

乳腺微钙化的研究进展

李二妮, 周纯武

【中图分类号】R737.9; R814 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)08-0916-03

乳腺 X 线检查是目前唯一广泛应用于乳腺癌筛查的检查方法。微钙化是乳腺癌的主要 X 线征象之一。约 30%~50% 的临床触诊阴性乳腺癌患者 X 线表现为钙化。68%~72% 的单纯钙化为导管原位癌, 29%~80% 行保乳术后复发的乳腺癌患者可见钙化^[1-3]。微钙化在乳腺癌及保乳术后复发的早期诊断中具有重要价值。根据钙化的分布及形态鉴别乳腺疾病良恶性, 发现临床触诊阴性仅表现为单纯钙化的乳腺癌, 及乳腺癌保乳术后早期发现复发是乳腺 X 线检查的主要任务。

1951 年, Leborgne 首次报道了乳腺癌 X 线片可见微钙化。1962 年 Gershon-Cohen 等报道了簇状不规则钙化灶与乳腺癌的关系。此后, 随着乳腺 X 线检查设备及技术的提高, 钙化在各类乳腺疾病中的价值得到进一步重视。认识钙化的形态特征、形成机制及变化规律有助于指导临床。

钙化的分类标准

一般来说, 良性病变的钙化较粗大或呈边缘清晰的圆形钙化, 大小相仿, 数量少, 分布散在或对称。而恶性钙化常较小, 通常小于 0.5 mm, 大小不一, 密度不一, 形态不规则, 数量多。对钙化的描述从形态及分布两方面进行。

依据美国放射学会制定的乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS), 乳腺钙化分为典型良性、中间性、高度可能恶性三类^[4,5]。

根据 BI-RADS 钙化形态分类, 典型良性钙化有十一种表现。皮肤较粗大钙化; 血管钙化; 粗大或爆米花样钙化; 粗棒状钙化; 圆形或点状钙化; 环形或蛋壳样钙化; 中空状钙化; 牛奶样钙化; 缝线钙化、营养不良性钙化及点状钙化。中间性钙化或可疑钙化, 包括不定形或模糊和粗糙不均质钙化两种。高度可能恶性钙化也有两种表现形式, 细小的多形性钙化(颗粒状钙化)和线样或线样分支状钙化(铸型钙化)。

钙化的分布包括以下五种分布方式。弥漫或散在分布指钙化随意分散在整个乳腺; 区域状分布是指较大范围内分布的钙化(>2 cm³), 常超过一个象限的范围; 簇状分布是指至少有 5 枚钙化占据一个较小的空间(<1 cm³); 线样分布的钙化排列呈线形, 可见分支点; 段样分布常提示病变来源于一支导管及其分支, 也可能发生在一叶或一个段叶上的多灶病变。

结合钙化的形态及分布特征, BI-RADS 系统将钙化分为: 0 类, 评估不完全, 需要其它影像检查进一步评估, 仅用于筛查中; 1 类, 阴性, 无异常发现; 2 类, 良性发现; 3 类, 良性可能大, 建议短期随访(小于 1 年, 一般 6 个月), 恶性率一般小于 2%; 4

类, 可疑恶性, 考虑活检, 无特征性乳腺癌形态学改变, 但有恶性可能; 5 类, 高度怀疑恶性(几乎肯定的恶性), 恶性可能性大于等于 95%; 6 类, 活检证实为恶性。

钙化灶的形成机制及组成

正常机体只有骨和牙齿有固态钙盐沉积, 如在骨与牙齿之外的软组织内有固态钙盐沉积, 则称病理性钙化。病理性钙化因其发生的原因不同分为营养不良性钙化和转移性钙化两类。营养不良性钙化指继发于局部变性、坏死组织或其他异物内的钙化, 体内钙磷代谢正常, 血钙不升高。这种钙化可能与局部碱性磷酸酶升高、水解坏死组织使局部磷酸增高, 与血清中的钙离子结合形成磷酸钙沉淀有关。转移性钙化较少见。由于钙磷代谢障碍所致正常肾小管、肺泡壁、胃黏膜等处的多发性钙化称为转移性钙化。甲状旁腺功能亢进, 骨肿瘤破坏骨组织、维生素 D 过多摄入等可引发高血钙, 导致转移性钙化。

