

유방밀도의 정량화

김원화 · 구혜령 · 문우경

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방밀도는 유방촬영 영상에서 유방 전체 면적 중 유방실질이 차지하는 면적의 백분율로 정의할 수 있다. 개인의 유방밀도 결정에는 유전적 요인이 가장 중요하며 그 외에 나이, 출산력, 신체비만지수(body mass index, BMI), 호르몬복용 등이 영향을 미친다 (1-5). 최근에는 유방밀도 결정 유전자와 유방암 발생 관련 유전자와의 상관관계가 보고되고 있다 (6-8). 유방밀도는 유방촬영의 유방암 발견 민감도를 떨어뜨리는 중요 요인으로서 유방촬영술의 민감도는 60세 이상 여성에서는 90% 이상이지만 40대 여성에서, 특히 가족력이 있는 여성에서는 60%정도로 낮다 (9, 10). 치밀유방에서 기간암(interval cancer)이 많고 예후 불량한 암종이 흔하다. 또 유방밀도는 유방암 발생위험도와 밀접한 관련성이 있다 (1). 유방 실질 비율이 75%이상인 고밀도 치밀형 유방의 여성은 유방암 발생 위험도가 10%이하인 지방형 유방의 여성에 비해 4.7배 이상 증가한다 (Fig. 1) (4). 최근에는 호르몬 치료 및 타목시펜 등 유방암 예방 치료 방법의 효과 모니터링의 바이오마커로서 유방밀도에 대한 관심이 증가하고 있다 (11-16). 폐경이후 호르몬 치료 특히 에스트로겐과 프로게스테론을 함께 사용하는 경우 유방밀도가 높은 군에서 유방암 발생 위험도가 평균밀도 여성에 비해 유의하게 높았으며 진행성 암도 많이 발견되었다 (12). 유방밀도가 증가하는 것은 유방암 발생위험도 증가와 상관관계가 있다 (12, 16).

현재 임상에서는 유방촬영에서 밀도를 4단계 범주로

정성적으로 나누어 판정하고 있는데 이 방법은 주관적이며 판독자간에 일치도가 낮은 문제점이 있다 (17, 18). 유방 밀도와 유방암 연관성 연구에서 유방밀도 측정을 연속적인 퍼센트를 사용하여 정량적으로 시행한 경우가 정성적으로 시행한 경우와 비교하여 연관성 증가를 보이는 것으로 보고되었다 (19). 유방밀도 측정을 컴퓨터를 이용하여 자동적, 정량적으로 수행하는 것은 밀도 측정의 재현성을 높임으로서 유방암 위험도 측정의 정확도를 향상시킬 수 있을 것이다 (20). 본 종설에서는 유방밀도의 의미, 밀도 측정 방법 그리고 유방밀도관련 연구 경향에 대해 알아보하고자 한다.

1. 유방밀도와 유방암 위험

유방은 상피세포(epithelial tissue)와 결합조직(connective tissue) 그리고 지방(fat)으로 구성된다. 이들 구성성분들은 유방의 정상 발달과 임신, 수유 그리고 퇴축(involution) 과정에 호르몬과 성장인자 등 신호전달을 통해 상호유기적으로 작용하고 변화하며 유방의 밀도를 결정한다 (21-23). 치밀유방일수록 조직검사상 종말관소엽단위(terminal ductolobular unit, TDLU)와 기질(stroma) 성분이 많이 관찰된다. 소엽의 퇴축 정도는 유방밀도와 역상관계가 있으며 유방암 위험도와 밀접한 관계가 있다 (24, 25). 유방암의 발생과 진행에 유선조직과 주변 환경과의 상호 작용이 중요하며 (26-28) 유방촬영에서의 실질유형 양상과 유방암 발생위험과의 상관관계가 잘 알려져 있다 (29-35). 다수의 코호트 연구에 의하면 치밀유방에서 유방암 발생위험도는 유방촬영시점부터 적어도 8-10년 지속되었으며 검진유방암의 경우 유방촬영 후 1년 시점에서 유방밀도와 발생위험도의 관련성이 가장 높았다. 유방암뿐만 아니라 양성병변, 비전형상피증식증(ADH), 소엽상피내암(LCIS), 관상피내암(DCIS)등과 유방밀도와의 관련성, 암의 조직학적 분자유형과 유방밀도의 상관성 그리고 재발암과 유방밀

