

# Emlődensitás vizsgálata emlőrákdiszkordáns ikerpárok esetében

VERES SZILÁRD<sup>1,4</sup>, MARTINOVSKY FRUZZINA<sup>1,2,4</sup>, DI GIOVANNI MÁRK<sup>4</sup>, BUDAI BETTINA<sup>4</sup>, BESZEDICS BEATRIX<sup>1,4</sup>, SZABÓ ISTVÁN<sup>1,2</sup>, BUTZ HENRIETT<sup>2,3</sup>, PATÓCS ATTILA<sup>2,3</sup>, TÖRÖK BÁLINT<sup>1</sup>, UJLAKI MÁTYÁS<sup>1</sup>, TÁRNOKI DÁVID LÁSZLÓ<sup>1,2,4</sup>, TÁRNOKI ÁDÁM DOMONKOS<sup>1,2,4</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Onkológiai Képző és Invazív Diagnosztikai Központ, <sup>2</sup>Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>3</sup>Molekuláris Genetikai Osztály, <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Képző Klinika, Budapest

A vizsgálatot a Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium projekt (NTL-19) és a Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium (RRF-2.3.1-21-2022-00004) támogatta. A Projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal létrejött támogatási szerződés alapján valósult meg (Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium – 2022-2.1.1-NL-2022-00010)

## Levelezési cím:

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9., e-mail: tarnoki.adam@oncol.hu, tel.: +36 1 224 8600/3634

## Közlésre érkezett:

2024. május 13.

## Elfogadva:

2024. július 14.

Korábbi ikerkutatások szerint az emlődensitás variabilitásának 63%-áért genetikai okok is felelősek. A populációalapú Magyar Ikerregiszter emlőrákra diszkordáns 9 ikerpárjának mammográfiás képeit elemeztük. Slicer 3D szoftver segítségével mértük az emlődensitást. Az emlőrákra hajlamosító genetikai variánsokat is vizsgáltuk. A vizsgált, emlőrákra diszkordáns egyetű ikerpárok közül az egyiknél *BRCA2*-mutáció igazolódott mindkét tagban. Az emlődensitás átlagértékei között a daganatos és nem daganatos csoportokban nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,323$ ). Két esetet vizsgáltunk részletesen: az egyiknél az átlagos emlődensitásban nem volt szignifikáns eltérés a daganatos és nem daganatos iker között ( $p=0,566$ ), míg a másik esetben a daganatos iker emlőjének átlagdensitása szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p=0,004$ ) a testvérénél mérthez képest. A paritásban és a menopauza tekintetében az ikerpárok többségénél nem találtunk érdemi különbséget az ikerpár két tagja között. Emlőrákra diszkordáns egyetű ikerpárjainkban az átlagos emlődensitás nem mutatott szignifikáns különbséget, amit magyarázhat az emlőrák és az emlődensitás közös genetikai alapja. *Magy Onkol* 68:171–176, 2024

**Kulcsszavak:** mammográfia, emlőtumor, genetika, öröklődés, rizikófaktor

*Previous twin studies show that genetic factors are responsible for 63% of the variability in breast density. We analyzed the mammographic images of 9 discordant twin pairs for breast cancer from the population-based Hungarian Twin Registry. We measured breast density using 3D Slicer software. Genetic variants predisposing to breast cancer were also examined. One of the examined twin pairs had a *BRCA2* mutation in both members. There was no significant difference between the mean values of breast density in the tumor and non-tumor groups ( $p=0.323$ ). In terms of parity and the presence of menopause, we found mostly no significant difference between the members of the twin pair. In our cohort of identical twins discordant for breast cancer, the average breast density showed no significant difference, which can be explained by the common genetic basis of breast cancer and breast density.*

*Veres S, Martinovszky F, Di Giovanni M, Budai B, Beszedics B, Szabó I, Butz H, Patócs A, Török B, Ujlaki M, Tárnoki DL, Tárnoki ÁD. Examination of breast density in breast cancer discordant twin pairs. *Magy Onkol* 68:171–176, 2024*

