

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38

Рентгенологическая плотность структуры молочной железы как фактор риска развития протоковой карциномы *in situ*

Пучкова О.С.^{1*}, Синицын В.Е.², Богомазова С.Ю.³,
Мершина Е.А.², Широкий В.П.³, Баженова Д.А.², Ненайденко Е.В.²

¹ Филиал компании с ограниченной ответственностью "Хадасса Медикал ЛТД", Москва, Россия

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ ФГАУ "Лечебно-реабилитационный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Breast density as a risk factor of development of ductal carcinoma *in situ*

Puchkova O.S.^{1*}, Sinitsyn V.E.², Bogomazova S.Y.³,
Mershina E.A.², Shirokiy V.P.³, Bazhenova D.A.², Nenaydenko E.V.²

¹ Haddassah Medical Skolkovo, Moscow, Russia

² FFM Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Federal Center of Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Цель исследования: выявить потенциальную связь рентгенологической плотности структуры молочной железы, различных рентгенологических подтипов строения молочной железы и риском развития протоковой карциномы *in situ*.

Материал и методы. В настоящем исследовании приняли участие 169 пациенток, разделенных на 2 группы в соответствии с современной рентгенологической классификацией L. Tabar. Всем пациенткам была выполнена трепан-биопсия с последующим гистологическим исследованием. 1-ю группу составили 57 (33,7%) женщин с опухолями, возникающими в терминальном секреторном отделе железы, – ацинарной аденокарциномой (AAB), унифокальной и мультифокальной формами, а 2-ю – 112 (66,3%) женщин с такими типами рака, как истинная протоковая аденокарцинома *in situ* (*in situ* DAB) и истинная протоковая аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с ацинарной формой рака молочной железы (*in situ* DAB + AAB). Качество рентгенологического изображения оценивалось по классификации PGMI. Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе производства General Electric. Оценка рентгенологической плотности структуры молочной железы выполнялась по классификации ACR 2013 г. Тип рентгенологического строения железы оценивался по классификации L. Tabar.

Результаты. В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически зна-

чимые различия сравниваемых групп по рентгенологической плотности структуры молочной железы ($p < 0,001$). В 1-й группе преобладали пациентки с плотностью ACR 1, доля которых составляла 52,6%. Во 2-й группе с наибольшей частотой отмечались случаи рентгенологической плотности структуры ACR 4, доля которых среди всех исследуемых составляла 32,1%. Таким образом, был сделан вывод о более высокой рентгенологической плотности структуры молочной железы в группе пациенток с протоковой карциномой *in situ* (DAB).

Заключение. Высокая рентгенологическая плотность структуры, а также IV и V типы строения молочной железы по классификации L. Tabar статистически связаны с повышенным риском развития протоковой карциномы *in situ*. Исследование показало статистически значимую разницу в возрасте возникновения протокового и ацинарного рака молочной железы (средний возраст пациенток составил 52 и 64 года соответственно).

Ключевые слова: рентгенологическая плотность структуры, маммография, протоковая карцинома *in situ*.

Ссылка для цитирования: 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 фактор риска развития протоковой карциномы *in situ*. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 31–38.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38.



Objectives. to reveal a potential relationship between the breast density, various radiographic patterns of the breast structure, and the risk of developing ductal adenocarcinoma *in situ*.

Methods. In this study, 169 patients were divided into 2 groups according to the modern X-ray classification L. Tabar. All patients underwent a core biopsy with subsequent histological examination. The first group consisted of 57 women (33.7%) with tumors arising in the terminal ductal-lobular unit – acinar adenocarcinoma (AAB) unifocal and multifocal forms, and the second group – 112 women (66.3%) with types of ductal adenocarcinoma *in situ* (*in situ* DAB) and ductal adenocarcinoma *in situ* associated with the acinar form of breast cancer (DAB + AAB). Pathologic findings on mammography were assessed using the modern classification of L. Tabar. Evaluation of the breast density was made using ACR 2013 classification. The Pattern of radiologic breast structure was evaluated according to the classification of L. Tabar.

Results. According to our results, statistically significant differences of the compared groups on the breast density were established ($p < 0.001$). In the first group, patients with a density of ACR 1 prevailed, the proportion of which was 52.6%. In the second group, the incidence of ACR 4 was highest, with a share of 32.1% among all patients. Thus, it was concluded that there is an association of the breast density ACR 3 and ACR 4 and risk of development of DAB.