이 논문은 서울대학교병원 집중연구비(03-2009-009)와 보건복지가족부 보건의료연구개발사업 (임상의과학자양성 A110-640-1101-0000100)으로 지원된 연구임.

통신저자 : 문우경

(110-744) 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 영상의학과

Tel. (02)2072-2584, Fax. (02) 743-6385

E-mail: moonwk@snu.ac.kr

도의 상관성 등이 최근에 보고되고 있다 (36-40). 유방 밀도는 인종간에 차이가 있어서 동양인이 유의하게 흑인과 백인보다 유방촬영에서 유방밀도가 높다 (41-44).

유방암 위험인자로 나이, 출산력, 초경/폐경 연령, 알코올, 폐경후 호르몬사용, 비만, 가족력, ADH/LCIS 등의 과거 양성조직검사력 등이 알려져 있으며 상대적 위험도는 1.3~5.0으로 유방밀도는 ADH/LCIS조직검사력과 비슷한 정도의 위험도(5.0)를 갖는다 (4). 나이가 증가하면 유방밀도가 감소하지만 유방암 위험도가 증가하는 것은 유방 상피세포가 호르몬과 성자닌자에 노출되는 총 누적기간이 중요함을 시사한다 (45). 최근 유방암 위험인자에 대한 수학적 모델들을 활용해서 특정 기간 후 유방암이 발생할 확률(절대적 위험도)을 추정하여 일차적으로는 환자 상담에 도움을 주고, 이를 응용하여 유방암 위험이 높아 유방암 발생 가능성이 높다고 판단되

는 여성들에게는 유방촬영을 권유하거나 유전적 위험이 상당한 고위험 여성들에게는 조기검진과 예방치료들을 권고하는데 근거자료로서 이용되고 있다 (46-48). 유방밀도를 기존 계일모델에 추가하면 더 정확히 유방암 발생위험도를 측정할 수 있다고 알려져 있다. 즉, 나이, 초경연령, 첫출산 연령, 양성조직검사, 가족력 등을 사용한 예측정확도가 0.607에서 유방밀도를 함께 고려하면 0.642로 증가하였다 (49, 50). 유방밀도에 관심이 높아지고 있는 이유중의 하나는 유방암의 다른 위험요소는 바꿀 수 없지만 유방밀도는 변화 가능하므로 예방치료 등에 의해 조정할 수 있을 것이라는 점 때문이다. 주목할 것은 BRCA유전자변이를 지닌 여성에서는 유방밀도가 다른 유방암 위험요인과 마찬가지로 유방암 위험도와 상관관계가 없다는 것이다 (51- 53).

