

Оценка факторов риска рака молочной железы и определение встречаемости BRCA-ассоциированного рака молочной железы при маммографическом скрининге в Республике Индия

С.К. Терновой¹, С. Матхев^{1,2}, А.Е. Солопова¹, К.А. Лесько¹, А.Б. Абдураимов¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²Медицинский центр Святого Иосифа, Кочи, Индия

Контакты: Адхамжон Бахтиерович Абдураимов radiolog@inbox.ru

Определено влияние ведущих факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) на эффективность маммографического скрининга. В скрининге РМЖ участвовало 26 912 женщин в 2001–2010 гг.

Количество факторов риска развития РМЖ напрямую влияет на стадию заболевания. Диагностическая эффективность скрининговой маммографии падает в группах с высокой степенью рентгенологической плотности тканей. Обосновывается важность контроля групп пациентов с факторами риска РМЖ и оценки рентгенологической плотности тканей молочной железы.

Определена встречаемость BRCA1/2-ассоциированного РМЖ. Установлена взаимосвязь между диагностикой поздних стадий РМЖ и наличием мутаций генов BRCA1/2.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, скрининг, факторы риска, рентгенологическая плотность тканей молочной железы, мутации BRCA1/2

Breast cancer risk factors assessment and BRCA-associated breast cancer evaluation in mammographic screening in India

S.K. Ternovoy¹, S. Matkhev^{1,2}, A.E. Solopova¹, K.A. Lesko¹, A.B. Abduraimov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Saint Joseph Medical Centre, Cochin, India

Present article evaluate the influence of leading risk factors established for breast cancer (BC) on the mammography screening efficiency. 26 912 women underwent mammography screening in 2001–2010.

The direct impact of BC risk factor number on the disease stage was revealed. Diagnostic effectiveness of screening mammography decreased in patient groups with high mammographic density. The importance of control of patient groups with BC risk factors and reasonability of mammographic density evaluation is described.

The occurrence of BRCA1/2 mutations was revealed in patients with BC identified by mammography screening. The relationship between the presence of advanced and metastatic BC and the BRCA1/2 mutations was determined.

Key words: breast cancer, mammography, screening, risk factors, mammographic density, BRCA1/2 mutations

Введение

В большинстве стран неуклонно растет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Более половины случаев РМЖ ежегодно регистрируется в экономически развитых странах, где РМЖ возникает у 6 % женского населения на протяжении жизни. Однако в последние годы в ряде государств Северной Европы и Америки отмечается тенденция к снижению смертности от РМЖ. Это снижение происходит на фоне активного внедрения государственных программ маммографического скрининга РМЖ и изменения подходов к заместительной гормональной терапии (ЗГТ), что важно для возрастной группы 50–59 лет [1, 2].

В Российской Федерации РМЖ занимает 1-е место по показателям заболеваемости (20,5 %) и смертности (17,2 %) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15–89 лет, являясь ведущей онкологической

патологией у женщин, причем пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–59 лет [3].

Около 45 % ежегодного мирового прироста заболеваемости РМЖ и 55 % случаев летального исхода приходится на развивающиеся страны [4]. В крупных городах Индии заболеваемость РМЖ максимальная, например в Мумбаи она составляет 27,5 %. В 2006 г. РМЖ составил 30,1 % всей онкологической заболеваемости [5]. В течение последних 25 лет в Индии заболеваемость РМЖ среди женщин в возрасте 30–40 лет увеличилась с 7 до 16 %. В этом возрасте чаще развиваются формы РМЖ, связанные с воздействием различных факторов риска и наличием генетических нарушений, в первую очередь мутаций генов *BRCA* [5, 6].

Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы (МЖ), многочисленны и связаны с наличием факторов риска. Во многом эти причи-

ны объясняются значительными изменениями стиля жизни современных женщин, включая характер питания, наличие вредных привычек, генетических нарушений и сопутствующих заболеваний и т. д. [7].

В связи с вышесказанным была поставлена цель, оценить в ходе маммографического скрининга влияние ведущих факторов риска развития РМЖ на эффективность скрининга и определить частоту встречаемости мутаций семейства генов *BRCA* среди пациентов с РМЖ, выявленном при маммографическом скрининге.

