



## · 专题论著 ·



**尹成方**，主任医师，山东第一医科大学硕士研究生导师，山东省聊城市人民医院放射科主任。山东省医学会放射学分会委员、山东省医学会放射学分会乳腺学组副组长及副主任委员、山东省抗癌协会肿瘤影像学分会常务委员、山东省研究型医院协会医学影像诊断学分会常务委员、山东省乳腺疾病多学科诊疗专业委员会委员、聊城市医学会影像科专业委员会副主任委员。

## 乳腺癌新辅助化疗前后钙化改变的临床应用价值

赵慧娟<sup>1</sup>，刘香玉<sup>2</sup>，尹成方<sup>1</sup>

1. 山东省聊城市人民医院放射科，山东 聊城 252000；

2. 山东省济南市妇幼保健院，山东 济南 250000

**[摘要]** **目的：**探究乳腺癌新辅助化疗前后钙化变化与肿瘤病理学 [Miller & Payen分类 (MP)] 分级的关系。**方法：**回顾并分析88例乳腺癌患者新辅助化疗前后钙化数量的变化与钙化形态的关系。**结果：**88例乳腺癌患者符合标准并进行新辅助化疗后，23例患者钙化数量减少，55例患者钙化数量保持稳定，10例患者钙化数量增多。新辅助化疗后钙化数量减少的患者较钙化保持稳定的患者病理完全缓解率高，钙化数量减少的患者化疗反应MP分级为IV和V的比例为87.0%；钙化数量增加的患者化疗反应MP分级为I和II的比例为80.0%。钙化数量减少的患者中钙化仅分布在肿块内的患者比例为69.6%，钙化数量增加的患者中则不存在此类型。新辅助化疗后钙化减少的患者中细小多形性、细线或细线分支样钙化所占比例较高 (78.3%)。**结论：**新辅助化疗后钙化数目的变化与化疗反应MP分级、钙化的分布及钙化的形态存在密切联系，但大部分乳腺癌患者新辅助化疗后钙化保持稳定。

**[关键词]** 乳腺癌；新辅助化疗；乳腺X线摄影；钙化

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.03.009

中图分类号: R737.9; R445.4 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)03-0258-07

**Clinical value of calcification afterneoadjuvant chemotherapy in breast cancer** ZHAO Huijuan<sup>1</sup>, LIU Xiangyu<sup>2</sup>, YIN Chengfang<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China; 2. Department of Medical Imaging, Jinan Women and Children's Health Institute, Jinan 250000, Shandong Province, China)

Correspondence to: YIN Chengfang E-mail: chengfang.email@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between the change of microcalcification and tumor pathological response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Methods:** The changes of calcification amount and its relationship with calcification morphology before and after neoadjuvant chemotherapy in 88 breast cancer patients were analyzed retrospectively. **Results:** 88 cases of breast cancer meet the standard, and after neoadjuvant chemotherapy, 23 cases of patients whose number of calcification were

通信作者: 尹成方 E-mail: chengfang.email@163.com

reduced; 55 patients remained stable, 10 cases increased. Patients whose number of calcification were reduced after neoadjuvant chemotherapy had higher rates of pathological complete remission than patients with stable calcification. Patients whose Miller & Payen (MP) classification were IV and V were 87.0% in patients with reduced number of calcification. Patients whose MP classification were I and II were 80.0% in patients with increased number of calcification. In cases of whose calcification number were reduced, there were 69.6% patients whose calcification was only distributed in the mass, and cases of whose calcification number were increased had no type like this (the number of calcified lesions was not distributed in the mass). The proportion of small pleomorphic and thin or thin branched calcification in patients whose number of calcification were decreased after neoadjuvant chemotherapy was 78.3%. **Conclusion:** The changes of the number of calcifications after neoadjuvant chemotherapy had relationship with MP classification, the distribution of calcification and the morphology of calcification. But calcification remained stable in most breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy.

