

МАММОГРАФИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВЗГЛЯД НА ИСТОРИЮ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСА.

Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А.,
Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.

Маммографическая плотность (МП), согласно National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2017), является важным независимым фактором риска развития рака молочной железы (РМЖ). Многочисленные исследования ряда других факторов риска РМЖ – возраста, семейной предрасположенности, особенностей гистологического строения, влияния гормонов, менопаузы, питания, веса, роста, обменных процессов, алкоголя, расовой принадлежности показали независимость фактора МП и связь его повышения с увеличением риска развития РМЖ в 3-6 раз. При этом, повышенная МП достоверно ассоциируется с наличием не только злокачественных карцином *in situ*, инвазивного РМЖ, но и доброкачественных пролиферативных и непролиферативных заболеваний молочной железы.

Заключение.

Для практической медицины важно учитывать степень выраженности МП для исключения интервального рака, сокращая сроки между раундами онкомаммоскрининга, а также своевременно лечить доброкачественные заболевания, сопровождающиеся высокой МП в целях профилактики РМЖ.

Ключевые слова: маммографическая плотность, молочная железа, доброкачественные заболевания, злокачественные заболевания.

Контактный автор: Лабазанова П.Г., e-mail: patika92@mail.ru

Для цитирования: Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. REJR 2020; 10(2):205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222.

Статья получена: 27.01.20

Статья принята: 21.02.20

МАММОГРАФИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВЗГЛЯД НА ИСТОРИЮ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСА.

Labazanova P. G., Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L.,
Mikushin S. Yu., Prokopenko S. P., Jacobs O. E.

Purpose. Mammographic density (MD), according to NCCN (2017), is an important independent risk factor for breast cancer. Numerous studies of a number of other risk factors for breast cancer – age, family predisposition, features of histological structure, the influence of hormones, menopause, nutrition, weight, height, metabolism, alcohol, race – showed the independence of the MD factor and the relationship of its increase with an increase in the risk of breast cancer in 3-6 times. At the same time, increased MD is significantly associated with the presence of not only malignant carcinomas *in situ*, invasive breast cancer, but also benign proliferative and non-proliferative breast diseases.

Conclusion. For practical medicine, it is important to take into account the severity of MD to exclude interval cancer, reducing the time between rounds of oncomammoscreening, as well as timely treat benign diseases accompanied by high MD in order to prevent breast cancer.

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ.
г. Москва, Россия.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the National Research Radiological Centre.
Moscow, Russia.

Keywords: mammographic density, mammary gland, benign diseases, malignant diseases.

Corresponding author: Labazanova P.G., e-mail: patika92@mail.ru

For citation: Labazanova P. G., Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S. P., Jacobs O. E. Mammographic density and risk of breast cancer (a look at the history of studying the issue). REJR 2020; 10(2):205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222.

Received: 27.01.20

Accepted: 21.02.10

Рентгенологическое изображение структуры молочной железы индивидуально, как и лицо женщины, и различается своеобразным рисунком соотношения эпителиальных, фиброзных, железистых структур и жировой ткани. Жировая ткань более проницаема для рентгеновских лучей и отображается на рентгенограмме темными участками, а железистая ткань и строма задерживают рентгеновское излучение и отображаются как светлые участки. Эти визуальные особенности и степень их выраженности влияют на эффективность диагностики, в связи с чем, стали предметом изучения многообразных проявлений фона для развития рака.

В настоящее время доказано, что вариабельность рентгенологических проявлений разных вариаций относительного объема этих тканей влияет на риск развития РМЖ. Наряду с этим, известно, что высокая МП создает трудности в интерпретации визуальной информации при РМЖ [2, 3, 4].

Исследования количественных показателей МП обнаружили, что женщины с МП более 75% объема железы подвержены большему риску развития РМЖ в 4-6 раз. Эти оценки риска не зависели от воздействия других факторов, что доказано 10-летним периодом наблюдений. Оценки относительного риска показали, что повышенная МП встречается до 30% случаев РМЖ.

МП ассоциирована как с пролиферацией эпителия, так и со стромальным фиброзом. Связь между этими гистологическими особенностями и риском развития РМЖ может играть важную роль, как в развитии молочной железы, так и в канцерогенезе.

Высокая МП отличается от большинства других факторов риска РМЖ тем, что может изменяться в зависимости от диеты и гормонального баланса. Этот фактор риска представляет интерес для исследования этиологии РМЖ и проверки гипотез о возможных профилактических мероприятиях [134, 136, 159].

На первых порах внедрения маммографии в практику высокая МП была отмечена как фактор, затрудняющий интерпретацию струк-

турных изменений молочной железы, снижающий эффективность диагностики. Однако по мере накопления клинического опыта было замечено, что процент развившегося РМЖ женщин в пострепродуктивном периоде выше на фоне высокой МП. Для достоверности высказанных предположений стали анализировать материал с помощью количественных показателей плотности (шкалы Бойда и компьютерной оценки процентного отношения плотности ко всей молочной железе), а также качественных показателей (шкала Вульфа и BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data Systems) [154, 89 - 92].

МП может быть разной степени выраженности и отражает собирательное понятие, включающее соотношение в молочной железе плотных структур эпителиального и стромального компонентов, а также жировой ткани. С возрастом, по мере наступления инволютивных изменений, величина МП снижается и, как правило, не превышает 10-30% у женщин в постменопаузе. Нарушение естественного процесса угасания функции молочной железы с заменой функционирующей железистой ткани на жировую приводит к формированию повышенной МП, которая, по данным [1 - 3,154] увеличивает риск развития РМЖ в 3-6 раз, в большей степени, чем другие известные факторы риска – возраст наступления менархе и менопаузы, масса тела, наличие сахарного диабета и прочие.

Целью исследования канадских ученых Norman F. с соавт. (1998) являлся сбор доказательств связи МП разной степени выраженности с риском развития РМЖ [155]. Особое внимание уделялось исследованиям с количественной оценкой степени МП и условий, создающих трудности в выявлении рака. Также проводился анализ взаимосвязи показателей МП с другими факторами риска с учетом известных знаний о патогенезе заболевания.

Ассоциация между МП и риском развития РМЖ была впервые описана в 1976 году доктором Джоном Вулфом [5 - 7]. Wolfe J. N. использовал классификацию МП, основанную на четырех степенях – NI, P1, P2 и DY от самой низ-

кой плотности жировой ткани и низким риском развития рака до самой плотной структуры с наиболее высоким риском рака. Позднее была добавлена пятая категория Q_{dy}, характерная для молодых женщин с плотной структурой молочной железы, имеющей губчатое строение за счет жировых прослоек.

В России классификация МП представлена в работах Рожковой Н.И. (1993 г.) по данным клинического обследования и рентгенологического изображения молочных желез [157, 158].

Клинико-рентгенологическая классификация мастопатии:

1. Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии:

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

2. Узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии.

Степень выраженности этих вариантов мастопатии обозначается Рожковой Н.И. как МП, которая подразделяется на 4 группы в зависимости от соотношения плотных структур и жировой ткани по процентному соотношению: нерезко выраженная 25%, средней степени выраженная – 50%, выраженная степень – 75%, резко выраженная – до 100%. Такая же количественная характеристика МП по Wolfe J.N. [5 - 7] основана соответственно на четырех степенях – NI, P1, P2 и DY от самой низкой плотности жировой ткани и низким риском развития рака до самой плотной структуры с наиболее высоким риском, что согласуется с классификацией американской коллегии радиологов ACR (American College of Radiology) – A, B, C, D (рис. 1 - 4). Степень выраженности мастопатии определяет риск развития рака. Чем выше плотность, тем больше риск [23, 41 - 44, 51].

Поскольку классификации достаточно субъективны, наблюдалась вариабельность их интерпретации различными наблюдателями, дающей как удовлетворительный, так и неудовлетворительный результат [47, 48].

Номенклатура Вульфа классифицирует качественные и количественные изменения в пропорции плотных структур на маммографическом изображении.

Количественные подходы к измерению МП включают визуальную оценку доли площади, занимаемой структурами разной плотности, измеренными на определенной площади в оцифрованных изображениях с помощью компьютерных методов. Было опубликовано 9 ис-

следований, включающих 5 исследований случай-контроль [26, 29, 45, 49], где диагностические маммограммы были сопоставлены с контрольными, и 4 исследования случай-контроль, проведенных в определенных когортах, где проанализирован риск развития РМЖ в динамике в зависимости от соотношений структур разной плотности [22, 23, 50, 51].

Два исследования случай-контроль в канальном рандомизированном национальном исследовании маммографического скрининга [53 - 55] и в когорте исследования здоровых женщин в Нью-Йорке [22] были выполнены в рамках проектов обнаружения РМЖ [52]. Все исследования выполнены на репрезентативном материале. МП измеряли в 5 исследованиях путем визуальной оценки доли МП. В одном исследовании МП была классифицирована в виде узлового компонента и однородной диффузной плотности. В 4 исследованиях использовалась планиметрия, где контуры молочной железы и области плотных структур были очерчены оператором и вычислялись с помощью компьютера. В одном исследовании использовалась как визуальная оценка степени плотности, так и измерения на оцифрованных изображениях участков молочной железы и плотных тканей. В процедуре, где оператор определял контуры молочной железы и края плотной ткани, компьютер записывал количество пикселей в оцифрованном изображении, которые лежали в пределах заданных областей. Этот метод измерения давал воспроизводимые результаты, которые были повторены при других исследованиях [56, 57].

Несмотря на различия сравниваемых категорий плотности, все исследования обнаруживали довольно стабильную картину между крайними значениями категорий классификации. Было установлено, что все виды плотности – узловая и диффузная – связаны со значительным увеличением риска развития РМЖ [26, 51]. Оценка МП с помощью планиметрии в другом крупном исследовании также подтвердила результаты оценки риска с использованием компьютерных измерений [23].

Несмотря на общее признание связи риска развития РМЖ с МП, существовали некоторые различия во мнениях исследователей, обусловленные особенностями возраста женщин с высокой МП. Несколько крупных когортных исследований Вурне С. с соавт. [23], Boyd N. F. с соавт. [51], Kato J. с соавт. [22] обнаружили большие различия у пожилых женщин в возрасте 50-59 лет с МП более чем 75% молочной железы.

