



## ФИБРОСКЛЕРОЗ И СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ АДЕНОЗ С МИКРОКАЛЬЦИНАТАМИ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ, СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Е.Л.Муйжнек<sup>1</sup>, В.И.Киселёв<sup>2</sup>, О.Э.Якобс<sup>3,4</sup>, Н.И.Рожкова<sup>3,4</sup>, А.Д.Каприн<sup>4,5</sup>, И.И.Бурдина<sup>3</sup>, С.Б.Запирова<sup>3</sup>, М.Л.Мазо<sup>3,4</sup>, С.П.Прокопенко<sup>3,4</sup>, П.Г.Лабазанова<sup>3</sup>

1. ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
3. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
4. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

### Резюме

Представлен краткий обзор современных данных об общности эпидемиологии и молекулярного патогенеза рака молочной железы и доброкачественных заболеваний молочной железы. В настоящее время разновидность мастопатии — фибросклероз/склерозирующий аденоз, сопровождающийся образованием микрокальцинатов, рассматривается как доброкачественное патологическое состояние с высоким риском малигнизации, а также как предстартовое состояние возможного перехода мастопатии в рак. В обзоре в качестве молекулярно-патогенетической основы данного явления обсуждается фундаментальный биологический процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Выявление вышеуказанных патологических изменений с помощью маммографии и уточненная диагностика с помощью вакуумной аспирационной биопсии позволяют обеспечить своевременное лечение фибросклероза и склерозирующего аденоза препаратом патогенетического действия на основе индол-3-карбинола — Индинол® Форто за счет реализации его множественной противоопухолевой и онкопрофилактической активности, в том числе способности обращать на эпигенетическом уровне процесс ЭМП, аномально протекающий при данных доброкачественных заболеваниях молочной железы.

### Ключевые слова:

молочная железа, эпителиально-мезенхимальный переход, микрокальцинаты, диагностика, патогенетическое лечение

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Муйжнек Е.Л., Киселёв В.И., Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Лабазанова П.Г. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

### Для корреспонденции

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», член Международного Комитета Европейской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: 2013rozhkova@gmail.com

ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.09.2018 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

## FIBROSCLEROSIS AND SCLEROSING ADENOSIS WITH MICROCALCIFICATIONS IN THE BREAST. MOLECULAR PATHOGENESIS, TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT

E.L.Muyzhnek<sup>1</sup>, V.I.Kiselev<sup>2</sup>, O.E.Jakobs<sup>3,4</sup>, N.I.Rozhkova<sup>3,4</sup>, A.D.Kaprin<sup>4,5</sup>, I.I.Burdina<sup>3</sup>, S.B.Zapirova<sup>3</sup>, M.L.Mazo<sup>3,4</sup>, S.P.Prokopenko<sup>3,4</sup>, P.G.Labazanova<sup>3</sup>

1. Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation
2. Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russian Federation
3. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
4. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
5. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

### Abstract

A brief review of current data on the generality of the epidemiology and molecular pathogenesis of breast cancer and benign breast diseases is presented. Currently, a type of mastopathy, fibrosclerosis/sclerosing adenosis, accompanied by the formation of microcalcifications, is considered as a benign pathological condition with a high risk of malignancy, and also as a pre-start condition of a possible transition of mastopathy to cancer. In the review is discussed the fundamental biological process of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) as a molecular pathogenetic basis of this phenomenon. Identification of the above mentioned pathological changes using mammography and refined diagnostics using a vacuum aspiration biopsy allow timely treatment of fibrosclerosis and sclerosing adenosis with Indinol® Forto, a drug of pathogenetic action based on indole-3-carbinol, due to its multiple anticancer and oncoprophylactic activity, including ability to reverse at the epigenetic level the EMT process abnormally proceeding in these benign breast diseases.

### Keywords:

breast, epithelial-mesenchymal transition, microcalcifications, diagnostics, pathogenetic treatment

### For citation

Muyzhnek E.L., Kiselev V.I., Jakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Labazanova P.G. Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the breast. Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-8

### For correspondence

Nadezhda I. Rozhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Prize laureate of the USSR Council of Ministers, Head of the National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Member of the International Committee of the European Association of Radiologists, President of the Russian Mammologists Association  
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation  
E-mail: 2013rozhkova@gmail.com  
ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 03.09.2018, accepted for publication 03.06.2019

В настоящее время, в условиях стремительного роста онкологической заболеваемости и смертности во всем мире, важнейшая роль отводится разработке новых эффективных методов доклинической диагностики и широкомасштабной профилактики рака молочной железы (РМЖ), особенно среди женщин, входящих в группы риска [1–4].