[ **Key words** ] Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Mammography; Calcification

近年来乳腺癌的发病率增长迅速，乳腺癌的死亡率居全球女性癌症首位。随着对综合治疗乳腺癌认识的加深，新辅助化疗在乳腺癌中的应用越来越广泛。新辅助化疗是指在实施局部治疗方法前所做的全身化疗，主要目的是降低临床分期、达到术前完全缓解，并已经证实术前完全缓解者生存率明显提高<sup>[1]</sup>。新辅助化疗还是可靠的药敏试验，可用于指导术后的辅助化疗。但部分患者对化疗不敏感，病情恶化，手术成功率低，导致患者死亡。因此，在新辅助化疗过程中如何准确地评价肿瘤反应是临床医师关注的重点。对于存在钙化的乳腺癌患者，乳腺X线摄影评价新辅助化疗的效果存在独特的优势<sup>[2]</sup>。

随着对乳腺癌钙化研究的深入，本研究目的在于了解新辅助化疗对乳腺癌钙化的影响，以及与肿瘤化疗反应的关系。以探究乳腺癌钙化的变化是否可以预测肿瘤的化疗反应。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

回顾并分析2012年1月—2017年5月于山东省聊城市人民医院接受乳腺X线摄影检查并发现乳腺病变且穿刺活检病理学证实为乳腺癌的患者临床资料。纳入标准：新辅助化疗前存在钙化；新辅助化疗前、化疗中和术前分别接受乳腺X线摄影，并能进行对比分析；于山东省聊城市人民医院进行手术治疗并取得病理学检查结果和免疫组织化学结果。共88例患者纳入本研究，收集患

者的临床资料（包括年龄、治疗方案、手术方式）、影像学资料（包括化疗前、化疗中、术前的影像学资料）、病理学资料（穿刺的病理学结果和免疫组织化学结果、手术的病理学结果和免疫组织化学结果）。

### 1.2 检查方法

新辅助化疗前、化疗中、术前分别进行乳腺X线摄影并保留影像学资料，X线诊断结果根据乳腺影像报告和数据库（Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS）<sup>[3]</sup>描述并确定最终结果，主要是可疑钙化的X线表现，钙化的形态包括无定形、粗糙不均质、细小多形性、细线或细线分支样钙化等；钙化的分布包括肿块和肿块周围、仅在肿块外、仅在肿块内、仅有钙化；其中仅有钙化的分布包括散在分布、区域状分布、集群分布、线样分布、段样分布；钙化数目的确定以前后2次摄影近似同一部位取等面积（2 cm<sup>2</sup>）感兴趣区内的钙化数目比较。术后标本再次于乳腺X线摄影机上拍摄，与化疗前后对比。由2名有10年以上乳腺X线诊断经验的医师分别对比分析乳腺钙化的变化，意见不一致时和最初的标准对比并达成一致。统计钙化的形态、分布以及数量的变化与病理学资料对比分析。

### 1.3 成像

采用美国Hologic公司的Selenia全数字化乳腺摄影机，得到标准的4个乳腺X线摄影图像（左乳腺头尾位、左内外侧斜位、右乳腺头尾位、右内外侧斜位），每次检查常规拍摄患病部位的点压放大图像（头尾位、内外侧斜位）。

## 1.4 化疗方案

临床医师根据肿瘤的病理学类型和免疫组织化学结果、体质量、复发转移、预后风险等制定化疗方案。85例行TEC方案（紫杉醇、表柔比星、环磷酰胺）；1例行TE方案（多西他赛、表柔比星）；2例ECT方案（阿霉素、环磷酰胺、艾素）、NX方案（长春瑞滨、卡培他滨）、GP方案（吉西他滨、顺铂）顺序各2个周期治疗。

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析，采用行×列的 $\chi^2$ 检验分析。一致性采用Kappa分析，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

88例乳腺癌患者平均年龄48岁。根据新辅助

化疗前、中、术前乳腺X线片，探究钙化变化与化疗反应Miller & Payen分类（MP）分级、钙化分布和形态的关系。

23例钙化减少的乳腺癌患者，病理完全缓解率为30.4%，肿瘤组织消失90%以上的概率为87.0%；55例钙化保持稳定的患者，病理完全缓解率为9.1%；10例钙化增加的患者，病理完全缓解率为10.0%，肿瘤细胞减少30%及以下的概率为80.0%。钙化减少的患者，病理完全缓解率较高，但钙化减少的概率仅为26.1%，大部分的钙化保持稳定。88例新辅助化疗后随着钙化的变化，其化疗反应MP分级间比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表1。典型病例X线片及病理表现见图1~3。