Conclusions. The high breast density, as well as the IV and V type of the breast structure according to L. Tabar's classification, are statistically associated with an increased risk of developing ductal carcinoma *in situ* (DAB). Our study also showed a statistically significant difference in the age of onset of ductal and acinar adenocarcinoma of the breast – 52 and 64, respectively.

Key words: breast density, mammography, ductal adenocarcinoma *in situ*.

Recommended citation: Puchkova O.S., Sinitsyn V.E., Bogomazova S.Y., Merzhina E.A., Shirokiy V.P., Bazhenova D.A., Nenaydenko E.V. Breast density as a risk factor of development of ductal carcinoma *in situ*. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 31–38.
DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женщин по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. была зарегистрирована 571 000 летальных исходов от РМЖ [1]. В России в 2016 г., по данным А.Д. Каприна и соавт., было зарегистрировано 68 547 новых случаев РМЖ и 22 248 летальных исходов [2]. Несмотря на значительный прорыв в сфере диагностики и лечения, а также появление новых данных в области генетических и эпигенетических исследований при этой болезни, пока еще в нашей стране не произошло значимого снижения заболеваемости и смертности от РМЖ.

Частично такая ситуация обусловлена поздней обращаемостью пациенток и недостаточно развитым скринингом, что приводит к высокому процен-

ту запущенных форм РМЖ на момент постановки диагноза [3, 4]. Однако эти факторы являются не единственной причиной сохраняющихся высоких показателей смертности от РМЖ.

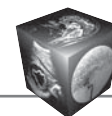
Согласно теории профессора Л. Табара [5], для некоторых подтипов РМЖ с высокой частотой летальных исходов характерна изначально большая зона поражения (> 4 см в диаметре) на момент постановки диагноза. Такие опухоли возникают преимущественно в магистральных протоках молочной железы и относятся к истинно протоковым карциномам. В связи с отсутствием вовлечения базальной мембраны данный вид опухолей патоморфологи относят к группе *in situ* (DCIS). В то же время ацинарные формы РМЖ, как правило, возникают в терминальном секреторном отделе молочной железы и они чаще ассоциируются с благоприятным отдаленным прогнозом лечения [6, 7].

Учитывая агрессивность течения протоковой карциномы *in situ*, представляется крайне актуальным поиск корреляций этого типа РМЖ с различными рентгенологическими вариантами строения железы, например с рентгенологической плотностью ее структуры [8, 9], а также возрастом, что и послужило целью данного исследования.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Был проведен ретроспективный анализ 20 000 рентгеновских маммограмм, выполненных в период с 2013 по 2017 г. В процессе анализа на основании современной рентгенологической классификации РМЖ, предложенной Л. Табар [10], были выделены группы пациенток с истинно протоковой и ацинарной карциномой молочной железы. В настоящем исследовании приняли участие 169 пациенток, разделенных на 2 группы. 1-ю группу составили 57 (33,7%) женщин с опухолями, возникающими в терминальном секреторном отделе, ацинарной аденокарциномой (AAB), унифокальной и мультифокальной формами, а 2-ю – 112 (66,3%) женщин с типами истинно протоковая аденокарцинома *in situ* (*in situ* DAB) и истинно протоковая аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с ацинарной формой РМЖ (*in situ* DAB+ AAB).

Качество рентгенологического изображения оценивалось по классификации PGMI [11], в исследование были включены изображения с уровнем качества не менее G, выполненные в двух проекциях: краниокаудальной (СС-проекция) и косой медиолатеральной (MLO-проекция). Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе General Electric (США).



Оценка рентгенологической плотности структуры молочной железы производилась по классификации ACR 2016 г. [9].

Тип рентгенологического строения молочной железы оценивался по классификации L. Tabar [5].

I – структура представлена равными долями железистой и фиброзной ткани, элементами жировой ткани;

II – структура представлена преимущественно жировой тканью, элементами фиброзной ткани;

III – структура представлена преимущественно жировой тканью с ретроареолярным фиброзом;

IV – структура представлена преимущественно железистой тканью (развитыми терминальными секреторными отделами молочной железы);

V – структура представлена выраженной фиброзной тканью.