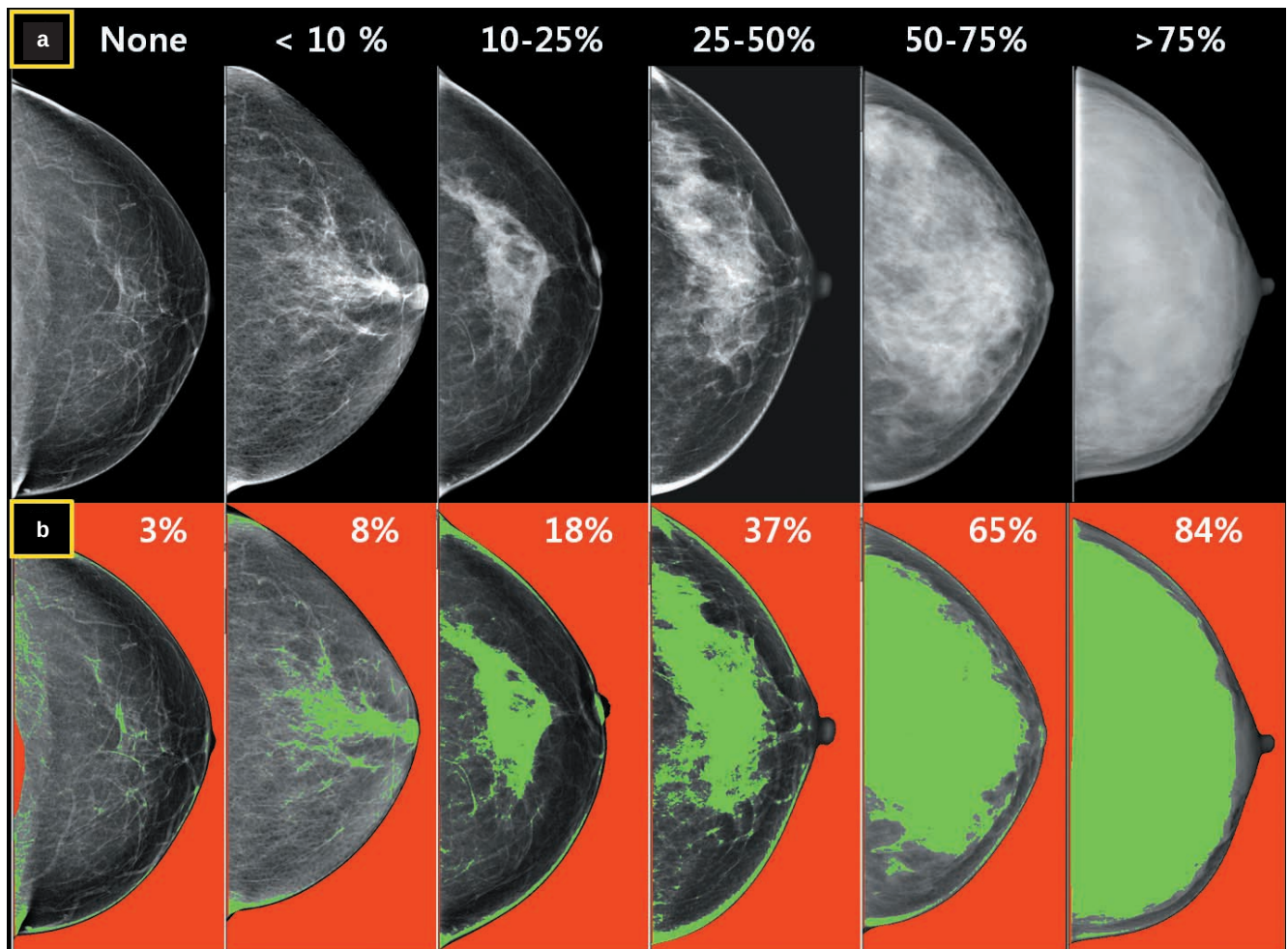


Fig. 1. Boyd의 유방밀도 분류와 정량화.

a. 캐나다의 Boyd 등은 유방밀도를 육안적으로 6단계로 나누었는데 BI-RADS와의 차이점은 BI-RADS 1형에 해당하는 유방실질 25% 미만의 지방형 유방을 3등분한 것이다.

b. Cumulus 소프트웨어를 사용하여 유방밀도를 정량화한 결과로 3~84%의 값을 보인다. 이 프로그램은 유방촬영 영상에 대해 사용자가 유방의 경계와 실질에 대한 역치를 정해주면 유방밀도를 백분율로 계산해 준다.

2. 유방밀도 측정방법

유방촬영에서 밀도 측정방법에는 정성적 방법과 정량적 방법이 있다 (3). 정성적 방법에는 Wolfe와 BI-RADS 분류법이 있으며 정량적 방법에는 전체유방에서 실질이 차지하는 면적을 눈으로 짐작하여 측정하는 방법 (visual assessment)과 컴퓨터를 사용하여 측정하는 방법 (computer-assisted method)이 있다.

