LUCIANA BUFFA VERÇOSA

**O IMPACTO DA INTEGRAÇÃO DO ESQUEMA CAD COMO FERRAMENTA
AUXILIAR NA MAMOGRAFIA**

Dissertação de mestrado apresentada à
Escola de Engenharia de São Carlos da
Universidade de São Paulo, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre
em Ciências no Programa de Engenharia
Elétrica.

Área de concentração: Processamento de
Sinais e Instrumentação.

Orientador: Prof. Dr. Homero Schiabel.

São Carlos

2014

Trata-se da versão corrigida da dissertação. A versão original se encontra disponível na
EESC/USP que aloja o Programa de Pós-Graduação de Engenharia Elétrica.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Verçosa, Luciana Buffa

V482o O impacto da integração do esquema CAD como ferramenta
auxiliar na mamografia / Luciana Buffa Verçosa;
orientador Prof. Homero Schiabel. São Carlos, 2014.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação
em Engenharia Elétrica e Área de Concentração em
Processamento de Sinais e Instrumentação - Escola de
Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo,
2014.

1. Câncer de mama. 2. Mamografia. 3. CAD. 4. Médico
radiologista. I. Título.

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidata: Médica **LUCIANA BUFFA VERÇOSA.**

Título da dissertação: "O impacto da integração do esquema CAD como ferramenta auxiliar na mamografia".

Data da defesa: 07/04/2014

Comissão Julgadora:

Resultado:

Prof. Associado **Homero Schiabel (Orientador)**
(Escola de Engenharia de São Carlos/EESC)

APROVADA

Profa. Titular **Agma Juci Machado Traina**
(Instituto de Matemática e Computação/ICMC)

APROVADA

Prof. Dr. **Humberto Sadanobu Hirakawa**
(Universidade Federal de São Carlos/UFSCar)

APROVADA

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e
Presidente da Comissão de Pós-Graduação:
Prof. Titular **Denis Vinicius Coury**

*Aos meus queridos filhos: Caio e Lara,
pelo amor e alegria que trazem à minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial quero expressar os meus agradecimentos a algumas pessoas que estiveram ao meu lado durante esta trajetória:

Ao Deus, de infinito amor, por mais esta rica oportunidade, e por estar sempre ao meu lado me guiando, orientando, protegendo e consolando;

Ao Prof. Dr. Homero Schiabel por sua amizade, confiança, competência, oportunidade de desenvolver este trabalho e pelas inestimáveis orientações para a realização do presente estudo. Registro meu profundo apreço e gratidão;

Aos professores Humberto Sadanobu Hirakawa e Agma Juci Machado Traina pelas inúmeras e ricas sugestões ao presente estudo por ocasião do exame de qualificação, as quais possibilitaram seu aprimoramento;

Ao meu pai e a minha mãe, ao Mário e a Cecília, pelas lições de amor, abnegação, incentivos e conselhos;

Aos meus primos, primas, tios e tias, tão presentes na minha vida, especialmente ao Prof. Dr. Amílcar Carelli Cesar, que tanto me incentivou antes e durante a realização deste trabalho e que certamente continuará a me bem aconselhar após a realização do mesmo;

A minha amada avó Alayde, poço de amor de vó e neta e “in memoria” ao meu amado avô Euclides, com sorriso inesquecível atrelado ao meu coração;

Aos meus filhos Caio e Lara (tudo de bom na minha vida!), por compreenderem minhas ausências, por me incentivar e trazer um sentido à minha vida.

Aos meus amigos do LAPIMO pela amizade, apoio, conselhos e trocas, especialmente ao Bruno Matheus, que persistentemente me acompanhou nesta jornada.

“Quem não sabe o que busca, não identifica o que acha.”

Immanuel Kant

RESUMO

VERÇOSA, L.B. (2014). *O Impacto da Integração do Esquema CAD como Ferramenta Auxiliar na Mamografia*. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

O câncer de mama é uma triste realidade no contexto mundial, sendo o segundo tipo mais frequente entre as mulheres, representando um grave problema de saúde pública. Para diagnosticá-lo, realiza-se a mamografia, interpretada por médicos radiologistas devidamente treinados. Porém, diferentes fatores dificultam a interpretação da imagem mamográfica, como a fadiga visual, stress e distração do profissional, podendo ocasionar falhas ou atraso no diagnóstico. É possível minimizar a taxa de erros se a análise for realizada por meio da dupla leitura, realizada por dois radiologistas ou auxiliada por esquemas computacionais (CAD), no intuito de funcionar como uma segunda opinião. O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do CAD na interpretação de imagens mamográficas de radiologistas experientes, tanto como ferramenta auxiliar na detecção de nódulos e de agrupamentos de calcificações (CAdE) quanto como classificador de nódulos (CADx). Os resultados obtidos mostraram que o CAD influenciou positivamente na precisão diagnóstica quando utilizado como classificador, aumentando a sensibilidade e a especificidade dos radiologistas, com a vantagem de não aumentar significativamente a taxa de falsos positivos. Tal fato demonstra que o CAD auxiliou no diagnóstico, sendo ferramenta plausível de ser utilizada na análise mamográfica. Mais estudos devem ser realizados seguindo esta metodologia a fim de realizar novos testes com maior número das amostras e de analisadores. Futuros estudos poderiam explorar especificamente a atuação dos esquemas CADx quando aplicados exclusivamente na análise de mamas densas, em que os sinais radiológicos não são tão evidentes, o que é um grande entrave para diagnósticos corretos.

Palavras-Chave: Câncer de mama. Mamografia. CAD. Médico radiologista.

ABSTRACT

VERÇOSA, L.B. (2014). *The Impact of Integration of CAD Scheme as Auxiliary Tool in Mammography*. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

Breast cancer is a sad reality all over the world, the second most frequent type among women, therefore a serious public health concern. For its diagnosis, mammography is performed and interpreted by qualified medical radiologists. However, several factors have limited the correct interpretation of mammographic images, as visual fatigue, stress and professional distraction, which may result in failed or delayed diagnosis. It's possible to minimize the error rate performing the analysis by means of double reading or by the support of computational schemes (CAD) in order to act as a second opinion. The aim of this study was evaluate the impact of CAD on the interpretation of mammographic images performed by experienced radiologists, aiming to detect nodules and clusters of calcifications (CADE) and as classifier nodules tool (CADx). The results showed that CAD has positively influenced the diagnostic accuracy when used as a classifier, increasing the sensitivity and specificity of radiologists with the advantage of not significantly increasing the rate of false positives. This shows that the CAD really improved the diagnosis, being a useful tool in the analysis of mammographic images.. Additional tests including more samples and analyzers should be performed according to this approach. Future studies could specifically explore the performance of CADx schemes when applied exclusively to the analysis of dense breasts, where the radiological signs are not so obvious, which is a serious difficulty for the medical examination.

Keywords: Breast cancer. Mammography. CAD. Radiologist.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama esquemático da anatomia da mama, http://inca.gov.br	35
Figura 2- Representação radiológica da anatomia mamária, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	37
Figura 3- Diferença radiológica entre a mama de uma mulher jovem e de uma mulher idosa, http://inca.gov.br	38
Figura 4- Tipos de composição tecidual mamária.....	39
Figura 5- Imagem de um mamógrafo, Angelo (2007).	46
Figura 6- Incidências mamográficas utilizando-se as técnicas analógica e digital (fonte: http://www.lucilomaranhao.com.br/img/fig5.jpg).....	48
Figura 7- Mamógrafo Digital Lorad Selenia, Angelo (2007).	48
Figura 8- Esquema demonstrando os sentidos das compressões mamárias para realização das incidências craniocaudal e mediolateral, (http://www.mamainfo.org.br/texto.asp?c=mamografia)	51
Figura 9- Ilustração da realização de incidências mamográficas de rotina - (a) posição craniocaudal; (b) posição mediolateral oblíqua, Kopans (2000).	51
Figura 10- Ilustração da aquisição e de incidências craniocaudais, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).....	52
Figura 11- Ilustrações da aquisição e de incidências mediolaterais, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).....	52
Figura 12- Ilustração esquemática e obtenção de incidência com compressão localizada, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).	53
Figura 13- Assimetria focal de parênquima mamário, com atenuação após a realização de incidência com compressão localizada, Louveira, M.H. et al. (2004).	54
Figura 14- Realização de magnificação, Maranhão (2009).	55

Figura 15- Calcificações em incidência com magnificação, Kopans (2000).	55
Figura 16- Realização de incidência mediolateral oblíqua a 90 graus, Lopes (2009).	55
Figura 17- Marcadores colocados na pele didaticamente para demonstrar o comportamento de lesões na incidência mediolateral oblíqua e mediolateral a 90 graus, Maranhão et al. (2009).	56
Figura 18- Calcificações em “leite de cálcio” na incidência em perfil absoluto magnificada, ACR-BIRADS® (2003).	57
Figura 19- Assimetria localizada com perda progressiva de densidade nas incidências oblíquas anguladas progressivas, Louveira et al (2004).	57
Figura 20- Ilustração de aquisição e de incidência craniocaudal exagerada, Lopes (2009) e http://www.micromil.eu/imagens/imag/mgccd.jpg .	58
Figura 21- Aquisição e incidência em “cleavage”, Lopes et al. (2000) Fonte: Peixoto (2007).	58
Figura 22- Aquisição de incidência rolada, Lopes (2009).	59
Figura 23- Assimetria localizada não confirmada na incidência rolada, Louveira (2004).	59
Figura 24- Aquisição de incidência axilar, Lopes (2009).	60
Figura 25- Esquema unidimensional para o ponto focal de um tubo de raios X, Vieira, 2005.	63
Figura 26- Divisão esquemática das mamas em quadrantes, ACR-BIRADS® (2003).	64
Figura 27- Diagrama esquemático do método da face do relógio para definir a localização de lesões dentro da mama, Kopans (2000).	65
Figura 28- Localização mamária baseada na profundidade, ACR-BIRADS® (2003).	65
Figura 29- Mamografias magnificadas com microcalcificações, (a) microcalcificações pleomórficas - tamanho e forma variados; (b) agrupamento de	

microcalcificações de potencial indeterminado (http://www.hps.com.br/medicinanuclear/mamoalta.htm .)	67
Figura 30- Tipos Morfológicos de Calcificações, Le Gal (1984, citado por GOIS, 2006).	69
Figura 31- Distribuição das calcificações, Santos (2010).	69
Figura 32- Assimetria global, Youk et al. (2009).	70
Figura 33- Assimetria focal, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	71
Figura 34- Assimetria localizada, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	71
Figura 35- Assimetria em desenvolvimento, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	72
Figura 36- Neodensidade, Peixoto e cols. (2007).	72
Figura 37- Morfologia de massas de acordo com o grau de suspeitabilidade, Kopans (2000); Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	73
Figura 38- Contornos dos nódulos, Kopans (2000).	73
Figura 39- Densidade dos nódulos: (A) alta densidade-hiperdenso; (B) densidade igual-isodenso; (C) baixa densidade-hipodenso, sem conteúdo gorduroso e (D) radiotransparente, contendo gordura, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).	74
Figura 40- Esquemas de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).	75
Figura 41- Exemplo de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).	76
Figura 42- Exemplo de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).	76
Figura 43- Categorias do BI-RADS®, http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=946 .	78
Figura 44- Exemplo de um sistema CAD, http://www.babradiology.com/index.cfm/fuseaction/Patients.Digital_Mammography/Patients-Digital_Mammography.htm	80

Figura 45- Exemplo de sistema CAD e resultado após imagens processadas http://www.imaginis.com/mammography/new-technologies-to-help-improve-mammography-2	81
Figura 46- Fluxograma genérico de sistemas CAd e CADx (NISHIKAWA,2010).	82
Figura 47- Esquema geral das etapas do CADx, Barbosa Filho, 2012.	82
Figura 48- Diagrama esquemático do CAD-LAPIMO com os módulos interligados. Fonte: Matheus& Schiabel, 2013.	106
Figura 49- Curvas características dos principais sistemas de digitalização. Fonte: Matheus et al, 2014.	107
Figura 50- Detecção de assimetria em um par de imagens mamográficas. a) e b) imagens originais de entrada; c) e d) imagens com regiões assimétricas demarcadas.....	109
Figura 51- Tela do programa de detecção de nódulos.....	110
Figura 52- Segmentação de nódulo. (a) RI original, (b) nódulo segmentado.	110
Figura 53- Diagrama do módulo CADx para análise automática de nódulos mamográficos. Fonte: Ribeiro, 2012.....	111
Figura 54- Tela do programa de segmentação e classificação de nódulo mamográfico.....	112
Figura 55- Aplicação do CADx na detecção de agrupamento de calcificações. (a) imagem mamográfica original; (b) imagem mamográfica com marcações do CADx.....	113
Figura 56- Resultado da segmentação da mama (eliminação de etiquetas e artefatos). a) imagem original; b) imagem segmentada; c) imagem final com melhoria de contraste. Fonte: Menechelli, 2013.	114
Figura 57- Demonstração de detecção de linfonodos no músculo peitoral. Fonte: Menechelli, 2013.	115

Figura 58- Exemplo de RI contendo nódulo cuja classificação de contornos foi mantida após exposição aos resultados do CADx.	144
Figura 59- Exemplo de RI contendo nódulo cuja classificação de contornos foi mudada após exposição aos resultados do CADx.	145
Figura 60- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.	149
Figura 61- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.	150
Figura 62- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.	150

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Possibilidade de relação entre teste e doença	126
Tabela 2-Classificação dos contornos dos nódulos pelo esquema CADx.	132
Tabela 3-Classificação de nódulos como benignos ou malignos pelo esquema CADx.	132
Tabela 4- Classificação dos contornos de nódulos por R1, R2, R3 e R4, sem influência do CADx.	133
Tabela 5- Classificação de nódulos em benignos ou malignos por R1, R2, R3 e R4, sem influência do CADx.....	134
Tabela 6-Comparação entre as classificações de contornos de nódulos dadas pelos radiologistas e os resultados proporcionados pelo classificador do CAD-LAPIMO, antes do conhecimento dos resultados do CADx.....	135
Tabela 7-Comparação entre as classificações de contornos de nódulos dadas pelos radiologistas e os resultados proporcionados pelo classificador do CAD-LAPIMO, após conhecimento dos resultados do CADx.....	137
Tabela 8-Classificação dos contornos de nódulos por R2, R3 e R4, com e sem influência do CADx.	138
Tabela 9-Classificação dos nódulos em benignos ou malignos por R2, R3 e R4, com e sem influência do CADx.....	138
Tabela 10-Comparação das avaliações dos radiologistas R1, R2, R3 e R4 e a avaliação do classificador do CAD-LAPIMO.	139
Tabela 11- Classificação de nódulos em benignos ou malignos por R2, R3 e R4, após a exposição aos resultados do CADx.	140
Tabela 12-Resultados do confronto entre os radiologistas e os resultados do CADx.....	140
Tabela 13-Comparação entre as avaliações dos radiologistas R2, R3 e R4 e a avaliação de R1, sem influência do CADx.....	141

Tabela 14-Comparação entre as avaliações de R2, R3 e R4 e as de R1, após conhecimento dos resultados do CADx.	142
Tabela 15-Resultados do confronto entre R2, R3 e R4 com R1, antes e após a exposição dos resultados do CADx.....	142
Tabela 16-Classificação de nódulos em benignos e malignos por R2, antes e após a exposição aos resultados do CADx.	146
Tabela 17-Concordância dos resultados do CADx com os do R2, antes e após a exposição aos resultados do CADx.	147
Tabela 18-Parâmetros de avaliação de R2, antes e após exposição ao CADx.	148
Tabela 19-Resultados do confronto dos resultados do CADx e os informes da base de dados.	151

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	7
RESUMO	11
ABSTRACT	13
LISTA DE FIGURAS.....	15
ÍNDICE DE TABELAS	21
SUMÁRIO	23
1 INTRODUÇÃO	27
1.1 OBJETIVO	32
2 A MAMA: ANATOMIA, HISTOLOGIA E ANATOMIA RADIOLÓGICA	33
2.1 Anatomia e Histologia da Mama	33
2.2 Anatomia Radiológica da Mama	36
3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA, A MAMOGRAFIA COMO TÉCNICA DIAGNÓSTICA E ACHADOS RADIOLÓGICOS EM MAMOGRAFIA.....	41
3.1 O Câncer de Mama.....	41
3.2 A Mamografia Como Técnica Diagnóstica	44
3.2.1 O Equipamento Mamográfico.....	46
3.2.2 O Exame Mamográfico	50
3.2.3 Aspectos Físicos e Estruturais que Interferem na Mamografia	60
3.2.3.1 Densidade Mamária	60
3.2.3.2 O efeito Heel	61

3.2.3.3	Dose Absorvida	61
3.2.3.4	Radiação Secundária	62
3.2.3.5	Ponto Focal	62
3.3	Achados Radiológicos	64
3.3.1	O BI-RADS®	77
4	OS ESQUEMAS CAD	79
4.1	Conceitos Básicos dos Esquemas CAD	79
4.2	Tecnologias Empregadas	83
4.3	O CAD Como Ferramenta de Auxílio Diagnóstico e sua Influência na Atuação do Médico Radiologista	86
4.3.1	O CAD Como Segunda Opinião	86
4.3.2	O Papel dos CAD nas Análises de Mamografias	89
4.3.3	O Impacto do CAD no Desempenho do Profissional da Saúde	92
4.3.4	Um Novo Esquema Computacional de Auxílio ao Diagnóstico na Mamografia- o CAD-LAPIMO	100
4.3.4.1	Pesquisas Associadas ao Esquema CAD-LAPIMO	101
4.3.4.2	O CADx LAPIMO	104
4.3.4.2.1	O Pré-Processamento CADx LAPIMO	106
4.3.4.2.2	O Processamento CADx LAPIMO	108
4.3.4.2.2.1	Módulo Assimetrias	108
4.3.4.2.2.2	Módulo Nódulos	109
4.3.4.2.2.3	Módulo Calcificações	113
4.3.4.2.2.4	Módulo Músculo Peitoral	114
4.3.4.2.2.5	Apresentação de Resultados do CADx	115
4.3.4.3	Comparação com a Base de Dados	116
4.3.4.4	A Importância do Trabalho Multidisciplinar	116
5	MATERIAIS E MÉTODOS	117
5.1	Estrutura Metodológica do Trabalho	118
5.2	Primeira Etapa- o módulo Detector do CAD-LAPIMO	119
5.2.1	Detecção de Nódulos	119
5.2.2	Detecção de Microcalcificações	120

5.3	Segunda Etapa do Estudo- O Classificador do CAD-LAPIMO	121
5.3.1	Segunda Etapa- Primeira fase- Análises de Quatro Médicos Radiologistas.....	121
5.3.2	Segunda etapa- Segunda fase –Análises Individuais de Uma Médica Radiologista.....	123
5.4	Ferramentas Estatísticas	125
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	129
6.1	Resultados e Discussões da Primeira etapa	129
6.2	Resultados e Discussões da Segunda Etapa	131
6.2.1	Segunda Etapa-Primeira Fase- Análises de Quatro Médicos Radiologistas	131
6.2.2	Segunda Etapa- Segunda Fase do Trabalho- Análises Individuais de Um Médico Radiologista	146
7	CONCLUSÕES.....	153
7.1	Perspectivas Futuras	157
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma triste realidade no contexto mundial, sendo o segundo tipo mais frequente, representando um grave problema de saúde pública (BEVILACQUA, 2009). Conforme o referido autor aponta, este é o câncer com maior frequência entre as mulheres no Brasil e no mundo, sendo mais comum entre as mulheres acima dos 35 anos e raro em homens. Na realidade, a grande questão é que o câncer de mama representa a principal causa de morte entre as mulheres de 39 aos 58 anos, excluindo-se as neoplasias de pele (AGUILLAR, 2009; SANTOS, 2010). A estimativa para o ano de 2014 é de 57.120 casos novos de câncer de mama (INCA, 2014).