除血管钙化外, 乳腺的钙化大部分位于乳腺小叶或导管内, 少部分位于间质内。对于乳腺内钙化的形成机制, 目前尚无统一认识。乳腺癌钙化及部分非恶性钙化是由于乳腺小叶细胞或导管细胞活性增加、分泌形成。恶性细胞退变坏死也是原因之一, 形成营养不良性钙化。乳腺活检或放疗后可形成良性营养不良性钙化。继发于肾病的甲状旁腺功能亢进亦是促使乳腺钙化的因素^[6,7]。此外, 有作者从蛋白分子水平对组织钙化的形成进行探讨, 认为骨桥蛋白和骨连接蛋白可能参与乳腺癌的钙化过程^[8]。

X 线显示的乳腺钙化, 根据其成分可分为 2 类。一类是以非晶体形式存在的磷酸钙和羟磷灰石为主要成分的营养不良性钙化, HE 染色上表现为深蓝色偏碱性; 另一类是以草酸钙为主要成分的钙化, HE 染色上为琥珀色并具有强屈光率, 普通显微镜下很容易被忽略, 这是造成显微镜与 X 线钙化灶检出率不一致的原因之一。草酸钙最常见于乳腺良性疾病^[9], 较少见于乳腺癌, 而磷酸钙可见于乳腺良、恶性疾病, 是乳腺癌钙化的主要成分。目前部分学者应用非侵袭性方法 Raman 光谱学分析乳腺微钙化的成分以鉴别其良恶性^[10,11], 报道敏感度 88%, 特异度 93%。磷酸钙 X 线表现为中至高密度, 草酸钙为无定形, 低至中等密度, 两种形式的钙化灶的 X 线表现没有显著差异。

常见疾病的钙化特点

乳腺纤维囊性疾病在病理学上是一组乳腺增生性病变。乳腺 X 线发现的钙化大部分与纤维囊性病变有关。牛奶样钙化为囊肿钙化^[12], 在头尾位表现不明显, 为绒毛状或不定形状, 在 90°侧位上边界明确, 表现为半月形、新月形, 曲线形或线性, 形态随体位而变化。粗棒状钙化呈连续棒杆状, 偶尔分支, 通常直径大于 1 mm, 中央为透亮改变, 边缘光整, 沿着导管分布,

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科

作者简介: 李二妮(1980-), 女, 山东泰安人, 硕士, 主治医师, 主要从事常见肿瘤的诊断和鉴别诊断工作。

通讯作者: 周纯武, E-mail: cjr_zhouchunwu@vip.163.com

常为双侧乳腺分布,多见于分泌性疾病。腺病的钙化,可弥漫、双侧乳腺对称分布,也可簇状分布,呈圆形或点状,小于 1 mm。

纤维腺瘤是乳腺最常见的良性肿瘤。新形成的纤维腺瘤间质细胞丰富,随着时间延长,间质硬化变性,同时上皮细胞萎缩,产生钙化,位于硬化变性或坏死的间质内,形成典型的粗大爆米花样钙化。有时在肿瘤包膜边缘形成钙化,表现为环状钙化。纤维腺瘤内部的导管成分可产生钙化。X 线上表现为多形性、线样,甚至分支样钙化,不能与恶性区别^[13,14]。与恶性钙化相比,纤维腺瘤的钙化通常较粗大(≥ 2 mm),分布更趋向边缘。

80%~90%的导管原位癌表现为钙化。不同病理类型的导管原位癌有不同的临床发展过程及预后。粉刺型或高级别易发生浸润和复发。导管原位癌在乳腺 X 线上以不伴肿块的簇状钙化为典型表现,钙化分布范围可呈圆形或不规则形,甚至分散分布呈多个小簇状,位于某一象限内,提示肿瘤来源于一个导管束。颗粒状或无定形钙化最常见,大小及形状不一。多形性、线样或分支状钙化相对少见,多见于粉刺型或高级别癌中^[15,16]。