Wolfe 분류법은 ACR BI-RADS 가 등장하기 전에 널리 사용되었던 방법으로 유방실질의 양과 유형을 함께 고려하여 N1, P1, P2, DY 4가지 패턴으로 분류한다 (54, 55). N1 은 유방의 대부분이 지방이며 일부의 실질만 존재하는 경우, P1은 유방실질의 대부분이 지방이지만 유방전방에 유관(prominent ducts)이 보이고 25%이하의 유방조직이 있는 경우, P2는 뚜렷한 유관이 유방볼륨의 25%이상을 차지하는 경우이며, DY는 유방증식(dysplasia)이 심해 유관들을 가리는 경우이다 (56). Wolfe 는 P2와 DY 유형을 가진 여성에서 유방암 발생이 높은 것을 처음으로 보고하였다 (54). ACR BI-RADS 에서 유방 실질 유형을 지방형(almost entirely fatty, <25% glandular), 유선산재형(scattered fibroglandular, 25-50% glandular), 중등도치밀형(heterogeneously dense, 51-75% glandular), 고등도치밀형(extremely dense, >75% glandular)의 4단계로 나누고 있다 (57). 이 분류 방법은 판독자들의 주관적 판단에 의존하고 있어 재현성이 낮으며 실제 유방밀도보다 과대평가되는 경향이 있다 (17, 58-67). 한 연구에 의하면 BI-RADS는 판독자간 일치도가 카파값 0.56 인 반면 컴퓨터 측정법은 0.9이었다 (4, 17).

정량적인 방법은 정성적인 방법보다 좀 더 객관적이고 유방암과 유방밀도와의 관계가 더 높게 나오며 시간에 따라 비교 측정할 수 있다는 장점으로 유방암 위험인자 관련 기초 연구 등에 널리 사용되어 왔다 (60-66). 정량적인 분석법을 사용한 대부분 연구에서는 한 명당 재현성이 높은 상하촬영 한 장만을 사용하여 유방암 위험도를 측정하였다. 캐나다의 Boyd, Yaffe 등이 개발한 Cumulus 소프트웨어가 많이 사용하고 있는데 Cumulus 프로그램은 반자동(semi-automated) 역치(thresholding) 기법을 이용한다. 사용자가 유방의 경계와 실질에 대한 역치를 수동적으로 정해주면 유방 밀도를 백분율로 계산해 준다 (그림 1). 이 방법도 몇 가지 제한점이 있는데 먼저 볼륨이 아니라 평면에 투과된 영역을 계산한다는 것이다. 그러므로 다른 유방실질 볼륨을 가진 여성의 유방밀도가 동일하게 계산될 수 있다. 또

한 같은 여성이라도 영상획득 장비에 따라 밀도 값이 달라질 수 있는데 일반적으로 디지털촬영기로 얻은 영상은 필름스크린촬영기로 얻은 영상에 비해 유방밀도가 과소 평가되는 경향이 있다 (68-70). 두번째는 검사자의 숙련도와 주관에 의해 역치 및 밀도 값이 달라질 수 있는 것이다. 최근에는 압박조건, 촬영조건 등을 고려해서 섬유유선조직의 볼륨과 전체유방내의 상대적 분율을 자동적으로 측정하는 방법이 개발되고 있는데 (71-74), 볼륨기반의 밀도측정법은 디지털유방촬영기나 유방단층촬영기(tomosynthesis)와 결합되어 임상에서 사용이 증가할 것으로 예상된다 (75-76). Volpara (Matakina Technology), Quantra (R2 Hologic) 등의 상용화된 소프트웨어는 양측 유방의 섬유유선조직의 볼륨과 상대적 분율(%)을 자동으로 제공한다.

