

ADRIANO LUÍS DE CARVALHO ARAÚJO

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO CLÍNICA DE UM *SOFTWARE* PARA
MEDIÇÃO AUTOMATIZADA DA DENSIDADE MAMÁRIA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Rio Grande do Norte
como requisito para a obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Orientador: Antônio Manuel Gouveia de Oliveira

Co-orientadora: Heliana Bezerra Soares

NATAL/RN

2020

Ficha catalográfica

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Araújo, Adriano Luís de Carvalho.
Desenvolvimento e validação clínica de um software para
medição automatizada da densidade mamária / Adriano Luís de
Carvalho Araújo. - 2021.
50f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade
Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Natal, RN, 2021.
Orientador: Antônio Manuel Gouveia de Oliveira.
Coorientadora: Heliana Bezerra Soares.

1. Densidade da mama - Dissertação. 2. Neoplasias da mama -
Dissertação. 3. Mamografia - Dissertação. 4. Confiabilidade dos
dados - Dissertação. I. Oliveira, Antônio Manuel Gouveia de. II.
Soares, Heliana Bezerra. III. Título.

RN/UF/BS-CCS

CDU 618.19

Elaborado por ANA CRISTINA DA SILVA LOPES - CRB-15/263

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa Do Egito

AUTOR

ADRIANO LUÍS DE CARVALHO ARAÚJO

TÍTULO

**Desenvolvimento e validação clínica de um *software* para medição
automatizada da densidade mamária**

Aprovada em 21 / 12 / 2020

Banca examinadora:

Presidente da Banca:

Antônio Manuel Gouveia de Oliveira

Membros da Banca:

Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira

Franklin de Freitas Tertulino

Ricardo Ney Oliveira Cobucci

DEDICATÓRIA

A Deus, pela oportunidade de ter meus pais, minha família, professores e os
companheiros de jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, à minha família, amigos, professores, aos meus orientadores Antônio Manuel Gouveia de Oliveira e Heliana Bezerra Soares, aos colaboradores Daniel Fasanaro e Roberto Moreno, ao Hospital Onofre Lopes e Instituto de Radiologia de Natal e, em especial, às técnicas de radiologia do Instituto de Radiologia de Natal.

*Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas
tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não
em ter condições de êxito. Condições de palácio tem
qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o
fizerem ali?*

Fernando Pessoa.

RESUMO

A densidade mamária tem assumido importância crescente devido a sua relação com o câncer de mama, mas a sua mensuração tem limitações ligadas à subjetividade da avaliação visual ou ao difícil acesso aos métodos automáticos de medição volumétrica. Nosso estudo propõe o desenvolvimento e validação clínica do programa informático Aguida® para determinação desta densidade, de modo objetivo e reproduzível, a partir de imagens planas de mamografias. Ao usar o *software*, o operador posiciona o cursor que limita a região de interesse sobre o músculo peitoral na incidência medio-lateral oblíqua. A seguir o programa realiza a segmentação da imagem, separando o pano de fundo da imagem da mama. Na incidência crânio-caudal, a densidade glandular é classificada com base na densidade óptica do músculo peitoral e a proporção de tecido denso é calculada automaticamente. Para a padronização do método foram utilizadas 291 mamografias e para a validação clínica as mamografias obtidas em 2 tempos diferentes em 282 mulheres. O programa foi desenvolvido em MatLab. Como resultados obtivemos um coeficiente de correlação intraclasse (CCI) entre as medições da densidade mamária, pelo programa e por um médico radiologista, 0,96 (95% CI 0,95 to 0,97), com um viés de apenas 0,67 pontos percentuais e limite de concordância de 95% de 13,5 pontos percentuais; na avaliação da confiabilidade interobservador, com dois radiologistas com experiência diferente, o CCI foi 0,94; na avaliação da confiabilidade intraobservador, o CCI foi 0,98. A distribuição entre as classes de densidade se aproxima dos valores obtidos com os *software* volumétricos. Concluindo, a determinação da densidade mamária pelo programa Aguida® em imagens planas de mamografia apresentou elevada concordância com a determinação visual por radiologista, elevada confiabilidade inter e intraobservador.

Palavras-chave: Densidade da mama, Neoplasias da mama, Mamografia, Confiabilidade dos dados

ABSTRACT

Breast density has assumed an increasing importance due to its relationship with breast cancer, but its measurement has limitations related to the subjectivity of visual assessment or the difficult access to automatic methods of volumetric measurement. Our study proposes the development and clinical validation of the Aguida® software program to determine this density, in an objective and reproducible way, from flat mammography images. When using the software, the operator positions the cursor that limits the region of interest on the pectoral muscle in oblique mediolateral view. Then the program performs the segmentation of the image, separating the background from the breast image. In craniocaudal view, glandular density is classified based on the optical density of the pectoral muscle and the proportion of dense tissue is calculated automatically. For standardization of the method, 291 mammograms were used and for clinical validation mammograms obtained at 2 different times in 282 women. The program was developed in MatLab. As results we obtained an intraclass correlation coefficient (ICC) between the measurements of breast density, by the program and by a radiologist, 0.96 (95% CI 0.95 to 0.97), with a bias of only 0.67 percentage points and limit of agreement 95% of 13.5 percentage points; in assessing interobserver reliability, with two radiologists with different experience, the CCI was 0.94; in assessing intraobserver reliability, the ICC was 0.98. The distribution between density classes is close to the values obtained with volumetric software. In conclusion, the determination of breast density by the Aguida® program in flat mammography images showed high agreement with the visual determination by a radiologist, high inter- and intra-observer reliability.

Keywords: Breast density, Breast Neoplasms, Mammography, Data Accuracy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MLO: medio-lateral oblíqua

CC: crânio-caudal

EUA: Estados Unidos das Américas

SERMs: moduladores seletivos de receptor de estrógeno

CCI: coeficiente de correlação intraclasse

ROI: Region of interest

IMC: Índice de Massa Corpórea

ACR: Colégio Americano de Radiologia

VDB: Volumetric Breast Density

VDG: Volpara Density Grades

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

PPGCSA: Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

LabSIM: Laboratório de Sinais e Imagens

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

BI-RADS®: Breast Imaging- Reporting and Data System

UFRN: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonância Magnética

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Figura 1. Tela do software Aguida® com resultado da densidade mamária numérico e visual na incidência CC.</i> | <i>22</i> |
| <i>Figura 2. Análise de concordância entre software e avaliação visual- observador 1.</i> | <i>28</i> |
| <i>Figura 3. Correlação observador 1 / software.</i> | <i>28</i> |
| <i>Figura 4. Correlação entre a média e a diferença do software e do observador 1....</i> | <i>29</i> |
| <i>Figura 5. Análise de concordância entre software e avaliação visual- observador 2.</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 6. Correlação observador 2 / software.</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 7. Confiabilidade anterior / atual.</i> | <i>31</i> |
| <i>Figura 8. Correlação entre as porcentagens dadas pelos observadores usando-se o software.</i> | <i>32</i> |
| <i>Figura 9. Correlação entre as porcentagens dadas por avaliação visual pelos observadores.</i> | <i>33</i> |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabela 1. Distribuição segundo a classificação BI-RADS (4ª Edição)</i> | <i>27</i> |
|---|-----------|

Sumário

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 16 |
| 3. OBJETIVOS..... | 19 |
| 3.1. Gerais | 19 |
| 3.2. Específicos..... | 19 |
| 4. MÉTODOS..... | 20 |
| 4.1. Instituições envolvidas, população de estudo e características das imagens digitais | 20 |
| 4.2. Desenvolvimento do <i>software</i> | 21 |
| 4.3. Etapas da Pesquisa..... | 23 |
| 4.4. Dados e análises estatísticas..... | 24 |
| 5. RESULTADOS | 26 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 34 |
| 7. CONCLUSÕES | 44 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 45 |

1. INTRODUÇÃO

Considerando-se a anatomia radiológica, as mamas são compostas resumidamente pelo componente glandular, formado por ductos, alvéolos e ácinos, pelo componente estromal, formado pelo tecido conectivo fibroso, responsável pela sustentação da estrutura glandular, e pelo componente adiposo, que preenche os espaços formados entre os dois componentes descritos anteriormente(1). O componente glandular, associado ao tecido conectivo fibroso, formam o chamado tecido fibroglandular, que é responsável pela imagem mais densa (clara) nos exames mamográficos. Já o componente adiposo se revela radiotransparente (escuro) sendo, portanto, o tecido não denso. As proporções entre estes componentes são extremamente diferentes entre as mulheres e determinam, portanto, o variado grau de densidade mamária encontrado. Normalmente a densidade é expressa pela proporção entre o tecido considerado denso (tecido fibroglandular) em relação à totalidade da mama.

O câncer de mama corresponde ao tipo de câncer mais comumente diagnosticado no sexo feminino, com 2.088.849 novos casos ao redor do mundo no ano de 2018 e o segundo tipo mais diagnosticado considerando-se ambos os sexos, sendo esse número praticamente igual ao primeiro colocado, o câncer de pulmão, com 2.093.876, ambos correspondendo a cerca de 11,6% de todos os casos de câncer diagnosticados. O câncer de mama é ainda a principal causa global de morte por câncer entre as mulheres, sendo responsável por 626.679 mortes, o que corresponde à 5ª causa de morte por câncer, considerando-se ambos os sexos (2).

Dentre as variáveis identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama destaca-se, além do envelhecimento, a alta densidade do parênquima mamário, considerando-se que uma mulher com mamas de elevada densidade apresenta um risco de 4 a 6 vezes maior que uma outra com mamas adiposas (pouco densas)(5). Quando se compara o risco relativo para mulheres com mamas heterogeneamente densas com a média de todas as mulheres o risco relativo para câncer de mama é de cerca de 1,2, já o mesmo risco para mulheres com mamas extremamente densas é de quase 2,1 em relação à média(6).

Outros fatores de risco conhecidos são os relacionados à história menstrual (idade precoce da menarca, idade tardia à menopausa), reprodução (nuliparidade, idade

tardia ao primeiro nascimento e menor quantidade de gestações), terapia hormonal exógena (uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal), nutrição (ingestão de álcool) e antropometria (maior peso, ganho de peso durante a vida adulta e distribuição de gordura corporal); enquanto a amamentação e a atividade física são fatores protetores conhecidos(2).

A densidade mamária tornou-se tão importante que alguns estados dos Estados Unidos da América passaram a elaborar uma legislação específica sobre o tema, sendo que a primeira foi feita em 2009 em Connecticut. Recomendações referentes à notificação da densidade mamária foram introduzidas na Legislação federal em 2011. Atualmente, muitos dos Estados americanos tem legislações sobre o assunto, que tornam mandatória a notificação da densidade mamária nos relatórios mamográficos, bem como a possível recomendação quanto à necessidade de um rastreamento adicional. Os tipos de rastreamento complementares incluem a mamografia digital (para os casos de mamas densas detectadas na mamografia analógica), a mamografia digital com tomossíntese, a ultrassonografia mamária e a RM com uso de contraste. Métodos complementares de rastreamento vêm sendo realizados em mulheres de alto risco independente da densidade mamária. Nas mulheres com risco intermediário as recomendações não são uníssonas nas diversas sociedades e nas mulheres de baixo risco, com mamas densas sem outro fator de risco, a maioria das sociedades não recomenda avaliação adicional.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O número de novos casos de câncer de mama vem aumentando ao longo dos anos, provavelmente relacionada ao aperfeiçoamento dos métodos de imagem envolvidos no diagnóstico precoce e pelo maior número de mulheres que se submetem a estes exames a cada ano(3). Somente nos EUA o número de novos casos no ano de 2016 foi de 249,260 para ambos os sexos, sendo 2.600 em homens e 246.660 em mulheres e a estimativa de mortes por esta doença foi de 440 casos para o sexo masculino e 40.450 para o sexo feminino(4).