Segundo [Brasil] (2006), o câncer de mama é o tipo de câncer mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência, pela falsa ideia de sempre ser fatal, e, principalmente, pelos impactos psicológicos desencadeados, pois gera implicações na vivência da sexualidade e na imagem corporal.

As estatísticas apontam que o diagnóstico precoce é imprescindível, visando a um bom prognóstico da paciente e, sobretudo, para reduzir os índices de mortalidade decorrente deste tipo de câncer. O autoexame das mamas (AEM) e autopalpação das mamas, assim como o exame clínico das mamas (ECM) não são efetivos para o diagnóstico clínico, uma vez que apresentam limitações, as quais podem ser parcialmente supridas por exames complementares de diagnóstico por imagem.

O ECM exige apenas um médico ou enfermeiro treinado para sua realização, e tem a finalidade de identificar alterações nas mamas. O ECM preconiza a inspeção visual, a palpação das mamas e dos linfonodos (axilares e supraclaviculares). Deve ser iniciado aos 30 anos e precedido de minuciosa anamnese (SANTOS, 2010). Contudo, este método apresenta limitações porquanto detecta lesões a partir de 1 cm se superficial, ou seja, não consegue detectar lesões diminutas e profundas. Os estudos científicos referem que apenas 5% dos cânceres da mama são detectados pelo ECM (BRASIL, 2006).

Várias campanhas governamentais foram e estão sendo feitas visando conscientizar as mulheres para a importância do autoexame e autopalpação das mamas, uma vez que auxiliam na detecção precoce do câncer. A diferença entre o autoexame e a autopalpação é que nesta não há recomendação de técnica específica a ser seguida, valorizando-se a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Como declara Aguillar (2009), o autoexame requer treinamento para ser executado.

Angelo (2007); Aguillar (2009) e Santos (2002) destacam que apesar dos inúmeros trabalhos científicos sobre a epidemiologia da doença, os conhecimentos que se tem sobre câncer de mama são escassos para se promover programas de prevenção primária, isto é, medidas que evitem o aparecimento da doença ou que diminuam a sua incidência. Na ausência da prevenção primária a alternativa é empregar mecanismos secundários, como processo de rastreio (SANTOS, 2010).

O autoexame e a autopalpação não são práticas corriqueiras entre as mulheres, além de que, quando detectam algum nódulo, este já apresenta um tamanho considerável, e é nesta ocasião que vão consultar o médico. Ou seja, muitas mulheres optam por estes procedimentos, substituindo-os pela visita ao médico, o que representa um grande risco na detecção eficaz de alterações mamárias, bem como, no câncer de mama, o que reforça a importância da utilização da mamografia no rastreamento.

Em um ensaio clínico não randomizado, iniciado em 1973 na Inglaterra pelo *UK Early Detection of Breast Cancer Study Group*, não foi verificada redução nas taxas de mortalidade por meio do autoexame das mamas. Há somente dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram o impacto do AEM sobre a mortalidade por câncer de mama. O primeiro foi iniciado em 1985, em Moscou e São Petersburgo, enquanto o segundo foi iniciado em 1989, em Xangai (BRASIL, 2006). Estes estudos apontaram a ineficácia do AEM em reduzir a mortalidade do câncer de mama. Para ilustrar, cabe mencionar que no estudo clínico realizado em Xangai, no qual participaram 266.064 mulheres, sendo que 50% delas foram treinadas para realizar o autoexame num período de 6 em 6 meses durante cinco anos. Ao término do estudo, após dez anos, não foi constatada redução na

mortalidade no câncer de mama. De fato, o que houve foi um aumento do número de biópsias.

O estudo realizado por Kösters e Gotzsche (2003), teve por intuito averiguar os ensaios clínicos randomizados que constam na biblioteca Cochrane e Medline acerca do emprego do autoexame para detecção do câncer de mama. Os mencionados pesquisadores fizeram menção ao estudo clínico realizado em Xangai e na Rússia acerca da não efetividade deste método. Enfim, corroboram com a opinião de que atualmente não há comprovação científica de ensaios clínicos randomizados que a triagem por autoexame contribua para que as mulheres possam detectar câncer de mama em estágios iniciais. Nos apontamentos dos referidos pesquisadores, este método só deve ser empregado para as mulheres estarem atentas a quaisquer sinais de alterações das mamas, não sendo recomendável para detecção do câncer.

Segundo o INCA (2014), quando o ECM é realizado por um médico ou enfermeira treinados, pode detectar tumores de até 1 centímetro, se superficial, sendo recomendado pelo menos uma vez por ano para mulheres a partir de 40 anos. Porém, a mamografia permite a detecção precoce do câncer ao mostrar lesões em fases iniciais, quando ainda muito pequeno, na ordem de milímetros.

A prevenção secundária, com programas de rastreamento para detecção precoce da doença é nos dias atuais a melhor maneira de combatê-la (AGUILLAR, 2009). Para a citada autora, a mamografia é eficaz na detecção precoce do câncer de mama.

Santos (2002) relatou em sua pesquisa que a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou no início de 2002 que a mamografia realmente pode ter prevenido 35% dos casos de morte por câncer de mama em mulheres entre 50 e 69 anos.

A mamografia é realizada em um aparelho de raios X específico (mamógrafo), e analisado pelo médico radiologista, o qual tem a função de averiguar a existência de alterações na mama, inclusive de detectar lesões diminutas. Nos dizeres de Peixoto (2009), “a mamografia é reconhecida como método capaz de detectar o câncer de mama em estágio pré-invasivo e, portanto,

indicado para rastreamento dessa doença em larga escala em termos populacionais”. O autor complementa dizendo que a mamografia é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico de lesões mamárias.

É mister frisar que a sobrevida das pacientes está relacionada com o tamanho do tumor na ocasião do diagnóstico inicial, ou seja, quanto menor, maiores as chances da eficácia do tratamento. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) quando as lesões são menores de dois centímetros de diâmetro, apresentam prognóstico mais favorável e elevado percentual de cura (INCA, 2012). Aliás, quando o câncer está na sua fase inicial, os recursos terapêuticos são mais eficazes, possibilitando tratamento menos invasivo e prolongado.

Vale lembrar que a interpretação apropriada da mamografia é necessária a fim de se estabelecer um diagnóstico preciso. Para tanto, é necessário, entre outros, que o radiologista saiba detectar quaisquer sinais de malignidade, ressaltando-se, ainda, a importância da experiência adquirida pelo médico. Diferentes fatores servem como entraves à interpretação da imagem mamográfica, tais como: a arquitetura complexa da mama, a sutileza das primeiras alterações, o baixo contraste da imagem, entre outros aspectos. Com efeito, por volta de 10 a 15% dos exames são avaliados de forma errônea, levando a exames histopatológicos (biópsias) desnecessários, representando custo financeiro e psicológico da paciente, e ainda, em casos mais graves, a não detecção do câncer na ocasião a tempo, atrasando assim o tratamento (PEIXOTTO, CANELA, AZEVEDO, 2007).

Giger (2000) assinala que de 10% a 30% de mulheres que tiveram câncer de mama e foram submetidas à mamografia tiveram laudos negativos, ou seja, a análise pelo radiologista resultou em um laudo de exame normal. Isso demonstra que os médicos radiologistas falharam na detecção do câncer, e isso pode ser devido à falha de técnica ou pelo cansaço do profissional, o que justificaria a importância do uso de esquemas de *Computer-aided Detection* (CAD).

Diferentes centros científicos, como o grupo do Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas (LAPIMO) no Departamento de Engenharia Elétrica e de Computação da EESC/USP, vem há

anos desenvolvendo pesquisas voltadas ao aprimoramento da qualidade da imagem mamográfica por meio de esquemas computacionais, como os CAD, de modo que estes possam contribuir para detectar as estruturas de interesse clínico (nódulos, densidades, etc.), aumentando a acurácia dos médicos radiologistas na detecção do câncer de mama. Além disso, em acréscimo a esse tipo de pesquisa, essa equipe, em particular, vem há anos trabalhando no desenvolvimento de testes de etapas mais avançadas, além da pura detecção de estruturas suspeitas visando buscar um método de classificação dos achados radiológicos que indiquem maior ou menor probabilidade de malignidade. Na literatura, esse tipo de trabalho tem recebido mais recentemente a denominação de esquemas *Computer-aided Diagnosis* (CADx).

É importante ressaltar que, como declaram Georgiam-Smith, Morre e Halpern (2007), os esquemas CAD não se equiparam à análise de um radiologista experiente, tampouco o substituem, contudo podem auxiliar no diagnóstico servindo como uma segunda opinião. De acordo com Nishikawa *et al.* (1998), um dos maiores desafios no desenvolvimento do CAD é a avaliação do seu desempenho. O interessante é averiguar se de fato influencia no trabalho do médico radiologista no sentido de aperfeiçoar a análise mamográfica.

Diferentes trabalhos científicos realizados no grupo do LAPIMO buscaram desenvolver o protótipo de um esquema CAD (SANTOS, 2002; VIEIRA, 2005; RIBEIRO, 2006; GOIS, 2006; STEMBERG, 2010), porém nestes trabalhos nota-se que prevalece um olhar técnico e distante da prática clínica, em função de características próprias dos pesquisadores. Há poucos estudos que analisam o uso do CAD no ambiente clínico (SOHNS *et. al*, 2010). Já no Brasil praticamente não há esquemas desse tipo sendo usados na prática clínica (Schiabel, 2011).

Nesse sentido, um aspecto importante a considerar do ponto de vista do desenvolvimento, aprimoramento e, principalmente, aplicação prática do esquema CAD cujo protótipo vem sendo testado é de como ele afeta a percepção do médico radiologista, o qual pode afiançar a relevância do CAD à atuação clínica.

1.1 OBJETIVO

Desse modo, a presente pesquisa tem por objetivo avaliar a influência de um esquema CADx como ferramenta auxiliar (segunda opinião) na análise de exames mamográficos. A premissa é investigar o efeito das diferentes técnicas de detecção/interpretação automáticas em confronto à avaliação do radiologista. Com enfoque na investigação de nódulos suspeitos nas imagens mamográficas, preferencialmente de mamas densas, o trabalho visa a produzir uma avaliação quali e quantitativa do processo de classificação das estruturas eventualmente encontradas a fim de estabelecer uma avaliação não apenas desse esquema computacional, mas investigar o efeito que sua aplicação representa na interpretação e caracterização dos achados mamográficos e no diagnóstico.

2 A MAMA: ANATOMIA, HISTOLOGIA E ANATOMIA RADIOLÓGICA

Neste capítulo será abarcada de forma sintética a mama, suas principais estruturas anatômicas e a anatomia radiológica. A importância dos estudos da anatomia das mamas é que, a partir da normalidade se pode falar da anormalidade, das alterações, as quais podem apontar para patologias, como o câncer.

2.1 Anatomia e Histologia da Mama

É importante a abrangência da anatomia e histologia da mama, pois a partir disso o interpretador poderá, utilizando critérios específicos, dizer se um achado é benigno ou maligno (KOPANS, 2000). Como declara Santos (2010, p. 407), “é fundamental conhecer a anatomia e histologia de mama para interpretar os achados”.

Vale lembrar que o conceito de mama normal é difícil de definir, pois cada paciente tem um tipo e uma forma de mama que lhe é normal e obedece a uma composição genética, sendo que o que é considerado ‘normal’ é na realidade um dado estatístico tendo como referência o que é mais frequente (SANTOS, 2010).

A mama é uma glândula modificada da pele que se desenvolve na parede torácica entre a clavícula e a sexta e oitava costelas (KOPANS, 2000). É um órgão heterogêneo, dinâmico, sujeito às flutuações hormonais cíclicas (SANTOS, 2010). Grosso modo, as mamas são formadas por um conjunto de glândulas tendo como função cerne a produção de leite, alimento necessário para os recém-nascidos, representando uma das principais zonas erógenas do corpo feminino. Na realidade, as mamas são compostas por glândulas sudoríparas modificadas, bem como tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas (AGUILLAR, 2009; BAUAB, 2009).

Segundo Aguillar (2009), as mamas se localizam na parte anterior do tórax sobre os músculos peitorais na altura do 3º e 4º arcos costais, sendo seu limite medial a margem lateral do esterno, e o limite lateral a linha axilar anterior. O tecido mamário ocupa no tórax uma área maior que a que se percebe na anatomia de superfície, sendo que pode se estender medialmente à borda do esterno e superiormente até a clavícula.

A mama é composta por tecido fibroglandular (mamilo, aréola, ductos e membranas fibrosas) responsável pela lactação; tecido adiposo, e externamente por pele.

Em síntese, as principais estruturas das mamas são: a pele que a reveste, tendo uma espessura que varia de 0,5 a 2,0mm; o tecido adiposo subcutâneo, que também varia em espessura e de acordo com a idade e o tipo físico da pessoa; e o tecido mamário, que é constituído de elementos epiteliais e estroma. Os elementos epiteliais são as ramificações ductais que relacionam as unidades estruturais e funcionais da mama, os lóbulos, ao mamilo. Já o estroma corresponde ao maior volume mamário, sendo composto por tecido adiposo e conectivo fibroso (BAUAB, 2009).

As estruturas da mama de forma sintéticas são as seguintes:

- Ácino: corresponde a menor parte da glândula mamária e é responsável pela produção do leite durante a lactação;
- Lóbulo Mamário: unidade anatomofuncional mais importante da mama, sendo formado por tecido fibroso de sustentação e por tecido glandular.
- Lobo Mamário: constituído por um conjunto de lóbulos mamários ligados à papila por um ducto;
- Ductos lactíferos: presentes em um número entre 15 e 20 canais, com espessura de 1 mm, conduzem o leite até a papila;
- Aréola: estrutura central da mama onde ocorre a projeção da papila, serve para aumentar a lubrificação e facilitar a sucção do leite;
- Papila: local em que se desembocam os ductos mamários;
- Tecido Glandular: composto por um conjunto de lobos e ductos;

- Tecido Adiposo ou gorduroso: preenche todo o restante da mama.

Na Figura 1 é possível verificar estas estruturas.

Figura 1- Diagrama esquemático da anatomia da mama, <http://inca.gov.br>.

Quanto à forma, as mamas podem ser hemisféricas, cónicas, piriformes, cilíndricas e discoides. Já o tamanho delas está na dependência da quantidade de tecido adiposo do estroma, sendo que são macias em decorrência de uma substância oleosa com propriedades antibacterianas e de lubrificação que a preenche.

Outro aspecto pertinente de fazer menção é que as mamas são classificadas em três tipos, conforme o predomínio de tecido que a compõem, sendo estes:

- Mama Fibroglandular (ocorre, geralmente, em mulheres com menos de 30 anos);
- Mama Fibrogordurosa (ocorre, geralmente, em mulheres com idade entre 30 e 50 anos);
- Mama Gordurosa (ocorre, geralmente, em mulheres com idade superior aos 50 anos).

Geralmente, a mama jovem é bem densa por apresentar relativamente pouco tecido gorduroso. Gestantes e mulheres na fase da lactação também costumam ser enquadradas nesta classificação.

A mama jovem apresenta alto volume de tecido glandular e fibroso, porém é pobre em gordura, sendo que com o passar do tempo este tecido se atrofia e é substituído pelo tecido adiposo (SANTOS, 2010; BAUAB, 2009). Este fenômeno é conhecido como lipossustituição fisiológica das mamas. Contudo, isso não é regra e está na dependência de vários fatores, entre estes, quantos filhos a mulher teve, por exemplo.

A mama fibrogordurosa não é tão densa quanto no grupo mais jovem. De fato, é que à medida que a mulher envelhece, ocorrem alterações nos tecidos mamários, com uma distribuição mais equilibrada de gordura e de tecido fibroglandular. Cabe acrescentar que várias gestações durante a vida da mulher podem acelerar o desenvolvimento deste tipo de mama.

Já a mama gordurosa ocorre geralmente após a vida reprodutiva da mulher, correspondendo à fase da menopausa, em que há atrofia do tecido glandular mamário que é convertido em tecido adiposo no processo denominado involução. Bauab (2009) esclarece que a involução das mamas ocorre antes da fase pré-menopáusia, provavelmente entre os 30 e 40 anos, estando bem adiantada próxima a menopausa.

2.2 Anatomia Radiológica da Mama

Os distintos tecidos que constituem a mama interagem de forma diversa com as radiações, mostrando densidades diferentes em função de sua densidade específica e do peso atômico de seus componentes (SANTOS, 2010). O referido autor explica que se a estrutura fosse homogênea a imagem também o seria, e até mesmo monótona.

Na Figura 2 há a representação radiológica da anatomia mamária.

Figura 2- Representação radiológica da anatomia mamária, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

O conceito de densidade mamária é radiológico e significa um tecido com grande poder de atenuação dos raios X, podendo ocultar lesões (SANTOS, 2010). O referido pesquisador elucida que a densidade não pode ser predita baseando-se no tamanho, na firmeza ou rigidez do tecido mamário, sendo que o único parâmetro que determina com precisão a densidade radiológica é a mamografia.

Na mulher madura o principal responsável pela densidade radiológica difusa da mama é a fibrose estromal, enquanto que na mulher jovem a densidade difusa relaciona-se a proliferação dos lóbulos. Além disso, as densidades nodulares geralmente encontradas na mamografia são devido à proeminência das estruturas ductais, ou ainda, em decorrência da dilatação dos ductos. Estes achados devem ser considerados normais e a mamografia considerada negativa, exceto se aparece como entidade única e na presença de fatores de risco (SANTOS, 2010).

Na Figura 3 pode-se verificar a diferença radiológica entre uma mama de mulher jovem e de uma idosa.

Figura 3- Diferença radiológica entre a mama de uma mulher jovem e de uma mulher idosa, <http://inca.gov.br>.

No entanto, Bauab (2009) lembra que a mama de uma mulher jovem com muitas gestações pode ter muito mais tecido adiposo que uma mama de uma mulher idosa, o que demonstra que, apesar de haver relação entre a idade e a aparência radiológica das mamas, pode haver discordância entre o esperado e o encontrado.

A densidade da mama é um fator decisivo na qualidade da imagem radiológica e, conseqüentemente, na exatidão do diagnóstico. O grau de densidade da mama é útil para avaliar a sensibilidade do método, uma vez que a sensibilidade fica reduzida na mama densa porque o grau de atenuação dos raios pelos tecidos glandular e fibroso é similar à atenuação pelo carcinoma (SANTOS, 2010). Aliás, a mama está sujeita às alterações de densidade durante a gravidez e a lactação, assim como, durante o período menstrual, e quando a mulher faz uso de hormônios.

Geralmente o câncer de mama tem densidade média ou elevada, sendo este aspecto um fator crucial para a qualidade da imagem radiológica, sobretudo, na precisão do diagnóstico. Isso ocorre porque, entre outros fatores, a mama radiograficamente densa produz mais radiação espalhada, resultando em menor contraste na imagem. Além disso, a mama radiograficamente densa tem mais tecidos não homogêneos e um grande intervalo de atenuações, tornando difícil expor, de forma precisa, todas as suas áreas.

A classificação da composição mamária do BI-RADS® (*Breast Image Reporting and Data System*) pontua a quantidade de densidade mamária com a sensibilidade do exame mamográfico. Nesta classificação, são descritos os seguintes padrões:

- padrão 1- a mama é constituída quase que inteiramente preenchida por tecido adiposo (tecido glandular <25%);
- padrão 2- há densidades fibroglandulares esparsas (tecido glandular entre 25%-50%);
- padrão 3- o tecido mamário é heterogeneamente denso, o que poderia obscurecer a detecção de pequenos nódulos (tecido glandular aproximadamente entre 51%-75%) e
- padrão 4- o tecido mamário é extremamente denso. Isto pode determinar uma diminuição na sensibilidade da mamografia (tecido glandular >75%).

Dessa forma, são descritos os quatro tipos de composição tecidual mamária, que podem ser visualizados na ilustração da Figura 4.

Figura 4- Tipos de composição tecidual mamária

(fonte: <http://www.fleury.com.br/medicos/medicina-e-saude/boletim-medicina-e-saude/Pages/rastreamento-do-cancer-de-mama-nas-pacientes-de-alto-risco.aspx>).

Como descrito no sistema BI-RADS®, quando há predomínio do tecido fibroglandular sobre o tecido adiposo em mamas classificadas como heterogeneamente densas e extremamente densas, há redução na sensibilidade

do estudo mamográfico, pois as lesões mamárias possuem densidade muito próxima do tecido fibroglandular e podem ficar ocultas, obscurecidas pelo parênquima mamário de permeio.

Este fato pode ser confirmado por McCormack, V.A e dos Santos Silva, I. (2006), que afirmam que a alta densidade do parênquima mamário, isto é, a alta porcentagem da quantidade de tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo, pode tornar penosa à detecção de anormalidades em mamografia devido ao potencial de “mascarar” lesões, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

No próximo tópico, o presente estudo vai discorrer sobre a epidemiologia do câncer de mama.

3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA, A MAMOGRAFIA COMO TÉCNICA DIAGNÓSTICA E ACHADOS RADIOLÓGICOS EM MAMOGRAFIA

O câncer de mama apresenta incidência mundialmente importante, sendo, no Brasil, a segunda causa de óbitos por câncer na população feminina, especialmente na faixa entre 40 a 69 anos, justificando todos os esforços realizados no atendimento das mulheres. Os programas de rastreamento organizado populacional confirmam as evidências dos estudos controlados randomizados de que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade pelo câncer de mama, sendo a mamografia considerada atualmente “padrão ouro” na sua realização. Neste capítulo, serão pontuados dados epidemiológicos e que justificam o uso da mamografia como técnica diagnóstica. Também será ilustrado como é executada a mamografia e os aspectos físicos e estruturais que interferem na realização da mesma. Ainda, serão abordados os achados radiológicos mais relevantes na análise da mamografia relacionados às patologias mamárias.

3.1 O Câncer de Mama

O câncer de mama é um dos mais estudados, representando uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres de 39 aos 58 anos (AGUILLAR, 2009; SANTOS, 2010). Sua incidência é rara em mulheres com menos de 35 anos, e mais rara ainda entre os homens. As estatísticas mundiais apontam que de cada 100 mulheres com câncer de mama 1 homem é afetado (INCA, 2014).

De acordo com apontamentos do INCA (2012), em 2008 houve, no Brasil 12.098 casos de óbitos em decorrência do câncer de mama, sendo 11.969 mulheres, e 129 homens. Este tipo de câncer corresponde a 22% dos casos diagnosticados de câncer a cada ano (INCA, 2014). Em 2010 a estimativa era de que haveria 49.240 casos. Já em 2012 este número aumentou, chegando a 52.680. A estimativa para o ano de 2014 é de 57.120 casos (INCA, 2014), o que evidencia que é um problema a ser enfrentado.

Segundo Aguillar (2009), o câncer de mama atemoriza as mulheres mais do que outras doenças, devido à falsa ideia de ser algo sempre fatal, que acarreta repercussões a feminilidade, e a vivência da sexualidade.

As causas do surgimento deste câncer ainda são desconhecidas. Sabe-se que vários artigos sobre a epidemiologia da doença foram publicados na literatura médica nos últimos anos, contudo, a compreensão de sua etiologia ainda é insuficiente para abrandar a incidência da doença (AGUILLAR, 2009). Portanto, os conhecimentos acerca de práticas de prevenção primária do câncer de mama são incipientes. De fato, a prevenção do câncer de mama é difícil porque a doença é complexa, multifatorial e tem vários fatores etiológicos (SANTOS, 2010). Para Kopans (2000), sem a devida compreensão das causas, a prevenção deste câncer torna-se uma possibilidade remota.

Com efeito, a grande questão é que não há nenhum consenso a respeito da origem do câncer de mama (KOPANS, 2000). Não obstante, sabe-se que há fatores de risco para o seu desenvolvimento. Como descrevem o INCA (2014) e [Brasil] (2006), são estes: histórico familiar de câncer de mama, em que mulheres com mãe ou irmã com câncer de mama apresentam duas ou três vezes mais risco de desenvolver a doença, especialmente se ela tiver se desenvolvido antes da menopausa; exposição à radiação ionizante antes dos 35 anos, idade gestacional acima dos 30 anos, menopausa tardia (após os 50 anos, em média) e menarca precoce.

Ainda, a proporção do tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo é um forte modificador do fator de risco (SERGEANT, 2013), sendo mamas densas mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença. A alta densidade mamográfica

pode mascarar a detecção de anormalidades, muitas vezes retardando o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento da doença. McCormack *et al.*, (2006) ousam referir que a mensuração da densidade mamária deveria ser ajustada ao risco de desenvolvimento de câncer de mama e a prevenção proporcional a este risco.

A combinação de mutações genéticas, estilo de vida e influência ambiental podem levar a alterações no funcionamento dos genes das células mamárias (KOPANS, 2000).

O excesso de peso aumenta o risco do desenvolvimento da doença, bem como a ingestão de álcool, mesmo que em quantidade moderada. Há indícios de que o uso de contraceptivos orais de dosagens elevadas de estrogênio por longo período e o uso de anticoncepcional em idade precoce, antes da primeira gravidez também aumentam o risco do desenvolvimento da doença (INCA, 2014).

Santos (2010) expõe que é prudente prevenir a ocorrência da iniciação do câncer com a mudança do estilo de vida e dos hábitos alimentares, visto que é amplamente divulgado que o tabagismo, o alcoolismo, a obesidade e o sedentarismo aumentam o risco do câncer de mama.

O controle da doença, de modo geral, está voltado às ações de detecção precoce, isto é, à descoberta dos nódulos malignos ainda na sua fase inicial, no sentido de melhorar a sobrevida das pacientes. Na opinião de Aguillar (2009), a prevenção precoce da doença é nos dias atuais a melhor forma de combatê-la, e esta prevenção, na realidade, é secundária, pois como já mencionado no presente estudo, ainda não se pode falar em prevenção primária do câncer de mama.

As estratégias de detecção consagradas, em mulheres acima de 40 anos, são: autoexame e autopalpação das mamas; exame clínico e mamografia. Por meio do autoexame e autopalpação só é possível constatar nódulos com cerca de 1,5 a 2,0 cm. Já a mamografia é mais precisa podendo detectar lesões inferiores a 0,5mm, e por esta razão é considerada um exame mais sensível e preciso, reduzindo a mortalidade de 30 a 70% (KOPANS, 2000). Assim sendo, como prevenção secundária, somente a mamografia tem validade.

Conforme Bevilacqua (2009) explana, o rastreamento mamográfico possibilita a detecção do câncer de mama em estágios mais precoces, de melhor prognóstico, diminuindo assim a taxa de mortalidade.

Posto isto, o presente estudo enfocará no próximo tópico a mamografia, lembrando que é considerado o exame mais eficiente para o rastreamento do câncer de mama, conhecido, como já mencionado, como padrão ouro.

3.2 A Mamografia Como Técnica Diagnóstica

Inicialmente é importante reiterar que “a mamografia é um método de imagem efetivo na detecção do câncer de mama em um estágio precoce e é única modalidade de rastreamento que reduz comprovadamente a mortalidade por este tipo de câncer” (MARANHÃO; VASCONCELOS; NASCIMENTO; BIONE; 2009). Ela apresenta sensibilidade de 90%, sendo o único método de imagem que demonstrou uma redução de 30% na mortalidade por câncer de mama (SANTOS, 2010). Além disso, apresenta uma especificidade que varia entre 82% e 99% ([BRASIL], 2006).

O rastreamento mamográfico reduz a mortalidade do câncer de mama (AGUILLAR, 2009; SADAF, 2011). Conforme os citados pesquisadores referem, em municípios suecos, com dez anos ou mais de serviços populacionais de mamografia, a intervalos regulares, foi percebida uma queda de 44% na mortalidade da doença, sendo que nos Estados Unidos a mortalidade diminuiu 25% nos últimos 25 anos.

Vale esclarecer que a mamografia pode ser de rastreamento, em mulheres assintomáticas ou pode ser diagnóstica, indicada para pacientes já com alterações clínicas ou mamográficas (SANTOS, 2010). Todavia, a mamografia de rastreio deve preceder à diagnóstica.

Ao identificar as diferenças de densidade nos tecidos da mama, esse exame permite identificar lesões mesmo quando não são palpáveis (DOI, 2005).

A mamografia nada mais é que uma forma de radiografia que usa menores tensões que os exames da radiografia convencional. Seu uso destina-se ao registro da imagem das mamas, de modo que possam ser diagnosticadas estruturas que indiquem anormalidades (BRASSALOTTI; CARVALHO, 2003). O foco da mamografia por raios X é gerar imagens das estruturas mamárias, para que se possam detectar formas de câncer. Para que isso aconteça é necessário que haja grande resolução espacial. Um exame mamográfico de alta qualidade levará a mais chances de sucesso na detecção da anormalidade pelo médico.

Para obtenção de uma imagem de qualidade é necessário um bom posicionamento, bons equipamentos de avaliação e um ambiente adequado (SANTOS, 2010), lembrando que a detecção da lesão se relaciona diretamente ao teor de gordura presente na mama, a qual serve como contraste natural.

A taxa de falsos negativos com a mamografia de alta resolução varia de 4% a 9% o que gera em atrasos no diagnóstico, comprometendo o tratamento da paciente (GÓIS, 2006). De acordo com a pesquisadora, os casos de falsos positivos também são prejudiciais às pacientes, visto que frequentemente resultam em biópsias desnecessárias, que se tratam de métodos invasivos, podendo resultar em cicatrizes, além de geralmente ocasionar algum grau de dano psicológico à paciente.

O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) recomenda que a mamografia para rastreamento do câncer de mama deva ser realizado em mulheres assintomáticas, com a seguinte periodicidade:

- Entre 35 a 40 anos: mamografia de base, para determinar o padrão de mama da paciente com a finalidade de comparação com exames posteriores. Em pacientes com histórico familiar relevante é aconselhável que o primeiro exame seja realizado antes dos 35 anos;
- Entre 40 a 49 anos: mamografia bienal ou anual, se a paciente pertencer a grupo de risco;
- Dos 50 anos em diante: mamografia anual.

Em pacientes sintomáticas a indicação terá diferente periodicidade de acordo com a avaliação do risco e o custo-benefício de cada caso.

Aguillar (2009) declara que o rastreamento mamográfico é recomendado em mulheres a partir dos 40 anos com intervalos anuais entre os exames, sendo que no Brasil o CBR, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASCO) e a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) também recomendam a realização do exame a partir dos 40 anos e com periodicidade anual.

3.2.1 O Equipamento Mamográfico

O equipamento mamográfico deve apresentar características singulares, entre elas, anodo com espectro mais estreito (para aproximar a exposição do que se costuma chamar de “feixe monoenergético”), ponto focal diminuto e campo de exposição restrito, de modo que os quadrantes mais próximos à região do catodo do tubo sejam filtrados para evitar expor os pulmões da paciente desnecessariamente aos raios X.

Na Figura 5, pode-se visualizar um exemplo de um mamógrafo analógico, um dos aparelhos nos quais a mamografia é realizada.

Figura 5- Imagem de um mamógrafo, Angelo (2007).

Atualmente, o aparelho mamográfico pode ser analógico ou digital. Maranhão *et al.* (2009) referem que a tecnologia analógica apresenta várias vantagens em relação a digital, as quais justificam seu uso em todo o mundo. As

vantagens desta tecnologia são: facilidade de exibição dos tecidos; baixo custo; alta resolução espacial que permite identificar estruturas finas espiculares e microcalcificações; longo prazo de armazenamento da imagem, entre outros (MARANHÃO *et al.*, 2009; PEIXOTO, 2009).

Entretanto, um dos maiores problemas da tecnologia analógica é a possibilidade de perda da qualidade da imagem; a limitada faixa dinâmica; a impossibilidade de pós-processamento, ou seja, impossibilidade de modificar a imagem depois do filme revelado, ocasionando por vezes repetições dos exames e resultando em um aumento desnecessário da exposição dos pacientes aos raios X. Enfim, limitações de caráter técnico e operacional, que tendem a ser superadas pela tecnologia digital.

Houve melhoramentos consideráveis no equipamento mamográfico nos últimos 25 anos, incluindo o uso de grades, filmes e écrans mais rápidos. A mamografia digital foi um dos avanços na qualidade, no armazenamento e na forma de avaliação da imagem mamográfica (SANTOS, 2010).

Como esclarece Peixoto (2009), em meados da década de 1990, esta tecnologia passou a ser estudada e desenvolvida como uma alternativa para as limitações da tecnologia convencional. Os intuitos foram aumentar a detecção precoce do câncer de mama e a de melhorar a caracterização das lesões mamárias.

Na imagem digital o filme é eliminado, sendo que a imagem é adquirida e se torna disponível no monitor em alguns segundos, podendo-se implementá-la com técnicas que aumentem sua acurácia. Em suma, as vantagens da tecnologia digital são: apresentar uma faixa de contraste aumentado, mostrando mais claramente a massa de característica suspeita e os tecidos circunvizinhos; a possibilidade de manipulação dinâmica e de pós-processamento da imagem; a interpretação da imagem com auxílio do computador, e a utilização do sistema CAD como auxílio no diagnóstico (PEIXOTO, 2009).

A Figura 6 é composta de exemplos de mamografias adquiridas pelas diferentes tecnologias mamográficas.

Figura 6- Incidências mamográficas utilizando-se as técnicas analógica e digital (fonte: <http://www.lucilomaranhao.com.br/img/fig5.jpg>)

O mamógrafo digital (Figura 7) é um aparelho semelhante ao aparelho de mamografia convencional (tubo de raios X, dispositivo de compressão, colimadores, etc.), diferenciando-se deste pelo sistema de registro, no qual o filme e o écran são substituídos por detectores semicondutores sensíveis aos raios X (MARTINEZ, 2007).

Figura 7- Mamógrafo Digital Lorad Selenia, Angelo (2007).

Há duas técnicas na digitalização da imagem nesse tipo de sistema: a radiologia computadorizada (tecnologia CR), em que a imagem é, primeiramente, armazenada em forma de cargas elétricas em dispositivos conhecidos pelo nome de *imaging plates (IPs)* – placas de material fosfórico com capacidade de armazenamento de cargas – que, em seguida, são “descarregadas” em *scanners* apropriados; e a radiologia digital direta (tecnologia DR), na qual a imagem é

adquirida diretamente numa placa formada por uma matriz de sensores de a-Si ou a-Se¹, gerando correntes elétricas, convertidas imediatamente em formato digital.

A tecnologia CR tem a vantagem de usar o mamógrafo convencional, o que representa um custo bem inferior se comparado ao DR. As IPs são montadas em chassis similares àqueles que abrigam o filme radiográfico na radiografia convencional, os quais se adaptam normalmente ao *bucky* do equipamento radiográfico durante o exame. Após a exposição, esses chassis são levados a um *scanner* que fazem a varredura da IP. Nesse processo, a luz laser que varre a placa provoca a emissão de luz azul, de intensidade proporcional à da radiação X incidente, detectada por uma fotomultiplicadora, que a converte em sinal elétrico que, em seguida é digitalizado, gerando a imagem gravada na tela de um computador associado à imagem gravada.

Na aquisição da imagem pelos sistemas DR, por outro lado, a placa de material fotossensível é montada e blindada diretamente no *bucky* do equipamento de raios X. Esse material geralmente consiste de uma matriz de diversas células formadas por a-Se encapsulados com TFT², de modo a gerar uma placa com resolução espacial de 0,1mm ou menos. A chegada de um fóton de raios X numa dessas células gera uma corrente elétrica na saída do TFT, a qual é diretamente convertida para formato digital, de modo que a imagem é apresentada praticamente de imediato na tela do monitor de um computador associado a esse sistema. Uma vantagem desse tipo de processo de aquisição é a possibilidade de trabalhar com larga faixa de latitude, e de manusear o brilho, o contraste e a densidade (SANTOS, 2010).

As vantagens da mamografia digital em relação à tecnologia analógica são: possibilidade no ajuste dos tons de cinza, otimizando o contraste; captura e armazenamento da imagem com mais facilidade; eliminação do arquivo físico e possibilidade de distribuição da imagem em rede; eliminação do processamento químico para geração da imagem; aumento da produtividade; e melhora na

¹a-Si e a-Se: Silício ou Selênio amorfo.

²TFT: *Thin Film Transistor*.

relação sinal-ruído, entre outros (SANTOS, 2010; MARTINEZ, 2007). No entanto, apresenta também algumas desvantagens em relação à tecnologia analógica: treinamento de técnicos para adequada aquisição das imagens digitais; treinamento inicial de médicos radiologistas para adequada interpretação; alto custo do equipamento e de sua manutenção (MARANHÃO *et al.*, 2009).

Maranhão *et al.* (2009) declararam que os estudos comparativos entre a mamografia digital e analógica não apontaram diferença significativa na capacidade de diagnosticar câncer de mama entre estes métodos. Santos (2010) apontou em seu estudo que a mamografia digital não demonstrou até agora maior precisão em detecção de cânceres em relação à analógica.

3.2.2 O Exame Mamográfico

Além dos fatores técnicos, devem-se levar em conta os aspectos psicológicos da paciente no ato da realização do exame de mamografia.

Como observado por Lopes *et al.* (2000), ao se submeter a este tipo de exame, a mulher está sujeita a um estresse devido à simbologia que a mama representa para a sensualidade feminina, podendo levá-la a contratura da musculatura por causa da tensão e dificultando o posicionamento, contribuindo para que a compressão seja dolorosa e tornando o exame mais incômodo.

A compressão de forma apropriada das mamas é crucial para que se tenha um exame confiável. A compressão tem por finalidades: a fixação das mamas, a fim de que se tenham imagens nítidas; a redução da espessura, auxiliando o contraste e a nitidez da imagem e a separação das estruturas mamárias, evitando, assim, a formação de falsas imagens.

Quanto melhor a compressão da mama no ato da realização do exame, melhor será sua qualidade, já que desta maneira haverá uniformização da espessura das estruturas. O ideal é que a mama seja comprimida até que o tecido fique uniformemente espalhado (BALDELIN, 2009). A autora menciona que a força máxima de compressão aplicada na mama deverá ser entre 11 a 18kgf, porém ela declara que é apropriado o técnico conversar antes com a paciente

informando-a do possível desconforto do exame, ressaltando da necessidade do mesmo para a precisão do diagnóstico.

De acordo com Aguillar (2009), é preciso que a mama seja apertada por breves segundos, o que pode ocasionar desconforto à mulher, embora não seja algo que traga agravos posteriores. Na fase menstrual, as mamas estão mais túrgidas, e, geralmente, mais sensíveis à dor, dificultando com isso a maior compressão. Por isso, recomenda-se a ela fazer o rastreamento mamográfico após a menstruação (BALDELIN, 2009).

O exame mamográfico de rastreamento consiste na realização das incidências mamográficas de rotina, compostas por quatro imagens, sendo duas incidências mediolaterais e duas craniocaudais, uma de cada mama. Na Figura 8 é possível visualizar os sentidos nos quais serão realizadas as compressões mamárias.

Figura 8- Esquema demonstrando os sentidos das compressões mamárias para realização das incidências craniocaudal e mediolateral, (<http://www.mamainfo.org.br/texto.asp?c=mamografia>)

Na Figura 9, pode-se visualizar a ilustração da realização destas incidências.

Figura 9- Ilustração da realização de incidências mamográficas de rotina - (a) posição craniocaudal; (b) posição mediolateral oblíqua, Kopans (2000).

Através da incidência craniocaudal (Figura 10), tem-se oportunidade da demonstração de toda a mama em uma única imagem, exceto da porção axilar. Conforme afirma Baldelin (2009), esta incidência deve ser realizada de forma que se assegure a análise de algum tecido que tenha sido perdido na incidência mediolateral oblíqua.

Figura 10- Ilustração da aquisição e de incidências craniocaudais, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).

Já na incidência mediolateral oblíqua (Figura 11) há inclusão de parte da musculatura torácica. Esta incidência é considerada a mais importante, haja vista que identifica melhor o tecido junto à parede do tórax e à cauda axilar.

Figura 11- Ilustrações da aquisição e de incidências mediolaterais, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).

Em alguns casos, devido à anatomia do tórax e da geometria da mama, pode haver parte de tecido mamário que não foi projetado nas incidências de

rotina, ou seja, craniocaudais e mediolaterais oblíquas. Podem ocorrer, também, ocasiões em que as mamografias padrões são inconclusivas ou não identificam completamente as lesões. Deste modo, podem ser realizadas liberalmente incidências mamográficas adicionais para complementação do estudo, sendo que algumas delas serão enfocadas neste momento.

A compressão seletiva é uma das incidências adicionais mais utilizadas e objetivas para localizar lesões e comprimi-las. É indicada em estudos das áreas densas (assimétricas), espalhando o parênquima mamário; na superposição de estruturas, ou ainda, para estudo de contorno dos nódulos mamários.

Segundo Lopes *et al.* (2000), a compressão seletiva pode ser usada com e sem ampliação e é feita com um compressor pequeno, que pode ser quadrado ou redondo, com a finalidade de dissociar estruturas que estejam gerando dúvidas, como, por exemplo, assimetrias, cabendo lembrar que pode ser usada em qualquer projeção.

A Figura 12 ilustra a incidência com compressão localizada.

Figura 12- Ilustração esquemática e obtenção de incidência com compressão localizada, Aguillar; Bauab e Maranhão (2009).

A Figura 13 demonstra um caso em que uma assimetria focal demonstrou atenuação após a realização de incidência com compressão seletiva, caracterizando artefato de somação de tecido mamário.

Figura 13- Assimetria focal de parênquima mamário, com atenuação após a realização de incidência com compressão localizada, Louveira, M.H. et al. (2004).

A incidência complementar com magnificação também é muito utilizada e é indicada para visualizar detalhes em áreas suspeitas e também para estudar a morfologia das microcalcificações.

Com o compartimento de compressão, consegue-se obter uma menor espessura da mama e através da magnificação, utilizando-se ponto focal de 0,1 mm e com colimador estreito, pode-se obter ampliação da imagem e realização da análise detalhada da área em estudo. Segundo Maranhão (2009), tem como indicações fornecimento de informações adicionais quando na presença de um nódulo ou de calcificações, melhor caracterização de assimetria focal e de distorção arquitetural e deslocamento de estruturas sobrepostas, diferenciando áreas densas, que representam a soma de tecidos, de achados reais.

O acessório de magnificação faz com que aumente a distância objeto-filme, com o posicionamento da mama a 40 cm do filme, aumentando o fator de ampliação. O campo da imagem é colimado da forma mais estreita possível, como na compressão seletiva. A grade é removida e o ponto focal deve ser bem pequeno, de 0,1 mm. Na Figura 14 pode-se visualizar a realização da incidência com magnificação.

Figura 14- Realização de magnificação, Maranhão (2009).

Já na Figura 15 há exemplo de agrupamento de calcificações suspeitas, bem caracterizadas através da realização de incidência com magnificação.

Figura 15- Calcificações em incidência com magnificação, Kopans (2000).

Outra incidência bastante utilizada como complementação é a incidência mediolateral oblíqua a 90 graus, vista na Figura 16.

Figura 16- Realização de incidência mediolateral oblíqua a 90 graus, Lopes (2009).

Ela pode ser realizada no caso da exclusão de uma lesão na incidência mediolateral oblíqua em exame de rotina, para determinar se ela é real e se afirmativo, qual sua localização. Se na realização da incidência a 90 graus a lesão aparecer mais superiormente à posição inicial, a 45 graus, isto indica que ela

encontra-se na porção medial da mama; analogamente, se aparecer mais inferiormente, está na porção medial da mama e se não houver deslocamento é porque está na região central da mama. Na Figura 17 foram colocados marcadores na mama para que se torne de mais fácil compreensão de como descobrir se uma lesão está no quadrante lateral, medial ou na região central da mama.

Figura 17- Marcadores colocados na pele didaticamente para demonstrar o comportamento de lesões na incidência mediolateral oblíqua e mediolateral a 90 graus, Maranhão et al. (2009).

Esta incidência é utilizada, também, para a análise de calcificações indeterminadas. São realizadas com magnificação e interpretadas em conjunto com a incidência craniocaudal com magnificação, quando nela forem identificadas calcificações puntiformes. Nesta estratégia de estudo, há intenção da caracterização de tais calcificações em imagens em meia lua, chamadas de *tea cup* (xícara de chá ou leite de cálcio), típica da presença de cistos contendo leite de cálcio e dispensando qualquer seguimento em curto prazo ou biópsia.

A Figura 18 demonstra calcificações puntiformes na incidência craniocaudal, reveladas como em “leite de cálcio” na incidência em perfil absoluto.

Figura 18- Calcificações em “leite de cálcio” na incidência em perfil absoluto magnificada, ACR-BIRADS® (2003).

Pode-se lançar mão da realização de incidências oblíquas progressivas para o esclarecimento de dúvidas em relação ao possível efeito de sobreposição das estruturas em lesões identificadas em apenas uma incidência padrão, como assimetrias; na localização de agrupamento de calcificações e pode indicar a localização de mais de uma lesão na mama, especialmente se ambas têm profundidade equivalente. Envolvem imagens adicionais com aumentos sequenciais de 15 graus em obliquidade, iniciando-se na projeção onde se identifica o achado, mantendo-se a papila no mesmo nível. Maranhão (2009) sugere que se coloque lado a lado no negatoscópio as radiografias obtidas em sequência e que se trace uma linha imaginária a partir do achado encontrado em direção às oblíquas progressivas para estimar a localização da lesão. A Figura 19 ilustra um caso de assimetria localizada na porção superior da mama esquerda, com perda progressiva de densidade e espalhamento nas incidências oblíquas anguladas progressivas.

Figura 19- Assimetria localizada com perda progressiva de densidade nas incidências oblíquas anguladas progressivas, Louveira *et al* (2004).

Quando não ocorrer a exposição de todo o parênquima na incidência craniocaudal, deve-se proceder à radiografia craniocaudal exagerada. Realiza-se angulação do tubo de raios-X de cerca de 5 graus, eleva-se o chassis, de modo que a porção lateral da mama fique erguida e o corpo da paciente deve ser girado a fim de que a porção lateral da mama seja radiografada. A Figura 20 ilustra a realização da incidência craniocaudal exagerada.

Figura 20- Ilustração de aquisição e de incidência craniocaudal exagerada, Lopes (2009) e <http://www.micromil.eu/imagens/imag/mgccd.jpg>.

Existe, também, a incidência em “cleavage” ou craniocaudal exagerada medial, que tem por finalidade radiografar a parte medial da mama, não visualizada na incidência craniocaudal convencional. A maneira como se realiza esta incidência e a representação da mesma estão ilustradas na Figura 21.

Figura 21- Aquisição e incidência em “cleavage”, Lopes et al. (2000) Fonte: Peixoto (2007).

De acordo com Lopes (2009), pode-se lançar mão da incidência rolada, cujo objetivo é de desfazer imagens suspeitas que possam ter sido criadas pela somatória de duas ou mais estruturas e assim dissociar imagens. Para realização desta incidência, a mama é posicionada na incidência craniocaudal e rolada para a direita ou para a esquerda e, a seguir, é efetuada a compressão. Desta forma,

as estruturas que se posicionam na porção superior da mama irão projetar-se medialmente no filme e as da porção inferior da mama se projetarão na região lateral do filme. A Figura 22 demonstra a execução dessa manobra.

Figura 22- Aquisição de incidência rolada, Lopes (2009).

Já a Figura 23 ilustra um exemplo de assimetria localizada no quadrante súperolateral direito, identificada na incidência craniocaudal e mediolateral oblíqua, porém não confirmada na incidência rolada, caracterizando sobreposição do parênquima mamário.

Figura 23- Assimetria localizada não confirmada na incidência rolada, Louveira (2004).

A incidência axilar é útil quando há suspeita de nódulo em região axilar e que não pode ser visualizada na incidência mediolateral oblíqua. Neste caso, o tubo de raios-X deve ser angulado em 45 graus e tanto a região da axila quanto a porção superior do braço são colocados sobre o *bucky*, de modo que a parte posterior do braço da paciente fique quase debruçada. Neste caso, o interesse restringe-se a região axilar, como pode ser observado na Figura 24.

Figura 24- Aquisição de incidência axilar, Lopes (2009).

3.2.3 Aspectos Físicos e Estruturais que Interferem na Mamografia

A qualidade das imagens varia muito de acordo com o equipamento usado, o sistema de aquisição, as especificações do filme, se adquiridas no sistema filme-écran, o ponto focal, o posicionamento, dentre outros fatores. Uma baixa qualidade de imagem pode trazer problemas ao paciente. Por isso, é imprescindível que sejam verificados os detalhes e características das mamografias e que sejam estabelecidos procedimentos automatizados para encontrar as estruturas procuradas (ISHIDA, DHAWAN, 1988).

Vários fatores podem influenciar decisivamente na qualidade da imagem gerada e, por conseguinte, no resultado da interpretação. Alguns deles são considerados a seguir:

3.2.3.1 Densidade Mamária

A densidade da mama é um fator decisivo na qualidade da imagem radiológica e na exatidão do diagnóstico. Conforme elucida Santos (2010), a mama densa atenua os raios X podendo ocultar lesões.

As estatísticas apontam que 25% das mulheres apresentam mamas densas, o que dificulta na execução de mamogramas. A mama mais densa ocasiona mais radiações espalhadas, resultando em menor contraste na imagem. Adicionado a isso, ela apresenta mais tecido não homogêneo, com um grande intervalo de alterações, dificultando a análise destas áreas, requerendo exposições mais altas

para encontrar densidades ópticas adequadas do filme (STEMBERG, 2010; SANTOS, 2010).

3.2.3.2 O efeito Heel

De acordo com Curry III *et al.* (1990, citado por GÓIS, 2006) e Wilks (1987) a radiação X do tubo depende do ângulo em que os fótons são emitidos do ponto focal. Assim, a intensidade na imagem poderá sofrer variações em estruturas com o mesmo nível de absorção.

3.2.3.3 Dose Absorvida

É muito importante que haja controle quanto à radiação que será absorvida pela paciente, que não deverá representar maior risco que benefício que o exame poderá trazer a ela. O aumento da tensão, da corrente e o tempo de exposição fazem com que a absorção da radiação seja maior.

Para que a incidência seja menor, utilizam-se filtros dotados de placas de metais que ficam entre a fonte de raios X e o objeto. Desta maneira ocorre maior absorção de fótons de baixa energia e os de alta energia não são transmitidos, sendo estes os responsáveis pela formação da imagem efetiva (SCAFF, 1979).

A espessura e os metais que constituem as placas variam conforme a quantidade de energia que se deseja absorver. Esta absorção não prejudica a qualidade da imagem, pois os fótons de baixa energia são absorvidos pelo organismo e não apresentam risco à saúde. Devido a isto, as técnicas de processamento de imagens podem realçar as imagens de acordo com as necessidades dos profissionais, o que elimina maiores exposições (ISHIDA *et al.*, 1993).

3.2.3.4 Radiação Secundária

Ocorre quando os fótons são desviados de suas trajetórias desejadas. Pode causar reduções no contraste da imagem, de acordo com Wilks (1987). O mais conhecido é o efeito Compton, onde parte da energia do fóton é absorvida pela matéria e o restante fica no próprio fóton. Três fatores definem a quantidade da radiação: o tamanho do corpo, a tensão e a espessura do objeto (ISHIDA *et al.*, 1993). Para que a radiação seja espalhada, deve ser verificado o tipo do objeto, a tensão, a espessura, e o tamanho do corpo – sendo este o de maior importância.

Grades compostas por séries de lâminas de chumbo diminuem a radiação espalhada (SCAFF, 1979). O objetivo é de absorver a radiação espalhada sem interferir na primária, aumentar o contraste no filme sem que aumente a exposição do paciente à radiação.

Desse modo, deve-se adotar a combinação de técnicas que reduzam as exposições desnecessárias e prejudiciais (SANTOS, 2010).

3.2.3.5 Ponto Focal

Com alta resolução, a mamografia de raios X consegue representar bem as estruturas lineares das massas e pequenas calcificações, que podem estar associadas à neoplasia maligna da mama. Partículas de apenas 150 μm podem ser reproduzidas, e cada vez mais, com o avanço tecnológico, mamografias com melhores resoluções surgirão. Quanto maior o contraste entre as lesões e os tecidos vizinhos, maior a visibilidade das anormalidades (KOPANS, 2000). Para que seja determinada a resolução, tem-se que determinar o tamanho do ponto focal através da distância da estrutura até o detector e da capacidade deste em produzir as imagens.

A configuração do ponto focal, considerada uma componente chave do sistema mamográfico, varia com o tubo de raios X. A imagem terá maior resolução quanto menor for o tamanho do ponto focal. Apesar disso, quanto

menor o ponto focal, menor será a área sujeita à ação do feixe eletrônico, o que fará com que haja menor dissipação de calor. Por este motivo, os aparelhos utilizados para radiodiagnóstico têm o plano do alvo no anodo inclinado em relação ao eixo de incidência do feixe eletrônico e utilizam anodo rotativo, para que seja minimizado o efeito do calor gerado no choque dos elétrons com o alvo.

O ponto focal deve ser uma fonte de radiação idealmente puntiforme, para que a imagem gerada reproduza perfeitamente a mama. Muitas imagens têm um borramento nas bordas, devido ao fato de que os pontos focais encontrados em equipamentos radiográficos comerciais não são puntiformes. É possível evitar o borramento se o ponto focal for o menor possível, se a distância objeto-receptor de imagem for a menor possível, e se a distância objeto-ponto focal, por sua vez, for a maior possível. O tamanho da penumbra depende do tamanho do ponto focal como mostra a Figura 25.

Figura 25- Esquema unidimensional para o ponto focal de um tubo de raios X, Vieira, 2005.

No caso em que o ponto focal é puntiforme, a imagem formada *I*₁ reproduz com fidelidade a projeção do objeto *O* no plano-imagem. Já para o ponto focal não puntiforme (que é a condição prática), a imagem formada *I*₂ apresenta um borramento *p* nas bordas, chamada de região de penumbra, o que diminui sua nitidez (VIEIRA, 2005). Por isso, para que a distorção seja reduzida, é necessário que o tamanho do objeto seja bem maior que o ponto focal em no mínimo mais de dez vezes. Se o tamanho do ponto focal for maior que o do objeto, haverá perda total da nitidez (GÓIS, 2006; SANTOS, 2010).

Em geral, os equipamentos convencionais têm ponto focal de 1 mm de diâmetro ou maior, enquanto os mamógrafos têm 0,3 mm. Isso garante que as imagens tenham alta resolução espacial. A distância entre o objeto e o cassete

mamográfico é pequena, o que proporciona aumento na resolução da imagem. A distância entre o ponto focal e o plano-imagem é em torno de 65 cm, enquanto a da mama em relação ao chassi chega ao máximo a 2,0 cm.

3.3 Achados Radiológicos

Para que se faça um bom diagnóstico, é necessário que se atente para todas as estruturas com desvios de normalidade, por menores que sejam.

É interessante que os achados radiológicos sejam minuciosamente descritos e bem localizados.

Conforme está descrito no BI-RADS®, preferencialmente, as lesões mamárias com significado radiológico devem ser localizadas em três dimensões, de forma que sua localização espacial dentro da mama seja conhecida”.

É ideal que a lesão seja identificada em duas incidências mamográficas, ficando mais precisa sua localização se visível em incidências ortogonais.

As mamas podem ser sistematicamente divididas em quadrantes, conforme ilustrado na Figura 26.

Figura 26- Divisão esquemática das mamas em quadrantes, ACR-BIRADS® (2003).

Pode-se, ainda, usar associadamente a sistematização de localização descrita como “face do relógio”, incentivada pelo fato dos médicos clínicos a usarem aleatoriamente. A Figura 27 ilustra este esquema.

Figura 27- Diagrama esquemático do método da face do relógio para definir a localização de lesões dentro da mama, Kopans (2000).

Ainda, há possibilidade da localização da lesão mamária em relação a sua profundidade, sendo a mama dividida, arbitrariamente, em: terços anterior, médio e posterior, como mostra a Figura 28.

Figura 28- Localização mamária baseada na profundidade, ACR-BIRADS® (2003).

O carcinoma varia muito em sua forma de apresentação. Aguillar, Bauab e Maranhão (2009), descreveram e definiram os principais aspectos radiológicos primários relacionados a ele:

- Calcificações: identificadas seguramente apenas pela mamografia. Representam mais de 25% das lesões malignas. Na maioria das vezes, são realizadas incidências mamográficas ortogonais para melhor avaliação das mesmas;

- Nódulos: estruturas tridimensionais, com margens convexas, vistas na mamografia em duas incidências diferentes. Devem ser analisados levando-se em conta o contorno, o tamanho e a densidade;
- Assimetrias: áreas densas com contornos côncavos e tecido adiposo de permeio. Podem ser globais, focais, localizadas ou em desenvolvimento. Apresentam baixa probabilidade de malignidade e devem ser diferenciadas dos nódulos e
- Distorção arquitetural: desorganização das estruturas que compõem a mama normal, sem a presença de um nódulo definido. É reconhecida como importante sinal de malignidade, devendo ser considerada suspeita e submetida à investigação por estudo histopatológico, salvo se história de cirurgias prévias, traumas ou processos inflamatórios comprovadamente relacionados ao achado mamográfico. Se associada a nódulos, assimetrias ou calcificações é descrita como achado mamográfico secundário.

Os achados radiológicos devem ser descritos de maneira detalhada, de modo a fornecer o maior número de informações possíveis, como tipo de achado, forma, contorno, tamanho, limites, densidade e posição.

A seguir, serão abordadas as principais características referentes a cada um desses achados radiológicos.

Calcificações são achados radiológicos relativamente comuns na mamografia (Figura 29). São importantes, pois podem constituir a única alteração radiológica visível no exame, podendo ser sinal precoce de malignidade. É estimado que de 20% a 30% dos casos em que se detectam microcalcificações são tidos como malignos. Essas estruturas revelam-se cada vez mais como fatores determinantes no diagnóstico, pois estão relacionadas com a malignidade dos tumores de mama (MELOL; BAUAB, 1995, citado por GÓIS, 2006).

Segundo Bland (1994), os estudos científicos apontam que, em 50% dos casos de presença de microcalcificações, pode ser encontrado um carcinoma, e que, entre 30 a 40% dos cânceres iniciais se manifestam única e exclusivamente pela presença de algumas microcalcificações.

Aguillar, Bauab e Mello (2009) declaram que em todos os casos de microcalcificações é imprescindível a reavaliação de incidências ampliadas em duas projeções ortogonais: craniocaudal e em perfil absoluto. A qualidade da imagem é um fator crítico importantíssimo nos diagnósticos de diferenciações de microcalcificações mamárias. O diagnóstico adequado depende da percepção destas pequenas partículas de cálcio, e também de interpretações.

Segundo Santos (2010), as calcificações em sua maioria são benignas e geralmente ocorrem por um fenômeno metabólico em que há deposição de sais de cálcio nas células glandulares da mama. As calcificações são as menores estruturas vistas na mamografia, necessitando de mamografia de alta resolução e magnificação das mamas para adequada identificação. Ele apontou que as calcificações benignas são os achados mais frequentes, variando entre 8% em pacientes jovens a 90% em pacientes idosas.

As microcalcificações são partículas opacas, menores de 0,5mm. Sua composição ainda é incerta, mas parece estar associada a outros metais, como ferro e chumbo, especialmente nas calcificações patológicas (SANTOS, 2010). Em sua análise, deve-se levar em conta o tamanho, número, forma (lineares, curvilíneas ou ramificadas), variação de densidade e o padrão de distribuição.

A Figura 29 ilustra exemplos de calcificações visualizadas em magnificações.

(a)

(b)

Figura 29- Mamografias magnificadas com microcalcificações, (a) microcalcificações pleomórficas - tamanho e forma variados; (b) agrupamento de microcalcificações de potencial indeterminado
(<http://www.hps.com.br/medicinanuclear/mamoalta.htm>.)

Segundo Porto (2010) as microcalcificações pleomórficas são um dos mais importantes sinais mamográficos de câncer mamário inicial e podem ocorrer como único achado em 30 a 47% desses cânceres. Estas microcalcificações podem ser ramificadas, angulosas, irregulares, pequenas e bizarras. O mencionado autor alude que o número de calcificações não indica se o processo é benigno ou maligno, porém se ocorrerem em número superior a cinco por centímetro quadrado do tecido mamário, adicionado às características descritas anteriormente, a chance de estarem relacionadas a alterações malignas aumentam significativamente.

Cabe esclarecer que as microcalcificações podem ser monomórficas, quando apresentam o mesmo formato e pleomórficas quando apresentam formatos diferentes.

Os tipos de calcificações existentes em relação ao formato são:

- **Tipo 1** - anulares, discoides, com centro radioluciente => 100% benignas;
- **Tipo 2** - redondas, isodensas, uniformes => 22% malignas;
- **Tipo 3**- puntiformes, do tipo “poeira”, de difícil identificação => 40% malignas;
- **Tipo 4**- irregulares, poliédricas, tipo grão de sal => 66% malignas;
- **Tipo 5**- vermiculares, ramificadas, em forma de letras => 100% malignas.

A Figura 30 apresenta estes tipos morfológicos de calcificações.

Figura 30- Tipos Morfológicos de Calcificações, Le Gal (1984, citado por GOIS, 2006).

Já quanto à distribuição das calcificações, elas podem ser: aglomeradas, segmentares, regionais e difusamente dispersas. A Figura 31 ilustra melhor isso.

Figura 31- Distribuição das calcificações, Santos (2010).

Quando suspeitas de malignidade apresentam-se em grande número cerca de 5 ou mais por centímetro cúbico, além de apresentar variedade de formas (pontos, linhas ou ainda ramificações), e de densidade no interior da partícula ou entre elas. Geralmente quando há mais 10, a probabilidade de se tratar de um carcinoma é muito alta, superior a 60%.

Em linhas gerais, na análise das calcificações, é preciso ser metuculoso, devendo-se considerar o número, a forma, a densidade, a distribuição e o tamanho para se determinar se é de fato maligna, se é benigna ou lesão indeterminada.

Outro achado radiológico que merece destaque é a presença de assimetrias, que podem ser globais, focais, localizadas e em desenvolvimento. A assimetria representa malignidade em 3% das lesões não palpáveis.

As assimetrias globais apresentam tecido fibroglandular em maior quantidade em um quadrante mamário em relação à mama contralateral, sem associação com massa, calcificações ou distorção arquitetural. Elas ocorrem em 3% dos exames.

Santos (2010), discorre que as assimetrias globais envolvem desde uma área maior que 5 cm até mesmo podendo ocupar todo um quadrante, e normalmente correspondem a tecido fibroglandular sob influência hormonal,

porém não se descarta a possibilidade de se tratar de um carcinoma extenso. A Figura 32 mostra um exemplo de assimetria global não associada a massas, calcificações suspeitas ou alterações arquiteturais.

Figura 32- Assimetria global, Youk et al. (2009).

A assimetria focal representa uma assimetria limitada, sendo uma estrutura tridimensional, com margens definidas, sem contornos convexos ou características de massa. Ela se difere da assimetria global somente no tamanho da área da massa envolvida (SANTOS, 2010), geralmente ocupando uma área menor, isto é, menos de um quadrante, sendo inclusive considerada mais preocupante. A assimetria focal pode ser devido à imagem de composição ou a uma involução assimétrica de um lóbulo mamário. Este tipo de assimetria ocorre em menos de 1% da mamografia de rastreamento, porém deve-se ressaltar sua devida importância devido à possibilidade de tratar-se de um sinal de malignidade.

Na Figura 33 pode-se observar uma assimetria focal, visualizada nas duas incidências mamográficas e identificadas, a seguir, por ultrassonografia complementar, na qual foi evidenciada uma lesão com características ultrassonográficas suspeitas.

Figura 33- Assimetria focal, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

Já assimetria localizada é visível em apenas uma das duas incidências mamográficas do exame padrão. Em 80% dos casos ocorre por superposição.

Santos (2010) esclarece que assimetria localizada é uma pequena área de densidade unilateral de tecido fibroglandular sem correspondência na mama oposta, sendo visível somente na incidência mamográfica. O conceito atual de assimetria localizada corresponde à presença de densidade isolada, unilateral, mostrada somente em uma incidência, sem distorção de parênquima e sem forma definida (AGUILLAR, 2009). Pode-se visualizar um exemplo deste tipo de assimetria na Figura 34.

Figura 34- Assimetria localizada, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

A assimetria em desenvolvimento, também chamada de neodensidade, é uma assimetria focal que apresentou mudança intervalar em relação ao exame prévio, apresentando maior tamanho ou densidade no exame atual. É identificada através do estudo comparativo. Pode-se visualizar esta assimetria na Figura 35.

Figura 35- Assimetria em desenvolvimento, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

A Figura 36 está ilustrando outro exemplo de assimetria em desenvolvimento. É possível observar duas imagens mamográficas, a primeira prévia ao surgimento da lesão e a outra, um ano depois, com neodensidade representando uma maligna.

Figura 36- Neodensidade, Peixoto e cols. (2007).

A seguir, serão descritas as principais características referentes aos nódulos mamários.

Aguillar, Bauab e Mello (2009), ao fazer menção à definição radiológica do nódulo, referem que se trata de uma estrutura tridimensional, com densidade de partes moles. Santos (2010) complementa dizendo que o nódulo ocupa espaço, apresenta bordas convexas, devendo ser identificado nas duas projeções ortogonais.

Os nódulos são classificados segundo sua morfologia (redonda, ovoide, lobulada e irregular), contornos (circunscritos, microlobulados, indistintos e espiculados) e densidades (hipo, iso ou hiperdenso (AGUILLAR; BAUAB, MELLO, 2009)). As autoras explicam que o contorno, ou margem, modificam a forma do nódulo, e é a característica mais importante na determinação do diagnóstico diferencial e conduta com relação ao nódulo.

Na Figura 37 é possível visualizar a morfologia das massas.

Figura 37- Morfologia de massas de acordo com o grau de suspeitabilidade, Kopans (2000); Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

Na Figura 38 pode-se ter uma visão dos diferentes contornos do nódulo.

Figura 38- Contornos dos nódulos, Kopans (2000).

É importante a observação dos contornos do nódulo, bem como se há invasão de tecidos circunvizinhos. Em geral, na escala morfológica dos nódulos, quanto mais “arredondado” e bem definido o nódulo, maior a possibilidade de se tratar de uma estrutura benigna. Segundo dados apontados por Aguillar, Bauab e Mello (2009), nódulos com forma arredonda e margens circunscritas têm 98% de chance de benignidade.

Segundo o BI-RADS®, o critério de classificação de densidade dos nódulos é usado para definir a atenuação dos raios-X pela lesão em relação a igual volume de tecido mamário fibroglandular.

Em relação à densidade, os nódulos comportam-se como hiperdensos (alta densidade), isodensos (densidade igual) e hipodensos (baixa densidade) em relação ao parênquima mamário adjacente.

Ainda, de acordo com o BIRADS®, é importante saber que a maioria dos cânceres de mama que formam um nódulo visível é de densidade igual ou superior ao igual volume de tecido fibroglandular. É raro, embora não seja impossível, que o câncer de mama tenha baixa densidade. Os cânceres de mama nunca contém gordura (nunca são radiotransparentes), embora possam aprisionar tecido adiposo.

A Figura 39 ilustra exemplos de diferentes comportamentos de nódulos em relação à densidade.

Figura 39- Densidade dos nódulos: (A) alta densidade-hiperdenso; (B) densidade igual-isodenso; (C) baixa densidade-hipodenso, sem conteúdo gorduroso e (D) radiotransparente, contendo gordura, Aguillar, Bauab e Maranhão (2009).

Outro aspecto importante de se considerar é relacionado ao tamanho do nódulo, visto que ajuda no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas, além de relacionar-se ao prognóstico. Santos (2010) afirma que o nódulo deve ser quantificado em centímetros, medido em seu maior diâmetro, devendo ser medido em dois eixos, sendo que as imagens com grande diferença de tamanho entre os eixos são indicativas de benignidade.

Em linhas gerais, o nódulo deve ser descrito de forma padronizada e completa, fazendo menção a sua forma, tamanho, contorno, densidade, localização e posição na mama onde se assesta.

Finalmente, será explanado o conceito de distorção arquitetural como importante achado radiológico a ser considerado na análise mamográfica.

Distorção arquitetural é definida por Aguillar, Bauab e Maranhão (2009) como uma desorganização das estruturas que compõem o parênquima mamário, sem a presença de um nódulo definido. Pode se manifestar na forma de espículas irradiando-se em direção a um ponto excêntrico à papila, quando um tumor se encontra no meio do parênquima ou como uma retração focal ao longo do limite do tecido fibroglandular com a gordura subcutânea ou com o espaço retromamário adjacente, quando a lesão está próxima a esta interface.

A Figura 40 demonstra representações esquemáticas de distorção arquitetural, à direita com espículas irradiando-se para um ponto excêntrico à papila e à esquerda, contendo área de distorção arquitetural, na qual as espículas se irradiam para um ponto comum da mama.

Figura 40- Esquemas de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).

Na sequência, podem ser observados exemplos de incidências mamográficas que apresentam áreas de distorção arquitetural.

Na Figura 41, nota-se distorção arquitetural com espículas irradiando-se para um ponto comum da mama.

Figura 41- Exemplo de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).

Já a Figura 42 ilustra um exemplo de distorção arquitetural no qual há interface do parênquima fibroglandular com o tecido adiposo retromamário adjacente.

Figura 42- Exemplo de distorção arquitetural, ACR BIRADS® (2003).

Vale lembrar, ainda, que a distorção arquitetural também pode ser descrita como um achado mamográfico secundário, quando associada a nódulos, assimetrias ou calcificações.

Como afirmado no BI-RADS®, na ausência de história de trauma ou cirurgia, a distorção arquitetural é suspeita de malignidade ou cicatriz radial, sendo apropriada a realização de biópsia para elucidação diagnóstica.

3.3.1 O BI-RADS®

O BI-RADS® é um conjunto de normas de padronização desenvolvido pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) em 1992 com o intuito de padronizar os relatórios mamográficos, de maneira a reduzir as discrepâncias de interpretação. Na realidade, o BI-RADS® é fruto do trabalho de várias comissões de expressivos radiologistas do ACR.

Antes disso, não havia uniformidade na descrição dos achados e por vezes os laudos eram descritos de forma ambígua, o que dificultava a conduta do mastologista (SANTOS, 2010).

O objetivo principal do BI-RADS® é padronizar, isto é, sistematizar os termos que descrevem os achados mamográficos, tornando-os claros, concisos e compreensíveis entre os médicos responsáveis pelo cuidado dos pacientes (AGUILLAR; BAUAB; MELO, 2009; SANTOS, 2010). Sendo assim, todos os médicos radiologistas podem atribuir o mesmo nome para os mesmos achados.

Santos (2010) afirma que o BI-RADS® é um novo estilo de avaliação, que cria um vocabulário padronizado pela descrição das imagens mamográficas e de monitoração dos resultados. Por ser patenteado, não pode ser modificado em seu conteúdo, nem utilizado sem o consentimento expresso do ACR.

Este sistema foi adotado no Brasil em 1998, resultado de consenso multidisciplinar promovido pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR). Em 2004 a comissão de mamografia do CBR recomendou a utilização do BI-RADS® quarta edição. Nos últimos 15 anos foram publicadas quatro edições do BI-RADS®, e em cada uma delas pode-se notar o aprimoramento na descrição e uso das categorias (AGUILLAR *et al.*, 2009).

Ele é um documento dinâmico, adaptável a novos conhecimentos científicos e necessidades clínicas. Oferece uma classificação utilizando aspectos morfológicos, com condutas adequadas para cada categoria, que é, por sua vez, um preditor de malignidade da lesão (SANTOS, 2010; AGUILLAR *et al.*, 2009).

Em linhas gerais, o sistema é composto por sete categorias e cada uma delas reúne um grupo de achados diferentes que têm riscos semelhantes para carcinoma e necessitam de condutas análogas.

Santos (2010) esclarece que as categorias 1, 2 e 3 são consideradas mamografias negativas, as 4, 5 e 6 positivas e a 0 refere-se a um exame incompleto, pois não é possível afirmar sobre uma impressão diagnóstica. Quanto às condutas, nos achados inconclusivos (0) solicita-se complementação com outros métodos diagnósticos, como ultrassonografia; nos achados negativos (1) e benignos (2), acompanhamento por exames de rotina; nos achados provavelmente benignos (3) é solicitado seguimento em curto prazo; já, nos achados mamográficos das categorias 4 e 5, é indicada intervenção por biópsia. A categoria 6 serve para referir-se a um achado cujo diagnóstico já está comprovado histologicamente como maligno. Estas sete categorias estão ilustradas na Figura 43.

Sistema BI-RADS	Alteração radiológica	Recomendação de conduta
0	Existe uma alteração radiológica que necessita de outro método de imagem complementar para concluir o estudo	Necessária a realização de outro método de imagem para concluir o estudo
1	Não há alterações radiológicas. O exame é normal	Reavaliação radiológica em um ano
2	Alterações radiológicas benignas	Reavaliação radiológica em um ano
3	Alterações radiológicas provavelmente benignas (têm menos que 2% de chance de serem malignas). Neste caso específico se enquadram as microcalcificações puntiformes, isodensas, agrupadas; o nódulo de contorno regular e limites definidos; e a assimetria focal não palpável e que sugere confluência de tecido fibroglandular	Reavaliação radiológica em seis meses
4	Alterações radiológicas suspeitas para malignidade e que apresentam risco de 2% a 95% de serem lesões malignas	Necessário o prosseguimento da investigação diagnóstica
5	Alterações radiológicas altamente suspeitas, com risco maior que 95% de serem malignas	Necessário o prosseguimento da investigação diagnóstica
6	Lesão comprovadamente maligna	—

Figura 43- Categorias do BI-RADS[®],
http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=946.

Conforme frisa Santos (2010), o sistema BI-RADS[®] tem sido útil no aprimoramento do diagnóstico das patologias mamárias.

O próximo capítulo enfocará os sistemas CAD e as tecnologias recentes e em constante evolução empregadas no desenvolvimento e atuação dos mesmos.

4 OS ESQUEMAS CAD

O desenvolvimento de esquemas CAD com atuação na área médica tem por objetivo apoiar radiologistas na detecção estruturas de interesse clínico. Os sistemas CAD podem ser empregados para avaliação de diversas partes do corpo humano, como estruturas ósseas e pulmonares, porém aqui será destacada a abordagem dos mesmos como auxiliares no diagnóstico de lesões mamárias, particularmente por meio da mamografia. Os esquemas CAD extraem informações das imagens médicas digitais através de técnicas de processamento de imagens, utilizando recursos de visão computacional, de inteligência artificial, bem como de reconhecimento de padrões, dentre outros, visando fornecer aos médicos radiologistas uma segunda opinião, objetivando melhorar o desempenho e a detecção no rastreamento mamográfico.

4.1 Conceitos Básicos dos Esquemas CAD

A sigla CAD provém originalmente do inglês *Computer-Aided Detection and Diagnosis*, e refere-se a uma ferramenta computacional para uso complementar no diagnóstico radiológico.

A ideia da criação do CAD aplicado à mamografia data de 1967, em que computadores indicariam regiões mamárias com anormalidades. De fato, até a década de 80 os esquemas de processamento tinham baixa acurácia se comparados à interpretação realizada por médicos radiologistas. A partir da década de 90 do século XX é que se estabeleceram técnicas mais avançadas de processamento de imagens nessa área. Nas últimas décadas, como aludem Malich, Fischer e Böttcher (2006) houve um aprimoramento considerável desta ferramenta, e estes sistemas passaram a ser usados em outras áreas radiológicas, tais como: tomografia computadorizada do pulmão e de estruturas ósseas e também na ultrassonografia.

A mesma tecnologia usada para detectar anormalidades da mama foi adaptada para detectar anormalidades em outras partes do corpo, como na detecção de câncer pulmonar através da tomografia computadorizada, como na detecção de neoplasias através da colonoscopia virtual, bem como no cálculo da idade óssea, no cálculo da densidade mineral óssea dentre outras aplicações em diversas áreas.

MARQUES (2011) corrobora afirmando que, por ser constituído de processos genéricos e amplos, o CAD pode ser aplicado a todas as formas de diagnóstico por imagem, como por exemplo, a radiografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética. Além disso, podem-se elaborar sistemas CAD para todas as partes do corpo, sendo as mais utilizadas na área de diagnóstico precoce de câncer de mama, detecção de nódulos pulmonares e análise quantitativa de fluxo sanguíneo.

Na Figura 44 e na Figura 45 é possível visualizar dois sistemas CAD comerciais e o esquema de processamento das imagens, respectivamente.

Figura 44- Exemplo de um sistema CAD,
http://www.babradiology.com/index.cfm/fuseaction/Patients.Digital_Mammography/Patients-Digital_Mammography.htm

Figura 45- Exemplo de sistema CAD e resultado após imagens processadas <http://www.imaginis.com/mammography/new-technologies-to-help-improve-mammography-2>

Há dois tipos de aplicações destes esquemas CAD, pois: o CAdE, relacionado à detecção, que é na realidade um auxílio exclusivamente à detecção de lesões, tendo a função de localizar padrões anormais através da varredura da imagem pelo computador; e o CADx, que é um auxílio à interpretação e ao diagnóstico por meio da quantificação de particularidades da imagem levando a sua classificação, enquadrando-as em padrões normais ou anormais (NISHIKAWA, 2010).

O fluxograma descrito na Figura 46 ilustra como funcionam os esquemas CAdE e CADX.

Figura 46- Fluxograma genérico de sistemas CADe e CADx (NISHIKAWA,2010).

De acordo com MASALA (2006), em geral, um sistema CADx para mamografia pode ser organizado nas seguintes etapas: aquisição da imagem, pré-processamento, segmentação, detecção, extração de atributos e classificação. A Figura 47 demonstra esquematicamente estas etapas.

Figura 47- Esquema geral das etapas do CADx, Barbosa Filho, 2012.

Segundo Barbosa Filho (2012), a etapa de pré-processamento tem como objetivo principal a redução do ruído da imagem e o melhoramento de seu contraste. Na etapa de detecção, serão apontadas as regiões contendo imagens suspeitas, como nódulos e calcificações. Já a separação entre fundo e objeto da imagem ocorre na etapa de segmentação. Nas etapas seguintes é feita a extração de atributos desses achados e, por fim, faz-se a classificação e o diagnóstico dessas regiões.

No mês de junho de 1998, o *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso do CAD comercial denominado como *ImageChecker* (hoje *ImageCheker M1000, Hologic, 2012*) e, desde então, houve ascensão crescente da aplicação no meio médico.

4.2 Tecnologias Empregadas

Schiabel, Vieira e Ventura (2009) afirmam que, desde que o esquema CAD foi aceito pelo FDA, em 1998, cerca de 1.500 sistemas de CAD foram utilizados como auxiliares na detecção do câncer de mama, servindo como uma segunda opinião do médico radiologista.

Nishikawa (2010) aponta que há cerca de cinco empresas comerciais desenvolvendo sistemas CAD para uso na mamografia. O pesquisador acrescentando que aproximadamente 50% de todas as mamografias realizadas nos Estados Unidos são submetidas ao auxílio do CADe.

Os principais esquemas CAD comerciais atualmente são: R2 (Image Checker®), CADVision®, VuComp®, iCAD®, Imagediagnostic®, M-Vision®, além de alguns desenvolvedores japoneses.

Além do uso para a mamografia, estudos mostram que tecnologias usadas no CAD são usadas para outros fins, como o digitalizador, o leitor de código de barras, em computadores e em impressoras (GÓIS, 2006; STEMBERG, 2010; SANTOS, 2010).

No início, sistemas CAD comerciais completos eram dotados de um *scanner* apropriado que digitalizava as mamografias registradas em película e, atualmente, os CAD interagem diretamente com a imagem digital resultante dos processos de aquisição em equipamentos radiológicos mais modernos dotados com a tecnologia digital (como os do tipo CR ou DR comentados nos capítulos anteriores).

O cerne do sistema é, na realidade, um software que faz uma varredura da imagem digitalizada, destacando qualquer anormalidade que fuja do padrão como assimetrias, microcalcificações e/ou massas suspeitas. Todos os sistemas utilizam algoritmos para identificar e marcar as características que estão associadas às possíveis lesões.

Num primeiro passo, todas as regiões diferentes de uma estrutura normal são demarcadas. A seguir, muitas dessas regiões perdem suas demarcações porque a maioria dos sistemas tem limite de número máximo permitido e possível por imagem. Por fim, os sinais demarcados são mostrados num monitor e/ou impressos num filme por impressora laser.

Todos os CADs disponíveis no mercado conseguem diferenciar microcalcificações e massas densas de tecidos, destacando os achados separadamente. O CADx e o iCAD possibilitam não apenas o destaque, mas também a demarcação do tamanho da área suspeita através de quadrados e elipses com tamanhos variáveis (MALICH; FISCHER; BÖTTCHER, 2006).

Os detalhes matemáticos dos diferentes tipos de algoritmos existentes nos vários sistemas são sempre extremamente confidenciais, não sendo possível ao usuário alterá-los. Conforme frisam Malich, Fischer e Böttcher (2006), o único sistema que possui um pequeno guia mostrando os algoritmos usados é o *ImageCheker*, fornecendo ao usuário, sem detalhamento, uma ideia de como o sistema funciona.

Os mesmos autores ainda explanam que o *ImageCheker* apenas acusará sinais se pelo menos 3 calcificações forem encontradas numa distância de menos de 2,5 mm entre elas. Já as massas são destacadas com anéis de 2 círculos, um de 32 mm e outro de 6 mm. Outros CAD têm diferentes algoritmos, os quais

podem ser usados, por exemplo, para um teste de confirmação, em que se procuram três ou mais microcalcificações, as quais estejam próximas em até 4,1 mm.

No entanto, problemas devem ser superados no desenvolvimento do CAD, como a variação no contraste das imagens e o pequeno tamanho de algumas estruturas, como diminutas calcificações, difíceis de diferenciar em relação aos ruídos do sistema.

Com um crescente aumento do número de mamografias, a maior parte das companhias tem focado no desenvolvimento de sistemas cada vez mais complexos. Algumas destas implementações têm sido feitas para uso do CAD em consultório, como nos casos dos modelos *ImageCheker* e *iCAD* (SANTOS, 2010).

Segundo Barbosa Filho (2012), diversos algoritmos para processamento de imagens digitais requerem o uso de parâmetros para o seu correto funcionamento. Muitas vezes, o ajuste manual desses parâmetros, mesmo quando feito por profissionais da área tecnológica, pode se tornar uma tarefa demorada e cansativa. Esse ajuste torna-se impraticável se realizado por profissionais da saúde que geralmente não dispõem da técnica ou do tempo necessário para tal atividade.

Porém, para o desenvolvimento do esquema para execução do CAD, é preciso que o desenvolvedor tenha conhecimento das áreas que serão analisadas, o que pode representar um obstáculo, uma vez que este profissional não é da área médica e tem acesso muito restrito a laudos de exames atuais ou de exames anteriormente demarcados, o que pode levar a falsos positivos.

Porquanto, o profissional da área da saúde não está capacitado a desenvolver o CAD, mas por outro lado, o desenvolvedor pode encontrar dificuldades na demarcação de áreas em exames mamográficos, sendo ideal que ele se apoie no auxílio do médico radiologista para apontamento de regiões de interesse.

No próximo tópico, o presente estudo abarácerá acerca da utilização do CAD como ferramenta complementar no diagnóstico do médico radiologista, lembrando que, como menciona Sonhs (2010), a relação custo-benefício do

emprego do CAD é um assunto em voga, que requer de fato uma análise mais apurada.

4.3 O CAD Como Ferramenta de Auxílio Diagnóstico e sua Influência na Atuação do Médico Radiologista

A atuação de físicos e engenheiros nas áreas de imagens médicas tem-se tornado cada vez mais expressiva ao longo dos anos. Este fato se deve ao aperfeiçoamento no desenvolvimento de métodos de análise de imagem para auxiliar na detecção e diagnóstico, originando os chamados esquemas CAD. Eles são, na realidade, sistemas computacionais, ferramentas complementares e auxiliares na análise de imagens mamográficas. Neste tópico, o presente estudo passará a explicar acerca dos mesmos, analisando seu papel, impacto, contribuições ao exame clínico do médico radiologista.

4.3.1 O CAD Como Segunda Opinião

Apesar de muitos estudos demonstrarem que a mamografia é considerada eficiente e é bem aceita no rastreamento do câncer de mama (Berry, 2005), ainda assim, é considerável a porcentagem desse tipo de câncer que passa despercebida no ato do rastreamento mamográfico.

Nishikawa (2012) demonstrou que aproximadamente 50% dos casos de câncer de mama em estágios iniciais não são detectados pelos radiologistas nas imagens mamográficas de triagem digital de rastreamento, no estudo chamado *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) (PISANO *et al.*, 2005).

Cabe mencionar que mais de 800 000 mulheres são radiografadas por ano na Austrália e que cerca de 30% dos casos de câncer de mama visíveis ao estudo mamográfico não são detectados pela mamografia naquele país, de acordo com Brennan (2013).

A avaliação da imagem por um radiologista é pessoal e, portanto, subjetiva, sujeita a variações de interpretação em relação a outro especialista e susceptível a interferências decorrentes de distração e de fadiga do examinador.

Nishimura (2013) ressalta que, no rastreamento mamográfico, há um grande volume de exames a ser analisado em um determinado tempo limitado, o que pode dificultar a leitura correta, com perda de detecção de anormalidades.

Muitos serviços de diagnóstico por imagem, buscando minimizar possíveis erros, utilizam-se da prática da “dupla leitura”, que consiste na reanálise de cada um dos exames por um segundo médico radiologista.

Thurfjell (1994) demonstrou que, se a leitura for realizada por dois especialistas, há considerável aumento na sensibilidade do diagnóstico, com detecção de 15% a mais de casos em relação à leitura solitária, com valor preditivo positivo de 0,6.

De acordo com Onega (2010), a dupla leitura é aceita como uma prática para melhorar a detecção de câncer na mamografia, realizada principalmente na Europa e incluída nas "Orientações Europeias para a Garantia de Qualidade no Rastreio e Diagnóstico de Câncer de Mama" (EUREF, 2006), porém nem sempre é praticada nos Estados Unidos da América, possivelmente por exigir disponibilidade de tempo de trabalho não remunerado por parte de mais do que um radiologista para a execução da segunda leitura. Além disso, os benefícios da dupla leitura dependerão da forma de como a informação a partir do segundo radiologista é obtida e utilizada (por exemplo, se a segunda avaliação é independente e cega em relação à primeira avaliação e se o processo final de decisão médica requer consenso entre os dois radiologistas para determinar a conduta).

No entanto, de acordo com Rocha, Júnior, Silva e Paiva (2011), estudos indicam que, não importando o nível de habilidade, todos os especialistas falham em detectar uma anormalidade em algumas ocasiões.

Menechelli (2013) apresenta algumas propostas para minimizar o alto índice percentual de falhas que ocorrem no rastreamento mamográfico: disponibilidade de cursos de aperfeiçoamento para especialistas; avanços em

tecnologias mamográficas, com sistemas de arquivos digitais; desenvolvimento de bancos de dados de imagens mamográficas; correções efetuadas sobre imagens digitais; módulos de esquema CAD, entre outras.

Sistemas (CAD) de detecção auxiliada por computador têm sido desenvolvidos para melhorar a interpretação na detecção mamográfica de câncer de mama também na triagem, reduzindo o número de falso-negativo na interpretação, que pode ser causada pela sutileza dos achados radiológicos, por distração do radiologista e pela arquitetura complexa da mama (Dromain *et al.*, 2013).

Schiabel, Vieira e Ventura (2009) expressam que a melhoria da eficácia da análise do exame mamográfico é o propósito principal dos CADx e CAdE, correspondendo a sistemas de processamento de imagens desenvolvidos para ajudar o radiologista na detecção de possíveis patologias. Um exemplo a ser citado ocorre quando o CADx atua auxiliando o radiologista na decisão da real necessidade da realização de uma biópsia (NISHIKAWA, 2010).

Giger (2000) elencam as vantagens da abordagem do CAD, como: precisão na análise mamográfica computadorizada; não interferência de fatores subjetivos, tais como cansaço, stress, sono, etc.; e, além disso, descarta a necessidade do despendimento do trabalho de um segundo profissional para obtenção de uma segunda opinião.

O uso do CAD ocorre amplamente nos Estados Unidos da América, onde foi introduzido e empregado como segundo leitor de imagem por muitos radiologistas para assistência médica, segundo Nishimura (2013) desde que foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para uso em interpretação mamográfica.

O Diagnóstico Auxiliado por Computador (CAD) é utilizado, atualmente, principalmente no ato da realização do diagnóstico pelo médico radiologista, empregando o resultado de análises quantitativas automatizadas de imagens radiográficas como uma segunda opinião (GÓIS, 2006).

Ainda, para Giger (2000), o propósito do CAD é funcionar como uma segunda opinião, auxiliando o médico no diagnóstico. Na opinião de Nishikawa

(2010), o CAD contribui inclusive aumentando a produtividade do médico radiologista.

SOHNS *et. al.*, (2010) referem que o gasto de tempo na análise das imagens de falso-positivo é maior com o uso do CAD, assim, o futuro papel da aplicação do CAD depende do aumento de sensibilidade do esquema computacional, de modo que realmente possa servir com uma segunda leitura, auxiliando no trabalho dos médicos radiologistas.

4.3.2 O Papel dos CAD nas Análises de Mamografias

Os preceitos mais importantes no “diagnóstico” que o esquema CAD faz são em relação à sensibilidade e à especificidade quando utilizado como “segunda opinião” pelos médicos radiologistas e seu efeito na varredura é influenciado pelos casos falso-positivos.

Tal fato se justifica, de imediato, pela ocorrência de baixos casos de malignidade entre a população em geral, estimando-se que a taxa seja de 6 ocorrências a cada 1000 pacientes submetidas aos exames de rastreamento.

Acrescenta-se que, devido à extensa variedade intrínseca da apresentação morfológica do câncer de mama, o valor preditivo positivo (VPP) da mamografia em si é estimado entre 15 e 30% (KOPANS, 1991).

Globalmente, nota-se, na prática clínica, aumento gradual no número de pacientes submetidas a reconvocações, independentemente do uso do CAD, seja para seguimento mamográfico em curto prazo, seja para submissão de procedimentos invasivos, como biópsias ou intervenções cirúrgicas, ocasionalmente causando a elas danos psicológicos, além de aumentar o custo financeiro dos serviços de atendimento. Porém, esta conduta mais agressiva por parte dos profissionais rompe barreiras a respeito da influência ou não do uso do CAD.

Para ilustrar, cita-se o estudo conduzido por Chen (2013), o qual envolveu dois grupos de radiologistas de diferentes nacionalidades, sendo um grupo

americano e outro inglês. Concluiu-se que, mantendo-se os demais parâmetros fixos nas análises mamográficas, não houve alteração estatística significativa na capacidade de detecção de câncer de mama entre os grupos, porém houve variação na determinação da conduta após o rastreamento, com maior taxa de reconvocações dentre o grupo de profissionais americanos. Na prática clínica dos EUA, opta-se por enfatizar uma potencial anormalidade ao invés de negligenciá-la, em contraponto a prática dos ingleses, que zelam pela não realização de biópsias desnecessárias.

Cita-se, ainda, que no Reino Unido, dois milhões de mulheres são submetidas a cada 3 anos ao programa de rastreamento nacional designado como *National Health Service Breast Screening Programme* (NHSBSP) e a taxa de reconvocações gira em torno de 4,2 %.

A respeito disso, tem-se debatido recentemente o que está sendo chamado de *over diagnosis*, termo este relacionado ao excesso de falsos positivos em diagnóstico por imagem da mama. Em um estudo recente de revisão, evidenciou-se que para que um tumor maligno seja diagnosticado, há sofrimento desnecessário de um considerável número de mulheres. De cada 1.300 vidas salvas por ano, 4.000 mulheres passaram por tratamentos não necessários (GOTZSCHE, 2011).

Em um amplo estudo conduzido por Elmore (2009), realizado em sete instituições de imagiologia nos Estados Unidos da América, foram analisadas 1 036 155 mamografias, com detecção de 4961 casos de câncer de mama. Calcularam-se, então, porcentagens medianas e intervalos interquartis superior e inferior, respectivamente, com obtenção dos seguintes dados: taxa de reconvocações: 9,3% e 6,3%/13,2%; taxa de falso-positivo: 8,9% e 5,9%, / 12,8%; sensibilidade; 83,8% e 74,5% / 92,3% e VPP 4,0% e 2,6% / 5,9%. Foi observada grande variabilidade na sensibilidade, mesmo entre os radiologistas com taxas de falso-positivos semelhantes. Curiosamente, radiologistas do sexo feminino e radiologistas treinados em mamografia tiveram significativamente maior índice de reconvocações e maiores taxas de falso-positivos ($P < 0,05$). Ainda, observou-se que, quando analisado como parâmetro único a formação específica em

imagiologia mamária, notou-se que tais profissionais apresentavam maiores índices de sensibilidade, porém também aumento na taxa de reconvocações.

Alguns estudos demonstram que o uso do CAD aumenta as taxas de reconvocações e reduz a especificidade. Outros estudos evidenciam melhora nas taxas de detecção e de sensibilidade de câncer (Nishimura, 2013).

O objetivo do uso do CAD é aumentar a sensibilidade dos leitores, sem afetar negativamente sua especificidade (ALBERDI, 2010; NISHIKAWA, 2010).

No entanto, as informações sobre os benefícios e desvantagens do CAD em mamografia são limitadas e muitas vezes contraditórias.

Em um debate Ponto/Contraponto, publicado em 2012, Nishikawa argumenta que houve melhora na eficácia do CADe em rastreamento mamográfico em relação à sua experiência adquirida até 2006 (Nishikawa, 2006), quando sua utilidade ainda era passível de discussões. Desde então, diversos estudos clínicos adicionais demonstraram melhora em relação à eficácia do CADe, indicando claramente que o seu uso pode positivamente reduzir a taxa de perda dos radiologistas, mas, negativamente, aumentar o índice de reconvocações por parte deles.

Vários autores evidenciaram aumento da taxa de sensibilidade de detecção de neoplasias mamárias com o uso do CAD.

Burhenne *et al.* (2000) conduziram um grande estudo sobre a sensibilidade dos esquemas CAD. Foi então publicado que, de 115 casos de pacientes com sinais visíveis de malignidade, o CAD acusou 89 deles, ou seja, teve 77% de sensibilidade, sendo que de 35 casos de microcalcificações, detectou 30, isto é, sensibilidade de 85%, e que de 87 casos de opacidades, acusou 54, ou seja, 62% de sensibilidade. Já em relação aos segundos testes feitos para confirmar, o resultado mostrou um pouco menos de sensibilidade que da primeira vez: foram detectados 54 casos de suspeita de malignidade dentre 87, com 62% de sensibilidade, e 34 casos em 41, com 83% de sensibilidade, no caso de microcalcificações.

Nishikawa (2012) afirma que o CADe é uma ferramenta eficaz para a mamografia, com um aumento na sensibilidade de 10% na detecção e pode chegar a até 50 % a taxa de perda de diagnóstico quando o CADe não é usado.

É importante ressaltar que o CAD é relevante quando aplicado à mamografia digital de campo total. Como apontam os estudos de Sadaf *et al.* (2011), há sensibilidade de 100% na identificação de cânceres que se manifestaram exclusivamente como microcalcificações e alta sensibilidade (de 86%) para cânceres com outros aspectos mamográficos de apresentação. Assim, estabelece-se o uso do CAD em mamografia digital de campo total como um complemento importante, principalmente no que concerne a microcalcificações, de fato auxiliando o radiologista na detecção precoce dos cânceres de mama.

Schiabel, Vieira e Ventura (2009) e Santos (2010) apontaram que, em um estudo realizado em 2001, nos EUA, envolvendo 12.860 mulheres, o uso do CAD auxiliou no diagnóstico, detectando 19 casos de cânceres não diagnosticados (ou 5% a mais) de carcinoma mamário com relação à leitura única.

Os estudos têm demonstrado que o índice de detecção na presença de câncer de mama, na realidade, poderia ser acrescido cerca de 5% a 15% se as ferramentas CAD fossem empregadas (FREER; ULISSEY, 2001, citado por ROCHA, *et al.*, 2011).

O CAD influencia sobre a atuação dos profissionais da saúde no diagnóstico radiológico mamário. Foram elencados alguns aspectos para aprofundamento no próximo capítulo.

4.3.3 O Impacto do CAD no Desempenho do Profissional da Saúde

No estudo publicado por Thurfjell *et al.* (1998, citado por MALICH; FISCHER; BÖTTCHER; 2006) foi constatado que o uso do CAD aliado aos demais exames médicos fez com que as taxas de acusação de anormalidades

aumentassem de 80 para 84% e de 67 para 75%. Estudos britânicos mostram que é difundido o sucesso do uso do CAD para confirmação de casos benignos.

De acordo com a pesquisa realizada por Jiang e Nishikawa (1999), o desempenho dos radiologistas no diagnóstico melhorou significativamente quando usaram o CAD, influenciando consideravelmente em suas decisões. Para os mencionados pesquisadores, há alguns fatores que são responsáveis pela otimização do uso do CAD, o que trará maior sucesso no diagnóstico médico. São eles: o histórico de formação do médico radiologista; a experiência do profissional e o número de casos já detectados por ele; a experiência que o mesmo tem com o uso do CAD; o número de radiologistas envolvidos nas análises; a versão do software usado e se as análises comparativas dos exames com e sem o uso do CAD foram feitos sem que se soubesse o resultado do primeiro.

A qualidade da imagem a ser analisada também influencia no desempenho médico, seja relacionada ao modo de aquisição, como já discutido em capítulo anterior, seja relacionada ao tipo de monitor utilizado na interpretação das imagens.

A sensibilidade da mamografia varia de acordo com a qualidade de imagem e experiência do radiologista (Ganesan *et al.*, 2013).

Chen (2013) demonstrou que monitores com mais alta resolução favorecem a capacidade de detecção de lesões suspeitas em mamografias por médicos radiologistas.

Pensando na questão da experiência do radiologista, descrevem-se trabalhos que comprovam que quanto mais experiente o médico radiologista, maior sua capacidade diagnóstica.

Cita-se um trabalho realizado na Alemanha, proposto a estudantes de medicina, no qual teriam que analisar 200 imagens de 50 pacientes. Para ser aprovado neste teste, o estudante poderia deixar de diagnosticar até 2 casos malignos dentre os 27 casos comprovados (14% das imagens) e poderia acusar como positivos erroneamente apenas 5 casos. Isso faria com que ele tivesse acurácia de 99% para os casos positivos e de 97,5% para os falsos positivos. De

cada 3 estudantes, 2 passaram nos testes (MALICH, 2006, citado por MALICH; FISCHER; BÖTTCHER, 2006).

Em outro estudo, realizado por Sergeant (2013), ficou comprovado que o leitor de mamografias com maior experiência teve menor variabilidade na reclassificação de imagens mamográficas em relação à densidade mamária em análises prospectivas após 1 ano de evolução do que os leitores com menor experiência.

Mazoruvski *et al.*, 2013, afirmam que, embora a mamografia seja uma modalidade de triagem eficiente para o câncer de mama, a interpretação das imagens de mamografia é uma tarefa difícil e de notável variabilidade de desempenho entre radiologistas. Neste trabalho, propôs-se um novo paradigma para a formação assistida por computador em radiologia baseado em construção de modelos de usuários para radiologistas em treinamento.

Partindo dessa perspectiva, Lou; Qian e Romilly (2005) ressaltam que a nova geração de médicos radiologistas pode ser treinada para utilização de outros recursos do CAD, de maneira a incorporá-lo no processamento da imagem, visando melhorar a precisão da interpretação e desempenho da análise mamográfica. Estudos realizados por um grupo de radiologistas de Michigan (MALICH; FISCHER; BÖTTCHER; 2006) confirmam as observações já mencionadas.

Há diferenças intrínsecas na funcionalidade de diferentes sistemas computacionais para auxílio diagnóstico que influenciam diretamente no potencial diagnóstico.

Em estudo retrospectivo, conduzido por Lobbes *et al.*, 2012, foram confrontadas as decisões tomadas por dois diferentes sistemas computacionais (CAD) na precisão da análise de imagens mamográficas digitais de campo total (*Second Look* versus *AccuDetect Galileo*). Evidenciou-se superioridade de um sistema em relação ao outro, com melhor performance do *AccuDetect Galileo* quando da detecção de massas, microcalcificações, e de todos os tipos de câncer, especialmente em parênquima mamário extremamente denso.

Como o uso do CAD está inserido rotineiramente na prática clínica de radiologistas em alguns países há mais de 10 anos, é possível a realização de estudos com enfoques variados para avaliar como ocorre a interação do CAD com os radiologistas.

Marx *et al.* (1998, citado por MALICH; FISCHER; BÖTTCHER, 2006) descobriram que, com o uso dos CAD, diminuiu o número de intervenções médicas desnecessárias. Nos estudos que conduziram, os radiologistas tinham que decidir se após as mamografias era necessário acompanhamento de rotina, se seriam necessários exames de acompanhamento e confirmação após 6 meses, ou se seria necessária verificação celular através de biópsia. Com o uso do CAD, o número de falsos positivos não aumentou. O número de intervenções, como as biópsias, diminuiu. Este fato confirma a necessidade de mais pesquisas que vão à direção do presente estudo, verificando se o CAD auxilia como uma segunda opinião na ótica do médico radiologista.

Timp, Varela e Karssemeijer (2010), em seu estudo, apresentaram a seis radiologistas 198 mamogramas, dos quais 99 continham massas benignas e 99 malignas, e constataram que a tecnologia CAD teve o potencial adequado para ajudar radiologistas na tarefa de discriminar entre estas massas.

Sabe-se que mulheres que apresentam mamas com alta radiodensidade (conhecidas como mamas densas) apresentam maior dificuldade na detecção diagnóstica por parte dos radiologistas devido à sobreposição das imagens, além de serem potencialmente mais susceptíveis a ocorrência de patologias malignas (McCormak *et al.*, 2006).

Esse é um desafio no diagnóstico por imagem tanto para radiologistas assistidos quanto não assistidos pelo CAD, uma vez que a sensibilidade na detecção de massas em mamas densas é assunto controverso.

García-Manso *et al.* (2013), estudaram a influência da densidade mamária segundo a classificação em quatro categorias pelo BI- RADS® no projeto em andamento para o desenvolvimento de um sistema CAD objetivando detecção de massas em mamografias. Foi constatada maior sensibilidade do CAD nos casos em que a massa foi extraída de regiões de menor radiodensidade (categoria 1) do

que em regiões de maior densidade (categoria 4), com diferença de 7% no desempenho.

A sensibilidade do CAD na detecção de cânceres é impactada pela densidade mamária. Existe diferença estatística no desempenho do CAD para a detecção de casos em mamas não-densas versus detecção em mamas densas, com índice de falso positivo do CAD baixo em mamas densas. Esse aspecto dificulta a detecção de casos de câncer de mama na ausência de microcalcificações, particularmente em mamas densas (Yang, 2012).

Por outro lado, em estudo realizado por Destounis *et al.* (2012) notou-se que o CAD foi capaz de marcar massas mamárias mesmo em mamas densas, apesar de muitas vezes, marcá-las apenas em incidências craniocaudais, devendo ser considerado pelo radiologista como um sinal relevante.

Também, Murakami *et al.* (2013) realizaram estudo retrospectivo, com base na aparência mamográfica e na histopatologia, para avaliar a sensibilidade de detecção auxiliada por computador (CAD) com a mamografia digital de campo total na detecção de câncer de mama. Foi avaliado grupo de 152 mamografias e concluiu-se que a sensibilidade não foi influenciada pela densidade da mama ou pelo tamanho da lesão, com sensibilidade global de 91%. Não houve diferença significativa na eficiência de detecção de câncer de mama pelo CAD entre mamas densas (88%) e mamas não densas (95%). Este trabalho também evidencia boa sensibilidade para detecção de massas de pequenas dimensões: 83% em lesões medindo entre 1-10 mm; 92% para aqueles que mediram entre 11-20 mm e 92 % para os que mediram mais que 20 mm, indicando que o CAD deve ser eficaz para ajudar os radiologistas a detectar câncer de mama em estágios iniciais. Salta aos olhos, ainda, a sensibilidade de 100% na detecção de cânceres de mama que se manifestaram como microcalcificações.

Uma questão que surgiu com a introdução do CAD é que a visão humana é influenciada pelas informações que o computador fornece, porquanto ilumina os paradoxos de desabilitação do examinador, e os problemas de visualização e mediação na tomada de decisões (DOLAN, 2006).

Fenton (2007 e 2001), conduziu dois estudos nos quais ficou comprovado que o CAdé é capaz de auxiliar o radiologista na detecção de cânceres em estágios iniciais.

Nesses estudos, a fração dos carcinomas ductais *in situ* (CDIS) detectados aumentou quando o CAdé foi usado, o que corresponde ao diagnóstico precoce de cânceres invasivos, na fase 1. Nota-se que, todos os casos de câncer detectados pelo radiologista através do CAdé eram visíveis pela mamografia e só seriam detectados nesse mesmo estágio se fosse realizado novo estudo em intervalo diferente da rotina de rastreamento, indicando a importância do uso do CAdé no diagnóstico de lesões que poderiam ser negligenciadas num primeiro momento.

Outrossim, Sohns *et al.* (2010), informam que o desenvolvimento e implementação do CAD têm o potencial de aperfeiçoar os achados suspeitos na mamografia, que de outra forma seriam perdidos pelo médico radiologista.

Em um mais recente estudo de coorte retrospectivo realizado por Fenton *et al.* (2013), foram analisadas 409 459 mamografias associadas ao uso do CAD realizadas entre 2001 e 2006 de 163 099 mulheres, com idades entre 67 anos a 89 anos. Notou-se que, em mulheres sem câncer de mama, houve aumento no número de casos nos quais houve prosseguimento da investigação (realização de ultrassonografia ou de biópsia) e, também, que não houve aumento na detecção de casos de cânceres invasivos. Porém, notou-se que, a influência do CAD na detecção de casos de câncer de mama em estágios iniciais foi relevante, o que leva a conclusão indireta de que há contribuição favorável do uso do CAD na sobrevida de tais pacientes.

Haja vista o relevante número de trabalhos recentes favoráveis à atuação do CAD como auxiliar diagnóstico na detecção de cânceres de mama, sobretudo em casos de cânceres iniciais e de microcalcificações em mamografias digitais de campo total, poderia esperar-se que o uso do CAD fosse ampliado a diferentes populações, objetivando melhores resultados na detecção e criando a possibilidade da realização de mais testes para averiguar e aperfeiçoar sua especificidade.

Porém, de modo geral, os softwares CAD disponíveis (comercialmente) são absolutamente todos importados, de alto custo, sem enriquecer o conjunto de informações necessárias aos médicos radiologistas (ANGELO, 2007).

Como já mencionado, sabe-se que o uso do CAD é amplamente utilizado nos EUA e em muitos países da Europa, porém essa realidade não é observada no Brasil, provavelmente devido a motivos financeiros. A comercialização do CAD ocorre exclusivamente acoplada à aquisição do equipamento mamográfico digital, com acréscimo no valor final da compra, desestimulando o interesse de sua aquisição.

Os estudos do LAPIMO buscam o desenvolvimento de um CADx de origem nacional, com custo financeiro acessível, que possa ser adaptado inclusive a imagens adquiridas por processo analógico, visando democratizar ao máximo seu uso.

A população americana está envelhecendo, exigindo aumento da demanda de médicos radiologistas na interpretação de mamografias. Sabe-se que diagnósticos corretos estão vinculados diretamente a aumento na sobrevivência de pacientes com câncer de mama, bem como redução em taxas de reconvocação e de procedimentos intervencionistas. A maioria das mamografias é interpretada por radiologistas com formação geral nos EUA (ELMORE, 2009). Buscando maior eficácia na interpretação de mamografias, os EUA tomaram uma série de medidas visando ao treinamento específico de médicos radiologistas nesse quesito, como as descritas na Lei das Normas de Qualidade da Mamografia (FDA, 2002), que exige do radiologista em formação três meses de treinamento oficial em imagens mamográficas, bem como supervisão direta formal da interpretação de 240 mamografias. Há, ainda, programas de incentivo ao estudo da imagiologia mamária, com oferecimento de bolsas de estudo e de vagas específicas na área acadêmica.

O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) criou há mais de 20 anos a Comissão Nacional de Qualidade em Mamografia para difundir o Programa de Controle de Qualidade em Mamografia. Este programa visa à aferição da dose da radiação, assim como a qualidade das imagens clínicas e qualificação dos

médicos. Entretanto, apenas 10% das clínicas atuantes no Brasil possuem o Certificado de Qualificação, endossado pelo CBR, contra 70% de adesão verificada na década de 90 (URBAN, 2013).

Paralelamente a estes dados, há o fato de, atualmente, não haverem exigências formais específicas em imaginologia mamária na formação de médicos radiologistas gerais, sendo apenas um dos vários aspectos avaliados no processo de validação do médico em formação.

Há grande variabilidade na sensibilidade entre radiologistas até mesmo entre aqueles com taxas de falso positivo similares. O vínculo acadêmico através da utilização de bolsa de estudo na área de imaginologia mamária foi a única característica significativamente associada com maior sensibilidade no diagnóstico de câncer no amplo estudo envolvendo 205 radiologistas, conduzido por Elmore (2009). Porém, observou-se, também, maior taxa de reconvocações e de falsos positivos neste grupo, inclusive maior que as taxas recomendadas para radiologistas dos EUA.

Com o exposto, poder-se-ia ressaltar a importância da criação de programas formais de treinamento de radiologistas no Brasil com o objetivo de aumentar a sensibilidade, contudo, poderia não interferir na redução da taxa de falso positivo e de reconvocações.