В России за последние 10 лет заболеваемость РМЖ выросла на 32% при 5-летней выживаемости при I стадии РМЖ — 94%, при IV стадии — 35%. Особую обеспокоенность вызывает угрожающая тенденция «омоложения» РМЖ. Заболеваемость РМЖ в возрастной группе женщин от 14 до 44 лет за последние 10 лет в России выросла на 53,9% [5].

Известно не менее 80 факторов, повышающих риск развития РМЖ. Их объединяют в следующие группы:

1) *половые, возрастные и конституциональные факторы*: женский пол, европеоидная раса, возраст старше 40 лет;

2) *генетические факторы*: наличие РМЖ в анамнезе у кровных родственников (наследственные и «семейные» случаи РМЖ), носительство мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2*, мутации других генов (*p53*, *ATM*, *NBS1*, *LKB1*), генетические синдромы, при которых в состав первично-множественных опухолей входит РМЖ, раково-ассоциированные генодерматозы (болезнь Коудена, синдром Блума);

3) *репродуктивные факторы*: раннее менархе (до 12 лет), поздняя менопауза (после 54 лет), отсутствие родов и грудного вскармливания, поздние первые роды (после 30 лет), нарушения менструального цикла, бесплодие;

4) *гормональные и обменные факторы*: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз, доброкачественные заболевания молочной железы (дисгормональная гиперплазия), ожирение (в постменопаузальном возрасте), сопутствующие гинекологические и хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, болезни печени), менопаузальная гормональная терапия, использование оральных контрацептивов более 10 лет;

5) *повышенная маммографическая плотность*;

6) *факторы внешней среды и образа жизни*: высокий социально-экономический статус, урбанизация, воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов и ксеноэстрогенов, длительные стрессовые ситуации, высококалорийная диета, избыток алкоголя, курение [6].

Признавая значимость всех вышеперечисленных факторов риска РМЖ, с точки зрения патогенетической онкопрофилактики важнейшим из них следует признать наличие у женщины доброкачественных

заболеваний молочной железы (ДЗМЖ). Самым распространенным из них является мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисплазия молочной железы), которая диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет и значительно реже — в менопаузе [7].

Мастопатия представляет собой большую группу различных по морфологической картине гиперпластических состояний, в основе которых лежат дисгормональные процессы. Для большинства из них характерны замещение железистой ткани на фиброзную и образование кист.

Проведенные за рубежом многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и ДЗМЖ, а также достоверное увеличение риска заболеваемости РМЖ на фоне ДЗМЖ: от минимального при непролиферативных ДЗМЖ — до умеренно повышенных при пролиферативных ДЗМЖ без атипии и значительно повышенных (в 4–5 раз и более, особенно у женщин с семейной отягощенностью) при пролиферативных ДЗМЖ с атипией [8–13].

Показано, что у женщин с непролиферативными ДЗМЖ, не имевших семейной истории заболеваемости РМЖ [14], в том числе у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью [15], риск развития РМЖ может более чем в 2 раза превышать таковой в популяции здоровых женщин. При мастопатии, сопровождающейся пролиферацией эпителия молочной железы, риск РМЖ может быть повышен в 2–4 раза, при пролиферативной мастопатии с атипией эпителия протоков и долек молочной железы — в 4–6 раз, а с атипией эпителия и наличием семейной истории РМЖ — в 11 раз [15]. По мнению ряда авторов, на фоне различных вариантов мастопатии риск РМЖ возрастает в 4–37 раз при диффузной форме мастопатии и в 30–40 раз — при узловой [16]. При этом выявляется четкая корреляция между повышенным риском РМЖ и выраженностью гиперплазии и атипических клеточных изменений в тканях молочной железы [17].

На основании данных последних молекулярно-генетических исследований можно утверждать, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза [18]. Это оказывается справедливым даже в случае таких ДЗМЖ, которые традиционно рассматривались как не имеющие выраженного пролиферативного статуса, клеточной атипии и патогенетической связи с опухолевой трансформацией и малигнизацией.

