有导管内癌或原位癌, 患者预后较好; 超声诊断乳腺癌微钙化的准确率为71.4%(95% CI: 0.672, 0.845), 敏感性为74.2%(95% CI: 0.703, 0.871), 特异性为62.8%(95% CI: 0.575, 0.726), 阳性预测值为86.1%(95% CI: 0.744, 0.943), 阴性预测值为43.8%(95% CI: 0.363, 0.579)。多因素Logistic回归分析结果显示: 肿瘤直径 ≥ 2 cm [$\hat{OR}=2.401$ (95% CI: 1.105, 5.216)]、有淋巴结转移 [$\hat{OR}=2.583$ (95% CI: 1.494, 4.466)]、微钙化 [$\hat{OR}=5.376$ (95% CI: 2.105, 13.729)] 是乳腺癌患者术后预后不良的危险因素 ($P<0.05$); TNM分期为 I、II 期 [$\hat{OR}=0.269$ (95% CI: 0.160, 0.452)]、术后放疗 [$\hat{OR}=0.345$ (95% CI: 0.202, 0.590)]、术后化疗 [$\hat{OR}=0.310$ (95% CI: 0.179, 0.537)] 是乳腺癌患者术后预后不良的保护因素 ($P<0.05$)。**结论** 彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化具有一定诊断价值。乳腺癌手术患者预后受多种因素影响, 微钙化是患者预后不良的独立影响因素。

关键词: 彩色多普勒超声; 乳腺癌; 微钙化; 诊断效能; 预后

中图分类号: R445.1; R737.9

文献标识码: A

Diagnostic value of color Doppler ultrasonography for microcalcifications in breast cancer and the correlation between microcalcifications and patient prognosis*

Min Han, Hong Lu, Wen-juan Ma, Yu Zhang, Shu-ping Zhang

(Department of Diagnostic Breast Imaging, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital,
Tianjin 300060, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of color Doppler ultrasonography for microcalcifications in breast cancer and to analyze the correlation between microcalcifications and patient prognosis.

Methods The clinical data of 420 patients with breast cancer who underwent surgical treatments in our hospital from June 2017 to June 2018 were retrospectively analyzed. The diagnostic efficiency of color Doppler ultrasound

收稿日期: 2021-07-26

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81801781)

[通信作者] 路红, E-mail: luhong77@163.com; Tel: 18622221319

for microcalcifications was evaluated, with postoperative pathological diagnosis as the gold standard. According to the prognosis, 420 patients were divided into good prognosis group ($n = 346$) and poor prognosis group ($n = 74$). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to explore the risk factors for poor prognosis in breast cancer patients. **Results** The main imaging features of microcalcifications under the color Doppler ultrasonography were punctate hyperechoic foci within and around the masses, and those distributed along the breast ducts. The masses with calcifications were characterized by the ill-defined edge, irregular shape, spiculation, and the ratio of longitudinal to transverse diameter greater than 1 in some masses. The microcalcifications distributed along the breast ducts in some patients were indicative of the presence of ductal carcinoma or carcinoma in situ, and the prognosis of these patients was better. The diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography for the microcalcifications in breast cancer was 71.4% (95% CI: 0.672, 0.845), with a sensitivity of 74.2% (95% CI: 0.703, 0.871), a specificity of 62.8% (95% CI: 0.575, 0.726), a positive predictive value of 86.1% (95% CI: 0.744, 0.943), and a negative predictive value of 43.8% (95% CI: 0.363, 0.579). Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor diameter greater than 2 cm [$\hat{OR} = 2.401$ (95% CI: 1.105, 5.216)], lymph node metastasis [$\hat{OR} = 2.583$ (95% CI: 1.494, 4.466)], and microcalcifications [$\hat{OR} = 5.376$ (95% CI: 2.105, 13.729)] were risk factors for poor prognosis of breast cancer patients ($P < 0.05$). However, stage I and II tumors [$\hat{OR} = 0.269$ (95% CI: 0.160, 0.452)], postoperative radiotherapy [$\hat{OR} = 0.345$ (95% CI: 0.202, 0.590)] and postoperative chemotherapy [$\hat{OR} = 0.310$ (95% CI: 0.179, 0.537)] were protective factors for poor prognosis of breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Color Doppler ultrasonography is of certain diagnostic value for microcalcifications in breast cancer. The postoperative prognosis of breast cancer patients is influenced by multiple factors, and the presence of microcalcifications represents an independent influencing factor for poor patient prognosis.

