

## Kalcinacije in mikrokalcinacije Calcifications and microcalcifications

Miljeva Rener

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana

**Povzetek:** Dobra tretjina karcinomov dojke vsebuje mikrokalcinacije, zaradi katerih jih pogosto odkrijemo v zgodnjem, lahko celo v preinvazivnem stadiju, ko je prognoza še zelo ugodna. Najpomembnejša slikovna diagnostična metoda je še vedno mamografija, ki jo v naši ustanovi pogosto dopolnjujemo s tankoigelno biopsijo pod vodstvom Citoguide-a, včasih tudi z ultrazvokom. Radiolog, ki krmari med Scilo in Karibdo napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidov, mora biti oborožen z dobršno mero znanja in izkušenj.

**Gljučne besede:** dojka, novotvorbe-patologija-diagnostika; mikrokalcinacije; mamografija

**Abstract:** Microcalcifications are typical for a good third of the breast carcinomas and, due to them, carcinomas may be detected in a very early, pre-invasive stage, when the prognosis is still promising. The most essential image diagnostic method is mammography; at our Institute, we sometimes combine it with x-ray guided fine-needle aspiration biopsy or US. Looking for the right decision between false positive and false negative examination results, is like navigating between Scylla and Charybda; therefore, a radiologist, has to be loaded with thorough knowledge and rich experience.

**Key words:** breast neoplasms-patology-diagnosis; microcalcifications; mammography

### Uvod

Od leta 1951, ko je Leborgne, uragvajski radiolog, prvi poročal o pomenu kalcinacij kot o mamografskem znaku za malignom dojke,<sup>1</sup> se številni avtorji še vedno ubadajo z iskanjem »čudežnega ključa«, ki bi omogočil zanesljivo diagnozo. Tako so nastali številni, vendar zelo različni opisi mamografskih značilnosti sumljivih mikrokalcinacij, z različnimi priporočili za nadaljnji postopek.<sup>2-13</sup> Tako je na primer Egan spremenil prvotno mnenje, da obstajajo za malignom tipične mikrokalcinacije,

in priporoča operativno odstranitev vseh grupiranih pikčastih mikrokalcinacij, saj razlikovanje benignih od malignih ni možno.<sup>14</sup> Podatkov o razmerju med operiranimi benignimi in malignimi spremembami ne smemo obravnavati ločeno od drugih kazalnikov kakovosti radiologovega dela; navajam jih le kot odsev različnih pogledov. Več avtorjev na primer meni, da zmanjšanje umrljivosti za rakom dojke opravičuje razmerje 10:1 in več med operiranimi zaradi benignih sprememb proti tistim, ki so bili operirani zaradi malignih sprememb.<sup>4,15,16</sup> Številni, zlasti ameriški avtorji, navajajo razmerje 4:1 do 3:1 za sprejemljivo.<sup>17,18</sup>

Med prvimi se je pričel z mikrokalcinacija-

mi sistematično ukvarjati M. Lanyi, ki je primerjal mamografske izvide s histološkimi. V 15 letih (od 1974) je izboljšal svojo diagnostično zanesljivost od prvotnih 13,8% do 69,2%, število na novo odkritih karcinomov se ob tem ni bistveno spremenilo. Lanyi pravi: »Priporočanje operativne odstranitve vseh mikrokalcinacij brez izjeme je znak popolne nekompetence.«<sup>19</sup> Radiolog mora razlikovati benigne mikrokalcinacije acinarnega izvora od duktalnih, kajti acinarne mikrokalcinacije so vzrok za najmanj 60% napačno pozitivnih izvidov in povod za številne nepotrebne operacije. Vseh invazivnih, zlasti pa preinvazivnih karcinomov, ni mogoče odkriti, ker ne vsebujejo mikrokalcinacij. Naključna najdba karcinomov v bližini mikrokalcinacij benignega tipa ne opravičuje nekritične operativne odstranitve vseh mikrokalcinacij.<sup>19-21</sup>