表1 钙化变化与病理学分级、钙化形态及分布的关系

不同因素	钙化变化			合计	$\chi^2$ 值	P值
	钙化减少	钙化不变	钙化增加			
化疗反应MP分级					46.20	<0.05
V级	7	5	1	13		
IV级	13	4	0	17		
III级	2	21	1	24		
II级	1	19	6	26		
I级	0	6	2	8		
钙化分布					18.48	<0.05
肿块和肿块周围	6	29	6	41		
仅在肿块外	0	7	3	10		
仅在肿块内	14	16	0	30		
仅有钙化	3	3	1	7		
钙化形态					12.06	<0.05
无定形钙化	4	21	2	27		
粗糙不均质	1	12	2	15		
细小多形性	12	11	3	26		
细线或细线分支样	6	11	3	20		
合计	23	55	10	88		

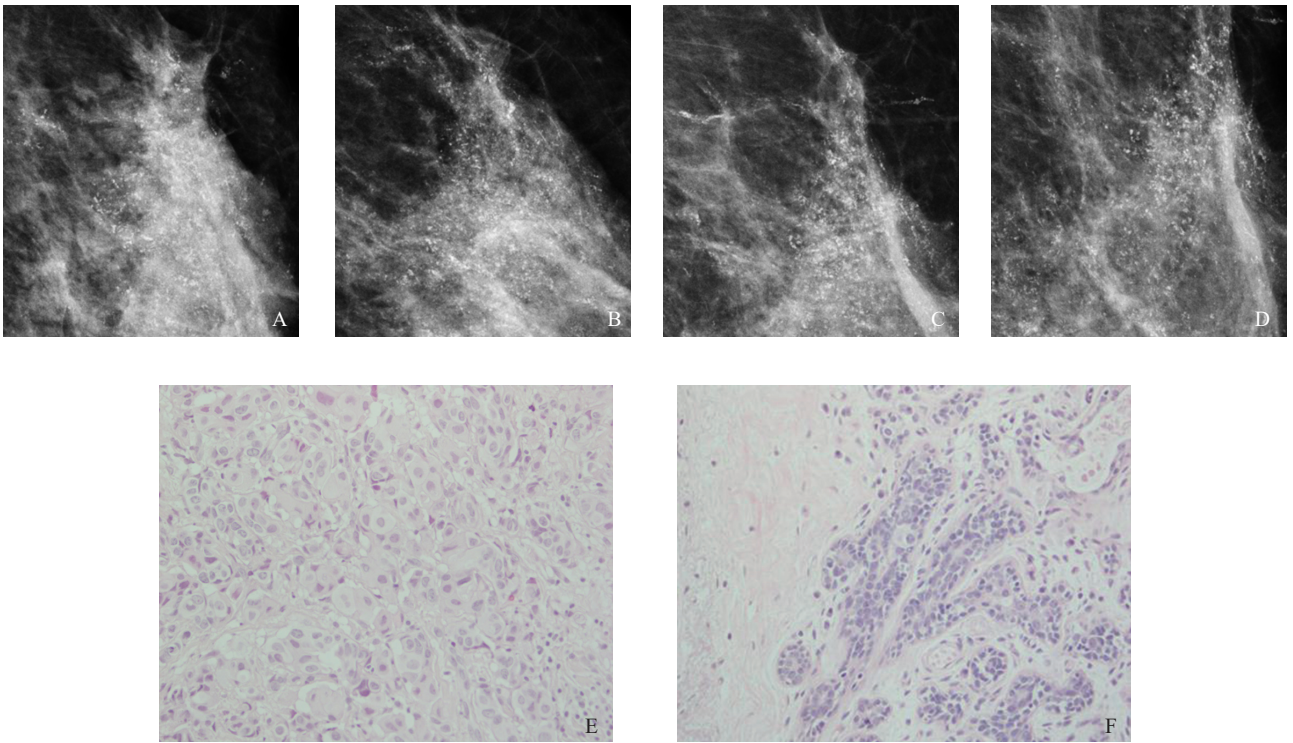


图1 典型病例1 X线片及病理学表现

注：患者，女性，38岁。左乳上象限叶段分布的细线或细线分支样钙化。A~F分别为化疗前、第2周期后、第4周期后、第6周期后X线片及化疗前后病理图片（H-E，×400），术前病理为浸润性导管癌3级，术后病理为高级别导管内癌，未见浸润性癌，MP分级为V级。