**Keywords:** mammography, breast cancer, genetics, heritability, risk factor

## BEVEZETÉS

Magyarországon a rosszindulatú emlődaganattal diagnosztizált betegek száma a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) 2001 óta rendelkezésre álló adatai alapján folyamatosan növekszik (1). A Covid-járvány idején tapasztalható volt némi megtorpanás, de ez sajnos inkább a szűrési program jelentős lassulásának tudható be, mintsem az esetszámok valódi csökkenésének, pedig a korai felismerés jelentősen megnöveli a várható élettartamot (2). Hazánkban a 45–65 év közötti, panaszmentes nők két évente mammográfiai szűrőprogramban vehetnek részt.

Ismert, hogy a zsírszövethez képest nagyobb arányú fibroglanduláris szövetet (percentage of breast density, PD) tartalmazó emlő az egyik független rizikófaktora az emlőtumorok kialakulásának (3). McCormak és Dos Santos metaanalízisében úgy találta, hogy a magasabb denzitás csaknem ötszörösére növeli a malignus elváltozás kialakulását (4), ráadásul az ilyen adottságokkal rendelkezőknél a szűrés kevésbé eredményes, mert a fokozott denzitású emlőállomány nagyon megnehezíti a malignitásra utaló jelek észrevételét a mammográfiai felvételeken. A fibrotikus emlő elsősorban genetikailag meghatározott, de összefüggést mutat az életkorral, az etnikummal, a családi anamnézissel, a testtömegindexszel (body mass index, BMI) és számos hormonális tényezővel is (5).

Napjainkban a személyre szabott orvoslás térnyerésével egyre nagyobb figyelem irányul arra, hogy olyan módszert találjunk, amely a magasabb rizikójú betegeknél szorosabb követést, ezáltal korábbi felismerést tesz lehetővé. Bár a BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) osztályozás a legszélesebb körben elterjedt, az emlőállomány összetételének osztályozására kidolgozott módszer szubjektivitása miatt jelenleg is sok kutatás folyik az emlőstruktúra objektívizálásának irányába.

Korábbi ikerkutatások azt mutatják, hogy az emlődenzitás variabilitásának többségéért a gének felelősek (6). Boyd és kollégái a fokozott denzitású emlőállomány százalékos arányait hasonlították össze egy- és kétpetéjű ikreknél, és azt találták, hogy a variabilitás 63%-a volt magyarázható az öröklődéssel az összes vizsgált iker esetében (6). Az egypetéjű ikerpárok genetikai állománya csaknem 100%-ban azonos. A genetikában a konkordancia azt a valószínűséget jelenti, miszerint egy pár mindkét tagjában azonos fenotípus (pl. emlőrák) fordul elő, a magasabb konkordanciaráta monozigóta (MZ) ikreknél a dizigóta (DZ) ikerpárhoz viszonyítva a genetikai háttér dominanciájára utalhat, ellenkező esetben a környezeti hatások szerepe fontosabb. MZ ikerpárok fenotípusos diszkordanciájának hátterében epigenetikai hatások is felmerülnek (7).

A feltételezett csaknem azonos genetikai hátteret figyelembe véve kerestük, hogy az emlődenzitás összefüggésben áll-e az emlőrák kialakulásával, vagyis vizsgálatunk során igyekeztünk megállapítani, hogy az egypetéjű ikerpárok között szignifikánsan különbözik-e az emlődenzitás az emlőrákra diszkordáns ikreknél.

## MÓDSZEREK

A vizsgálat önkéntes részvételének lehetőségét a populáció-alapú Magyar Ikerregiszter (Hungarian Twin Registry, HTR) 18. életévet betöltött tagjai számára hirdettük meg, ha egyik vagy mindkét testvérnél emlőrák szerepelt az anamnézisben (8). Az ikerpár résztvevők közül a várandósokat, szoptatókat és pozitív terhességi teszttel rendelkezőket kizártuk. Az etikai engedélyt az NNK és az ETT TUKEB 074643-/2023/EÜIG sz. engedélyező határozata biztosította. A betegtájékoztató és az önkéntes beleegyező nyilatkozat aláírását követően begyűjtöttük a diagnózisalkotás idején készült mammográfiai felvételeket, és a klinikai (kezeléssel is kapcsolatos), patológiai és molekuláris genetikai adatokat tartalmazó dokumentációt. Az ikerpárokat kértük, hogy eddigi összes leletüket, a zárójelentéseket (műtéti, szövettan is), a korábbi képanyagot is hozzák magukkal. A korábbi mammográfiai képeket az intézet szerverére (PACS rendszer) feltöltöttük. Az emlőtumorral érintett alanyokat kértük, hogy hozzák el a műtét előtti, legelső mammográfiai képeiket, amelyeken az emlőtumor először felfedezésre került, hogy a kutatás során elemezni tudjuk. Ezt követően az ikerpár mindkét tagját behívtuk az Országos Onkológiai Intézet Onkológiai Képző és Invazív Diagnosztikai Központ Mammográfia részlegére egy digitális mammográfiai vizsgálatra, amennyiben az nem történt az utóbbi egy évben (Siemens Mammomat Revelation készülékkel, CC és MLO felvételek mindkét emlőről) az emlődenzitás megállapítására, továbbá emlőultrahangot is végeztünk a 2023-as év során.

Részletes adatlap kitöltésével és az előző dokumentációk (zárójelentések, ambuláns lapok) alapján soroltuk be a pácienseket. A mammográfiai felvételeken az emlődenzitást kvantifikáltuk. A vizsgálatba bevont betegek hozott és a helyszínen elkészült képalkotó felvételeit megvizsgáltuk, és az előre meghatározott kritériumoknak nem megfelelő betegeket kizártuk. Ezáltal a vizsgálat alapját hasonló minőséget képviselő eszközökkel készült felvételek alkotják, hogy további standardizálásra ne legyen szükség, így biztosítva az adatok homogenitását. A módszer hátránya a szegmentálás során kiküszöbölhetetlen egyéni variabilitás, ezért egyetlen személy végezte a szegmentálást.

Minden ikerpárnál vérvétel történt, melynek során emlőrákra predispozíciót jelentő gének vizsgálatára került sor az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztályán.

A Magyar Ikerregiszter adatbázisában 9, emlőrákra diszkordáns monozigóta ikerpárt azonosítottunk. A zigotitás eldöntésére a Heath és munkatársai (9) által kidolgozott kérdőívet használtuk. Kizártuk azon ikerpárokat a diszkordáns ikerstatisztikai elemzésből, akiknél nem állt rendelkezésre mindkét ikerpár mindkét oldali mammográfiai felvétele (6 fő, 5 ikerpár). A megmaradt 4 ikerpár mindkét emlőjének mediolaterális ferdesíki (MLO) felvételén, valamint a többi iker képanyagán az emlőszövetet Slicer 3D szoftver (7) segítségével szegmentáltuk. A szegmentált rész átlagos denzitását a szoftvercsomag beépített moduljával számoltuk

ki. Az átlagdenzitásokat a két emlőre átlagoltuk, majd párosított t-próbával hasonlítottuk össze a daganatos és nem daganatos csoport között.

**EREDMÉNYEK**

A vizsgált populáció átlagéletkora 56 év volt (legfiatalabb: 38 év, legidősebb: 70 év). A 9 diszkordáns egypetéjű ikerpár közül egy ikerpárnál igazolódott patogén BRCA2-mutáció mindkét tagban (BRCA2: NM\_000059.3:c.92G>A, p.(Trp31Ter). A többi ikernél nem találtunk patogén variánst (1. táblázat). A gyermekek számát (paritás), a menopauza idejét is az 1. táblázat mutatja. A paritásban egy ikerpár kivételével érdemi különbség nem mutatkozott. Két ikerpár esetében találtunk jelentős különbséget a menopauza idejében (9, illetve 10 év), mely a daganatos ikertestvérben korábban jelentkezett.

Két ikerpárnál a nem daganatos és a daganatos iker emlődenzitása között nem volt szignifikáns különbség, míg a másik két ikerpár esetében a daganatos ikernél magasabb volt az emlődenzitás. Összességében egy enyhe tendenciát figyeltünk meg, amely szerint a nem daganatos

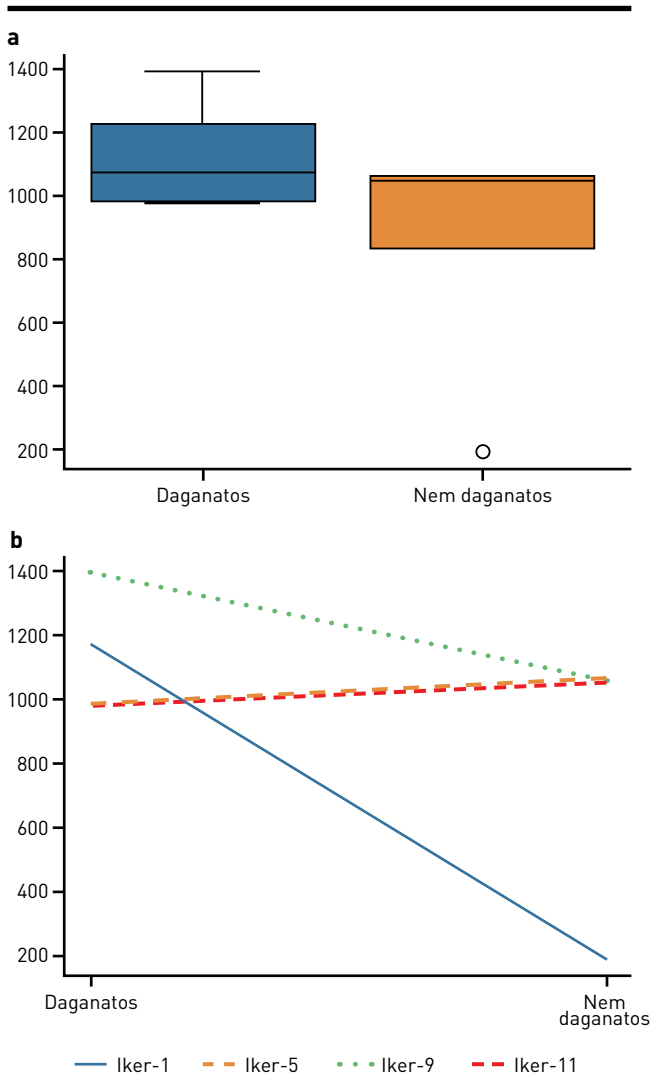
csoport átlagdenzitása alacsonyabb volt. Ez a különbség azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (p=0,323) (1. ábra).

Két esetet részletesebben ismertetünk.

1. eset: 1954-es születésű monozigóta ikerpár. Az emlőrakkal diagnosztizált primipara ikernél az utolsó havivérzés 40 éves korban, míg a másik multipara ikertag esetén 49 éves korban következett be. Az ikerpár egyik tagjában 2016-ban emlőrák miatt mindkét emlőben szektorreszekció és őrszemnyirokcsomó-biopszia történt. A posztoperatív utánpótlás során végzett mammográfián mindkét oldalon közepesen denz, fibroglanduláris maradék emlőállomány ábrázolódott. Mindkét oldalon elszórtan néhány benignus morfológiájú makromészszemcse, továbbá sebészi klipek voltak láthatók. Kóros mikromeszszedés nem volt kimutatható. Az ikerpár másik tagjában mindkét oldalon mérsékelt adenotikus mirigyállomány ábrázolódott. A BI-RADS rendszer alapján mindkét iker mindkét emlőjének denzitása a C kategóriába (heterogén denz) tartozott. Az