Материалы и методы

Выявление факторов риска развития РМЖ проводилось путем анкетирования 26 912 женщин, проходящих программу маммографического скрининга в отделе радиологии медицинского центра Святого Иосифа, г. Кочи, Индия, за период 2001–2010 гг. В рамках скрининга РМЖ всем женщинам выполняли маммографию в прямой и косой проекциях. Для оценки рентгенологической плотности тканей МЖ использовали шкалу рентгенологической плотности BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System): BIRADS-1 < 25% ткани МЖ составляет паренхима; BIRADS-2 – паренхима составляет 25–50% ткани МЖ; BIRADS-3 – 51–75% ткани МЖ составляет паренхима; BIRADS-4 > 75% ткани МЖ составляет паренхима. Группировка пациентов согласно этим категориям проводилась по результатам скрининговой маммографии. Все наблюдения РМЖ патоморфологически верифицированы. Пациенты были разделены на возрастные группы: 35–39, 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет; на группы по количеству факторов риска: 1–2 фактора риска, 3–4 и ≥ 5 факторов риска, отдельно выделяли группу женщин без выявленных факторов риска РМЖ. У пациентов с РМЖ проводилось генетическое исследование периферической крови и/или патоморфологического материала с использованием стандартной методики полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение

В ходе анкетирования выявлено 19 645 (73%) женщин с факторами риска развития РМЖ. Наиболее часто встречающимися достоверными факторами риска развития РМЖ явились особенности менструального цикла, что подтверждается в возрастных группах 60–69 лет (29% от общего количества данного фактора риска) и 50–59 лет (24,1%). Наименьшее количество женщин с особенностями менструального цикла выявлено в возрастной группе 35–39 лет (12,4%). Такое распределение связано с большей вероятностью приобретения различных вариантов менструального цикла у женщин, вошедших в возрастные группы старше 50 лет, в отличие от женщин из более «молодых» возрастных групп, для которых ведущим вариантом особенностей менструального цикла являются раннее менархе и функциональные нарушения менструального цикла.

Гормональная терапия наиболее часто применялась в возрастных группах 50–59 (30,5%) и 40–49 (25,5%) лет, что связано с активным применением ЗГТ в пре- и перименопаузальном периоде. У женщин в возрастных группах 35–39 лет (15,2%) и старше 70 лет (11,3%) наблюдается наиболее редкое использование ЗГТ.

Число женщин с собственным онкологическим анамнезом было максимальным в группе 60–69 лет (31,1%). Распределение семейного онкологического анамнеза было практически равномерно во всех возрастных группах, с небольшим увеличением число женщин в группе 60–69 лет – 22,4%. Прием алкоголя наиболее распространен в возрастной группе 40–49 лет (25,8%), наименьшее распространение данного фактора риска отмечалось в возрастной группе старше 70 лет (10,4%).

В ходе маммографического скрининга выявлено 107 наблюдений РМЖ, из них у 68 (63,6%) пациентов были выявлены факторы риска (табл. 1).

Таблица 1. Распределение наблюдений РМЖ относительно количества факторов риска в различных возрастных группах (n = 107)

Количество факторов риска	Возрастная группа (лет)											
	35–39		40–49		50–59		60–69		> 70		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	2	1,9	9	8,4	9	8,4	10	9,4	9	8,4	39	36,5
1–2	1	0,9	4	3,7	5	4,7	3	2,8	3	2,8	16	14,9
3–4	3	2,8	6	5,6	8	7,5	6	5,6	5	4,7	28	26,2
≥ 5	3	2,8	7	6,6	6	5,6	4	3,7	4	3,7	24	22,4
<i>Всего</i>	9	8,4	26	24,3	28	26,2	23	21,5	21	19,6	107	100

Таблица 2. Распределение больных по стадиям РМЖ относительно количества факторов риска ($n = 107$)