Foi na década de 70 do século passado que se passou a se considerar a alta densidade do parênquima mamário à mamografia como um destes fatores(7). Um grande número de pesquisas foram desenvolvidas nas últimas quatro décadas comprovando esta relação(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15). Além disso, a alta densidade mamária é considerada como um fator que diminui a sensibilidade da mamografia no rastreamento do câncer de mama, uma vez que as altas densidades teciduais podem obscurecer lesões mamárias , sendo portanto uma importante causa de falsos negativos(8)(16).

Demonstrou-se que o grau de risco associado à densidade mamária apresentou taxas de correlação maiores entre a porcentagem de área densa em relação à área total da mama do que a área total de tecido denso em valores absolutos (14).

Estudos recentes têm tentado explicar as causas das diferenças entre as variações nas densidades mamárias à exposição aos Raios X e a sua relação com o risco de câncer. Sugerem que as maiores densidades estão associadas a uma maior proliferação da matriz extracelular, aos tipos de fibroblastos, aos tipos de fibras de colágeno, bem como à organização arquitetural destas fibras e, ainda, ligadas a fatores bioquímicos e genéticos que também estabeleceriam relação com a organização e composição do estroma e, conseqüentemente, com o risco para o desenvolvimento do câncer(5). Observou-se que os perfis de expressão dos genes de fibroblastos oriundos de mamas densas e não densas são marcadamente diferentes, pressupondo que há uma perfil genético ligado aos fibroblastos de mamas densas e outro de mamas não densas(17).

Com base nas fortes evidências da relação entre a alta densidade mamária e o risco aumentado de câncer de mama, o grau de densidade tem sido incorporado como um parâmetro a ser considerado nos modelos de risco para esta doença(18). Estudos evidenciaram que a inclusão do grau de densidade do parênquima mamário ao modelo de Gail levaram a um discreto, porém significativo, aumento no C-statistic, que é considerado como um padrão de medida da avaliação do aumento do risco, com consequente aumento na acurácia do modelo de Gail (19)(20)(21)(22). Os estudos de Tice et al(23) mostraram que a inclusão da densidade mamária utilizando as categorias do BI-RADS® ao modelo de risco para o câncer de mama não trouxe um aumento na capacidade deste modelo. Ao contrário, o uso de categorias diminuiu a sensibilidade do método quando comparado ao uso de variáveis contínuas para a mensuração. Logo, é sugerido que a inclusão de medidas contínuas e reprodutíveis pode melhorar a capacidade discriminativa do modelo.

A estimativa do risco individual absoluto para o câncer de mama é uma parâmetro crucial quando se pensa em padrões individualizados de rastreamento, assim como em relação a decisões relacionadas à prevenção desta doença, que pode ser feita através da quimioprevenção ou pela mudança de hábitos de vida(18). Demonstrou-se que a quimioprevenção apresenta bons resultados. Esta tem sido realizada com uso dos SERMs - moduladores seletivos de receptor de estrógeno (tamoxifen, raloxifene, arzoxifene e lasofoxifene) ou inibidores da aromatase (24)(25)(26). Mudanças nos hábitos de vida, tais como redução do peso corporal, na ingestão de bebidas alcoólicas e redução do sedentarismo, também podem determinar redução no risco de desenvolver esta doença.

Diante da necessidade de se definir a densidade mamográfica das mamas, ao longo do tempo vêm se desenvolvendo métodos para medi-la. O método mais comumente utilizado para esta quantificação consiste na utilização da classificação no léxico do BI-RADS® do ACR (colégio americano de radiologia) utilizado até a sua 4ª edição(27). Nesta classificação o radiologista define visualmente a proporção entre a quantidade de tecido mamário denso (claro) em relação à totalidade da mama. As mamas são classificadas em quatro tipos quanto à sua densidade: A) Quase que inteiramente adiposas (contendo entre 0 e 25% de tecido fibroglandular denso); B) Com densidades fibroglandulares esparsas (contendo entre 25 e 50% de tecido fibroglandular denso), C) Heterogeneamente densas (contendo entre 50 e 75% de tecido fibroglandular

denso) e D) Extremamente densas (contendo mais de 75% de tecido fibroglandular denso)(27).

Buscando-se ferramentas que pudessem trazer mais objetividade à mensuração da densidade mamária surgiram propostas de métodos para tal finalidade. O primeiro, em 1987, foi proposto por Wolfe et al (28) e envolvia uma forma de medição manual, com grande consumo de tempo. A publicação de Byng, J. W. et al (29), em 1994, traz a proposta do dispositivo Cumulus (Universidade de Toronto) capaz de quantificar a densidade mamária de forma semiautomática, com um operador delimitando a área da mama propriamente dita da imagem de fundo em mamografias digitalizadas e, a seguir, identificado a área de mama considerada densa. Deste modo o dispositivo calculava a porcentagem de tecido mamário denso em relação à área total da mama. Tal experimento mostrou moderada concordância inter e intraobservador. Suas principais limitações foram a persistência da subjetividade do operador para a escolha da área considerada densa e a não automação do método. A partir daí surgiram pesquisas utilizando o Cumulus e comprovando a sua associação com o risco de câncer.

Pesquisas posteriores buscaram desenvolver um método capaz de realizar a mensuração da densidade mamária de forma inteiramente automática ,como os trabalhos de Sivaramakrishna et al (30) e Karssemeijer N (31), que propuseram mecanismos capazes de fazer a segmentação automática da mama, separando-a do músculo peitoral e do plano de fundo. Posteriormente, pesquisas buscaram unir a automação completa à quantificação da proporção entre o volume do tecido considerado denso e o volume total da mama, ao contrário da área. Estes métodos trazem a possibilidade de reduzir a principal limitação do *software* Cumulus e dos métodos de avaliação visual, ou seja, o seu viés oriundo da subjetividade, além de fornecer uma quantificação tridimensional do tecido mamário denso. Destes métodos automáticos e volumétricos os mais populares são os *software* Volpara (Volpara Solutions) e Quantra (Hologic). Porém, atualmente não existe uma unanimidade quanto ao método mais adequado para a mensuração do parênquima mamário considerado denso.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

Devido à íntima relação entre o câncer de mama e a densidade mamária e pela alta necessidade de medição desta última, objetivou-se desenvolver um método capaz de realizar tal mensuração de modo objetivo, prático e reprodutível a partir de imagens planas de mamografias. Com base nestes dados poder-se-á realizar pesquisas e obter resultados mais fidedignos para a adoção de condutas específicas, como a padronização de formas de rastreamento diferentes, adequados para cada nível de densidade, em associação com outros fatores de risco.

3.2. Específicos

Nossa proposta foi desenvolver um *software* de simples manuseio, de custo acessível e que forneça resultados objetivos e satisfatórios para a mensuração da densidade mamária. Tal dispositivo deve fornecer a densidade do tecido mamário após a simples aplicação de um ROI (*region of interest*) à imagem do músculo peitoral maior, tomado como um parâmetro para o que é considerado denso, corrigindo assim o fator da subjetividade e, deste modo, aumentando a concordância intra e interobservador, sem a necessidade de se utilizar as complexas técnicas existentes para a aquisição volumétrica e automática.

Objetivamos ainda validar clinicamente este *software* através da concordância entre os valores obtidos com o uso do *software* e com a medição visual feita por radiologistas de diferentes níveis de experiência, além da avaliação da concordância interobservador entre os valores obtidos com o uso do *software* pelos radiologistas participantes e, ainda, pela concordância intraobservador, com estes valores obtidos em dois momentos no tempo.

O objetivo seguinte foi a divulgação dos resultados do trabalho, através de sua publicação em uma revista científica conceituada internacionalmente.

4. MÉTODOS

4.1. Instituições envolvidas, população de estudo e características das imagens digitais

A pesquisa faz parte do desenvolvimento de uma Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCSA) e foi realizada através de uma parceria entre o Hospital Universitário Onofre Lopes, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e o Instituto de Radiologia de Natal (IRN), clínica radiológica de onde foram obtidas as imagens de mamografias digitais. Houve colaboração do grupo de pesquisas do Laboratório de Sinais e Imagens (LabSIM) do curso de Engenharia Biomédica e do NPITE (Núcleo de Pesquisa e Inovação em Tecnologia da Informação), ambos da UFRN. Todas estas instituições se localizam na cidade de Natal, estado do Rio Grande do Norte, Brasil.

Foram obtidas imagens digitais, no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), oriundas de dois aparelhos de mamografia digital de campo total, da marca Hologic e modelo Selenia (Lorad/Hologic, Danbury, CT, USA). O Matlab foi escolhido como linguagem de programação, por ser interativo e de alta performance, com um ambiente formado por funções matemática (toolbox) e por ter o melhor suporte ao formato de imagens DICOM utilizadas nos padrões médico-hospitalares, facilitando assim o desenvolvimento do trabalho.

As pacientes envolvidas no estudo foram aquelas que realizaram mamografias como parte do programa de rastreamento anual, no período entre setembro de 2016 e setembro de 2017, sendo que foram obtidos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito de todas elas. Cada participante foi orientada a responder um questionário que, dentre os dados mais importantes, consta da idade, peso, altura, história de cirurgia mamária, tratamento hormonal ou variação significativa de peso nos últimos três anos. Os dados foram coletados após a emissão de parecer favorável (nº 1.299.474) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição de ensino envolvida - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)- Brasil.

Participaram da pesquisa 291 mulheres, escolhidas de modo aleatório, sendo que todas elas fizeram mamografia bilateral nas duas incidências de rotina, medio-lateral oblíqua e crânio-caudal. Não participaram da pesquisa as pacientes que se

recusaram, bem como as que apresentavam próteses ou implantes mamários bilaterais.

4.2. Desenvolvimento do *software*

Com base na observação empírica de que a densidade da musculatura peitoral era visualmente semelhante à densidade do tecido fibroglandular mamário em imagens mamográficas, buscou-se desenvolver um algoritmo que fosse capaz de correlacionar de forma objetiva estas duas densidades. Deste modo, desenvolvemos o *software* Aguida® visando fazer uma correlação entre a densidade do músculo peitoral e a densidade mamária, de modo que a medição da densidade muscular, multiplicada por uma constante, pudesse corresponder à densidade do tecido fibroglandular mamário e, deste modo, fosse possível quantificar a sua proporção em relação à área total da imagem mamária na mamografia digital.

A medição da densidade muscular ocorre pelo posicionamento de um ROI (region of interest), na imagem do músculo peitoral maior, visto na incidência medio-lateral oblíqua (MLO). É então criado um conjunto de dados (vetor), que armazena o valor de todos os pixels da região *selecionada* e, a seguir, é calculada a densidade mediana dessa região. Com isso, obtém-se o valor considerado como filtro, que corresponde ao valor desta mediana, multiplicada por uma constante.

A imagem crânio-caudal (CC) é então segmentada em duas regiões, a mama em si e o pano de fundo, considerado como todos os pixels que possuem valor de intensidade zero, ou seja, são completamente escuros na escala de cinza e estão em contato apenas com outros pixels que também possuem valor zero. O pano de fundo é descartado de todos os cálculos matemáticos, pois não apresentam nenhuma informação de interesse para a análise realizada. Assim, todas as informações restantes da imagem são consideradas pertencentes à mama. Em seguida, é realizada uma varredura na imagem mamária na incidência CC para selecionar todos aqueles pixels que possuem valor maior ou igual ao do filtro encontrado. É então calculada a área da mama que apresenta todos os pixels selecionados e feita uma proporção entre a mesma e toda a área mamária. Cada pixel selecionado será marcado e, assim, cria-se uma máscara que se sobrepõe à imagem original, destacando os pontos destas densidades de interesse, gerando um retorno visual ao radiologista (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), além de gerar um

resultado em termos numéricos, indicando a porcentagem deste tecido selecionado em relação à área total da mama na incidência CC.

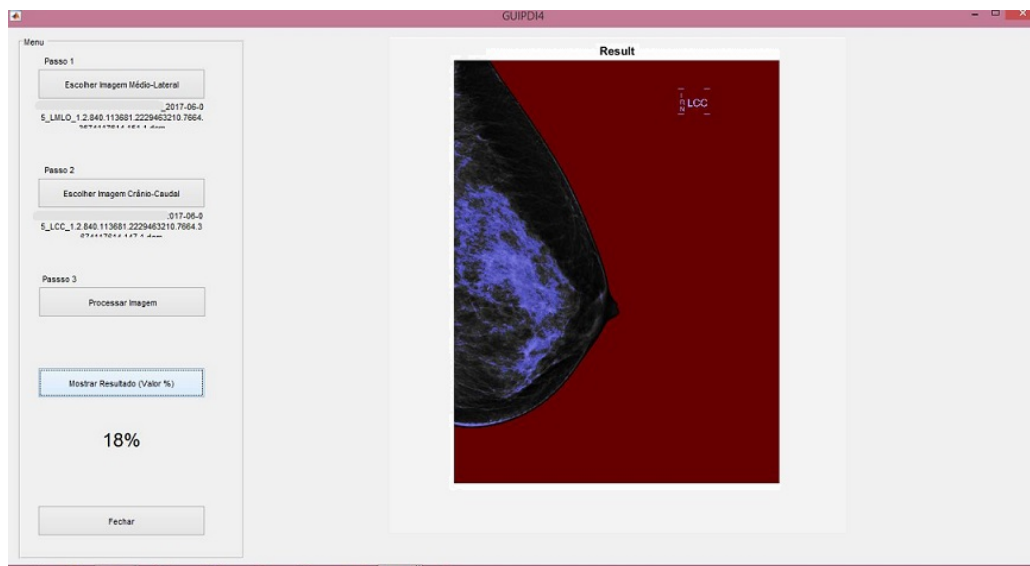


Figura 1. Tela do software Aguida® com resultado da densidade mamária numérico e visual na incidência CC.

O cálculo para se chegar ao valor do filtro utilizado segue a seguinte fórmula:

$$N = \frac{v\left(\frac{n}{2}\right) + v\left(\frac{n}{2} + 1\right)}{2} \times 0,72$$

onde v é o vetor que armazena o valor de todos os pixels da região selecionada e n é o tamanho desse vetor.

A mensuração do tecido fibroglandular denso não se dá na própria incidência MLO uma vez que ao calcular a densidade do músculo peitoral, multiplicada pela constante, a própria musculatura seria selecionada na imagem. Isto geraria uma falsa proporção, uma vez que se busca apenas a quantidade de tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo. Já na incidência CC o aparecimento da musculatura peitoral não é comum e, quando acontece, aparece como uma delgada faixa na região posterior da mama, de modo que a sua proporção em relação à área total da mama não é relevante quando comparada à incidência MLO. Porém vale ressaltar que para que haja uma

boa relação entre a quantidade de tecido fibroglandular evidente nas duas incidências, é necessário que se tenha um bom posicionamento mamográfico em ambas as incidências. Relatos indicam que a medida da densidade mamária pode variar entre as duas mamas de 13% a 27% devido a diferenças entre o posicionamento CC (32). Por este motivo, os técnicos envolvidos no serviço receberam orientação e treinamento necessário neste sentido e, em casos de mau posicionamento, as imagens não entraram no estudo. Os médicos radiologistas também receberam treinamento para que a medição da densidade do músculo peitoral maior fosse realizada em sua porção mais homogênea, livre de tecido glandular acessório, vasos, linfonodos, dobras cutâneas ou outros achados adicionais.

Estipulou-se analisar apenas uma mama e, por convenção, a esquerda, visto que no trabalho de Lee H.N. et al.(33) viu-se que as discrepâncias ou assimetrias entre as densidades bilaterais pode ser um fator que gera discordância nos resultados por dificultar a análise visual.

4.3. Etapas da Pesquisa

Primeiramente, o *software* Aguida® foi ajustado para fornecer a densidade óptica dos tecidos em números absolutos. Um conjunto de dados (vetor) é criado após a seleção da região de interesse com um ROI posicionado sobre a imagem desejada, armazenando o valor de todos os pixels na região e, em seguida, a densidade óptica mediana da região é calculada. Este processo foi realizado em 291 mamografias, sendo que, em cada uma, um ROI foi posicionado no tecido fibroglandular e a seguir no músculo peitoral maior. A seguir, obteve-se o valor da razão entre estas duas densidades para cada mamografia. Constatou-se que a média das razões entre a densidade óptica do tecido glandular e a do músculo foi de 0,72 (intervalo de confiança de 95% 0,712 a 0,728), denominado então como valor da constante. O valor limiar usado para segmentar o tecido fibroglandular do tecido adiposo da mama é obtido por multiplicação da densidade do tecido muscular pelo valor da constante.

A seguir nas imagens das 291 pacientes foram estimadas porcentagens visuais da densidade mamária por 02 médicos radiologistas, sendo um o observador 01, com 15 anos de experiência em radiologia mamária e outro, com 05 anos de experiência em radiologia geral, sendo denominado observador 02. Posteriormente, para as mesmas pacientes, foram obtidas as densidades mamárias utilizando o *software* Aguida®, com

base na constante final encontrada na fase anterior (0,72) pelos mesmos observadores. As análises foram feitas com ocultação dos resultados das medições, de modo que os radiologistas ao classificarem as mamas com a porcentagem visual não tinham conhecimento dos valores obtidos com o uso do *software* e vice-versa. Os valores atribuídos à densidade, em todas as fases, tanto pelo método visual quanto com o uso do *software*, foram números exatos, que poderiam variar de 0 a 100.

Posteriormente, com o intuito de analisar a confiabilidade do *software*, foram feitas medições da densidade mamária em 283 pacientes, em dois momentos no tempo, sendo as imagens anteriores obtidas a partir de um arquivo digital de imagens. Nesta etapa, limitou-se o intervalo de tempo entre as 02 mamografias em no mínimo um e no máximo três anos, devido à composição da mama se modificar com o tempo, normalmente perdendo gradativamente seu componente fibroglandular e proporcionalmente aumentando o seu componente adiposo (8). No artigo de Lokate M. et al (34) é referido que a densidade do parênquima mamário diminui, em média, um ponto percentual ao ano. Outros cuidados tomados foram a exclusão nesta fase de pacientes que haviam feito algum procedimento cirúrgico, feito uso de reposição hormonal ou desenvolvido algum achado novo em ambas as mamas, bem como que não houvesse uma variação ponderal maior que 20% no intervalo de tempo entre as duas mamografias, uma vez que tais eventos poderiam gerar falsas diferenças entre as densidades comparadas(35). Assim, das 291 pacientes, foram excluídas 08 desta fase.

4.4. Dados e análises estatísticas

Os dados apresentam-se como média \pm desvio padrão ou como frequências absolutas e relativas. Para avaliação da validade do *software* Aguida® utilizou-se o método de Bland e Altman(36). Este método é utilizado em situações em que não existe padrão-ouro para determinar a validade de um novo método de mensuração e assume, em consequência, que a média das medições de dois métodos de mensuração será a melhor estimativa do verdadeiro valor do que está sendo medido. Essa análise correlaciona as diferenças entre os valores obtidos pelos dois métodos com as respectivas médias. Se os dois métodos estiveram medindo a mesma quantidade, espera-se que as diferenças entre os seus valores surjam unicamente por erro aleatório e, sendo assim, as diferenças deverão ter distribuição normal, média zero e não deverão estar correlacionadas com a média das duas medições. Adicionalmente,

avalia a existência de viés nas medições de um método sobre o outro e o seu valor, e também estima os limites de concordância, que correspondem ao intervalo que contém 95% das diferenças entre os dois métodos de medição.

Para testar a distribuição normal das diferenças entre os métodos foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e para testar a média zero das diferenças foi utilizado o teste *t* de uma amostra. Para avaliar a existência de correlação entre as diferenças dos métodos e as respectivas médias foi determinado o coeficiente de correlação de Pearson. Para se obter uma medida da concordância entre os dois métodos, bem como para avaliar a confiabilidade do *software* aplicado a cada uma das imagens em dois momentos distintos no tempo, foi calculado o coeficiente de correlação intraclass.

Para avaliar a adequação do *software* para atribuição da classificação da densidade mamária segundo o sistema BI-RADS® a cada imagem, utilizou-se o coeficiente de concordância kappa.

Um valor-p menor que 0,05 foi considerado como evidência de significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o programa Stata 13 (Stata Corp., Colleague Station, TX, USA).

5. RESULTADOS

O *software* Aguida® recebeu certificado de Registro de Programas de Computador (Processo de Registro nº: BR 51 2018 001137-3) do Ministério Da Indústria, Comércio Exterior e Serviços - Instituto Nacional da Propriedade Industrial - Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados, expedido em 10 de julho de 2018, em conformidade com o parágrafo 2o , artigo 2o da Lei No 9.609, de 19 de fevereiro de 1998.

Resumo Digital do *software*:

07A8D74626DA75FF0A036522878FFD6A6F981D628A03303295537576376ABBE8
4BA2F81FA39FBC
6826078BE040C537F5EB393837CA8E3A84C4CEF9037723F413

O trabalho deu origem ainda a um artigo com título **Design and clinical validation of a software program for automated measurement of mammographic breast density** publicado na revista BMC Medical Informatics and Decision Making, com fator de impacto é 2,317, no dia 02 de março de 2020, com Qualis Periódicos B2 na área Medicina II.

A idade média das 291 mulheres que participaram em todas as etapas da pesquisa foi de 52,9 anos (com variação de 35 a 78 anos). O IMC (Índice de Massa Corpórea) médio em toda a população do estudo foi de 27,4 Kg/m² (variando de 11,0 a 43,2 Kg/m²).