Важно отметить, что полученные результаты основывались на недостаточно стабильных данных медицинской визуализации, поскольку использовали маммограммы 1970-х и

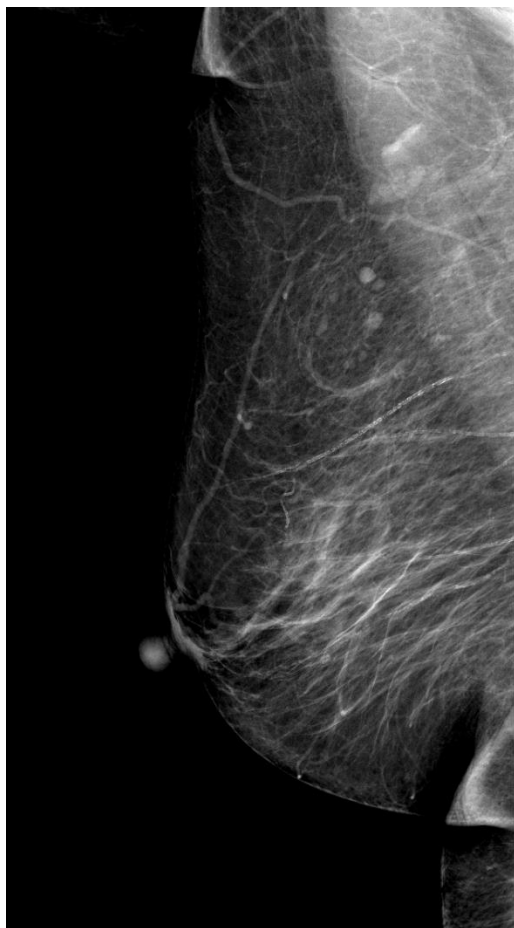


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Маммограмма молочной железы в ко-
сой медио-латеральной проекции.**

Тип маммографической плотности по ACR – А. Мо-
лочная железа представлена жировой плотностью.

Fig. 1. Mammogram of the breast, MLO.

Type of breast by ACR – A. The mammary gland is re-
presented by fat density.



Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Маммограмма молочной железы в ко-
сой медио-латеральной проекции.**

Тип маммографической плотности по ACR – В. От-
дельные участки фиброзно-железистой ткани.

Fig. 2. Mammogram of the breast, MLO.

Type of breast by ACR – B. In the separate sections
there is fibro-glandular tissue.

80-х гг., выполненные без учета стандартов – при разной степени компрессии молочной железы, на разном оборудовании, при разной экспозиции снимка и условиях его обработки. Вместе с тем, МП является относительно грубой характеристикой маммограммы и не существенно зависит от условий экспонирования и обработки [59]. Это подтверждается тем, что до сих пор не было опубликовано ни одного исследования, изучающего риск развития РМЖ в зависимости от особенностей производства современных маммограмм.

Начиная с классификации Wolfe (1976), степени проявлений МП было опубликовано 40 исследований, в которых оценивался риск развития РМЖ в соответствии с классификацией Wolfe [41 - 44], показана неоднородность в оценках степени риска. Например, оценки рис-

ка РМЖ в DY по сравнению с моделью N I варьируют от 0,5 до 40 в когортных исследованиях и от 0,06 до 12 в исследованиях случай-контроль. Эта неоднородность, по-видимому, обусловлена существенными методологическими и качественными различиями проводимых исследований [46].

Качественный и количественные методы оценки МП по Wolfe были применены к одной и той же популяции в 5 исследованиях случай-контроль и подтвердили риск развития РМЖ при более высокой МП. МП не только связана с увеличением риска РМЖ, но и сопровождает значительное число женщин с этим заболеванием. Так, МП>75% площади молочной железы присутствовала в 8,6% случаев в исследованиях по национальной программе регулирования рождаемости [51] и 10% – в других исследова-

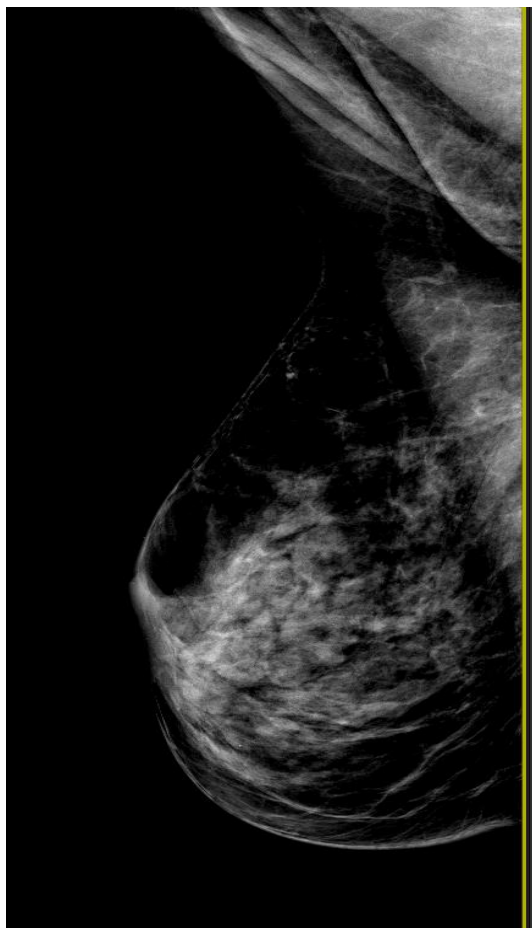


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Маммограмма молочной железы в ко-
сой медио-латеральной проекции.**

Тип маммографической плотности по АСР – С. Молочные железы неоднородной плотности, либо отдельные плотные участки молочных желез, нередко скрывающие небольшие образования.

Fig. 3. Mammogram of the breast, MLO.

Type of breast by АСР – С. Mammary glands of heterogeneous density, or individual sections of the mammary glands are quite dense and may hide small formations.

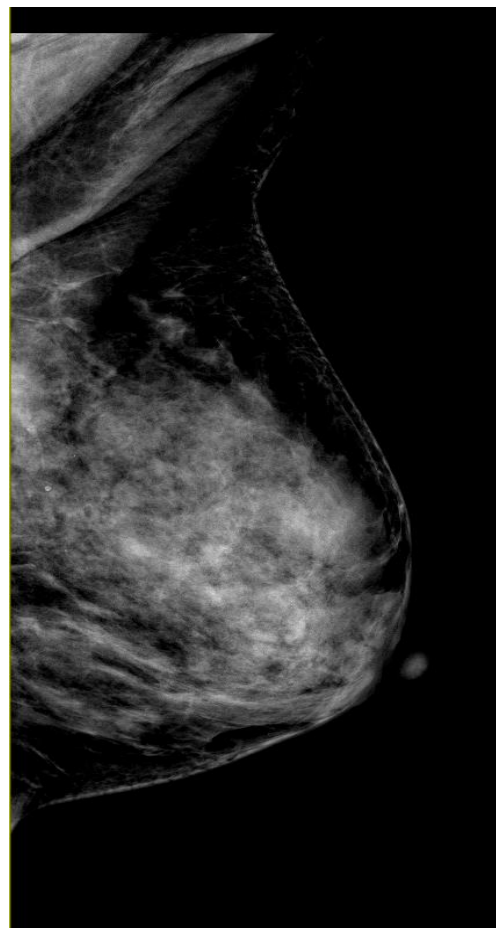


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. Маммограмма молочной железы в ко-
сой медио-латеральной проекции.**

Тип маммографической плотности по АСР – D. Очень плотные молочные железы.

Fig. 4. Mammogram of the breast, MLO.

Type of breast by АСР – D. Very dense mammary glands.

нияхBCPCG (Breast Cancer Prevention Collaborative Group).

Вурне С. с соавт. [23] рассчитали относительный риск, связанный с МП, и обнаружили, что 8% случаев можно отнести к плотности >75% площади железы и 28% к плотности в более чем 50% железы. Применяя те же расчеты к данным, Boyd N. F. с соавт. [51] дали оценку 15% и 33% риска РМЖ, относящихся к тем же категориям МП.

Работы последующих лет подтвердили эти закономерности. Так, V.A. McCormack и I. Dos Santos Silva (2006) опубликовали результаты метанализа связи величины МП с риском возникновения РМЖ на основании данных 42 ис-

следований, включающих суммарно более 14 000 случаев РМЖ и 226 000 женщин без РМЖ. Получен высокий процент МП, связанный с увеличением риска развития рака [152].

По данным международных исследований BCPCG (Breast Cancer Prevention Collaborative Group) наибольшее значение для получения достоверных результатов имел коэффициент Гейла, определяющий стратификацию риска РМЖ в зависимости от различных факторов (возраст наступления менархе, количества биопсий, гинекологических заболеваний, атипии клеток и пр.), а также количественные критерии МП. При сочетании этих показателей прогностическая ценность предсказания риска развития

РМЖ увеличивалась с 0,607 до 0,632. Невысокая достоверность показателей заставила продолжить поиск более надежных параметров оценки МП для определения риска РМЖ.

Так, Key T. с соавт. отметили снижение показателя МП с увеличением возраста, в тоже время частота возникновения РМЖ при этом росла, что показала модель Пайка. Модель основана на концепции существования «экспонируемой» ткани молочных желез, количество (доля) которой достигает максимума своего развития к возрасту менархе, а затем постепенно снижается до минимума ко времени наступления менопаузы. Доля «экспонируемой/стареющей» ткани молочных желез также уменьшается при беременности, завершившейся родами, что сопровождается снижением МП. В тоже время отмечено, что наступление менопаузы сопровождается уменьшением МП в среднем лишь на 8% [67].

МП представляется независимым фактором риска развития РМЖ по сравнению с другими, имеющими более слабое влияние, что утверждают исследования, где учтено и скорректировано воздействие этих факторов риска. Вместе с тем, в конечном итоге, прямо или косвенно все они оказывают свое влияние на риск, опосредованно воздействуя на ткань молочной железы, в том числе, формируя ее МП.

В этой связи, в настоящее время продолжают исследования, направленные на выявление факторов риска РМЖ, включая диету, вредные привычки, репродуктивный статус, эндогенные гормоны, наследственность, которые пытаются объяснить влияние МП на риск РМЖ в популяции.

Так, влияние на МП оказывают возраст и менопауза. Распространенность МП снижается с увеличением возраста [5, 11, 13, 26, 62, 63], а плотная ткань молочной железы чаще встречается до менопаузы [5]. Регрессионный анализ, примененный к данным исследования субъектов разного возраста, показал, что менопаузальный статус, а не возраст, является более сильным детерминантом МП [62, 153].

Эти взаимосвязи между МП, возрастом и менопаузой, на первый взгляд, кажутся парадоксальными, поскольку заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом и выше у женщин в постменопаузе, чем в пременопаузе. Этот очевидный парадокс, однако, может быть объяснен отношением МП к скорости развития рака молочной железы в популяции.

Как отметили Key T. F. и Pike M. [67], логарифмический график заболеваемости РМЖ и возраста для США показал два отчетливых пика, более быстрый рост заболеваемости до 50 лет и менее быстрый рост заболеваемости после 50 лет. Эти различия в кривой заболеваемости РМЖ до и после 50 лет объясняются влиянием

функции яичников на развитие и прогрессирование РМЖ до и после менопаузы. Более быстрый рост заболеваемости до 50 лет свидетельствует о влиянии гормонов яичников на развитие РМЖ, которое прекращается в период менопаузы, после чего кривая возрастной устойчивости поднимается менее круто.

Распространенность МП в популяции также изменяется в период менопаузы. Более крутой пременопаузальный компонент кривой возрастной заболеваемости связан с более высокой распространенностью МП, а менее крутой постменопаузальный компонент связан с более низкой распространенностью МП. В настоящее время в когорте женщин, обследованных с помощью маммографии до и после прекращения менструальной активности, наблюдались прямые свидетельства снижения МП в период менопаузы [68].

Таким образом, распространенность МП в популяции не связана напрямую с заболеваемостью РМЖ. Но очевидно влияние половых гормонов яичников как на скорость развития РМЖ в популяции, так и на МП. Поэтому при изучении МП как фактора риска необходимо сравнивать женщин одного возраста. Доказательства влияния функции яичников на МП получены из наблюдений МП при раннем менархе и более выраженной МП [69] после ЗГТ [70 - 76].

Результаты исследований Spicer с соавт. [77] показали, что прием КОК в течение года минимизирует воздействие на эпителий молочной железы эстрогена и прогестерона, тем самым снижает МП. Также антиэстроген тамоксифен может снижать МП [78].

Немногочисленные исследования изучали связь МП с уровнем эндогенных гормонов и показали, что женщины с типом МП N1 и P1 имеют более высокие уровни эстрогена и пролактина и более низкие уровни прогестерона, чем женщины с типами P2 и DY [79].

Репродуктивные функции также влияют на МП [10, 34, 35, 62, 63, 65, 66, 80 - 83]. Нерожавшие женщины имеют более высокую МП и подвергаются более высокому риску развития РМЖ, чем рожавшие женщины [84]. МП уменьшается с увеличением числа детей [83]. Среди впервые поздно рожавших женщин больший риск развития РМЖ и более высокой МП [10, 38, 81, 83].

Избыточный вес согласно многочисленным исследованиям обратно связан с МП [27, 30, 44, 62, 63, 65, 66, 81, 85, 86]. Обратная связь между ожирением и МП позволяет предположить, что повышенный риск развития РМЖ, связанный с ожирением после менопаузы, обусловлен повышенным уровнем эстрогенов [88] и не зависит от МП.

Рост женщины положительно связан с МП

[27, 81] и с повышенным риском РМЖ [89, 90]. Замечено, что большой вес при рождении связан во взрослой жизни с большим риском РМЖ [91] и с большей распространенностью типов МП P2 и DY [92].

Продолжается полемика о связи питания, потребления алкоголя с риском развития РМЖ [87, 93, 94]. Вместе с тем, на сегодняшний день малочисленны исследования по изучению их связи с МП. Диета играет роль в этиологии МП, поскольку влияет на формирование гормонального баланса женщины [68]. Существуют противоречивые мнения о влиянии алкоголя на МП. Ряд авторов говорят о связи с МП [86, 96], а другие не обнаруживали никакой ассоциации [97]. В одном исследовании было отмечено, что физические упражнения связаны с более низкой распространенностью плотностей [98].

Семейная история в одном исследовании подтвердила свое влияние на риск развития РМЖ, связанного с МП [25] и что МП может передаваться по наследству [101].

Научный поиск связи риска РМЖ и МП проводился и в отношении расовых особенностей. Исследование японских и британских женщин показало, что у японцев в два раза выше распространенность типа P2 и в 4 раза выше распространенность N1 низкого риска по сравнению с британскими женщинами [102]. Сравнение типов МП азиатских и кавказских женщин, участвовавших в программе скрининга в Соединенном Королевстве, показали, что 68% азиатов имели МП в категориях N1 и P1 по сравнению с 45% европейцами, и что 32% азиатов имели модель P2 или DY по сравнению с 55% европейцами [103].

Для понимания роли МП в риске РМЖ проведены тщательные гистологические исследования. Так, исследования ряда авторов показали, что повышенная МП достоверно ассоциируется с наличием не только злокачественных (карцинома *in situ*, инвазивный РМЖ), но и гистологически верифицированных доброкачественных пролиферативных и непролиферативных заболеваний молочной железы таких, как гиперплазия без атипии, атипичная гиперплазия, пролиферативная и непролиферативная мастопатия [137 - 141]. Это обусловило необходимость провести более тщательный анализ выявленной патологии и степени ее выраженности. Так, по результатам ряда исследований, было показано, что при повышенной МП возрастает частота обнаружения пролиферативных и снижается частота обнаружения непролиферативных форм мастопатии [138].

Согласно результатам масштабного когортного исследования Boyd N. F. С соавт. (2000), на основании анализа данных около 1000 пациенток, среди женщин с МП > 75% по сравнению с женщинами с нулевой МП относи-

тельный риск развития патологических процессов составил: 3,1 – для непролиферативной мастопатии, [12,2-13,85] – для гиперплазии без атипии и [7, 9, 23 - 29] – для атипичной гиперплазии и/или карциномы *insitu* [137, 142], тем самым они подтвердили, что при высокой МП вероятность обнаружения пролиферативных форм мастопатии по сравнению с непролиферативными возрастала.

В эпидемиологическом исследовании Friedenreich С. с соавт. (2000) на основании анализа обследования 400 женщин различных возрастных групп было показано, что МП, превышающая норму для соответствующего возраста, увеличивает риск пролиферативной мастопатии и предраковых изменений, а также дополнительно повышает риск РМЖ у женщин с пролиферативными формами мастопатии. Так, у женщин с МП ≥ 25% (n=165) по сравнению с женщинами в контрольной группе с МП < 25% (n=217) в 1,9 раза увеличивался риск развития пролиферативной мастопатии (склерозирующий аденоз, атипичная протоковая гиперплазия) [143]. Подобную точку зрения подтвердили и другие авторы, отметившие повышение частоты атипии эпителиальных клеток молочной железы при высокой МП по сравнению с низкой МП [144 - 146].

Вместе с тем, ряд авторов не разделяет подобную точку зрения. Так, Arthur J. E с соавт (1990), такой корреляции обнаружить не удалось [139]. В то же время ряд исследователей показал, что при повышении МП возрастает частота обнаружения как пролиферативной, так и непролиферативной мастопатии, при этом непролиферативная мастопатия обнаруживается с той же частотой или даже несколько чаще, чем пролиферативная [140, 141].

Гистологическая основа МП была изучена в нескольких исследованиях. Так, гистологические данные биоптатов молочной железы изучались в зависимости от МП. Показано увеличение МП при пролиферации эпителия, также избыток стромального фиброза обнаружили при МП DY [106, 108]. Изучая причины несоответствия МП возрасту женщины, в большинстве публикаций было убедительно доказано, что при переходе от низкой МП к высокой МП отчетливо повышается вклад в нее стромального компонента [139, 140, 142, 145, 147, 148]. При этом усиливается выработка коллагена стромальными фибробластами, а также патологический процесс, провоцирующий образование кист и узлов. Продуцируемый сверх нормы коллаген вызывает нарушение тканевой архитектоники и функционирования органа. При повышенной МП фиброз нередко сопровождается образованием микрокальцинатов и эпителиальной гиперплазии [148, 149, 152 - 154], а при МП > 75% может наблюдаться выраженный

распространенный фиброз молочной железы с образованием крупных очагов с их последующим слиянием [145].

С другой стороны, известно, что фиброзные изменения в ткани всегда сопровождаются активацией такого базового биологического процесса, как эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), при котором происходят изменения эпителиальными клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный. Процесс EMT играет важнейшую роль в эмбриональном развитии и заживлении ран, а также при патологических процессах – при фиброзе при опухолевой прогрессии [150, 153].

Трансформируясь в мезенхимальный фенотип, опухолевые клетки становятся низкодифференцированными, утрачивают клеточную полярность (приобретают эллиптическую форму), а также способность прочно контактировать между собой (клеточную адгезию) и с базальной мембраной, вследствие чего приобретают подвижность и миграционную активность (способность проникать в окружающие ткани), а также преодолевать барьер эндотелия, поступая в кровеносные или лимфатические сосуды. Запуск данной программы способствует эффективной инвазии и метастазированию в удаленные органы и ткани и дает опухолевым клеткам явные преимущества для выживания и распространения в организме (Kalluri R., Weinberg R. A.).

Авторы [150, 153] полагают, что при повышенной МП активируются молекулярно-клеточные взаимодействия, связанные с процессом EMT (эпителиально-мезенхимального перехода), ответственного за последующие процессы опухолевой трансформации и малигнизации тканей молочной железы.

В последние годы появляется все больше работ об активной роли определенного вида микрокальцинатов молочной железы в канцерогенезе на фоне повышенной МП. Показано, что в основе их образования также лежит процесс EMT, который активируется под влиянием локального тканевого микроокружения и имитирует физиологическую минерализацию – образование костной ткани (остеогенез). Длительное патогенетическое лечение снижает МП [151, 153], предупреждая процесс малигнизации.

Заключение.

Связь МП с риском развития РМЖ показана в целой серии научных работ [160 - 162]. Риск развития РМЖ, ассоциированного с МП,

доказан в когортных исследованиях и случай-контроль в течение длительного периода времени.

На МП влияет целый ряд факторов, связанных с ростом, массой тела, диетой, возрастом, наследственностью, изменчивостью гормонального фона и прочих, опосредованно влияющих и на риск РМЖ. При корректном исключении воздействия этих факторов МП остается независимым фактором риска РМЖ, оказывающим наибольшее влияние. Оценка относительного риска развития РМЖ в крупных когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль показала, что 8-15% случаев РМЖ встречается при МП >75% и 28-33% случаев при плотности >50%. Гистологический признак наиболее ответственный за МП – это стромальный фиброз. Связь между фиброзированием стромы и риском развития РМЖ биологически объяснима, поскольку доказана роль эпителиально-мезенхимального перехода в канцерогенезе. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния других факторов риска развития РМЖ, роли диетических, гормональных и наследственных факторов, влияющих на МП.

Несмотря на это, представляется целесообразным использовать критерии МП при отборе женщин для онкоматмоскрининга, поскольку РМЖ развивается у большого числа женщин, не имеющих высокую МП. Вместе с тем, полученные новые знания о роли МП в канцерогенезе РМЖ, целесообразно учитывать в определении интервала между скрининговыми исследованиями.

Другим важным моментом, диктующим необходимость учитывать МП, является то, что отличительной особенностью МП от большинства других факторов риска РМЖ является возможность ее изменить с помощью гормонального воздействия и диеты. Это говорит о целесообразности продолжения более тщательных исследований для возможного использования этого фактора МП с целью профилактики развития РМЖ [134].