유방 MRI가 고위험군의 유방암 검진방법으로 보편화되면서 (48), MRI를 이용한 유방밀도 측정에 관한 관심이 증가하고 있다 (77-82). MRI를 이용한 유방밀도 측정에는 조영증강하지 않은 T1 영상을 이용하며 섬유유선조직은 물 신호(water signal)로부터 지방성분은 지방신호로부터 측정할 수 있다. 상품화되어 있는 MRI 전용 소프트웨어는 없지만 FCM(fuzzy C-means)이라는 기법을 이용하여 유방 실질을 분할(segmentation) 한 후 섬유유선조직의 볼륨을 계산하고 전체 유방 중 실질이 차지하는 비율(%)로 유방밀도를 계산한다. 3차원 유방 MRI에서 얻은 섬유유선조직의 볼륨 및 유방밀도 값은 유방촬영에서 계산한 밀도보다 정확하다. 그러므로, MRI 볼륨기반의 밀도분석은 그룹간의 작은 유방밀도 차이도 인지할 수 있게 함으로서 향후 유방암 위험도 분석 연구에 중요한 수단으로 이용될 전망이다. 주의해야 할 점은 같은 여성에서도 생리주기에 따라 7%정도의 밀도 차이가 발생할 수 있다는 것이다 (83). 또한 서로 다른 기관에서 얻은 MRI 데이터를 비교할 때에는 지방억제기법 사용여부를 확인해야 하는데 Chang 등의 연구에 의하면 같은 여성에서 지방억제기법 사용여부에 따라 5%정도의 밀도 차이가 있을 수 있기 때문이다 (84). Volpara, Quantra 등 유방촬영에서 얻은 섬유유선조직의 볼륨 및 밀도 분율과 MRI 값이 얼마나 일치할 지도 관심사로 두 값의 상관관계에 대한 검증연구가 필요하다. 자동 유방 초음파를 이용한 밀도의 정량화 연구도 최근 보고되었다 (85, 86).

3. 결론과 전망

유방밀도는 유방암 발생의 독립적인 위험인자로서 유전자변이나 유방암의 과거력 다음으로 강한 연관성을 갖

는다. 그러므로 유방밀도 측정을 컴퓨터를 이용하여 자동적, 정량적으로 수행함으로써 유방암 위험도 평가의 재현성 및 정확도를 높이는 것은 유방암의 위험인자를 규명하는데 매우 중요하다. 향후 유방밀도 측정은 유방암 위험도 측정뿐 아니라 유방암 검진과 관련하여 검사 주기 및 검진 방법 결정에 사용될 수 있을 것이다 (87, 88). 즉 지방형 유방에서는 2년마다 유방촬영을 검진방법으로 선택할 수 있고 치밀형 유방에서는, 특히 동반된 다른 위험인자들이 있는 경우, 디지털유방촬영에 초음파 및 MRI 검사의 추가를 고려할 수 있다. 유방밀도는 유방암 위험도 감소목적의 예방적 중재 및 치료시 효과 모니터링의 바이오마커 또는 대리표지자(surrogate marker)로서 임상시험에서 사용되고 있다 (89-92).