Keywords: color Doppler ultrasonography; breast cancer; microcalcification; diagnostic efficiency; prognosis

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤。近年来,乳腺癌发病率在我国呈逐年上升的趋势,已成为威胁女性身心健康最主要的恶性肿瘤^[1],尽早预防、诊断及治疗是避免癌细胞进一步发展的关键。乳腺微钙化通常指直径 $< 1\text{ mm}$ 的强回声点,微钙化是诊断乳腺癌的关键影像依据之一。有研究发现,60%~80%乳腺癌病灶内存在微钙化^[2-3]。有研究认为,乳腺癌部分癌细胞发生间质样变后分泌的骨相关蛋白、羟磷灰石及钙盐等物质参与微钙化的形成,同时影响乳腺癌的生长和浸润,在乳腺癌的发生、发展及预后中发挥重要作用,因此通过影像学方式诊断乳腺微钙化情况有利于评估患者预后^[4-5]。

彩色多普勒超声检查可较清晰地显示乳腺肿块病灶的大小、位置及边界,因其操作简单、无辐射、检查费用较少,以及对结缔组织的分辨能力较强等优点,已在临床中广泛应用^[6]。本研究对420例乳腺癌手术患者的临床资料进行回顾性分析,探讨彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化的诊断效能,并进一步分析乳腺微钙化与患者预后的关系,以期为乳腺癌的临床诊断及预后评估提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年6月—2018年6月天津医科大学肿瘤医院收治的乳腺癌患者420例临床资料。纳入标准:①病理检查结果为乳腺癌;②女性,年龄 ≥ 18 岁;③术前行彩色多普勒超声检查;④术前未接受放疗、化疗、免疫疗法等;⑤术后行免疫组织化学检查,确定分子分型;⑥随访时间 ≥ 3 年。排除标准:①哺乳期、妊娠期女性;②合并其他恶性肿瘤患者;③合并严重精神类疾病患者;④彩色多普勒超声图片质量不佳;⑤预计生存期 < 3 个月。

1.2 彩色多普勒超声检查及其诊断效能评估

患者取平卧位,降低乳腺厚度至最低。采用全数字化彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司,型号:LOGIQ E9,探头中心频率10~15 MHz),探查乳腺病变内点状强回声的分布,以及点状强回声所在的肿块边缘,形态及其周围组织表现、血供情况、内部及后方回声。超声结果由2位经验丰富的超声医师共同判定,以一致结论为最终结论。以术后病理检查结果作为金标准,评估彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化的诊断效能。

1.3 预后评估

根据患者随访期间是否出现肿瘤复发、转移或死亡情况,将420例患者分为预后良好组(346例)和预后不良组(74例),其中局部、区域复发指临床、影像学及组织学提示患者患侧乳腺或区域出现淋巴结复发;远处转移指影像学检查显示远处有转移灶。全部患者随访时间 ≥ 3 年,随访日期截至2021年6月30日。

1.4 资料收集

本研究纳入实际有效对象420例,均为女性。年龄22~75岁,平均 (51.74 ± 16.28) 岁;肿瘤直径1~7 cm,平均 (4.31 ± 2.55) cm;包括浸润性导管癌294例,浸润性小叶癌89例,髓样癌19例,导管内癌18例;绝经前患者193例,绝经后227例;TNM分期I期105例,II期178例,III期97例,IV期40例;病变位于左侧乳腺188例,右侧乳腺232例;淋巴结转移阳性224例,阴性196例;术后放疗219例,术后化疗215例。数据整理前,随机抽取21例(5%)乳腺癌患者进行电话回访,核对患者信息,经计算信息符合率高达99%, α 检验可信度为93%。

1.5 统计学方法

数据分析采用EpiData 3.1和SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;采用多因素逐步非条件Logistic回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 彩色多普勒超声诊断微钙化的影像学特点及诊断效能

超声微钙化影像学特点主要表现为肿块内部及其周边存在点状强回声,以及乳腺腺体内可见沿导管走形方向分布的点状强回声;伴钙化的肿块表现为边缘不光整,形态不规则,边缘毛刺,部分纵横比 > 1 。