В последние годы существенно изменились представления об этиологии и прогнозе аденоза

молочной железы (форма мастопатии, при которой наблюдаются гиперпластические процессы с преобладанием пролиферации железистого эпителия ацинусов и млечных ходов) [19–22]. Долгое время аденоз, обнаруженный у пациентки с РМЖ, считался безобидной доброкачественной гиперплазией и «невинным свидетелем» онкологического диагноза [23]. Однако впоследствии клинико-патологическими методами была доказана возможность прямой трансформации обычного микрогланулярного аденоза в атипичский и затем в инвазивную карциному, а методами иммуногистохимического анализа было доказано высокое сходство гистоморфологических и иммунофенотипических признаков микрогланулярного аденоза и инвазивной карциномы молочной железы, возникшей на его фоне [19–22, 24–27]. В частности, было показано, что в обоих случаях наблюдается отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и белка Her-2 при активной экспрессии белка S100 [19, 22, 28]. В ходе современных молекулярно-генетических исследований было доказано высокое сходство генетических профилей обычного микрогланулярного аденоза, атипичского микрогланулярного аденоза и инвазивной протоковой карциномы молочной железы неспецифического типа [22, 28, 29].

Таким образом, в современной литературе микрогланулярный аденоз рассматривается не как гиперпластическое, а как неопластическое клональное поражение и вероятный необлигатный морфологический предшественник высокозлокачественных опухолей, входящих в подгруппу тройного негативного и базальноподобного РМЖ [22, 28]. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют во всех случаях не только атипичского, но и обычного микрогланулярного аденоза, диагностированного при кор-биопсии, производить полную резекцию очагов поражения, имеющих четкие контуры, а затем вести тщательное наблюдение за такими пациентами с целью предотвращения развития у них в будущем инвазивной карциномы [24, 28].

Две другие близкие друг другу формы мастопатии, также ассоциированные с повышенным риском развития РМЖ, — склерозирующий аденоз и фибросклероз.

Склерозирующий аденоз (СА) — это распространенное доброкачественное заболевание молочной железы, которое обнаруживается в 28% случаев всех гистологически верифицированных ДЗМЖ и почти у 2/3 (62%) женщин с пролиферативными заболеваниями молочной железы без атипии [13]. СА существует в двух формах: узловой и диффузной, которая наблюдается в 20–30 раз чаще, чем узловая. Морфологически СА проявляется как доб-

рокачественное пролиферативное заболевание, для которого характерно увеличенное количество деформированных эпителиальных, миоэпителиальных и стромальных компонентов с дольково-центричным характером роста, с частично облитерированными просветами протоков. Строма при СА менее клеточная, имеются признаки стромального фиброза.

Эпителий при склерозирующем аденозе может подвергаться апокриновой метаплазии. Это заболевание характеризуется компактной пролиферацией ацинусов с сохранением внутреннего эпителиального и наружного миоэпителиального слоев, окруженных базальной мембраной. Есть данные, что при СА имеет место пролиферация эпителиальных, миоэпителиальных и мезенхимальных клеток, которая отличается от более однородной пролиферации люминальных эпителиальных клеток, характерной для обычных протоковых гиперплазий [13, 30]. Хотя сдавление ацинусов окружающей фиброзной тканью может быть выраженным, при склерозирующем аденозе всегда сохраняется конфигурация долек. При этом в протоках, в просвете ацинусов, в межтканевой ткани нередко формируются известковые включения.

Клинические проявления СА зависят от его формы. Пальпаторно диффузная форма СА не отличается от диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а при узловой форме пальпируются единичные плотные подвижные узлы, если их размер превышает 10 мм.

Рентгенологически СА имеет большое сходство с обычной диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. Особенность рентгенологической картины СА — скопление множества мельчайших известковых включений (микрокальцинатов) размерами от 50 до 600 мкм, имеющих довольно правильную или в ряде случаев неправильную форму, нередко сгруппированных на ограниченном участке, что создает трудности дифференцировки с начальными проявлениями РМЖ.

Фибросклероз молочной железы проявляется в виде плотного и неподвижного образования, имеющего форму узла (узловой тип) или диффузных изменений узлов (диффузно-узловой тип). Причиной фибросклероза является значительный дисбаланс между железистой и соединительной тканями молочной железы в сторону увеличения соединительной ткани, в результате чего образуются более уплотненные участки, имеющие неровные границы.

