

· 论 著 ·

基于乳腺钙化病灶乳腺X线摄影特征预测其浸润性的研究

陆 阳, 张丹丹, 张科蓓, 陈 洁, 成 芳, 庄治国, 华 佳

上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 上海 200127

[摘要] 目的: 基于乳腺X线摄影钙化的形态及分布, 探讨可能预测乳腺病灶浸润性的钙化特征。方法: 回顾并分析乳腺X线摄影检出可疑钙化并经病理学检查证实的女性患者267例, 患者平均年龄(48.1±9.7)岁。根据病理学检查结果, 将浸润性癌及导管原位癌微浸润定义为浸润性病灶, 将导管原位癌及各种良性病灶定义为非浸润性病灶。探讨可能预测病灶浸润性的钙化形态及分布状态: 单因素分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用logistic回归分析以建立预测模型; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)以评估模型预测能力; 采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型整体拟合度。结果: 单因素分析显示, 伴点状/圆形钙化的可疑钙化及无定形钙化对乳腺非浸润性病灶具有预测价值($\chi^2=10.567, P=0.001; \chi^2=31.153, P<0.001$); 而细线样或细分枝状钙化及段样分布的可疑钙化对乳腺浸润性病灶具有预测价值($\chi^2=36.275, P<0.001; \chi^2=5.147, P=0.023$)。多因素logistic回归分析显示: 无定形钙化是乳腺非浸润性病灶的独立预测因素(OR=0.273, 95% CI 0.135~0.553, $P<0.001$); 而细线样或细分枝状钙化是乳腺浸润性病灶的独立预测因素(OR=5.211, 95% CI 1.819~14.931, $P=0.002$)。预测模型的AUC为0.759(95% CI 0.686~0.833), 且Hosmer-Lemeshow检验显示该模型具有较好的拟合度($P>0.05$)。结论: 依据乳腺X线摄影钙化的形态及分布预测乳腺病灶的浸润性具有一定的可行性, 可根据乳腺X线摄影筛查尽早地对不同性质的病灶采取相应的干预或管理措施。

[关键词] 乳腺X线摄影; 钙化; 乳腺病灶; 浸润性

中图分类号: R737.9; R445.4 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.05.001

The study to predict the invasiveness of breast calcification lesions based on characteristics in mammography
LU Yang, ZHANG Dandan, ZHANG Kebei, CHEN Jie, CHENG Fang, ZHUANG Zhiguo, HUA Jia (Department of Radiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Correspondence to: HUA Jia E-mail: jill_huajia@163.com

[Abstract] **Objective:** To explore the calcification characteristics that may predict the invasiveness of breast lesions based on the morphology and distribution of calcification in mammography. **Methods:** A total of 267 patients with suspicious calcification detected by mammography were analyzed retrospectively. All these patients were females, with an average age of (48.1±9.7) years and were also diagnosed by biopsy. According to the pathological results, invasive carcinoma and ductal carcinoma *in situ* with microinvasion were defined as invasive lesions while ductal carcinoma *in situ* and various benign lesions were defined as non-invasive lesions. The morphology and distribution of calcification that may predict the invasiveness of the lesions were explored. χ^2 test was used in univariate analysis while logistic regression analysis was used in multivariate analysis to establish a predictive model. Then, receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and area under curve (AUC) was calculated to assess the predictive value of the model. At last, Hosmer-Lemeshow test was used to assess the overall fit of the model. **Results:** Univariate analysis showed that the suspicious calcification with punctate/round calcification and amorphous calcification had predictive value for non-invasive breast lesions ($\chi^2=10.567, P=0.001; \chi^2=31.153, P<0.001$), while fine linear or fine linear branching calcification and suspicious calcification in segmental distribution had predictive value for invasive breast lesions ($\chi^2=36.275, P<0.001; \chi^2=5.147, P=0.023$). Multivariate logistic regression analysis showed that amorphous calcification was independent predictor of non-invasive breast lesions (OR=0.273,

基金项目: 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(SHDC2020CR2008A)

通信作者: 华 佳 E-mail: jill_huajia@163.com

95% CI 0.135-0.553, $P < 0.001$), while fine linear or fine linear branching calcification was independent predictor of invasive breast lesions (OR=5.211, 95% CI 1.819-14.931, $P = 0.002$). The AUC of predictive model was 0.759 (95% CI 0.686-0.833) and Hosmer-Lemeshow test showed a good fit of the model ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is feasible to predict the invasiveness of breast lesions based on the morphology and distribution of calcification in mammography and which significance is to take corresponding intervention or management measures for lesions of different natures as early as possible according to mammography screening.