1. TÁBLÁZAT. A részt vevő 9 ikerpár adatai

Ikerpár száma	Emlőrák az anamnézisben	Aktív daganat	Születési év	Emlő-daganat felfedezésének életkora	Paritás	Menopauza	Utolsó havivérzés (év)	Genetika	Emlődenzitás átlagértéke LML0	Emlődenzitás átlagértéke RML0
1	igen	nem	1953	67	2	igen	50	BRCA2-mutáció	1284,2	1055,8
1	nem	NA	1953	-	2	igen	48	BRCA2-mutáció	85,8	294,6
2	igen	nem	1968	48	2	igen	50	normális genotípus	-	-
2	nem	NA	1968	-	2	igen	50	normális genotípus	944,2	997,4
5	igen	nem	1954	62	1	igen	40	normális genotípus	1097,4	869,9
5	nem	NA	1954	-	2	igen	49	normális genotípus	1092,8	1035,1
6	igen	nem	1947	64	1	igen	NA	normális genotípus	-	-
6	nem	NA	1947	-	1	igen	NA	normális genotípus	990,6	1023,6
7	igen	nem	1954	67	3	igen	40	normális genotípus	-	-
7	nem	NA	1954	-	2	igen	50	normális genotípus	1003,5	1051,6
9	igen	nem	1985	33	1	nem	-	normális genotípus	1366,1	1412,4
9	nem	NA	1985	-	2	igen	34	normális genotípus	1034,1	1088,1
14	igen	nem	1974	32	0	nem	-	normális genotípus	-	-
14	nem	NA	1974	-	2	nem	-	normális genotípus	-	-
11	igen	igen	1976	26	0	igen	NA	normális genotípus	988,7	983,8
11	nem	NA	1976	-	0	nem	-	normális genotípus	1042,6	1047,7
13	igen	igen	1951	72	2	igen	47	normális genotípus	6322,2	5987,6
13	nem	NA	1951	-	2	igen	49	normális genotípus	-	-



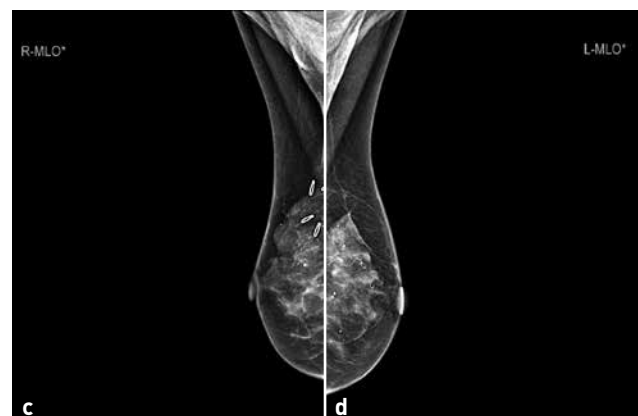
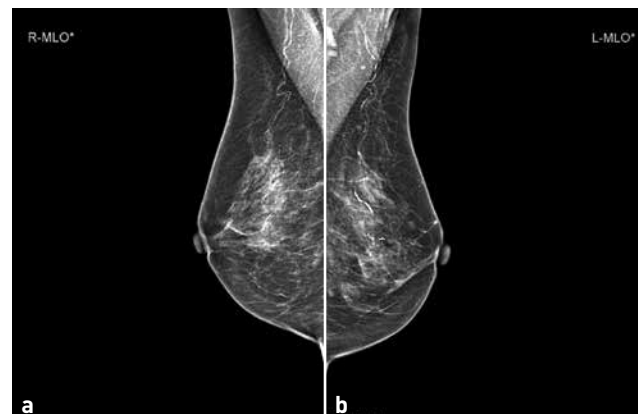
**1. ÁBRA.** Az emlők mammográfiai átlagdenzitása emlőrákdiszordáns monozigóta ikerpárokban. a) A daganatos és nem daganatos ikerk átlagos emlődenzitásának összehasonlítása box plot diagram segítségével; b) négy ikerpár emlődenzitási értékeinek összehasonlítása

általunk számolt átlagdenzitás-érték egy páciensen belül nagyjából 10%-os varianciát mutatott. Az ikerpár két tagja között az átlagdenzitás szintén nagyjából 10%-ban tért el egymástól, ami nem jelentett szignifikáns különbséget, a t-próba p-értéke 0,566 (2. ábra).

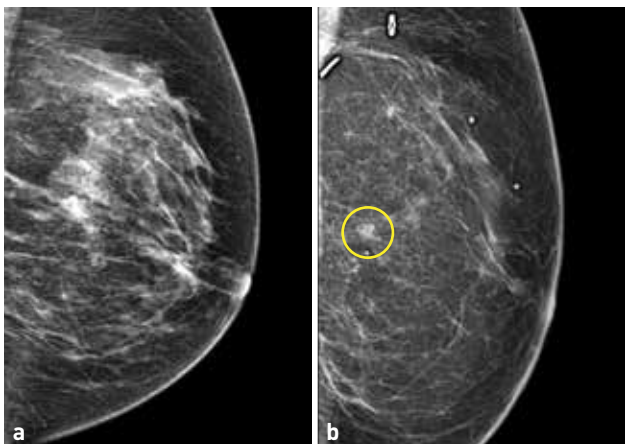
2. eset: Az 1976-os születésű monozigóta nullipara ikerpár emlőrákos tagjánál már bekövetkezett a menopauza, azonban az utolsó havivérzés időpontja ismeretlen. Az ikerpár egyik tagjánál 2002-ben emlőrák miatt bal oldali emlőműtét, axilláris blokkdiszekció, besugárzás és endokrin kezelés történt. A 2023. évi mammográfián mindkét oldalon atrófiás fibrotikus mirigyállomány ábrázolódott. A bal emlő külső felső negyedében a korábbi műtét maradványai voltak láthatók,

a külső negyedhatár irányában a bimbótól 6 cm-re pedig egy kb. 8 mm-es spikulált denz képlet volt megfigyelhető mikromeszesedéssel (a 3. ábrán sárgával jelölve). Ezenfelül elszórtan néhány benignus makromeszeszeme is elkülönült az emlőben, továbbá a korábban elhelyezett sebészi klipek voltak láthatók. A malignitásra gyanús kéletről ultrahang-vezérelt core-biopszia történt, melyen a szövettan HER2-pozitív tumort igazolt. A nem daganatos iker mammográfiai felvételén mindkét oldalon inhomogén, közepes denzitású fibroglanduláris mirigyállomány volt látható, csoportos mikrokalcifikáció vagy egyéb malignitásra utaló jel nem ábrázolódott.

A BI-RADS rendszer alapján mindkét iker mindkét emlőjének denzitása a C kategóriába (heterogén denz) tartozott. Az általunk számolt átlagdenzitás-értékek egy iker két emlője között kevesebb mint 1%-ban tértek el. Az ikerpár két tagját összehasonlítva az emlők átlagdenzitása nagyjából 10%-ban tért el egymástól, a daganatmentes iker denzitása szignifikánsan magasabb volt, a t-próba p-értéke 0,004, melyet befolyásolhatott az, hogy az emlőrákkal érintett iker emlőjét már korábban műtötték.



**2. ÁBRA.** Az 1. eset ikerpárjának összehasonlító mediolaterális mammográfiai felvételei. Felül a daganatmentes elsőszülött iker képei (a, b), míg alul a daganatos másodszületett iker emlőiről készült felvételek szektorresekció és őrszemnyirokcsomó-biopszia után (c, d). Az emlők denzitása nem tért el szignifikánsan egymástól az ikerpár két tagja között (p=0,566)



**3. ÁBRA.** A 2. eset ikerpárja bal emlőinek mediolaterális mammográfiai felvétele. Bal oldalon látható a daganatmentes iker emlője (a), jobb oldalon pedig a műtét, axilláris blokkdisszekció és besugárzás utáni állapot a másik ikernél (b). A daganatmentes emlő átlagdenzitása szignifikánsan magasabb, mint a daganatosé ( $p=0,004$ )

### MEGBESZÉLÉS

Az emlők átlagdenzitása nagyrészt genetikailag meghatározott (6), emiatt egypetéjű ikreknél közel azonos átlagdenzitásra számíthatunk. Vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy a daganatos és nem daganatos ikrek átlagos emlődenzitása nem különbözött szignifikánsan egymástól. A bemutatott két esetben például az ikrek között alig 10 százalékpontos különbség volt a mammográfiai denzitásban.

Az emlőrák független prediktora a magasabb denzitás (10). Ezzel összhangban van, hogy mindegyik vizsgált emlőrákos esetben legalább C kategóriába esett a mammográfiai denzitás a BI-RADS rendszer alapján. Mivel a genetika mind az emlődenzitást, mind az emlőrák kialakulását befolyásolja, emiatt a confounding jelensége állhat fenn. Ez azt jelenti, hogy nehéz eldönteni, a magasabb denzitás valódi ok-okozati összefüggésben áll-e az emlőrákkal, vagy pusztán hasonló gének befolyásolják a magasabb denzitást és az emlőrák kialakulását, s emiatt van korreláció közöttük.

A szakirodalomból több tucat gén ismert, amely az emlődenzitással mutat korrelációt, közülük több az emlőrák kialakulásában is szerepet játszik (11). A főbb molekuláris útvonalak többek között az aromatáz enzim gátlásán és fibroblasztreguláción keresztül hatnak (12). Ezáltal a denzebb emlők magasabb fibroblaszt tartalma szerepet játszik a daganat kialakulásának folyamatában (13). Több kutatás párhuzamot talált a kombinált hormonpótló terápia és az emlődenzitás, valamint az emlőrák kockázata között (14). Más tanulmányokban a tamoxifen és a prolaktin kapcsolatát figyelték meg az emlődenzitásra nézve. Azonban az IGF-1 vagy IGFBP-3 szintje és az emlődenzitás közötti kapcsolat továbbra sem tisztázott. Tekintettel a felsorolt különböző összefüggésekre, jelenleg nehezen kivitelezhető olyan emlődenzitás-mérési metodikát ajánlani vagy követni, amely

pontosan integrálja az exogén és/vagy endogén hormonok hatását az emlőrák kialakulásának kockázatára (14).

A különböző transzparenciájú küszöbértékek által meghatározott textúrán és denzitáson alapuló területek különböző módon kapcsolódnak és eltérő információkat tárhatnak fel az emlőrák kockázatáról. Egy nagy elemszámú, 40–70 év közötti, 371 monozigóta ikerpár mammográfiai felvételeinek textúráját feldolgozó kutatás eredményei alapján a legjelentősebb etiológiai szerepe a legmagasabb denzitású területeknek van, illetve az alacsonyabb denzitású területek kauzális hatást gyakorolhatnak a legnagyobb denzitású területekre, amelyek végül maguk is malignus transzformáción mehetnek át (15). Vizsgálatunkban nem volt szignifikáns különbség az emlőrákra diszkordáns monozigóta ikrek átlagos emlődenzitásában, ami egybevág a szakirodalomból ismertekkel, hogy a magasabb emlődenzitás és az emlőrák genetikai alapjai átfedést mutatnak egymással. Az emlődenzitás vizsgálata az emlőrákra diszkordáns ikerpárokból egy olyan terület, amelynek klinikai relevanciája arra világít rá, hogy az emlőrák kialakulása multifaktoriális tényezők összhatásának az eredménye. Bár az emlődenzitás fontos rizikófaktor lehet, más genetikai és környezeti tényezők is befolyásolhatják az emlőrák kockázatát. Ennek megfelelően a személyre szabott orvoslás terén további kutatásokra van szükség az emlőrák kockázatának pontosabb meghatározása érdekében.