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Ingleby H. and Gerson-Cohen, J. *Comparative anatomy pathology and roentgenology of the breast*. Philadelphia: University of Philadelphia Press. 1960.
2. Saftlas A. F., and Szklo M. *Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk*. *Epidemiol. Rev.* 1987, 9: 146-174.
3. Oia A. M., and Boyd N. F. *Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk*. *Epidemiol. Rev.* 1993 15: 196-208.
4. Harris J. R., Lippman M. E., Veronesi U. and Willett W. *Breast cancer (First of Three Parts)*. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327: 319-

328.

5. Wolfe J. N. Breast parenchymal patterns and their changes with age. *Radiology*. 1976 /21: 545-552.
6. Wolfe J. N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am. J. Roentgenol*. 1976; 26: 1130-1139.
7. Wolfe J. N. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer (Phila.)*. 1976; 37: 2486-2492.
8. Gram. I. T., Funkhouser E. and Tabar L. The Tahiti' classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur. J. Radiol*. 1997; 24: 131-136.
9. Gram I. T., Funkhouser E., and Tabar L. Anthropometric indices in relation to mammographic patterns among perimenopausal women. *Int. J. Cancer*. 1997; 73: 323-326.
10. Gram I. T., Funkhouser E. and Tabar L. Reproductive and menstrual factors in relation to mammographic parenchymal patterns among perimenopausal women. *Br. J. Cancer*. 1995; 71: 647-650.
11. Krook P. M. Mammographic parenchymal patterns as risk indicators for incident cancer in a screening program: an extended analysis. *Am. J. Roentgenol*. 1978; 131: 1031-1035.
12. Egan R. L. and Mosteller R. C. Breast cancer mammography patterns. *Cancer (Phila.)*. 1977; 40: 2087-2090.
13. Threatt B., Norbeck J. M., and Ullman N. S. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. *Cancer (Phila.)*. 1980; 45: 2550-2556.
14. Krook P. M., Carlile T., Bush W. and Fla M. H. Mammographic parenchymal patterns as a risk indicator for prevalent and incident cancer. *Cancer (Phila.)*. 1978; 41: 1093-1097.
15. Egan. R. L. and McSweeney M. B. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Radiology*. 1979; 133: 65-70.
16. Moskowitz M., Gartside P. and McLaughlin C. Mammographic patterns as markers for high-risk benign breast disease and incidence cancers. *Radiology*. 1980; 34: 293-295.
17. Tabar I., and Dean P. B. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer! *J. Am. Med. Assoc*. 1982; 247: 185-189.
18. Writ I. Steen Hansen H. and Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. *Eur. J. Radiol*. 1984; 4: 65-67.
19. Gravelle I. H., Bulstrode R. D., and Wang D Y. A prospective study of mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Br. J. Radiol*. 1986; 59: 487-491.
20. Thurffjell E., Hsieh C. C., Lipworth L, Ekblom A., Adami H. and Trichopoulos. D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev*. 1996; 5: 37-41.
21. Ciatto S. and Zappa M. A. prospective study of the value of mammographic patterns as indicators of breast cancer risk in a screening experience. *Eur. J. Radial*, 1993, 17: 122-125.
22. Kato I., Beinart C., Bleich A., Su S., Kim M. and Toniolo P. G. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City. NY, United States). *Cancer Causes Contol*, 1995, 6: 431-438.
23. Byrne C, Schairer C., Wolfe J., Parekh N., Salane M., Brinton L. A., Hoover. R. and Haile, R. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age. and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst*. 1995; 87: 1622-1629.
24. Dc Stavola B. L., Gravelle I. H., Wang D. Y., Allen D. S., Bulbrook R. D., Fentiman I. S., Hayward J. L. and Chaudary M. C. Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and risk of breast cancer in a prospective study. *Int. J. Epidemiol*. 1990; 9: 247-254.
25. Saftlas A., Wolfe J., Hoover R., Brinton L., Schairer C., Salane M. and Szklo M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol*. 1989; 29: 518-526.
26. Brisson J., Merletti F. and Sadowsky N. L. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol*. 1982; 15: 428-437.
27. Brisson J., Morrison A. S. and Kopans D. B. Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol*. 1984; 119: 371-381.
28. Brisson J., Verreault R., Morrison A., Tennina S. and Meyer, F. Diet. mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol*. 1989; 30: 14-24.
29. Boyd. N. F., O'Sullivan B., Campbell J. E., Fishell E., Simor. I., Cooke G. and Germanson T. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br. J. Cancer*. 1982; 45: 185-193.
30. Carlile T., Kopecky K. J, Thompson D. J., Whitehead J. R., Gilbert F. I., Present A. J., Threatt B. A., Krook P. and Hadaway E. Breast cancer prediction and the Wolfe classification of mammograms. *J. Am. Med. Assoc*. 1985; 254: 1050-1053.
31. Chaudary M. A., Gravelle I. H. and Bulstrode J. C. Breast parenchymal patterns in women with bilateral primary breast cancer. *Br. J. Radiol*. 1983; 56: 703-700.
32. Horwitz R. I., Lamas A. M. and Peck D. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am. J. Med*. 1984; 77: 621-624.
33. Verbeek A. L., Hendriks, J. H., Peeters P. H. and Sturmans F. Mammographic breast pattern and the risk of breast cancer. *Lanceti*. 1984: 591-593.
34. Ernster V. L., Sacks S. T. and Peterson, C. A. Mammographic parenchymal patterns and risk factors for breast cancer. *Radiology*. 1980; 34: 6 17-620.
35. Hainline S., Myers L. and McLelland R. Mammographic patterns and risk of breast cancer. *Am. J. Roentgenol*. 1978; 130: 1157-1158.
36. Rideout D. F. and Poon P. Y. Patterns of breast parenchyma on mammography. *J. Can. Assoc. Radiol*. 1977; 28: 257-258.
37. Kojima O, Majima T. and Uehara Y. Radiographic parenchymal patterns in Japanese females as a risk factor for breast carcinoma. *World J. Surg*. 1984; 8: 414-418.
38. Wilkinson E., Clopton C. and Gordonson J. Mammographic parenchymal pattern and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 1977; 59: 1397-1400.
39. Peyster R. G., Kalisher L. and Cole P. Mammographic parenchymal patterns and the prevalence of breast cancer. *Radiology*. 1977; 125: 387-391.
40. Brebner D. M., Epstein E. E. and Lange M. Xerographic parenchymal patterns and breast cancer. *S. Afr. Med. J*. 1978; 54: 853-856.
41. Mendell L., Rosenbloom M and Naimark A. Are breast patterns a risk index for breast cancer? *Am. J. Roentgenol*. 1977; 128: 547.
42. Boyd N. F., O'Sullivan B., Campbell J. E., Fishell E., Simor I., Cooke G. and Germanson T. Bias and the association of mammographic parenchymal patterns with breast cancer. *Br. J. Can-*

cer. 1982; 45: 179-184.

43. Brisson J., Morrison, A. S., and Khalid, N. Mammographic parenchymal features and breast cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80: 1534-1540.

44. Janzon L., Andersson I. and Petersson H. Mammographic patterns as indicators of risk of breast cancer. *Radiology.* 1982; 143: 417-419.

45. Goodwin P. J. and Boyd N. F. Mammographic parenchymal pattern and breast cancer risk: a critical appraisal of the evidence. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 127:1097-1108.

46. Boyd N. F., O'Sullivan B., Fishell E., Simor I. and Cooke G. Mammographic patterns and breast cancer risk: methodologic standards and contradictory results. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72: 1253-1259.

47. Boyd N. F., Wolfson C., Moskowitz M., Carlile T., Petitclerc C., Fern H. A., Fishell E., Gregoire A., Kiernan M., Langley J. D., Simor I. and Miller A. B. Observation variation in the classification of mammographic parenchymal pattern. *J. Chron. Dis.* 1986; 39: 465-472.

48. Toniolo P., Bleich A. R., Beinart C. and Koenig K. L. Reproducibility of Wolfe's classification of mammographic parenchymal patterns. *Prey. Med.* 1992; 21: 1-7.

49. Wolfe J. N., Saftlas A. F. and Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *Am. J. Roentgenol.* 1987; 148: 1087-1092.

50. Saftlas A. F., Hoover R. N., Brinton L. A., Szklo M., Olson D. R., Salane M., and Wolfe J. N. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer (Phila.)*. 1991; 67: 2833-2838.

51. Boyd N. F., Byng J. W., Jong R. A., Fishell E. K., Little L. E., Miller A. B., Lockwood G. A., Tritchler D. L. and Yaffe M. J. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 670-675.

52. Baker L. H. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J. Clin.* 1982; 32: 194-225.

53. Miller A. B., Howe G. R. and Wall C. Protocol for a Canadian randomized controlled trial of screening for breast cancer in women. *Clin. Invest. Med.* 1981; 4: 233-246.

54. Miller A. B., Baines C. J., To T. and Wall C. Canadian National Breast Screening Study: I. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 147: 1459-1476.

55. Miller A. B., Baines C. J., To T. and Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 47: 1477-1594.

56. Byng J. W., Boyd N. F., Fishell E., Jong R. A. and Yaffe M. J. Automated analysis of mammographic densities. *Phys. Med. Biol.* 1996; 41: 909-923.

57. Byng J. W., Boyd N. F. and Little L. Symmetry of projection in the quantitative analysis of mammographic images. *Eur. J. Cancer Prey.* 1996; 5: 319-327.

58. Ursin G., Astrahan M. A., Salane M., Parisky Y. R., Pearce J. G., Daniels J. R., Pike M. and Spicer D. The detection of changes in mammographic densities. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prey.* 1998; 7: 43-47.

59. Byng J. W. Mammographic densities and risk of breast can-

cer (Thesis). Toronto. Canada: University of Toronto, 1997.

60. Whitehead J., Carlile T., Kopecky K. J., Thompson D. J., Gilbert F. I., Jr. Present A. J., Threath B. A., Krook P. and Hada-way E. Wolfe mammographic parenchymal patterns: a study of the masking hypothesis of Egan and Mosteller. *Cancer (Phila.)*. 1985; 56: 1280-1286.

61. Ma L., Fishell E., Wright B., Hanna W., Allan S. and Boyd N. F. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 781-785.

62. Grove J. S., Goodman M. J. and Gilbert F. Factors associated with mammographic pattern. *Br. J. Radiol.* 1985; 58: 21-25.

63. Grove J. S., Goodman M. J., Gilbert F. I. and Clyde D. Factors associated with breast structures in breast cancer patients. *Cancer (Phila.)*. 1979; 43: 1895-1899.

64. Hart B. L., Steinbock R. T., Mettler F. A., Jr. Pathak D. R. and Barlow S. A. Age and race related changes in mammographic parenchymal patterns. *Cancer (Phila.)*. 1989; 63: 2537-2539.

65. Brisson J., Sadowsky N. L., Twaddle J. A., Morrison A. S., Cole P. and Merletti F. The relation of mammographic features of the breast to breast cancer risk factors. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 115: 438-443.

66. Bartow S. A., Pathak D. R., Mettler F. A., Key C. R. and Pike M. C. Breast mammographic pattern: a concatenation of confounding and breast cancer risk factors. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 813-819.

67. Key T. J. and Pike M. C. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur. J. Clin. Oncol.* 1988; 24: 29-43.

68. Boyd N. F., Greenberg C., Lockwood G., Little L., Martin L., Byng J., Yaffe M. and Tritchler D. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 488-496.

69. Gravelle I. H., Bulstrode J. C., Wang D. Y., Bulbrook R. D. and Hayward J. L. The relation between radiographic features and determinants of risk of breast cancer. *Br. J. Radiol.* 1980; 53: 107-113.

70. Cyrlak D. and Wong C. H. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 16: 1177-1183.

71. Doyle G. J. and McLean L. Unilateral increase in mammographic density with hormone replacement therapy. *Clin. Radiol.* 1994; 49: 50-51.

72. Kaufman Z., Garstin W. I. and Hayes R. The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. *Clin. Radiol.* 1991; 43: 389-392.

73. Laya M. B., Gallagher J. C. and Schreiman J. S. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology.* 1995; 196: 433-437.

74. Berkowitz J. E., Gatewood M. B., Goldblum L. E. and Gayler B. W. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology.* 1990; 174: 199-201.

75. Stomper P. C., Van Voorhis B. J., Ravnika V. A. and Meyer J. E. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology.* 1990; 174: 487-490.

76. Bergkvist L., Tabar L., Adami H. O., Persson I. and Berg-

- strom R. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 130: 503-510.
77. Spicer D. V., Ursin G., Parisky Y. R., Pearce J. G., Shoupe D., Pike A. and Pike M. C. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86:431-436.
78. Ursin G., Pike M. C., Spicer D. V., Porrath S. A. and Reitherman R. W. Can mammographic densities predict effects of tamoxifen on the breast? *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 128-129.
79. Meyer F., Brisson J., Morrison A. S. and Brown J. B. Endogenous sex hormones, prolactin, and mammographic features of breast tissue in premenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 617-620.
80. Kaufman Z. W., Garstin I. H., Hayes R., Mitchell M. J. and Baum M. The mammographic parenchymal patterns of nulliparous women and women with a family history of breast cancer. *Clin. Radiol.* 1991; 43: 385-388.
81. Whitehead J., Carlile T., Kopecky K. J., Thompson D. J., Gilbert F. I., Jr. Present A. J., Threatt B. A., Krook P. and Hadaway E. The relationship between Wolfe's classification of mammograms, accepted breast cancer risk factors, and the incidence of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 122: 994 - 1(5)6.
82. Bergkvist L., Tabar L., Bergstrom R. and Adami H. O. Epidemiologic determinants of the mammographic parenchymal pattern. A population-based study within a mammographic screening program. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 26: 1075-1081.
83. de Waard F., Rombach J. J., Collette H. J. and Slotboom A. B. Breast cancer risk associated with reproductive factors and breast parenchymal patterns. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72: 1277-1282.
84. Kelsey J. L., Gammon M. D. and John E. S. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 36-47.
85. Gravelle I. H., Bulstrode J. C. and Bulbrook R. D. The relation between radiological patterns of the breast and body weight and height. *Br. J. Radiol.* 1982; 55: 23-25.
86. Boyd N. F., Connelly P., Byng J., Yaffe M., Draper H., Little L., Jones D., Martin L. J., Lockwood G. and Tritchler D. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1995; 4: 727-733.
87. Hunter D. J. and Willett W. C. Diet, body size and breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 110-132.
88. Bernstein L. and Ross R. K. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.* 1993; 5: 48-65.
89. Hsieh C. C., Trichopoulos D., Katsouyanni K. and Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int. J. Cancer.* 1990; 46: 796-800.
90. Vatten L. J. and Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol.* 1992; 3: 195-2(X).
91. Ekblom A., Hsieh C. C., Lipworth L., Adami H. O. and Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 71-76.
92. Ekblom A., Thurffjell E., Hsieh C. C., Trichopoulos D. and Adami H. O. Perinatal characteristics and adult mammographic patterns. *Int. J. Cancer.* 1995; 61:177-180.
93. Longnecken M. P. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Contol.* 1994; 5: 73- 82.
94. Boyd N. F., Martin L. J., Noffel M., Lockwood G. A. and Tritchler D. L. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br. J. Cancer.* 1993; 68: 627-636.
95. Nordevang E., Azavedo E., Svane G., Nilsson B. and Holm L. E. Dietary habits and mammographic patterns in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 26: 207-215.
96. Boyd N. F., McGuire V., Fishell E., Kriukov V., Lockwood G. and Tritchler D. Plasma lipids in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Br. J. Cancer.* 1989; 59: 766-771.
97. Herrington L. J., Saftlas A. F., Stanford J. L., Brinton L. A. and Wolfe J. N. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer (Phila.)* 1993; 7: 3029-3035.
98. Gram I. T., Funkhouser E. and Tabar L. Physical activity in relation to mammographic patterns. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 43: 571.
99. Bnsson J. Family history of breast cancer, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Epidemiology.* 1991; 2: 440-444.
100. Wolfe J. N., Albert S., Belle S. and Salane M. Familial influences on breast parenchymal patterns. *Cancer (Phila.)* 1980; 46: 2433-2437.
101. Pankow J. S., Vachon C. M., Kuni C. C., King R. A., Arnett D. K., Grabnick D. M., Rich S. S., Anderson V. E. and Sellers T. A. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 549-556.
102. Gravelle I. H., Bulbrook R. D., Wang D. Y., Allen D., Hayward J. L., Bulstrode J. C., and Takatani O. A comparison of mammographic parenchymal patterns in premenopausal Japanese and British women. *Breast Cancer Res. Treat.* 1991; 18 (Suppl. I): 593-595.
103. Turnbull A. E., Kapera L. and Cohen M. E. Mammographic parenchymal patterns in Asian and Caucasian women attending for screening. *Clin. Radiol.* 1993; 48: 38-40.
104. Fisher E., Palekar A., Kim W. and Redmond C. The histopathology of mammographic patterns. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 69: 421-426.
105. Barlow S. A., Pathak D. R. and Mettler F. A. Radiographic microcalcification and parenchymal pattern as indicators of histologic "high-risk" benign breast disease. *Cancer (Phila.)* 1990; 66: 1721-1725.
106. Bright R., Morrison A., Brisson J., Burstein N., Sadowsky N., Kopans D. and Meyer J. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer (Phila.)* 1988; 61: 266-271.
107. Urbanski S., Jensen H. M., Cooke G., McFarlane D., Shannon P., Kriukov V. and Boyd N. F. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. *Br. J. Cancer.* 1988; 58: 474-479.
108. Wellings S. R. and Wolfe J. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology.* 1978; 129: 299-306.
109. Bland K. I., Kuhns J. G., Buchanan J. B., Dwyers P. A., Heuser L. F., O'Connor C. A., Gray S. A. and Polk H. C. Jr. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma.

- noma. *Ann. Surg.* 1982; 195: 582-594.
110. Arthur J. E., Ellis I. O., Flowers C., Roebuck E., Elston C. W. and Blarney R. W. The relationship of high risk mammographic patterns to histological risk factors for development of cancer in the human breast. *Br. J. Radiol.* 1990; 63: 845-849.
111. Boyd N. F., Jensen H., Cooke G. and Lee Han, H. W. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1 170-1 179.
112. Lee M. M., Petrakis N. L., Wrensch M. R., King E. B., Mücke R. and Sickles E. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1994; 3: 33-36.
113. Shigenaga M. K. and Ames B. N. Oxidants and mitogenesis as causes of mutation and cancer: the influence of diet. *Basic Life Sci.* 1993; 61: 419-436.
114. Boyd N., Lockwood G., Martin L. J., Knight J. A., Byng J., Yaffe M. and Tritchler D. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis.* 1998; 10: 1-14.
115. Cullen K. J. and Lippman M. E. Stromal-epithelial interactions in breast cancer. in: R. B. Dickson and M. E. Lippman (eds.), *Genes, Oncogenes and Hormones: Advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer*, 1991. PP. 413-431. Boston: Kluwer Associates.
116. Sakakura T. New aspects of stroma-parenchyma relations in mammary gland differentiation. *Int. Rev. Cytol.* 1991; 125: 165-202.
117. Dickson R. B. and Lippman M. E. Growth factors in breast cancer. *Endo. Rev.* 1995; 16: 559-589.
118. Meyer F., Brown J. B., Morrison A. S. and MacMahon B. Endogenous sex hormones, prolactin and breast cancer in premenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 613-616;
119. Ames B. N., Gold L. S. and Willett W. C. The causes and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 5258-5265.
120. Vaca C. E., Wilhelm J. and Harms-Ringdahl M. Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review. *Mutat. Res.* 1988; 195: 137-149.
121. Esterbauer H., Aldehydic products of lipid peroxidation. In: D. C. H. McBrien and T. F. Slater (eds.), *Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer*, 1982. PP. 101-128. London: Academic Press.
122. Mukai F. H. and Goldstein B. D. Mutagenicity of malondialdehyde, a decomposition product of peroxidized polyunsaturated fatty acids. *Science (Washington DC).* 1975; 191: 868-869.
123. Basu A. K. and Marnett L. J. Unequivocal demonstration that malondialdehyde is a mutagen. *Carcinogenesis (Lond.).* 1983; 4: 331-333.
124. NIOSH Carcinogenicity of acetaldehyde and malondialdehyde. and mutagenicity of related low-molecular weight aldehydes. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer. DDHS (NIOSH) publication no. 91-112. Current intelligence bulletin, 1991. Washington, DC: U. S. Government Printing Office, 1991.
125. Dhanakoti S. N. and Draper H. H. Response of urinary malondialdehyde to factors that stimulate lipid peroxidation in vivo. *Lipids.* 1987; 22: 643-646.
126. Halliwell B. and Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 57 (Suppl.): 715S-725S.
127. Fang J. L., Vaca C. E., Valsta L. M. and Mutanen, M. Determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis (Lond.).* 1996; 17: 1035-1040.
128. Boyd N. F. and McGuire V. Evidence of lipid peroxidation in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Cancer Lett.* 1990; 50: 31-37.
129. Musarrat J., Arezina-Wilson J. and Wani A. A. Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. *Eur. J. Cancer.* 1996; 32A: 1209-1214.
130. Malms D. C., Holmes E. H., Polissar N. L. and Gunselman S. J. The etiology of breast cancer. Characteristic alterations in hydroxy radical-induced DNA base lesions during oncogenesis with potential for evaluating incidence risk. *Cancer (Phila.).* 1993; 71: 3036-3043.
131. Block G., Patterson B. and Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer.* 1992; 18: 1-29.
132. Liehr J. G. Dual role of oestrogens as hormones and pro-carcinogens: tumour initiation by metabolic activation of oestrogens. *Eur. J. Cancer Prev.* 1997; 6: 3-10.
133. Ames B. N. and Gold L. S. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science (Washington DC).* 1990; 249: 970-971.
134. Boyd N. F., Fishell E., Jong R., MacDonald J. C., Sparrow R. K., Simor I. S., Kniukov V., Lockwood G. and Tritchler D. Mammographic densities as a criterion for entry to a clinical trial of breast cancer prevention. *Br. J. Cancer.* 1995; 72: 476-479.
135. Miettinen O. S. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure. trait or intervention. *Am. J. Epidemiol.* 1974; 99: 325-332.
136. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (3):227-36. 137 Boyd F, Jensen H M, Cooke G et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev.* 2000; 9 (1): 15-24.
138. Guo Y.P, Martin L.J, Hanna W. et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10 (3): 243-248.
139. Arthur J.E, Ellis I.O, Flowers C. et al. The relationship of high risk mammographic patterns to histological risk factors for development of cancer in the human breast. *Br J Radiol.* 1990; 63: 845-849.
140. Fisher E, Palekar A, Kim W, Redmond C. The histopathology of mammographic patterns. *Am J ClinPathol.* 1978; 69: 421-426.
141. Bland K. I, Kuhns J. G, Buchanan J. B. et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *AnnSurg,* 1982, 195, 582-594.
142. Boyd N.F, Jensen H.M, Cooke G, Han H.L. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84 (15): 1170-9.
143. Friedenreich C., Bryant H, Alexander Fetal. Risk factors for benign proliferative breast disease. *IntJEpidemiol.* 2000; 29 (4): 637-44.

144. Urbanski S, Jensen H. M, Cooke G. et al. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. *Br J Cancer*. 1988; 58: 474–479.
145. Wellings S. R, Wolfe J. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology*. 1978; 129: 299–306.
146. Lee M. M, Petrakis N. L, Wrensch M. R et al. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3, 33-36.
147. Bright R, Morrison A, Brisson J et al. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer*. 1988; 61: 266-271.
148. Bartow S.A, Mettler F.A, Black W.C. Correlations between radiographic patterns and morphology of the female breast. *Rad Patterns Morph*. 1997; 13: 263 –275.
149. Bartow S. A., Pathak D. R, Black W. C., Key C. R., Teaf S. R. Prevalence of benign, atypical and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer*. 1987; 60: 2751–2760.
150. Kalluri R, Weinberg R. A. The basic of epithelial – mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009; 119 (6): 1420-8.
151. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C. et al. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014; 14: 286.
152. Valerie A. McCormack et al. *Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis* Available at: www.cebpa.aacrjournals.org Accessed February 19, 2018.
153. Муйжнек Е. А., Киселев В. И., Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А.Д., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Лабазанова П. Г., Мазо М. А., Прокопенко С. П. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. *Исследование и практика в медицине*. 2019; 6 (2): 75-85.
154. Ред. Каприна А. Д., Рожковой Н.И. *Маммология. Национальное руководство*. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. 483 с.
155. Norman F., Boyd N.F., Gina A., Lockwood, J. W. Byng, D. L. Tritchler and M. J. Yaffe. *Mammographic Densities and Breast Cancer Risk*. Toronto, Canada, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7: 1133-1144.
156. Васильев Д.А, Зайцев А.Н., Бернштейн Л.М. Маммографическая плотность и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. *Маммология*, 2011. С. 15-22.
157. Рожкова Н.И. *Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы*. М., Медицина, 1993. 224 с.
158. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. *Мастопатии*. М., ГЭОТАР-Медиа, 2019. 316 с.
159. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13 (2): 33-41 с. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-33-41.
160. Пучкова О.С., Синицын В.Е., Богомазова С.Ю., Мершина Е.А., Широкий В.П., Баженова Д.А., Ненайденко Е.В. Рентгенологическая плотность структуры молочной железы как фактора риска развития протоковой карциномы in situ. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2019; 7 (2): 53-59.
161. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149 (3): 569-75.
162. Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A. et al. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology*. 2017; 282 (2): 348-55. DOI: 10.1148/radiol.2016152062. PMID: 27598536.

References:

1. Ingleby H. and Gerson-Cohen, J. *Comparative anatomy pathology and roentgenology of the breast*. Philadelphia: University of Philadelphia Press. 1960.
2. Saftlas A. F., and Szklo M. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev*. 1987, 9: 146-174.
3. Oia A. M. and Boyd N. F. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol. Rev*. 1993 15: 196-208.
4. Harris J. R., Lippman M. E., Veronesi U. and Willett W. Breast cancer (First of Three Parts). *N. Engl. J. Med*. 1992, 327: 319-328.
5. Wolfe J. N. Breast parenchymal patterns and their changes with age. *Radiology*. 1976 /21: 545-552.
6. Wolfe J. N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am. J. Roentgenol*. 1976; 26: 1130-1139.
7. Wolfe J. N. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer (Phila.)*. 1976; 37: 2486-2492.
8. Gram. I. T., Funkhouser E. and Tabar L. The Tahiti' classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur. J. Radiol*. 1997; 24: 131-136.
9. Gram I. T., Funkhouser E., and Tabar L. Anthropometric indices in relation to mammographic patterns among perimenopausal women. *Int. J. Cancer*. 1997; 73: 323-326.
10. Gram I. T., Funkhouser E. and Tabar L. Reproductive and menstrual factors in relation to mammographic parenchymal patterns among perimenopausal women. *Br. J. Cancer*. 1995; 71: 647-650.
11. Krook P. M. Mammographic parenchymal patterns as risk indicators for incident cancer in a screening program: an extended analysis. *Am. J. Roentgenol*. 1978; 131: 1031-1035.
12. Egan R. L. and Mosteller R. C. Breast cancer mammography patterns. *Cancer (Phila.)*. 1977; 40: 2087-2090.
13. Threatt B., Norbeck J. M., and Ulrnan N. S. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. *Cancer (Phila.)*. 1980; 45: 2550-2556.
14. Krook P. M., Carlile T., Bush W. and Fla M. H. Mammographic parenchymal patterns as a risk indicator for prevalent and incident cancer. *Cancer (Phila.)*. 1978; 41: 1093-1097.
15. Egan. R. L. and McSweeney M. B. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Radiology*. 1979; 133: 65-70.
16. Moskowitz M., Gartside P. and McLaughlin C. Mammograph-

- ic patterns as markers for high-risk benign breast disease and incidence cancers. *Radiology*. 1980; 34: 293-295.
17. Tabar I., and Dean P. B. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer! *J. Am. Med. Assoc.* 1982; 247: 185-189.
 18. Writ I. Steen Hansen H. and Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. *Eur. J. Radiol.* 1984; 4: 65-67.
 19. Gravelle I. H., Bulstrode R. D., and Wang D Y. A prospective study of mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Br. J. Radiol.* 1986; 59: 487-491.
 20. Thurjfell E., Hsieh C. C., Lipworth L, Ekblom A., Adami H. and Trichopoulos. D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.* 1996; 5: 37-41.
 21. Ciatto S. and Zappa M. A. prospective study of the value of mammographic patterns as indicators of breast cancer risk in a screening experience. *Eur. J. Radial*, 1993, 17: 122-125.
 22. Kato I., Beinart C., Bleich A., Su S., Kim M. and Toniolo P. G. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Contol*, 1995, 6: 431-438.
 23. Byrne C, Schairer C., Wolfe J., Parekh N., Salane M., Brinton L. A., Hoover. R. and Haile, R. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age. and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 1622-1629.
 24. Dc Stavola B. L., Gravelle I. H., Wang D. Y., Allen D. S., Bulbrook R. D., Fentiman I. S., Hayward J. L. and Chaudary M. C. Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and risk of breast cancer in a prospective study. *Int. J. Epidemiol.* 1990; 9: 247-254.
 25. Saftlas A., Wolfe J., Hoover R., Brinton L., Schairer C., Salane M. and Szklo M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 29: 518-526.
 26. Brisson J., Merletti F. and Sadowsky N. L. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 15: 428-437.
 27. Brisson J., Morrison A. S. and Kopans D. B. Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 119: 371-381.
 28. Brisson J., Verreault R., Morrison A., Tennina S. and Meyer, F. Diet. mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 30: 14-24.
 29. Boyd. N. F., O'Sullivan B., Campbell J. E., Fishell E., Simor I., Cooke G. and Germanson T. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br. J. Cancer.* 1982; 45: 185-193.
 30. Carlile T., Kopecky K. J, Thompson D. J., Whitehead J. R., Gilbert F. I., Present A. J., Threatt B. A., Krook P. and Hadaway E. Breast cancer prediction and the Wolfe classification of mammograms. *J. Am. Med. Assoc.* 1985; 254: 1050-1053.
 31. Chaudary M. A., Gravelle I. H. and Bulstrode J. C. Breast parenchymal patterns in women with bilateral primary breast cancer. *Br. J. Radiol.* 1983; 56: 703-700.
 32. Horwitz R. I., Lamas A. M. and Peck D. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1984; 77: 621-624.
 33. Verbeek A. L., Hendriks, J. H., Peeters P. H. and Sturmans F. Mammographic breast pattern and the risk of breast cancer. *Lancet*. 1984: 591-593.
 34. Ernster V. L., Sacks S. T. and Peterson, C. A. Mammographic parenchymal patterns and risk factors for breast cancer. *Radiology*. 1980; 34: 6 17-620.
 35. Hainline S., Myers L. and McLelland R. Mammographic patterns and risk of breast cancer. *Am. J. Roentgenol.* 1978; 130: 1157-1158.
 36. Rideout D. F. and Poon P. Y. Patterns of breast parenchyma on mammography. *J. Can. Assoc. Radiol.* 1977; 28: 257-258.
 37. Kojima O, Majima T. and Uehara Y. Radiographic parenchymal patterns in Japanese females as a risk factor for breast carcinoma. *World J. Surg.* 1984; 8: 414-418.
 38. Wilkinson E., Clopton C. and Gordonson J. Mammographic parenchymal pattern and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977; 59: 1397-1400.
 39. Peyster R. G., Kalisher L. and Cole P. Mammographic parenchymal patterns and the prevalence of breast cancer. *Radiology*. 1977; 125: 387-391.
 40. Brebner D. M., Epstein E. E. and Lange M. Xerographic parenchymal patterns and breast cancer. *S. Afr. Med. J.* 1978; 54: 853-856.
 41. Mendell L., Rosenbloom M and Naimark A. Are breast patterns a risk index for breast cancer? *Am. J. Roentgenol.* 1977; 128: 547.
 42. Boyd N. F., O'Sullivan B., Campbell J. E., Fishell E., Simor I., Cooke G. and Germanson T. Bias and the association of mammographic parenchymal patterns with breast cancer. *Br. J. Cancer.* 1982; 45: 179-184.
 43. Brisson J., Morrison, A. S., and Khalid, N. Mammographic parenchymal features and breast cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988' 80: 1534-1540.
 44. Janzon L., Andersson I. and Petersson H. Mammographic patterns as indicators of risk of breast cancer. *Radiology*. 1982; 143: 417-419.
 45. Goodwin P. J. and Boyd N. F. Mammographic parenchymal pattern and breast cancer risk: a critical appraisal of the evidence. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 127:1097-1108.
 46. Boyd N. F., O'Sullivan B., Fishell E., Simor I. and Cooke G. Mammographic patterns and breast cancer risk: methodologic standards and contradictory results. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72: 1253-1259.
 47. Boyd N. F., Wolfson C., Moskowitiz M., Carlile T., Petittler C., Fern H. A., Fishell E., Gregoire A., Kiernan M., Langley J. D., Simor I. and Miller A. B. Observation variation in the classification of mammographic parenchymal pattern. *J. Chron. Dis.* 1986; 39: 465-472.
 48. Toniolo P., Bleich A. R., Beinart C. and Koenig K. L. Reproducibility of Wolfe's classification of mammographic parenchymal patterns. *Prey. Med.* 1992; 21: 1-7.
 49. Wolfe J. N., Saftlas A. F. and Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *Am. J. Roentgenol.* 1987; 148: 1087-1092.
 50. Saftlas A. F., Hoover R. N., Brinton L. A., Szklo M., Olson D. R., Salane M., and Wolfe J. N. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer (Phila.)*. 1991; 67: 2833-2838.
 51. Boyd N. F., Byng J. W., Jong R. A., Fishell E. K., Little L. E., Miller A. B., Lockwood G. A., Tritchler D. L. and Yaffe M. J. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast

Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 670-675.

52. Baker L. H. *Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report.* *CA Cancer J. Clin.* 1982; 32: 194-225.

53. Miller A. B., Howe G. R. and Wall C. *Protocol for a Canadian randomized controlled trial of screening for breast cancer in women.* *Clin. Invest. Med.* 1981; 4: 233-246.

54. Miller A. B., Baines C. J., To T. and Wall C. *Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years.* *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 147: 1459-1476.

55. Miller A. B., Baines C. J., To T. and Wall C. *Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years.* *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 47: 1477-1594.

56. Byng J. W., Boyd N. F., Fishell E., Jong R. A. and Yaffe M. J. *Automated analysis of mammographic densities.* *Phys. Med. Biol.* 1996; 41: 909-923.

57. Byng J. W., Boyd N. F. and Little L. *Symmetry of projection in the quantitative analysis of mammographic images.* *Eur. J. Cancer Prev.* 1996; 5: 319-327.

58. Ursin G., Astrahan M. A., Salane M., Parisky Y. R., Pearce J. G., Daniels J. R., Pike M. and Spicer D. *The detection of changes in mammographic densities.* *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1998; 7: 43-47.

59. Byng J. W. *Mammographic densities and risk of breast cancer (Thesis).* Toronto, Canada: University of Toronto, 1997.

60. Whitehead J., Carlile T., Kopecky K. J., Thompson D. J., Gilbert F. I., Jr. Present A. J., Threatt B. A., Krook P. and Hada-way E. *Wolfe mammographic parenchymal patterns: a study of the masking hypothesis of Egan and Mosteller.* *Cancer (Phila.)* 1985; 56: 1280-1286.

61. Ma L., Fishell E., Wright B., Hanna W., Allan S. and Boyd N. F. *Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 781-785.

62. Grove J. S., Goodman M. J. and Gilbert F. *Factors associated with mammographic pattern.* *Br. J. Radiol.* 1985; 58: 21-25.

63. Grove J. S., Goodman M. J., Gilbert F. I. and Clyde D. *Factors associated with breast structures in breast cancer patients.* *Cancer (Phila.)* 1979; 43: 1895-1899.

64. Hart B. L., Steinbock R. T., Mettler F. A., Jr. Pathak D. R. and Barlow S. A. *Age and race related changes in mammo-graphic parenchymal patterns.* *Cancer (Phila.)* 1989; 63: 2537-2539.

65. Brisson J., Sadowsky N. L., Twaddle J. A., Morrison A. S., Cole P. and Merletti F. *The relation of mammographic features of the breast to breast cancer risk factors.* *Am. J. Epidemiol.* 1982; 115: 438-443.

66. Bartow S. A., Pathak D. R., Mettler F. A., Key C. R. and Pike M. C. *Breast mammographic pattern: a concatenation of con-foundering and breast cancer risk factors.* *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 813-819.

67. Key T. J. and Pike M. C. *The role of oestrogens and proges-tagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.* *Eur. J. Clin. Oncol.* 1988; 24: 29-43.

68. Boyd N. F., Greenberg C., Lockwood G., Little L., Martin L., Byng J., Yaffe M. and Trichler D. *Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89:

488-496.

69. Gravelle I. H., Bulstrode J. C., Wang D. Y., Bulbrook R. D. and Hayward J. L. *The relation between radiographic features and determinants of risk of breast cancer.* *Br. J. Radiol.* 1980; 53: 107-113.

70. Cyrlak D. and Wong C. H. *Mammographic changes in post-menopausal women undergoing hormonal replacement therapy.* *Am. J. Roentgenol.* 1993; 16: 1177-1183.

71. Doyle G. J. and McLean L. *Unilateral increase in mammo-graphic density with hormone replacement therapy.* *Clin. Radiol.* 1994; 49: 50-51.

72. Kaufman Z., Garstin W. I. and Hayes R. *The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement ther-apy.* *Clin. Radiol.* 1991; 43: 389-392.

73. Laya M. B., Gallagher J. C. and Schreiman J. S. *Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammo-graphic density and parenchymal pattern.* *Radiology.* 1995; 196: 433-437.

74. Berkowitz J. E., Gatewood M. B., Goldblum L. E. and Gayler B. W. *Hormonal replacement therapy: mammographic manifes-tations.* *Radiology.* 1990; 174: 199-201.

75. Stomper P. C., Van Voorhis B. J., Ravnikaar V. A. and Meyer. J. E. *Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study.* *Radiology.* 1990; 174: 487-490.

76. Bergkvist L., Tabar L., Adami H. O., Persson I. and Berg-strom R. *Mammographic parenchymal patterns in women receiv-ing noncontraceptive estrogen treatment.* *Am. J. Epidemiol.* 1989; 130: 503-510.

77. Spicer D. V., Ursin G., Parisky Y. R., Pearce J. G., Shoupe D., Pike A. and Pike M. C. *Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86:431-436.

78. Ursin G., Pike M. C., Spicer D. V., Porraath S. A. and Reither-man R. W. *Can mammographic densities predict effects of ta-moxifen on the breast?* *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 128-129.

79. Meyer F., Brisson J., Morrison A. S. and Brown J. B. *Endog-enous sex hormones, prolactin, and mammographic features of breast tissue in premenopausal women.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 617-620.

80. Kaufman Z. W., Garstin I. H., Hayes R., Mitchell M. J. and Baum M. *The mammographic parenchymal patterns of nullipa-rous women and women with a family history of breast cancer.* *Clin. Radiol.* 1991; 43: 385-388.

81. Whitehead J., Carlile T., Kopecky K. J., Thompson D. J., Gilbert F. I., Jr. Present A. J., Threatt B. A., Krook P. and Hada-way E. *The relationship between Wolfe's classification of mam-mograms, accepted breast cancer risk factors, and the incidence of breast cancer.* *Am. J. Epidemiol.* 1985; 122: 994 - 1(5)6.

82. Bergkvist L., Tabar L., Bergstrom R. and Adami H. O. *Epi-demiologic determinants of the mammographic parenchymal pattern. A population-based study within a mammographic screening program.* *Am. J. Epidemiol.* 1987; 26: 1075-1081.

83. de Waard F., Rombach J. J., Collette H. J. and Slotboom A. B. *Breast cancer risk associated with reproductive factors and breast parenchymal patterns.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72: 1277-1282.

84. Kelsey J. L., Gammon M. D. and John E. S. *Reproductive factors and breast cancer.* *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 36-47.

85. Gravelle I. H., Bulstrode J. C. and Bulbrook R. D. *The rela-*

tion between radiological patterns of the breast and body weight and height. *Br. J. Radiol.* 1982; 55: 23-25.

86. Boyd N. F., Connelly P., Byng J., Yaffe M., Draper H., Little L., Jones D., Martin L. J., Lockwood G. and Tritchler D. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1995; 4: 727-733.

87. Hunter D. J. and Willett W. C. Diet, body size and breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 110-132.

88. Bernstein L. and Ross R. K. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.* 1993; 5: 48-65.

89. Hsieh C. C., Trichopoulos D., Katsouyanni K. and Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int. J. Cancer.* 1990; 46: 796-800.

90. Vatten L. J. and Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol.* 1992; 3: 195-2(X).

91. Ekblom A., Hsieh C. C., Lipworth L., Adami H. O. and Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 71-76.

92. Ekblom A., Thurffjell E., Hsieh C. C., Trichopoulos D. and Adami H. O. Perinatal characteristics and adult mammographic patterns. *Int. J. Cancer.* 1995; 61:177-180.

93. Longnecken M. P. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Contol.* 1994; 5: 73- 82.

94. Boyd N. F., Martin L. J., Noffel M., Lockwood G. A. and Tritchler D. L. A mets-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br. J. Cancer.* 1993; 68: 627-636.

95. Nordevang E., Azavedo E., Svane G., Nilsson B. and Holm L. E. Dietary habits and mammographic patterns in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 26: 207-215.

96. Boyd N. F., McGuire V., Fishell E., Kriukov V., Lockwood G. and Tritchler D. Plasma lipids in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Br. J. Cancer.* 1989; 59: 766-771.

97. Herrmnton L. J., Saftlas A. F., Stanford J. L., Brinton L. A. and Wolfe J. N. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer (Phila.)* 1993; 7: 3029-3035.

98. Gram I. T., Funkhouser E. and Tabar L. Physical activity in relation to mammographic patterns. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 43: 571.

99. Bnsson J. Family history of breast cancer, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Epidemiology.* 1991; 2: 440-444.

100. Wolfe J. N., Albert S., Belle S. and Salane M. Familial influences on breast parenchymal patterns. *Cancer (Phila.)* 1980; 46: 2433-2437.

101. Pankow J. S., Vachon C. M., Kuni C. C., King R. A., Arnett D. K., Grabnick D. M., Rich S. S., Anderson V. E. and Sellers T. A. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 549-556.

102. Gravelle I. H., Bulbrook R. D., Wang D. Y., Allen D., Hayward J. L., Bulstrode J. C., and Takatani O. A comparison of mammographic parenchymal patterns in premenopausal Japanese and British women. *Breast Cancer Res. Treat.* 1991; 18

(Suppl. I): 593-595.

103. Tumbull A. E., Kapera L. and Cohen M. E. Mammographic parenchymal patterns in Asian and Caucasian women attending for screening. *Clin. Radiol.* 1993; 48: 38-40.

104. Fisher E., Palekar A., Kim W. and Redmond C. The histopathology of mammographic patterns. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 69: 421-426.

105. Barlow S. A., Pathak D. R. and Mettler F. A. Radiographic microcalcification and parenchymal pattern as indicators of histologic "high-risk" benign breast disease. *Cancer (Phila.)* 1990; 66: 1721-1725.

106. Bright R., Morrison A., Brisson J., Burstein N., Sadowsky N., Kopans D. and Meyer J. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer (Phila.)* 1988; 61: 266-271.

107. Urbanski S., Jensen H. M., Cooke G., McFarlane D., Shannon P., Kruikov V. and Boyd N. F. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. *Br. J. Cancer.* 1988; 58: 474-479.

108. Wellings S. R. and Wolfe J. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology.* 1978; 129: 299-306.

109. Bland K. I., Kuhns J. G., Buchanan J. B., Dwyers P. A., Heuser L. F., O'Connor C. A., Gray S. A. and Polk H. C. Jr. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *Ann. Surg.* 1982; 195: 582-594.

110. Arthur J. E., Ellis I. O., Flowers C., Roebuck E., Elston C. W. and Blarney R. W. The relationship of high risk mammographic patterns to histological risk factors for development of cancer in the human breast. *Br. J. Radiol.* 1990; 63: 845-849.

111. Boyd N. F., Jensen H., Cooke G. and Lee Han, H. W. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1 170-1 179.

112. Lee M. M., Petrakis N. L., Wrensch M. R., King E. B., Mücke R. and Sickles E. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1994; 3: 33-36.

113. Shigenaga M. K. and Ames B. N. Oxidants and mitogenesis as causes of mutation and cancer: the influence of diet. *Basic Life Sci.* 1993; 61: 419-436.

114. Boyd N., Lockwood G., Martin L. J., Knight J. A., Byng J., Yaffe M. and Tritchler D. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis.* 1998; 10: 1-14.

115. Cullen K. J. and Lippman M. E. Stromal-epithelial interactions in breast cancer. in: R. B. Dickson and M. E. Lippman (eds.), *Genes, Oncogenes and Hormones: Advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer*, 1991. PP. 413-431. Boston: Kluwer Associates.

116. Sakakura T. New aspects of stroma-parenchyma relations in mammary gland differentiation. *Int. Rev. Cytol.* 1991; 125: 165-202.

117. Dickson R. B. and Lippman M. E. Growth factors in breast cancer. *Endo. Rev.* 1995; 16: 559-589.

118. Meyer F., Brown J. B., Morrison A. S. and MacMahon B. Endogenous sex hormones, prolactin and breast cancer in premenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 613-616;

119. Ames B. N., Gold L. S. and Willett W. C. The causes and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 5258-5265.

120. Vaca C. E., Wilhelm J. and Harms-Ringdahl M. Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review. *Mutat. Res.* 1988; 195: 137-149.
121. Esterbauer H., Aldehydic products of lipid peroxidation. In: D. C. H. McBrien and T. F. Slater (eds.), *Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer*, 1982. PP. 101-128. London: Academic Press.
122. Mukai F. H. and Goldstein B. D. Mutagenicity of malondialdehyde, a decomposition product of peroxidized polyunsaturated fatty acids. *Science (Washington DC)*. 1975; 191: 868-869.
123. Basu A. K. and Marnett L. J. Unequivocal demonstration that malondialdehyde is a mutagen. *Carcinogenesis (Lond.)*. 1983; 4: 331-333.
124. NIOSH Carcinogenicity of acetaldehyde and malonaldehyde. and mutagenicity of related low-molecular weight aldehydes. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer. DDHS (NIOSH) publication no. 91-112. Current intelligence bulletin, 1991. Washington, DC: U. S. Government Printing Office, 1991.
125. Dhanakoti S. N. and Draper H. H. Response of urinary malondialdehyde to factors that stimulate lipid peroxidation in vivo. *Lipids*. 1987; 22: 643-646.
126. Halliwell B. and Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 57 (Suppl.): 715S-725S.
127. Fang J. L., Vaca C. E., Valsta L. M. and Mutanen, M. Determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis (Lond.)*. 1996; 17: 1035-1040.
128. Boyd N. F. and McGuire V. Evidence of lipid peroxidation in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Cancer Leu.* 1990; 50: 31-37.
129. Musarrat J., Arezina-Wilson J. and Wani A. A. Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. *Eur. J Cancer.* 1996; 32A: 1209-1214.
130. MaImS D. C., Holmes E. H., Polissar N. L. and Gunselman S. J. The etiology of breast cancer. Characteristic alterations in hydroxy radical-induced DNA base lesions during oncogenesis with potential for evaluating incidence risk. *Cancer (Phila.)*. 1993; 71: 3036-3043.
131. Block G., Patterson B. and Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer.* 1992; 18: 1-29.
132. Liehr J. G. Dual role of oestrogens as hormones and pro-carcinogens: tumour initiation by metabolic activation of oestrogens. *Eur. J. Cancer Prey.* 1997; 6: 3-10.
133. Ames B. N. and Gold L. S. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science (Washington DC)*. 1990; 249: 970-971.
134. Boyd N. F., Fishell E., Jong R., MacDonald J. C., Sparrow R. K., Simor I. S., Kniukov V., Lockwood G. and Tritchler D. Mammographic densities as a criterion for entry to a clinical trial of breast cancer prevention. *Br. J. Cancer.* 1995; 72: 476-479.
135. Miettinen O. S. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure. trait or intervention. *Am. J. Epidemiol.* 1974; 99: 325-332.
- 136 Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (3):227–36.137 Boyd F, Jensen H M, Cooke G et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. *Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. Eur J Cancer Prev.* 2000; 9 (1): 15–24.
138. Guo Y.P, Martin L.J, Hanna W. et al.. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10 (3): 243-248.
139. Arthur J.E, Ellis I.O, Flowers C. et al. The relationship of high risk mammographic patterns to histological risk factors for development of cancer in the human breast. *Br J Radiol.* 1990; 63: 845–849.
140. Fisher E, Palekar A, Kim W, Redmond C. The histopathology of mammographic patterns. *Am J ClinPathol.* 1978; 69: 421–426.
141. Bland K. I, Kuhns J. G, Buchanan J. B. et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *AnnSurg,* 1982, 195, 582–594.
142. Boyd N.F, Jensen H.M, Cooke G, Han H.L. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84 (15): 1170-9.
143. Friedenreich C., Bryant H, Alexander Fetal. Risk factors for benign proliferative breast disease. *IntJEpidemiol.* 2000; 29 (4): 637–44.
144. Urbanski S, Jensen H. M, Cooke G. et al. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. *Br J Cancer.* 1988; 58: 474–479.
145. Wellings S. R, Wolfe J. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology.* 1978; 129: 299–306.
146. Lee M. M, Petrakis N. L, Wrensch M. R et al. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3, 33-36.
147. Bright R, Morrison A, Brisson J et al. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer.* 1988; 61: 266-271.
148. Bartow S.A, Mettler F.A, Black W.C. Correlations between radiographic patterns and morphology of the female breast. *Rad Patterns Morph.* 1997; 13: 263 –275.
149. Bartow S. A., Pathak D. R, Black W. C., Key C. R., Teaf S. R. Prevalence of benign, atypical and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer.* 1987; 60: 2751–2760.
150. Kalluri R, Weinberg R. A. Thebasicsofepithelial – mesenchymal transition. *J ClinInvest.* 2009; 119 (6): 1420-8.
151. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C. et al. Microcalcifications in breast cancer: anactivephenomen on mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer.* 2014; 14: 286.
152. Valerie A. McCormack et al. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis Available at: www.cebp.aacrjournals.org Accessed February 19, 2018.
153. Muizhnek E.L., Kiselev V.I., Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo ML, Prokopenko SP Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the mammary gland. *Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment. Research and practice in*

medicine. 2019; 6 (2): 75-85 (in Russian).

154. Ed. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mammology. National guidance. M., GEOTAR-Media, 2016.483 p. (in Russian).*

155. Norman F., Boyd N. F., Gina A., Lockwood, J. W. Byng, D. L. Tritchler and M. J. Yaffe. *Mammographic Densities and Breast Cancer Risk. Toronto, Canada, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998; 7: 1133-1144 (in Russian).*

156. Vasiliev D.A., Zaitsev A.N., Bernstein L.M. *Mammographic density and its determining factors in the light of increased cancer risk. Mammology, 2011. PP. 15-22 (in Russian).*

157. Rozhkova N.I. *X-ray diagnostics of breast diseases. M., Medicine, 1993.224 p. (in Russian).*

158. Kaprin A. D., Rozhkova N. I. *Mastopathy. M., GEOTAR-Media, 2019. 316 p. (in Russian).*

159. Bespalov V.G., Negustorov Yu.F. *Mammographic density as a criterion for the effectiveness of treatment of mastopathy and reducing the risk of breast cancer. Tumors of the female repro-*

ductive system. 2017; 13 (2): 33-41 p. DOI: 10.17650 / 1994-4098-2017-13-2-33-41 (in Russian).

160. Puchkova O.S., Sinitsyn V.E., Bogomazova S.Yu., Mershina E.A., Shirokiy V.P., Bazhenova D.A., Nenaydenko E.V. *X-ray structural density of the mammary gland as a risk factor for the development of ductal carcinoma in situ. Clinical and experimental surgery. 2019; 7 (2): 53-59 (in Russian).*

161. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Cold-itz G.A. *Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149 (3): 569-75.*

162. Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A. et al. *Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. Radiology. 2017; 282 (2): 348-55. DOI: 10.1148/radiol.2016152062. PMID: 27598536.*