A distribuição das imagens pelos 4 tipos da classificação visual da densidade mamária do BI-RADS® (4ª edição)(27) nos tipos A, B, C e D foi de 151 (51,9%), 45 (15,5%), 76 (26,1%) and 19 (6,53%), respectivamente (Tabela 1). Com o uso do *software* Aguida®, os valores encontrados foram, respetivamente, 157 (54,0%), 43 (14,8%), 72 (24,7%) e 19 (6,53%), tendo-se um coeficiente de concordância kappa = 0,81 (z = 20,97, p <0,001). Dividindo-se os achados em mamas densas (densidade mamária > 50%) e não densas (densidade mamária ≤ 50%) tem-se uma proporção de 196 (67,4%) para mamas não densas e 95 (32,6%) para mamas densas pela avaliação visual e 200 (68,7%) para mamas não densas e 91 (31,3%) para mamas densas com o uso do *software*. O coeficiente kappa foi 0,95 (z = 16,26, p <0.0001). As nossas médias de densidades encontradas foram de 31,6% e 32,3% para a avaliação visual e com o uso

do *software* pelo observador 1 e de 38,3% e 33,5% para a avaliação visual e com o uso do *software* pelo observador 2.

Tabela 1. Distribuição segundo a classificação BI-RADS (4ª Edição)

| | | <i>software</i> | | | | |
|-------------------|---|-----------------|----|----|----|-------|
| | | A | B | C | D | Total |
| BI-RADS visual | A | 143 | 8 | 0 | 0 | 151 |
| | B | 14 | 30 | 1 | 0 | 45 |
| | C | 0 | 5 | 68 | 3 | 76 |
| | D | 0 | 0 | 3 | 16 | 19 |
| Total | | 157 | 43 | 72 | 19 | 291 |

Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta-se a análise da concordância entre a avaliações visual e pelo *software*, pelo método de Bland e Altman, para o observador 1. As diferenças entre os valores obtidos pelos dois métodos não têm distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk: $z = 3,22$, $p = 0,0006$ e a sua média é diferente de zero (teste t de Student para amostra única: $t = 1,65$, $p = 0,10$). A estimativa do valor do viés é 0,67 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% – 0,13 a 1,47 pontos percentuais), com o *software* apresentando valores tendencialmente mais elevados que a avaliação visual. Assim, o valor dos limites de concordância de 95% significa que é de se esperar que em 95% dos casos a diferença entre os dois métodos não será maior que 13,5 pontos percentuais relativos à densidade mamária. O coeficiente de correlação intraclass, entre a avaliação visual e o *software* para o observador 1, foi de 0,96 (IC95% 0,95 a 0,97) (Figura 3).

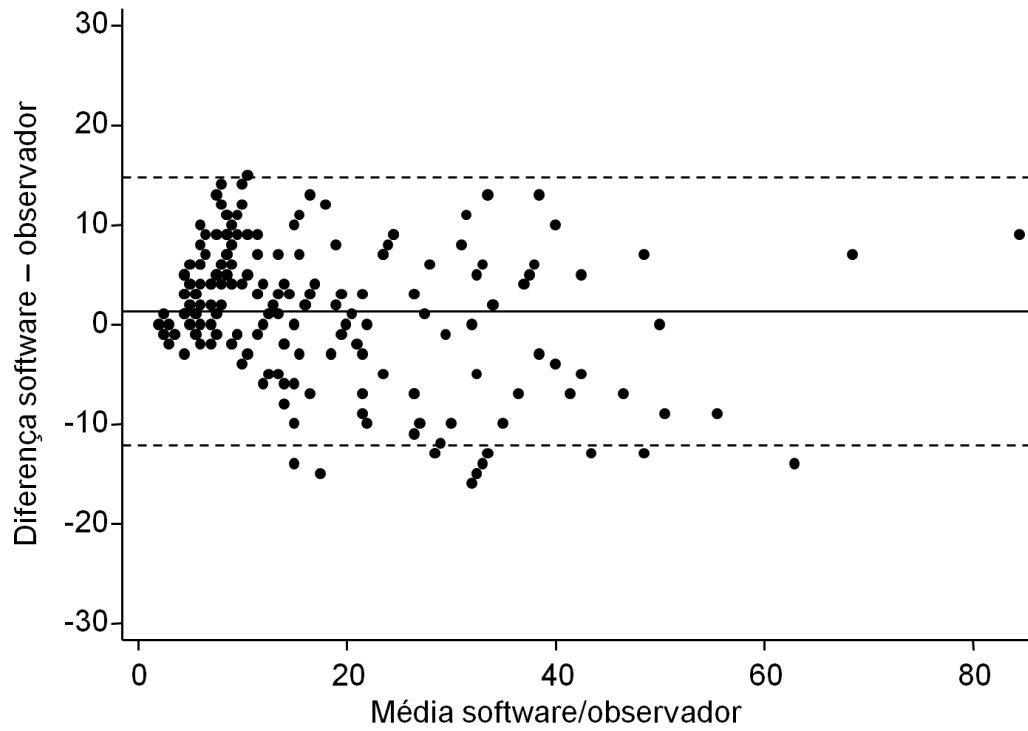


Figura 2. Análise de concordância entre software e avaliação visual- observador 1.

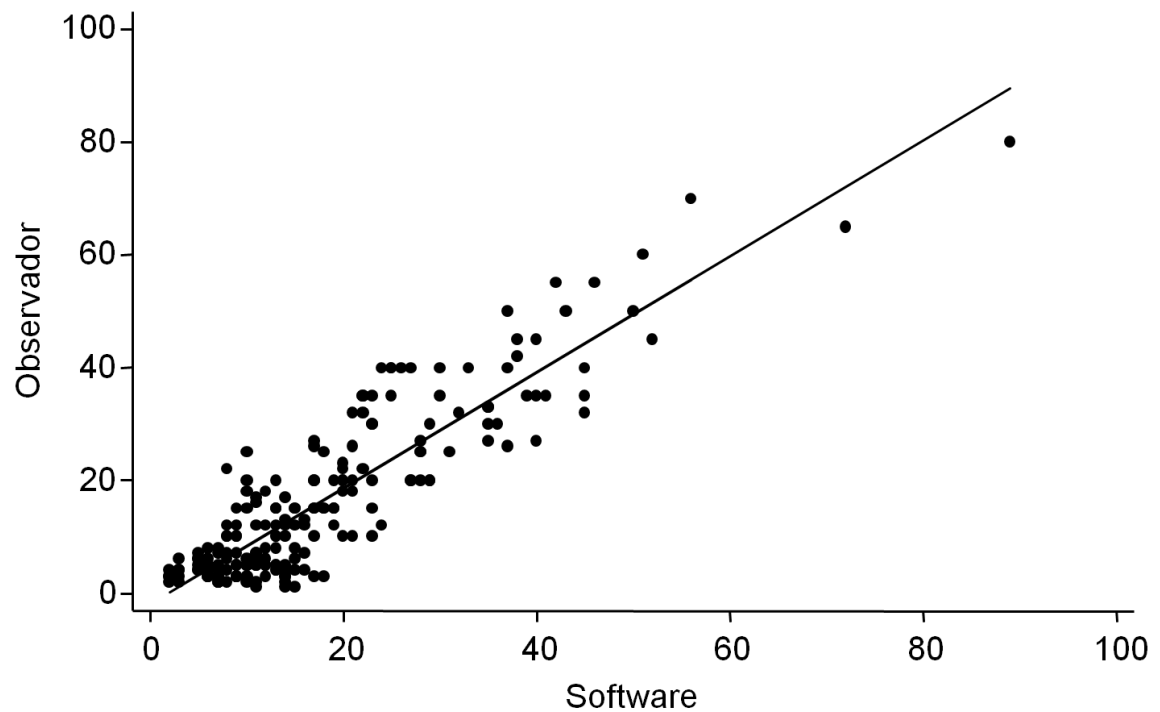


Figura 3. Correlação observador 1 / software.

Observou-se correlação entre as diferenças das medições visual e pelo *software* da densidade mamária para o observador 1 (coeficiente de correlação de Pearson: $r = -0,23$, $p = 0,0001$) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) indicando que o observador tende a atribuir valores mais elevados que o *software* à medida que a densidade aumenta. Porém essa correlação é pequena.

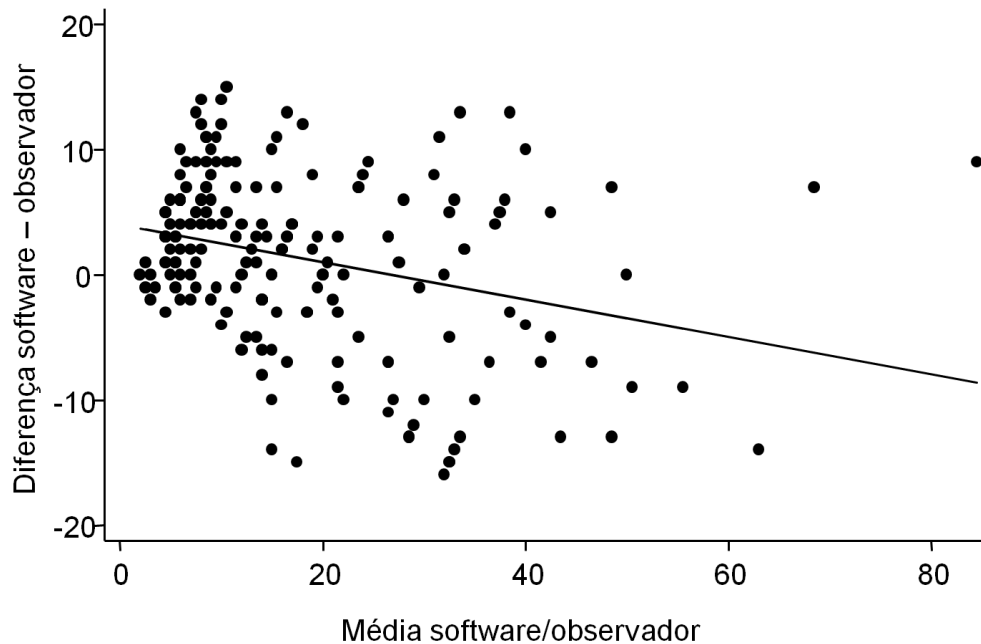


Figura 4. Correlação entre a média e a diferença do software e do observador 1

A análise da concordância entre as avaliações visual e pelo *software* pelo método de Bland e Altman para o observador 2 é apresentada na Figura 5. As diferenças entre os valores obtidos pelos dois métodos têm distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk: $z = 1,038$, $p = 0,15$) e a sua média é diferente de zero (teste t de Student para amostra única: $t = 5,67$, $p < 0,001$). A estimativa do valor do viés é 4,85 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% - 3,17 a 6,53 pontos percentuais), com o *software* apresentando valores tendencialmente mais elevados que a avaliação visual. Deste modo, o valor dos limites de concordância de 95% significa que é de se esperar que em 95% dos casos a diferença entre os dois métodos não será maior que 28,6 pontos percentuais relativos à densidade mamária. O coeficiente de correlação intraclass, entre a avaliação visual e o *software* para o observador 2, foi de 0,76 (IC95% 0,71 a 0,81) (Figura 6).

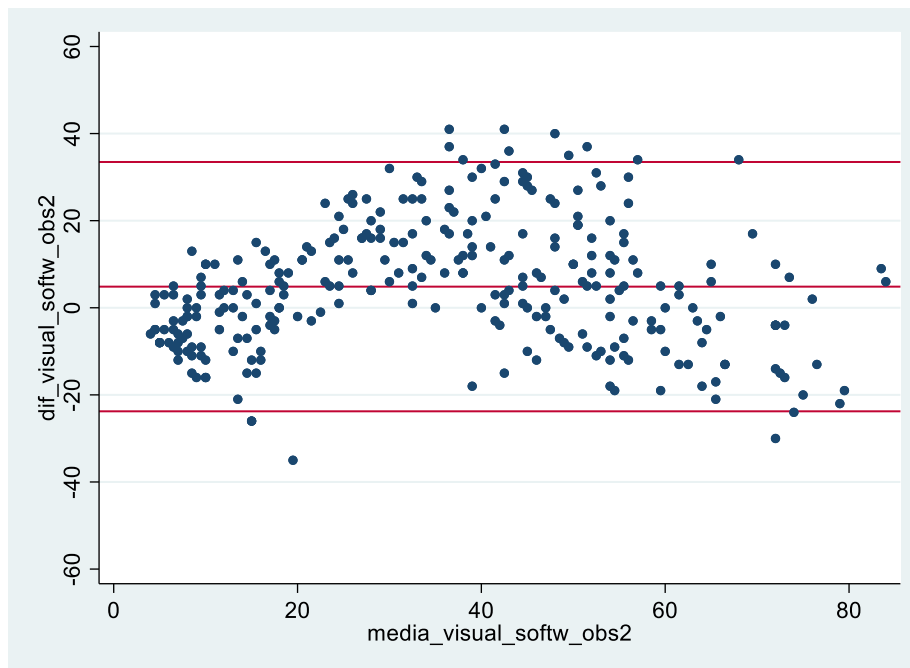


Figura 5. Análise de concordância entre software e avaliação visual- observador 2.

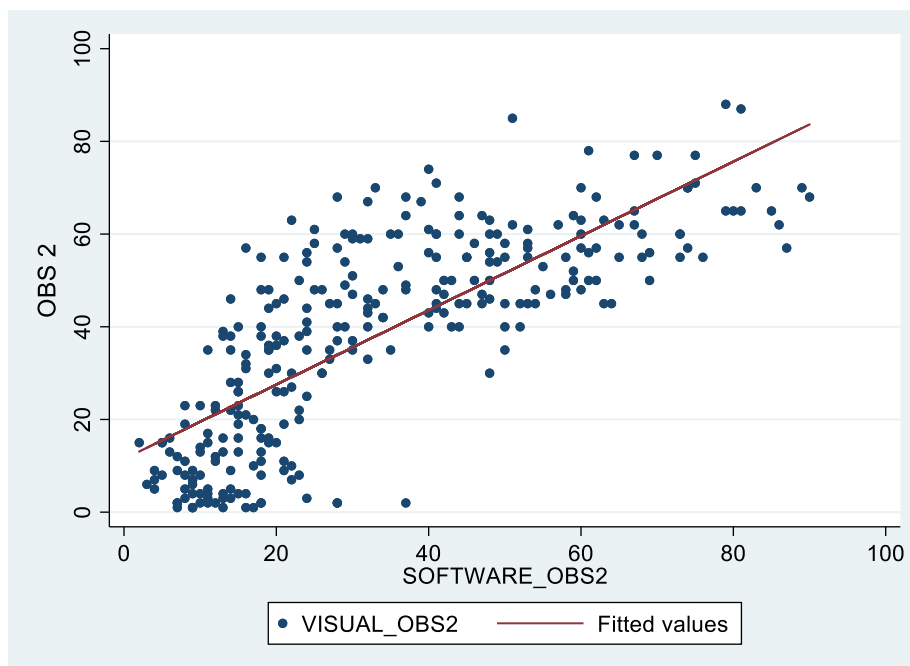


Figura 6. Correlação observador 2 / software.

Não se observou correlação significativa entre as diferenças das medições visual e pelo software da densidade mamária (coeficiente de correlação de Pearson: $r = 0,05$,

$p < 0,40$) indicando que o viés na avaliação pelo observador 2 é constante para todos os valores da densidade mamária.

Para a análise da confiabilidade do *software*, realizou-se uma comparação entre as medições realizadas pelo *software*, para a mesma paciente, em dois momentos do tempo, separado por não mais que três anos e não menos que um ano. Observou-se uma forte correlação entre estas duas medições com coeficiente de correlação intraclasse de 0,98 (IC95% 0,97 a 0,98) (Figura 7).

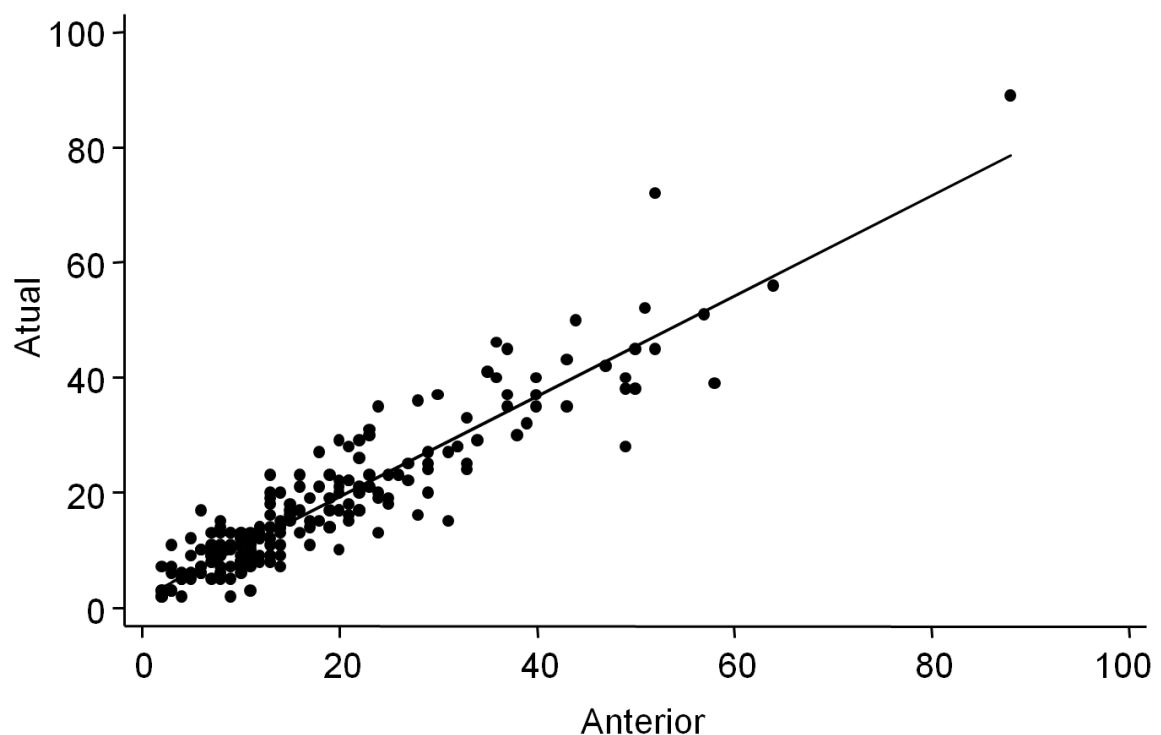


Figura 7. Confiabilidade anterior / atual.

Na comparação entre os resultados obtidos com o *software* Aguida® operado por dois radiologistas a concordância pelo coeficiente de correlação intraclasse foi 0,94 (IC95% 0,93 a 0,95). (Figura 8)

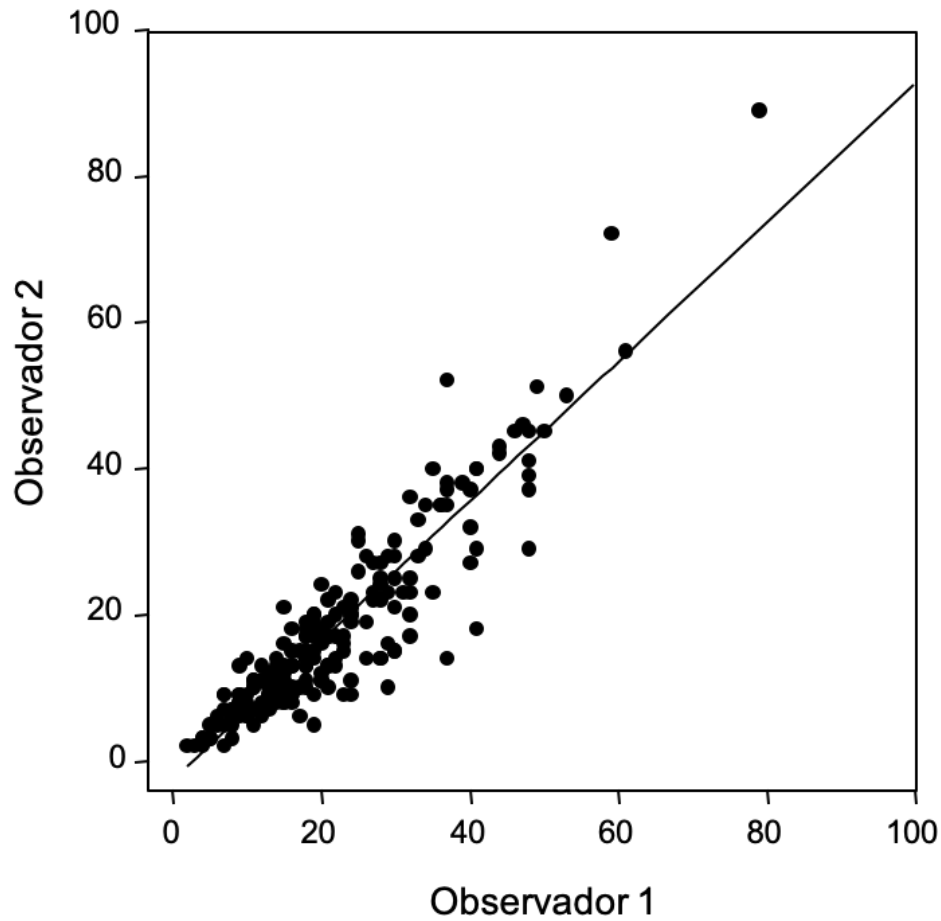


Figura 8. Correlação entre as porcentagens dadas pelos observadores usando-se o software.