참 고 문 헌

- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-1169
- Boyd NF, Martin LJ, Bronskill MJ, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1224-1237
- 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; 87:670-675
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:227-236
- Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:886-894
- Ursin G, Lillie EO, Lee E, et al. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:102-112
- Lindstrom S, Vachon CM, Li J, et al. Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nat Genet* 2011; 43:185-187
- Odehrey F, Stone J, Gurrin LC, et al. Australian Twins and Sisters Mammographic Density Study: common genetic variants associated with breast cancer and mammographic density measures that predict disease. *Cancer Res* 2010;70:1449-1458
- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996; 276: 33-38
- Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, et al. Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:942-950
- Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1179-1189
- Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010; 28:3830-3837
- Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:30-37
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253
- Spicer DV, Ursin G, Parisky YR, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:431-436
- Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:744-752
- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American college of radiology breast imaging reporting and data system. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1801-1809
- Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, et al. Categorizing breast mammographic density: intra-and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 2005; 14:269-275
- Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1052-1059
- Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1994; 39:1629-1638
- Guo YP, Martin LJ, Hanna W, et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:243-248
- Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson PH. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res* 2003;5:R129-R135
- Nelson CM, Bissell MJ. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006;22:287-309
- Ghosh K, Hartmann LC, Reynolds C, et al. Association between mammographic density and age-related lobular involution of the breast. *J Clin Oncol* 2010;28:2207-2212
- Ghosh K, Vachon CM, Pankratz VS, et al. Independent association of lobular involution and mammographic breast density with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1716-1723
- Kass L, Erler JT, Dembo M, Weaver VM. Mammary epithelial cell: Influence of extracellular matrix composition and organization during development and tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1987-1994
- Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2009;9:108-122
- Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004;432:332-337
- Vachon CM, Sasano H, Ghosh K, et al. Aromatase immunoreactivity is increased in mammographically dense regions of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:243-252
- 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;87:1622-1629
- Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Kolonel LN. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:732-739
- Martin LJ, Boyd N. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008;10:1-14

33. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet* 2005; 6:798-808
34. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-1440
35. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-1087
36. Reinier KS, Vacek PM, Geller BM. Risk factors for breast carcinoma in situ versus invasive breast cancer in a prospective study of pre- and postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 103:343-348
37. Boyd NF, Jensen H, Cooke G, Lee Han HW. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1170-1179
38. Kerlikowske K, Phipps AI. Breast density influences tumor subtypes and tumor aggressiveness. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1143-1145
39. Cil T, Fishell E, Hanna W, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* 2009; 115:5780-5787
40. Ghosh K, Brandt KR, Sellers TA, et al. Association of mammographic density with the pathology of subsequent breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:872-879
41. McCormack VA, Perry N, Vinnicombe SJ, Silva Idos S. Ethnic variations in mammographic density: a British multiethnic longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:412-421
42. Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011; 104:871-874
43. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. *Br J Cancer* 2005; 92:2102-2106
44. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:332-338
45. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 303:767-770
46. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011; 155:10-20
47. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:384-398
48. Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer. *Radiol Clin North Am* 2010; 48:859-878
49. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1215-1226
50. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical risk factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 2008; 148:337-347
51. Passaperuma K, Warner E, Hill KA, Gunasekara A, Yaffe MJ. Is mammographic breast density a breast cancer risk factor in women with BRCA mutations? *J Clin Oncol* 2010; 28:3779-3783
52. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res* 2006;66:1866-1872
53. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1361-1367
54. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37:2486-2492
55. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:1130-1139
56. Wellings SR, Wolfe JN. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology* 1978;129:299-306
57. American College of Radiology: Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. 4th edition. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
58. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1994; 39:1629-1638
59. Lee-Han H, Cooke G, Boyd NF. Quantitative evaluation of mammographic densities: a comparison of methods of assessment. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:285-292
60. Gao J, Warren R, Warren-Forward H, Forbes JF. Reproducibility of visual assessment on mammographic density. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108:121-127
61. Gram IT, Bremnes Y, Ursin G, Maskarinec G, Bjurstam N, Lund E. Percentage density, Wolfe's and Tabár's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:R854-861
62. Garrido-Esteva M, Ruiz-Perales F, Miranda J, et al. Evaluation of mammographic density patterns: reproducibility and concordance among scales. *BMC Cancer* 2010;10:485
63. Byng JW, Boyd NF, Little L, et al. Symmetry of projection in the quantitative analysis of mammographic images. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:319-327
64. Yaffe MJ, Boyd NF, Byng JW, et al. Breast cancer risk and measured mammographic density. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7 Suppl 1:S47-55
65. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. Accuracy of mammographic breast density analysis: results of formal operator training. *Phys Med Biol* 1994; 39:1629-1638
66. Ooms EA, Zonderland HM, Eijkemans MJ, et al. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast* 2007; 16:568-576
67. Benichou J, Byrne C, Capece LA, et al. Secular stability and reliability of measurements of the percentage of dense tissue on mammograms. *Cancer Detect Prev* 2003; 27:266-274
68. Jeffreys M, Warren R, Smith GD, Gunnell D. Breast density: agreement of measures from film and digital image. *Br J Radiol* 2003; 76:561-563
69. Harvey JA. Quantitative assessment of percent breast density: analog versus digital acquisition. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3:611-616
70. Martin KE, Helvie MA, Zhou C, et al. Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists' estimates and BI-RADS categories. *Radiology* 2006;240:656-665
71. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, et al. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: a comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:418-428
72. Boyd N, Martin L, Gunasekara A, et al. Mammographic density