[**Key words**] Mammography; Calcification; Breast lesion; Invasiveness

乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤, 乳腺X线摄影是目前乳腺癌筛查最重要的手段, 而可疑形态的钙化是乳腺X线摄影提示可能存在乳腺癌的重要征象^[1-2]。乳腺癌包括浸润性癌及非浸润性癌, 对于病理学类型不同的乳腺癌, 其治疗方法及患者管理也有较大差异^[3-5]。第5版乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 将各种可疑钙化明确归类, 提高了乳腺X线摄影对可疑钙化风险判断的准确度; 但第5版BI-RADS未能根据各种可疑钙化形态及钙化分布较明确地将浸润性癌与非浸润性癌及各种良性病变区分开^[6]。为了使临床医师能根据乳腺钙化病灶的X线表现较准确地分辨出各类性质的病灶, 并对其尽早采取合理的治疗及管理措施, 本研究创新性地探讨了各种可疑钙化形态及钙化分布与病灶浸润性的关系。此外, BI-RADS将单独出现的点状/圆形钙化归为良性, 在临床工作中点状/圆形钙化也常与可疑钙化伴随出现, 当两者同时出现时是否亦能影响对病灶浸润性的判断也值得探讨。本文旨在通过上述研究为基于乳腺X线摄影钙化的形态及分布状态预测病灶浸润性提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾并分析2019年6月—2020年6月上海交通大学医学院附属仁济医院经乳腺X线摄影检出可疑形态钙化并经病理学检查确诊的女性患者267例, 患者均为单发病灶, 患者年龄26~92岁, 平均(48.1 ± 9.7)岁。钙化灶纳入标准: ①在乳腺X线摄影内外斜 (mediolateral oblique, MLO) 位和头尾 (craniocaudal, CC) 位上均能看到可疑钙化; ②可疑钙化中可伴有点状/圆形钙化。

排除标准: ①邻近肿块或肿块内的钙化; ②病灶仅含有点状/圆形钙化。

1.2 设备与方法

使用美国Hologic公司的Selenia Dimensions乳腺数字X线设备。双乳MLO位及CC位由具有5年以上经验的乳腺X线摄影技术员拍摄。

1.3 钙化分类

由2名具有5年以上乳腺X线摄影诊断经验的放射科医师在未知病理学检查结果的情况下, 根据第5版BI-RADS分别分析各可疑钙化的形态及其分布状态。将分布状态分为区域性、成簇、线样及段样分布; 将可疑钙化形态分为无定形、粗糙不均质、细小多形性及细线样或细分枝状钙化, 部分可疑钙化中另伴有点状/圆形钙化。若同一例患者伴有2种或以上可疑形态的钙化, 则根据最主要的可疑钙化形态来定义; 若2名医师分别得出的结果有差异, 则请上级医师参与讨论, 最终得出一致的结果。

1.4 钙化的病理学检查及分组

乳腺X线摄影检出的各种分布状态的可疑形态钙化均行X线引导下导丝定位, 并行外科切除活检。根据第5版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 乳腺肿瘤分类系统, 以病理学检查结果为金标准将恶性病灶分为浸润性癌、导管原位癌及微浸润性癌。微浸润性癌定义为浸润灶的最大径 ≤ 1 mm^[3]; 本研究中微浸润性癌均为导管原位癌微浸润。由于导管原位癌无浸润性, 故本研究将良性病灶与导管原位癌归为一组, 并定义为非浸润性病灶; 将微浸润性癌与浸润性癌归为一组, 并定义为浸润性病灶, 旨在研究和探讨能否根据钙化特点来预测病灶的浸润性。

