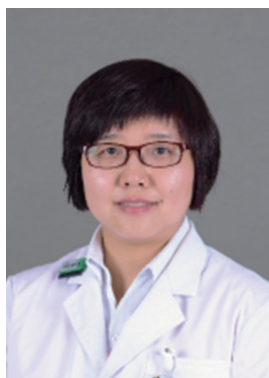


· 专题论著 ·



**孔令燕**，北京协和医院放射科副教授，临床医学博士学位，副主任医师。研究方向为乳腺影像诊断。现任中华医学会放射学分会乳腺学组委员、中国医学装备协会CT应用专业委员会委员、北京医学会放射学分会乳腺学组委员、北京乳腺病防治学会影像诊断专业委员会委员。

## 回顾性对比分析乳腺X线摄影可疑钙化病变为纤维腺瘤和浸润性乳腺癌的影像学特征

丁宁<sup>1</sup>，孔令燕<sup>1</sup>，刘海民<sup>3</sup>，蔡丰<sup>1</sup>，孙强<sup>2</sup>，金征宇<sup>1</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放射科，北京 100730；
2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院乳腺外科，北京 100730；
3. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病案科，北京 100730

**[摘要]** **目的：**研究乳腺X线摄影表现为可疑钙化的纤维腺瘤及乳腺癌不同的影像学特点，探讨其对纤维腺瘤、乳腺癌的鉴别价值。**方法：**回顾并分析2014年6月—2016年9月术前乳腺X线摄影中出现可疑钙化的患者，纳入其中活检（手术）病理学检查证实为纤维腺瘤、乳腺癌的两组队列，单变量分析考察影像学特征与良恶性的关系，筛选出有意义的影像学征象，进行logistic回归分析建立预测模型，并做受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线评估影像学特征良恶性鉴别效能。**结果：**乳腺癌组钙化合并肿块的比例较纤维腺瘤组更高，肿块边界不清的特点更加明显。另外乳腺癌组多形性钙化明显多于纤维腺瘤组。经logistic回归分析，肿块边界清晰—不清程度是乳腺癌的显著预测因子（OR=2.84，95% CI: 1.35~5.97,  $P=0.006$ ）。根据logistic回归模型的预测概率建立ROC曲线，曲线下面积（area under curve, AUC）为 $0.742 \pm 0.073$ （ $P=0.005$ , 95% CI: 0.599~0.885）。**结论：**对于乳腺X线摄影可疑钙化，是否合并肿块、合并的肿块边界特征、是否出现细小多形性钙化对鉴别纤维腺瘤和乳腺癌诊断价值较高。

**[关键词]** 乳腺X线摄影；钙化；纤维腺瘤；乳腺癌

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.02.002

中图分类号: R737.9; R445.4 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)02-0073-06

### Retrospective differential diagnosis of suspicious calcification on mammography of breast fibroadenoma and invasive breast cancer

DING Ning<sup>1</sup>, KONG Lingyan<sup>1</sup>, LIU Haimin<sup>3</sup>, CAI Feng<sup>1</sup>, SUN Qiang<sup>2</sup>, JIN Zhengyu<sup>1</sup>  
(1. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Breast Surgery, Peking Union Medical

**基金项目：**国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项（2017YFC1309100）；中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项（2018PT32003、2017PT32004）

通信作者：孔令燕 E-mail: klyan@163.com

College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Medical Record, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Correspondence to: KONG Lingyan E-mail: klyan@163.com

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the different imaging features of mammography with suspicious calcification of fibroadenoma and breast cancer, and to explore its value in the identification of fibroadenoma and breast cancer. **Methods:** Patients with suspicious calcification during preoperative mammography from Jun. 2014 to Sep. 2016 with biopsy or surgical pathology confirmed fibroadenomas and breast cancer were retrospectively included. Using univariate analysis to investigate the relationship between image characteristics and pathology results, screen out meaningful imaging features to perform logistic regression analysis and to build prediction model, and draw receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the effectiveness of image characteristics. **Results:** The proportion of calcification and masses in breast cancer group was higher than that in fibroid adenoma group, and the features of unclear mass boundaries were more obvious. In addition, polymorphic calcification was significantly more in breast cancer group than in fibroid adenoma group. Logistic regression analysis showed that the clear-unclear mass boundary was a significant predictor for breast cancer (OR=2.84, 95% CI: 1.35-5.97,  $P=0.006$ ). The ROC curve was established based on the predicted probability of the logistic regression model. The area under curve (AUC) was  $0.742 \pm 0.073$  ( $P=0.005$ , 95% CI: 0.599-0.885). **Conclusion:** For suspected calcification of mammography, the appearance of mass, the boundary features of the combined mass, and whether there are small polymorphic calcifications are of high value for the differential diagnosis of fibroadenoma calcification and breast cancer.

[**Key words**] Mammography; Calcification; Fibroadenoma; Breast cancer

与其他大多数国家一样, 乳腺癌现在是中国女性中最常见的癌症, 中国乳腺癌占全球新诊断乳腺癌的12.2%, 中国乳腺癌死亡数占全球所有乳腺癌死亡人数的9.6%<sup>[1]</sup>。乳腺X线摄影是乳腺占位性疾病重要的筛查及诊断手段, 最常见的X线异常征象有钙化和肿块。钙化是乳房内的钙沉积物, 在乳腺X线片上显示为高密度影。钙化是乳腺X线摄影的重要征象, 在乳腺癌的诊断和筛查中起着重要的作用, 很多乳腺癌患者的术前乳腺X线检查可观察到可疑钙化<sup>[2]</sup>。

乳腺纤维腺瘤是来源于上皮和基质组织的良性肿瘤。乳腺纤维腺瘤最常见于20多岁的女性, 但任何年龄均可发生<sup>[3]</sup>。据估计, 有10%的女性患有乳腺纤维腺瘤。乳腺纤维腺瘤在乳腺X线摄影检查中的典型影像学特征为类圆形边界清楚的结节, 并且在大多数情况下, 仅需要超声和乳腺X线摄影进行影像学随访, 不需要更进一步地行磁共振检查或有创干预(例如组织学、细胞学采样、手术切除)<sup>[4-5]</sup>。根据美国放射学会(American College of Radiology, ACR)乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS), 首次诊断的纤维腺瘤样病变通常归为良性(BI-RADS 3级), 并推荐

临床确诊6个月后进行影像随访<sup>[6]</sup>。

但是, 部分乳腺纤维腺瘤的X线影像学表现不典型, 合并可疑恶性乳腺X线征象的纤维腺瘤可能会导致BI-RADS分期升高、过度治疗, 其中尤其以合并可疑恶性钙化最难以鉴别。纤维腺瘤在演变过程中可能会出现钙化, 钙化形态会慢慢变化, 部分演变为典型的爆米花样钙化<sup>[3]</sup>, 但是部分纤维腺瘤的钙化并不具有典型良性特征。我们回顾并分析了乳腺X线影像学可疑钙化的患者, 这部分患者通常会在首次影像学检查后就进行细针抽取细胞学检查或手术治疗。通过总结乳腺X线摄影表现为可疑钙化的纤维腺瘤和乳腺癌各自的影像特点, 了解其鉴别诊断的要点, 进而提高影像医师鉴别诊断的能力, 减少误诊以及过度治疗的比例。

## 1 资料和方法

### 1.1 建立研究队列

收集2014年6月—2016年9月就诊于北京协和医院经穿刺活检或术后病理学检查证实为乳腺纤维腺瘤或浸润性乳腺癌的患者, 回顾并分析两组患者术前乳腺X线摄影图像, 选择影像学特征包

含可疑钙化的173例患者入组。所有入组患者都通过手术或者活检取得病理学检查结果。

### 1.2 乳腺X线摄影检查

检查仪器为美国GE公司的Senographe Crystal数字化乳腺X线机。患者采取立位，投照位置选择轴位及侧斜位，必要时增加病灶局部点压放大像摄影。

### 1.3 乳腺X线摄影图像分析

本研究入组患者由2名分别有6、16年经验的乳腺影像专业医师进行共同阅片，依据BI-RADS分类标准，对乳腺X线征象进行标准化评估。

分析的乳腺X线影像学征象：①术前乳腺X线可疑钙化分布，包括是否出现成簇钙化、是否出现区域性钙化；②可疑钙化的形态，包括是否出现细小多形性钙化、是否出现不定形钙化、是否出现粗糙不均质钙化；③是否可见肿块、肿块边界分级（清晰、尚清、欠清、不清）、肿块最大径。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。肿块最大径线为连续性变量，并符合正态分布，采用单因素方差分析；对于有无肿块（结节）、有无异常分布钙化、有无异常形态钙化等分级变量采用两独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

根据方差分析及 $\chi^2$ 检验结果，选择变量进行二元logistic回归分析得出预测概率，并做受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线。

## 2 结果

入组患者共173例，年龄18~80岁，平均年龄为39.5岁。纤维腺瘤组113例，乳腺癌组60例。可疑钙化影像特征、肿块影像特征和手术方式等指标在不同年龄组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

以病理学检查结果为因变量对钙化、肿块

（结节）影像特征进行单因素方差分析。结果显示，乳腺癌组钙化合并肿块（结节）的比例显著高于纤维腺瘤组（ $P = 0.000$ ）。应用钙化及肿块的有无、特征，综合评估的病变BI-RADS分级在两组间差异显著（ $P = 0.000$ ，表1）。

表1 纤维腺瘤组和乳腺癌组影像特征比较

特征	[n (%)]		$\chi^2/F$ 值	P值
	纤维腺瘤组 (N=113)	乳腺癌组 (N=60)		
钙化分布				
密集/成簇	90 (79.6)	41 (68.3)	2.728	0.135
区域性分布	3 (2.7)	2 (3.3)	0.064	0.800
呈钙化形态可疑者				
不定形	6 (5.3)	5 (8.3)	0.602	0.438
细小多形	18 (15.9)	20 (33.3)	6.926	0.008
粗糙不均质	6 (5.3)	2 (3.3)	0.347	0.716
结节/肿块				
出现	57 (50.4)	55 (91.7)	29.176	0.000
边界			8.968	0.030
清晰	26 (45.6)	6 (10.9)		
尚清	16 (28.1)	12 (21.8)		
欠清	13 (22.8)	31 (56.4)		
不清	2 (3.5)	6 (10.9)		
结节最大径/cm	2.00 ± 1.19	1.62 ± 0.66	0.597	0.919

### 2.1 可疑钙化影像学特征

入组队列中，纤维腺瘤呈可疑钙化分布的共93例（82.3%），其中以集群分布最为多见 [90例（79.6%）]，3例表现为区域性分布（2.7%）。呈钙化形态可疑者共30例（26.5%），18例呈细小多形性钙化（15.9%），粗糙不均质钙化和不定形钙化各6例（5.3%）。可疑钙化位于右乳的共79例，位于左乳的73例。其中50例（44.2%）为双乳多发可疑钙化灶（图1）。

乳腺癌组中呈可疑钙化形态的患者比例高于纤维腺瘤组，可疑钙化分布的比例与纤维腺瘤相仿。其中集群分布钙化为41例（71.6%），区域性钙化分布为2例（3.3%），共43例（71.6%）。可疑钙化形态者共27例（44.9%），20例（33.3%）呈细小多形性钙化，粗糙不均质钙化2例（3.3%），不定形钙化5例（8.3%）。可疑钙化位于右乳的共50例，位于左乳的38例，其中33例（55.0%）为双乳多发可疑钙化灶（图2）。

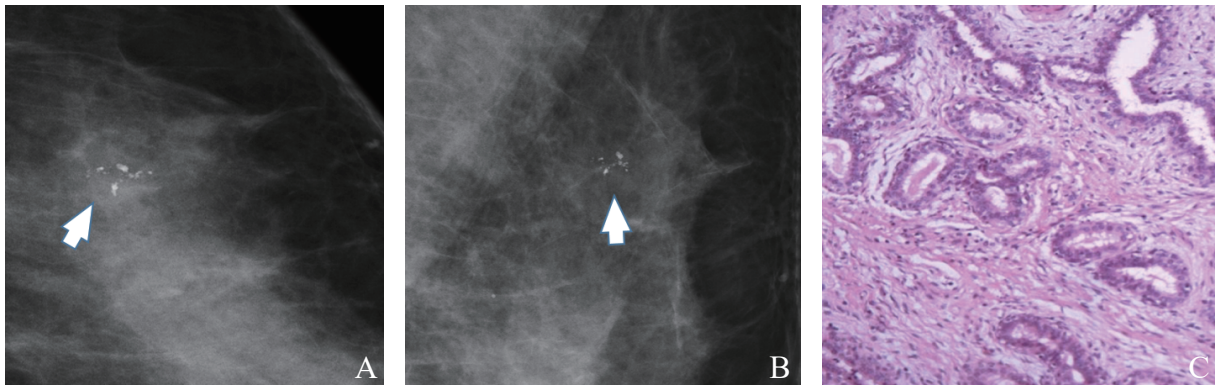


图1 纤维腺瘤数字乳腺X线摄影图像及病理组织图

注:患者,女性,35岁,查体发现左乳外上象限占位。A:数字乳腺X线摄影左乳侧斜位,箭头所示局部密集分布多形性钙化,局部受腺体遮挡,结节形态显示欠清;B:数字乳腺X线摄影左乳轴位,箭头所示局部密集分布细小多形性钙化,轴位为病灶周围腺体遮蔽较少,可见类圆形等密度结节轮廓,边界尚清,该病变定为BI-RADS 4A;C:经乳腺超声定位病损切除术后病理学检查结果为纤维腺瘤(H-E,  $\times 100$ )。

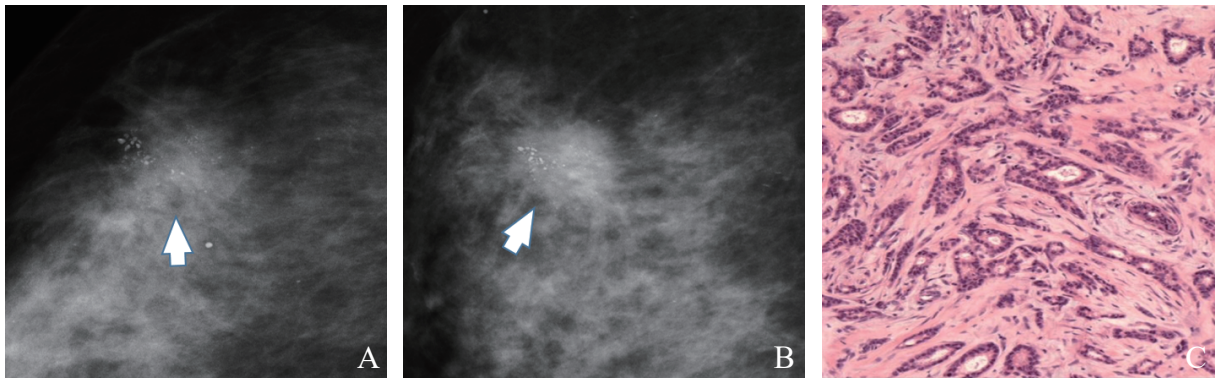


图2 浸润性乳腺癌数字乳腺X线摄影图像及病理组织图

注:患者,女性,56岁,自觉右乳外上象限占位。A:数字乳腺X线摄影右乳侧斜位,箭头所示不规则高密度占位,边缘可见毛刺,结节区成簇分布细小多形性钙化;B:数字乳腺X线摄影右乳轴位,箭头所示高密度占位,边界不规则伴多发毛刺,可见成簇分布细小多形性钙化,该病变定为BI-RADS 5;C:患者行乳腺局部扩大切除术,病理学诊断为浸润性乳腺癌(H-E,  $\times 100$ )。

## 2.2 合并肿块的影像学特征

在纤维腺瘤组中,57例(50.4%)乳腺X线图像中可见肿块,最大径为0.7~7.1 cm,平均最大径2.0 cm。位于右乳的共34例,位于左乳的37例。其中26例(45.6%)肿块边界清晰,16例(28.1%)边缘尚清,13例(22.8%)边缘欠清,2例(3.5%)边界不清。

在乳腺癌组中,55例(91.7%)乳腺X线图像中可见肿块,最大径为0.6~3.3 cm,平均最大径1.6 cm。位于右乳的共38例,位于左乳的37例。其中6例(10.9%)肿块边界清晰,12例(21.8%)边缘尚清,31例(56.4%)边缘欠清,6例(10.9%)边界不清。

## 2.3 活检/手术方式及病理学检查结果

纤维腺瘤组33例患者接受了影像学随诊复查(超声或乳腺X线摄影),复查后接受了有创性治疗。本组患者全部进行了手术治疗。其中乳腺超声定位引导下病损切除术39例,乳腺X线摄影定位引导下病损切除术4例,无定位引导乳腺病损切除术70例。

乳腺癌组中,7例行单侧保乳乳腺改良根治术,28例行单侧乳腺单纯切除术,7例行单侧乳腺切除伴区域淋巴结切除术,经皮乳腺活检1例,无定位引导乳腺病损切除术3例,乳腺超声定位引导下病损切除2例,乳腺局部扩大切除术11例,双侧乳腺单纯切除术伴区域性淋巴结切除术1例。

病理学检查结果：纤维腺瘤组，纤维腺瘤合并乳腺腺病34例，纤维腺瘤合并乳腺囊肿2例，纤维腺瘤合并乳腺导管扩张19例，病理学检查结果仅为纤维腺瘤的58例；乳腺癌组，浸润性乳腺癌60例。

#### 2.4 可疑钙化影像模型的建立及其预测效果

选择肿块有无、肿块边界、有无多形性钙化作为因变量作二元logistic回归，两组间影像学表现差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.190$ ,  $P=0.002$ )，回归模型能将71.4%的患者正确分类，阳性预测值为60.0%，阴性预测值为79.3% (23/29)。logistic回归模型中对于良恶性预测权重最大的是肿块边界分级 (OR=2.84; 95% CI: 1.35~5.97,  $P=0.006$ )。

根据logistic回归模型的预测概率建立ROC曲线 (图3)，曲线下面积 (area under curve, AUC) 为  $0.742 \pm 0.073$  ( $P=0.005$ ; 95% CI: 0.599~0.885)。

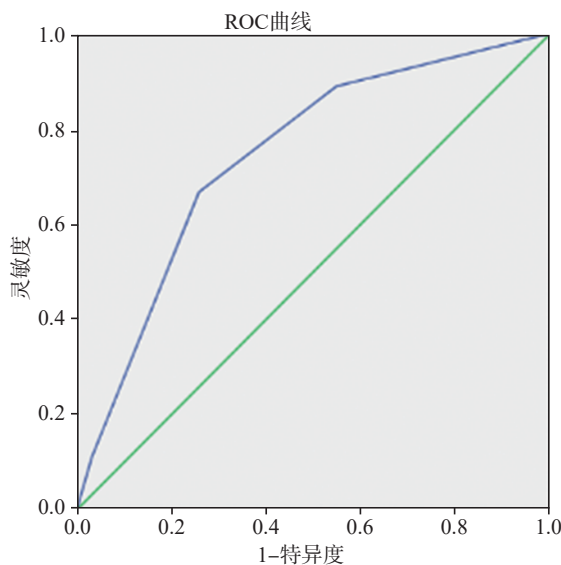


图3 乳腺X线摄影钙化特征区分纤维腺瘤与乳腺癌的ROC曲线

注：由logistic回归模型的预测概率绘制ROC曲线，AUC为  $0.742 \pm 0.073$  ( $P=0.005$ ; 95% CI: 0.599~0.885)。

### 3 讨论

乳腺纤维腺瘤与乳腺癌之间的关系目前尚不完全明了。1项回顾性队列研究对1 835例患者的随访数据进行总结，发现纤维腺瘤是乳腺癌的

长期危险因素，患有复杂纤维腺瘤、增生性疾病或有乳腺癌家族史的女性乳腺癌患病风险增加<sup>[7]</sup>。但是也有研究显示纤维腺瘤并非乳腺癌的独立危险因素<sup>[8]</sup>。有研究发现，纤维腺瘤的大小与合并乳腺癌无明显关系<sup>[9]</sup>，但是目前关于纤维腺瘤合并恶性钙化征象的研究相对较少。

我们的研究发现，纤维腺瘤的患者可能因为可疑钙化而进行活检/手术。本组纤维腺瘤患者中，最多见的可疑钙化分布是密集/成簇分布，最常见的可疑钙化形态是细小多形性钙化。另外，本研究入组队列113例乳腺X线表现呈可疑钙化的纤维腺瘤患者，其中57例 (50.4%) 合并肿块。纤维腺瘤典型的影像学表现是类圆形结节，边界清楚，可伴爆米花样钙化，本研究提供了非典型的纤维腺瘤乳腺X线表现。了解以可疑钙化为主要特征的纤维腺瘤非典型乳腺X线影像学表现，不但可以让我们对纤维腺瘤的影像学表现谱有更全面的认识，更能够拓展放射科医师对乳腺X线摄影可疑钙化鉴别诊断的思路。

纤维腺瘤在钼靶中为可疑钙化的研究相对较少。回顾性学习文献，Borecky等<sup>[10]</sup>在2008年分析3例纤维腺瘤合并乳腺癌的术前征象，这些患者是由于可疑的乳房X线检查结果而在筛查中发现的，所有患者均在术前通过穿刺活检证实为恶性。另外也有一些纤维腺瘤合并乳腺癌的个案报道描述了其术前乳腺X线摄影的钙化特点<sup>[11-12]</sup>。但是这些研究样本量有限，不足以让我们对纤维腺瘤可疑钙化有更深入的了解。

本研究对比分析乳腺纤维腺瘤和乳腺癌在乳腺X线摄影中的可疑钙化特征，可提高我们对非典型纤维腺瘤钙化特征的认识，也便于进一步对比可疑钙化在纤维腺瘤和浸润性乳腺癌中的不同特点。本研究发现乳腺癌组钙化合并肿块的比例相比纤维腺瘤组更高、肿块边界不清的特点更加明显。这提示影像科医师应该结合钙化、肿块等征象进行良恶性综合评估。另外，可疑钙化形态的分布在两组间也有显著差异，乳腺癌组细小多形性钙化明显多于纤维腺瘤组。这可能与恶性肿瘤的异质性有关，乳腺癌的钙化形态也更加多样<sup>[13-14]</sup>。