Nesse sentido, valoriza-se a introdução do CADx como ferramenta de auxílio diagnóstico em mamografia, que tem se mostrado como uma alternativa para melhorar a sensibilidade do radiologista, sem afetar a taxa de falso positivo.

O CADx pode, inclusive, ser usado como assistente aos radiologistas classificando massas mamárias e reduzindo as biópsias desnecessárias (CHAN, 1999).

A atuação do CADx para médicos radiologistas experientes aumenta a sensibilidade, mesmo que numa porcentagem não tão expressiva, porém médicos menos experientes se beneficiariam de seu uso, inegavelmente.

Quanto mais treinado em análise mamográfica, maior a taxas de falso positivo e de reconvocações do profissional. O CADx tem a capacidade de

aumentar a sensibilidade do profissional sem aumentar a taxa de falso positivo, beneficiando-o com seu uso.

Pensando nisso, a equipe de pesquisa do LAPIMO (Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas) tem se dedicado a elaboração de vários trabalhos visando ao desenvolvimento de técnicas de processamento de imagens com a finalidade de detecção de estruturas que possam estar associadas ao câncer de mama. Esses trabalhos compreendem áreas de pré-processamento e de processamento de imagens, controle de qualidade e de classificação de estruturas. Desse modo, no próximo capítulo, serão apresentados de maneira breve alguns dos trabalhos desenvolvidos no LAPIMO nessa linha de trabalho a fim de esclarecer adequadamente a fonte do objeto do estudo da presente proposta.

4.3.4 Um Novo Esquema Computacional de Auxílio ao Diagnóstico na Mamografia- o CAD-LAPIMO

Pesquisadores do Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas (LAPIMO) têm desenvolvido há mais de 20 anos trabalhos visando tanto à melhoria na qualidade de imagens radiográficas como ao auxílio na detecção precoce do câncer de mama. Situado no Departamento de Engenharia Elétrica e de Computação da EESC/USP, em São Carlos/SP, por quanto suas linhas principais de atuação estejam direcionadas principalmente ao controle de qualidade em radiodiagnóstico e ao processamento de imagens médicas e odontológicas, em geral, a ênfase das pesquisas está nas imagens mamográficas. Por conta disso, um esquema computacional de auxílio ao diagnóstico na mamografia tem sido lapidado na última década com intuito de, não apenas buscar detectar estruturas mais comuns nesse tipo de exame, mas, com base numa filosofia de associação à avaliação de qualidade de equipamentos mamográficos, estabelecer pré-processamentos para uniformização da imagem mamográfica digital com fins de produzir métodos que categorizem os eventuais achados e forneçam informações que auxiliem a

interpretação dos casos em análise. Como esse conjunto de procedimentos, denominado CAD-LAPIMO (Schiabel *et al.*, 2011) é o alvo de avaliação da presente pesquisa, ele é o foco das descrições apresentadas nesse capítulo.

4.3.4.1 Pesquisas Associadas ao Esquema CAD-LAPIMO

Com o intuito de desenvolver um esquema CAD amplo, ou seja, envolvendo não apenas as etapas de detecção de estruturas mamárias de interesse clínico, como microcalcificações e nódulos, mas também produzindo um conjunto de informações que permitissem categorizar esses achados, diversos trabalhos foram sendo realizados visando ao estabelecimento de módulos – a princípio, individuais – para atingir os diversos objetivos relacionados a essa ferramenta de apoio diagnóstico.

Assim, por exemplo, Nunes (2001) desenvolveu técnicas de realce de contraste em radiografias de mamas densas que, em conjunto a outras técnicas digitais, proporcionou melhora no desempenho em um esquema de processamento de detecção de agrupamentos de calcificações. Assim, puderam ser identificadas calcificações de baixa densidade esparsas no parênquima mamário denso, que não haviam sido detectadas anteriormente no processo convencional. Goes (2002) aplicou técnicas específicas de segmentação de imagens digitais em imagens mamográficas. Santos (2002), com base na técnica da Transformada Watershed associada com uma equalização, programou um esquema de pré e pós-processamento para detectar nódulos em imagens de mamas densas. Esse esquema utiliza técnicas de processamento de imagens digitais que identifica, realça e classifica estruturas de interesse, com detecção de aproximadamente 93% das estruturas pertinentes a um conjunto pré-selecionado. Silva Júnior (2009), por sua vez, propôs uma nova abordagem para produzir um modelo para detecção de agrupamentos de calcificações em imagens mamográficas de mama inteira, que incluiu remoção de ruídos e alargamento de contraste no pré-processamento da imagem.

Na linha de ataque às questões envolvendo qualidade da imagem, Vieira (2005) desenvolveu um método para, com base nos dados relativos às características de transferência do sistema mamográfico, pré-processar as imagens digitais de modo a melhorar sua qualidade e favorecer os resultados da aplicação das técnicas de processamento como as mencionadas no parágrafo anterior. Nos seus testes, observou uma melhora de 12% no desempenho da aplicação de processamento para detecção de microcalcificações nas imagens mamográficas digitais. Posteriormente, considerando o efeito da etapa de digitalização das imagens obtidas em filme, Gois (2010) demonstrou equivalência na especificidade e na sensibilidade de imagens mamográficas analisadas por um sistema CAD quando adquiridas a partir de um *scanner* a laser (Lumiscan50) e de um *scanner* “óptico” convencional com adaptador para digitalização de filme (Umax mod. PowerLook 1120). Isso foi possível a partir do desenvolvimento de uma metodologia que, com base no conhecimento da curva característica do equipamento digitalizador, produziu uma técnica de “correção” na intensidade da imagem de modo a uniformizar em relação a um modelo de referência (Góis, 2011). Esse trabalho particularmente reveste-se de importância, pois permitiu que, ao utilizar a ferramenta computacional de transformação dos níveis de intensidade da imagem digitalizada, a rigor, qualquer digitalizador possa ser utilizado para a obtenção da imagem digital a ser processada no esquema CAD, com manutenção da qualidade daquela imagem.

Em termos de módulos voltados à classificação de estruturas detectadas nas etapas de segmentação, Patrocínio (2000), através de uma abordagem híbrida de extração de atributos e de classificadores, desenvolveu inicialmente um método de classificação de agrupamento de microcalcificações em mamas densas e, posteriormente (Patrocínio, 2004), um sistema classificador mais genérico, com base no protocolo de laudos do BIRADS®. Já Ribeiro (2006) propôs uma metodologia para classificação de nódulos em mamografias utilizando como parâmetro apenas os contornos dos mesmos. Neste método, foram selecionadas e recortadas regiões de interesse (RIs) e extraídos descritores, como forma e textura, para caracterizar os contornos dos nódulos. Então, foram escolhidos dois métodos de seleção de atributos, que serviram de

entrada para redes neurais, com as quais foram realizados diversos treinamentos utilizando diferentes entradas, várias topologias e diferentes saídas, devido às várias combinações de classes.

Pesquisa mais abrangente com diversos desses módulos foi realizada por Angelo (2007), que desenvolveu uma metodologia que visava ao processamento de imagens mamográficas digitalizadas/digitais enviadas por um usuário via internet. Tais imagens poderiam ser originárias de mamografias analógicas, após serem devidamente submetidas à digitalização por um *scanner* próprio, ou a partir de um mamógrafo digital de campo total (do tipo FFDM – *Full-Field Digital Mammography*). Poderiam ser submetidas à análise tanto a mamografia completa quanto regiões de interesse selecionadas (RIs) pelo usuário através do uso de ferramenta pertinente ao sistema. O sistema era capaz de apontar regiões com lesões e também de informar dados sobre o grau de possibilidade de malignidade, classificando calcificações como suspeitas e não suspeitas e relatando características inerentes aos nódulos, como densidade, probabilidade percentual do tipo de contorno e sua classificação de acordo com o protocolo BIRADS®.

Dessa forma, foi desenvolvido no grupo um protótipo de esquema CAD, cuja versão livre disponível pela Internet foi denominada *CAD.Net* (Angelo 2007). Tratava-se de um protótipo a ser acessado via internet 24 horas por dia no *site* do LAPIMO, representando algo muito significativo como segunda opinião do diagnóstico mamográfico, além de ser gratuito. Para seu acesso, bastava o usuário se cadastrar para poder enviar as mamografias digitais ou digitalizadas, e ter acesso aos resultados³.

Mais recentemente, outros trabalhos foram concluídos visando ao apoio a diversos módulos de pré-processamento, segmentação e classificação no esquema. Barbosa Filho (2012), por exemplo, propôs um método automático para

³Atualmente, esse sistema está sendo reformulado em novo projeto que envolve a estruturação conjunta de todos os módulos do esquema CAD-LAPIMO (Matheus & Schiabel, 2013).

detecção de massas em mamografias de modo a fornecer regiões de interesse mais restritas à segmentação posterior. Ferro Neto (2012) readequou o método para segmentação de agrupamentos de microcalcificações em imagens mamográficas digitais tomando por base o trabalho prévio de Nunes (2001). Menechelli (2013) instituiu um novo módulo de pré-processamento de modo a detectar e classificar (de acordo com o BI-RADS®) regiões contendo sinais secundários em imagens mamográficas digitais - como retração de mamilo, assimetrias focais e gerais – utilizando técnicas inteligentes e automáticas de processamento de imagens e de redes neurais artificiais. Ribeiro (2013) propôs a utilização da técnica *Enhanced ICA Mixture Model (EICAM)* para a segmentação automática de nódulos em mamografia digital, um novo modelo baseado em inteligência artificial, para segmentação de massas em imagens mamográficas digitais, com posterior avaliação de seus contornos, margens, formas e densidades, a fim de indicar a pertinência de um caso como benigno ou maligno. Paralelamente, Marcomini (2013) instituiu uma metodologia computacional para a detecção e caracterização automática de nódulos em ultrassonografia da mama.

4.3.4.2 O CADx LAPIMO

Como previamente mencionado, esses diversos módulos sintetizados na seção anterior foram compondo, ao longo de mais de uma década, a estruturação do esquema CAD no LAPIMO. Desde o início, embora se buscasse a elaboração de um CAdE, seguindo as tendências mundiais da época, como objetivo de fornecer uma alternativa nacional ao uso de CAD em avaliação mamográfica, que já estava sendo aplicado em outros países, os aspectos relacionados à etapa de reconhecimento de padrões, com o desenvolvimento de um classificador para o sistema, foram sendo tratados em paralelo. Por isso, atualmente, prioriza-se o desenvolvimento de um CADx, capaz não só de influenciar o médico radiologista na detecção mamográfica, mas também o auxiliando nas suas tomadas de decisões, visando aumentar as taxas de acerto em suas condutas.

Os desenvolvimentos dos módulos, conforme sintetizado na descrição da seção anterior, levaram ao protótipo atual, de modo que o esquema CADx-LAPIMO divide-se, didaticamente, em três estruturas principais: pré-processamento, processamento e comparação com banco de dados.

O pré-processamento busca equivalência computacional entre as imagens de diferentes origens. A filosofia dessa etapa é atuar sobre a imagem adquirida (seja após digitalização de um filme, seja em formato digital diretamente) a fim de corrigir eventuais problemas de qualidade inseridos durante o processo de sua aquisição/digitalização. Para isso, aplicam-se algumas técnicas de pré-processamento em função dos dados de que se tem conhecimento em relação à avaliação de qualidade do respectivo processo de aquisição (como, por exemplo, as funções de transferência de modulação dos equipamentos, os níveis de ruído quântico, as características de transferência do sistema de digitalização, etc. – v. descrição em retrospectiva na seção anterior) (Schiabel *et al.*, 2011); (Matheus & Schiabel, 2013). O objetivo é que a imagem mamográfica digital a ser processada e segmentada posteriormente seja de melhor qualidade possível e dependente apenas das diferenças entre as características das mamas representadas nelas, com o mínimo possível de influência dos ruídos e problemas inseridos durante a aquisição e digitalização.

O processamento propriamente dito é dividido em quatro módulos: módulo assimetrias, módulo nódulos, módulo calcificações e módulo peitoral. Os resultados obtidos no processamento são finalmente submetidos à comparação com o banco de dados.

Um diagrama detalhado é apresentado na Figura 48.

Figura 48- Diagrama esquemático do CAD-LAPIMO com os módulos interligados.
Fonte: Matheus& Schiabel, 2013.

4.3.4.2.1 O Pré-Processamento CADx LAPIMO

Todas as imagens mamográficas a serem apresentadas ao CADx, independentemente da forma de aquisição, devem enquadrar-se em um formato digital comum para a submissão das análises, sendo necessário tratamento distinto às mesmas para que se atinja este objetivo.

Nesta fase, buscam-se minimizar importantes fontes de erros provenientes da variabilidade entre os diferentes tipos de imagens, sujeitas a distorções, como ruídos, por exemplo.

As imagens mamográficas obtidas tradicionalmente através do sistema filme-écran são convertidas para o formato digital antes de entrar no sistema CADx. Para tanto, estabeleceram-se métodos práticos de digitalização que produzem equivalência na especificidade e na sensibilidade de imagens submetidas ao CADx quando digitalizadas a partir de um *scanner* a laser (Lumiscan50) ou de um *scanner* “óptico” convencional com adaptador para digitalização de filme (Umax mod. S PowerLook 1120) (GÓIS, 2010).

Outras imagens obtidas através de um dispositivo eletrônico em radiografia computadorizada (CR) ou mesmo através de um sistema de Radiologia Digital

(DR) (GOES. et al., 2008) passam a ser submetidas a técnicas de pré-processamento, às quais buscam o aprimoramento com base em parâmetros intrínsecos de imagem, determinados por procedimentos de garantia da qualidade.

Para o uso de tais técnicas, é fundamental o conhecimento das curvas características do *scanner* ou dos sistemas CR ou DR, conforme o caso.

A Figura 49 ilustra um gráfico com as curvas dos principais sistemas de digitalização.

Figura 49- Curvas características dos principais sistemas de digitalização. Fonte: Matheus et al, 2014.

A curva chamada de “ideal” na Figura 49 é uma correlação linear entre a densidade óptica do filme e o nível de cinza. Neste caso, o contraste de baixa densidade óptica (valor elevado de pixels, no nível de cinza) e de alta densidade óptica (baixo valor de pixels, em nível de cinza) tem aproximadamente a mesma relevância para a conversão.

No filme de referência, utilizado na técnica CCB (*Characteristic Curve Basic*), (GÓIS, SCHIABEL & SOUZA, 2013) uma ênfase maior é dada ao contraste na faixa média de densidade óptica (valor médio de pixels, no nível de cinza), que corresponde à maior parte da informação realmente importante na imagem mamográfica.

Fundamentalmente, ocorre a transformação da intensidade do contraste da imagem de acordo com a relação ideal entre a densidade óptica (ou a intensidade do feixe) e do pixel da escala de cinza.

Isto é particularmente importante na análise de imagens adquiridas no sistema filme-écran devido à relação entre a curva de densidade ótica da película e a curva característica de transferência do digitalizador.

Com a uniformização de dados digitais do pré-processamento, segue-se ao processamento do CADx LAPIMO.

4.3.4.2.2 O Processamento CADx LAPIMO

Após a digitalização da imagem e de sua transformação com as técnicas de pré-processamento, a imagem é processada em quatro módulos distintos: módulo assimetrias, módulo nódulos, módulo calcificações e módulo músculo peitoral.

4.3.4.2.2.1 Módulo Assimetrias

Nessa etapa, a imagem da mama tem a sua densidade avaliada de acordo com a classificação de BI-RADS® (SCHIABEL *et al.* 2013; BI-RADS®, 2005). Esta avaliação é realizada com base na intensidade média da escala de cinza para a mama como um todo.

Além disso, neste módulo, as mamas são comparadas nas duas posições (mediolateral oblíqua e craniocaudal) e analisadas com base nas diferenças de densidade entre elas, como na técnica da análise “em espelho”, utilizada pelos profissionais médicos, o que permite a caracterização da existência de assimetrias. Uma vez detectadas, são submetidas pelo CADx ao mesmo tratamento dado aos nódulos.

A Figura 50 ilustra um exemplo de detecção de assimetrias.

Figura 50- Detecção de assimetria em um par de imagens mamográficas. a) e b) imagens originais de entrada; c) e d) imagens com regiões assimétricas demarcadas.

Os resultados iniciais de testes deste módulo demonstram sensibilidade de 94,6%, com uma taxa de falsos positivos de 26,35%.

O trabalho prévio de Wu, J., (2011), por exemplo, resultou em sensibilidade de 90,38% e 32,12% de falsos positivos, o que mostra, comparativamente, que o módulo proposto no CADx LAPIMO tem performance superior.

4.3.4.2.2 Módulo Nódulos

Já o módulo denominado como nódulos foi projetado para detecção e classificação de nódulos.

Neste módulo há avaliação da imagem completa através de técnicas de redes neurais capazes de detectar regiões de interesse (RIs) que contenham nódulos (SCHIABEL, *et al.*, 2013 e BARBOSA FILHO, 2012).

Figura 51- Tela do programa de detecção de nódulos.

Um programa de segmentação utiliza técnicas de processamento baseadas na transformada EICAMM para recortar o nódulo em uma região de interesse (RI) previamente selecionada, removendo o fundo e definindo as bordas (RIBEIRO, 2013).

Figura 52- Segmentação de nódulo. (a) RI original, (b) nódulo segmentado.

Para que haja a classificação propriamente dita, utiliza redes neurais, lógica *fuzzy* e as informações prévias obtidas no segmentador.

Nesta fase há avaliação de três parâmetros para que se siga a classificação do nódulo detectado: análise dos seus contornos, da sua forma e da sua densidade, buscando-se uma aproximação computacional com os clássicos

achados radiológicos pré-definidos na literatura (KOPANS, 2000, AGUILAR, 2009) e amplamente utilizados na prática médica.

Seguidas as etapas de segmentação, avaliação dos contornos, da forma e da densidade, há a classificação do nódulo em questão como suspeito de benignidade ou de malignidade (RIBEIRO, 2013).

O conjunto de classificadores cujas decisões individuais são combinadas para classificar um novo caso é chamado de *ensemble* (BERNARDINI, 2006).

A classificação realizada por *ensemble*, utilizando-se a combinação de classificadores individuais, tem como ponto positivo maior precisão (HANSEN E SALAMON, 1990, citado por RIBEIRO, 2013). Esse é o procedimento adotado nesse contexto de modo a indicar a tendência do caso em termos interpretativos, no caso da avaliação de possíveis massas suspeitas.

A Figura 53 ilustra um diagrama do módulo CADx para análise automática de nódulos enquanto a Figura 54 demonstra uma tela do programa de segmentação e de classificação de um determinado nódulo mamográfico.

Figura 53- Diagrama do módulo CADx para análise automática de nódulos mamográficos. