

不同年龄组乳腺超声分型与乳腺癌危险因素的相关性研究

陈熹微,侯新燕,刘璐
(中国人民解放军陆军总医院,北京 100700)

摘要: [目的] 探讨不同年龄组乳腺超声分型与乳腺癌危险因素的相关性。 [方法] 选取2014年6月至2015年5月行乳腺彩超检查的健康查体女性980名,检出乳腺癌患者2例。采用调查问卷形式收集相关信息。根据超声图像中乳腺腺体内各组织成分比例的不同将乳腺实质归为四型:导管型、混合型、致密型、不均质型。按年龄分为3组:<35岁组、35~55岁组、≥55岁组。统计分析各年龄组的乳腺超声分型分布差异、各年龄组乳腺超声分型的影响因素。 [结果] 三个不同年龄组中的乳腺超声分型分布差异具有统计学意义($\chi^2=206.274, P<0.001$)。非条件 logistic 回归分析乳腺超声分型影响因素在不同年龄组中分别为:<35岁组包括心理状况、婚姻状况、体质指数(BMI)。35~55岁组包括乳腺活检史、心理状况、BMI、哺乳史。≥55岁组包括心理状况、BMI。 [结论] 各年龄组中,心理状况及 BMI 两个因素与乳腺实质超声分型的相关性最强。与其他年龄组比较,35~55岁组乳腺超声分型受到更多的乳腺癌危险因素的影响。
关键词: 乳腺超声分型;超声检查;乳腺癌;年龄;危险因素
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)11-0910-05
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.11.A015

Correlation of Ultrasound Patterns with Risk Factors of Breast Cancer in Different Age Groups

CHEN Xi-wei, HOU Xin-yan, LIU Lu
(The General Army Hospital of PLA, Beijing 100700, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the correlation between ultrasound patterns and risk factors of breast cancer in different age groups. [Methods] Nine hundred and eighty women received mammary physical examination in our hospital from June 2014 to May 2015, among whom 2 cases of breast cancer were detected. The related information was collected by questionnaire. The ultrasound images were classified into ductal, mixed, dense and heterogeneous types. The correlation between breast ultrasound patterns and related factors in different age groups (<35, 35~55, ≥55) was analyzed. [Results] The distribution of different types of breast ultrasound patterns was significantly different among 3 age groups ($\chi^2=206.274, P<0.001$). Multivariate analysis showed that the influencing factors of breast ultrasound patterns were mental state, marital status and body mass index (BMI) in <35 age group; history of breast biopsy, mental state, BMI and breast feeding history in 35~55 age group; mental state and BMI in ≥55 age group. [Conclusion] Mental state and BMI are closely correlated with the breast ultrasound patterns in all age groups. The breast ultrasound patterns in women of 35~55 age group are affected by more risk factors than other age groups.
Key words: ultrasonography; mammary gland pattern; breast cancer; age; risk factors

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。2011年中国女性乳腺癌发病率已达到47.64/10万,特别是城市女性的发病率较20年前上升了1倍多,高居女性恶性肿瘤发病率之首^[1]。大量研究表明^[2-5],乳腺癌

的发生与乳腺密度和年龄具有相关性。乳腺X线钼靶分型是评估乳腺密度的主要方法,X线钼靶分型与多种已知的乳腺癌危险因素具有相关性^[6],可为女性罹患乳腺癌的可能性提供预测性指标。由于中国女性乳腺腺体致密,X线钼靶的应用受到一定限制,超声成为乳腺疾病的主要检查方法。有关乳腺超

收稿日期:2016-04-22;修回日期:2016-07-26
通讯作者:侯新燕,E-mail:Hou.xy@tom.com

声分型的研究较少,但已有研究表明乳腺超声分型与年龄关系密切^[7]。本研究旨在通过对不同年龄段女性乳腺超声的分型与多种已知的乳腺癌危险因素之间的相关性进行研究,探讨不同年龄段女性乳腺超声分型的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年6月至2015年5月在本院健康体检行乳腺彩超检查的女性,年龄16~78岁,平均41.63±10.53岁。本研究对象纳入标准:①女性;②无其它激素性肿瘤者;③无乳腺整形手术史;④对本次研究表示合作、依从性好、能积极配合填写调查问卷、可以长期随访者;⑤双侧乳腺超声分型一致者。共980名女性符合纳入标准,其中超声检出并经病理证实乳腺癌者2例。

将调查者按年龄分为3组:<35岁、35~55岁和≥55岁,体质指数(body mass index, BMI)值根据中国成年人超重肥胖划分标准^[8]分为正常(<24kg/m²)、偏胖(24~28kg/m²)和肥胖(≥28kg/m²)3个等级进行统计分析。

1.2 仪器与方法

1.2.1 观察分析指标

本研究由经过培训的调查员采用书面调查问卷,与受检者面对面的收集相关信息。参考相关文献研究^[9,10]制定调查问卷,内容包括:①一般情况:性别、年龄、出生体重、工作性质、婚姻状况;②测量指标:身高、体重、BMI;③激素、生育情况:初潮年龄、月经是否规律、是否绝经、生育史、哺乳史、是否服用避孕药;④乳腺疾病史:乳腺穿刺或手术史、乳腺

增生病史;⑤其它情况:饮酒、心理状况、家族遗传史等。

1.2.2 超声检查方法

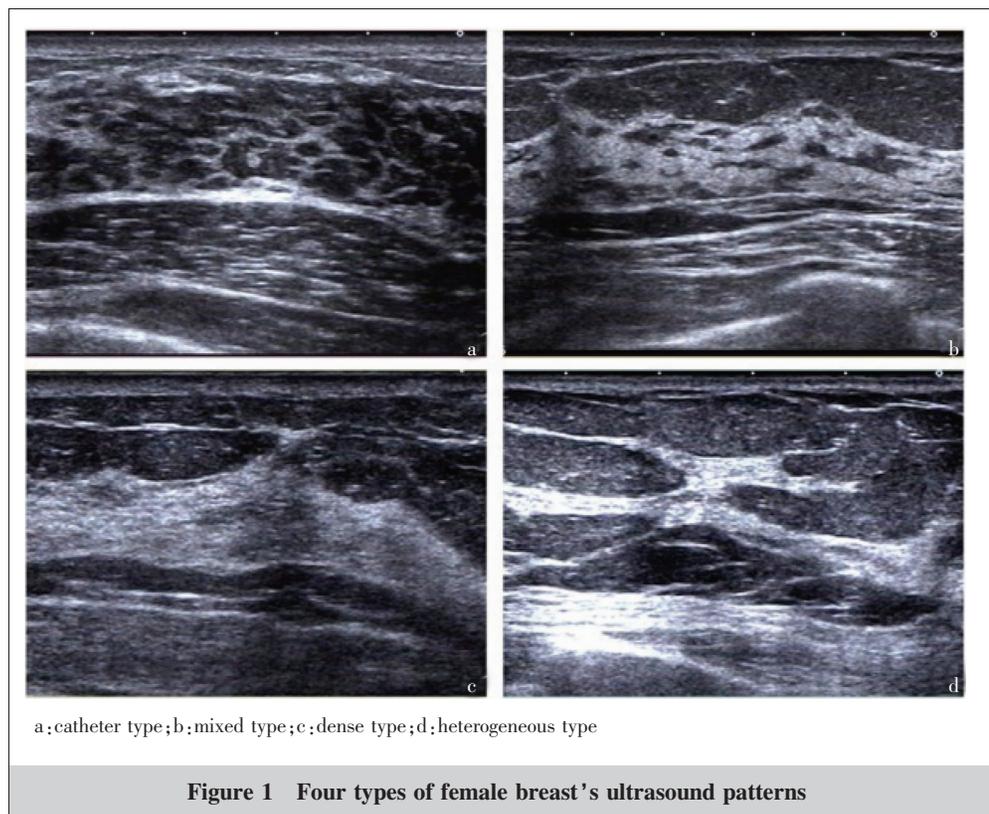
采用东芝公司 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为7.5~12.0MHz。受检者取平卧位,手臂自然上举,充分暴露胸部及双侧腋下。多切面检查乳腺,双侧腋下同时作常规检查,记录每一受检者的乳腺超声分型。

1.2.3 乳腺超声分型标准

肉眼观察下,根据超声图像中乳腺导管数量、纤维腺体组织及其脂肪等间质成分比例的不同将乳腺实质分为四型^[11]。选择乳腺外上象限测量,单位面积内同一条乳腺厚径测量线上,其导管内径总和大于腺体厚径50%的为导管型(Figure 1a);约等于50%的为混合型(Figure 1b);小于50%且图像呈均匀较高或较低回声的为致密型(Figure 1c);小于50%且图像回声不均匀的为不均质型(Figure 1d)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0 统计分析软件,计数资料采用 χ^2 检验。分别对各年龄组乳腺癌危险因素与乳腺超声分型进行单因素分析,将所有单因素分析中筛选出



的与乳腺超声分型有关的因素作为自变量引入非条件 Logistic 回归模型, 分别以每一种超声分型做为因变量 Y, 进行多因素分析, 将有统计学意义的因素引入回归方程。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年龄组的乳腺超声分型

乳腺超声分型在不同年龄组所占比例的差异具有统计学意义($\chi^2=206.274, P < 0.001$)(Table 1)。

2.2 各年龄组乳腺超声分型的影响因素

2.2.1 单因素分析

单因素分析显示, 与乳腺超声分型有关的因素有: 生育史($\chi^2=8.200, P=0.042$)、哺乳史($\chi^2=10.109, P=0.018$)、心理状况($\chi^2=20.348, P < 0.001$)、婚姻状况($\chi^2=12.738, P=0.005$)、乳腺活检史($\chi^2=12.738, P=0.005$)、BMI($\chi^2=35.787, P < 0.001$)。

2.2.2 多因素分析

将单因素分析中差异具有统计学意义的因素引入非条件 Logistic 回归模型进行筛选, 建立回归方程(Table 2、3)。

<35 岁组: 未婚女性出现导管型乳腺的可能性是已婚女性的 3.1 倍, 即导管型多见于年轻未婚女性; 混合型乳腺更多见于心理状况良好女性, 情绪抑郁者致密型乳腺更为多见, 其出现的几率是心理状况良好女性的 2.2 倍, 不均质型乳腺与 BMI 呈强相关, BMI 24~28kg/m² 组出现不均质型乳腺的几率是 BMI

<24kg/m² 组的 5.7 倍。

35~55 岁组: 混合型乳腺 BMI 多在正常范围之内。致密型乳腺与情绪抑郁、无哺乳史、有乳腺良性疾病活检史具有更强的相关性。无哺乳史的女性出现致密型乳腺的几率是有哺乳史女性的 1.5 倍, 情绪抑郁的女性出现致密型乳腺的几率是心理状况良好女性的 2.5 倍, 有过乳腺良性疾病活检史的女性出现致密型乳腺的几率是无活检史女性的 1.8 倍。BMI 与不均质型乳腺呈显著正相关, 相对于 BMI <24kg/m² 组, BMI 24~28kg/m² 组出现不均质型的几率是其 3.2 倍, 而 BMI ≥ 28 kg/m² 组是其 13.7 倍, 不均质型乳腺更容易出现在体型肥胖的女性中。

≥ 55 岁组: 随着年龄的增长, 乳腺超声分型与心理状况及 BMI 的相关性更为显著。心理状况良好的女性出现混合型乳腺的几率是情绪抑郁者的 6.1 倍; 情绪抑郁女性出现致密型乳腺几率是心理状况良好女性的 5.4 倍; 不均质型乳腺与 BMI 呈高度正

Table 1 The distribution of breast ultrasonic patterns in different age groups[n(%)]

Age(years)	N	Catheter type	Mixed type	Dense type	Heterogeneous type
<35	316	47(14.9)	201(63.6)	47(14.9)	21(6.6)
35~55	554	8(1.4)	339(61.2)	156(28.2)	51(9.2)
≥ 55	110	0(0.0)	24(21.8)	42(38.2)	44(40.0)
Total	980	55(5.6)	564(57.6)	245(25.0)	116(11.8)

Table 2 Related factors and evaluation of breast ultrasound classification

Factor	Variable name	Value
Marital status	X ₁	Married=1, Unmarried=0
Psychologic status	X ₂	Positive=1, Negative=0
BMI	X ₃	24~28kg/m ² =1, ≥ 28 kg/m ² =2, <24kg/m ² =0
Breast biopsy history	X ₄	Never=1, Ever=0
History of breastfeeding	X ₅	Never=1, Ever=0

Table 3 Non conditional logistics regression equation of different age groups of breast ultrasound classification and related factors

Age(years)	Ultrasonic classification regression equation	R ²	F	P
<35	Catheter type: Y=2.076+0.321 X ₁	0.124	23.070	0.001
	Mixed type: Y=0.078+1.827 X ₂	0.065	15.465	0.017
	Dense type: Y=1.604+0.443 X ₂ +2.969 X ₃ (1)	0.120	22.251	0.001
	Heterogeneous type: Y=0.033+5.671 X ₃ (1)	0.112	13.945	0.030
35~55	Mixed type: Y=0.046+2.210 X ₂ +0.420 X ₃ (1)+0.297 X ₃ (2)+1.869 X ₄	0.106	45.218	<0.001
	Dense type: Y=15.745+0.398 X ₂ +0.563X ₄ +1.514 X ₅	0.086	34.083	<0.001
	Heterogeneous type: Y=3.241 X ₃ (1)+13.679 X ₃ (2)	0.145	38.079	<0.001
≥ 55	Mixed type: Y=0.003+6.072X ₂	0.229	18.925	0.002
	Dense type: Y=0.077+0.183 X ₂	0.411	39.311	<0.001
	Heterogeneous type: Y=0.658+4.311 X ₃ (1)+14.392X ₃ (2)	0.435	42.012	<0.001

相关,BMI 24~28kg/m² 组出现不均质型几率是 BMI <24kg/m² 组的 4.3 倍,BMI ≥28kg/m² 组出现不均质型几率是 BMI <24kg/m² 组的 14.4 倍。

3 讨 论

研究表明^[12]随年龄增长,正常女性静止期乳腺内乳腺导管管径逐渐变细,腺体小叶进行性退化,乳腺小叶和末端导管逐渐萎缩或消失,小叶周围纤维组织增加^[13],乳腺实质逐渐被纤维结缔组织和脂肪组织取代。因此,不同年龄段乳腺超声图像具有不同的超声表现。本研究中,<35 岁组中导管型比例较其他两个年龄段高,随着年龄增长,导管型的比例逐渐变小,致密型和不均质型的比例逐渐增大,≥55 岁组中致密型和不均质型乳腺比例最高,混合型的比例有所下降。即年轻女性中出现导管型、混合型乳腺的机会比较大,致密型以中老年女性为主,不均质型以老年女性为主,与李朝霞等^[3]研究结果相似。

本研究显示,在 3 个年龄组中心理状况和 BMI 对女性乳腺实质的超声类型均产生显著的影响。经多元回归分析,无论处于哪一个年龄段,情绪抑郁与致密型乳腺均呈显著相关性。这可能是通过精神因素,如烦恼、焦虑、抑郁以及应激性事件等引起体内雌激素水平异常波动,导致内分泌功能紊乱,引起乳腺纤维腺体细胞的异常增殖,从而导致超声图像上致密型乳腺的出现^[14,15]。持续的紧张、焦虑、易怒等不良情绪状态,被认为可以加速乳腺肿瘤生长,缩短其发病潜伏期^[16]。<35 岁组中 BMI 24~28kg/m² 组出现致密型乳腺的几率是 BMI <24kg/m² 组的 2.9 倍,而出现不均质型乳腺的几率则是 BMI <24kg/m² 组的 5.7 倍。35~55 岁组和 ≥55 岁组均是随着 BMI 的增高,不均质型乳腺出现的几率更大。研究显示^[15,17] BMI 与乳腺密度之间具有密切联系,体内过多的脂肪可以转化为雌激素^[18],额外的雌激素作为乳腺上皮细胞的有丝分裂原^[19]可以促进乳腺导管上皮细胞的增殖率,乳腺导管上皮细胞不典型增生率增加。另一方面 BMI 越大,乳房内脂肪组织逐渐增多,肥胖女性过多的脂肪以及乳腺肿瘤周围的脂肪组织的芳香化酶活性增加^[20],脂肪组织可以通过芳香化酶活动刺激肿瘤的生长,为乳腺肿瘤提供了一个局部激素代谢和储备的场所。

大量流行病学调查证实^[21,22]中国女性乳腺癌的高发年龄段为 40~55 岁,可能是由于此年龄段更多的受到月经、生育、生活方式及环境因素的影响。已有研究显示^[23]超声类型中的致密型和不均质型乳腺癌患病率高于导管型和混合型。本研究中 35~55 岁组乳腺超声分型受到更多的乳腺癌危险因素的影响,除心理状况、BMI 外,还包括乳腺良性疾病活检史、哺乳史等。Leinster 等^[24]认为乳腺良性疾病活检史与具有乳腺癌高风险的钼靶分型之间具有明显的相关性。本研究中有过乳腺良性疾病活检史的女性出现致密型乳腺几率约是无活检史女性的 1.8 倍。乳腺良性疾病增加了乳腺对致癌物、促癌物的易感性^[25]。乳腺作为一个性器官,与女性体内性激素的变化关系密切,Nasrin 等^[3]研究认为哺乳会对乳腺密度产生影响,在大量催乳素和其他有关激素的协同作用下,哺乳期乳房腺泡及小叶内导管明显增多、密集,腺管腔扩张增大,小叶间纤维组织明显减少,腺泡上皮分泌活跃。未哺乳女性乳腺则未经过这些进一步的充分发育阶段,这可能对以后的乳腺腺体成分的变化产生影响。本研究中 35~55 岁组中没有哺乳史的女性出现致密型乳腺的几率是有哺乳史女性的 1.5 倍。多种因素的共同作用使得乳腺超声类型致密型和不均质型与乳腺癌发生风险具有一定的相关性。

由于本研究调查对象样本限制,并且调查对象仅局限于本院就诊患者,因此,本研究尚存在局限性。随着统计样本量加大,与乳腺超声分型相关的乳腺癌危险因素有可能会逐渐增多。乳腺超声分型与乳腺癌危险因素的相关性还需要进一步深入的大样本、多中心研究。

本研究显示乳腺实质超声分型与乳腺癌危险因素具有相关性,在各年龄组中心理状况及 BMI 两个因素与乳腺实质超声分型的相关性最强。35~55 岁组乳腺超声分型受到更多的乳腺癌危险因素的影响。乳腺超声检查可清晰地显示乳腺不同组织结构,依据乳腺实质成分的不同进行超声分型的研究,为乳腺腺体组织与乳腺癌风险的生物学相关性提供了新的研究角度和平台。

参考文献:

- [1] He J,Zhao P,Chen WQ. 2011 chinese cancer registry an-

- nual report [M].Beijing: Military Medical Science Press, 2012.68-69.[赫捷,赵平,陈万青.2011 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012.68-69.]
- [2] McCormack VA,dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk:a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006,15(6):1159-1169.
- [3] Nasrin A,Sajjاده M,Samaneh M,et al. Distribution of breast density in iranian women and its association with breast cancer risk factors [J]. *Iran Red Cres Med J*, 2013,15(12):e16615.
- [4] Wong CS,Lim GH,Gao F,et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an asian population[J]. *Br J Cancer*,2011,104(5):871-874.
- [5] Dumalaon-Canaria JA,Hutchinson AD,Ivanka P,et al. What causes breast cancer? A systematic review of causal attributions among breast cancer survivors and how these compare to expert-endorsed risk factors [J].*Cancer Causes Control*,2014,25(7):771-785.
- [6] Salminen TM,Saarenmaa IE,Heikkilä MM,et al. Risk of breast cancer and changes in mammographic parenchymal patterns over time[J]. *Acta Oncologica*,1998,37(6):547-551.
- [7] Li ZX,Peng YL,Shi Y. Study on ultrasonic classification of normal female breast [J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*,2011,13 (5):314-316.[李朝霞,彭玉兰,史岩.正常女性乳腺的超声分型研究[J].*临床超声医学杂志*,2011,13(5):314-316.]
- [8] Cooperative Meta-analysis Group of China Obesity Task Force. Predictive values of body mass index and waist circumference torisk factors of related diseases in chinese adult population[J]. *Chin J Epidemiol*,2002,23(1):5-10. [中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组.我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J].*中华流行病学杂志*,2002,23(1):5-10.]
- [9] Martin AM,Weber BL. Genetic and hormonal risk factor in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*,2000,92(14):1126-1135.
- [10] Wang QJ,Li L,Zhu WX,et al. Study on risk factors of breast cancer among urban women in china [J]. *Chin J Epidemiol*,2000,21(3):216-220.[王启俊,李玲,祝伟星,等.中国城市居民乳腺癌危险因素的研究[J].*中华流行病学杂志*,2000,21(3):216-220.]
- [11] Hou XY,Zhu J,An N,et al. Ultrasound types of normal resting tange breast in adult chinese females [J]. *Chin J Ultrasonogr*,2007,8(16):696-698.[侯新燕,朱洁,安妮,等.正常成年女性静止期乳腺实质的超声分型[J].*中华超声影像学杂志*,2007,8(16):696-698.]
- [12] Hou XY,Jiao J,Zhu J,et al. Observing change trend of size of the ducts among Chinese normal females resting stage breast by high-resolution sonography [J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*,2008,24(11):981-983. [侯新燕,矫健,朱洁,等.高频超声观测国人健康女性静止期乳腺导管管径变化趋势 [J]. *中国超声医学杂志*,2008,24(11):981-983.]
- [13] Zhang D,Jin R,Li YD,et al. Analysis of the correlation of the breast ultrasound types and the mammary involution in females [J]. *Chinese Journal of Medical Ultrasound(Electronic Edition)*,2012,9(5):452-456.[张丹,金睿,李燕东,等.超声对乳腺分型与乳腺退化的关系研究[J].*中华医学超声杂志(电子版)*,2012,9(5):452-456.]
- [14] Xu WY,Zhao JY,Zhang J,et al.The influencing factors of female's mammographic density [J]. *Medical Journal of West China*,2014,26 (7):850-854.[徐卫云,赵洁玉,张靖,等.女性 X 线乳腺密度的影响因素分析[J].*西南医学*,2014,26(7):850-854.]
- [15] Guo CZ,Huang GL,Zhao XJ,et al.Analysis on the correlation between mammographic density,BMI,age,menopausal status and breast cancer [J]. *Maternal and Child Health Care of China*,2014,29 (16):2486-2489.[郭春芝,黄桂林,赵新建,等.乳腺密度、BMI、年龄、绝经状态与乳腺癌相关性分析[J].*中国妇幼保健*,2014,29(16):2486-2489.]
- [16] Zhang WX.The effects of chronic emotional stress on the mammary tumor growth of C3H/HeJ Mice [D]. ChangSha: Central South University,2003.[张式兴.慢性情绪应激在 C3H/HeJ 小鼠乳腺肿瘤发病中的作用[D].长沙:中南大学,2003.]
- [17] Aitken Z,Walker K,Stegeman BH,et al. Mammographic density and markers of socioeconomic status:a cross-sectional study[J].*BMC Cancer*,2010,10:35.
- [18] Siiteri,PK. Adipose tissue as a source of hormones[J]. *Clin Nutr*,1987,45(1):277-282.
- [19] Anderson E,Clarke RB. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium [J].*J Mammary Gland Biol Neoplasia*,2004,9(1):3-13.
- [20] Falk RT,Gentzschlein E,Stanczyk FZ,et al. Sex steroid hormone levels in breast adipose tissue and serum in postmenopausal women [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2012,131(1):287-294.
- [21] Shi BH,Ren M. Major risk factors for breast cancer in women [J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*,2014,6 (2):109-111.[史斌浩,任敏.女性乳腺癌的主要危险因素[J].*中国肿瘤外科杂志*,2014,6(2):109-111.]
- [22] Fan L,Kathrin SW,Li JJ,et al. Breast cancer in china[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(7):e279-e289.
- [23] Xi Q,Hou XY,Cui LL,et al. The trend and the risk of breast cancer in different types of breast ultrasound with different diameter and gland thickness[J]. *Journal of Hebei Medical University*,2014,35(9):1025-1028.[奚群,侯新燕,崔丽丽,等.不同乳腺超声分型的导管管径及腺体厚度的变化趋势及其发生乳腺癌的危险性[J].*河北医科大学学报*,2014,35(9):1025-1028.]
- [24] Leinster SJ,Walsh PV,Whitehouse GH,et al. Factors associated with mammographic parenchymal patterns[J]. *Clin Radiol*,1988,39(3):252-256.
- [25] Zeng Y,Xu MS,Tan SQ. Analysis of the risk factors of breast cancer [J]. *Journal of Southern Medical University*,2010,30(3):622-623.[曾艳,徐茂盛,谭世奇.乳腺癌危险因素分析[J].*南方医科大学学报*,2010,30(3):622-623.]