

## Factores predictivos de malignidad en microcalcificaciones de mama sin lesiones asociadas

Nuria Truán<sup>a</sup>, Isabel García-Bear<sup>a</sup>, Carmen Campos<sup>b</sup>, J. Antonio Alvarez<sup>a</sup>, Ricardo F. Baldonado<sup>a</sup>, Amparo Sánchez-Rodríguez<sup>b</sup>, Octaviano Rojo<sup>b</sup>, Armando Suárez-Solís<sup>a</sup> y J. Ignacio Jorge-Barreiro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital San Agustín. Avilés. <sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital San Agustín. Avilés. España.

### Resumen

**Introducción.** El cribado mamográfico de cáncer de mama permite la detección y el tratamiento temprano de los carcinomas no palpables. Las microcalcificaciones son un hallazgo mamográfico muy importante para la detección de muchos de estos procesos, pero también están presentes en enfermedad benigna de la mama. En este estudio se analizan los factores clínicos y radiológicos que tienen valor predictivo de malignidad.

**Material y métodos.** Se han recogido retrospectivamente 133 casos de biopsias abiertas realizadas a pacientes con hallazgo mamográfico de microcalcificaciones sin lesión asociada. Las características clínicas y radiológicas se correlacionaron con los hallazgos histológicos.

**Resultados.** El 28,6% de las lesiones analizadas fueron malignas, y entre ellas el 65,8% fueron carcinomas ductales *in situ*. Un 23,1% de los carcinomas infiltrantes presentaron adenopatías positivas. Ningún factor clínico tuvo valor predictivo de malignidad. En el estudio univariante, los factores radiológicos que presentaron significación estadística fueron: el tipo morfológico, según la clasificación de Le Gal, la irregularidad en el tamaño, la irregularidad en la densidad, el número de microcalcificaciones por grupo, el diámetro de la lesión y la presencia de más de un foco de microcalcificaciones. En el estudio multivariante, los factores con valor predictivo independiente fueron: la irregularidad en la densidad, la concentración  $\geq 10$  microcalcificaciones por grupo, la presencia de más de un foco de microcalcificaciones y el diámetro de la lesión  $\geq 10$ mm.

**Conclusiones.** Aunque ningún factor clínico fue relevante en la predicción de malignidad, las características radiológicas de las microcalcificaciones fueron determinantes en la indicación de una biopsia.

**Palabras clave:** Neoplasias de mama. Carcinoma *in situ*. Mamografía.

### PREDICTIVE FACTORS FOR MALIGNANCY IN BREAST MICROCALCIFICATIONS WITHOUT ASSOCIATED LESIONS

**Introduction.** Screening mammography allows the early detection and treatment of nonpalpable carcinomas. Microcalcifications are highly important for the detection of many of these malignancies but are also present in benign breast disease. In the present study we analyzed the radiologic and clinical factors associated with malignancy.

**Material and methods.** We retrospectively reviewed 133 patients who underwent open biopsy after a mammographic finding of microcalcifications without an associated lesion. Clinical and radiologic characteristics were correlated with histologic findings.

**Results.** A total of 28.6% of the lesions analyzed were malignant. Of these, 65.8% were ductal carcinoma *in situ*. Among invasive carcinomas, 23.1% presented lymph node metastasis. No clinical criterion was significant for malignancy. On univariate analysis six radiologic criteria were significant: morphologic type (Le Gal's classification), irregularity of size, irregularity of density, number of microcalcifications per cluster, diameter of the lesion, and the presence of more than one cluster. On multivariate analysis the factors with independent predictive value were: irregularity of density,  $\geq 10$  microcalcifications per cluster, the presence of more than one cluster, and diameter of the cluster  $\geq 10$  mm.

Correspondencia: Dra. N. Truán Alonso.  
Pl. Villamanín, camino de Cabueñes, 24, 1.º D. Somió. 33203 Gijón. Asturias. España.  
Correo electrónico: nurtruán@wanadoo.es

Manuscrito recibido el 17-2-2005 y aceptado el 29-7-2005.

**Conclusions:** Although none of the clinical factors analyzed was predictive for malignancy, the radiological characteristics of microcalcifications were determining factors in the indication for biopsy.

**Key words.** Breast neoplasms. Carcinoma in situ. Mammography.

## Introducción

La detección de lesiones no palpables de mama (menores de 1 cm) en el cribado mamográfico de cáncer de mama, permite identificar en estadios tempranos el cáncer y mejora significativamente el pronóstico de la paciente. Como lesiones no palpables de mama se identifican las microcalcificaciones, los nódulos no palpables y las distorsiones del parénquima, si bien en este estudio nos centraremos sólo en las primeras. Por otra parte, es bien conocido que muchas de las microcalcificaciones aisladas aparecen en el contexto de patologías benignas de la mama (calcificaciones vasculares, fibroadenomas en evolución, mastitis de células plasmáticas, calcificaciones cutáneas, etc.). La caracterización de las microcalcificaciones que aparecen asociadas a lesiones malignas es de suma importancia para limitar el número de biopsias abiertas que deben realizarse<sup>1,2</sup>.

El propósito de este estudio es determinar cuáles son los factores clínicos y radiológicos más importantes que hay que tener en cuenta en nuestro medio para predecir la malignidad de las microcalcificaciones halladas de forma aislada en una mamografía.

## Material y métodos

Se han revisado de forma retrospectiva, entre enero de 1992 hasta diciembre de 2003, las biopsias de mama realizadas en nuestro hospital a pacientes con lesiones no palpables de mama que presentaban microcalcificaciones sin nódulos o masas asociadas. Ochenta y dos de estas pacientes (63,1%) procedían de campañas de cribado de cáncer de mama y el resto se detectó en el seguimiento efectuado a pacientes con patología mamaria previa, intervenida o no. Los datos analizados de las historias clínicas de estas pacientes fueron: la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, número de embarazos, lactancia, primer embarazo antes de los 35 años, menopausia, tratamiento hormonal sustitutivo en posmenopáusicas, presencia de alguna lesión de mama palpable y antecedentes de mastopatía fibroquística o de cirugía mamaria.

Todas las pacientes fueron intervenidas tras realizar en el mismo día un marcaje con arpón guiado por estereotaxia en el servicio de radiodiagnóstico. Las lesiones fueron analizadas histológicamente de forma diferida en todos los casos. Fueron reintervenidas sólo aquellas pacientes con lesiones malignas que precisaban un tratamiento quirúrgico más amplio en función de los márgenes de la lesión y de las características del tumor. La terapia adyuvante con quimioterapia, radioterapia y/o tratamiento hormonal se realizó en cada caso siguiendo los protocolos establecidos en nuestro hospital.

Los tumores se clasificaron según el tipo histológico en dos grandes grupos: benignos y malignos. Entre los primeros se distinguieron los que presentaban atipia de los que no. Entre los malignos, la clasificación fundamental se hizo basándose en que fuesen intraductales o infiltrantes. Se analizó también la presencia de adenopatías positivas.

Las mamografías fueron revisadas por tres radiólogos de forma independiente valorando una serie de criterios radiológicos de las microcalcificaciones, admitiéndose el criterio cuando al menos 2 de los 3 radiólogos coincidían en el diagnóstico:

1. Morfología de las microcalcificaciones según la clasificación de Le Gal<sup>1</sup> (fig. 1).
2. Homogeneidad en el tamaño de las microcalcificaciones.
3. Homogeneidad en la densidad.
4. Tipo de distribución: acumulaciones redondas, lineales (ordenadas en una línea), segmentarias (distribuidas en ductos o segmentos) y regionales no segmentarias (dispersas en un gran volumen).
5. Presencia de uno o más focos de microcalcificaciones.
6. Concentración de microcalcificaciones en cada foco.
7. Diámetro de la lesión que contiene las microcalcificaciones (distancia entre las 2 microcalcificaciones más alejadas) en la proyección en la que mejor se definía la lesión.
8. Situación de la lesión (retroareolar o no).

Basándose en las variables radiológicas estudiadas, los mismos radiólogos categorizaron las lesiones según la clasificación de BI-RADS<sup>3</sup> (*Breast Imaging Reporting and Data System*), terminología desarrollada por el American College of Radiology, y que permite clasificar a las lesiones no palpables en 5 categorías: categoría 1 (mamografía normal), categoría 2 (mamografía con hallazgos benignos), categoría 3 (hallazgos probablemente benignos), categoría 4 (hallazgos sospechosos de malignidad) y categoría 5 (hallazgos probablemente malignos).

El valor predictivo de malignidad de las diferentes variables clínicas y radiológicas fue investigado inicialmente por análisis univariante (test de la  $\chi^2$ ) categorizándose las variables cuantitativas; posteriormente los factores con significación estadística fueron introducidos en un análisis multivariante de regresión logística utilizando el programa informático SPSS 11.0. Se consideró un valor significativo cuando la p fue < 0,05.

## Resultados

El número de estudios mamográficos realizados en la serie fue de 133, los cuales fueron realizados a 130 pacientes, ya que 3 pacientes presentaban 2 lesiones distintas: una de ellas en la mama contralateral y las otras 2 en la misma mama. Las biopsias abiertas resultaron histológicamente malignas en 38 casos (28,6%).

La mediana de edad fue de 50 años (rango, 31-78); el 44,5% de las pacientes eran premenopáusicas. Antecedentes familiares de cáncer de mama fueron observados en el 18,5% de las mujeres analizadas y 48 pacientes (38,8%) tenían diagnóstico previo de mastopatía fibroquística. Veinte pacientes (15,4%) habían sufrido cirugía previa de mama, de las cuales 2 ya habían sido intervenidas de cáncer mamario. En 8 pacientes la localización se realizó con 2 arpones, y en una, con 3. La localización se realizó en la mama derecha en 61 casos (45,8%) y en

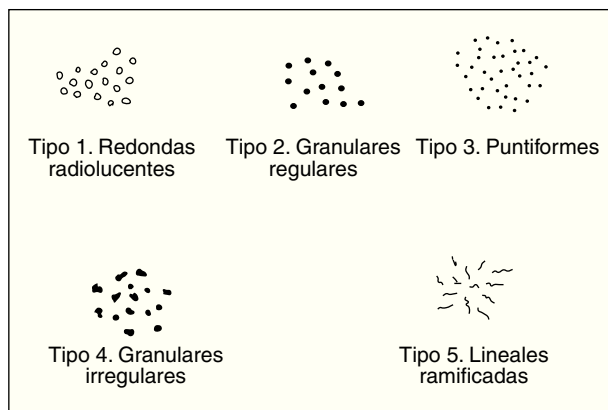


Fig. 1. Clasificación morfológica de las microcalcificaciones según Le Gal.

la mama izquierda en 72 (54,1%). Del total, sólo una paciente precisó un marcaje bilateral.

Atendiendo a la categorización BI-RADS las lesiones estudiadas pertenecían a las categorías 3, 4 y 5 en la siguiente proporción: 65 (48,9%) a la categoría 3, 46 (34,6%) a la categoría 4 y 22 (16,5%) a la categoría 5. Obviamente, no hubo lesiones de categoría 1 y 2, en las que no está indicada la biopsia. El hallazgo de carcinoma de mama en cada categoría fue: 3 casos en la categoría 3 (5,1%), 18 en la categoría 4 (39,1%) y 17 en la categoría 5 (77,3%) (p < 0,001).

De los 38 tumores malignos encontrados, 25 (65,8%) eran carcinomas *in situ* y 13 (34,2%) eran infiltrantes. Entre los primeros la clasificación histológica fue: 1 carcinoma lobulillar (4%) y 24 ductales (96%), de los cuales 10 eran de tipo comedocarcinoma (41,6%). Entre los infiltrantes había 12 carcinomas ductales (92,3%) y uno lobulillar (7,7%).

Del total de pacientes con biopsia de malignidad, 27 (71,1%) fueron reintervenidas para completar el tratamiento de cirugía oncológica. Las técnicas realizadas fueron: linfadenectomía axilar en 7 casos, linfadenectomía axilar y ampliación de márgenes en 9 casos, mastectomía radical modificada en 10 casos y en 1 paciente con carcinoma intraductal multifocal se realizó una mastectomía simple. Del total de 26 pacientes en que se realizó linfadenectomía, la mitad tenía carcinomas *in situ*. De las 13 pacientes con carcinoma infiltrante en que se realizó linfadenectomía axilar, 3 presentaron afectación tumoral de los ganglios, lo que supone que un 23,1% de los carcinomas infiltrantes de mama encontrados presentaba extensión linfática del tumor.

Se realizó algún tipo de tratamiento adyuvante en 29 pacientes (76,3%): triple terapia (quimio y radioterapia asociadas a tratamiento hormonal con tamoxifeno) en 3 (10,3%), doble terapia con quimio y radioterapia en 1 solo caso (3,4%), y con radioterapia más tratamiento hormonal en 5 (17,2%), y 1 sola terapia en los 20 casos restantes: radioterapia en 16 pacientes (55,2%), todas ellas con cirugía conservadora, tratamiento hormonal en 3 (10,3%) y quimioterapia en 1 (3,4%). Hubo 9 pacientes que no recibieron tratamiento adicional tras la cirugía porque no tenían indicación médica de tratamiento adyuvante.

En el estudio univariante, ningún factor clínico resultó estadísticamente significativo en la predicción de microcalcificaciones malignas aunque, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se han podido recoger dichas variables en todos los casos (tabla 1). Asimismo, entre los factores radiológicos analizados, 6 de ellos sí presentaron valor predictivo de malignidad, como se muestra en la tabla 2. Se debe resaltar que en el estudio no se recogió ninguna microcalcificación perteneciente al tipo 1 de Le Gal, ya que éstas son siempre benignas y no está indicada la biopsia. En el estudio multivariante adquirieron significación predictiva independiente 4 factores radiológicos, que fueron: irregularidad en densidad, concentración mayor o igual de 10 microcalcificaciones por grupo, presencia de más de un grupo de microcalcificaciones y diámetro de la lesión mayor o igual de 10 mm (tabla 3). De los 95 tumores benignos analizados, 79 (83,2%) no presentaron células con atipia, mientras que en 16 casos

TABLA 1. Estudio del valor predictivo de malignidad de los factores clínicos

	Benigno	Maligno	p
Historia familiar de cáncer de mama (n = 130)			
Sí	15	9	0,29
No	77	29	
N.º de embarazos (n = 116)			
0	6	4	0,61
1	19	5	
+ de 1	57	24	
Lactancia (n = 96)			
Sí	41	18	0,61
No	27	10	
Primer embarazo antes de 35 años (n = 97)			
Sí	70	25	0,4
No	2	0	
Menopausia (n = 121)			
Sí	46	20	0,71
No	40	15	
Tratamiento hormonal sustitutivo (n = 66)			
Sí	8	4	0,66
No	40	14	
Mastopatía fibroquística (n = 124)			
Sí	30	18	0,06
No	59	17	
Lesión palpable (n = 129)			
Sí	4	5	0,05
No	89	31	
Cirugía previa (n = 128)			
Sí	14	6	0,83
No	78	30	

(16,8%) sí existía este hallazgo. La morfología fue el único factor predictivo de atipia, apareciendo un 41,7% de atipias en aquellas lesiones lineales ramificadas (tipo 5 de la clasificación de Le Gal) que fueron benignas.

## Discusión

Las lesiones no palpables de mama agrupan a masas calcificadas, no calcificadas y microcalcificaciones aisladas, y la incidencia de malignidad en éstas oscila entre el 21 y el 46%<sup>3-5</sup>; las masas calcificadas son las que tienen una incidencia mayor, que alcanza en algunos estudios hasta el 86%<sup>3</sup>.

La incidencia descrita de lesiones malignas en biopsias abiertas de microcalcificaciones aisladas varía entre el 10 y el 42% según distintos autores<sup>2,6,7</sup>. En nuestro estudio la incidencia fue del 28,6%. En esta serie el 65,8% de los cánceres hallados fueron carcinomas *in situ* y un 23,1% de los carcinomas infiltrantes presentó adenopatías positivas. La asociación de microcalcificaciones aisladas a carcinoma *in situ* ha sido también mencionada<sup>4,8</sup>. Hoy día, se admite que la supervivencia del cáncer de mama está influida por diversos factores, entre los que desempeñan un papel fundamental el tamaño tumoral en el momento del diagnóstico y la presencia de adenopatías<sup>9,10</sup>. Por tanto, la biopsia abierta de las microcalcificaciones sospechosas ha permitido identificar el cáncer de mama en estadios tempranos, y ha mejorado de forma significativa el pronóstico de estas pacientes. Resulta lla-

TABLA 2. Análisis univariante de los factores radiológicos

Variable	Categorías	Malignidad, n (%)	p
Morfología (Le Gal)	2. Granulares regulares	3/38 (7,9)	0,001
	3. Puntiformes	9/37 (24,3)	
	4. Granulares irregulares	15/35 (42,9)	
	5. Ramificadas	11/23 (47,8)	
Homogeneidad en el tamaño	Sí	10/60 (16,7)	0,006
	No	28/73 (38,4)	
Homogeneidad en densidad	Sí	17/85 (20)	0,003
	No	21/48 (43,8)	
Concentración	< 10	15/52 (28,8)	0,038
	≥ 10	38/81 (46,9)	
Distribución	Acumulaciones redondas	18/82 (22)	0,06
	Lineales	4/7 (57,1)	
	Segmentarias	6/12 (50)	
	No segmentarias	10/32 (31,3)	
N.º de focos	1	26/110 (23,6)	0,006
	Más de 1	12/23 (52,2)	
Diámetro	< 10 mm	16/75 (21,3)	0,004
	≥ 10 mm	26/58 (44,8)	
Localización	Retroareolar	3/15 (20)	0,435
	No retroareolar	35/118 (29,7)	

mativo que a pesar de que sólo 13 tumores de los hallados eran infiltrantes, se practicó linfadenectomía en 26 pacientes, por lo que con los protocolos que manejamos actualmente hubo 13 pacientes con carcinomas *in situ* que fueron sobretratadas, ya que en este tipo de tumores no estaría indicada la linfadenectomía. No obstante, el largo período de recogida de datos del estudio justifica que la conducta terapéutica haya variado desde los primeros casos a los actuales.

Con relación a los factores predictivos de lesión maligna, al igual que en otras series, no hemos encontrado ninguna variable clínica que presentase valor predictivo<sup>6</sup>. Hemos analizado una serie de factores radiológicos semejantes a los descritos en otros estudios y al igual que en ellos, hemos observado que la clasificación morfológica, la heterogeneidad en tamaño y en densidad, la concentración de más de 10 microcalcificaciones por grupo, el diámetro de la lesión mayor de 10 mm y la presencia de más de un grupo o foco de microcalcificaciones fueron factores determinantes en el estudio univariante<sup>2,6,11,12</sup> (tabla 2). El aspecto morfológico de las microcalcificaciones es uno de los parámetros reconocidos por la mayoría de los autores a la hora de predecir malignidad: las granulares irregulares, así como las ramificadas o vermiculares (tipos 4 y 5 de la clasificación de Le Gal), se asocian en un elevado porcentaje a lesiones malignas<sup>1</sup>. Por otra parte, hay que señalar que el criterio morfológico de Le Gal fue el único que presentó significación estadística a la hora de predecir la presencia de atipia en las lesiones benignas, apareciendo un 41,7% de atipia en las lesiones lineales ramificadas (tipo 5). Actualmente el sistema BI-RADS es el más utilizado a la hora de categorizar las lesiones mamográficas como sospechosas de malignidad y, por tanto, de indicar la realización de una biopsia. Las microcalcificaciones vermiculares o ramificadas (tipo 5 de la clasificación de Le Gal) pertenecerían a la categoría 5 de BI-RADS.

La irregularidad, tanto en el tamaño como en la densidad, fue un factor con valor predictivo, como se ha apuntado en muchos otros trabajos<sup>2,6</sup>. La localización

TABLA 3. Criterios radiológicos de valor predictivo independiente

Variables	Odds ratio (IC del 95%)	p
Densidad dishomogénea (sí frente a no)	3,71 (1,33-10,37)	0,012
Concentración microcalcificaciones (≥ 10 frente a < 10)	4,24 (1,29-13,99)	0,017
Número de focos (> 1 frente a ≤ 1)	4,37 (1,26-15,15)	0,02
Diámetro (≥ 10 frente a < 10 mm)	3,96 (1,44-10,90)	0,008

IC: intervalo de confianza.

retroareolar de la lesión se correlacionó con lesiones benignas en el 64% de los casos en el estudio de Le Gal<sup>1</sup>; sin embargo, al igual que De Lafontan et al<sup>2</sup> y Fondrier et al<sup>6</sup> no hemos encontrado que la localización tenga un valor determinante en la incidencia de malignidad en nuestra serie. La distribución lineal se asoció a lesión maligna en el 57,1% y la segmentaria en el 50% (tabla 2); no obstante, esta variable no alcanzó la significación estadística, al contrario que lo objetivado en otros estudios<sup>13,14</sup>.

En el estudio multivariante (tabla 3), 4 son los factores radiológicos con valor predictivo de malignidad: la irregularidad en la densidad, la concentración ≥ 10 microcalcificaciones por grupo, la presencia de más de un foco de microcalcificaciones y el diámetro de la lesión ≥ 10 mm. Ha sido bien documentado que una mayor concentración de microcalcificaciones se asocia a una mayor probabilidad de malignidad, pero establecer cuál es la cifra a partir de la cual el riesgo aumenta es aún un tema muy debatido. En nuestro estudio, al igual que en otros<sup>2,15</sup>, hemos establecido el riesgo en más de 10 microcalcificaciones por grupo, aunque otros lo establecen a partir de 30 o 35<sup>1,6,16</sup>. Al igual que lo hallado por otros investigadores<sup>1,2,6</sup>, en nuestro análisis, la exis-

tencia de más de un foco de microcalcificaciones comportó un riesgo 4 veces mayor de malignidad que la presencia de un foco aislado. Respecto al diámetro de la lesión, Fondrinier et al<sup>6</sup> señalan que un diámetro mayor de 25 mm fue significativo tanto en el estudio univariante como en el multivariante. En nuestro análisis, un diámetro mayor de 10 mm alcanzó un porcentaje de malignidad del 44,8% que también ha sido publicado previamente<sup>17</sup>. Otros estudios<sup>18</sup> encuentran que tiene mayor valor predictivo el propio diámetro de las microcalcificaciones que el diámetro del área, reflejando el hecho de que las microcalcificaciones malignas son típicamente más alargadas, mientras que las benignas son típicamente más redondas<sup>1,3,19</sup>.

Como conclusión, los criterios radiológicos de las microcalcificaciones son determinantes en la elección de las pacientes que deben ser sometidas a una intervención quirúrgica para realización de biopsia. Como ya se ha comentado, la clasificación más utilizada hoy día es el sistema BI-RADS<sup>3</sup>, según la cual son subsidiarias de biopsia las categorías 4 y 5 (lesiones sospechosas y las altamente sugestivas de malignidad, respectivamente). La mayor controversia actual gira en torno de la actitud a tomar frente a las lesiones pertenecientes a la categoría 3, que se definen como probablemente benignas. En este caso, la indicación de realizar una biopsia puede estar determinada por la presencia de alguno de estos criterios predictivos de malignidad, por lo que futuros estudios serán necesarios para identificar aquellos que permitan establecer el menor margen posible de error en la indicación quirúrgica.

## Bibliografía

1. Le Gal M, Chavanne G, Pellier D. Diagnostic value of clustered microcalcifications discovered by mammography (on 227 cases with histological verification and without an associated mass in the breast). *Bull Cancer*. 1984;71:57-64.
2. De Lafontan B, Daures JP, Salicru B, Eynius F, Mihura J, Rouanet P. Isolated clustered microcalcifications: diagnostic value of mammography-series of 400 cases with surgical verification. *Radiology*. 1994;190:479-83.
3. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol*. 1998;171:35-40.
4. Markopoulos C, Kakisis J, Kouskos S, Kontzoglou K, Koufopoulos K, Gogas J. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. *World J Surg*. 1999;23:434-8.
5. White RR, Halperin TJ, Olson JA, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg*. 2001;233:769-77.
6. Fondrinier E, Lorimier G, Guerin-Boblet V, Bertrand AF, Mayras C, Dauver N. Breast microcalcifications: multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma. *World J Surg*. 2002;26:290-6.
7. Burrell HC, Pinder SE, Wilson AR, Evans AJ, Yeoman LJ, Elston O, et al. The positive value of mammographic signs: a review of 425 nonpalpable breast lesions. *Clin Radiol*. 1996;51:277-81.
8. Thurfjell G, Lindgren A, Thurfjell E. Nonpalpable breast cancer: mammographic appearance as predictor of histologic type. *Radiology*. 2002;222:165-70.
9. Fuster E, García-Vilanova A, Narbona B, Romero R, Llombart-Bosh A. A statistical approach to an individualized index (IPI) for breast cancer survivability. *Cancer*. 1983;52:728-36.
10. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45:361-6.
11. Francheschi D, Crowe J, Zollinger R, Duchesneau R, Shenk R, Stefanek G, et al. Breast biopsy for calcifications in nonpalpable breast lesions. A prospective study. *Arch Surg*. 1990;125:170-3.
12. Harkins K, Tarter PI, Hermann G, Squitieri R, Brower ST, Keller RJ. Multivariate analysis of roentgenologic characteristics and risk factors for nonpalpable carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994;178:149-54.
13. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *Am J Roentgenol*. 2003;181:1679-84.
14. Yunus M, Ahmed N, Masroor I, Yaqoob J. Mammographic criteria for determining the diagnostic value of microcalcifications in the detection of early breast cancer. *J Pak Med Assoc*. 2004;54:24-9.
15. Abbes M, Vergnet F, Aubanel D. Practical importance of breast calcifications: report on 112 cases. *Eur J Surg Oncol*. 1988;14:651-61.
16. Meunier B, Leveque J, Le Prise E, Watier E, Fleury P, Grall JY. Radiosurgical correlations of 61 breast microcalcification foci. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1994;23:653-9.
17. Buchbinder SS, Leichter IS, Lederman RB, Novak B, Bamberger PN, Coopersmith H, et al. Can the size of microcalcifications predict malignancy of clusters at mammography? *Acad Radiol*. 2002;9:18-25.
18. Nishimura S, Takahashi K, Gomi N, Tada K, Makita M, Tada T, et al. What is the predictor for invasion in non-palpable breast cancer with microcalcifications? *Breast Cancer*. 2004;11:49-54.
19. Holland R. Ductal carcinoma in situ. *Eur Radiol*. 2000;10:S327-30.