术后病理诊断检出的318例微钙化患者中,超声诊断236例微钙化,82例无钙化;术后病理诊断检出的102例无钙化患者中,超声诊断64例无钙化,38例微钙化。超声诊断乳腺癌微钙化的准确率为71.4%(95% CI:0.672,0.845),敏感性为74.2%

(95% CI:0.703,0.871),特异性为62.8%(95% CI:0.575,0.726),阳性预测值为86.1%(95% CI:0.744,0.943),阴性预测值为43.8%(95% CI:0.363,0.579)。

2.2 微钙化的影像学特点不同患者的预后比较

根据微钙化影像学特点不同,将彩色多普勒超声诊断与术后病理诊断结果一致的236例微钙化患者分为两类:①腺体内沿导管走形方向分布的强回声光点。这类钙化提示导管内癌或原位癌的可能。该类患者共81例,术后3年内复发1例、转移2例,死亡0例,预后较好。②乳腺肿块内分布的呈簇状的强回声光点。主要表现为簇状分布,这类病变的肿块表现为边缘不光整,形态不规则,回声不均匀,部分后方回声衰减。该类患者共155例,术后3年内复发18例、转移22例,死亡4例,预后相对较差。

2.3 乳腺癌患者术后预后不良的单因素分析

两组患者的年龄、家族史、绝经情况、病变位置比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的肿瘤直径、病理类型、有无淋巴结转移、TNM分期、有无术后放疗、有无术后化疗、有无微钙化情况比较,差异有统计意义($P < 0.05$),预后不良组肿瘤直径 ≥ 2 cm、病理类型为浸润性癌、有淋巴结转移、微钙化患者比例高于预后良好组,TNM分期为I、II期、术后放疗、术后化疗患者比例低于预后良好组。见表1。

2.4 乳腺癌患者术后预后不良的多因素 Logistic 回归分析

建立非条件Logistic回归模型,以患者预后情况为应变量,以单因素分析中差异有统计学意义的因素(肿瘤直径、病理类型、淋巴结转移、TNM分期、术后放疗、术后化疗、微钙化)为自变量,各变量赋值情况见表2。回归过程采用逐步后退法, $\alpha_{\text{入}} = 0.05$, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$,多因素Logistic回归分析结果显示:肿瘤直径 ≥ 2 cm [$\hat{O}R = 2.401$ (95% CI: 1.105, 5.216)]、有淋巴结转移 [$\hat{O}R = 2.583$ (95% CI: 1.494, 4.466)]、微钙化 [$\hat{O}R = 5.376$ (95% CI: 2.105, 13.729)]是乳腺癌患者术后预后不良的危险因素($P < 0.05$);TNM分期为I、II期 [$\hat{O}R = 0.269$ (95% CI: 0.160, 0.452)]、术后放疗 [$\hat{O}R = 0.345$ (95% CI: 0.202, 0.590)]、术后化疗 [$\hat{O}R = 0.310$ (95% CI: 0.179, 0.537)]是乳腺癌患者术后预后不良的保护因素($P < 0.05$)。见表3。

表 1 乳腺癌患者术后预后不良的单因素分析 例(%)

组别	n	年龄/岁		家族史		绝经情况		肿瘤直径		病变位置	
		≥ 65 岁	< 65 岁	有	无	绝经前	绝经后	≥ 2 cm	< 2 cm	左侧	右侧
预后不良组	74	56(75.68)	18(24.32)	41(55.41)	33(44.59)	35(47.30)	39(52.70)	66(89.19)	8(10.81)	32(43.24)	42(56.76)
预后良好组	346	250(72.25)	96(27.75)	197(56.94)	149(43.06)	158(45.66)	188(54.34)	268(77.46)	78(22.54)	156(45.09)	190(54.91)
χ ² 值		0.361		0.058		0.065		5.153		0.084	
P 值		0.548		0.809		0.798		0.023		0.772	

组别	病理类型		淋巴结转移		TNM 分期	
	浸润性	非浸润性	有	无	I、II 期	III、IV 期
预后不良组	72(97.30)	2(2.70)	53(71.62)	21(28.38)	31(41.89)	43(58.11)
预后良好组	311(89.88)	35(10.12)	171(49.42)	175(50.58)	252(72.83)	94(27.17)
χ ² 值	4.170		12.701		26.552	
P 值	0.041		0.001		0.000	

组别	术后放疗		术后化疗		微钙化	
	有	无	有	无	有	无
预后不良组	23(31.08)	51(68.92)	21(28.38)	53(71.62)	69(93.24)	5(6.76)
预后良好组	196(56.65)	150(43.35)	194(56.07)	152(43.93)	249(71.97)	97(28.03)
χ ² 值	15.968		18.709		15.010	
P 值	0.000		0.000		0.000	

表 2 赋值表

因素	赋值
预后情况	0=预后良好, 1=预后不良
肿瘤直径	0=≥ 2 cm, 1=< 2 cm
病理类型	0=浸润性癌, 1=非浸润性癌
淋巴结转移	0=阳性, 1=阴性
TNM 分期	0= I、II 期, 1= III、IV 期
术后放疗	0=是, 1=否
术后化疗	0=是, 1=否
微钙化	0=有, 1=无

3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤，近年来全球发病率持续上升，有研究数据显示 2018 年全球范围内检测出约 210 万例乳腺癌患者，其中近 63 万患者死亡，是女性死亡率最高的癌症^[7]。作为异质性特征较强的肿瘤，早期、准确地识别乳腺癌的不良预后因素有利于临床上为患者制定最佳的治疗方案，控制肿瘤进展，改善预后。有研究表明，正常乳腺腺体细胞中出现微钙化病灶是乳腺癌的潜在危险因素，乳腺癌细胞可因组织坏死

表 3 乳腺癌患者术后预后不良的多因素 Logistics 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
常数项	1.283	0.136	88.983	0.000	3.609	-	-
肿瘤直径	0.876	0.396	4.896	0.027	2.401	1.105	5.216
淋巴结转移	0.949	0.279	11.536	0.001	2.583	1.494	4.466
TNM 分期	-1.313	0.265	24.599	0.000	0.269	0.160	0.452
术后放疗	-1.064	0.274	15.119	0.000	0.345	0.202	0.590
术后化疗	-1.170	0.280	17.493	0.000	0.310	0.179	0.537
微钙化	1.682	0.478	12.363	0.000	5.376	2.105	13.729

或病变组织钙质沉淀而出现钙化,约 50% 隐性乳腺癌只能通过微钙化作出医学诊断^[8-9]。因此,微钙化在乳腺癌的诊断中具有重要意义,可作为早期乳腺癌发病的可靠生物学标志。

彩色多普勒超声主要利用不同组织界面的声阻抗偏差特点来分辨组织,超声检查不仅可清晰观察到乳腺内部细微结构,从而了解病灶部位的内部回声、边界特征及与周围的血流关系,而且能掌控病灶部位淋巴结转移情况^[10-11]。超声检查具有探头体积小、穿透力强的优点,可以对位于乳腺腺体边缘的微钙化病灶进行多方位、多角度的扫查;超声引导下活检还可以对微钙化区域进行实时显像,随着高频线阵探头技术及超声辅助诊断系统的不断完善,超声检查在乳腺癌微钙化筛查与诊断中的应用更加广泛^[12-13]。本研究中,肿块内部及其周边存在点状强回声,以及乳腺腺体内可见沿导管走形方向分布的点状强回声,伴钙化的肿块表现为边缘不光整,形态不规则,边缘毛刺,部分纵横比 >1 ,其中部分微钙化患者腺体内沿导管走形方向分布的强回声光点,该类钙化提示可能有导管内癌或原位癌的,患者预后较好。超声诊断乳腺癌微钙化的准确率为 71.43%、敏感性为 74.21%、特异性为 62.75%,阳性预测值为 86.13%、阴性预测值为 43.84%,提示彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化具有一定诊断价值。

本研究采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析,结果发现除肿瘤直径、淋巴结转移、TNM 分期、术后放化疗等已知因素外,存在微钙化是乳腺癌患者术后预后不良的危险因素。胡仰玲等^[14]以 631 例乳腺癌患者为研究对象,发现更容易出现钙化征象的 Luminal B 型和 Her-2 过表达型患者预后较差。杨亚芳等^[15]发现,微钙化的分布是影响乳腺病理结果的重要因素。分析其作用机制可能为乳腺微钙化是乳腺组织发生退化,乳汁堆积与导管内发生钙化,与肿瘤细胞和生长活跃的乳腺细胞主动分泌过程有关,这种微钙化部分癌细胞在特定的情况下发生间质化,获得成骨功能,并可通过分泌成骨相关蛋白等成骨因子参与骨化;另一方面,成骨相关蛋白被证明参与肿瘤发生相关的多条信号通路,其高表达与乳腺癌的发生、浸润、转移及复发关系密切^[16-18];此外,另有研究指出乳