- and breast cancer risk: evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1754-1762
73. Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, et al. Volume of dense breast tissue and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1473-1482
74. Heine JJ, Cao K, Rollison DE. Calibrated measures for breast density estimation. *Acad Radiol* 2011; 18:547-555
75. Bakic PR, Carton AK, Kontos D, Zhang C, Troxel AB, Maidment AD. Breast percent density: estimation on digital mammograms and central tomosynthesis projections. *Radiology* 2009; 252:40-49
76. Wei J, Chan HP, Wu YT, et al. Association of computerized mammographic parenchymal pattern measure with breast cancer risk: a pilot case-control study. *Radiology* 2011; 260:42-49
77. Nie K, Chen JH, Chan S, et al. Development of a quantitative method for analysis of breast density based on three-dimensional breast MRI. *Med Phys* 2008; 35:5253-5262
78. Deborah J Thompson et al. Assessing the usefulness of a novel MRI-based breast density estimation algorithm in a cohort of women at high genetic risk of breast cancer: the UK MARIBS study. *Breast Cancer Research* 2009; 11:R80
79. Lin M, Chan S, Chen JH, et al. A new bias field correction method combining N3 and FCM for improved segmentation of breast density on MRI. *Med Phys* 2011; 38:5-14
80. Graham SJ, Bronskill MJ, Byng JW, Yaffe MJ, Boyd NF. Quantitative correlation of breast tissue parameters using magnetic resonance and X-ray mammography. *Br J Cancer* 1996; 73:162-168
81. Klifa C, Carballido-Gamio J, Wilmes L, et al. Magnetic resonance imaging for secondary assessment of breast density in a high-risk cohort. *Magn Reson Imaging* 2010; 28:8-15
82. Boyd N, Martin L, Chavez S, et al. Breast-tissue composition and other risk factors for breast cancer in young women: a cross-sectional study. *Lancet Oncol* 2009; 10:569-580
83. Chan S, Su MY, Lei FJ, et al. Menstrual cycle-related fluctuations in breast density measured by using three-dimensional MR imaging. *Radiology* 2011; 261:744-751
84. Chang DH, Chen JH, Lin M, et al. Comparison of breast density measured on MR images acquired using fat-suppressed versus nonfat-suppressed sequences. *Med Phys* 2011; 38:5961
85. Moon WK, Shen YW, Huang CS, et al. Comparative study of density analysis using automated whole breast ultrasound and MRI. *Med Phys* 2011; 38:382-389
86. Chen JH, Huang CS, Moon WK, et al. Breast density analysis for whole breast ultrasound images. *Med Phys* 2009; 36:4933-4943
87. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011; 155:10-20
88. Mandelblatt JS, Stout N, Trentham-Dietz A. To screen or not to screen women in their 40s for breast cancer: is personalized risk-based screening the answer? *Ann Intern Med* 2011; 155:58-60
89. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, et al. Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011; 29:2985-2992
90. Cigler T, Richardson H, Yaffe MJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial (NCIC CTG MAP.2) examining the effects of exemestane on mammographic breast density, bone density, markers of bone metabolism and serum lipid levels in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:453-461
91. Karvinen KH, Friedenreich CM. Mammographic density change with 1 year of aerobic exercise among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1112-1121
92. Martin LJ, Li Q, Melnichouk O, et al. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2011; 71:123-133