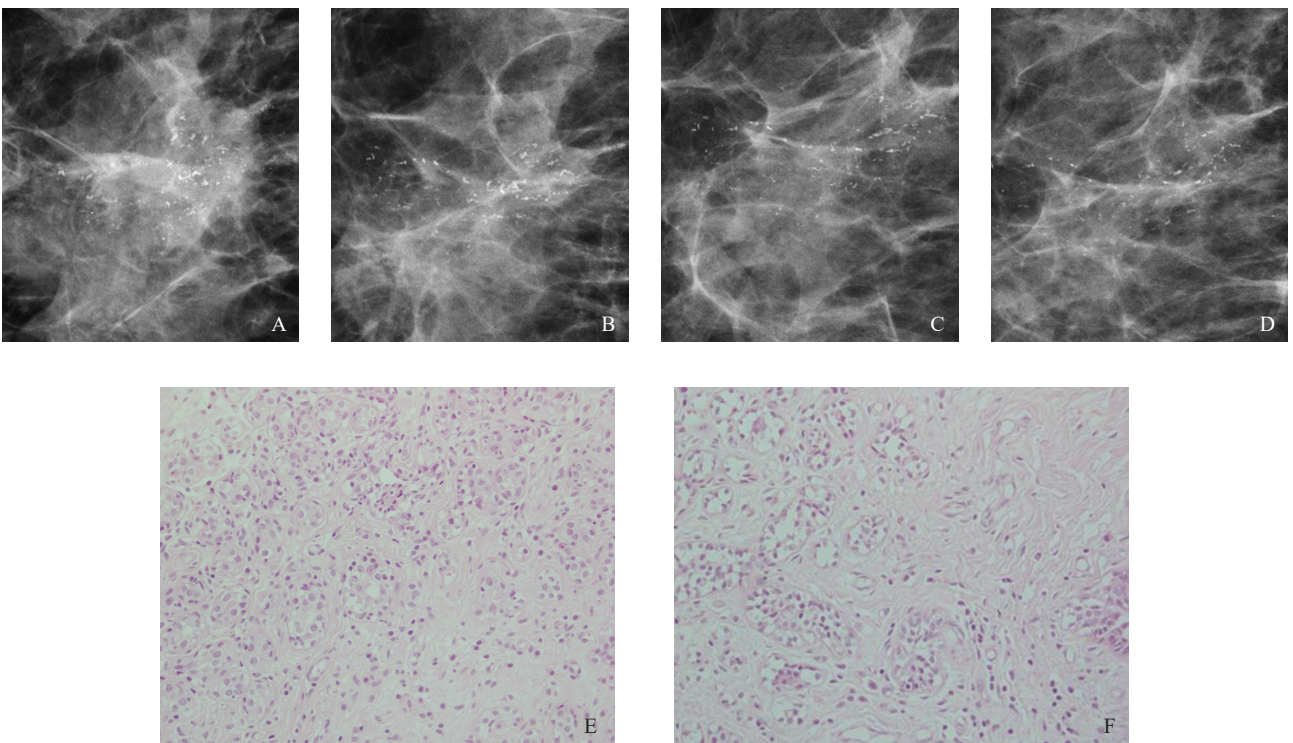


图2 典型病例2 X线片及病理学表现

注：患者，女性，32岁。左乳外象限肿块内细线或细线分支样钙化。A~F分别为化疗前、第2周期后、第4周期后、第6周期后X线片及化疗前后病理图片（H-E，×400），术前病理为浸润性导管癌2级，术后病理为残留极少量低级别导管原位癌成分，MP分级为IV级。