本研究的局限性有两点:首先,这是单中心、回顾性研究,由于医院地域、地方临床规范有所差异,所入组患者的临床路径可能并不能代表其他机构、地方对于乳腺可疑乳腺钙化的临床路径。其次,本研究仅分析了纤维腺瘤和乳腺癌肉眼观察到的影像学征象,征象的判断会受到阅片者主观影响,未来可借助影像组学、人工智能阅片等辅助手段进一步进行乳腺钙化的良恶性鉴别研究<sup>[15-16]</sup>。

本研究发现,乳腺癌可疑钙化合并肿块的比例相比纤维腺瘤更高、肿块边界不清的特点更加明显。乳腺癌细小多形性钙化明显多于纤维腺瘤。是否合并肿块、合并的肿块边界特征、是否出现细小多形性钙化等乳腺X线摄影特征对于有可疑钙化的乳腺癌和乳腺纤维腺瘤有较高的鉴别诊断价值。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [ J ] . Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.
- [ 2 ] VENKATESAN A, CHU P, KERLIKOWSKE K, et al. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables [ J ] . Radiology, 2009, 250(3): 648-657.
- [ 3 ] DEMETRI-LEWIS A, SLANETZ P J, EISENBERG R L. Breast calcifications: the focal group [ J ] . AJR American J Roentgenol, 2012, 198(4): W325-W343.
- [ 4 ] FARROW J H. Fibroadenoma of the breast [ J ] . CA Cancer J Clin, 1961, 11: 182-190.
- [ 5 ] ZIMMERMANN N, OHLINGER R. Diagnostic value of palpation, mammography, and ultrasonography in the diagnosis of fibroadenoma: impact of breast density, patient age, ultrasonographic size, and palpability [ J ] . Ultraschall Med, 2012, 33(7): E151-E157.
- [ 6 ] D'ORSI C, SICKLES E, MENDELSON E, et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [ M ] . Reston: American College of Radiology, 2013.
- [ 7 ] DUPONT W D, PAGE D L, PARL F F, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma [ J ] . N Engl J Med, 1994, 331(1): 10-15.
- [ 8 ] NASSAR A, VISSCHER D W, DEGNIM A C, et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic benign breast disease cohort study [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2015, 153(2): 397-405.
- [ 9 ] NEVILLE G, NEILL C O, MURPHY R, et al. Is excision biopsy of fibroadenomas based solely on size criteria warranted? [ J ] . Breast J, 2018, 24(6): 981-985.
- [ 10 ] BORECKY N, RICKARD M. Preoperative diagnosis of carcinoma within fibroadenoma on screening mammograms [ J ] . J Med Imaging Radiat Oncol, 2008, 52(1): 64-67.
- [ 11 ] SHIN J H, CHOI H Y, LEE S N, et al. Microinvasive ductal carcinoma arising within a fibroadenoma: a case report [ J ] . Acta Radiol, 2006, 47(7): 643-645.
- [ 12 ] SAADALLAH F, BOURAOUI I, NAIJA L, et al. Coexistence of invasive ductal breast carcinoma and fibroadenoma [ J ] . Pan Afr Med J, 2019, 33: 139.
- [ 13 ] SHARMA T, RADOSEVICH J A, PACHORI G, et al. A molecular view of pathological microcalcification in breast cancer [ J ] . J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2016, 21(1-2): 25-40.
- [ 14 ] NYANTE S J, LEE S S, BENEFIELD T S, et al. The association between mammographic calcifications and breast cancer prognostic factors in a population-based registry cohort [ J ] . Cancer, 2017, 123(2): 219-227.
- [ 15 ] GERAS K J, MANN R M, MOY L. Artificial intelligence for mammography and digital breast tomosynthesis: current concepts and future perspectives [ J ] . Radiology, 2019, 293(2): 246-259.
- [ 16 ] KONTOS D, CONANT E F. Can AI help make screening mammography "lean" ? [ J ] . Radiology, 2019, 293(1): 47-48.

(收稿日期: 2020-01-19 修回日期: 2020-02-06)