

# 钙化灶的影像学评估和化学成分分析 在乳腺癌诊疗中的价值

黄乃思 综述 吴旻 审校

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 乳腺钙化灶在乳腺癌的早期诊断、监控复发及判断预后方面有重要意义。目前乳腺钙化形成的机制尚不明确。肿瘤微环境中生理性矿化调节因子的失调, 可能是钙化产生的重要原因。传统的诊断方法主要依赖于影像学上钙化灶的形态学特征和分布特点, 它们与乳腺癌的病理类型、肿瘤生物学特性有关。与形态学相比, 乳腺钙化灶的化学成分可能与肿瘤性质关系更为密切。依照化学成分, 乳腺钙化可以分为两型, I型为二水草酸钙, 出现在良性病变中; II型为羟基磷灰石, 见于增生性病变, 多为恶性。同时, II型钙化中碳酸盐的含量与肿瘤恶性程度相关。虽然数字乳腺断层融合X线摄影等技术的出现优化了钙化灶的影像学诊断方法, 但依旧不能提供钙化灶化学成分的信息, 也不能准确界定肿瘤的性质。最新的研究利用拉曼光谱可以无创地获取钙化的化学成分信息, 用于区分良恶性钙化灶, 可能是未来诊断的发展方向。

**[关键词]** 乳腺癌; 钙化灶; 化学成分; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.09.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)09-0707-06

**Breast calcification plays a major role in breast cancer: form radiology assessment to chemical composition analysis** HUANG Nai-si, WU Jiong (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com

**[Abstract]** Breast calcification plays an important role in breast cancer in various areas, such as early-stage diagnosis, recurrence monitoring and prognosis prediction. However, the mechanism of breast calcifications remains elusive. One proposed mechanism is based on an imbalance between the enhancers and inhibitors of physiological mineralization. Traditionally, the classification of breast calcification is based on the assessment of morphology and distribution. These radiology features are closely related to pathology and biological behavior of tumor. However, chemical composition of calcifications can provide us with more information about tumor status. Calcifications could be divided into two categories according to chemical composition. Type I (calcium oxalate) is found in benign breast disease, while type II (hydroxyapatite) is found in proliferative lesions, mostly to be associated with malignancy. Moreover, carbonate concentrations in type II calcifications is related to pathology grades. Despite emerging imaging technologies such as digital breast tomosynthesis, they are unable to yield any information on chemical composition of breast calcifications and thus cannot provide a definitive marker for classifying benign and malignant lesions. Recent researches show that using Raman spectroscopy, the chemical information of calcification could be obtained non-invasively and might provide us with a better mode for calcification diagnosis in the future.

**[Key words]** Breast cancer; Calcification; Chemical composition; Diagnosis

乳腺癌是一项全球性的公共卫生问题, 也是最常见的导致死亡的肿瘤, 大约占成年女性因肿瘤死亡总数的16%。在无症状的乳腺癌中, 30%~50%的患者只表现为乳腺X线摄影的钙化灶<sup>[1]</sup>。对于这些患者来说, 乳腺钙化灶是唯一

的诊断依据。钙化灶在原位癌中尤其常见。原位癌预后良好, 鲜有转移, 特别是在年轻患者、高级别病变中, 钙化出现的概率比较大<sup>[2]</sup>。在保乳患者的随访中, 钙化灶的出现也预示了肿瘤的复发。29%~80%的复发, 最初都表现为乳腺X线摄影上的钙化灶, 伴或不伴有其他复发的征

象<sup>[3]</sup>。这些研究结果都表明, 乳腺钙化灶的检出对乳腺癌的早期诊断、复发监控有重要意义。

虽然乳腺X线摄影可以较敏感地检出钙化灶, 但无法明确界定钙化灶的性质。有文献报道, 对76~79岁的女性进行乳腺X线摄影筛查, 86%的人都可以发现钙化灶<sup>[4]</sup>。然而, 在影像学检出的钙化中, 只有10%~25%被活检证实为恶性肿瘤<sup>[5]</sup>。过多的活检不仅增加了医疗费用和活检相关的并发症, 也增加了患者的焦虑。