На рентгенограммах СА и фибросклероз проявляются в виде узла с нечеткими или лучистыми контурами, нередко содержащим микрокальцинаты [31]. Микрокальцинаты в гистологических препаратах

при доброкачественных процессах часто обнаруживаются в центре пролиферирующих клеточных скоплений, в просвете ацинусов и в протоках [31].

Кальцинаты сопровождают СА и фибросклероз более чем в 70% случаев и проявляются в виде «вкраплений» на ограниченном участке тканей, а не в узле. Размер и форма кальцинов при данных изменениях отличаются от обызвествлений в фиброаденомах. Известковые частицы менее склонны к образованию конгломератов, что придает особое сходство с картиной при РМЖ. Для РМЖ более характерны мелкие кальцинаты размером от 50 микрон и их сочетание с пылевидными известковыми включениями, червеобразные кальцинаты или глыбки, имеющие неправильную форму, напоминающую мокрый сахар, более скученные на единицу площади, не склонные к образованию конгломератов. Для фибросклероза и СА характерно сочетание пылевидных кальцинов с более крупными, с меньшей плотностью на единицу площади [31].

Анализ данных современных гистологических исследований позволяет утверждать, что СА сопровождается нарушениями тканевой архитектоники, которые затрагивают одновременно как эпителиальные/миоэпителиальные, так и мезенхимальные стромальные клетки (мультипотентные клетки-предшественники) молочной железы [13]. При этом указанные аномальные изменения создают условия для высоковероятной малигнизации и опухолевой прогрессии. Поступающие из ближнего клеточного микроокружения внешние сигналы вызывают в этих клетках определенные фенотипические изменения, которые затем стимулируют развитие атипических и пролиферативных форм ДЗМЖ или РМЖ [32]. Было показано, что при протоковой карциноме *in situ* молочной железы в миоэпителиальных клетках отмечается пониженная экспрессия генов, характерных для нормального клеточного функционирования, и, напротив, повышенная экспрессия генов, стимулирующих клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и ангиогенез [33–35]. В других исследованиях было установлено, что мезенхимальные клетки могут инициировать прогрессию протоковой карциномы *in situ* молочной железы в инвазивный рак посредством отложения и модификации молекул внеклеточного матрикса, а также вовлечения в данный процесс других стромальных компонентов [36, 37]. В доброкачественной ткани молочной железы были обнаружены молекулярные маркеры (СОХ2, Ki67), которые ассоциируются с плохим прогнозом при протоковой карциноме *in situ*, а также с повышенным риском развития РМЖ при атипических ДЗМЖ [38, 39]. Доказано,

что гистологический диагноз СА достоверно ассоциируется с вдвое повышенным риском развития РМЖ [13]. Все эти данные свидетельствуют о том, что ключевые патологические изменения в тканях молочной железы, предшествующие канцерогенным, уже присутствуют по крайней мере у части пациентов с СА.

Установлено, что аномальные изменения тканевого микроокружения, приводящие к инициации и прогрессии РМЖ, отчетливо проявляются при пролиферативных ДЗМЖ, сопровождающихся образованием микрокальцинов [32, 39].

К настоящему времени накоплен большой объем информации, свидетельствующей о том, что за вышеописанными молекулярно-клеточными патологическими изменениями стоит один из фундаментальных биологических феноменов — процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Известно, что в ходе ЭМП происходит эпигенетическое перепрограммирование и изменение фенотипа эпителиальных клеток на мезенхимальный, в результате чего вместо генов и белков, характерных для эпителиального клеточного фенотипа (Е-кадгерин, цитокератин, ламинин и др.), начинают активно экспрессироваться гены и белки, свойственные более лабильным мезенхимальным клеткам (виментин, N-кадгерин, фибронектин,  $\beta$ -катенин, синдекан-1 и др.). Трансформируясь в мезенхимальный фенотип, клетки становятся низкодифференцированными, утрачивают клеточную полярность (приобретают эллиптическую форму), а также способность прочно контактировать между собой (клеточную адгезию) и с базальной мембраной, вследствие чего приобретают подвижность и миграционную активность (способность проникать в окружающие ткани), а также преодолевать барьер эндотелия, поступая в кровеносные или лимфатические сосуды [40].