1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以 $n(\%)$ 表示，各种钙化形态及分布状态与病灶浸润性的单因素分析采用 χ^2 检验，后再采用多因素logistic回归分析对有统计学意义的单因素变量进一步分析并构建预测模型， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线，评估模型预测能力，曲线下面积(area under curve, AUC) > 0.7 说明模型具有良好的鉴别能力。采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型整体拟合度， $P > 0.05$ 表示模型拟合度较好。

2 结果

2.1 病理学检查结果及分组结果

本研究267例患者病理学检查结果：浸润性癌50例，导管原位癌微浸润12例，导管原位癌21例，其余良性病灶184例。经分组后，浸润性病灶62例，非浸润性病灶205例。

2.2 钙化形态预测病灶浸润性的单因素分析

非浸润性病灶中，伴点状/圆形钙化的可疑钙化及无定形钙化的病灶比例均明显高于浸润性病灶($\chi^2=10.567$, $P=0.001$; $\chi^2=31.153$, $P < 0.001$)；而浸润性病灶中，细线样或细分枝状钙化的病灶比例明显高于非浸润性病灶

($\chi^2=36.275$, $P < 0.001$)。伴点状/圆形钙化的可疑钙化及无定形钙化为非浸润性病灶的预测因素，而细线样或细分枝状钙化为浸润性病灶的预测因素(表1, 图1)。

表1 钙化形态预测病灶浸润性的单因素分析

钙化形态	n (%)		χ^2 值	P值
	浸润性病灶例数 (n=62)	非浸润性病灶例数 (n=205)		
点状/圆形			10.567	0.001
有	13 (21.0)	90 (43.9)		
无	49 (79.0)	115 (56.1)		
无定形			31.153	<0.001
有	14 (22.6)	129 (62.9)		
无	48 (77.4)	76 (37.1)		
粗糙不均质			2.472	0.116
有	8 (12.9)	12 (5.9)		
无	54 (87.1)	193 (94.1)		
细小多形性			1.746	0.186
有	23 (37.1)	58 (28.3)		
无	39 (62.9)	147 (71.7)		
细线细分枝			36.275	<0.001
有	17 (27.4)	6 (2.9)		
无	45 (72.6)	199 (97.1)		

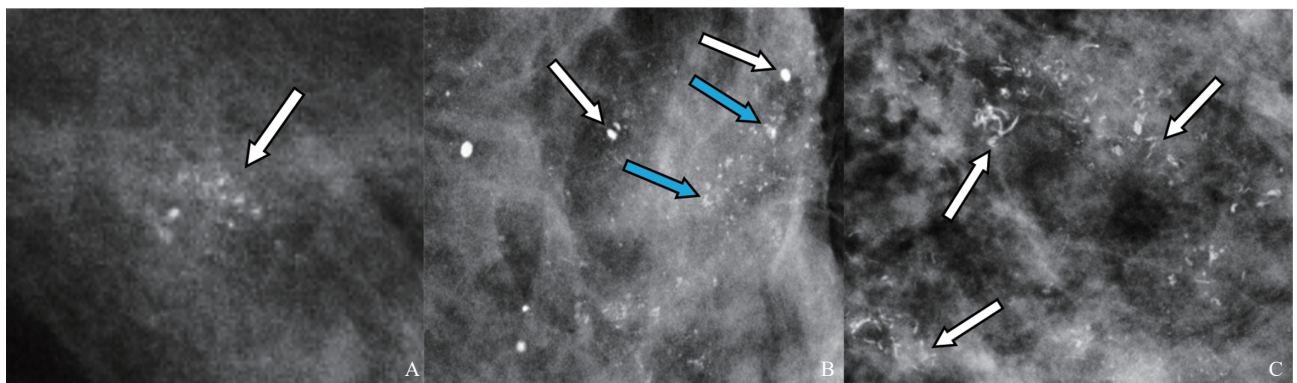


图1 预测病灶浸润性的钙化形态特征

A: 患者1, 女性, 40岁, 无定形钙化, 病理学检查结果为腺病, 箭头所示均为无定形钙化; B: 患者2, 女性, 50岁, 伴点状/圆形钙化的可疑钙化, 病理学检查结果为导管原位癌, 白色箭头所示为点状/圆形钙化, 蓝色箭头所示为细小多形性钙化; C: 患者3, 女性, 49岁, 细线样或细分枝状钙化, 病理学检查结果为导管原位癌微浸润, 箭头所示均为细线样或细分枝状钙化。

2.3 钙化分布预测病灶浸润性的单因素分析

浸润性病灶中, 段样分布的可疑钙化病灶比例明显高于非浸润性病灶 ($\chi^2=5.147$, $P=0.023$); 段样分布的可疑钙化为浸润性病灶的预测因素 (表2, 图2)。

表2 钙化分布预测病灶浸润性的单因素分析

钙化分布状态	n (%)		χ^2 值	P值
	浸润性病灶例数 (n=62)	非浸润性病灶例数 (n=205)		
区域性			0.509	0.476
有	11 (17.7)	45 (22.0)		
无	51 (82.3)	160 (78.0)		
成簇			1.375	0.241
有	32 (51.6)	123 (60.0)		
无	30 (48.4)	82 (40.0)		
线样			0.002	0.960
有	5 (8.1)	14 (6.8)		
无	57 (91.9)	191 (93.2)		
段样			5.147	0.023
有	14 (22.6)	23 (11.2)		
无	48 (77.4)	182 (88.8)		

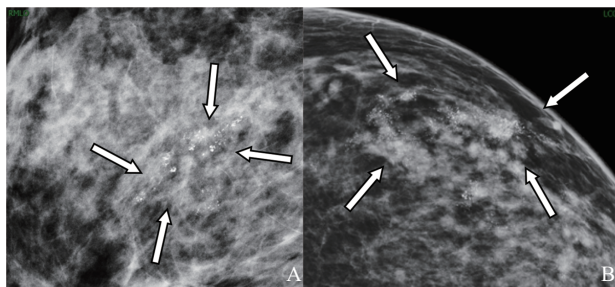


图2 预测病灶浸润性的钙化分布特征

A: 患者4, 女性, 57岁, 段样分布的可疑钙化, 病理学检查结果为导管原位癌微浸润, 箭头所示为段样分布的细小多形性钙化; B: 患者5, 女性, 38岁, 段样分布的可疑钙化, 病理学检查结果为浸润性导管癌, 箭头所示为段样分布的细小多形性钙化。

2.4 预测病灶浸润性的多因素分析及预测模型的构建

将单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素logistic回归分析, 以构建预测病灶浸润性的模型。结果显示无定形钙化 (OR=0.273, 95% CI 0.135~0.553, $P<0.001$) 为非浸润性病

灶的独立预测因素; 而细线样或细分枝状钙化 (OR=5.211, 95% CI 1.819~14.931, $P=0.002$) 为浸润性病灶的独立预测因素 (表3)。预测模型的AUC为0.759 (95% CI 0.686~0.833) (图3), Hosmer-Lemeshow检验显示该模型具有较好的拟合度 ($P=0.906$)。

表3 多因素logistic回归分析病灶浸润性的独立预测因素

变量	β	SE	Wald	P值	OR	95% CI
无定形钙化	-1.3	0.360	12.998	<0.001	0.273	0.135~0.553
细线细分枝状钙化	1.651	0.537	9.447	0.002	5.211	1.819~14.931