微钙化 X 线表现与乳腺癌生物学特性的相关性研究目前观点不一^[16-19]。Barreau 等^[18]对 909 例导管原位癌患者的 X 线及病理特征回顾性分析,75.5%的患者可见钙化,细小多形性或分支样钙化与高级别导管原位癌及肿瘤坏死有关,而牛奶样钙化或圆形钙化与低级别导管原位癌相关,钙化的形态、分布、数目与肿瘤分级、坏死相关,钙化的形态可反映导管原位癌的侵袭性。Dinkel 等^[19]对 47 例表现为单纯钙化的导管原位癌研究发现,线样分支状钙化倾向与较高病理分级相关,但无统计学意义,钙化的形态不能预测导管原位癌的组织学分级。

钙化灶的动态变化

钙化灶自发减少、消失的文献报道很少^[20-22],但该现象可能并不罕见。自发溶解消失的钙化灶通常是孤立、肉眼可见的钙化,形态大多数表现为良性。成簇的钙化自发消退的相对不常见。Parker 等^[20]对 1800 例乳腺 X 线检查中,发现 17 例受检者 20 处钙化灶消失,类圆形多见,位于腺体深部。Rovno 等^[22]报道 1 例肾病患者,双侧乳腺较大范围钙化,且钙化较细小或呈粉状钙化,2 个月后粉状钙化明显减少,可能与停止骨化三醇治疗有关,同时牛奶样钙化灶也减少。

钙化灶自发溶解消退大部分反映的是良性疾病的发展过程,但不排除恶性疾病发生的可能。Seymour 等^[23]发现 10800 例乳腺钙化病例中,37 例(0.03%)受检者微钙化灶减少或消失,典型良性 15 例(随访时间平均 51.5 个月),中间性 22 例,其中 8 例在钙化灶减少或消失部位发生乳腺癌(随访 5~69 个月),中间性钙化灶减少应严密随访或必要时切除,警惕恶性疾病发展。Mesurolle 等^[24]报道 1 例 50 岁女性乳腺钙化灶消失部位发生浸润性乳腺癌。消退的钙化本身是恶性疾病还是良性钙化邂逅局部恶性病变,这并不清楚。关于钙化消失的原因也并不明确。学者们普遍认为是分解的结果而不是通过乳头分泌排出。

一般认为钙化灶保持稳定不变是证明其良性的征象,但并不可靠。Lev-Toaff 等^[25]报道的 105 例表现为单纯钙化的恶性病例中,26 例(24.8%)随访 8~63 个月保持稳定,其中 20 例为导管原位癌,3 例小叶原位癌,3 例(12%)为浸润性导管癌;79 例钙化数目增加或有新出现钙化灶的患者,29 例(37%)为浸润性乳腺癌,50 例为导管原位癌。Berg 等^[26]在表现为无定形钙化保持稳定 26 个月的 11 例患者中,1 例为多灶高级别导管原位癌。

恶性钙化在化疗、放疗或激素治疗后可以保持稳定,数目减少或完全消失。他们的持续存在并不意味着肿瘤残存^[27]。保乳术后乳腺放疗的患者在放疗 1~5 年可出现较粗大营养不良性钙化^[28,29]。微钙化相对不常见。近三分之二新出现簇状钙化灶活检证实为复发。常表现为高度可能恶性钙化、簇状或节段性分布、线样或多形性钙化^[3,30,31]。

超声对微钙化的识别

超声识别钙化灶不如 X 线敏感。钙化灶的检出与操作者的经验、病变的大小及是否伴有肿物等有关。Moon WK 等^[32]对 100 例 X 线表现为单纯钙化患者研究,包括 56 例良性患者,38 例恶性患者,超声发现钙化相关结节 45 例(45%),其中占良性病变 23%,占恶性病变 82%;钙化簇大于 10 mm 的检出率(52%)高于钙化簇小于 10 mm 的检出率(31%),钙化灶 X 线的分布及形状对于检出率无显著影响。

超声技术的进步及高频超声探头的应用提高了超声发现乳腺钙化的能力,检出率达 70%~80%^[33,34]。Gufler 等^[35]对 46 例单纯钙化患者行前瞻性研究,超声敏感性 75%,对浸润性癌及原位癌检出率达 100%。Nagashima 等^[33]对 73 例 X 线表现为单纯钙化且经 X 线立体定位活检诊断为导管原位癌的患者行超声检查,发现钙化灶 54 例(74%),微浸润癌较原位癌、粉刺型癌较非粉刺型癌,超声更易识别。超声发现微钙化能力的提高使得超声引导下定位或活检成为可能^[36]。

总之,钙化是乳腺良恶性疾病的重要征象。根据钙化的分布及形态鉴别其良恶性虽然有规律可循,但在实际工作中,良恶性钙化的形态特点有一定的重叠,两者的鉴别仍有一定难度。随着分子影像学的发展和以及影像学表现与生物学特性相关性的研究,微钙化在乳腺癌诊断中的价值将得到更深层的认识。

参考文献:

- [1] Liberman L, Van Zee KJ, Dershaw DD, et al. Mammographic Features of Local Recurrence in Women who have Undergone Breast-conserving Therapy for Ductal Carcinoma in Situ[J]. Am J Roentgenol, 1997, 168(2): 489-493.
- [2] Dershaw DD. Mammography in Patients with Breast Cancer Treated by Breast Conservation (Lumpectomy with or Without Radiation)[J]. Am J Roentgenol, 1995, 164(2): 309-316.
- [3] Dershaw DD, Giess CS, McCormick B, et al. Patterns of Mammographically Detected Calcifications after Breast-conserving Therapy Associated with Tumor Recurrence[J]. Cancer, 1997, 79(1): 1355-1361.

- [4] Liberman L, Abramson AF, Squires FB, et al. The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features and Final Assessment Categories[J]. *Am J Roentgenol*, 1998, 171(1): 35-40.
- [5] Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and Literature Review of the BI-RADS Classification[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(5): 1027-1036.
- [6] Castellanos M, Varma S, Ahern K, et al. Increased Breast Calcifications in Women with ESRD on Dialysis: Implications for Breast Cancer Screening[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(2): 301-306.
- [7] Sommer G, Kopsa H, Zazgornik J, et al. Breast Calcifications in Renal Hyperparathyroidism[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 148(5): 855-857.
- [8] 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.
- [9] Winston JS, Yeh IT, Evers K, et al. Calcium Oxalate is Associated with Benign Breast Tissue: Can we Avoid Biopsy[J]. *Am J Clin Pathol*, 1993, 100(5): 488-492.
- [10] Haka AS, Shafer-Peltier KE, Fitzmaurice M, et al. Identifying Microcalcifications in Benign and Malignant Breast Lesions by Probing Differences in Their Chemical Composition Using Raman Spectroscopy[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(18): 5375-5380.
- [11] Stone N, Matousek P. Advanced Transmission Raman Spectroscopy: a Promising Tool for Breast Disease Diagnosis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4424-4430.
- [12] Linde SS, Sickles EA. Sedimented Calcium in Benign Breast Cysts: the Full Spectrum of Mammographic Presentations[J]. *Am J Roentgenol*, 1989, 152(5): 967-971.
- [13] Nussbaum SA, Feig SA, Capuzzi DM. Breast Imaging Case of the Day. Fibroadenoma with Microcalcification[J]. *RadioGraphics*, 1998, 18(1): 243-245.
- [14] Shabtai M, Saavedra-Malinger P, Shabtai EL, et al. Fibroadenoma of the Breast: Analysis of Associated Pathological Entities-a Different risk Marker in Different Age Groups for Concurrent Breast Cancer[J]. *Isr Med Assoc J*, 2001, 3(11): 813-817.
- [15] 顾雅佳, 王玖华, 涂小予, 等. 乳腺导管原位癌的钼靶 X 线表现与病理对照研究[J]. *中华放射学杂志*, 2002, 36(3): 240-244.
- [16] Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ, et al. Mammographic Appearance of Nonpalpable Breast Cancer Reflects Pathologic Characteristics[J]. *Ann Surg*, 2002, 235(2): 246-251.
- [17] Stomper PC, Geradts J, Edge SB, et al. Mammographic Predictors of the Presence and Size of Invasive Carcinomas Associated with Malignant Microcalcification Lesions without a Mass[J]. *Am J Roentgenol*, 2003, 181(6): 1679-1684.
- [18] Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, et al. Mammography of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Review of 909 Cases with Radiographic-pathologic Correlations[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 54(1): 55-61.
- [19] Dinkel HP, Gassel AM, 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.
- [20] Parker MD, Clark RL, McLelland R, et al. Disappearing Breast Calcifications[J]. *Radiology*, 1989, 172(3): 677-680.
- [21] Fewins HE, Whitehouse GH, Leinster SJ. Spontaneous Disappearance of Breast Calcification[J]. *Chin Radiol*, 1988, 39(3): 257-261.
- [22] Rovno HD, Feig SA, Hughes JS, et al. Breast Imaging Case of the Day: Spontaneously Disappearing Benign Calcifications of the Breast[J]. *RadioGraphics*, 1998, 18(6): 1599-1604.
- [23] Seymour HR, Cooke J, Given-wilson RM. The Significance of Spontaneous Resolution of Breast Calcification[J]. *Br J Radiol*, 1999, 72(853): 3-8.
- [24] Mesurrolle B, Halwani F, Pelsser V, et al. Tremblay F. Spontaneous Resolving Breast Microcalcifications Associated with Breast Carcinoma[J]. *Breast J*, 2005, 11(6): 478-479.
- [25] Lev-Toaff AS, Feig SA, Saitas VL, et al. Stability of Malignant Breast Microcalcifications[J]. *Radiology*, 1994, 192(1): 153-156.
- [26] Berg WA, Arnoldus CL, Teffera E, et al. Biopsy of Amorphous Breast Calcifications: Pathologic Outcome and Yield at Stereotactic Biopsy[J]. *Radiology*, 2001, 221(2): 495-503.
- [27] Libshitz HI, Montague ED, Paulus DD. Calcifications and the Therapeutically Irradiated Breast[J]. *Am J Roentgenol*, 1977, 128(6): 1021-1025.
- [28] Dershaw DD. Mammography in Patients with Breast Cancer Treated by Breast Conservation (Lumpectomy with or without Radiation)[J]. *Am J Roentgenol*, 1995, 164(2): 309-316.
- [29] Esserman LE, Costa DD, Almeida M, et al. Imaging Findings after Breast Brachytherapy[J]. *Am J Roentgenol*, 2006, 187(1): 57-64.
- [30] Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, et al. Mammographic Detection of Recurrent Cancer in the Irradiated Breast[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 148(1): 39-43.
- [31] Solin LJ, Fowble BL, Troupin RH, et al. Biopsy Results of New Calcifications in the Postirradiated Breast[J]. *Cancer*, 1989, 63(10): 1956-1961.
- [32] Moon WK, Im JG, Koh YH, et al. US of Mammographically Detected Clustered Microcalcifications[J]. *Radiology*, 2000, 217(3): 849-854.
- [33] Nagashima T, Hashimoto H, Oshida K, et al. Ultrasound Demonstration of Mammographically Detected Microcalcifications in Patients with Ductal Carcinoma in Situ of the Breast[J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(3): 216-220.
- [34] 李洪林, 朱利, 李静, 等. 超声与钼靶摄影诊断乳腺导管内癌的对照研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(11): 828-831.
- [35] Gufler H, Buitrago-Téllez CH, Madjar H, et al. Ultrasound Demonstration of Mammographically Detected Microcalcifications[J]. *Acta Radiol*, 2000, 41(3): 217-221.
- [36] Choo KS, Kwak HS, Tae Bae Y, et al. The Value of a Combination of Wire Localization and Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy for Clustered Microcalcifications[J]. *Breast*, 2008, 17(6): 611-616.