

Gęsty sutek – czynnik ryzyka raka piersi

Dense breast – a breast cancer risk factor

Ireneusz Połać, Agnieszka Wilamowska, Tomasz Stetkiewicz, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopausalny 2008; 5: 273-277

Streszczenie

Rak piersi to najczęstsza choroba nowotworowa u kobiet. Częstość występowania tego raka wzrasta z wiekiem, a największa jest w okresie pomenopausalnym. Badacze na całym świecie starają się stworzyć model służący do określenia czynników ryzyka i metod prewencji raka piersi. Jedną z wytypowanych do tych zadań metod może być ocena mammograficzna gęstości piersi. W pracy dokonano przeglądu metod oceny gęstości piersi i możliwości jej zastosowania jako wskaźnika ryzyka wystąpienia raka i oceny skuteczności metod prewencyjnych. Omówiono również teorie dotyczące powstawania gęstego sutka i czynniki mające wpływ na ryzyko występowania tego zjawiska.

Słowa kluczowe: gęstość piersi, rak piersi, czynniki ryzyka

Summary

Breast cancer is the most common neoplastic disease in women. Prevalence of this cancer increases with age, reaching its peak during the postmenopausal period. Worldwide researchers try to create assessment models to evaluate breast cancer risk and preventive methods. One of these methods should be mammographic breast density. In this paper we review the most common mammographic assessment techniques. Also we present a hypothesis concerning dense breast and risk factors contributing to this phenomenon.

Key words: breast density, breast cancer, risk factors

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i drugą co do częstości przyczyną zgonu kobiet w Stanach Zjednoczonych [1]. W Europie w 2004 r. zanotowano 371 000 nowych przypadków zachorowania na raka piersi i 129 900 zgonów [1]. W Polsce nowotwory złośliwe zajmują drugie miejsce jako przyczyna zgonów po chorobach krążenia, a najczęściej występującym nowotworem u kobiet w 2004 r. był rak piersi, który stanowił 20,5% (ponad 12 tys. przypadków) wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów, jednocześnie był najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej (12,7%) [2]. Liczba zachorowań jest dwa razy większa niż zgonów, większość zachorowań odnotowuje się w starszych grupach wiekowych. Największa liczba zachorowań dotyczy kobiet między 45. a 69. rokiem życia. Ponad 50% zachorowań na tę chorobę stwierdza się w grupie kobiet pomiędzy 50. a 69. rokiem życia [1, 2].

Współczesna medycyna kładzie duży nacisk na zapobieganie chorobom poprzez ocenę ryzyka dla indywi-

dualnego pacjenta i wdrażanie metod profilaktycznych. Taką strategię zastosowano w przypadku chorób układu sercowo-naczyniowego, wprowadzając powszechnie terapię obniżającą stężenie cholesterolu w osoczu oraz stosując aspirynę u osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zawału [3–5]. Ponieważ rak piersi jest częstą chorobą (oceniono, że do 80. roku życia 1 na 8 kobiet zachoruje na raka piersi) [1, 2], zastosowanie metod profilaktyki pierwotnej ma duże uzasadnienie. Aby zastosować metody zapobiegania wystąpieniu raka piersi, musimy przede wszystkim wyodrębnić grupę pacjentek o podwyższonym ryzyku wystąpienia choroby, a następnie wdrożyć program profilaktyczny. W Stanach Zjednoczonych do oceny ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet zastosowano skalę oceny ryzyka wystąpienia raka piersi Gaila [6]. Skala ta pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia raka piersi po uwzględnieniu takich czynników mających wpływ na ryzyko, jak: wiek, wiek wystąpienia menarche, wiek pierwszego porodu, historia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 91-603 Łódź

rodzinnego występowania raka piersi i liczba biopsji piersi [6]. Model ten nie rozróżnia jednak na poziomie indywidualnym kobiet, u których wystąpi rak piersi, i kobiet, u których prawdopodobnie nie wystąpi [7, 8]. Dlatego badacze starają się znaleźć inny czynnik ryzyka, który w lepszy sposób pozwoliłby ocenić indywidualne ryzyko wystąpienia raka piersi, a jednocześnie przy zastosowaniu odpowiedniego markera – poprzez zastosowanie metod profilaktyki – umożliwiłby obniżenie stopnia ryzyka i ocenę wyniku podjętych działań.

Takim markerem może być mammograficzna gęstość sutka, której używa się zarówno do oceny ryzyka, jak i monitorowania odpowiedzi na terapię prewencyjną (tamoksyfen, analogi GnRH) [9–12]. Inne stosowane biomarkery raka piersi to: osoczowe stężenie prolaktyny [13], globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG) [14], wolny testosteron i estradiol u kobiet po menopauzie [15–17], insulinoподобny czynnik wzrostu (IGF-1) i białko wiążące ten czynnik (IGF-BP) u kobiet przed menopauzą [18] oraz śródnabłonkowa neoplazja i związane z nią markery, np. Ki 67, u kobiet przed menopauzą i po niej [19].

Mammograficzna gęstość sutka – w przeciwieństwie do hormonów i czynników wzrostu – odzwierciedla procesy, które zachodzą w sutku, a dodatkowo – inaczej niż neoplazja – nie wymaga inwazyjnych i bolesnych procedur [9]. Co więcej, większość kobiet między 40. a 70. rokiem życia przechodzi rutynowe badania mammograficzne raz do roku, więc ocena tego parametru nie wiąże się z dodatkowymi kosztami i może być powszechnie wykorzystana przez ginekologów do planowania postępowania z kobietą około- i pomenopauzalną.

Gęstość mammograficzna odzwierciedla zawartość tkanki gruczołowej i tkanki łącznej w piersi poddanej badaniu mammograficznemu [20, 21]. Gęste sutki zawierają większe ilości obu tych tkanek w utkaniu [20]. Tkanki te pojawiają się jako gęste ze względu na większe niż w przypadku tłuszczu osłabienie wiązki promieniowania rentgenowskiego, co powoduje, że sygnał na kliszy jest słaby. Tkanina tłuszczowa – ze względu na mniejsze osłabienie wiązki promieniowania – daje natomiast obraz ciemny [22].

Koncepcja gęstości mammograficznej jako czynnika ryzyka raka piersi została postawiona po raz pierwszy przez Wolfe'a [23], który powiązał gęstość mammograficzną sutków z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka piersi.

Klasyfikacja Wolfe'a rozpatruje 4 kategorie gęstości sutka wiążące się z ryzykiem występowania raka piersi:

- N1 – dominuje tkanka tłuszczowa (ok. 12% badanej populacji, współczynnik ryzyka 1,0),
- P1 – mała liczba rozsianych przewodów, lepiej widocznych, ponieważ tkanki nabłonkowe bardziej absorbują promieniowanie X niż tkanka tłuszczowa i zajmują mniej niż 25% powierzchni (28% badanej populacji, współczynnik ryzyka 1,68),
- P2 – bardziej zaznaczone heterogenne zagęszczenia

obejmujące więcej niż 25% sutka (48% badanej populacji, współczynnik ryzyka 2,73),

- DY – w obrazie całej piersi przeważają gęste struktury (12% badanej populacji, współczynnik ryzyka 2,83).

W klasyfikacji Wolfe'a kategoria DY oznacza największe, a N1 najniższe ryzyko wystąpienia raka piersi. Od tego czasu pojawiło się wiele innych metod klasyfikacji gęstych sutków.

BIRADS [24] to system opracowany przez *American College of Radiology*, używany w wielu badaniach klinicznych. Obecnie jest najbardziej powszechnie stosowaną techniką mammograficznej oceny sutka na świecie. Podobnie jak klasyfikacja Wolfe'a, operuje 4-stopniową skalą:

- głównie tłuszcz,
- rozsiane gęstości włóknisto-gruczołowe,
- równomierna gęstość,
- bardzo duża gęstość.

Odsetek kobiet, u których występuje 3. i 4. kategoria, związana z największym ryzykiem raka, spada wraz z wiekiem. Obie te kategorie gęstości sutka stwierdza się w grupie wiekowej 40–49 lat u 80%, w grupie 50–59 lat u 54%, a w grupie 60–69 lat u 43% kobiet [24], wyłącznie 4. stopień BIRADS wykrywa się natomiast odpowiednio u 20%, 5% i 2% kobiet [24].

Boyd ze współpracownikami stworzył komputerowo wspomaganą metodę oceny gęstości sutka opartą na badaniu mammograficznym. Stwierdził 2-procentowy wzrost ryzyka raka piersi na każde 1% wzrostu zawartości gęstych struktur w mammogramie [25]. Na podstawie tych obserwacji stworzył 6-stopniową skalę [25, 26]:

- I stopień – bez gęstości (7% badanej populacji, współczynnik ryzyka 1,0),
- II stopień – <10% gęstości (17% badanej populacji, współczynnik ryzyka 1,2),
- III stopień – 10–25% gęstości (21% badanej populacji, współczynnik ryzyka 2,2),
- IV stopień – 25–50% gęstości (27% badanej populacji, współczynnik ryzyka 2,4),
- V stopień – 50–75% gęstości (19% badanej populacji, współczynnik ryzyka 3,4),
- VI stopień – >75% gęstości (9% badanej populacji, współczynnik ryzyka 5,3).

Metoda ta została poddana ocenie przy użyciu 354 skanów gęstych sutków i takiej samej liczby zdjęć kontroli z *Canadian National Breast Screening Study* [25]. Dla kobiet między 50. a 59. rokiem życia względne ryzyko rozwoju raka piersi wzrastało jeszcze bardziej – z 1,9 do 7,1, jeśli procentowa gęstość rosta z 25 do >75% [25].

Byrne porównał skalę Wolfe'a z zaproponowaną przez siebie metodą oceny gęstości piersi wykorzystującą planimetrię, polegającą na tym, że na kliszę nakłada się przezroczystą folię i za pomocą markera obrysowuje się gęste obszary, a wynik podaje się jako procentową zawartość gęstych tkanek w stosunku do całej powierzchni badanej piersi [10]. Zaproponowany przez nie-

go 5-stopniowy podział pozwala lepiej rozdzielić grupy kobiet o podwyższonym ryzyku raka piersi [10]:

- I stopień – bez gęstości (12% kobiet, ryzyko względne 1,0),
- II stopień – 1–25% gęstych obszarów (27% kobiet, ryzyko względne 1,57),
- III stopień – 25–50% gęstych obszarów (25% kobiet, ryzyko względne 2,47),
- IV stopień – 50–75% gęstych obszarów (28% kobiet, ryzyko względne 2,77),
- V stopień – >75% gęstych obszarów (8% kobiet, ryzyko względne 4,35).

W pracach Byrne'a i Boyda oszacowano, że u ok. 10% kobiet z badanych populacji, u których stwierdzono mammograficznie gęsty sutek (>75%), występuje 4–5 razy większe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu z grupą kobiet bez gęstych suteków [9, 25]. Jednocześnie z prac Boyda wynika, że wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka u kobiet z gęstym sutkiem utrzymuje się do 10 lat od momentu stwierdzenia tego zjawiska w badaniu [27, 28].

Istnieją również inne metody oceny gęstości piersi – np. metoda wolumetryczna oceniająca przybliżoną objętość gęstych tkanek w sutku [29], komputerowe systemy oceny zdjęć mammograficznych Cumulus lub Madena, ocena ultrasonograficzna, ocena przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI) lub densytometrii (DEXA) [30, 31] – nie są one jednak wykorzystywane tak powszechnie jak mammografia lub korzysta się z nich w ograniczonym zakresie w ośrodkach, w których zostały stworzone.

Z punktu widzenia lekarza praktyka istotne jest otrzymanie jak największej liczby informacji istotnych dla podejmowania decyzji terapeutycznych. Ważne jest także, aby istniało porozumienie pomiędzy radiologiem i ginekologiem w kwestii wagi przekazywanej informacji. Najpowszechniej stosowaną na świecie – mimo ograniczeń – pozostaje skala oceny BIRADS.

Mammograficznie gęsty sutek jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka piersi i jednocześnie poprzez powszechność badań mammograficznych może być szeroko wykorzystywany jako marker w praktyce ginekologicznej [7, 8, 25].