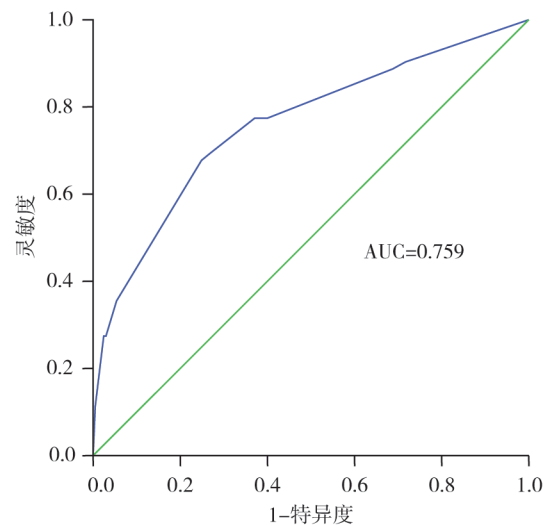


图3 回归模型预测病灶浸润性的ROC曲线

3 讨 论

可疑形态钙化在乳腺X线摄影中的重要意义在于发现可能为乳腺癌的病灶, 然而由于在良恶性病灶内均可见可疑钙化, 故其对于乳腺癌的诊断可能存在一定偏差^[7]。此外, 对于浸润性不同乳腺癌的治疗方法也不尽相同: 对于早期的非浸润性癌, 特别是年轻患者, 保乳手术可进一步提高患者的生存时间; 而对于浸润性癌则更可能需要行乳房切除术或乳腺癌根治术来保证疗效^[4, 8]。为了使临床医师能通过乳腺X线摄影较准确地判断出病灶性质并尽早地制订手术方案, 本研究基于乳腺X线摄影中钙化的形态及分布,

进一步探索了能够预测病灶浸润性的钙化特征。研究发现细线样或细分枝状钙化及段样分布的可疑钙化是浸润性病灶的预测因素，其中细线样或细分枝状钙化是独立预测因素；而伴点状/圆形钙化的可疑钙化及无定形钙化是非浸润性病灶的预测因素，其中无定形钙化是独立预测因素。本研究预测模型的AUC（0.759）及拟合优度检验（ $P>0.05$ ）也均证明了本预测模型的可靠性。

细线样或细分枝状钙化提示钙盐广泛沉积于乳腺导管腔内，而段样分布的可疑钙化亦提示钙化沉积于乳腺导管及其相应的分支内，往往预示高度恶性可能^[9-10]。Rauch等^[11]的研究表明，细线样或细分枝状钙化更常见于容易发生坏死的浸润性病灶；而Avdan Aslan等^[12]的研究亦证明，段样分布的细线样或细分枝状钙化与具有浸润性的组织病理学特征相关。上述学者的结论均与本研究结论相符，究其原因可能与浸润性癌中人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）高表达促成此类钙化形成有关^[13]。

点状/圆形钙化往往见于良性病变，而伴点状/圆形钙化的可疑形态钙化也较多见于导管原位癌，其原因可能与点状/圆形钙化的主要成分草酸钙能抑制细胞的恶性转化及癌细胞的浸润有关^[14-15]。在第5版BI-RADS中，无定形钙化被归为4B类，故临床上的无定形钙化往往需要行切除活检；但实际上无定形钙化的阳性预测值（positive predictive value, PPV）仅为20%，且其中也以导管原位癌多见^[6]。此外，Dinkel等^[16]与Ross等^[17]的研究也证明了点状/圆形钙化及无定形钙化主要来源于良性病灶及导管原位癌的管腔内分泌物。因此，对于伴点状/圆形钙化的可疑钙化及无定形钙化是否需要即刻行有创操作还有待进一步探讨。

粗糙不均质、细小多形性钙化以及区域性、簇状、线样分布的钙化尚不能预测病灶的浸润性，这可能与其中部分可疑形态钙化及钙化分布的PPV相对较低有关；此外，粗糙不均质钙化及线样分布钙化的样本量相对较少，也可能掩盖此类钙化预测病灶浸润性的效能。

本研究的缺陷在于：①临床上对于导管原位癌及导管原位癌微浸润的处理方式往往相同，但本文为了研究钙化特征能否预测病灶的浸润性，故将上述两类病灶分别归为非浸润性及浸润性病灶，这可能会欠缺实际的临床意义。②部分钙化形态及分布状态的样本量仍相对较少，且纳入样本的病理学类型也相对较局限；其次纳入样本中并非每一类可疑钙化均伴有点状/圆形钙化，这可能会对结论的准确性产生一定影响，故今后仍需要扩大样本量或进行多中心研究来进一步验证。

本研究证实乳腺X线摄影可通过钙化形态及分布状态预测病灶的浸润性，这将为MRI检查受限的患者提供便利，也有助于临床医师对不同性质的病灶尽快采取相应的干预或管理措施。

[参 考 文 献]

- [1] 张丹丹, 尤超, 顾雅佳. 基于动态增强MRI影像学参数的观察者一致性研究[J]. 肿瘤影像学, 2021, 30(4): 252-256.
- [2] VENKATESAN A, CHU P, KERLIKOWSKA K, et al. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables [J]. Radiology, 2009, 250(3): 648-657.
- [3] SH II NO S, QUINN C, BALL G, et al. Prognostic significance of microinvasion with ductal carcinoma *in situ* of the breast: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 197(2): 245-254.
- [4] XIA L Y, XU W Y, HU Q L. Survival outcomes after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in breast ductal carcinoma *in situ* with microinvasion [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20132.
- [5] ZURCHER J P, STRAVODIMOU A, ZAMAN K. Hormone therapy in invasive breast cancer: update 2016 [J]. Rev Med Suisse, 2016, 12(531): 1580-1583.
- [6] SICKLES E A, D'ORSI C J, BASSETT L W, et al. ACR BI-RADS mammography [M]. Reston: American College of Radiology, 2013: 61-175.
- [7] 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.
- [8] LI P, LI L, XIU B Q, et al. The prognoses of young women with breast cancer (≤ 35 years) with different surgical options: a propensity score matching retrospective cohort study [J]. Front Oncol, 2022, 12: 795023.
- [9] RAO A A, FENEIS J, LALONDE C, et al. A pictorial review

- of changes in the BI-RADS fifth edition [J] . Radiographics, 2016, 36(3): 623-639.
- [10] BENT C K, BASSETT L W, D'ORSI C J, et al. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories [J] . AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(5): 1378-1383.
- [11] RAUCH G M, HOBBS B P, KUERER H M, et al. Microcalcifications in 1 657 patients with pure ductal carcinoma *in situ* of the breast: correlation with clinical, histopathologic, biologic features, and local recurrence [J] . Ann Surg Oncol, 2016, 23(2): 482-489.
- [12] AVDAN ASLAN A, GÜLTEKIN S, ESENDAĞLI YILMAZ G, et al. Is there any association between mammographic features of microcalcifications and breast cancer subtypes in ductal carcinoma *in situ*? [J] . Acad Radiol, 2021, 28(7): 963-968.
- [13] BAE, MOON W K, CHANG J M, et al. Mammographic features of calcifications in DCIS: correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status [J] . Eur Radiol, 2013, 23(8): 2072-2078.
- [14] GHITA A, MATOUSEK P, STONE N. High sensitivity non-invasive detection of calcifications deep inside biological tissue using Transmission Raman Spectroscopy [J/OL] . J Biophotonics, 2018, 11(1). Doi: 10.1002/jbio.201600260.
- [15] QIU X M, MEI J X, YIN J J, et al. Correlation analysis between expression of PCNA, Ki-67 and COX-2 and X-ray features in mammography in breast cancer [J] . Oncol Lett, 2017, 14(3): 2912-2918.
- [16] DINKEL H P, GASSEL A M, TSCHAMMLER A. Is the appearance of microcalcifications on mammography useful in predicting histological grade of malignancy in ductal cancer *in situ*? [J] . Br J Radiol, 2000, 73(873): 938-944.
- [17] ROSS D S, WEN Y H, BROGI E. Ductal carcinoma *in situ*: morphology-based knowledge and molecular advances [J] . Adv Anat Pathol, 2013, 20(4): 205-216.
- (收稿日期: 2023-05-12 修回日期: 2023-07-03)

《肿瘤影像学》2024年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界欢迎, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊。杂志刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像专业医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期30元, 每年共180元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274

E - m a i l : zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网 址 : www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部