A paritásban és a menopauza szempontjából az ikerpárok többségénél nem találtunk érdemi különbséget az ikerpár emlődaganattal érintett és egészséges tagjai között.

Vizsgálatunk legnagyobb limitációja a beválogatott páciensek alacsony száma. A Magyar Ikerregiszterben jelenleg 1667 monozigóta ikerpár szerepel (16). Ennek fényében a bevont 9 emlőrákos eset kifejezetten magasnak számít. Az esetszám további növelését az ikerregiszter bővítésével, illetve nemzetközi együttműködésekkel szeretnénk megvalósítani. További limitációnk, hogy az operált emlőket utólagosan vizsgáltuk, ahol nem állt rendelkezésre a műtét előtti mammográfiai képanyag, ez az emlődenzitás-értéket csökkenti.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Emlőrákra diszkordáns egypetéjű ikerpárjainkban az emlődenzitás nem mutatott szignifikáns összefüggést az emlőrák kialakulásával. Pontosabb következtetések levonásához további, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk kifejezni az Országos Onkológiai Intézet Mammográfiai részlegének, valamint a Molekuláris Genetikai Osztály munkatársainak a vizsgálatok kivitelezésében. Köszönet illeti Salfiti Juszeft, Németh Bálint, Omer Almog TDK-hallgatók, Amirreza Alijanpourotagsara és Arsalan Vessal PhD-hallgatók, valamint Bíró Virág, Bata Orsolya és Fülöp Rita segítségét.

## IRODALOM

1. Központi Statisztikai Hivatal. Bejelentett új rosszindulatú daganatos megbetegedések. 2023, [https://www.ksh.hu/stadat\\_files/ege/hu/ege0025.html](https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0025.html)
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2022–2024, <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
3. Lian J, Li K. A review of breast density implications and breast cancer screening. *Clin Breast Cancer* 20:283–290, 2020
4. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1159–1169, 2006
5. Edmonds CE, O'Brien SR, Conant EF. Mammographic breast density: current assessment methods, clinical implications, and future directions. *Semin Ultrasound CT MR* 44:35–45, 2023
6. Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 347:886–894, 2002
7. Castillo-Fernandez JE, Spector TD, Bell JT. Epigenetics of discordant monozygotic twins: implications for disease. *Genome Med* 6:60, 2014
8. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Forgo B, et al. The Hungarian Twin Registry update: turning from a voluntary to a population-based registry. *Twin Res Hum Genet* 22:561–566, 2019
9. Heath AC, Nyholt DR, Neuman R, et al. Zygosity diagnosis in the absence of genotypic data: an approach using latent class analysis. *Twin Res* 6:22–26, 2003
10. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 9:217, 2007
11. Sieh W, Rothstein JH, Klein RJ, et al. Identification of 31 loci for mammographic density phenotypes and their associations with breast cancer risk. *Nat Commun* 11:5116, 2020
12. Chaudhuri O, Koshy ST, Branco da Cunha C, et al. Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium. *Nat Mater* 13:970–978, 2014
13. Boyd N, Berman H, Zhu J, et al. The origins of breast cancer associated with mammographic density: a testable biological hypothesis. *Breast Cancer Res* 20:17, 2018
14. Becker S, Kaaks R. Exogenous and endogenous hormones, mammographic density and breast cancer risk: can mammographic density be considered an intermediate marker of risk? *Recent Results Cancer Res* 181:135–157, 2009
15. Ye Z, Nguyen TL, Dite GS, et al. Causal relationships between breast cancer risk factors based on mammographic features. *Breast Cancer Res* 25:127, 2023
16. Tarnoki DL, Piroska M, Forgo B, et al. The population-based Hungarian Twin Registry: An update. *Twin Res Hum Genet* 27:115–119, 2024