Процесс ЭМП играет важнейшую роль в эмбриональном развитии и заживлении ран, а также при патологических процессах — при фиброзе и опухолевой прогрессии [40]. В канцерогенезе запуск данной программы, способствующей эффективной инвазии и метастазированию в удаленные органы и ткани, дает опухолевым клеткам явные преимущества для выживания и распространения в организме. Поскольку ЭМП всегда активируется при фиброзе, есть все основания полагать, что при ДЗМЖ, имеющих фиброзный компонент, в частности при мастопатии, когда происходят выраженная замена железистой ткани на фиброзную и образование кист, этот процесс также присутствует и способствует повышению риска онкотрансформации и малигнизации патологически измененных тканей молочной железы.

Недавно было показано, что процесс ЭМП также лежит в основе образования микрокальцинатов в ткани молочной железы. В этом случае ЭМП активируется под влиянием аномального тканевого микроокружения и имитирует физиологическую минерализацию — образование костной ткани (остеогенез) [41].

Известно, что микрокальцинаты играют важную роль в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы и в ранней диагностике РМЖ [42-44]. Около 50% случаев непальпируемого РМЖ и 90% протоковой карциномы *in situ* обнаруживается в ходе маммографии при выявлении микрокальцинатов [45, 46]. До этого долгое время считалось, что образование микрокальцинатов в молочной железе — это пассивный процесс — простая дегенерация эпителиальной ткани. Обнаруженный факт ключевой роли процесса ЭМП при микрокальцинировании позволяет еще раз убедиться в наличии туморогенной составляющей в патогенезе ряда ДЗМЖ. В первую очередь это касается таких патологических состояний, как фибросклероз и склерозирующий аденоз молочной железы, которые сопровождаются образованием кальцинатов в подавляющем большинстве случаев. Поскольку процессы микрокальцинирования и ЭМП, как было установлено, тесно связаны между собой, можно заключить, что микрокальцинаты, обнаруживаемые в подавляющем большинстве случаев фибросклероза и СА, являются отражением аномально измененного молекулярно-генетического портрета и фенотипа эпителиальных клеток молочной железы в направлении повышения их туморогенности [41].

В настоящее время в целях уточняющей диагностики фибросклероза и СА для выявления локального скопления микрокальцинатов применяется рентгенологическая маммография, реже — ультразвуковое исследование, доплерография и соноэластография. Однако радиологических методов анализа здесь явно недостаточно. В свете последних научных данных становится понятно, что врач-диагност должен не только достоверно распознавать кальцинаты, но и иметь информацию о сопровождающих их молекулярно-клеточных процессах, для чего ему необходимо иметь информативный клеточный и тканевой биоматериал. Для получения наибольшего объема тканей с целью повышения информативности данных и исключения пропуска

РМЖ *in situ* целесообразна вакуумная аспирационная биопсия под рентгенологическим, реже ультразвуковым контролем (при условии визуализации).

При благоприятной морфологической картине необходимо проведение консервативной терапии препаратами патогенетической направленности, подавляющими действие негативных факторов, провоцирующих опухолевую трансформацию и процесс ЭМП. Таким препаратом является мультитаргетный лекарственный препарат Индинол® Форто, который обладает широким спектром противоопухолевых активностей. Он проявляет мягкий антиэстрогенный эффект, нормализует гормональный баланс, вызывает избирательную гибель трансформированных клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, подавляет фиброз, воспаление, а также обладает противоопухолевой эпигенетической активностью. Очень важно, что данный препарат обращает аномальный процесс ЭМП, сопровождающий фиброзные изменения и способствующий образованию низкодифференцированных и склонных к малигнизации клеток. Результатом мультитаргетного действия Индинола® Форто являются восстановление нормальной генетической программы клетки, активация генов-супрессоров опухолевого роста и торможение процессов опухолевой трансформации и малигнизации тканей молочной железы [47].