Стадия заболевания		Количество факторов риска									
		1-2		3-4		≥ 5		0		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	Tis	1	0,9	1	0,9	0	0	2	1,9	4	3,7
I	T1N0M0	1	0,9	2	1,9	1	0,9	6	5,6	10	9,3
IIa	T1N1M0	2	1,9	3	2,8	1	0,9	7	6,6	13	12,2
	T2N0M0	3	2,8	4	3,7	2	1,9	6	5,6	15	14
IIb	T2N1M0	2	1,9	4	3,7	2	1,9	5	4,7	13	12,2
	T3N0M0	2	1,9	5	4,7	3	2,8	4	3,7	14	13,1
IIIa	T2N2M0	2	1,9	3	2,8	4	3,7	3	2,8	12	11,2
	T3N1M0	1	0,9	2	1,9	5	4,7	3	2,8	11	10,3
IIIb	T4N2M0	1	0,9	2	1,9	4	3,7	2	1,9	9	8,4
IV	TNM1	1	0,9	2	1,9	2	1,9	1	0,9	6	5,6
Всего		16	14,9	28	26,2	24	22,4	39	36,5	107	100

Как показал проведенный нами анализ, определялось увеличение количества выявленных случаев РМЖ с ростом числа факторов риска. Увеличение факторов риска до 5 и более обусловлено меньшей численностью пациентов в группе ($n = 6291$; 32%) по сравнению с группой с 3-4 факторами риска ($n = 8051$; 41%).

Влияние конкретных факторов риска на встречаемость РМЖ в различных возрастных группах не менее важно. Особенности менструального цикла, ЗГТ и семейный онкологический анамнез чаще прочих достоверных факторов определяли у пациентов с РМЖ — 47 (35,3% от общего количества достоверных факторов у пациентов с РМЖ), 32 (24,1%) и 28 (21%) анамнестических наблюдений соответственно. Из достоверных факторов риска у пациентов с РМЖ наиболее редко определяли собственный онкологический анамнез — 17 (12,8%) наблюдений и употребление алкоголя — 9 (6,8%) наблюдений. Среди потенциальных факторов риска у пациентов с РМЖ чаще выявляли аборты в анамнезе — 47 (26,1% от общего количества потенциальных факторов у пациентов с РМЖ), избыточную массу тела — 45 (25%) наблюдений, гипотиреоз — 22 (12,2%) и гипертоническую болезнь — 22 (12,2%) наблюдения. Редкими потенциальными факторами риска у пациентов с РМЖ были сахарный диабет — 17 (9,4%) наблюдений, гепатопатии — 14 (7,8%) и ожирение — 13 (7,3%).

Впервые оценка влияния гипотиреоза на заболеваемость РМЖ проведена в группе женщин, проходив-

ших маммографический скрининг РМЖ. Как видно из представленных результатов, существует связь между гипотиреозом и РМЖ в изученной популяции. Выявленная связь согласуется с данными некоторых авторов [8, 9]. Однако, полученные результаты не находят подтверждения в ряде научных работ, в которых указывается как на отсутствие связи между гипотиреозом и заболеваемостью РМЖ [10], так и на возможность снижения заболеваемости РМЖ у пациентов с гипотиреозом [11].

Тяжесть течения РМЖ возрастала с увеличением количества факторов риска (табл. 2).

В настоящем исследовании впервые оценено влияние количества факторов риска на заболеваемость РМЖ, как относительно клинической стадии РМЖ, так и международной классификации TNM. Приведенные данные указывают на наличие прямой связи между количеством факторов риска развития РМЖ и стадией заболевания. Так, поздние стадии РМЖ (T3-T4) чаще выявлялись в группах с 3-4 факторами риска (13,2%) и ≥ 5 (16,8%), чем в группе с 1-2 факторами риска (6,5%). В группе пациентов без факторов риска поздние стадии РМЖ выявлены в 2 раза реже — 12,1%, чем ранние стадии (T0-T2) — 24,4%.

Важным фактором риска РМЖ, непосредственно влияющим на эффективность диагностики, является рентгенологическая плотность тканей МЖ (табл. 3).