Описание и заключение формировалось на основании рекомендаций BI-RADS ACR (2016).

Обе исследуемые группы были сопоставимы по рентгенологической плотности структуры молочной железы по классификации ACR и по рентгенологическому типу строения по классификации L. Tabar.

Результаты

В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически значимые различия сравниваемых групп по рентгенологической плотности структуры молочной железы ($p < 0,001$). В 1-й группе преобладали пациентки с плотностью ACR 1 (52,6%). Во 2-й группе с наибольшей частотой отмечались случаи рентгенологической плотности структуры ACR 4, доля которых составляла 32,1%. Таким образом, был сделан вывод о более высокой рентгенологической плотности структуры молочной железы в группе DAB. Структура исследуемых групп по рентгенологической плотности также представлена на рис. 1.

Возраст пациенток в 1-й группе составлял от 43 лет до 91 года, в среднем $64,79 \pm 9,71$ года, во 2-й группе – от 29 до 89 лет, в среднем – $52,9 \pm 12,69$ года. Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,001$), что свидетельствует о существенно более старшем возрасте пациенток в группе AAB.

Согласно полученным данным, в 1-й группе преобладали женщины в возрасте от 60 до 69 лет, доля которых составляла 38,6%, во 2-й группе – в возрасте от 50 до 59 лет (32,1%). Следует отметить, что доля женщин моложе 50 лет во 2-й группе составила 40,2%, тогда как в 1-й группе – всего 3,5%. Напротив, доля женщин в возрасте 70 лет и старше была существенно выше в 1-й группе,

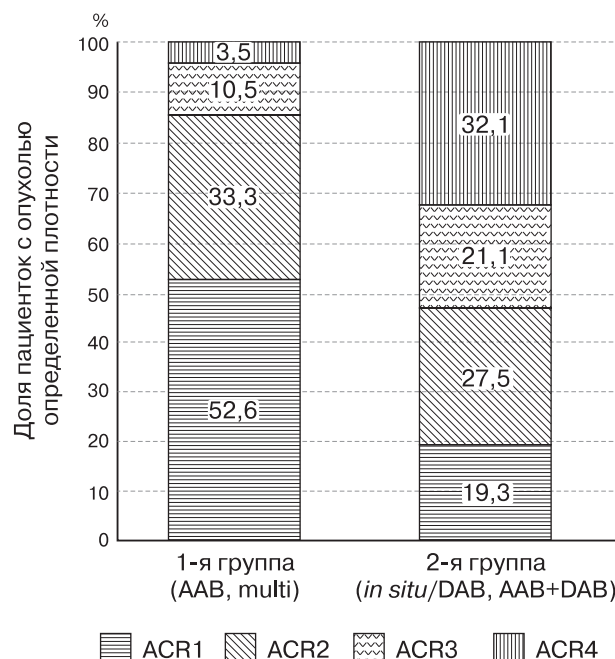


Рис. 1. Сравнение структуры исследуемых групп по плотности опухоли.

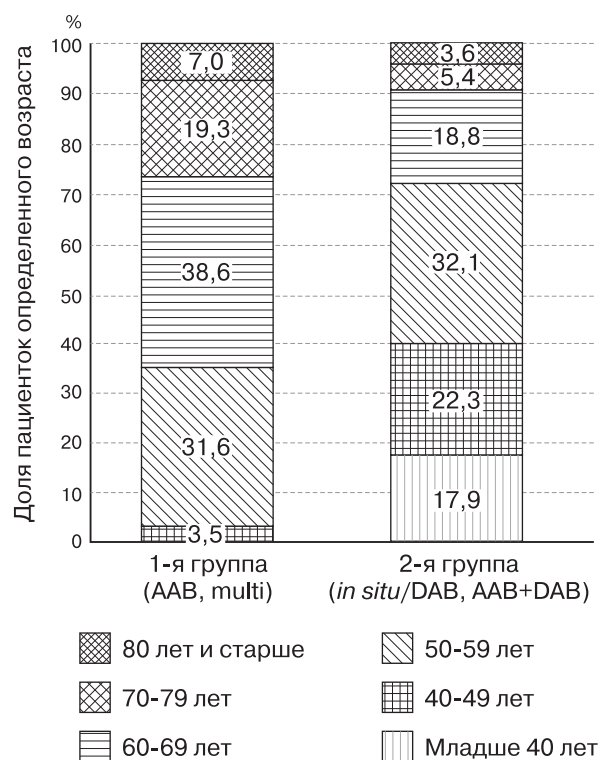


Рис. 2. Сравнение структуры исследуемых групп по возрасту.