Ob tako velikih razhajanjih radiologov se postavlja vprašanje, kako enotna so stališča patologov in v kolikšni meri je presoja mejnih primerov subjektivna. Veliko pozornost je vzbudil članek, ki ga je objavil Rosai v letu 1991: 5 patologov, ekspertov v diagnostiki raka dojke, se ni popolnoma strinjalo niti v enem samem primeru od 17. V tretjini primerov so iste preparate diagnosticirali kot hiperplazijo brez atipije ali z atipijo ali pa za preinvazivni karcinom (DCIS).<sup>22</sup> Schnitt je leta 1992 poročal, da se je 6 ekspertov strinjalo z diagnozo noncomedo DCIS le v 20%, v 80% so iste preparate diagnosticirali kot hiperplazijo, atipično hiperplazijo ali DCIS. Popolnoma so se strinjali v 58% od vseh primerov.<sup>23</sup>

S podobnimi težavami se ubadajo citologi, ki za atipične in neopredeljene citološke spremembe priporočajo primerjavo citoloških izvidov s slikovno diagnostiko in kliničnim izvidom – »trojni test«.<sup>24</sup>

Očitno ne obstajajo zanesljivi mamografski znaki za razlikovanje vseh mikrokalcinacij benignega od malignega tipa. Za precejšen del mikrokalcinacij lahko napovemo le verjetnost obstoja malignoma. Vendar, če bi

operirali vse mikrokalcinacije po vrsti, bi našli malignom v vsakem 10. do 20. primeru. Zaradi prevelikega števila diagnostičnih eksizij benignih sprememb lahko pride do izgube zaupanja v mamografijo.<sup>21</sup>

Kakorkoli že, vseeno je odkrivanje mikrokalcinacij pomembno, saj dobra tretjina karcinomov vsebuje mikrokalcinacije, zaradi katerih so odkriti v zgodnjem, pogosto neinvazivnem stadiju. Domnevajo, da odkrivanje zadnjih, zlasti »high grade« ali »risk type«, največ prispeva k zmanjšanju umrljivosti.<sup>25, 26</sup>

## Diagnostične metode

### Mamografija

Mamografija je še vedno najpomembnejša diagnostična metoda za odkrivanje sumljivih mikrokalcinacij. Brez izvrstnih tehničnih dejavnikov ne gre. Najpomembnejša sta dva:

- pravilna ekpozicija (premajhna ekpozicija je ena najpogostejših tehničnih napak)<sup>27</sup> in
- zadostna kompresija, ki izboljša ostrino in kontrast ter onemogoči premikanje, ki je tudi pogosta napaka.<sup>21,27</sup>

Seveda pa je pomembna celotna veriga. Še tako dober radiolog ne more nadomestiti slabe tehnike in nasprotno.

Za boljši prikaz posameznih mikrokalcinacij in za najboljšo možno določitev obsežnosti karcinoma so pomembni naslednji posnetki:

- Posnetki v dveh projekcijah pokažejo, ali gre za gručo ali le superpozicijo povsem narazen ležečih mikrokalcinacij. Ne gre pozabiti, da je za dokaz kalcinacij v obliki »čajne skodelice« pomembna stranska in ne MLO projekcija.
- Povečava v obeh projekcijah. Velikost fokusa naj ne presega 0,3 mm, optimalna pa je 0,1 mm ali manj.<sup>27</sup> S povečavo bolje

prikažemo posamezne mikrokalcinacije, hkrati pa pri malignomih, za razliko od benignih procesov (fibroadenom, »plasma-cell mastitis«), postanejo vidne nove.

- Lupa za odčitavanje mamogramov naj ima najmanj 4x povečavo.
- Ustrezne razmere za delo – mir, zatemnitev prostora, ustrezen negatoskop itn.

### Ultrazvok

Čim manjše so mikrokalcinacije in čim bolj narazen ležijo, tem manj je verjetno, da bodo ultrazvočno vidne. Bolje jih vidimo, če sondo premikamo zelo počasi.<sup>28</sup>

Če ležijo v tumorskem jedru, postanejo vidne kot drobne hiperehogene točke, pogosto brez dorzalne akustične sence. Zlasti z radialno tehniko preiskave in s sondami z večjo resolucijo (10 in 13 MHz) pri DCIS, ki so bolj napredovali, prikažemo neenakomerno razširjene hipoehogene vode, morda s posameznimi drobnimi hiperehogenimi odboji v njih. Če je intraduktalna proliferacija obsežna, okolno hiperehogeno žlezno tkivo prekrije ultrazvočne odboje mikrokalcinacij. Kadar koli najdemo razširitev dela voda in drobne nepravilnosti stene, moramo upoštevati možnost intraduktalnega karcinoma.

Če prevladuje nekrotični drobir, je celo območje bolj hipoehogeno, zato primerjamo s sosednjimi kvadranti.<sup>29</sup>

Ultrazvok ne more nadomestiti mamografije za diagnostiko preinvazivnega in mikroinvazivnega karcinoma. Če pa so spremembe vidne, je koristen za ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo.

### Magnetna resonanca

Tudi ta metoda ni primerna za diferencialno diagnostiko mikrokalcinacij. Proliferativne spremembe dajejo podobno sliko kot DCIS. Le 80-85% preinvazivnega karcinoma se obarva, vendar je obarvanje lahko neznačilno, zapoznelo ali difuzno.<sup>21</sup>

### Tankoigelna biopsija in histološka biopsija

Tankoigelna biopsija je uspešna zlasti v diagnostiki slabo diferenciranih invazivnih karcinomov (IDC), včasih tudi DCIS. S histološko biopsijo pri nas nimamo dosti izkušenj. Kaže, da je diagnostika dobro diferenciranih DCIS tako za tankoigelno kot za širokoigelno oz. histološko biopsijo trd oreh.<sup>21, 30, 31</sup>

### Analiza mamograma

Dobra analiza je pomembna za odkrivanje in določanje obsežnosti malignomov in za razpoznavo benignih sprememb.

### Lega mikrokalcinacij

Najprej izločimo vse artefakte: prstne odtise na filmu, prah na folijah in kasetah, razne maže in pudre ter deodorante na koži.

V koži ležeče mikrokalcinacije so značilno okroglaste, poligonalne, z radiolucentnim središčem, razmerje med njimi je vedno enako.<sup>32</sup>

Po izločitvi kožnih kalcinacij se osredotočimo na najpomembnejše kriterije, na osnovi katerih lahko sklepamo, kje so mikrokalcinacije nastale.

### Razporeditev in oblika posameznih mikrokalcinacij

Zunaj parenhima ležijo benigne mikrokalcinacije

*Acinarne mikrokalcinacije.* Večina jih nastane zaradi benignih sprememb, kot so: mikrocistične (»blunt duct«) adenoze, mikrocistične mastopatije, sklerozantne adenoze in fibroadenomi.<sup>19,20,33</sup>

*Duktalna lega.* Mlečni vodi so izvor duktalnega karcinoma, sekretornih kalcifikacij (»plasma-cell mastitis«) in papilomov.<sup>19,20</sup>

Včasih so mikrokalcinacije pri benignih fibrocističnih spremembah acinarne in duktalne izvora.<sup>21</sup>

Manj pomembni so drugi, spodaj navedeni kriteriji:

#### *Število mikrokalcinacij*

Koliko mikrokalcinacij vsebuje gruča? Ali za diagnozo zadošča že ena sama sumljiva? Pomembno je število mikrokalcinacij v volumnu tkiva – pri karcinomih so bolj gosto posejane.<sup>11</sup>

*Naraščajoče število.* Opisani so primeri nespremenjenih mikrokalcinacij v daljšem časovnem obdobju, od 8 do 63 mesecev. Med njimi je bilo več DCIS, manj pa IDC.<sup>34,35</sup> Postavlja se vprašanje, ali in, koliko časa lahko varno sledimo mikrokalcinacije? Domneva se, da lahko DCIS ostane nespremenjen več let, vendar vedno obstaja možnost s slikovno diagnostiko neugotovljive mikroinvazije.<sup>36</sup>

*Izginjajoče kalcinacije in mikrokalcinacije* naj ne bi bile indikacija za biopsijo, saj bolj pogosto izginejo pri benignih procesih.<sup>37</sup> Po naših izkušnjah je ta znak redek, vendar je zaradi možnosti karcinoma zlasti pri gosti dojki indikacija za nadaljnjo obdelavo.

#### *Intenziteta mikrokalcinacij*

Nekateri obravnavajo različno intenziteto mikrokalcinacij kot preveč subjektiven in nepovnljiv znak,<sup>19</sup> drugi pa ga zelo upoštevajo.<sup>38</sup>

#### *Velikost mikrokalcinacij*

Velikost je še najmanj pomembna, saj se z rastjo tumorja tudi mikrokalcinacije večajo.<sup>37</sup>

#### *Povezava z zgostjem.*

Odsotnost jedra ne izključuje preinvazivnega in mikroinvazivnega karcinoma in nasprotno; vsako zgostje še ne pomeni, da gre za invazijo, ampak gre lahko za superpozicijo tkiv, reaktivne ali pa mastopatične spremembe.<sup>21,39</sup>

### **Benigne kalcinacije in mikrokalcinacije**

- V obliki tračnice kalcinirajo žile.
- Grobe kalcinacije, »popcorn« in bizarnih oblik, če ležijo v ostro omejeni leziji, so v fibroadenomih in papilomih.

Posebno pozorni moramo biti, če ležijo kalcinacije v neostro omejeni masi gostote mehkih tkiv!

- Lupinaste kalcinacije:
  - z radiolucentnim središčem kažejo na kalciniran hematoma ali cistično liponekrozo;
  - z radioopačnim središčem in grobo lupino srečamo pri fibroadenomih, medtem ko tanka lupina pomeni kalcinirano cisto.<sup>33</sup>
- Podolgovate, razporejene pretežno vzdolž večjih vodov, dokaj enakomerne velikosti, včasih z radiolucentnim središčem, včasih v obliki črke V ali Y – vse to je značilno za »plasma-cell mastitis«. Simetričnost in obojestransko podpirata diagnozo benignega obolenja.

Posebno pozorni moramo biti na monosegmentalno razporejene mikrokalcinacije, kajti vzrok zapore voda je lahko duktalni karcinom.

Pozorni bodimo tudi, če gre za manjše gruče nekoliko bolj pleomorfne, morda tudi zelo drobnih mikrokalcinacij v obliki igle, ki jih včasih težko razlikujemo od duktalnega karcinoma.

- Acinarno razporejene mikrokalcinacije nastanejo pri mikrocistični adenozi. Gruče so v obliki rozete ali morule in posamezne dosegaajo velikost 5 mm. V vseh projekcijah vsebujejo ovalne ali okrogle, približno enako velike mikrokalcinacije, ki so včasih fasetirane, oblike diplokokov. Najpomembnejša znaka benignosti sta monomorfija in enaka velikost.<sup>19,20,38</sup> Okrogle gruče so za karcinom velika izjema.<sup>19</sup>

- Kalcinacije v obliki »čajne skodelice« so tipične za mikrocistično mastopatijo. Tipična oblika teh kalcinacij je vidna samo v stranski projekciji. V kraniokavdalni projekciji so videti amorfne, neostro omejene. Tudi te kalcinacije so pogosto obojestranske, čeprav običajno ne povsem simetrične, oblika gruč pa je navadno ovalna ali okrogla. V njihovi bližini skrbno iščemo sumljive mikrokalcinacije in tumorske formacije (kancerizacija lobulusov!). Če jih ne najdemo, obstaja velika verjetnost, da so opisane spremembe benigne.

### Neopredeljene mikrokalcinacije

Sem uvrščamo vse, ki niso tipično benigne niti tipično maligne, ker so:

- atipično razporejene ali
- atipične oblike, blago do zmerno pleomorfne, to je različnih velikosti in oblik.

Precejšnje število neopredeljenih mikrokalcinacij nastane zaradi benignih fibrocističnih obolenj in so lahko duktalnega kot tudi lobularnega izvora. Lahko gre za začetne kalcinacije fibroadenomov, za začetni »plasma-cell mastitis«, maščobno nekrozo, brazgotine.

Seveda pa lahko tudi karcinomi dajo podobne mikrokalcinacije – predvsem dobro diferencirani, v manjšem številu pa tudi comedo in situ in invazivni karcinomi.

Odločitev, kakšno diagnostično pot bomo ubrali, mora biti dobro pretehtana in individualna.

Pri odločanju se opiramo na starost, anamnestične podatke in klinični izvid.

Pri starejših ženah obstaja večja verjetnost, da gruča neopredeljenih mikrokalcinacij predstavlja benignen proces, kot pa pri premenopavzalni grupi, kjer so diferencialno diagnostične možnosti omejene.<sup>38, 40-42</sup>

Anamnestični podatki o obremenilnih dejavnikih so: družinska anamneza, podatki o morebitnih operacijah predvsem malignih,

pa tudi nekaterih benignih obolenj na dojkah, podatki o obsevanju prsnega koša z visokimi dozami<sup>43</sup> itn.

Klinični izvid: tipljive spremembe, izcedek (iz enega ali več vodov, barva izcedka), brazgotine, uvlečenje kože, čedalje večje uvlečenje prsne bradavice, Mb Paget prsne bradavice.

Če je le mogoče, primerjamo s starimi posnetki.

Detaljno analiziramo okolna tkiva. Iščemo asimetrijo, znake uvlečenja, zgostja.

Če ugotovimo, da so se mikrokalcinacije pojavile na novo ali, da so se pomnožile, pomeni to dodaten razlog za biopsijo, zlasti, če gre za pacientko z obremenilnimi dejavniki. Ne pozabimo, da tudi benigna obolenja kalcinirajo.

Čedalje večja radioopačnost zgostja ob mikrokalcinacijah je seveda tudi indikacija za biopsijo.

Ko tehtamo, ali se bomo odločili za pogostejše kontrole ali biopsijo, moramo upoštevati, da so mikrokalcinacije tudi pri malignomih lahko več let nespremenjene, zato naj bi bile kontrole dolgotrajne, več kot 4 leta.<sup>44</sup> Za kontrole naj bi se odločali le, če obstaja velika verjetnost, da gre za benigno spremembo. Lanyi, ki je sicer nasprotnik kontrol, dopušča kontrole klinično nemih, pod 1 cm velikih gruč neznačilnih (samo neznačilnih!) mikrokalcinacij pri ženah, starejših od 65 let.<sup>19</sup> Če so neznačilne mikrokalcinacije razporejene polkrožno, se pri starejših ženah tudi lahko odločimo za kontrolo, saj obstaja velika verjetnost, da gre za začetne kalcinacije v fibroadenom.<sup>38</sup>

### Mikrokalcinacije malignega tipa

Tipična razporeditev:

- duktalna, trikotasta, s konico usmerjeno proti prsni bradavici,
- segmentna,
- asimetrična,

- samo na enem mestu v samo eni dojki.  
Tipična oblika posameznih mikrokalcinacij:
- linearne, pleomorfne, to je neenakomerne velikosti in oblik, razvejane, oblike črke y, x, w in
- granularne, pleomorfne, kot odkrušeno kamenje ali konica puščice.  
Le približno 70% DCIS kalcinira.<sup>33</sup>

V približno polovici primerov gre za comedo karcinom, ki je slabo diferenciran in biološko najbolj agresiven. Velika večina (95%) comedo karcinomov kalcinira. Pogosto so mikrokalcinacije polimorfne, podolgovate, razvejane, grobo granularne. Razlika med velikostjo gruče mikrokalcinacij in dejansko velikostjo tumorja ponavadi ni večja kot 2 cm, medtem ko pri dobro diferenciranih tumorjih pogosto vidimo samo vrh ledene gore.<sup>33,45-48</sup>

Razlika v velikosti je manjša, če slikamo s pomočjo povečevalne tehnike. Posebno pozornost namenimo predelu med mamilo in mikrokalcinacijami.<sup>45</sup>

Bolj drobne granularne, manj polimorfne mikrokalcinacije so pogostejše pri bolj diferenciranih karcinomih (solidni, kribriformni, mikropapilarni in »clinging«), ki kalcinirajo le v polovici primerov.<sup>33,45-49</sup>

Mamografski izvid naj bi obsegal podatke o:

- legi mikrokalcinacij in oddaljenosti od prsne bradavice,
- velikosti gruče,
- tipu mikrokalcinacij (o obliki posameznih delcev in razporeditvi) in
- podatke o morebitni zgostitvi tkiva.<sup>45</sup>

Čim natančnejša določitev velikosti tumorja je pomembna, saj pomaga kirurgu pri odločitvi o obsežnosti operacije. Z večanjem tumorja (nad 1-2cm<sup>47</sup> oz. 2,5cm<sup>48</sup>) se povečuje verjetnost invazije, razsoja v območje bezgavke in lokalnih recidivov, ki so brez dodatnega zdravljenja v tretjini do polovici primerov invazivni.<sup>47-49</sup>

Pred operacijo lahko velikost večjih netipljivih gruč označimo tako, da vstavimo do

štiri lokalizacijske žičke, vsako ob skrajni rob. S slikanjem preparata preverimo, ali so bile vse vidne spremembe odstranjene.

Pred obsevanjem slikamo operirani predel s pomočjo povečevalne tehnike, ker tako lažje opazimo preostale mikrokalcinacije.

## Zaključek

Število odkritih DCIS je pokazatelj kakovosti radiologovega dela, to je kvalitete slikovne diagnostike, pravilnega razpoznavanja sprememb in pravilne nadaljnje diagnostične obdelave.

DCIS naj bi znašali vsaj 15% karcinomov, odkritih pri presejanju.<sup>25</sup>

Slikovne diagnostike mikrokalcinacij se ne moremo naučiti zgolj iz knjig in predavanj. Povratna informacija je najboljši učitelj.

## Literatura

1. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography, calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol* 1951; **65**: 1-11.
2. Price JL, Gibbs NM. The relationship between microcalcification and in situ carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 1978; **29**: 447-52.
3. Murphy WA, De Schryver-Kecskemeti K. Isolated clustered microcalcifications in the breast: Radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1978; **127**: 335-41.
4. Moskowitz M. The Predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. *Cancer* 1983; **51**: 1007-11.
5. Prorok JJ, Trostle DR, Scarlato M, Rachman R. Excisional breast biopsy and roentgenographic examination for mammographically detected microcalcification. *Amer J Surg* 1983; **145**(5): 684-6.
6. Hall FM. Mammography in the diagnosis of in situ breast carcinoma. *Radiology* 1988; **168**: 279-80.
7. Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Ferranti C, Cosmacini P, Farante G, et al. Preoperative localization and surgical approach in 344 cases of non-palpable breast lesions. *Eu J Surg Oncol* 1991; **17**: 480-4.

8. Ciatto S, Catarzi S, Morrone D, Roselli del Turco. Criteri di diagnosi differenziale delle microcalcificazioni mammarie. *Radiol Med* 1992; **83**: 390-4.
9. Le Treut A, Barreau B, Kind M, Dilhuydy MH. Les microcalcifications mammaires. *J Radiol* 1992; **73**: 527-41.
10. Evans AJ, Pinder S, Ellis I, Path MRC, Sibbering M, Elston C, et al. Screening – detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: Mammographic features with pathologic correlation. *Radiology* 1994; **191**: 237-40.
11. De Lafontain B, Daures JP, Salicru B, Eynius F, Mihura J, Rouanet P, et al. Isolated clustered microcalcifications: diagnostic value of mammography-series of 400 cases with surgical verification. *Radiology* 1994; **190**: 479-83.
12. Griatsos J, Vassilopoulos PP, Kelessis N, Agelatou R, Apostolicas N. The prognostic significance of breast tumors microcalcifications. *Eu J Surg Oncol* 1995; **21**: 601-3.
13. Burell HC, Pinder SE, Wilson ARM, Evans AJ, Yeoman LJ, Elston CW, et al. The positive predictive value of mammographic signs: A review of 425 non-palpable breast lesions. *Clin Radiol* 1996; **51**: 277-81.
14. Egan RL, Mc Sweeney MB, Sewell CW. Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. *Radiology* 1980; **137**: 1-7.
15. Moskowitz M. Costs of screening for breast cancer. *Radiol Clin N Am* 1987; **25**: 1031-7.
16. Potchen EA, Bisesi MA, Sierra AE, Potchen JE. Mammography and malpractice. *Am J Roentgenol* 1991; **156**: 475-80.
17. Thompson WR, Bowen JR, Dorman BA, Pricolo VE, Shahinian TK, Soderberg CH Jr. Mammographic localisation and biopsy of nonpalpable breast lesions. *Arch Surg* 1991; **126**: 733-4.
18. Dershaw DD, Abramson A, Kinne D. Ductal carcinoma in situ: Mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; **170**: 411-5.
19. Lanyi M. *Diagnostik und Differentialdiagnostik der Mammarykalkungen*. Berlin: Springer Verlag; 1986.
20. Lanyi M. Differential diagnosis of microcalcifications. In: *Radiological diagnosis of breast diseases*. Berlin: Springer Verlag; 1997. p. 89-136.
21. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1997.
22. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; **65**: 518-29.
23. Schnitt SJ, Conolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 1133-43.
24. Vielh P. Working classification of breast cytology: The NCI recommendation. In: *Updates in fine needle aspiration of the breast*. 24<sup>th</sup> European Congress of Cytology; 1997 Sep 21-24; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Institute of Oncology; 1997.
25. De Wolf CJM, Perry NM, editors. *The european guidelines for quality assurance in mammography screening*. 2<sup>nd</sup> ed. European Commission; 1996. (Europe Against Cancer).
26. Azavedo E, Fallenius A, Svane G, Auer G. Nuclear DNA content, histological grade, and clinical course in patients with nonpalpable mammographically detected breast adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1990; **13**: 23-7.
27. Bassett L. Mammographic Analysis of Calcifications. *Radiol Clin N Am* 1992; **30**: 93-105.
28. Kenzel PP, Hadjijuana J, Schoenegg W, Minguillon C, Hosten N, Felix R. Kann die hochauflösende 13-MHz-Sonographie die präoperative Lokalisation und markierung von Mikroverkalkungsgruppen erleichtern? *RöFo-Fortschr Röntg* 1996; **165**: 551-6.
29. Teubner J. Echomammography: technique and results. In: *Radiological diagnosis of breast diseases*. Berlin: Springer Verlag; 1997. p. 181-220.
30. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, et al. Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 1996; **166**: 341-6.
31. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large core breast biopsy: A multi-institutional study. *Radiology* 1994; **193**: 359-64.
32. Homer MJ, D Orsi CJ, Sitzman SB. Dermal calcifications in fixed orientation: The tattoo sign. *Radiology* 1996; **192**: 161-3.
33. Tabar L. *Breast imaging and interventional procedures*. Turku: Esdir; 1996.
34. Lev-Toaff A, Feig SA, Saitas VL, Finkel GC, Schwartz GF. Stability of malignant breast microcalcifications. *Radiology* 1994; **192**: 153-6.
35. Reynolds H. Stability of malignant breast micro-

- calcificatio "Letter to the editor's". *Radiology* 1995; **194**: 914.
36. Price JL, Gibbs NM. The relationship between microcalcificatio and in situ carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 1978; **29**: 447-52.
37. Homer M. *Mammographic interpretation, a practical approach*. New York: McGraw Hill; 1997.
38. Brenner RJ. Surveillance mammography versus biopsy for probably benign breast lesions. In: *Breast imaging today and tomorrow*. Santa Fe; 1997.
39. Kinkel K, Gilles R, Feger C, Guinebretiere JM, Tardivon AMasselot J, et al. Focal areas of increased opacity in ductal carcinoma in situ of the comedo type: Mammographic- pathologic correlation. *Radiology* 1994; **192**: 443-6.
40. Hermann G, Janus C, Schwartz IS, Papatestas A, Hermann DG, Rabinowitz JG. Occult malignant brast lesions in 114 patients: Relationship to age and the presence of microcalcifications. *Radiology* 1988; **169**: 321-4.
41. Shaw AD, Gazet JC, Ford HT. The importance of the non-palpable lesion in women under 50, detected by mammography on self-referral for screening, symptoms or follow-up. *Eu J Surg Oncol* 1995; **21**:284-6.
42. Wazer DE, Gage I, Homer M, Krosnick, Schmid C. Age-related differences in patients with non palpable breast carcinomas. *Cancer* 1996; **78**: 1432-7.
43. Dershaw DD, Yahalom J, Petrek JA. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin disease: Mammographic evaluation. *Radiology* 1992; **184**: 421-3.
44. Hall F. Mammographic follow-up of clusted microcalcification, "Letter to the editor's". *Am J Roentgenol* 1995; **165**: 1550.
45. Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mamographic - histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; **335**: 519-22.
46. Holland R, Jan HC, Hendriks CL. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: Mammographic pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; **11**: 181-92.
47. Frykberg ER, Bland KI. Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1994; **74**(1 Suppl): 350-61.
48. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: Mammographic findings and clinical implicatios. *Radiology* 1989; **170**: 411-5.
49. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Conolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma ) of the breast. *N Engl J Med* 1988; **318** (14): 898-903.