腺微钙化形态(非沙砾样钙化)与 Her-2 过表达相关^[16,19]。乳腺微钙化提示乳腺癌的恶性程度较高,预后较差。

彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化具有一定诊断价值。乳腺癌手术患者预后受多种因素影响,其中微钙化是患者预后不良的独立影响因素。

参 考 文 献 :

- [1] 赫捷,陈万青,李霓,等.中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):357-382.
- [2] 吴水才,欧阳亚丽,崔博翔,等.乳腺微钙化超声检测方法综述[J].北京工业大学学报,2020,46(2):217-226.
- [3] O'GRADY S, MORGAN M P. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(2): 310-320.
- [4] 沈敏娟,卫敏佳,何佳颖,等.乳腺微钙化促进乳腺癌骨转移的研究进展[J].中国病理生理杂志,2021,37(2):369-374.
- [5] ALSHEH ALI M, ERIKSSON M, CZENE K, et al. Detection of potential microcalcification clusters using multivendor for-presentation digital mammograms for short-term breast cancer risk estimation[J]. *Med Phys*, 2019, 46(4): 1938-1946.
- [6] 樊弘,周礼平,蒙荣钦.彩色多普勒超声成像在乳腺癌诊断及化疗效果评估中的意义[J].实用癌症杂志,2019,34(3):497-499.
- [7] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [8] BUNDRED S M, ZHOU J, WHITESIDE S, et al. Impact of full-field digital mammography on pre-operative diagnosis and surgical treatment of mammographic microcalcification[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(2): 359-366.
- [9] 董江宁,韦超,方昕,等.3.0T MRI 结合全数字化乳腺 X 线诊断触诊阴性乳腺癌的价值[J].安徽医科大学学报,2017,52(1):135-138.
- [10] MOUSTAFA A F, CARY T W, SULTAN L R, et al. Color doppler ultrasound improves machine learning diagnosis of breast cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9): 631.
- [11] YEO S H, KIM G R, LEE S H, et al. Comparison of ultrasound elastography and color doppler ultrasonography for distinguishing small triple-negative breast cancer from fibroadenoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(9): 2135-2146.
- [12] 荣小翠,康一鹤,赵娜,等.超声对于微钙化型乳腺癌的灵敏度及影响因素分析[J].中国超声医学杂志,2021,37(1):21-24.
- [13] RELEA A, ALONSO J A, GONZÁLEZ M, et al. Usefulness of the twinkling artifact on Doppler ultrasound for the detection of breast microcalcifications[J]. *Radiologia (Engl Ed)*, 2018, 60(5): 413-423.
- [14] 胡仰玲,曾辉,何子龙,等.钙化型乳腺癌的分子分型特点及其

- 预后分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(10): 1354-1359.
- [15] 杨亚芳, 段克举, 刘真真, 等. 乳腺数字化摄影中微钙化的临床分析[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(3): 223-226.
- [16] 张瑜. 乳腺癌微钙化超声表现与乳腺癌预后因素的相关性研究[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2018.
- [17] ZABKIEWICZ C, RESAUL J, HARGEST R, et al. Bone morphogenetic proteins, breast cancer, and bone metastases: striking the right balance[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(10): R349-R366.
- [18] CHI L H, BURROWS A D, ANDERSON R L. Bone morphogenetic protein signaling in breast cancer progression[J]. *Growth Factors*, 2019, 37(1/2): 12-28.
- [19] 王琼, 顾林, 郑红, 等. 乳腺癌微钙化与预后因子的相关性分析[J]. *肿瘤*, 2017, 37(11): 1202-1208.
- (童颖丹 编辑)

本文引用格式: 韩敏, 路红, 马文娟, 等. 彩色多普勒超声对乳腺癌微钙化的诊断价值及微钙化与预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(22): 85-90.

Cite this article as: HAN M, LU H, MA W J, et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography for microcalcifications in breast cancer and the correlation between microcalcifications and patient prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(22): 85-90.