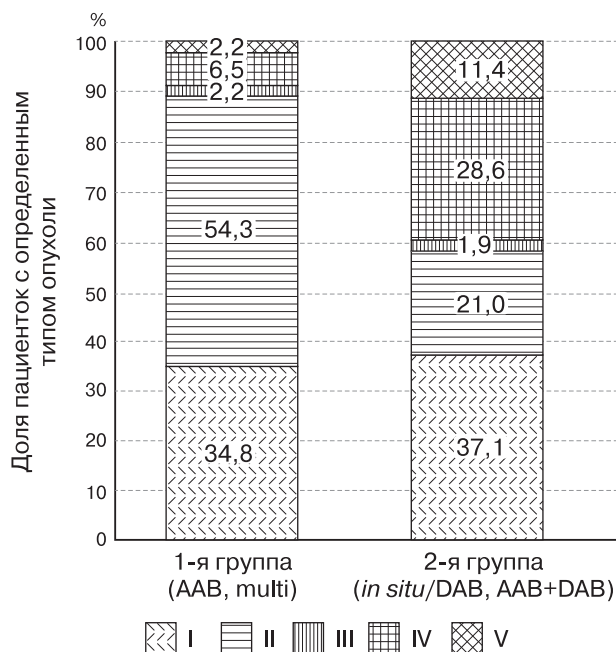


Рис. 3. Сравнение структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы.

составляя 26,3%, по сравнению со 2-й группой – 9,0%.

Также необходимо отметить, что в группе DAB 17,9% женщин были моложе 40 лет. При сравнении структуры исследуемых групп по возрасту с помощью критерия χ^2 Пирсона также были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группами. Структура сравниваемых групп по возрасту представлена на рис. 2.

Таким образом, пациентки с РМЖ типов *in situ*/DAB и AAB+DAB отличались от исследуемых 1-й группы существенно более молодым возрастом, большими размерами на момент установления диагноза, а также более высокой рентгенологической плотностью структуры молочной железы.

Исследуемые группы были сопоставлены и по типам рентгенологического строения молочной железы, результаты анализа представлены в табл. 1.

Сравнение структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы представлено на рис. 3.

Согласно представленным результатам, во 2-й группе отмечалась существенно более высокая доля пациенток с IV и V типами рентгенологического строения молочной железы (28,6 и 11,4%) по сравнению с 1-й группой (6,5 и 2,2% соответственно). Среди пациенток с типами опухоли AAB, multi наибольшую долю составляли случаи рентгенологического строения II типа (54,3%), тогда как во 2-й группе данный тип отмечался всего в 21,0% случаев. Различия структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы, оцененные с помощью критерия χ^2 Пирсона, были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Изучение структуры исследуемых 2-й группы по типам строения молочной железы

Была сопоставлена структура исследуемых по типам строения молочной железы в зависимости от типа опухоли (табл. 2).

В соответствии с полученными данными структура исследуемых по типам строения молочных желез в зависимости от гистологических типов не имела статистически значимых различий между группами ($p = 0,99$). Наибольшую долю составляли женщины с I типом строения желез (35,2%), несколько реже наблюдался IV тип строения молочных желез (29,5% случаев). На третьем месте были пациентки со II типом строения желез, доля которых составляла 19,3%. Структура исследуемой совокупности представлена на рис. 4.