Таким образом, результаты научных исследований последних 20 лет убедительно доказывают, что между РМЖ и ДЗМЖ, особенно сопровождающимися образованием микрокальцинатов, существует принципиальное сходство глубинных молекулярных механизмов патогенеза, реализуемых на клеточном уровне. Современные возможности технологий лучевой диагностики, при ведущей роли маммографии и инвазивных радиологических технологий уточненной диагностики, в том числе вакуумной аспирационной биопсии, позволяют не только осуществлять диагностику на ранних стадиях патологического процесса, но и своевременно лечить ДЗМЖ для предупреждения развития РМЖ. Такой комплексный подход к решению проблемы онкопрофилактики соответствует современным тенденциям междисциплинарной интеграции и позволяет повысить эффективность использования возможностей современных фундаментальных и прикладных технологий.

#### Список литературы

1. Рассказова Е. А., Рожкова Н. И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014;1 (1):45–51. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>

2. Рожкова Н. И. Лучевая диагностика в маммологии. Руководство для врачей. М.: СИМК; 2014, 128 с.

3. Профилактика — приоритет клинической маммологии. Под ред. Н. И. Рожковой, А. Д. Каприна. М.: СИМК; 2015, 188 с.

4. Мазо М. Л., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Якобс О. Э. Инвазивная лучевая диагностика рака молочной железы. Тонкоигольная биопсия или трепан-биопсия? Медицинская визуализация. 2015;4:79–86.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2018. 263 с. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf)
6. Добракачественные заболевания молочной железы. Этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017, 283 с.
7. Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. Молочная железа и пролактин: новые данные. StatusPraesens. 2016;4 (33):48–55.
8. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353 (3):229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
9. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993 Feb 15;71 (4):1258–65.
10. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg MS, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2010 Jun;21 (6):821–8. DOI: 10.1007/s10552-010-9508-7
11. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116 (3):747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
12. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 Dec;5 (12):1375–80. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0175
13. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;144 (1):205–12. DOI: 10.1007/s10549-014-2862-5.
14. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jan;149 (1):237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z
15. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jan;154 (1):161–79.
16. Практическая маммология. Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. М.: Практическая медицина; 2007, 272 с.
17. Bland KI, Kuhns JG, Buchanan JB, Dwyer P, Heuser L, O'Connor C, et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *Ann Surg.* 1982 May;195 (5):582–94. DOI: 10.1097/0000658-198205000-00007
18. Lisanti MP, Tsigirgos A, Pavlides S, Reeves KJ, Peiris-Pagès M, Chadwick AL, et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. *Cell Cycle.* 2014;13 (4):580–99. DOI: 10.4161/cc.27379.
19. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Sep;131 (9):1397–9. DOI: 10.1043/1543-2165 (2007)131 [1397: BCAIMA]2.0.CO;2
20. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol.* 2000 Oct;8 (4):303–315. DOI: 10.1177/106689690000800409
21. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans F, Edgerton M, Hwang R, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008 Apr;32 (4):544–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2
22. Geyer FC, Kushner YB, Lambros MB, Natrajan R, Mackay A, Tamber N, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology.* 2009 Dec;55 (6):732–43. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x.
23. Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol.* 1983 Dec;7 (8):731–7.
24. Rosenblum MK, Purrzellera R, Rosen PP. Is microglandular adenosis a precancerous disease? A study of carcinoma arising therein. *Am J Surg Pathol.* 1986 Apr;10 (4):237–45.
25. Acs G, Simpson JF, Bleiweiss IJ, Hugh J, Reynolds C, Olson S, et al. Microglandular adenosis with transition into adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 2003 Aug;27 (8):1052–60.
26. Kay S. Microglandular adenosis of the female mammary gland: study of a case with ultrastructural observations. *Hum Pathol.* 1985 Jun;16 (6):637–41.
27. Rosen PP. Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1983 Mar;7 (2):137–44.
28. Geyer FC, Lacroix-Triki M, Colombo PE, Patani N, Gauthier A, Natrajan R, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. *Histopathology.* 2012 May;60 (6B):E115–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04207.x.
29. Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR, et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009 Apr;33 (4):496–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818af361
30. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353 (3):275–85.
31. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 496 с.
32. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010 Dec;15 (4):389–97. DOI: 10.1007/s10911-010-9195-8.

33. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul;10 (3):231–47. DOI: 10.1007/s10911-005-9584-6
34. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, et al. Molecular characterization of the tumor micro-environment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6 (1):17–32. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.010
35. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33 (2):227–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180431d
36. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006 May;6 (5):392–401. DOI: 10.1038/nrc1877
37. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106 (9):3372–7. DOI: 10.1073/pnas.0813306106
38. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100 (6):421–7. DOI: 10.1093/jnci/djn036
39. Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, et al. Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121 (2):431–7. DOI: 10.1007/s10549-009-0534-7
40. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119 (6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.
41. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolesse CA, Spagnoli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014 Apr 23;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286.
42. Горшков В. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П. Аналитическая идентификация единичных микрокальцинатов на основе распределения атомного номера. *Медицинская техника*. 2017;3 (303):39–42.
43. Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Возможности соноэластографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;1 (15):69–75.
44. Якобс О. Э., Кудинова Е. А., Рожкова Н. И., Боженко В. К. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплениями микрокальцинатов. *Вестник РНЦПР*. 2017;17 (1):6.
45. Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G, et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol*. 2000 Jul;73 (871):698–705. DOI: 10.1259/bjr.73.871.11089459
46. Gülsün M, Demirkazik FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to breast imaging reporting and data system criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*. 2003 Sep;47 (3):227–31.
47. Мастопатии. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019, 320 с.

## References

- Rasskazova EA, Rozhkov NI. Screening for early detection of breast cancer. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2014;1 (1):45–51. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>
- Rozhkova N. I. Luchevaya diagnostika v mammologii [Radiology in mammology]. Moscow: «SIMK» Publ.; 2014, 128 p. (In Russian).
- Profilaktika — prioritet klinicheskoi mammologii [Prevention is the priority of clinical mammology]. Edited by N. I. Rozhkova, A. D. Kaprin. Moscow: «SIMK» Publ.; 2015, 188 p. (In Russian).
- Mazo ML, Rozhkova NI, Prokopenko SP, Burdina II, Zapirova SB, Yakobs OE. Diagnostics of Breast Lesions. A Fine-Needle Aspiration Biopsy or a Core-Biopsy? *Medical Visualization*. 2015;4:79–86. (In Russian).
- Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2018. 263 p. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf) (In Russian).
- Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnoi zhelezy. Etiopatogenez, diagnostika, lechenie, profilaktika [Benign breast disease. Etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prevention]. Edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2017, 283 p. (In Russian).
- Rozhkova NI, Podzolkova NM, Ovsyannikova TV. Molochnaya zheleza i prolaktin: novye dannye. *StatusPraesens*. 2016;4 (33):48–55. (In Russian).
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353 (3):229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993 Feb 15;71 (4):1258–65.
- Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg MS, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun;21 (6):821–8. DOI: 10.1007/s10552-010-9508-7
- Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol*. 2010 Sep;116 (3):747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
- Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subse-