В возрастных группах 35-39 лет и 40-49 лет категории BIRADS-3 и BIRADS-4, характеризующиеся рент-

Таблица 3. Распределение женщин разных возрастных групп согласно классификации рентгенологической плотности BIRADS (n = 26 912)

Плотность по BIRADS	Возрастная группа (лет)											
	35–39		40–49		50–59		60–69		> 70		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
BIRADS-1	72	0,3	393	1,5	1832	6,8	2358	8,8	1499	5,6	6154	23
BIRADS-2	387	1,4	1932	7,2	2297	8,5	1537	5,7	795	3	6948	25,8
BIRADS-3	833	3,1	2917	10,8	2764	10,3	1079	4	308	1,1	7901	29,3
BIRADS-4	1077	4	2142	7,9	1871	7	623	2,3	196	0,7	5909	21,9
<i>Всего</i>	2369	8,8	7384	27,4	8764	32,6	5597	20,8	2798	10,4	26912	100

генологически более плотную ткань МЖ, составили 25,8%, а категории BIRADS-1 и BIRADS-2, для которых характерна менее рентгенологически плотная ткань МЖ, определялись реже – в 10,4%. В возрастных группах 60–69 лет и старше 70 лет категории BIRADS-3 и BIRADS-4, напротив, определялись реже – 8,1%, а категории BIRADS-1 и BIRADS-2 чаще – 23,1%. Пограничное положение занимает возрастная группа 50–59 лет, в которой встречаемость категорий BIRADS-1 и BIRADS-2 (15,3%) была сравнима со встречаемостью категорий BIRADS-3 и BIRADS-4 (17,3%).

С повышением рентгенологической плотности тканей МЖ отмечалось повышение количества дополнительных исследований, что проявляется в максимальном их числе в группе BIRADS-4 (45,9% от общего количества дополнительных исследований) и минимальном в группе BIRADS-1 (6,1%) (табл. 4), что согласуется с мнением и других исследователей данного вопроса [12]. Всего на дополнительное обследование приглашено 12 878 женщин – 47,8% от общего числа женщин.

Таблица 4. Распределение повторных исследований и РМЖ в зависимости от категории рентгенологической плотности по BIRADS

Рентгенологическая плотность по BIRADS	Количество дополнительных исследований		Выявленный РМЖ	
	абс.	%	абс.	%
BIRADS-1	789	6,1	34	31,8
BIRADS-2	2394	18,6	29	27,1
BIRADS-3	3786	29,4	23	21,5
BIRADS-4	5909	45,9	21	19,6
<i>Всего</i>	12878	100	107	100

Из табл. 4 следует, что наибольшее количество наблюдений РМЖ диагностировано у пациентов с категорией плотности МЖ BIRADS-1 (31,8%), по сравнению с BIRADS-4 (19,6%).

Таким образом, с ростом рентгенологической плотности растет выявляемость РМЖ на поздней стадии развития заболевания. Данные по эффективности скрининговой маммографии у женщин с разными категориями рентгенологической плотности по системе BIRADS представлены в табл. 5.

Высокие показатели чувствительности и специфичности скрининговой маммографии в диагностике РМЖ выявлены в категориях BIRADS-1 (97,1% и 97,2% соответственно) и BIRADS-2 (93,1% и 96,5% соответственно). Более низкие показатели чувствительности и специфичности определялись в категориях BIRADS-3 (69,6% и 84,6%) и BIRADS-4 (47,6% и 61,8%).

При категории BIRADS-1 выявлено 16 (14,9% от общего количества выявленного РМЖ) наблюдений РМЖ на 0–II клинической стадии. При этом в группе пациентов с категорией BIRADS-4 РМЖ был диагностирован лишь в 3 (2,8%) наблюдениях на 0–II клинической стадии. Число случаев РМЖ III–IV клинической

Таблица 5. Чувствительность и специфичность скрининговой маммографии у больных РМЖ при разных категориях рентгенологической плотности тканей МЖ по системе BIRADS

Плотность по BIRADS	Чувствительность, %	Специфичность, %
BIRADS-1	97,1	97,2
BIRADS-2	93,1	96,5
BIRADS-3	69,6	84,6
BIRADS-4	47,6	61,8

Таблица 6. Распределение больных РМЖ в возрастных группах 35–39 и 40–49 лет в зависимости от наличия и вида мутаций

Мутации		Возрастная группа (лет)					
		35–39		40–49		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>BRCA1</i>	185delAG	2	5,7	4	11,4	6	17,1
	4213delT	1	2,9	2	5,7	3	8,6
	295delCA	2	5,7	3	8,6	5	14,3
<i>BRCA2</i>	6079delAGTT	0	0	2	5,7	2	5,7
Мутаций не выявлено		4	11,4	15	42,9	19	54,3
<i>Всего</i>		9	25,7	26	74,3	35	100

кой стадии в группе категории BIRADS-4 составило 11 наблюдений (10,3%). У пациентов с категорией BIRADS-1 число случаев РМЖ III–IV клинической стадии было значительно меньше и составило 5 (4,7%) наблюдений. Таким образом, низкие показатели эффективности скрининговой маммографии при категории BIRADS-4 обуславливают более позднюю диагностику РМЖ.

Впервые у пациентов с РМЖ, выявленным в результате маммографического скрининга, определена распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* (табл. 6). Диагностировано 16 (14,9%) наблюдений *BRCA*-ассоциированного РМЖ, при этом все мутации были выявлены у пациентов в возрасте 35–49 лет. Из них у 11 (68,8%) пациентов выявлена категория BIRADS-4, у 5 (31,2%) пациентов – BIRADS-3.

Из табл. 6 следует, что *BRCA*-ассоциированный РМЖ чаще диагностировали в возрастной группе 40–49 лет – 11 (31,4% от общего количества РМЖ в указанных возрастных группах) наблюдений, что составляет 42% от количества наблюдений РМЖ в этой возрастной группе. При меньшем количестве выявленного *BRCA*-ассоциированного РМЖ в возрастной группе 35–39 лет – 5 (14,3%) наблюдений, относительно всех наблюдений РМЖ в этой возрастной группе случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ больше половины (55,5%). Это обусловлено не столько разной численностью групп, сколько более ранним возникновением РМЖ у женщин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Полученные данные коррелируют с результатами современного крупного исследования данного вопроса [13], однако новизна настоящего исследования обусловлена изучением наблюдений РМЖ, выявленном при маммографическом скрининге.

Впервые у пациентов с РМЖ, выявленным в ходе маммографического скрининга, были определены

конкретные виды мутаций *BRCA*. В подавляющем большинстве наблюдений *BRCA*-ассоциированного РМЖ определены мутации гена *BRCA1* – 14 (87,5% от общего количества *BRCA*-ассоциированного РМЖ) наблюдений. Мутации *BRCA2* выявлены лишь в 2 (12,5%) наблюдениях. Относительно всех наблюдений РМЖ ($n = 107$) случаи заболевания, ассоциированные с наиболее частой мутацией – *BRCA1* 185delAG составляют 5,6%, с самой редкой – *BRCA2* 6079delAGTT – 1,9%. Выявленные мутантные аллели характерны для женского населения южной Индии [6].

Семейный анамнез РМЖ отмечали у всех пациентов с диагностированными мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Наблюдения *BRCA*-ассоциированного РМЖ составили 3% от количества выявленного семейного анамнеза РМЖ в возрастной группе 35–39 лет и 6,2% в возрастной группе 40–49 лет. Собственный анамнез РМЖ зафиксирован у 1 пациентки (2,9% от общего количества РМЖ, диагностированного в указанных возрастных группах) с мутацией *BRCA1* 185delAG из возрастной группы 40–49 лет.

Впервые оценено влияние мутаций генов *BRCA1/2* на стадию РМЖ у пациентов, проходивших маммографический скрининг. У пациентов с РМЖ IIIa стадии выявлено 9 (56,25% от общего количества РМЖ, ассоциированного с мутациями) наблюдений мутаций: T2N2M0 – 5 (31,25%) наблюдений, T3N1M0 – 4 (25%) наблюдений; на стадии IIIb (T4N2M0) – 5 (31,25%) наблюдений, на IV стадии: TNM1 – 2 (12,5%) наблюдения. Ни у одного пациента на стадиях 0–IIIb мутаций выявлено не было. Таким образом, выявлена взаимосвязь между диагностикой поздних стадий РМЖ и мутациями *BRCA1/2*. Наличие поздних стадий РМЖ (T3–4) связано с более агрессивным характером течения заболевания у молодых пациентов, а также с поздней диагностикой, ввиду высокой рентгенологической плотности тканей МЖ у данных пациентов.

Выводы

В рамках маммографического скрининга РМЖ определено увеличение количества выявленных случаев РМЖ соответственно росту числа факторов риска.

Основными достоверными факторами риска у пациентов с РМЖ явились особенности менструального цикла, ЗГТ и семейный онкологический анамнез. Среди потенциальных факторов риска у пациентов с РМЖ основными были аборт в анамнезе, избыточная масса тела, гипотиреоз и гипертоническая болезнь.

Определена прямая связь между количеством факторов риска развития РМЖ и стадией заболевания. Так, тяжесть течения РМЖ возрастала с увеличением количества факторов риска.

С увеличением рентгенологической плотности тканей МЖ растет выявляемость РМЖ на поздней ста-

дии развития заболевания, что связано с низкими показателями чувствительности и специфичности скрининговой маммографии при категориях BIRADS-3 и BIRADS-4. Необходимость в применении дополнительных исследований возникла практически у половины обследованных женщин (47,8%), в том числе при категории BIRADS-4, количество дополнительных исследований составило 100%.

При наличии факторов риска развития РМЖ целесообразно выполнять ежегодную скрининговую маммографию у женщин с 35 лет. При отсутствии факторов риска необходимо проводить скрининговую маммографию раз в 2 года, начиная с 35 лет. Всем женщинам старше 40 лет, вне зависимости от наличия факторов риска развития РМЖ, рекомендуется ежегодная скрининговая маммография.

Несмотря на низкую встречаемость мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с РМЖ (14,9%), высокое прогностическое значение своевременного выявления данных мутаций, особенно у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом, трудно переоценить.

Наличие *BRCA*-ассоциированного РМЖ, особенно в возрастной группе 35–49 лет, наряду с более агрессивным течением заболевания и высокой рентгенологической плотностью тканей МЖ в этом возрасте обуславливает важность раннего выявления генов *BRCA1* и *BRCA2* с прогностической целью у пациентов, страдающих РМЖ.

Работа выполнена в рамках ведущей научной школы: «Разработка и внедрение алгоритмов применения высокотехнологичных неинвазивных методов лучевой диагностики в мониторинге женского здоровья и репродукции» НШ-4511.2012.7.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hofwind S., Sakshaug S., Ursin G., Graff-Iversen S. Breast cancer incidence trends in Norway – explained by hormone therapy or mammographic screening? *Int J Cancer* 2012;12(130):2930–38.
- Kadiyala S., Strumpf E.C. Are United States and Canadian cancer screening rates consistent with guideline information regarding the age of screening initiation? *Int J Qual Health Care* 2011;6(23):611–20.
- Злокачественные заболевания в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России». Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2012. 260 с.
- Porter P. «Westernizing» women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008;358;3:213–6.
- Shah S., Gala F., Bhatnagar N. Breast cancer in India. *Cancer Patient Aid Association*. 2011. <http://www.breastcancerindia.net/bc/statistics/trends.htm>.
- Vaidyanathan K., Lakhotia S., Ravishankar H.M. et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. *J Biosci* 2009;34(3):415–22.
- Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: АБВ-пресс, 2010. С. 54–6.
- Hardefeldt P.J., Eslick G.D., Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434524>.
- Ditsch N., Liebhardt S., Von Koch F. et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30:1713–7.
- Angelousi A.G., Anagnostou V.K., Stamatakis M.K., Georgiopoulos G.C., Kontzoglou K.C. Primary Hypothyroidism and Risk for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Endocrinol* 2012;166(3):373–81.
- Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. et al. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 2005;6(103):1122–8.
- Assi V., Warwick J., Cuzick J., Duffy S.W. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9(1):33–40.
- Son B.H., Ahn S.H., Kim S.W. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012. <http://www.springerlink.com/content/12859778823p6214/fulltext.html>.