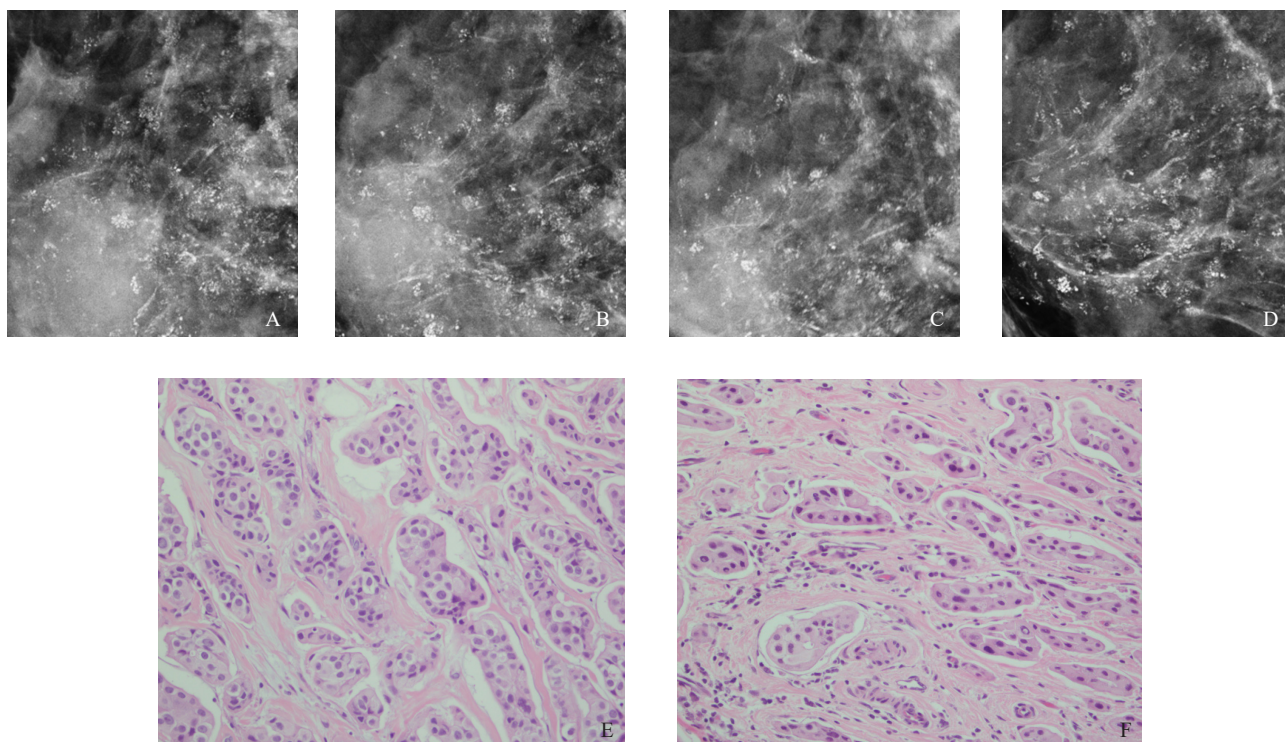


图3 典型病例3 X线片及病理学表现

注: 患者, 女性, 35岁。右乳偏内上象限肿块内外细线或细线分支样钙化。A~F分别为化疗前、第2周期后、第4周期后、第6周期后X线片及化疗前后病理图片(H-E,  $\times 400$ ), 术前病理为大部分浸润性导管癌, 伴黏液癌, 部分微乳头状癌形态, 术后病理为浸润性导管癌2级, 伴低级别导管内癌, MP分级为II级。

钙化减少的患者中钙化分布仅在肿块内的概率为60.9%, 钙化保持稳定的患者中钙化分布仅在肿块内的概率为29.1%, 钙化增加的患者中钙化仅分布在肿块内不存在增加的情况, 钙化减少时, 钙化仅分布在肿块内的概率高。新辅助化疗后随着钙化的变化钙化的分布比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。新辅助化疗后钙化减少的患者中细小多形性及细线或细线分支样钙化所占比例为78.3%。无定型及粗糙不均质钙化不变的概率为60%。新辅助化疗后随着钙化的变化钙化的不同形态比较差异有统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

乳腺钙化在乳腺疾病X线诊断中起着非常重要的作用, 乳腺X线片中钙化的形态和分布特征对良恶性乳腺病变鉴别具有重要作用<sup>[4]</sup>, 特别是对于早期乳腺恶性病变, 钙化通常被认为是导管原位癌、导管内癌的相关成分。

乳腺病理学中有两种钙化形成过程<sup>[5]</sup>。①乳腺小叶细胞或导管细胞活性增加及分泌形成良性钙化; ②恶性细胞的退变坏死形成营养不良性钙化。在新辅助化疗过程中钙化的变化通过两种病理机制<sup>[6]</sup>: 多核组织细胞吞噬钙沉积减少钙化, 而癌细胞坏死钙化可以增加。Nyante等<sup>[7]</sup>研究发现钙化的出现与高级别浸润性癌和导管原位癌存在密切联系。Cox等<sup>[8]</sup>研究提出乳腺微钙化的形成机制是一个细胞特异度调节程序, 钙化可能促进肿瘤进展。杨光等<sup>[9]</sup>也发现乳腺癌微钙化的形成不仅与退变坏死有关, 而且与生长活跃的乳腺癌细胞密切相关。

基于新辅助化疗对钙化影响的研究, 指出钙化减少与多核细胞吞噬有关。恶性病变钙化增加的原因可能: ①肿瘤组织生长过快形成营养不良性的钙化; ②生长活跃的肿瘤细胞产生。

钙化减少的患者相比于钙化不变及钙化增加的患者有更高的病理完全缓解率, 在Golan等<sup>[10]</sup>的研究中也有相同的发现。分析钙化减少

和增加的这部分患者新辅助化疗前后的病理学类型及浸润性导管癌的分级,可以发现钙化减少的患者浸润性导管癌分级较低且含有导管原位癌的比例较少;钙化增加的患者浸润性导管癌分级较高且含有导管内癌比例较高,部分导管内癌还是高级别的;这样也能部分解释钙化减少或增加的原因。Shin等<sup>[11]</sup>发现对晚期乳腺癌行新辅助化疗,新增加了多形性微小钙化,这些新的钙化均经病理学检查证实为广泛的导管内癌。

另外,本研究发现钙化减少的患者仅分布在肿块内的比率较高,钙化增加的患者分布在肿块和肿块周围以及仅分布在肿块外的比率较高。在观察钙化变化时,钙化的减少方式倾向于细小的钙化先减少,部分钙化先聚集再减少,且减少的钙化绝大部分是分布在肿块内的;钙化增加的方式倾向于在肿块周围以微小钙化的形式出现,且部分钙化也有聚集倾向。笔者认为这项发现也在一定程度上支持肿瘤的病理学成分,钙化仅分布在肿块内的浸润性导管癌分级较低且导管内癌成分较少,分布在肿块内和肿块外以及仅分布在肿块外的浸润性导管癌分级较高且导管内癌成分较多。笔者提出了这样的设想,肿瘤浸润性导管癌分级低,易坏死而被多核细胞吞噬,导致钙化减少,化疗反应好,相应的化疗反应MP分级高;同样,肿瘤浸润性导管癌分级高,肿瘤细胞活跃而易产生钙化,导致钙化增加,化疗效果差,使最后化疗反应MP分级较低。

有关钙化的形态与钙化变化的关系,本研究发现,细小多形性及细线或细线分支样钙化在钙化减少的患者中比例较高,而粗糙不均质所占比例较少,无定型及粗糙不均质在钙化不变的患者中所占比例较高。分析原因可能是无定型及粗糙不均质钙化稍偏向良性,生物学性质比较稳定,受化疗的影响较小,而细小多形性及细线或细线分支样钙化恶性可能性更大,生物学性质活跃,所以受新辅助化疗药物影响较大。

钙化增加的患者较钙化减少的患者出现得早些,钙化增加的患者一般在化疗的第2个周期后出现钙化的增加,而钙化减少的患者一般在化疗的第4个周期后出现钙化减少,这在化疗早期提

示临床医师化疗效果有一定的实际意义,但由于患者数较少,这一结论还需要进一步研究来证明。

本研究中钙化减少的百分率为26.1%,不同的研究钙化减少或增加的百分率不尽相同。Junkermann等<sup>[12]</sup>研究发现新辅助化疗后钙化不改变,另外有研究表明,33%~43%的患者钙化可以减少<sup>[10, 13-14]</sup>。分析钙化变化率的不同,可能与新辅助化疗方法的成熟以及多种综合治疗方法相结合有关。另外分子靶向治疗的应用越来越多,也是新辅助化疗治疗效果提高的一个重要因素。

本研究发现,钙化增加可能代表肿瘤的进展,但钙化的稳定存在不一定代表病变的存在。虽然如此,化疗后还是要切除所有可疑钙化,特别是分布在肿块外的可疑钙化。

综上所述,在新辅助化疗中钙化的变化可以作为预测新辅助化疗效果的一项辅助指标,要同时结合肿块及周边、腋窝淋巴结的变化综合评估化疗效果。另外,在前后2次乳腺X线摄影对比时要注意观察钙化形态及分布的变化,即使钙化的数量没有变化,钙化的形态及分布的变化也在一定程度上提示化疗效果,如钙化的聚集可能代表肿瘤对化疗药物的反应良好。

由于本研究的图像信息均来源于乳腺X线摄影,重叠效应使高密度肿块中的钙化观察欠佳,有可能存在这样的情况,如化疗前肿块密度较高影响钙化的观察,化疗后肿块密度降低,较易观察钙化,会低估钙化的减少或错误地认为钙化增加。为了解决这个问题,我们给患者进行乳腺X线摄影时,一旦发现病变,常规加照点压放大,发现对于同一高密度肿块,点压放大图像(较常规图像)可以更清楚地显示钙化的数目、形态及分布。

#### [参 考 文 献]

- [1] SHIMIZU C, ANDO M, KOUNO T, et al. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer [J]. Jpn J Clin Oncol. 2007, 37(1): 1-8.
- [2] 赵丹, 廖威, 于韬, 等. 乳腺X线摄影在乳腺癌NAC疗效评价上的应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(8): 669-672.

- [ 3 ] 中华医学会放射学分会乳腺学组. 乳腺X线摄影检查和诊断共识 [ J ] . 中华放射学杂志, 2014, 48(9): 711-717.
- [ 4 ] 林青, 赵慧娟. 乳腺疾病的X线诊断基础知识——钙化的X线表现 [ J ] . 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(4): 383-385.
- [ 5 ] MOSKOVIC E C, MANSI J L, KING D M, et al. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer [ J ] . Clin Radiol, 1993, 47(5): 339-344.
- [ 6 ] ESSERMAN L E, D'ALMEIDA M, DA COSTA D, et al. Mammographic appearance of microcalcifications: can they change after neoadjuvant chemotherapy? [ J ] . Breast J, 2006, 12(1): 86-87.
- [ 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 ] COX R F, HERNANDEZ-SANTANA A, RAMDASS S, et al. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation [ J ] . Br J Cancer, 2012, 106(3): 525-537.
- [ 9 ] 杨光, 张祥宏, 张静, 等. 乳腺癌组织中骨桥蛋白和骨连接蛋白的表达及其与微钙化形成的关系 [ J ] . 中华放射学杂志, 2006, 40(9): 953-956.
- [ 10 ] GOLAN O, AMITAI Y, MENES T. Does change in microcalcifications with neoadjuvant treatment correlate with pathological tumor response? [ J ] . Clin Radiol, 2016, 71(5): 458-463.
- [ 11 ] SHIN G W, PARK Y M, YOON H K, et al. Increased malignant microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer [ J ] . J Breast Cancer, 2016, 19(4): 459-464.
- [ 12 ] JUNKERMANN H, VON FOURNIER D. Imaging methods for evaluating the response of breast carcinoma to preoperative chemotherapy [ J ] . Radiologe, 1997, 37(9): 726-732.
- [ 13 ] LI J J, CHEN C, GU Y, et al. The role of mammographic calcification in the neoadjuvant therapy of breast cancer imaging evaluation [ J ] . PLoS One, 2014, 9(2): e88853.
- [ 14 ] ADRADA B E, HUO L, LANE D L, et al. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [ J ] . Ann Surg Oncol, 2015, 22(4): 1111-1117.

( 收稿日期: 2020-02-27 修回日期: 2020-03-16 )