- quent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Dec;5 (12):1375–80. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-12–0175
13. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144 (1):205–12. DOI: 10.1007/s10549–014–2862–5.
14. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149 (1):237–44. DOI: 10.1007/s10549–014–3208–z
15. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154 (1):161–79.
16. *Prakticheskaya mammologiya [Practical mammology]*. Edited by M. I. Davydov, V. P. Letyagin. Moscow: «Prakticheskaya meditsina» Publ.; 2007, 272 p. (In Russian).
17. Bland KI, Kuhns JG, Buchanan JB, Dwyer P, Heuser L, O'Connor C, et al. Aclinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *Ann Surg*. 1982 May;195 (5):582–94. DOI: 10.1097/0000658–198205000–00007
18. Lisanti MP, Tsirigos A, Pavlides S, Reeves KJ, Peiris-Pagès M, Chadwick AL, et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. *Cell Cycle*. 2014;13 (4):580–99. DOI: 10.4161/cc.27379.
19. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Sep;131 (9):1397–9. DOI: 10.1043/1543–2165 (2007)131 [1397:BCAIMA]2.0.CO;2
20. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2000 Oct;8 (4):303–315. DOI: 10.1177/106689690000800409
21. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans F, Edgerton M, Hwang R, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32 (4):544–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2
22. Geyer FC, Kushner YB, Lambros MB, Natrajan R, Mackay A, Tamber N, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology*. 2009 Dec;55 (6):732–43. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2009.03432.x.
23. Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol*. 1983 Dec;7 (8):731–7.
24. Rosenblum MK, Purrzellera R, Rosen PP. Is microglandular adenosis a precancerous disease? A study of carcinoma arising therein. *Am J Surg Pathol*. 1986 Apr;10 (4):237–45.
25. Acs G, Simpson JF, Bleiweiss IJ, Hugh J, Reynolds C, Olson S, et al. Microglandular adenosis with transition into adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27 (8):1052–60.
26. Kay S. Microglandular adenosis of the female mammary gland: study of a case with ultrastructural observations. *Hum Pathol*. 1985 Jun;16 (6):637–41.
27. Rosen PP. Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1983 Mar;7 (2):137–44.
28. Geyer FC, Lacroix-Triki M, Colombo PE, Patani N, Gauthier A, Natrajan R, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. *Histopathology*. 2012 May;60 (6B):E115–30. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2012.04207.x.
29. Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR, et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Apr;33 (4):496–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818af361
30. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353 (3):275–85.
31. Kaprin AD, Rozhkova NI. *Mammologiya [Mammology]*. 2nd ed. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2016, 496 p. (In Russian).
32. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010 Dec;15 (4):389–97. DOI: 10.1007/s10911–010–9195–8.
33. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul;10 (3):231–47. DOI: 10.1007/s10911–005–9584–6
34. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6 (1):17–32. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.010
35. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33 (2):227–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180431d
36. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006 May;6 (5):392–401. DOI: 10.1038/nrc1877
37. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106 (9):3372–7. DOI: 10.1073/pnas.0813306106
38. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100 (6):421–7. DOI: 10.1093/jnci/djn036
39. Santisteban M, Reynolds C, Barr Fritcher EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, et al. Ki67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121 (2):431–7. DOI: 10.1007/s10549–009–0534–7
40. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119 (6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.

41. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolesse CA, Spagnoli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014 Apr 23;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286.
42. Gorshkov VA, Rozhkova NI, Prokopenko SP. Analytical Identification of Isolated Clustered Microcalcifications Based on the Distribution of Effective Atomic Numbers. *Biomedical Engineering*. 2017;51 (3):206–210. (In Russian).
43. Yakobs OE, Rozhkova NI, Kaprin AD. Possibilities of sonoelelastography in diagnosing of the breast diseases with microcalcifications of different origin. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;1 (15):69–75. (In Russian).
44. Jakobs OE, Kudina EA, Rozhkova NI, Bozhenko VK. Imaging modalities and biogenetic markers in differential diagnostics of local microcalcifications of the breast. *Vestnik RNTsRR*. 2017;17 (1):6. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf> (In Russian).
45. Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G, et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol*. 2000 Jul;73 (871):698–705. DOI: 10.1259/bjr.73.871.11089459
46. Gülsün M, Demirkazik FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to breast imaging reporting and data system criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*. 2003 Sep;47 (3):227–31.
47. Mastopatii [Mastopathy]. Edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2019, 320 p. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Муйжнек Екатерина Леонидовна, к. б. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Киселёв Всеволод Иванович, член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Якобс Ольга Эдмундовна, к. м. н., доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рожкова Надежда Ивановна, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», член Международного Комитета Европейской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Бурдина Ирина Игоревна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Запирова Самира Бадрузамановна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мазо Михаил Львович, к. м. н., доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прокопенко Сергей Павлович, к. м. н., заведующий кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, младший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Information about authors:

Ekaterina L. Muyzhnek, PhD (in Biology), researcher of the research department for early carcinogenesis, prevention, diagnosis and comprehensive treatment of cancer of the female reproductive organs, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vsevolod I. Kiselev, Corr. member of RAS, MD, PhD, DSc (in Biology), Professor, Deputy Director for science, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Olga E. Jakobs, MD, PhD, associate professor of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology, National Center for Oncology of Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nadezhda I. Rozhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Prize laureate of the USSR Council of Ministers, Head of the National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Member of the International Committee of the European Association of Radiologists, President of the Russian Mammologists Association

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

Irina I. Burdina, MD, PhD, senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Samira B. Zapirova, MD, PhD, senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail L. Mazo, MD, PhD, associate professor of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), senior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey P. Prokopenko, MD, PhD, head of the department of clinical mammology, radiology and radiotherapy of the faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), head of department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Patimat G. Labazanova, junior researcher, department of comprehensive diagnostics and interventional radiology in mammology of National Center for Oncology of the Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation