

Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы

П. Г. Лабазанова¹, М. В. Буданова¹, И. И. Бурдина¹, С. Б. Запирова¹, М. Л. Мазо^{1,2}, С. Ю. Микушин^{1,2}, С. П. Прокопенко^{1,2}, Н. И. Рожкова^{1,2}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

«Маммографическая плотность» (МП) – понятие, вошедшее в медицинскую практику с 2017 года как маркер фактора риска рака молочной железы (РМЖ) согласно 1-й версии международной классификации NCCN 2017 года Breast Cancer Risk Reduction (National Comprehensive Cancer Network). Термин отражает степень выраженности доброкачественной диффузной дисплазии молочной железы у женщин пострепродуктивного возраста. МП определяется соотношением стромальной, эпителиальной и жировой тканей. По данным литературы, у молодых женщин высокая МП ограничивает возможности рентгеновской маммографии, снижая ее эффективность при онкомаммоскрининге, приводя к выявлению запущенных форм РМЖ. У женщин пострепродуктивного периода при высокой МП вероятность возникновения РМЖ выше, чем при низкой МП. В этой связи МП представляет особый интерес для изучения ее роли в онкогенезе. Последние молекулярно-генетические исследования различий высокой и низкой МП объясняют основные биологические причины, по которым женщины пострепродуктивного возраста с плотной структурой молочной железы подвергаются более высокому риску развития РМЖ. Цель: выделить факторы, влияющие на взаимосвязь МП с риском развития РМЖ на основании сравнительного анализа молекулярно-генетических исследований и рентгенологических проявлений МП разной степени выраженности, и выявить факторы, способствующие формированию вариантов МП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: маммографическая плотность, рак молочной железы, факторы риска, маркеры рака молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer

P. G. Labazanov¹, M. V. Budanova¹, I. I. Burdina¹, S. B. Zapirova¹, M. L. Mazo^{1,2}, S. Yu. Mikushin^{1,2}, S. P. Prokopenko^{1,2}, N. I. Rozhkova^{1,2}

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

'Mammographic density' (MD) is a concept that has entered medical practice since 2017, as a marker of breast cancer risk factor (BC) according to the international classification of NCCN. The term reflects the degree of severity of benign diffuse breast dysplasia in women of post-reproductive age. MD is determined by the ratio of stromal, epithelial, and adipose tissue. According to the literature, in young women, high MD limits the possibilities of X-ray mammography, reducing its effectiveness in oncomammography, leading to the detection of advanced forms of breast cancer. Post-reproductive women with high MD are more likely to develop breast cancer than those with low MD. In this regard, MD is of particular interest for studying its role in oncogenesis. Recent molecular genetic studies of the differences between high and low MD explain the main biological reasons why post-reproductive women with dense breast structure are at a higher risk of developing breast cancer. The aim is to identify the factors that influence the relationship of MD with the risk of developing breast cancer based on a comparative analysis of molecular genetic studies and radiological manifestations of MD of different severity and to identify the factors that contribute to the formation of MD variants.

KEY WORDS: mammographic density, breast cancer, risk factors, breast cancer markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В России к 2020 году рак молочной железы сохраняет лидерство среди других локализаций с приростом за 10 лет почти на 30 % и угрожающей тенденцией «омоложения» на 64 % у женщин в возрасте 14–45 лет [1]. Это определило приоритетное место в национальной программе развития онкологической службы [2]. Достижения научного и технического прогресса позволили добиться серьезных успехов в разработке эффективных методов диагностики и лечения рака молочной железы, которые внесли значительный вклад в снижение уровня смертности [2]. Вместе с тем сохраняются ограничения в выявляемости ранних форм РМЖ при высокой маммографической плотности и тенденция к повышению частоты развития РМЖ при этих состояниях. Вследствие этого более 50 % женщин старше 40 лет требуют повышенного внимания, так как попадают в группу повышенного риска из-за высокой МП [3].

МП обусловлена фиброглангулярной тканью молочной железы, состоящей из фибробластов, эпителиальных клеток [6] и подразумевает процент плотной ткани от общего объема груди. На маммограммах этот процент МП определяется степенью прохождения рентгеновского излучения через структуры разной плотности ткани [4]. Жировая ткань рентгенологически прозрачна, и рентгеновские лучи беспрепятственно проходят через нее, обуславливая затемнение на маммограмме. Фиброзная и железистая ткань менее проницаемы для рентгеновских лучей и на маммограммах выглядят белыми [5]. Объективным методом оценки МП на маммограмме является международная система визуализации груди BI-RADS – ACR [6]. BI-RADS – ACR делит МП на четыре основные категории (рис. 1–4):

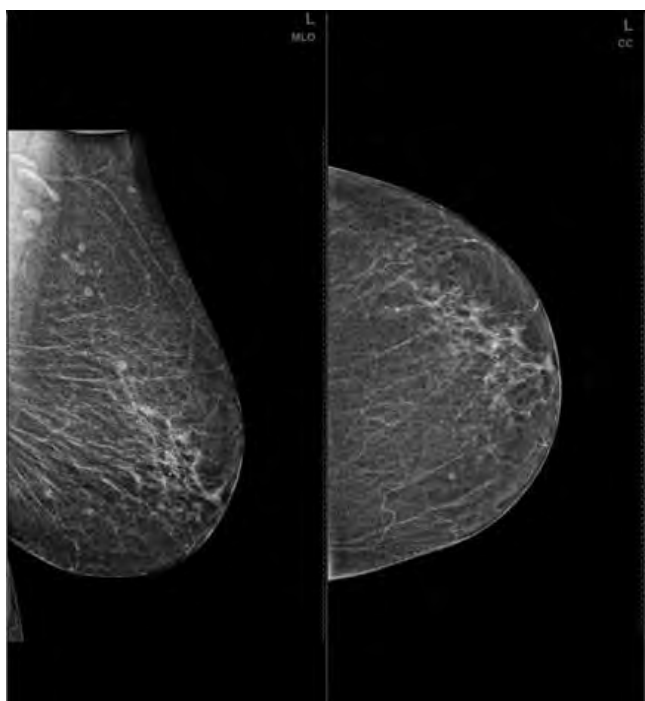


Рисунок 1. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип А – молочная железа представлена жировой плотностью (до 25%).