Quando se comparou os resultados obtidos através da avaliação visual pelos dois radiologistas, a concordância pelo coeficiente de correlação intraclass foi 0,78 (Intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,74 a 0,83). (Figura 9)

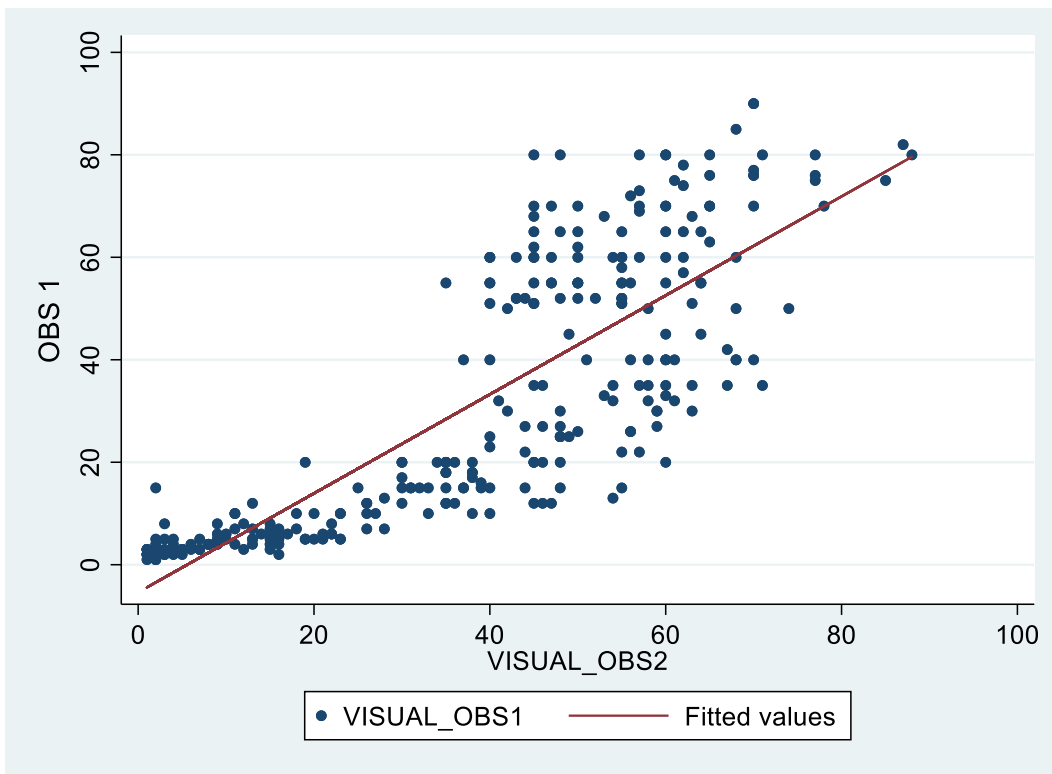


Figura 9. Correlação entre as porcentagens dadas por avaliação visual pelos observadores.

6. DISCUSSÃO

Se, por um lado, sabe-se da importância em se quantificar o grau da densidade mamária devido aos seus efeitos no mascaramento de lesões, do seu papel como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, de seu uso como um critério para os novos modelos de risco e, conseqüentemente, dos desdobramentos em relação às formas adicionais de rastreamento e prevenção, por outro lado existe uma lacuna a ser preenchida no que diz respeito à definição de um método capaz de mensurar esta densidade de forma prática, objetiva, reprodutível e confiável. Assim, nas últimas décadas tem havido uma verdadeira corrida científica em busca de mecanismos capazes de desempenhar esta função.

Diante desse desafio, o nosso estudo propõe o uso do *software* Aguida® como uma ferramenta para a quantificação objetiva e prática da densidade mamária. Ela foi desenvolvida para ser usada nas imagens de mamografias digitais de campo total. A mensuração da densidade se dá pela obtenção da porcentagem da área de tecido fibroglandular denso em relação à área total da mama, a partir da densidade do músculo peitoral maior, tomada como parâmetro.

O seu uso requer do examinador a colocação de um ROI em uma porção homogênea do músculo peitoral. Diferentemente do *software* Cumulus® (29), onde o operador necessita definir os limites da imagem necessária para o estudo, com o *software* Aguida® a imagem da mama é separada automaticamente da imagem de fundo, o que torna o processo mais rápido e prático. Logo, o seu tempo de execução não é considerável e é, provavelmente, um tempo mais curto que aquele levado para supor visual e subjetivamente a proporção de tecido mamário denso dentro da totalidade da mama. Além disto, o ato de se colocar um ROI em determinada estrutura para medição das densidades é uma ação rápida e familiar para radiologistas, usada em outros métodos de imagem, como por exemplo na TC (tomografia computadorizada) ou RM (Ressonância Magnética).

Uma grande dificuldade para se comprovar a eficácia do novo método por nós proposto foi a ausência de um método considerado padrão-ouro. Brandt K. R. et al. afirmam que não é possível determinar qual o método que reflete com maior acurácia a verdadeira densidade mamária devendo ser usado como guia para decisões (37).

Devido à subjetividade da quantificação visual da densidade e aos consequentes índices moderados de concordância interobservador, algumas pesquisas ressaltam a superioridade dos métodos de medição volumétrica e automática, principalmente os *software* Quantra® e Volpara®. Destacam a capacidade de estes serem altamente reproduzíveis e pelo seu potencial de mostrarem o verdadeiro volume de tecido denso. Resumidamente, atuam fazendo uma correlação entre o grau de atenuação dos raios-X que é lido em cada pixel ao atravessar uma determinada quantidade de tecido mamário, que é relacionado com a medida da espessura da mama comprimida(38).

Numa pesquisa envolvendo a análise visual de 418 mamografias por 11 radiologistas, comparada ao uso do Quantra® chegou-se a conclusão que o método de medição volumétrica é absolutamente reproduzível e que deve ser preferido à avaliação visual (39). Gubern-Mérida A. et al. (40) compara e comprova a eficácia do Volpara® em relação à Ressonância Magnética, atribuindo a esta última a qualidade de exame de referência para a mensuração da densidade mamária por reproduzir com confiança o volume do tecido fibroglandular, por se tratar de um método tridimensional de aquisição de imagens. Este argumento é reforçado por Alonzo-Proulx O. et al. (23) que encontram bons coeficientes de correlação para os parâmetros de volume do tecido mamário denso, volume mamário e volume de tecido fibroglandular entre os dois métodos. Já a correlação da medida volumétrica do tecido mamário denso entre a classificação de BI-RADS e o *software* Volpara® apresentou baixa concordância neste último trabalho.

Porém, deve-se considerar as evidências obtidas ao longo das últimas décadas relacionado a correlação entre a alta densidade atribuída por avaliação visual e o risco de câncer de mama. Portanto tem-se que, embora não sendo considerada uma medição extremamente precisa da quantidade de tecido mamário, a medição pela área reflete a proporção entre os tecidos densos e não densos e, portanto, é uma ferramenta útil e de fácil acesso, uma vez que a imagem plana é um reflexo do volume de tecido fibroglandular contido na mama. Além disto, também são encontrados estudos apontando uma boa concordância interobservador com a classificação pelo BI-RADS® (33).

Apesar de alguns estudos apontarem maior correlação da densidade mamária com o risco de câncer entre métodos volumétricos (41), em estudo recente Jeffers, A. M. et al. (42) evidencia que as associações entre o risco de câncer e a classificação pelo

Volpara® foram mais fracas que aquelas associadas ao uso da classificação BI-RADS®. Porém em ambos os métodos foi observada uma tendência estatisticamente significativa de aumento do risco associado ao aumento da densidade. Foi evidenciado que a classificação clínica do BI-RADS® permitiu uma melhor discriminação entre casos e controles nos grupos avaliados, sendo seguido pelas medidas do *software* Cumulus® e, por último, pelo Volpara®. Porém, apesar das diferenças entre predição de risco, os métodos volumétricos e automáticos de medição forneceram uma melhor reprodutibilidade à medida que reduziram a variação interobservador, sendo esta a principal limitação da quantificação pela análise visual.

Em um outro recente estudo, Brandt et al (43) também relatam que a avaliação visual de imagens mamográficas digitais pelo método BI-RADS® apresentou resultados similares àqueles com o uso do Volpara® e do Quantra®. Já Boyd N.(44) conclui que a medição da densidade pelos métodos volumétricos fornece uma predição de risco similar aos métodos baseados na quantificação pela área. Outro estudo mostra o Volpara® como um preditor de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, porém o mesmo resultado não é confirmado em mulheres no período pré-menopausa(45).

Kopans D.B. refere que apesar de medições volumétricas e objetivas fornecidas poderem ajudar a reduzir o erro de interpretação, estes métodos ainda estão repletos de falhas ao tentar realizar uma medida tridimensional a partir de propriedades da mama com projeções em duas dimensões (32).

Nós decidimos adotar o método de classificação visual da densidade proposto pela 4ª edição do BI-RADS® (27) como parâmetro de comparação, pois, além de ser o método mais comumente utilizado para esta finalidade na prática clínica e ser de fácil acesso, existe uma robusta comprovação de sua associação com o risco de câncer de mama. A 5ª edição do BI-RADS® deixa de considerar quantitativamente a densidade e, portanto, traz maior subjetividade interpretativa. Além disso, a nossa proposta de *software* visa corrigir a principal limitação da classificação visual citada nos estudos, que é o efeito da subjetividade gerando moderados índices de concordância inter e intraobservador. Deste modo, comparando-se com a classificação visual podemos comprovar o quanto o *software* Aguida® é capaz de minimizar este viés da subjetividade. Também existe a intenção de se fazer uma associação entre os baixos índices de concordância descritos em estudos anteriores

para a avaliação visual e o baixo grau de experiência em radiologia mamária por parte do radiologista.

O *software* Aguida® possui algumas vantagens práticas em relação aos métodos de medição automática e volumétrica uma vez que a maneira de mensuração utilizada por esta ferramenta se aproxima daquela rotineiramente usada, há décadas, pelos médicos que interpretam as mamografias, ou seja, a forma visual utilizando-se uma imagem plana. Deste modo o seu uso fornece dados que se aproximam mais da realidade dos radiologistas, sendo mais intuitivo. Além disso, trata-se de um método rápido, podendo ser facilmente adaptado às workstations de análise mamográfica.

Uma outra vantagem em relação a alguns outros trabalhos é que neste não se classifica visualmente a densidade mamária em 4 grandes grupos (cada um com 25 unidades percentuais), conforme a orientação pregressa do BI-RADS®, mas sim em uma porcentagem visual com números naturais inteiros entre 1 e 100, o que torna a comparação como resultado obtido através do *software* mais fidedigna. Pela classificação em 4 grandes categorias de densidade, cada uma representando 25 algarismos (46), um valor próximo ao limiar inferior de uma categoria pode ser falsamente considerado como concordante de uma valor em seu extremo superior, podendo ser separados por até 24 unidades, enquanto um valor próximo ao valor máximo de um grupo pode ser aproximado de um valor mínimo do grupo seguinte e serem considerados discordantes. Este aspecto é ressaltado na 5ª edição do BI-RADS® (47), que diz haver muito pouca diferença entre o padrão tecidual e, provavelmente de sua associação como fator de risco, entre aquelas mulheres nos extremos mais densos de uma categoria daquelas que se encontram no extremo menos denso da categoria seguinte.

As evidências encontradas no estudo indicam que o *software* reduz o efeito da subjetividade por parte do interpretador à medida que estabelece a densidade do músculo peitoral maior como um parâmetro de densidade. Deste modo, corrige ou reduz um importante fator de desvantagem dos métodos de medição visual com base na classificação do BI-RADS®, onde o operador precisa decidir o que considera como tecido denso e, a partir deste ponto, é calculada a densidade mamária. Esta subjetividade tem sido considerada uma importante causa dos baixos a moderados índices de correlação intra e interobservador relatados nas pesquisas (48)(49)(50).

Com relação à distribuição entre às categorias de densidade A, B, C e D da 4ª edição do BI-RADS® nosso trabalho mostrou valores com média mais baixa que a maioria dos trabalhos que apresentam a distribuição segundo a avaliação visual pela 4ª Edição do BI-RADS(27). Lee H.N. et al. descrevem que o radiologista 1 classificou 39,8 % das mamas como não densas e 60,2% como densas, e para o radiologista 2 os valores foram de 41,6% e 58,4% (33). Nos nossos achados, tanto a avaliação visual quanto a análise através do *software* mostraram uma proporção acima de 67,4% para as mamas com densidade menor ou igual a 50%. A literatura traz, geralmente, uma relação de cerca de 10%, 40%, 40% e 10% para os tipos A, B, C e D. A princípio, nossos achados parecem discordantes de um consenso geral, mas quando se observam os valores obtidos com os métodos volumétricos, eles são muito mais próximos aos nossos, com valores de VDB (Volumetric Breast Density) semelhantes aos percentuais encontrados em nossa pesquisa(40). No trabalho de Gweon H.M. et al. (51) os valores da densidade volumétrica variaram de 0% a 40%. Porém, para que sejam feitas correlações com os valores obtidos pela classificação visual do BI-RADS® estes valores volumétricos são normalmente adaptados. Um exemplo se dá com o uso do Volpara®, onde os valores de VDB são transformados em VDG (Volpara Density Grades) dentro da seguinte correlação: VDB de 0 – 4,7% = VDG 1; de 4,8–7,9%= VDG 2; de 8,0–15,0%= VDG 3; e acima de 15,1% = VDG 4 para se fazer uma correlação com as categorias A, B,C e D do BI-RADS®(52)

Em um outro artigo (40), onde foram avaliadas 353 mamas, observou-se que a média do VDB foi de 11,90% com o uso do Volpara® e de 13,55% com a avaliação feita pela RM, com coeficientes de correlação de Pearson de 0,91 e 0,93 para estes achados. As nossas médias de densidades encontradas foram de 31,6% e 32,3% para a avaliação visual e com o uso do *software* pelo observador 1 e de 38,3% e 33,5% para a avaliação visual e com o uso do *software* pelo observador 2. Estes achados se aproximam dos valores baseados no Volpara® e na Ressonância Magnética, que são duas ferramentas respeitadas quando se refere à medição da densidade mamária.

Talvez a discrepância entre os achados para classificação visual e os encontrados em outros estudos seja explicada pelo treinamento dos participantes da nossa pesquisa, que foram orientados para medirem visualmente a densidade assim como o *software*, ou seja, sempre levar em consideração que o objetivo era fazer a correlação entre a quantidade de tecido denso em relação à área total da mama, considerando toda a espessura do tecido celular subcutâneo e do espaço retromamário. Diferente de

pesquisas que tomam, retrospectivamente, os valores da densidade visual atribuídos no momento do laudo, quando não foi tida esta preocupação.

Pode haver uma superestimação da densidade ao se classificar visualmente por se considerar apenas a faixa de tecido glandular, não se incluindo no cálculo mental o tecido celular subcutâneo e o espaço retromamário, que normalmente são preenchidos por tecido adiposo. Pode haver também uma causa de confusão gerada pelo grau de densidade do tecido mamário denso, havendo a possibilidade de em uma mama com uma faixa de tecido extremamente denso ter sua proporção de densidade visual considerada maior que o que realmente é, em termos quantitativos.

Pode ainda haver também influência de fatores psicológicos fazendo os radiologistas atribuírem uma categoria de densidade maior, pois sabendo-se que as maiores densidades mamárias podem obscurecer lesões, isto poderia gerar uma certa sensação de proteção, já que, caso haja uma lesão não vista, a hiperdensidade atribuída pode ser uma justificativa para a não visualização de uma possível lesão.

Ao se comparar os valores obtidos com a análise visual entre os dois observadores, com diferentes tempos de experiência em radiologia mamária, obtém-se valores de concordância moderados. Nosso coeficiente de correlação intraclasse foi 0,78 (Intervalo de confiança de 95% (IC95% - 0,74 a 0,83). A baixa concordância visual interobservador, com o uso da classificação BI-RADS®, foi descrita em estudos, como no artigo publicado por Nicholson et al (53) que apresentou um nível de concordância interobservador de apenas 49% com relação à medida visual da densidade mamária, e no trabalho de Kerlikowske K. et al. (54) onde a concordância interobservador pela classificação BI-RADS não foi alta (59%). Sprague B. L. et al. (49) também alertam para as baixas taxas de concordância inter e intraobservador, além da baixa reprodutibilidade e do considerável índice de variações nos resultados obtidos nos diversos estudos que avaliam a confiabilidade da classificação visual e subjetiva da densidade mamária através do léxico do BI-RADS. Em seus estudos eles observaram grande variação entre os radiologistas quanto à porcentagem de mamografias classificadas como densas, variando de 6,3% a 84,5% em sua amostra. Além disso, 17,2% das mulheres que tiveram suas mamografias reavaliadas em um curto período de tempo apresentaram mudança na sua classificação entre mama densa e não densa. Nos estudos de Gard et al.(55), foi observada concordância substancial

intraobservador, variando de 65-95%, enquanto a concordância interobservador foi apenas moderada, variando de 33 a 82% entre os pares de radiologistas.

No nosso trabalho foram escolhidos intencionalmente radiologistas com diferentes níveis de experiência em radiologia mamária, uma vez que trabalhos anteriores já revelam que a correlação se torna maior quanto maior é a experiência dos leitores (55). Deste modo, buscando indícios que falem a favor da eficácia do *software* Aguida®, espera-se que, ao comparar a mensuração do *software* Aguida® e a classificação visual de um radiologista mais experiente, haja uma maior concordância do que quando se compara o *software* com a análise visual de um radiologista com menos experiência, bem como que a concordância entre as avaliações com o uso do Aguida® sejam superiores às avaliações visuais através do Léxico do BI-RADS®.

Confirmando o esperado, em nosso estudo a correlação entre a medição pelo *software* e a visual é muito elevada para o observador 1, como pode ser observada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Este grau de concordância assemelha-se ao encontrado no trabalho de Ciatto et al (39), que comparou valores de densidade obtidos pelo *software* Quantra® e pela classificação visual, obtendo-se uma classificação concordante em 89% dos casos. Nota-se uma concordância superior à encontrada por Lee H. N. et al (33) ao comparar a análise visual por um radiologista experiente com o *software* Volpara®. *Gweon HM et al* (51) também encontraram uma significativa correlação positiva entre os achados da classificação visual da densidade e aquela oriunda de medida totalmente automática e volumétrica do Volpara®.

A análise da concordância pelo método de Bland e Altman foi realizada entre os valores obtidos pelo *software* e avaliação visual para cada observador, com melhores taxas de concordância e confiabilidade para o observador 1, provavelmente por este ser o de maior experiência. Para o observador 2 foram obtidos coeficiente de correlação intraclassa de 0,76 (IC95% 0,71 a 0,81) e viés de 4,85 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% - 3,17 a 6,53 pontos percentuais). Deste modo, o valor dos limites de concordância de 95% significa que é de se esperar que em 95% dos casos a diferença entre os dois métodos não será maior que 28,6 pontos percentuais relativos à densidade mamária. Já para o observador 1 observou-se um coeficiente de correlação intraclassa de 0,96 (IC95% 0,95 a 0,97) e um viés, com o *software* atribuindo tendencialmente um maior valor, porém a estimativa do seu valor foi de

apenas 0,67 pontos percentuais, sugerindo que a experiência do observador aproxima os valores obtidos pela avaliação visual aos fornecidos pelo Aguida®. O valor do limite de concordância de 95% foi de 13,5 pontos percentuais relativos à densidade mamária. Assim, com o valor dos limites de concordância de 95% significa que é de se esperar que em 95% dos casos a diferença entre os dois métodos não será maior que 13,5 pontos percentuais relativos à densidade mamária. Esta margem de 13,5 pontos percentuais para o observador 1 apresenta-se razoável quando se avaliam os trabalhos que classificam a densidade mamária em 04 faixas de densidade, cada uma composta por 25 pontos percentuais de densidade.

Além disso, em um estudo comparando a análise visual pelo BI-RADS e os *software* Volpara® e Quantra® (53) foram encontradas diferenças de até 14% entre as consideradas como densas em relação às não densas. Volpara® classificou 51% das mulheres como tendo mamas densas, BI-RADS® classificou 43% e Quantra® classificou 37% delas como densas, ou seja, mesmo com estes dois métodos volumétricos e automáticos, já consagrados por trabalhos prévios, observa-se uma diferença semelhante à margem de erro do nosso *software* para 95% dos casos.

Viu-se ainda uma correlação indicando que o observador tende a atribuir valores mais elevados que o *software* à medida que a densidade aumenta. Porém essa correlação apresentou-se pequena. Ao contrário dos nossos achados, Lee HN et al (33) encontraram, ao comparar a análise visual com o *software* Volpara®, que a média de densidade foi maior entre o grupo concordante que o grupo discordante.

Comparando-se o uso do *software* Aguida® feita pelos dois observadores, obtém-se alto índice de concordância, como pode ser observado pelo Coeficiente de correlação interclasse (CCI): 0,94 (IC95% 0,93 a 0,95). O fato do uso do *software* pelos radiologistas com diferentes graus de experiência levarem a altos índices de concordância em comparação com a simples análise visual, utilizada em estudos anteriores, leva a se pressupor que o uso do Aguida®, ao basear-se em uma medida de densidade padrão, ou seja, a densidade da musculatura peitoral maior, pode reduzir o viés da subjetividade entre pares de mesma experiência e, ainda, corrigir as diferenças de interpretação geradas pelos níveis diferentes de experiência entre os radiologistas.

Com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do método, os exames atuais de cada uma das pacientes envolvidas nessa fase da pesquisa foram comparados, com ocultação dos resultados, com aqueles imediatamente anteriores, resgatados através do arquivo digital. Cada um dos exames foi avaliado com o uso do Aguida® pelo radiologista mais experiente, sendo a análise aleatória e feita em dois momentos distintos. Primeiramente os exames recentes e depois os mais antigos. A elevada correlação entre estas duas medições, com método de análise concordância (CCI) com um valor de 0,98, indicou excelente confiabilidade intraobservador. Esta comparação com os exames anteriores, além de comprovar se o método é reprodutível, também serviu para avaliar se os resultados poderiam ser alterados por fatores que tendem a mudar em cada episódio de exame, como grau de exposição, posicionamento e grau de compressão do tecido mamário (23). No nosso estudo as variáveis de um exame para outro relatados não causaram impacto representativo na medição.

Em relação às limitações do trabalho, a correlação entre apenas um radiologista de grande experiência com outro pouco experiente pode ser considerada. Pesquisas com um número maior de radiologistas em cada uma destas categorias poderão fornecer dados mais consistentes. Um maior número de pacientes de variados centros também seria uma boa estratégia para uma validação adicional dos nossos achados.

Do mesmo modo a comparação do *software* Aguida® com programas de mensuração volumétrica e completamente automática, ou mesmo com a Ressonância Magnética, também poderão reforçar ou refutar a validade do método por nós proposto.

Uma vez que a cirurgia estética para aumento do volume mamário tem se tornado cada vez mais frequente, uma outra limitação no presente momento é a incapacidade deste método ser utilizado em pacientes com implante bilateral. Uma possibilidade para o seu uso seria considerar a medição apenas nas incidências realizadas com manobra de deslocamento posterior dos implantes (Eklund) nas incidências crânio-caudais e médio-laterais oblíquas. Mesmo sabendo-se que estas manobras não incluem a totalidade do tecido mamário, espera-se que a proporção entre tecido denso e não denso seja mantida.

Outra dificuldade ocorre nas patologias onde o músculo peitoral maior não é incluído na imagem, como em casos de graves limitações de movimento na articulação do

ombro ou na síndrome de Poland, com agenesia da musculatura peitoral. Porém, em ambos os casos, a ocorrência bilateral é extremamente rara.

7. CONCLUSÕES

Diante da grande importância da densidade mamária, seja como fator isolado de risco para o câncer de mama, seja como uma causa de redução na sensibilidade da mamografia e da ausência de um método de mensuração com comprovação definitiva da sua eficácia e de fácil acesso, desenvolvemos o *software* Aguida®, capaz de mensurar de forma prática, rápida e objetiva esta densidade através de sua correlação com a densidade do músculo peitoral e, além disso, com retorno visual ao médico radiologista.

Este *software* foi validado clinicamente, apresentando alta concordância intra e interobservador, boa concordância com a classificação visual da densidade e ótima reprodutibilidade, além de mostrar resultados semelhantes aos obtidos com ferramentas de mensuração volumétrica, no que diz respeito a valores de densidade.

O projeto recebeu certificado de Registro de Programas de Computador (Processo de Registro nº: BR 51 2018 001137-3) do Ministério Da Indústria, Comércio Exterior e Serviços e, ainda, resultou na publicação de um artigo aceito em uma revista bem conceituada internacionalmente (*BMC Medical Informatics and Decision Making*), o que proporcionou o reconhecimento da comunidade científica ao trabalho desenvolvido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hicks DG, Lester S. Histology of Normal Breast. ExpertPath [Internet]. 2016;4–7. Available from: <https://app.expertpath.com/document/histology-of-normal-breast/8c2f0a0f-e393-4562-9aad-5eb09a32e4ee>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. Ban KA, Godellas C V. Epidemiology of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2014;23(3):409–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
5. Sherratt MJ, McConnell JC, Streuli CH. Raised mammographic density: Causative mechanisms and biological consequences. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1).
6. Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer [Internet]. Vol. 48, *Radiol Clin North Am*. 2010. p. 859–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868890>
7. Wolfe JN. Risk Factors for Breast Cancer Development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. 1976;37(5)(5):2486–2492.
8. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Trichler DL, et al. Analysis of Mammographic Density and Breast Cancer Risk from Digitized. *RadioGraphics* [Internet]. 1998;18(6):1587–98. Available from: <http://radiographics.rsna.org/content/18/6/1587.short>
9. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. [Internet]. Vol. 101, *The Medical clinics of North America*. 2017. p. 725–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712517300287%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577623%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5458625>
10. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *JNatlCancer Inst*.

- 1995;87(0027-8874 (Print)):670–5.
11. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(12):1133–44.
 12. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DSM, Vacek PM, Smith-Bindman R, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(5):386–95.
 13. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman W V., Henderson MA, Hopper JL, et al. Mammographic density - A review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):479–502.
 14. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Dos Santos Silva I, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
 15. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res.* 2007;9(6).
 16. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson ANA, Sprague BL, Tice JA, Lehman CD, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(10):673–81.
 17. 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.
 18. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):1–19.
 19. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(2):115–22.
 20. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: Development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):337–47.

21. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1204–14.
22. Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1215–26.
23. Alonzo-Proulx O, Mawdsley GE, Patrie JT, Yaffe MJ, Harvey JA. Reliability of automated breast density measurements. *Radiology* [Internet]. 2015;275(2):366–76. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.15141686>
24. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9880):1827–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60140-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3)
25. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: A nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):744–52.
26. Paul E. Goss, M.D., Ph.D., James N. Ingle, M.D., José E. Alés-Martínez, M.D., Ph.D., Angela M. Cheung, M.D. PD, Rowan T. Chlebowski, M.D., Ph.D., Jean Wactawski-Wende, Ph.D., Anne McTiernan, M.D., John Robbins MD, Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Lisa W. Martin, M.D., Eric Winqvist, M.D., Gloria E. Sarto, M.D., Judy E. Garber MD, Carol J. Fabian, M.D., Pascal Pujol, M.D., Elizabeth Maunsell, Ph.D., Patricia Farmer, M.D., Karen A. Gelmon MD, Dongsheng Tu, Ph.D., and Harriet Richardson, Ph.D. for the NCM. Exemestane for breast-cancer prevention in post-menopausal women. *N Engl J Med.* 2011;2381–91.
27. D’Orsi C, Sickles E, Mendelson E. Breast Imaging Reporting and Data System. In: *ACR BI-RADS® Atlas.* 2003.
28. Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: A case-control study. *Am J Roentgenol.* 1987;148(6):1087–92.
29. J W Byng, N F Boyd, E Fishell RAJ and MJY. The quantitative analysis of

- mammographic densities. *Phys Med Biol* [Internet]. 1994;39:1629-38. Available from: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/39/10/008>
30. Sivaramakrishna R, Obuchowski N a, Chilcote W a, Powell K a. Automatic segmentation of mammographic density. *Acad Radiol* [Internet]. 2001;8(3):250–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249089>
 31. Karssemeijer N, M BDH and BC, Boyd N F, Byng J W, Long R A, Fishell E K, Little L E, Miller A B, Lockwood G A TDL and YMJ, Byng J W, Boyd N F, Fishell E JRA and YMJ, Byng J W, Boyd N F, Fishell E JRA and YMJ, Caldwell C B, Stapleton S J, Holdsworth D W, Jong R A, Weiser W J CG and YMJ, et al. Automated classification of parenchymal patterns in mammograms. *Phys Med Biol* [Internet]. 1998;43(2):365–78. Available from: <http://stacks.iop.org/0031-9155/43/i=2/a=011?key=crossref.af7d3043f5f0ebb1e378a73490e856a7>
 32. Kopans DB. Basic Physics and Doubts about Relationship between Mammographically Determined Tissue Density and Breast Cancer Risk. *Radiology*. 2008;246(2):348–53.
 33. Lee HN, Sohn YM, Han KH. Comparison of mammographic density estimation by Volpara software with radiologists' visual assessment: Analysis of clinical-radiologic factors affecting discrepancy between them. *Acta radiol*. 2015;56(9):1061–8.
 34. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, Van Gils CH. Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):101–9.
 35. Vachon CM, Kushi LH, Cerhan JR, Kuni CC, Sellers T a. Association of Diet and Mammographic Breast Density in the Minnesota Breast Cancer Family Cohort Association of Diet and Mammographic Breast Density in the Minnesota Breast Cancer Family Cohort 1. 2000;9(February):151–60.
 36. Martin Bland J, Altman D. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet*. 1986;327(8476):307–10.
 37. Brandt KR, Scott CG, Ma L, Mahmoudzadeh AP, Jensen MR, Whaley DH, et al. Comparison of Clinical and Automated Breast Density Measurements: Implications for Risk Prediction and Supplemental Screening. *Radiology* [Internet]. 2015;279(3):710–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015151261>

38. Highnam R, Brady M, Yaffe M. Robust breast composition measurement-volparaTM. Digit ... [Internet]. 2010;342–9. Available from:
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13666-5_46
39. Ciatto S, Bernardi D, Calabrese M, Durando M, Gentilini MA, Mariscotti G, et al. A first evaluation of breast radiological density assessment by QUANTRA software as compared to visual classification. Breast [Internet]. 2012;21(4):503–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.01.005>
40. Gubern-Mérida A, Kallenberg M, Platel B, Mann RM, Martí R, Karssemeijer N. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: A validation study. PLoS One. 2014;9(1).
41. Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Dwyer F, Fan B, Wang J, et al. Volume of Mammographic Density and Risk of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2011;20(7):1473–82. Available from:
<http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-10-1150>
42. Jeffers AM, Sieh W, Lipson JA, Rothstein JH, McGuire V, Whittemore AS, et al. Breast Cancer Risk and Mammographic Density Assessed with Semiautomated and Fully Automated Methods and BI-RADS. Radiology [Internet]. 2017;282(2):348–55. Available from:
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016152062>
43. Brandt KR, Scott CG, Ma L, Mahmoudzadeh AP, Jensen MR, Whaley DH, et al. Comparison of Clinical and Automated Breast Density Measurements: Implications for Risk Prediction and Supplemental Screening. Radiology. 2016;279(3).
44. Boyd N, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, Maudsley G, Peressotti C, et al. Mammographic density and breast cancer risk: Evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(6):1754–62.
45. Park IH, Ko K, Joo J, Park B, Jung SY, Lee S, et al. High Volumetric Breast Density Predicts Risk for Breast Cancer in Postmenopausal, but not Premenopausal, Korean Women. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4124–32.
46. Ko SY, Kim E-K, Kim MJ, Moon HJ. Mammographic density estimation with automated volumetric breast density measurement. Korean J Radiol [Internet]. 2014;15(3):313–21. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4023049&tool=pmce>

- ntrez&rendertype=abstract
47. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E. ACR BI-RADS atlas, breast imaging reporting and data system. Reston, VA: American College of Radiology. 2013.
 48. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, Bassetti E, Brancato B, Carozzi F, et al. Categorizing breast mammographic density: Intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast*. 2005;14(4):269–75.
 49. Sprague BL, Conant EF, Onega T, Garcia MP, Beaber EF, Herschorn SD, et al. Variation in Mammographic Breast Density Assessments among Radiologists in Clinical Practice: A Multicenter Observational Study. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):457–64.
 50. Spayne MC, Gard CC, Skelly J, Miglioretti DL, Vacek PM, Geller BM. Reproducibility of BI-RADS breast density measures among community radiologists: A prospective cohort study. *Breast J*. 2012;18(4):326–33.
 51. Gweon HM, Youk JH, Kim JA, Son EJ. Radiologist assessment of breast density by BI-RADS categories versus fully automated volumetric assessment. *Am J Roentgenol*. 2013;201(3):692–7.
 52. Highnam R, Sauber N, Destounis S. Breast density into clinical practice. *Breast Imaging* [Internet]. 2012;466–73. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-31271-7_60
 53. Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA. Accuracy of Assigned BI-RADS Breast Density Category Definitions. *Acad Radiol*. 2006;13(9):1143–9.
 54. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Frankel SD, Ominsky SH, Sickles EA, 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(0027-8874 (Print)):1801–9.
 55. Gard CC, Aiello Bowles EJ, Miglioretti DL, Taplin SH, Rutter CM. Misclassification of breast imaging reporting and data system (BI-RADS) mammographic density and implications for breast density reporting legislation. *Breast J*. 2015;21(5):481–9.