Полученные результаты являются поводом для более глубокого изучения различных рентгенологических подтипов структуры молочной железы,

Таблица 1. Распределение пациенток по типам рентгенологического строения молочной железы в зависимости от ее гистологического типа

| Тип рентгенологического строения | Тип опухоли по данным гистологии | | | | Всего | |
|--|----------------------------------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|
| | AAB и multi | | in situ/DAB и AAB + DAB | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I | 16 | 34,8 | 39 | 37,1 | 55 | 36,4 |
| II | 25 | 54,3 | 22 | 21,0 | 47 | 31,1 |
| III | 1 | 2,2 | 2 | 1,9 | 3 | 2,0 |
| IV | 3 | 6,5 | 30 | 28,6 | 33 | 21,9 |
| V | 1 | 2,2 | 12 | 11,4 | 13 | 8,6 |
| Итого | 46 | 100,0 | 105 | 100,0 | 151 | 100,0 |

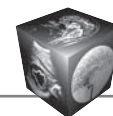


Таблица 2. Распределение исследуемых по типам строения молочных желез в зависимости от типа опухоли

| Тип строения молочных желез | Тип опухоли по данным гистологии | | | | Всего | |
|--------------------------------|----------------------------------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | in situ/DAB | | AAB+DAB | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I | 19 | 35,2 | 12 | 35,3 | 31 | 35,2 |
| II | 10 | 18,5 | 7 | 20,6 | 17 | 19,3 |
| III | 1 | 1,9 | 1 | 2,9 | 2 | 2,3 |
| IV | 16 | 29,6 | 10 | 29,4 | 26 | 29,5 |
| V | 8 | 14,8 | 4 | 11,8 | 12 | 13,6 |
| Итого | 54 | 100,0 | 34 | 100,0 | 88 | 100,0 |

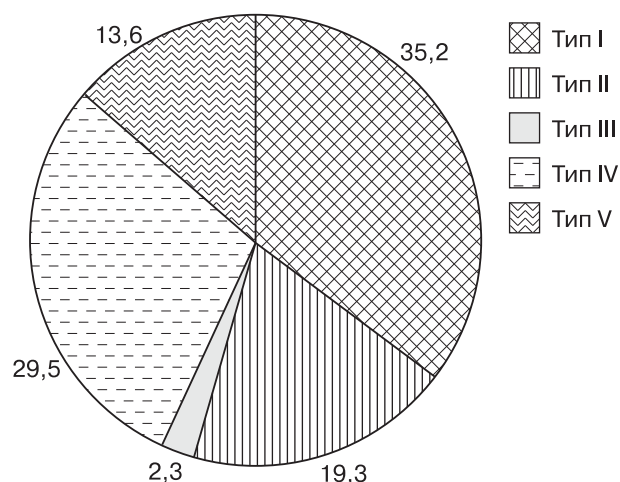


Рис. 4. Структура исследуемых по типам строения молочных желез.

выделения группы риска, поиска корреляций с возможными генетическими изменениями.

Обсуждение

В исследовании профессора L. Tabar [6] было показано, что существует 2 подтипа протоковой карциномы *in situ*, возникающей в магистральном протоке молочной железы: некротический и секретирующий жидкость, различающихся собой по данным маммографии, что было также подтверждено в ходе нашего исследования (рис. 5).

Изучение широких срезов операционного материала, а также использование 3D-гистологии привело к более полному пониманию причины того факта, что заболевание этого типа ассоциировано с более высокой частотой летальных исходов. Гистологическое исследование демонстрирует заполненные злокачественными клетками структуры, подобные протокам, тесно прилегающие друг к другу, заканчивающиеся слепо, без подлежащих ацинарных отделов, окруженные десмопластической реакцией и лимфоцитарной

инфильтрацией, являющейся отображением выраженной иммунологической реакции (рис. 6).

По данным литературных источников, выраженная степень инволюции тканей молочной железы связана со сниженным риском развития рака в группах риска, определенным возрастом, атипией, репродуктивной историей или семейной историей [11]. Ряд исследований продемонстрировал наличие различных генетических мутаций, ассоциированных с отсроченной инволюцией и повышением риска развития рака [12, 13]. В исследовании R. A. DeFilippis и соавт. [13] было показано, что дисфункция теломер и другие типы повреждения ДНК вызывают активин А-зависимую реакцию в неонкогенных человеческих эпителиальных клетках молочной железы, которые впоследствии индуцируют формирование десмопластических фенотипов в соседних фибробластах. Было показано, что в эпителиальных клетках молочной железы пациенток с высокой рентгенологической плотностью структуры чаще встречаются различные повреждения ДНК, более короткие теломеры, увеличение секреции активина А и патологическая реакция на повреждение ДНК по сравнению с эпителиальными клетками пациенток с низкой рентгенологической плотностью структуры. Дисфункция теломеры и экспрессия активина А в эпителиальных клетках могут подавлять экспрессию гена CD36 в смежных фибробластах. Эти результаты дают новое понимание того, как возникает высокая рентгенологическая плотность структуры молочной железы и почему она связана с повышенным риском развития РМЖ, а также являются новой целью для разработки препаратов.

Исходя из данной предпосылки, можно предположить наличие связи различных подтипов рака и рентгенологической плотности структуры молочной железы.

Наше исследование подтвердило связь между рентгенологической плотностью структуры молочной железы, типом ее рентгенологического строения и подтипом рака. Так, истинно протоковая карцинома *in situ*, которая по данным исследова-



Рис. 5. Рентгенологические изображения молочной железы с локальным увеличением. а – на рентгенограмме левой молочной железы с локальным увеличением определяются кальцинаты типа округлых битых камней, коррелирующие с продуцирующей жидкостью протоковой карциномой *in situ*, микропапиллярный вариант клеточного роста; б – на рентгенограмме левой молочной железы с локальной компрессией определяются кальцинаты типа фрагментированного слепка, коррелирующие с протоковой карциномой *in situ*, некротический вариант, солидный вариант клеточного роста.

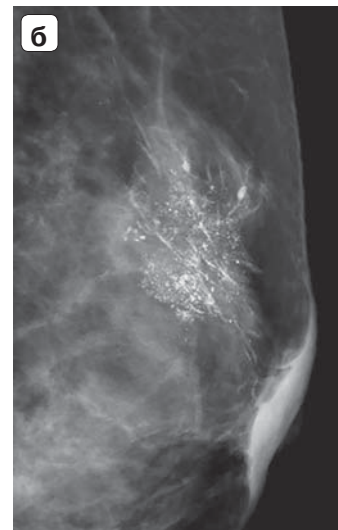
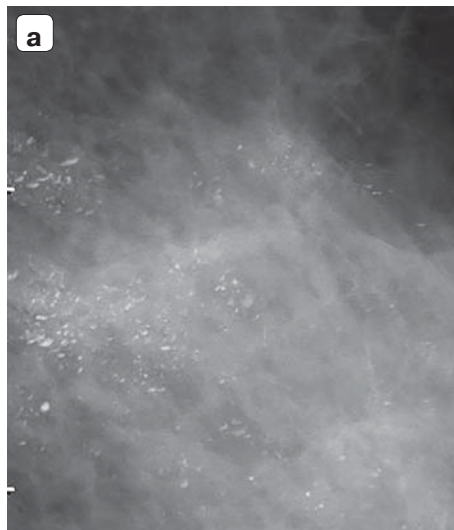
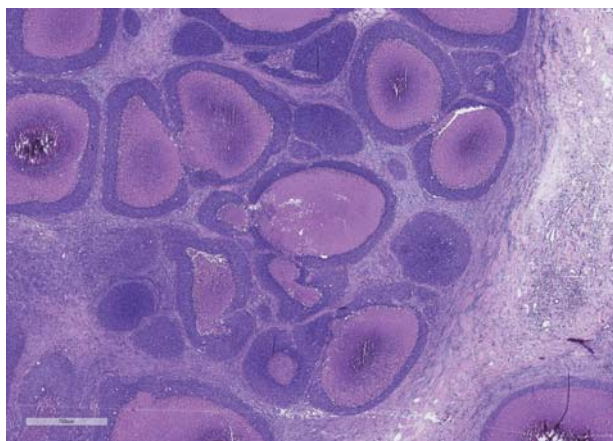


Рис. 6. Широкоформатное гистологическое исследование операционного материала молочной железы. Гистологическая картина протоковой карциномы *in situ*, солидный вариант клеточного роста, Grade-3.



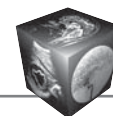
ний L. Tabar и соавт. [7] отличается агрессивным течением и высокой частотой летальных исходов, была ассоциирована с плотным рентгенологическим фоном (С и D по классификации ACR) и IV и V типами строения молочной железы. В то же время ацинарные формы рака были ассоциированы с I и II типами рентгенологического строения молочной железы и А и В типами рентгенологической плотности по классификации ACR. Помимо связи с рентгенологической плотностью структуры и типом строения молочной железы была выявлена значительная разница в возрасте возникновения протоковой и ацинарной аденокарцином. Так, протоковая карцинома была ассоциирована с более молодым возрастом пациенток, средний возраст ее выявления составил 52 года, а минимальный – 29 лет. В противоположность этим данным при ацинарной аденокарциноме средний возраст больных составил 64 года, а минимальный – 43 года.

Суммируя вышесказанное, можно сделать выводы о необходимости выделения пациенток с вы-

сокой рентгенологической плотностью структуры железы, а также IV и V типами ее строения по Л. Табар в группу высокого риска развития протоковой карциномы *in situ*. Учитывая, что у 32,1% пациенток с плотным рентгенологическим фоном (IV типом) и у 11% пациенток с V типом строения молочной железы встречалась протоковая карцинома *in situ* (суммарно – у 43%), необходимо более глубокое изучение генетических мутаций, выявляемых при отсроченной инволюции железы, и их корреляции с различными рентгеногистологическими типами строения молочной железы, что позволит на основании генетических тестов выделить группы риска среди пациенток с отсроченной инволюцией и сформировать персонализированный диагностический алгоритм.

Заключение

Высокая рентгенологическая плотность структуры, а также IV и V типы строения молочной железы по классификации Л. Табар были статистически связаны с повышенным риском развития про-



токовой карциномы *in situ*. Наше исследование показало статистически значимую разницу в возрасте возникновения протокового и ацинарного РМЖ (в среднем 52 и 64 года соответственно). Необходимы дальнейший поиск и внедрение новых технологий в алгоритм обследования групп пациенток с высоким риском развития истинно протоковой карциномы *in situ*, которые позволят выявлять опухоль на более раннем этапе. Например, использование сокращенного или ускоренного протокола МР-маммографии, а также изучение мутаций, ассоциированных с отсроченной инволюцией, рентгенологическими типами строения молочной железы и различными подтипами РМЖ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Stewart B.W., Wild C.P., eds. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М., 2015.
3. Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., Day N.E. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J. Epidemiol. Community Health*. 1989; 43 (2): 107–114.
4. Sardanelli F., Aase H.S., Álvarez M. et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (7): 2737–2743. DOI: 10.1007/s00330-016-4612-z.
5. Tabar L., Tot T., Peter B. D. Tarjan M. Prostate and Breast: brother and sister organs. Vol. II. 2013.
6. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Breast cancer: The art and science of early detection with mammography. 2005.
7. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Ductal adenocarcinoma of the breast (DAB). Vol. III, Part 1. 2014.
8. Engmann N.J., Golmakani M.K., Miglioretti D.L., Sprague B.L., Kerlikowske K. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (9): 1228–1236. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6326.
9. Yaghjian L., Colditz G.A., Collins L.C., Schnitt S.J., Rosner B., Vachon C., Tamimi R.M. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103: 1179–1189. DOI: 10.1093/jnci/djr225.
10. Carver E., Carver B., Medical Imaging E-book: Techniques, Reflection and Evaluation. Elsevier, 2012.
11. Radisky D.C., Visscher D.W., Frank R.D., Vierkant R.A., Winham S., Stallings-Mann M., Hoskin T.L., Nassar A., Vachon C.M., Denison L.A., Hartmann L.C., Frost M.H., Degnim A.C. Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013; 155: 423–430. DOI: 10.1007/s10549-016-3691-5.
12. Bodelon C., Oh H., Chatterjee N., Garcia-Closas M., Palakal M., Sherman M.E., Pfeiffer R.M., Geller B.M., Vacek P.M., Weaver D.L., Chicoine R.E., Papathomas D., Xiang J., Patel D.A., Khodr Z.G., Linville L., Clare S.E., Visscher D.W., Mies C., Hewitt S.M., Brinton L.A., Stornio A.M., He C., Chanock S.J., Gierach G.L., Figueroa J.D. Association between breast cancer genetic susceptibility variants and terminal duct lobular unit involution of the breast. *Int. J. Cancer*. 2017; 140: 825–832. DOI: 10.1002/ijc.30512.
13. DeFilippis R.A., Fordyce C., Patten K., Chang H., Zhao J., Fontenay G.V., Kerlikowske K., Parvin B., Tlsty T.D. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density. *Cancer Res*. 2014; 74 (18): 5032–5044. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.

References

1. Stewart B.W., Wild C.P., eds. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2013 year (Morbidity and Mortality). Moscow, 2015. (In Russian)
3. Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., Day N.E. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J. Epidemiol. Community Health*. 1989; 43 (2): 107–114.
4. Sardanelli F., Aase H.S., Álvarez M. et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (7): 2737–2743. DOI: 10.1007/s00330-016-4612-z.
5. Tabar L., Tot T., Peter B. D. Tarjan M. Prostate and Breast: brother and sister organs. Vol. II. 2013.
6. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Breast cancer: The art and science of early detection with mammography. 2005.
7. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Ductal adenocarcinoma of the breast (DAB). Vol. III, Part 1. 2014.
8. Engmann N.J., Golmakani M.K., Miglioretti D.L., Sprague B.L., Kerlikowske K. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (9): 1228–1236. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6326.
9. Yaghjian L., Colditz G.A., Collins L.C., Schnitt S.J., Rosner B., Vachon C., Tamimi R.M. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103: 1179–1189. DOI: 10.1093/jnci/djr225.
10. Carver E., Carver B., Medical Imaging E-book: Techniques, Reflection and Evaluation. Elsevier, 2012.
11. Radisky D.C., Visscher D.W., Frank R.D., Vierkant R.A., Winham S., Stallings-Mann M., Hoskin T.L., Nassar A.,



- Vachon C.M., Denison L.A., Hartmann L.C., Frost M.H., Degnim A.C. Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 155: 423–430. DOI: 10.1007/s10549-016-3691-5.
12. Bodelon C., Oh H., Chatterjee N., Garcia-Closas M., Palakal M., Sherman M.E., Pfeiffer R.M., Geller B.M., Vacek P.M., Weaver D.L., Chicoine R.E., Papathomas D., Xiang J., Patel D.A., Khodr Z.G., Linville L., Clare S.E., Visscher D.W., Mies C., Hewitt S.M., Brinton L.A., Storniolo A.M., He C., Chanock S.J., Gierach G.L., Figueroa J.D. Association between breast cancer genetic susceptibility variants and terminal duct lobular unit involution of the breast. *Int. J. Cancer.* 2017; 140: 825–832. DOI: 10.1002/ijc.30512.
13. DeFilippis R.A., Fordyce C., Patten K., Chang H., Zhao J., Fontenay G.V., Kerlikowske K., Parvin B., Tlsty T.D. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density. *Cancer Res.* 2014; 74 (18): 5032–5044. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.

Для корреспонденции*: Пучкова Ольга Сергеевна – 121059 Москва, Бережковская набережная, дом 16А, стр. 3. Филиал компании “Хадасса Медикал ЛТД”. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Пучкова Ольга Сергеевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики филиала компании с ограниченной ответственностью “Хадасса Медикал ЛТД”, Москва.

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Богомазова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением патоморфологии ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, Москва.

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Широкий Вячеслав Павлович – канд. мед. наук, заведующий отделением патологии молочной железы ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, Москва.

Баженова Дарья Анатольевна – аспирантка кафедры лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Ненайденко Елизавета Валентиновна – ординатор второго года обучения факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Contact*: Olga S. Puchkova – Berezhkovskaya naberezhnaya, 16A-3-4, 121059, Moscow, Russian Federation. Haddassah Medical Skolkovo. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Olga S. Puchkova – Breast imaging radiologist, Haddassah Medical Skolkovo, Moscow.

Valentin E. Sinitsyn – doct. of med. sci., Professor, Head of Radiology Department and Chair of Radiology at University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Svetlana Yu. Bogomazova – cand. of med. sci., Head of Pathomorphology Department at Treatment and Rehabilitation center of Ministry of Health, Moscow.

Elena A. Merzhina – cand. of med. sci., Deputy of Radiology Department, University Hospital Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Vyacheslav P. Shirokiy – Head of Breast Pathology Department at Treatment and Rehabilitation center of Ministry of Health, Moscow.

Darya A. Bazhenova – Radiologist at Radiology Department of University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Elizaveta V. Nenaydenko – Resident at Radiology Department of University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Поступила в редакцию 09.10.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 09.10.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.