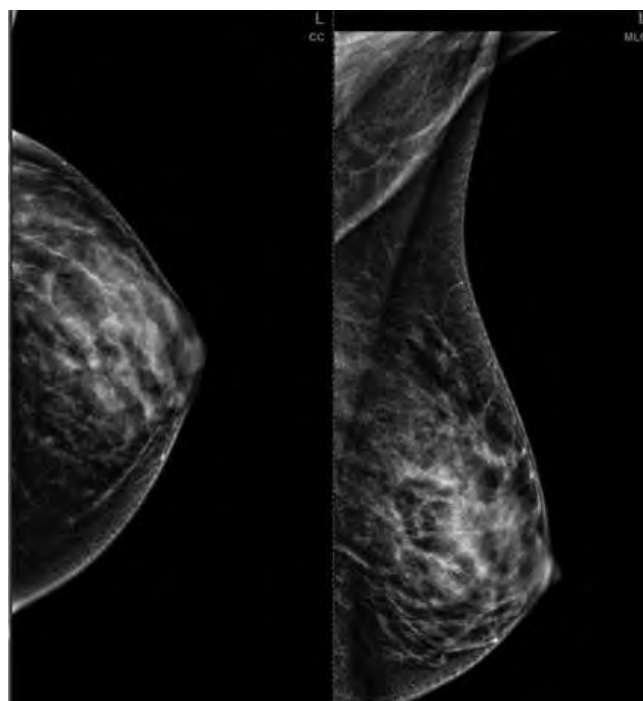


Рисунок 2. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип В – отдельные участки фибро-глангулярной (фиброзно-железистой) ткани (25–50%).

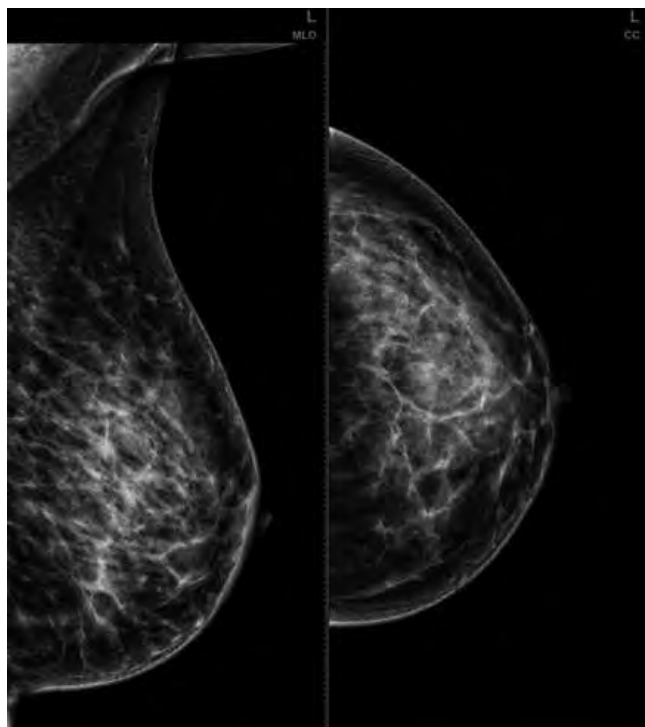


Рисунок 3. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип С – молочные железы неоднородной (гетерогенной плотности) либо отдельные участки молочных желез достаточно плотные и могут скрывать небольшие образования (50–75%).

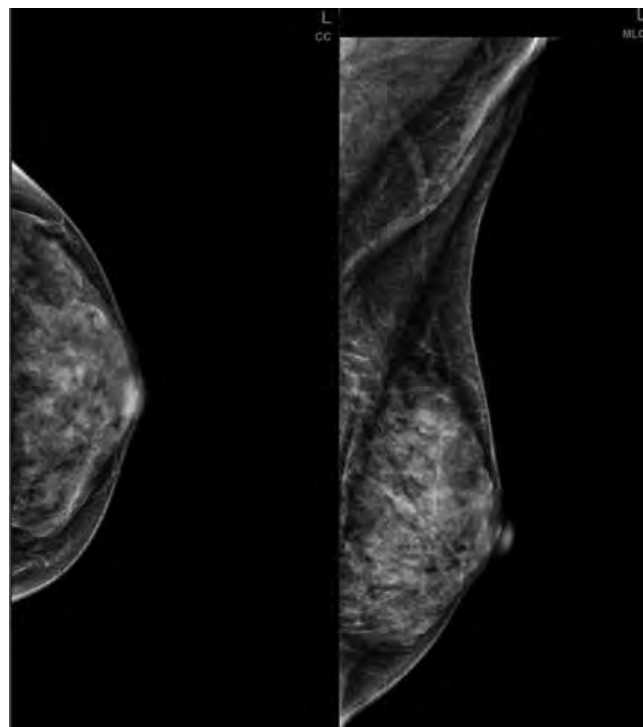


Рисунок 4. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип D – очень плотные молочные железы (более 75%).

- А – молочная железа представлена жировой тканью (от 0 до 25%);
- В – отдельные участки фибро-глангулярной (фиброзно-железистой) ткани (25–50%);
- С – молочные железы неоднородной (гетерогенной плотности) либо отдельные участки молочных желез достаточно плотные и могут скрывать небольшие образования (50–75%);
- D – очень плотные молочные железы (более 75%).

Другие методы, используемые для оценки МП, включают автоматические объемные измерения с использованием программного пакета Volpara и Cumulus [9, 10].

Высокая МП несет двойную опасность: с одной стороны, снижает чувствительность скрининговой маммографии, повышая количество пропущенного рентгено-негативного рака, с другой – МП является независимым фактором риска рака молочной железы у возрастных женщин.

Маммография сохраняет лидерство в раннем выявлении РМЖ. Тем не менее она имеет ограничения при обследовании женщин с высокой МП, поскольку чувствительность маммограммы зависит от плотности ткани молочной железы [11]. На маммограмме плотность тканей, формирующих молочную железу, может не отличаться от плотности опухолевого узла, что порождает как ложноположительные, так и ложноотрицательные заключения при интерпретации маммограмм [12].

Kolb с соавт. (2002) провели маммографическое обследование 11 130 больных РМЖ и обнаружили снижение чувствительности маммографии с 78 до 48 % у женщин с высокой плотностью фона [13]. Подтверждают эти данные работы других авторов [15].

По ретроспективным результатам 8-летнего онкомаммо-скрининга среди 329 больных РМЖ с категорией МП 2–4-го типа только в 19 % случаев рак был идентифицирован, остальные случаи РМЖ были пропущены [14]. Повторное чтение выявило плотный фон как причину ошибки в 78 % [14]. Эти результаты убедили в необходимости особого внимания при интерпретации маммограмм с высокой МП и тщательного УЗ-дообследования, имеющего преимущества в подобных ситуациях.

Wolfee (1976) одним из первых опубликовал связь повышенной МП с возникновением РМЖ [16, 17], что подтвердили последующие исследователи [18–35, 77].

По данным McCormack с соавт. (2006) [36], авторов многоцентрового метаанализа результатов изучения процентной МП и заболеваемости РМЖ при онкомаммо-скрининге, выявлен комбинированный относительный риск рака груди как – 1,79 (1,48–2,16), 2,11 (1,70–2,63), 2,92 (2,49–3,42) и 4,64 (3,64–5,91) для категорий МП 5–24 % (BI-RADS 1), 25–49 % (BI-RADS 2), 50–74 % (BI-RADS 3) и ≥ 75 % (BI-RADS 4) соответственно. Эти данные показывают, что существует статистически достоверная связь между увеличением МП и повышенным риском РМЖ.

Также Бойд с исследователями (2010) подтвердили эту взаимосвязь у трети среди обследованных больных [37].

Учитывая важность фактора высокой МП в онкогенезе РМЖ, идет активная работа по изучению механизмов связи между МП и риском РМЖ. При этом рассматриваются некоторые экологические и генетические факторы, которые формируют МП, влияющую на развитие РМЖ. Также обсуждаются проблемы своевременного обнаружения РМЖ при традиционном маммо-скрининге и рассматриваются альтернативные варианты.

По данным А. Д. Каприна и Н. И. Рожковой (2020) [76], МП не столько фактор риска сама по себе, сколько маркер – показатель неблагополучия в молочной железе, который проявляется мастопатиями разного генеза и разной степенью выраженности. Не каждая МП является фактором риска, а только некоторые ее варианты. Согласно клинико-рентгенологической классификации (Н. И. Рожкова, 1985), фиброзно-кистозные мастопатии подразделяются на несколько вариантов: смешанные, с преобладанием фиброзного компонента, кистозного компонента, железистого компонента, а также фибросклероза с микрокальцинатами. Выраженность этих вариантов мастопатии определяет степень МП и соответствует международной классификации ACR. При повышенной МП более 50 % наибольший риск развития РМЖ вызывает фибросклероз с микрокальцинатами, так как при этой форме мастопатии при неблагоприятных обстоятельствах наступает процесс эпителиально-мезенхимального перехода [78], в результате которого могут формироваться опухолевые стволовые клетки и фокусы рака *in situ*. В этой связи, несмотря на высокую МП, наилучшим методом в выявлении изменений, сопровождающихся кальцинатами, является рентгеновская маммография, распознающая детали размерами 50 микрон. Раннее выявление и своевременное лечение подобных заболеваний будет профилактикой возможного развития РМЖ.

Факторы, влияющие на маммографическую плотность

Наследственность

Рядом исследований показано, что МП передается по наследству [15, 38]. Так, при сравнении МП среди монозиготных и дизиготных близнецов, после поправок на возраст и дополнительных ковариантов, коэффициент корреляции между МП был примерно в два раза выше у монозиготных (0,63) по сравнению с дизиготными близнецами (0,27) [15].

Аналогичные данные получены в другом исследовании [38], где подтверждены более высокий процент и абсолютная МП у монозиготных близнецов (коэффициент корреляции 0,74) по сравнению с дизиготными близнецами (коэффициент корреляции 0,38) [38].

Эти исследования подчеркивают важность учета генетических компонентов, влияющих на МП. При этом до сих пор неизвестна степень выраженности влияния на наследственный эффект ненаследственных факторов окружающей среды и факторов, связанных с поведением человека [38].

В частности, Т. Li, L. Sun с соавт. (2005) обратили внимание на обратно-пропорциональную связь количества родов с процентным содержанием коллагена в ткани молочной железы и МП [39].

Раса и этническая принадлежность

На большом репрезентативном клиническом материале M.G. del Carmen, E.F. Halpern и соавт. (2007) [40], включившем представителей азиатских, европейских,

афроамериканских и других этнических групп, наибольшая МП была обнаружена у азиатских женщин, а самая низкая – у афроамериканок [39].

Также исследования [41] показали, что МП значительно выше у женщин китайской национальности по сравнению с другими этническими группами [42].

При этом связь степени риска РМЖ и МП не изучена в зависимости от расовой и этнической принадлежности [40]. Очевидно, что такие факторы, как диета и воздействие окружающей среды, оказывают значительное влияние на риск развития РМЖ у различных этнических групп.

Диетические пристрастия

В исследовании А. Castello, N. Asuncion и соавт. (2016) [43] женщины с большей зависимостью от западных моделей питания имели более высокую МП по сравнению с женщинами с низкой зависимостью от этой диеты [43].

При обследовании японских женщин в постменопаузе обнаружена достоверная связь между МП и потреблением белков и жиров [44].

Помимо влияния диеты на МП, потребление алкоголя также может влиять на МП. У женщин, потребляющих более семи порций алкоголя в неделю, особенно с ИМТ менее 25 кг/м², МП на 17 % выше, чем у непьющих [45]. В совокупности эти исследования показали, что диетические факторы могут влиять опосредованно через повышение степени МП на увеличение заболеваемости РМЖ.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и лечение тамоксифеном увеличивают МП [46]. Однако только эстрогеновая терапия не приводит к значительному увеличению МП [46]. Предыдущие отчеты [47, 48] обнаружили положительную корреляцию между МП и ЗГТ, которая подтверждает хорошо изученную взаимосвязь между ЗГТ и риском РМЖ [48].

Было показано, что лечение тамоксифеном, блокирующим рецепторы эстрогена, снижает МП в краткосрочной перспективе, но не в долгосрочной [49].

В исследовании J. Cuzick, J. Warwick с соавт. (2004) участвовали 818 здоровых женщин с высоким риском РМЖ. После 18 месяцев лечения тамоксифеном или плацебо наблюдалось снижение МП на 7,3 % в группе тамоксифена по сравнению с уменьшением МП на 3,5 % в группе плацебо [49]. Хотя эта тенденция сохранялась после 54 месяцев лечения, в группе, получавшей тамоксифен, наблюдалось снижение МП на 28,2 % по сравнению с исходным уровнем, а МП группы плацебо снизилась до 35,3 % от исходного уровня. Это исследование продемонстрировало значительное снижение МП в группе тамоксифена благодаря терапии.

Интересно, что в рандомизированном исследовании по профилактике РМЖ женщины, которые получали тамоксифен и имели 10 %-ное снижение МП, испытали 63 %-ное снижение риска РМЖ, однако у принимавших тамоксифен не было снижения МП менее чем на 10 % или не было снижения риска РМЖ [50]. На основании этих результатов был сделан вывод, что 18-месячный режим приема тамоксифена может уменьшить МП,

а также снизить риск РМЖ. Взятые вместе, эти результаты позволяют предположить, что ряд факторов, включая расу, генетику, материнство, статус менопаузы, ЗГТ и диету, могут модулировать МП и тем самым могут влиять на риск РМЖ. Однако для подтверждения этих выводов необходимо провести дополнительные исследования.

Доказано, что и другие факторы окружающей среды также могут играть роль в снижении МП.

МП, риск РМЖ и молекулярные подтипы РМЖ

Данные шести исследований показали положительную связь между высокой МП и риском инвазивных опухолей во всех возрастных группах, где самый высокий уровень МП показал двукратное увеличение риска по сравнению со средним уровнем МП [51].

В исследовании К. А. Bertrand, R. M. Tamimi с соавт. (2013) была выявлена достоверная связь между МП и ER – HER 2 – РМЖ у женщин моложе 55 лет по сравнению с группой старше 55 лет [51].

Рецептор HER 2 является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и сверхэкспрессируется примерно в 30 % случаев инвазивного РМЖ. Высокая МП тесно связана с опухолями большого размера, пораженными регионарными лимфатическими узлами и ER-опухолями у женщин моложе 55 лет [51]. Это предполагает, что МП потенциально может играть роль в степени агрессивности РМЖ, однако для подтверждения этих наблюдений необходимо провести более репрезентативные исследования [51].

При обследовании 733 женщин с инвазивным РМЖ [52] была выявлена более высокая ассоциация МП с ER-отрицательными опухолями, включая случаи тройного негативного РМЖ, по сравнению с РМЖ люминального А [52]. Также наблюдалась связь между опухолями с высоким уровнем МП и опухолями, отрицательными по рецепторам андрогенов, но эта связь была слабой [52].

В будущих исследованиях необходимо рассмотреть и подтвердить МП и ее связь с подтипами и агрессивностью рака молочной железы.

Белки внеклеточного матрикса (ЕСМ), влияющие на плотность ткани молочной железы

Микроокружение опухоли, которое интегрировано в ЕСМ, состоит из нескольких типов клеток, таких как эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц, фибробласты, ассоциированные с карциномой (CAF) и иммунные клетки. ЕСМ, иногда называемый стромой, представляет собой сложный и динамический матрикс, который включает такие белки, как ламинин, фибронектин, коллаген, протеоглики (PG) и протеазы [53]. Эти белки служат структурным каркасом, обеспечивающим сборку, поддержание и целостность тканей [54]. Недавние исследования показали, что и архитектура стромы, и состав могут оказывать важное влияние на нормальную биологию эпителия. Более того, изменения стромы не всегда могут быть «реактивными»

на развитие эпителиальной опухоли, но иногда могут играть начальную «ландшафтную» роль в канцерогенезе груди.

Коллаген I типа является одним из основных компонентов стромальной сети ECM, влияющей на плотность ткани [55]. Реорганизация коллагена и сшивание действуют как каркас, помогающий раковым клеткам мигрировать и вторгаться в окружающие ткани, влияя на метастазирование и плохой прогноз у больных РМЖ [56]. В присутствии трехмерного коллагена не-трансформированные эпителиальные клетки молочной железы экспрессируют высокие уровни белков, таких как MT1-MMP, а также мезенхимальных маркеров (виментин и фибронектин), которые указывают на злокачественный фенотип [57].

Небольшие богатые лейцином протеоглики (SLRP) также составляют большую часть ECM, а высокие уровни PG увеличивают плотность ткани и канцерогенез [53]. Люмикан, декорин, фибромодулин и бигликан являются частью семейства SLRP, которые участвуют в увеличении плотности ткани. Люмикан – важный белок, который играет роль в восстановлении тканей и эмбриональном развитии. Существует повышенная экспрессия люмикана с высокой плотностью по сравнению с тканью с низкой плотностью [58]. Высокая экспрессия люмикана может вызывать иницирование и прогрессирование РМЖ за счет усиления ангиогенеза, роста, миграции и инвазии клеток [59]. Более высокие уровни люмикана связаны с более высокой степенью злокачественности опухоли и более низкой экспрессией рецепторов ER в раковых клетках [60]. Декорин следует тому же паттерну экспрессии, что и люмикан, с более высокой экспрессией в тканях с высокой плотностью по сравнению с тканями с низкой плотностью [58]. Роль, которую высокая экспрессия люмикана и декорана играет в формировании высокой МП, неясна и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время изучается возможность использования декорина в качестве препарата для химической профилактики. При достоверных результатах исследований люмикан может стать привлекательной мишенью для модуляции МП. Лучшее понимание молекулярного взаимодействия между SLRP и основными онкогенными сигнальными путями в плотной и неплотной ткани может привести к способности эффективно изменять МП и снижать заболеваемость РМЖ.

Маммографическая плотность и другие онкогенные маркеры

Влияние экспрессии Ki-67, маркера пролиферации клеток на плотность ткани молочной железы, остается спорной.

Ряд исследователей показали повышение Ki-67 при высокой МП по сравнению с низкой МП [52, 61, 62].

Q. J. Khan, B. F. Kimler и соавт. (2007) обнаружили корреляцию степени МП с Ki-67 и сообщили о снижении CD44, мишени TGF-β и повышении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в строме при высокой и низкой МП [60].

Другие авторы пришли к выводу, что репрессия TGF-β повышает экспрессию ЦОГ-2 и Ki-67 у женщин с высокой МП по сравнению с низкой [61], что подтверждает повышение риска РМЖ. Следует отметить, что сверхэкспрессия COX-2 достоверно связана с инвазивным РМЖ и протоковой карциномой *in situ*, но ее связь с высокой МП полностью не изучена [63].

Поскольку высокоплотная стромальная ткань может запускать пролиферацию эпителия при высокой МП, должна быть перекрестная связь между стромальными клетками (фибробластами) и эпителиальными клетками в плотном микроокружении [64]. Действительно, ассоциированные с высокой плотностью фибробласты (HDAF), экспрессируют значительно сниженные уровни CD36 по сравнению с ассоциированными фибробластами низкой плотности (LDAF) в ткани груди здоровых женщин [65]. CD36 представляет собой трансмембранный рецептор, который участвует в дифференцировке адипоцитов, ангиогенезе, апоптозе, активации TGF-β, взаимодействиях клетки с ECM и передаче иммунных сигналов [65]. Это снижение CD36 особенно важно, потому что подобное подавление экспрессии гена CD36 наблюдается в фибробластах, связанных с карциномой (CAF), по сравнению с фибробластами после редукционной маммопластики (RMF) [65]. Эти результаты предполагают, что подавление CD36, наблюдаемое как в HDAF у здоровых женщин, так и в CAF, может быть ранним предшественником образования опухоли [65].

При высокой МП также отмечается выраженная экспрессия генов ответа на повреждение ДНК (DDR) и более короткая длина теломер по сравнению с низкой МП [66]. DDR связан с увеличением экспрессии активина-А и снижением экспрессии PPAR-γ, фактора транскрипции, регулирующего CD36 [66]. Эти генетические и функциональные различия между HDAF и LDAF являются одной из причин снижения дифференцировки адипоцитов при высокой МП.

Проблемы онкомаммоскрининга и альтернативные варианты

Онкомаммоскрининг осуществляется с помощью маммографии и клинических обследований. Несмотря на общее признание, до 27 % случаев отмечается рентгеногенотивный рак при высокой МП [67].

Одной из причин такого положения является то, что [67] изображение при маммографии является суммацией теней от различных структур. Рентгенологический томосинтез исключает этот недостаток, поскольку производит серию послойных снимков толщиной в 1 мм – 3D-реконструкцию, повышающую точность распознавания деталей [69], снижая количество ложноположительных результатов [70, 79].

Однако томосинтез имеет свои ограничения в плане дозовой нагрузки и стоимости исследований, которые не оплачивает большинство страховых компаний.

В недавнем исследовании [67] УЗИ в сочетании с МГ значительно увеличивало количество случаев выявленного РМЖ при высокой МП на 27 % по сравнению с одной только МГ.

О. Э. Якобс (2020) доказал, что точность дифференциальной диагностики при сочетании МГ и УЗИ в руках мультимодального специалиста, владеющего всеми этими методами, повышается с 75 до 98 % [80].

С учетом возможностей новых методов лучевой диагностики, мультимодальный скрининг, включающий МРТ, УЗИ и цифровой томосинтез, могут быть отличным дополнением для распознавания РМЖ при высокой МП, нивелируя ограничения каждого из методов [68], обеспечивая более высокие результаты.

Тем не менее сохраняется потребность в разработке дополнительных неинвазивных тестов, которые эффективны при высокой МП.

Новый биомаркер – альтернатива для раннего выявления РМЖ при высокой МП

ТАВ 004 – это антитело, разработанное для нацеливания на ассоциированный с опухолью MUC 1 (tMUC 1), антиген, который присутствует в высоких уровнях в сыворотке больных раком поджелудочной железы и груди [71]. MUC 1 присутствует на поверхности нормальных клеток и содержит обширные разветвления О-гликанов на своем N-концевом домене. Однако в микроокружении опухоли MUC 1 теряет свое О-гликановое разветвление и отделяется от своего С-концевого домена, который присоединяется посредством водородных связей. Низкое гликозилирование на tMUC 1 раскрывает область tandemных повторов с переменным числом (VNTR), что позволяет ТАВ 004 связываться и обнаруживаться [72]. ТАВ 004 специфически распознает tMUC 1 во всех подтипах рака молочной железы и не зависит от МП.

Таким образом, tMUC 1 может служить биомаркером РМЖ при высокой МП. В доклинических и клинических исследованиях было изучено присутствие tMUC 1 в приблизительно 450 тканях РМЖ всех молекулярных подтипов. Кроме того, ELISA на основе ТАВ 004 был разработан для мониторинга циркулирующих уровней tMUC 1 у больных РМЖ и без него при высокой и низкой МП для раннего обнаружения РМЖ в сочетании с маммографией [73]. Результаты динамического мониторинга показали, что тест на биомаркер tMUC 1 может выявлять РМЖ за 2 года до постановки диагноза с помощью скрининговой маммографии. Эти клинические исследования привели к созданию лабораторно разработанного теста, зарегистрированного в CLIA, под коммерческим названием Agkura™ Personal Score (лицензировано и продается компанией OncoTab).

Заключение

Рак молочной железы – общемировая проблема, которая решается по самым разным направлениям для повышения эффективности диагностики, качества лечения заболеваний различной природы и разработки мер профилактики. Известно множество факторов риска, предрасполагающих к развитию РМЖ. Среди них МП – официально занесенный в 2017 году в международную классификацию NCCN как фактор риска РМЖ.

Повышенная МП создает как минимум две основные проблемы – позднюю диагностику РМЖ из-за низкой чувствительности маммографического скрининга и более высокий риск развития РМЖ. Для повышения эффективности маммографического скрининга при высокой МП дополнительно используются УЗИ и другие методы исследования, нивелирующие ограничения маммографии.

Относительно факторов риска, влияющих на развитие РМЖ при высокой МП, проводятся многочисленные исследования с учетом того, что МП может в определенной степени модулироваться внешними факторами и методами лечения. Знание этих причин позволит избежать неприятных последствий. Для этих целей ведутся исследования, изучающие механизмы взаимосвязи МП с множеством факторов, часть из которых не зависят от нашего влияния, а на часть других можно воздействовать.

Среди них особый интерес представляют те, что подтверждают влияние наследственности, расы и этнической принадлежности, диетических пристрастий, заместительной гормонотерапии, различных молекулярных подтипов РМЖ, белков микроокружения опухоли, внеклеточного матрикса (ECM), влияющих на МП, роль Ki-67. Замечено, что при высокой МП имеется большая экспрессия генов ответа на повреждение ДНК (DDR) и более короткая длина теломер по сравнению с низкой МП. Новый биомаркер для раннего выявления РМЖ при высокой МП – ТАВ 004, антитело, разработанное для нацеливания на ассоциированный с опухолью MUC 1 (tMUC 1), антиген, который присутствует в высоких уровнях в сыворотке больных РМЖ.

Несмотря на широкий спектр исследований, остается множество вопросов в понимании клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе выраженной корреляции высокой МП с риском развития РМЖ. Остается множество нерешенных вопросов по изучению межклеточных взаимодействий между эпителиальными протоковыми клетками и стромальными клетками в ткани молочной железы с высокой и низкой МП.

Не менее важно решение организационных вопросов, касающихся разработки надежных мультимодальных междисциплинарных стратегий онкомаммоскрининга женщин пострепродуктивного возраста с высокой МП с целью повышения чувствительности выявления РМЖ, включая как новые методы визуализации, так и методы обнаружения циркулирующих биомаркеров.

Список литературы / References

1. Catsburg C. et al. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Res* 2014; 74 (12): 3248–58. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3514
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность), М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, – 250 с.
3. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlochastvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018g. (zabolevaemost i smertnost'), M.: MNI OI im. P. A. Gercena – filial FGBU "NMIc radiologii" Minzdrava Rossii. 2019–250 p.
4. Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, Kerlikowske K, Miglioretti DL: Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2014, 106 (10).
5. Colin C, Schott AM. Re: Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (1): 77.

5. Institute of Medicine Committee on New Approaches to Early Detection and Diagnosis of Breast Cancer: The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: *Saving Women's Lives: Strategies for Improving Breast Cancer Detection and Diagnosis: A Breast Cancer Research Foundation and Institute of Medicine Symposium*. Edited by Herdman R, Norton L. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2005.
6. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, Vachon C, Bakker MF, Giles GG, Chia KS, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (5).
7. Patterson SK, Roubidoux MA. Update on new technologies in digital mammography. *Int J Women's Health*. 2014; 6: 781–8.
8. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol*. 2007; 61 (2): 192–4.
9. Jeffreys M, Harvey J, Highnam R. Comparing a new volumetric breast density method (Volpara) to cumulus. Edited by Joan Martí, Amau Oliver, Jordi Freixenet, and Robert Martí. In: *Digital mammography: 2010/2010*. Berlin: Springer; 2010. Pp. 408–413.
10. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*. 1994; 39 (10): 1629–38.
11. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New Engl J Med*. 2007; 356 (3): 227–36.
12. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *New Engl J Med*. 2003; 348 (17): 1672–80.
13. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225 (1):165–175
14. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, Yi A, Yun BL, Lee SH, Kim MY, et al. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. *Radiology*. 2014; 270 (2): 369–77.
15. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Trichler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *New Engl J Med*. 2002; 347 (12): 886–94.
16. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. 1976; 37 (5): 2486–92.
17. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1976; 126 (6): 1130–7.
18. Krook PM. Mammographic parenchymal patterns as risk indicators for incident cancer in a screening program: an extended analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 1978; 131 (6): 1031–5.
19. Egan RL, Mosteller RC. Breast cancer mammography patterns. *Cancer*. 1977; 40 (5): 2087–90.
20. Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, Kummer R, Roselle P. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. *Cancer*. 1980; 45 (10): 2550–6.
21. Egan RL, McSweeney MB. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Radiology*. 1979; 133 (1): 65–70.
22. Moskowitz M, Gartside P, McLaughlin C. Mammographic patterns as markers for high-risk benign breast disease and incident cancers. *Radiology*. 1980; 134 (2): 293–5.
23. Tabar L, Dean PB. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer? *JAMA*. 1982; 247 (2): 185–9.
24. Witt I, Hansen HS, Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. *Eur J Radiol*. 1984; 4 (1): 65–7.
25. Gravelle IH, Bulstrode JC, Bulbrook RD, Hayward JL, Wang DY. The relation between radiological patterns of the breast and body weight and height. *Br J Radiol*. 1982; 55 (649): 23–5.
26. Thurffell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekbohm A, Adami HO, Trichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5 (1): 37–41.
27. Ciatto S, Zappa M. A prospective study of the value of mammographic patterns as indicators of breast cancer risk in a screening experience. *Eur J Radiol*. 1993; 17 (2): 122–5.
28. Kato I, Beirart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Control*. 1995; 6 (5): 431–8.
29. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R, Haile R. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (21): 1622–9.
30. de Stavola BL, Gravelle IH, Wang DY, Allen DS, Bulbrook RD, Fentiman JL, Hayward JL, Chaudary MC. Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and risk of breast cancer in a prospective study. *Int J Epidemiol*. 1990; 19 (2): 247–54.
31. Safflas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1989; 129 (3): 518–26.
32. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Day N, Luben R. Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme. *J Med Screen*. 1998; 5 (4): 207–12.
33. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy? *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)*. 2000; 39 (8): 969–72.
34. Safflas AF, Hoover RN, Brinton LA, Szklo M, Olson DR, Salane M, Wolfe JN. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer*. 1991; 67 (11): 2833–8.
35. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Trichler DL, Yaffe MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (9): 670–5.
36. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006; 15 (6): 1159–69.
37. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(16): 1224–37.
38. Ursin G, Lillie EO, Lee E, Cockburn M, Schork NJ, Cozen W, Parisky YR, Hamilton AS, Astrahan MA, Mack T. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2009; 18 (1): 102–12.
39. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Hulse-Smith L, Tsao MS, Khokha R, Martin L, Boyd N. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005; 14 (2): 343–9.
40. del Carmen MG, Halpern EF, Kopans DB, Moy B, Moore RH, Goss PE, Hughes KS. Mammographic breast density and race. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188 (4): 1147–50.
41. Heller SL, Hudson S, Wilkinson LS. Breast density across a regional screening population: effects of age, ethnicity and deprivation. *Br J Radiol*. 1055; 2015 (88): 20150242.
42. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2003; 12 (4): 332–8.
43. Castello A, Asuncion N, Salas-Trejo D, Vidal C, Sanchez-Contador C, Santamarina C, Pedraz-Pingarron C, Moreno MP, Perez-Gomez B, Lope V, et al. Association between western and Mediterranean dietary patterns and mammographic density. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (3): 574–81.
44. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005; 14 (12): 2877–80.
45. Quandt Z, Flom JD, Tehranifar P, Reynolds D, Terry MB, McDonald JA. The association of alcohol consumption with mammographic density in a multiethnic urban population. *BMC Cancer*. 1094; 2015: 15.
46. Greendale GA, Reboussin BA, Stone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (1): 30–7.
47. Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE, Carney PA. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control*. 2006; 17 (12): 1081–90.
48. Chen FP, Cheung YC, Soong YK. Factors that influence changes in mammographic density with postmenopausal hormone therapy. *Taiwan J Obst Gynecol*. 2010; 49 (4): 413–8.
49. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Warren RM, Duffy SW. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96 (8): 621–8.
50. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, Forbes JF, Warren RM. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (9): 744–52.
51. Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, Jensen MR, Pankratz V, Visscher D, Norman A, Couch F, Shepherd J, Fan B, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res BCR*. 2013; 15 (6): R104.
52. Sartor H, Zackrisson S, Elebro K, Hartman L, Borgquist S. Mammographic density in relation to tumor biomarkers, molecular subtypes, and mode of detection in breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (6): 931–9.
53. Theocharis AD, Skandalis SS, Neill T, Multhaupt HA, Hubo M, Frey H, Gopal S, Gomes A, Afratis N, Lim HC, et al. Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1855 (2): 276–300.
54. Leygue E, Snell L, Dotzlaw H, Troup S, Hiller-Hitchcock T, Murphy LC, Roughley PJ, Watson PH. Lumican and decorin are differentially expressed in human breast carcinoma. *J Pathol*. 2000; 192 (3): 313–20.
55. Insua-Rodriguez J, Oskarsson T. The extracellular matrix in breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 97: 41–55.
56. Kauppila S, Stenback F, Risteli J, Jukkola A, Risteli L. Aberrant type I and type III collagen gene expression in human breast cancer in vivo. *J Pathol*. 1998; 186 (3): 262–8.
57. Carey SP, Martin KE, Reinhart-King CA. Three-dimensional collagen matrix induces a mechanosensitive invasive epithelial phenotype. *Sci Rep*. 2017; 7: 42088.
58. Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson PH. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res*. 2003; 5 (5): R129–35.
59. Cho A, Howell VM, Colvin EK. The extracellular matrix in epithelial ovarian cancer – a piece of a puzzle. *Front Oncol*. 2015; 5: 245.
60. Fang X, Balgley BM, Wang W, Park DM, Lee CS. Comparison of multidimensional shotgun technologies targeting tissue proteomics. *Electrophoresis*. 2009; 30 (23): 4063–70.
61. Yang WT, Lewis MT, Hess K, Wong H, Tsimelzon A, Karadag N, Cairo M, Wei C, Meric-Bernstam F, Brown P, et al. Decreased TGFβ signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119 (2):305–14.
62. Khan QJ, Kimler BF, O'Dea AP, Zalles CM, Sharma P, Fabian CJ. Mammographic density does not correlate with Ki-67 expression or cytokeratin in benign breast cells obtained by random periareolar fine needle aspiration from women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (3): R35.
63. Chew GL, Huo CW, Huang D, Hill P, Cawson J, Frazer H, Hopper JL, Haviv I, Henderson MA, Britt K, et al. Increased COX-2 expression in epithelial and stromal cells of high mammographic density tissues and in a xenograft model of mammographic density. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153 (1): 89–99.
64. Hawes D, Downey S, Pearce CL, Bartow S, Wan P, Pike MC, Wu AH. Dense breast stromal tissue shows greatly increased concentration of breast epithelium but no increase in its proliferative activity. *Breast Cancer Res*. 2006; 8 (2): R24.