鉴于钙化灶对于临床的重要意义, 研究钙化灶的形成机制, 有利于我们进一步理解钙化灶对肿瘤微环境的影响, 以及与肿瘤发生、发展的关系; 而最新的诊断方法, 不但能在形态学方面更清晰地显示钙化灶的存在, 而且能在化学成分分析层面上提供诊断信息, 有利于提高诊断的灵敏度和特异度。

### 1 钙化灶的形成机制尚不明确

钙化灶来源于乳腺中钙的沉积, 可以分为营养不良性钙化和转移性钙化两种。前者由局部环境的紊乱造成, 一般不伴有系统性的钙代谢障碍; 后者多由高钙血症所致<sup>[6]</sup>, 如甲状旁腺功能亢进、骨质破坏增加、维生素D相关代谢紊乱和肾功能衰竭, 此类患者全身都可能有钙的沉积。大多数的乳腺钙化灶属于营养不良性钙化。

目前对于乳腺钙化形成机制的研究还很有限。以往的研究认为, 钙化形成的分子机制与病变性质有关。在纤维腺瘤和低度恶性肿瘤中, 分泌物的聚集导致钙化的形成; 在恶性肿瘤中, 肿瘤细胞大量繁殖, 继而血供不足坏死, 使细胞微环境酸中毒, 细胞的结构蛋白和酶变性, 无法降解细胞坏死产生的蛋白, 因此细胞坏死的残骸不断堆积, 最终形成坏死性钙化。

最新的研究显示, 与生理性的矿化过程相似, 乳腺钙化灶的形成可能是一个细胞主动介导的过程, 源于生理性矿化增强因子和抑制因子间的不平衡<sup>[7]</sup>。有很多蛋白参与了生理性的矿化过程, 其中很多与乳腺癌的发生有关。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)一般被认为是矿化过程的抑制物, 但在一些特殊情况下, 如去磷酸化或者构象发生改变时, 也能促进钙化的形成。在乳腺癌中, OPN的表达水平较良性病变和正常组织高<sup>[8]</sup>; 并且OPN的过表达也与乳腺癌中微钙化灶的沉积和肿瘤的骨转移相关。在坏死型钙化中, OPN可能来源于巨噬细胞。坏死导致的炎症反应募集了大量巨噬细胞, 巨噬细胞可以分泌OPN<sup>[9]</sup>, 介导了钙化的产生。Cox等<sup>[10]</sup>推测, 乳腺细胞表面的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)可以把有机磷酸盐水解成无机磷酸盐(Pi), 并通过Na-Pi共转运体把Pi转入到乳腺细胞内。进入细胞后, Pi与钙离子结合, 形成羟基磷灰石, 并转运出细胞。但羟基磷灰石如何转运出细胞的机制尚不明了。OPN和无机焦磷酸盐(inorganic pyrophosphate, PPI)都有阻碍羟基磷灰石形成结晶的作用, 它们的表达水反馈性地上调<sup>[11]</sup>。与此同时, ALP的表达水平也上调, 它的去磷酸化作用使OPN和PPI失活, 丧失了对羟基磷灰石的抑制作用。因此, 羟基磷灰石逐渐沉积在细胞外基质内, 以胶原蛋白作为底物, 形成结晶。

这个机制的提出, 大多建立在细胞培养和体外实验的基础上, 因此, 还需要进一步的研究证实。另外, 有大量证据表明, 生理性和病理性的钙化过程可能起始于基质小泡, 它通过钙通道蛋白和膜联蛋白聚集钙离子, 并逐渐影响到小泡周围间隙和胶原纤维<sup>[12]</sup>。人类骨肉瘤细胞系Saos-2可以产生基质小泡, 其中含有羟基磷灰石<sup>[13]</sup>。在体外实验中, 几种乳腺细胞系也能产生基质小泡, 其数量与肿瘤的侵袭性相关。目前还不清楚基质小泡如何参与乳腺钙化灶的形成过程。乳腺组织中有大量的胶原纤维, 它们在钙化形成中的作用也不明了。

### 2 钙化灶形态特征与肿瘤病理及预后相关

诊断乳腺钙化灶的传统方法, 主要依赖于乳腺钼靶影像学上钙化灶的形态学特征和分布特点, 即乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging-Reporting and Data System, BI-RADS)分级的诊断标准<sup>[14]</sup>, 具体如下。①典型良性

钙化：皮肤钙化，血管钙化，粗糙或爆米花样钙化，粗棒状钙化，圆形钙化，中空状钙化，蛋壳状或环形钙化，牛奶样钙化，缝线钙化，营养不良性钙化，点状钙化；②中间性钙化(可疑钙化)：不定形模糊钙化和粗糙不均质钙化；③高度恶性可能的钙化：细小的多形性钙化(颗粒点状钙化)和线样或线样分支状钙化(铸形钙化)。

除此之外，钙化的分布方式也有一定的诊断意义，弥散钙化、区域钙化、聚集性钙化、线状或节段性的钙化，都提示恶性可能大。总的来说，良性钙化的常见征象为：>1 mm的圆形钙化，外表光滑，致密，分布广泛，通常为双侧，可伴随其他的良性病变。恶性钙化的常见征象为：聚集性的多形性或线状、分枝状钙化，1 cm<sup>3</sup>中有5枚以上钙化灶<sup>[15]</sup>。钙化灶的动态变化也对诊断有提示意义，通常新出现的或新增加的钙化恶性的可能较大<sup>[6]</sup>。

研究显示，钙化灶形态与病理类型有关。例如，无定型钙化是一种中间型的钙化，60%最终病理为良性，20%为恶性，后者中浸润性癌占10%，导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)占90%。线状或分枝状钙化一般提示肿瘤分化较差，伴有粉刺型坏死；该类患者保乳术后较易出现局部肿瘤细胞残留和复发，浸润性癌患者5年生存率较低<sup>[16]</sup>。成簇状的钙化是分泌型钙化，如果数量较多，密度高，伴有局部的肿块，则高度提示恶性可能。钙化灶的有无与患者的年龄、原发肿瘤的大小无关，但和淋巴结的状态及预后有关。有微钙化的患者，肿瘤累及淋巴结的个数远较无钙化的患者多，生存时间也显著缩短。对于肿瘤小但伴有铸型钙化的患者，生存率比肿瘤同等大小、不伴钙化的患者低<sup>[17]</sup>。伴有钙化的浸润性导管癌，肿瘤体积更大，累及的淋巴结更多，8年生存率也更低，特别是伴有铸型钙化的患者，预后更差<sup>[18]</sup>。但并不是所有的研究结果都支持这一结论。钙化灶的存在对治疗方式也有一定提示作用，Gajdos等<sup>[19]</sup>发现，钙化灶预示着较强的HER-2/neu免疫活性，而HER-2阳性的患者可以

接受赫赛汀靶向治疗。并且，钙化灶的出现，不论是否伴有乳房肿块，往往提示存在广泛导管内癌成分(extensive intraductal component, EIC)<sup>[20]</sup>。EIC阳性患者的肿瘤残留可能是EIC阴性患者的3倍，保乳手术中切缘阳性的机会更高。

影像学上的钙化有时并不能在最终病理上看到。一是因为空心针穿刺等活检方式取到的组织量不够多；二是因为一部分钙化的主要成分为草酸钙，它在常规染色时不可见，可能的原因是制片过程中钙有所损失<sup>[21]</sup>，或组织没有被完全固定。大多数恶性钙化都在100~300 μm，但对于<100 μm的钙化，X线摄片无法清晰显示，因此，有时候病理诊断时可以找到影像学上没有发现的钙化。

### 3 钙化灶的化学成分与肿瘤性质相关

与形态学相比，乳腺钙化灶的化学成分可能与肿瘤的性质关系更密切。钙化灶的化学成分不仅能提示钙化灶的良恶性，也能提供一部分组织学分级的信息。

乳腺钙化按化学成分可以分为两种类型。I型钙化以二水草酸钙为主，是分泌产生的，多发现在囊性增生性病变中，很少有恶变<sup>[22]</sup>；II型钙化以羟基磷灰石为主，它是磷酸钙盐的一种，多出现在增生性的病变中，既可能是良性的，也可能是恶性的。II型钙化比I型更为常见，约是I型的2~3倍。但目前为止，我们还无法利用乳腺X线摄影区分I型和II型乳腺钙化。

Haka等<sup>[23]</sup>应用拉曼光谱分析，在切除的乳房组织中，准确地区分出了这两种类型钙化。他们还发现，II型钙化的化学组成有细微差异。与恶性增生病变相比，良性病变中蛋白质含量较低，碳酸钙含量较高。究其原因，可能是由于肿瘤微环境的差异，一些磷酸根被碳酸根所替代。应用这种方法鉴别乳腺良恶性钙化的灵敏度可达88%，特异度达93%。

进一步研究显示，II型钙化中的化学成分与病理分级之间有密切关系。Baker等<sup>[4]</sup>发现II型钙化中的碳酸盐含量与肿瘤的恶性程度相关。浸润癌、原位癌和良性病变中碳酸盐的含

量分别为1.41%、1.83%和2.08%。在1~3级的浸润性癌和不同级别的DCIS中,随着肿瘤恶性程度的增加,碳酸盐含量不断减少。低、中高级别DCIS中的碳酸盐含量也和高级别DCIS有显著差异,这可能与羟基磷灰石的活性有关。Morgan等<sup>[24]</sup>发现,在人正常乳腺细胞和乳腺癌细胞系中,羟基磷灰石晶体可以诱导有丝分裂,上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的产生,有着强大的生物学作用。但是,高浓度的碳酸根增加了羟基磷灰石的反应性和溶解度,降低了其稳定性,进而阻断了一些酶的激活通路,抑制了肿瘤的活性。同时,恶性钙化灶中基质:矿物质(氨基化合物:磷酸盐)比值也较良性钙化灶高,但在不同级别的浸润性癌和不同级别的DCIS中,差异无统计学意义。一种可能的解释是,侵袭性的病变细胞活性和蛋白含量较高,而良性钙化灶中的矿物质含量较高<sup>[6]</sup>。

基于现有对钙化灶的成分分析,还不能准确鉴别良恶性钙化灶。因此,我们可以借鉴一些研究其他组织钙化化学成分的方法。在肾脏微小结石的研究中,有学者利用基于同步辐射的傅里叶变换红外显微波谱辨别出了10 μm以下结石的成分,并且这些化学成分与肾脏疾病的病因直接相关。如白磷矿钙与女性慢性泌尿道感染有关;磷酸氢钙与高尿钙症、甲状旁腺功能亢进有关;二羟腺嘌呤是腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏症的证据<sup>[25]</sup>。乳腺钙化灶中还有大量未知的化学结构,阐明钙化灶的化学组成可能对了解良恶性钙化的成因至关重要。目前,鲜见钙化灶的化学成分与乳腺癌病理类型、临床预后关系的报道。

#### 4 诊断乳腺钙化灶的方法

迄今为止,乳腺钙化灶的诊断方法仍以影像学的形态诊断为主。与乳房B超和MRI相比,X线在显示钙化方面有着不可比拟的优越性。全数字化乳腺X线摄影(full-field digital mammography, FFDM)被公认为是乳腺肿瘤的首选检查方式,但其灵敏度(60%~90%)、特异度(80%~95%)并不高<sup>[26]</sup>,尤其是有较高的假阳性

率,不是最理想的检查方法。

数字乳腺断层融合X线摄影(digital breast tomosynthesis, DBT)是一项新的数字摄影方法,能够提高乳腺肿瘤病变各种征象的清晰度,提高癌灶的检出率,降低假阳性率。传统的乳房摄影方法常常受到腺体组织重叠的影响,对于亚洲女性而言尤为如此。DBT通过不同角度投照,将所获得的投影重建为三维影像,可以一定程度上减少组织重叠的影响,更易发现隐藏在致密腺体或病变中的微小钙化<sup>[27]</sup>。虽然DBT显示单个钙化的细节优于FFDM,但由于照射剂量较低,产生的图像噪声比较大,对微小钙化的诊断有一定影响<sup>[28]</sup>。运动伪影模糊了钙化灶的形态,是降低DBT空间分辨率和敏感性的主要原因。但是,DBT有助于观察钙化灶周围的肿块及组织纠结情况,可以作为FFDM的辅助诊断方式,尚不能完全替代它<sup>[29]</sup>。

除此之外,近年出现了一些新的乳腺影像学诊断技术。例如,漫射光层析成像(diffuse optical tomography, DOT)运用近红外光谱(near-infrared, NIR),对肿瘤血红蛋白进行定量分析。由于血红蛋白含量与肿瘤血管形成、肿瘤缺氧直接相关,DOT可以简单、经济,且无创地提供良恶性肿瘤的功能诊断<sup>[30]</sup>。但这些新方法对钙化灶的诊断没有突破性的进展。

与形态诊断相比,乳腺钙化的成分分析很可能是未来的发展方向。目前,已经有无创的手段可以测量钙化成分的光谱学信息。2007年Stone等<sup>[31]</sup>报道,利用空间偏移的拉曼光谱对深度为10 mm的钙化组织进行分析,可以准确辨认出这两类钙化;2008年,这一检测深度可达27 mm,并预测这一检测深度有望达到3~5 cm。近来,这一技术被应用于与空心针穿刺活检同步判断乳腺良恶性,诊断乳腺癌的灵敏度和特异度达62.5%和100%,显示了拉曼光谱在乳腺钙化灶诊断方面的巨大潜力<sup>[32]</sup>。

#### 5 总结

目前,人们对乳腺钙化的了解主要停留在其形态学方面。但大量的证据表明,钙化灶与乳腺肿瘤的性质、病理类型、临床预后方面

有关, 预示钙化灶的形成可能影响到了肿瘤微环境, 并且参与了肿瘤细胞的增殖、浸润和转移。因此, 如何早期、准确、特异地检出和区分乳腺钙化灶性质显得尤为重要。理想的乳腺钙化灶的诊断方式应当是无创的、安全的、经济的, 并且达到较低的假阳性率, 能够在人群乳腺癌筛查中应用。目前, 乳腺钙化的诊断方式主要基于影像形态学特征。一些关于钙化灶化学成分的研究显示, 钙化灶的成分分析有着巨大的发展潜力, 但这一技术仍不成熟, 尚未应用于临床诊疗。随着技术的革新, 也许能建立新的乳腺钙化的诊断系统。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] GULSUN M, DEMIRKAZIK F B, ARIYUREK M. Evaluation of breast microcalcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System criteria and Le Gal's classification [ J ] . Eur J Radiol, 2003, 47(3): 227-231.
- [ 2 ] YANG W T, TSE G M. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 2004, 182(1): 101-110.
- [ 3 ] LIBERMAN L, VAN ZEE K J, DERSHAW D D, et al. Mammographic features of local recurrence in women who have undergone breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(2): 489-493.
- [ 4 ] BAKER R, ROGERS K D, SHEPHERD N, et al. New relationships between breast microcalcifications and cancer [ J ] . Br J Cancer, 2010, 103(7): 1034-1039.
- [ 5 ] HAKA A S, SHAFER-PELTIER K E, FITZMAURICE M, et al. Diagnosing breast cancer by using Raman spectroscopy [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(35): 12371-12376.
- [ 6 ] TSE G M, TAN P H, CHEUNG H S, et al. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radio-pathologic correlation [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(1): 1-7.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] CHAKRABORTY G, JAIN S, PATIL T V, et al. Down-regulation of osteopontin attenuates breast tumour progression in vivo [ J ] . J Cell Mol Med, 2008, 12(6A): 2305-2318.
- [ 9 ] GIACHELLI C M, STEITZ S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization [ J ] . Matrix Biol, 2000, 19(7): 615-622.
- [ 10 ] COX R F, MORGAN M P. Microcalcifications in breast cancer: Lessons from physiological mineralization [ J ] . Bone, 2013, 53(2): 437-450.
- [ 11 ] HUNTER G K, HAUSCHKA P V, POOLE A R, et al. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins [ J ] . Biochem J, 1996, 317 ( Pt 1): 59-64.
- [ 12 ] ANDERSON H C. Matrix vesicles and calcification [ J ] . Curr Rheumatol Rep, 2003, 5(3): 222-226.
- [ 13 ] THOUVEREY C, STRZELECKA-KILISZEK A, BALCERZAK M, et al. Matrix vesicles originate from apical membrane microvilli of mineralizing osteoblast-like Saos-2 cells [ J ] . J Cell Biochem, 2009, 106(1): 127-138.
- [ 14 ] OBENAUER S, HERMANN K P, GRABBE E. Applications and literature review of the BI-RADS classification [ J ] . Eur Radiol, 2005, 15(5): 1027-1036.
- [ 15 ] BRIGGS J. Mammographic evaluation of the postsurgical and irradiated breast [ J ] . Radiol Technol, 1997, 68(4): 287-308.
- [ 16 ] PEACOCK C, GIVEN-WILSON R, DUFFY S. Mammographic casting-type calcification associated with small screen-detected invasive breast cancers: is this a reliable prognostic indicator? [ J ] . Clin Radiol, 2004, 59(9): 855.
- [ 17 ] TABAR L, TONY CHEN H H, AMY YEN M F, et al. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma [ J ] . Cancer, 2004, 101(8): 1745-1759.
- [ 18 ] LING H, LIU Z B, XU L H, et al. Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer [ J ] . Asia Pac J Clin Oncol, 2013, 9(2): 139-145.
- [ 19 ] GAJDOS C, TARTTER P I, BLEIWEISS I J, et al. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics [ J ] . Ann Surg, 2002, 235(2): 246-251.
- [ 20 ] SHIN H J, KIM H H, HUH M O, et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer [ J ] . Br J Radiol, 2011, 84(997): 19-30.
- [ 21 ] BAGNALL M J, EVANS A J, WILSON A R, et al. When have mammographic calcifications been adequately sampled at needle core biopsy? [ J ] . Clin Radiol, 2000, 55(7): 548-553.
- [ 22 ] SENGER D R, PERRUZZI C A, PAPADOPOULOS A, et al. Purification of a human milk protein closely similar to tumor-secreted phosphoproteins and osteopontin [ J ] . Biochim Biophys Acta, 1989, 996(1-2): 43-48.
- [ 23 ] HAKA A S, SHAFER-PELTIER K E, 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.
- [ 24 ] MORGAN M P, COOKE M M, CHRISTOPHERSON P A, et

- al. Calcium hydroxyapatite promotes mitogenesis and matrix metalloproteinase expression in human breast cancer cell lines [J]. *Mol Carcinog*, 2001, 32(3): 111-117.
- [25] PORTER A, PATEL N, BROOKS R, et al. Effect of carbonate substitution on the ultrastructural characteristics of hydroxyapatite implants [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2005, 16(10): 899-907.
- [26] DESSOMBZ A, BAZIN D, DUMAS P, et al. Shedding light on the chemical diversity of ectopic calcifications in kidney tissues: diagnostic and research aspects [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28007.
- [27] PISANO E D, GATSONIS C, HENDRICK E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(17): 1773-1783.
- [28] REISER I, NISHIKAWA R M, EDWARDS A V, et al. Automated detection of microcalcification clusters for digital breast tomosynthesis using projection data only: a preliminary study [J]. *Med Phys*, 2008, 35(4): 1486-1493.
- [29] TIMBERG P, BATH M, ANDERSSON I, et al. In-plane visibility of lesions using breast tomosynthesis and digital mammography [J]. *Med Phys*, 2010, 37(11): 5618-5626.
- [30] YANG W T. Emerging techniques and molecular imaging in breast cancer [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2011, 32(4): 288-299.
- [31] STONE N, MATOUSEK P. Advanced transmission Raman spectroscopy: a promising tool for breast disease diagnosis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4424-4430.
- [32] BARMAN I, DINGARI N C, SAHA A, et al. Application of raman spectroscopy to identify microcalcifications and underlying breast lesions at stereotactic core needle biopsy [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(11): 3206-3215.

(收稿日期: 2013-11-14 修回日期: 2014-05-30)

## 《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

### 一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

### 二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

来稿请寄: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032 电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766 E-mail: anti-cancer@163.com