Wszystkie czynniki ryzyka raka piersi muszą wywierać wpływ na tkanki sutka i co najmniej część z nich powinna wpływać na gęstość piersi. Takim czynnikiem jest m.in. BMI, który jest ściśle związany z ryzykiem raka piersi i jednocześnie wpływa na gęstość piersi [32]. Wpływ na gęstość sutka mają również inne znane czynniki ryzyka dla raka piersi, np. rodność (2% obniżenia gęstości piersi przy każdym dziecku) [21], długość okresu karmienia piersią [21], wzrost [21, 32, 33], stosowanie terapii hormonalnej (zwiększa ryzyko raka piersi i – co prawda w niewielkim stopniu – również gęstość piersi) [21], wiek (wraz z którym wzrasta ryzyko wystąpienia raka piersi i spada gęstość sutka) [21, 33], menopau-

za (po której obniża się gęstość sutka) [33, 34], długość trwania okresu rozrodczego (gęstość piersi jest większa ze względu na długość narażenia na endogenne hormony płciowe) oraz faza cyklu u kobiet w okresie rozrodczym [21]. Inne znane czynniki ryzyka raka piersi – np. osoczowe stężenie endogennych hormonów płciowych, estradiolu i testosteronu, u kobiet po menopauzie – nie mają wpływu na opisywany parametr [21, 35].

Wszystkie opisane czynniki przyczyniają się do zwiększenia gęstości piersi w niecałych 30% [21]. Co zatem jest główną przyczyną zjawiska opisanego jako gęsty sutek?

Boyd ze współpracownikami zaproponował wyjaśnienie zjawiska gęstego sutka a jednocześnie zależności między gęstym sutkiem i ryzykiem raka piersi wspólnym działaniem mitogenów wpływających na proliferację i wielkość populacji komórek w piersi oraz mutagenów, które wywołują zaburzenia genetyczne w tych tkankach [21]. Oba te procesy są od siebie zależne – wzrost proliferacji zwiększa ryzyko wystąpienia mutacji, ale również zwiększa peroksydację lipidów, co powoduje następową indukcję proliferacji, a co za tym idzie zwiększenie ilości tkanek tworzących gęstości mammograficzne i wzrost ryzyka raka piersi [21].

Badania histopatologiczne obszarów gęstych pozwoliły stwierdzić, że za większą gęstością kryje się większa zawartość nabłonków i zrębu. Wraz ze wzrostem gęstości sutka Li stwierdził zwiększoną zawartość tkanek nabłonkowych, nienabłonkowych, kolagenu i struktur gruczołowych [36], przy czym największą objętość stanowił kolagen, który też najbardziej korelował z procentową gęstością sutka. Rak piersi powstaje z komórek nabłonkowych, ale wszystkie komponenty budowy sutka, w tym również zrąb i kolagen, mogą uczestniczyć w rozwoju nowotworu [37, 38].

Czynniki proliferacyjne wpływające na gęstość piersi i kompozycję sutka to hormony i czynniki wzrostu [13, 15, 39].

Większość z przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych nie wykazało wpływu endogennych hormonów płciowych na gęstość piersi [16, 17]. W większości badań estron, estradiol i wolny estradiol oznaczany w osoczu nie wykazywały związku z gęstością sutka [16, 17]. Jedynym wyjątkiem jest badanie PEPI, w którym wykazano taki związek [40]. Jednocześnie udowodniono związek między stężeniem estradiolu w osoczu a ryzykiem raka piersi. Badania nad osoczym stężeniem progesteronu również nie wykazały związku pomiędzy jego stężeniem i gęstością piersi u kobiet przed menopauzą i po niej [16, 17, 41], podobnie stężenie osoczowe testosteronu i androstendionu u kobiet po menopauzie [16, 17, 40, 41], jakkolwiek stężenie testosteronu koreluje z ryzykiem raka piersi u kobiet przed menopauzą i po niej [16, 17, 41]. Takie wyniki mogą sugerować, że wzrost ryzyka jest niezależny od gęstości piersi.

Stężenie hormonu wzrostu korelowało z gęstością piersi, ale korelacja zanikała, jeżeli w ocenie uwzględniano

ciężar i wzrost kobiet [42]. Prolaktyna miała wpływ na gęstość sutka, ale po uwzględnieniu innych zmiennych istotność statystyczna zanikała [39, 42, 43]. IGF-1 korelował z gęstym sutkiem w okresie przed i po menopauzie, a dłuższa obserwacja wykazała wolniejszy spadek gęstości następujący z wiekiem u kobiet narażonych na większe stężenie IGF-1 w okresie przed menopauzą [39, 41, 42].

Osoczowe stężenie IGF-1 i prolaktyny jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi [39, 42]. IGF-1 jest uznanym mitogenem dla komórek nabłonkowych piersi, wytwarzany w zrębie w sutku i w wątrobie indukuje proliferację w sutku [39, 42].

Prolaktyna powoduje wzrost proliferacji i hamuje apoptozę w sutku [27, 43]. Także w przypadku czynników wzrostu ich mechanizm działania może przebiegać innymi szlakami metabolicznymi, niezależnie od gęstości sutka.

Mutageny

Stres oksydacyjny prowadzący do uszkodzenia DNA może przyczynić się do pojawienia się niekorzystnych mutacji i podwyższenia ryzyka raka piersi [44]. Podobnie oddziałują stany zapalne, które również prowadzą do zwiększonej oksydacji i mogą być dodatkowym elementem na drodze prowadzącej do raka piersi [44].

Miernikiem stresu oksydacyjnego – korelującym w dodatku z gęstością piersi – jest moczowe wydzielanie malondialdehydu (MDA) i isoprostanów [45]. Podwyższone stężenie tych związków w moczu jest również charakterystyczne dla raka piersi [45]. O wpływie stresu oksydacyjnego na ryzyko raka piersi mogą świadczyć pośrednio wpływ diety niskotłuszczowej, która obniża ryzyko wystąpienia raka piersi, redukuje stres oksydacyjny i wywiera podobny efekt jak umiarkowany wysiłek fizyczny [45, 46]. Niestety, oba te działające ochronnie czynniki nie mają wpływu na gęstość piersi.

Pomiędzy mutagenami i czynnikami zwiększającymi proliferację opisanymi powyżej istnieją poważne zależności: zwiększona proliferacja powoduje wzrost produkcji czynników oksydacyjnych, a peroksydacja lipidów może powodować wzrost proliferacji [47].

Jak wspomniano powyżej, rodność, menopauza, BMI, wiek i inne czynniki ryzyka wyjaśniają nie więcej niż 30% zróżnicowania w zakresie gęstości mammograficznej [21]. Pozostałe 70% można wyjaśnić czynnikami genetycznymi i współdziałaniem czynników genetycznych ze środowiskowymi [21]. Dowodów na genetyczne tło gęstości sutka dostarczają badania rodzin i bliźniąt jednojajowych. Badania nad bliźniętami oszacowały wpływ czynników genetycznych w zjawisku gęstego sutka na 65–74% [28, 48]. Do tej pory przeprowadzono wiele badań czynników genetycznych mogących wpływać na gęstość sutka [42, 49–51]. Ze względu na prawdopodobny udział hormonów w powstawaniu gęstego sutka ten obszar eksplorowany był szczególnie [42, 49–51]. In-

nym kierunkiem są badania polimorfizmów nukleotydów ścieżki metabolicznej IGF-1 i jego białek wiążących [28, 49–54]. Niestety, nie stwierdzono silnych zależności pomiędzy gęstym sutkiem i wybranymi czynnikami genetycznymi, ale wydaje się, że dalsze badania dotyczące genetycznych uwarunkowań gęstego sutka mogą wnieść dużo do zrozumienia zarówno zjawiska gęstego sutka, jak i jego znaczenia dla rozwoju raka piersi.

Podsumowując, można stwierdzić, że gęsty sutek, będący silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka, może służyć jako marker dla oceny ryzyka raka piersi (samodzielnie lub w połączeniu z oceną innych, wyżej opisanych czynników ryzyka), ale wymaga badań, które wyjaśnią mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko i pozwolą we wczesnym okresie – jeszcze przed wykonaniem mammografii – wyodrębnić grupę szczególnie narażoną na wystąpienie raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5. IARC Press, Lyon 2004.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
4. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002, 136: 157-60.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
6. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
7. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 7: 358-66.
8. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer. *Natl Cancer Inst* 1994; 86: 600-7.
9. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1133-44.
10. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1622-9.
11. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-36.
12. Byrne C. Mammographic density: a breast cancer risk factor or diagnostic indicator? *Acad Radiol* 2002; 9: 253-5.
13. Hankinson SE. Circulating levels of sex steroids and prolactin in premenopausal women and risk of breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617: 161-9.
14. Rinaldi S, Key TJ, Peeters PH, et al. Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2006; 118: 2832-9.
15. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-7.
16. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Free estradiol and breast cancer risk in postmenopausal women: comparison

- of measured and calculated values. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1457-61.
17. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, et al. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1178-87.
 18. Yu H, Shu XO, Li BD, et al. Joint effect of insulin-like growth factors and sex steroids on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1067-73.
 19. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, et al. Breast cancer risk in usual ductal hyperplasia is defined by estrogen receptor-alpha and Ki-67 expression. *Am J Pathol* 2002; 160: 597-604.
 20. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 217.
 21. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 201.
 22. Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, et al. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 428-37.
 23. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486-92.
 24. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, et al. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol* 2007; 61: 192-4.
 25. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670-5.
 26. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis* 1998; 10: 113-26.
 27. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002; 87: 876-82.
 28. Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 886-94.
 29. Jeffreys M, Warren R, Highnam R, et al. Breast cancer risk factors and a novel measure of volumetric breast density: cross-sectional study. *Br J Cancer* 2008; 98: 210-6.
 30. Highnam R, Jeffreys M, McCormack V, et al. Comparing measurements of breast density. *Phys Med Biol* 2007; 52: 5881-95.
 31. Ursin G, Pike M. Mammographic density, hormone therapy, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1750.
 32. Boyd NF, Martin LJ, Sun L, et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2086-92.
 33. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, et al. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000; 89: 369-75.
 34. Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, et al. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1281-90.
 35. Verheus M, Peeters PH, van Noord PA, et al. No relationship between circulating levels of sex steroids and mammographic breast density: the Prospect-EPIC cohort. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R53.
 36. Li T, Sun L, Miller N, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 343-9.
 37. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med* 2006; 4: 38.
 38. Bhowmick NA, Moses HL. Tumor-stroma interactions. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 97-101.
 39. Diorio C, Brisson J, Bérubé S, et al. Intact and total insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) levels in relation to breast cancer risk factors: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R42.
 40. Greendale GA, Palla SL, Ursin G, et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 826-34.
 41. Tamimi RM, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Endogenous sex hormone levels and mammographic density among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2641-7.
 42. Mulhall C, Hegele RA, Cao H, et al. Pituitary growth hormone and growth hormone-releasing hormone receptor genes and associations with mammographic measures and serum growth hormone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2648-54.
 43. Greendale GA, Huang MH, Ursin G, et al. Serum prolactin levels are positively associated with mammographic density in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 337-46.
 44. Sharhar S, Normah H, Fatimah A, et al. Antioxidant intake and status, and oxidative stress in relation to breast cancer risk: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 343-50.
 45. Hong CC, Tang BK, Rao V, et al. Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity, mammographic density, and oxidative stress: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R338-51.
 46. Oestreicher N, Capra A, Bromberger J, et al. Physical activity and mammographic density in a cohort of midlife women. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 451-6.
 47. Davies KJ. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress. *IUBMB Life* 1999; 48: 41-7.
 48. Stone J, Dite GS, Gunasekara A, et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 612-7.
 49. Gail MH. Discriminatory accuracy from single-nucleotide polymorphisms in models to predict breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1037-41.
 50. Vachon CM, Sellers TA, Carlson EE, et al. Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor for breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 8412-8.
 51. van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Warren RM, et al. Influence of estrogen receptor alpha and progesterone receptor polymorphisms on the effects of hormone therapy on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 462-7.
 52. Slattery ML, Sweeney C, Wolff R, et al. Genetic variation in IGF1, IGFBP3, IRS1, IRS2 and risk of breast cancer in women living in Southwestern United States. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 197-209.
 53. Canzian F, McKay JD, Cleveland RJ, et al. Polymorphisms of genes coding for insulin-like growth factor 1 and its major binding proteins, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3 and breast cancer risk: results from the EPIC study. *Br J Cancer* 2006; 94: 299-307.
 54. Lai JH, Vesprini D, Zhang W, et al. A polymorphic locus in the promoter region of the IGFBP3 gene is related to mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 573-82.