65. DeFilippis RA, Chang H, Dumont N, Rabban JT, Chen YY, Fontenay GV, Berman HK, Gauthier ML, Zhao J, Hu D, et al. CD36 repression activates a multicellular stromal program shared by high mammographic density and tumor tissues. *Cancer Discov*. 2012; 2 (9): 826–39.
66. DeFilippis RA, Fordyce C, Patten K, Chang H, Zhao J, Fontenay GV, Kerlikowske K, Parvin B, Tlsty TD. Stress signaling from human mammary epithelial cells contributes to phenotypes of mammographic density. *Can Res*. 2014; 74 (18): 5032–44.
67. Okello J, Kiseembo H, Bugeza S, Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. *BMC Med Imaging* 2014; 14 (1)
68. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008; 299 (18): 2151–63.
69. Tagliafico A, Tagliafico G, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, Calabrese M. Mammographic density estimation: one-to-one comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis using fully automated software. *Eur Radiol*. 2012; 22 (6): 1265–70.
70. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*. 2013; 269 (3): 694–700.
71. Roy LD, Dillon LM, Zhou R, Moore LJ, Livasy C, El-Khoury JM, Puri R, Mukherjee P. A tumor-specific antibody to aid breast cancer screening in women with dense breast tissue. *Genes Cancer*. 2017. <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.134>: 1–14.
72. Nath S, Mukherjee P. MUC 1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol Med*. 2014; 20 (6): 332–42.
73. Roy LD, Zhou R, Dillon LM, Moore LJ, Puri R, Marks JR, Lyster HK, Mukherjee P. A monoclonal antibody with exceptional specificity across major breast cancer subtypes. In: ASCO San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015; San Antonio, Texas; 2015.
74. Is There a National Reporting Standard? [<http://densebreast-info.org/is-there-a-federal-law.aspx>]. Accessed 13 Feb 2018.
75. Clinic M: Breast density—the four levels. In. mayoclinic.org: Mayo Clinic (1998–2018).
76. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. 100 страниц о многоликости рака молочной железы, М. ГЭОТАР-Медиа, 2020, 125.
- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. 100 pages about the multifaceted nature of breast cancer, M. GEOTAR-Media, 2020, 125.
77. Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микущин 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.
- Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микущин 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): 205–22. DOI: 10.21569/2222–7415–2020–10–2–205–222.
78. 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 микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. Исследование и практика в медицине, 2019, 6 (2), 75–85.
- Muizhnek E.A., Kiselev V.I., Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M.L., Prokopenko S.P. 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.
79. Микущин С.Ю., Рожкова Н.И., Гришкевич В.И., Якобс О.Э., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Прокопенко С.П. Оценка диагностической эффективности рентгенологического томосинтеза при заболеваниях молочной железы. *REJR* 2019; 9 (3): 86–92. DOI: 10.21569/2222–7415–2019–9–3–86–92.
- Mikushin S. Yu., Rozhkova N.I., Grishkevich V.I., Yakobs O.E., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P. Assessment of the diagnostic efficiency of X-ray tomosynthesis in breast diseases. *REJR* 2019; 9 (3): 86–92. DOI: 10.21569/2222–7415–2019–9–3–86–92.
80. Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Прокопенко С.П. Рентгенологический неопалимый рак молочной железы. Возможности современной лучевой диагностики. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 8 (3): 153–160. <https://doi.org/10.17116/onkolog201908031153>
- Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P. X-ray negative, non-palpable breast cancer. Possibilities of modern radiation diagnostics. *Oncology. Journal them. P. A. Herzen*. 2019; 8 (3): 153–160. <https://doi.org/10.17116/onkolog201908031153>

Статья поступила / Received: 02.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, президент Российской ассоциации маммологов, член Европейской ассоциации радиологов, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР². ORCID: 0000–0003–0920–1549

Буданова Мария Владиславовна, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, врач-рентгенолог высшей категории Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000–0001–7109–2174

Бурдина Ирина Игоревна, к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000–0002–5991–0186

Запирова Самира Бадрузамановна, к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000–0001–7154–3326

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, м.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1500–4381

Мазо Михаил Львович, к.м.н., ген. секретарь Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР². ORCID: 0000–0002–1313–6420

Микущин Сергей Юрьевич, к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000–0002–3495–4895

Прокопенко Сергей Павлович, к.м.н., вице-президент Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР². ORCID: 0000–0002–0369–5755

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Лабазанова Патимат Гаджимурадовна. E-mail: patika92@mail.ru

Для цитирования: Лабазанова П.Г., Буданова М.В., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микущин С.Ю., Прокопенко С.П., Рожкова Н.И. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2021; (19):41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48>

About authors

Rozhkova Nadezhda I., DM Sci, professor, honored scientist of the Russian Federation, President of the Russian Association of Mammologists, member of the European Association of Radiologists, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, professor at Dept of Clinical Mammary, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². ORCID: 0000–0003–0920–1549

Budanova Marya V., member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, radiologist of the highest category of the National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000–0001–7109–2174

Burdina Irina I., Ph.D., member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000–0002–5991–0186

Zakirova Samira B., PhD Med, a member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000–0001–7154–3326

Labazanova Patimat G., member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, junior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1500–4381

Mazo Mikhail L., PhD Med, general secretary of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, associate professor at Dept of Clinical Mammary, Radiology and Radiation Therapy². ORCID: 0000–0002–1313–6420

Mikushin Sergey Y., PhD Med, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000–0002–3495–4895

Prokopenko Sergey P., PhD Med, vice-president of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, head of Dept of Comprehensive Diagnostics and Interventional Radiology in Mammary of the National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, head of Dept of Clinical Mammary, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². ORCID: 0000–0002–0369–5755

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Labazanova Patimat G. E-mail: patika92@mail.ru

For citation: Labazanova P.G., Budanova M.V., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Rozhkova N.I. Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer. *Medical alphabet*. 2021; (19):41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48>

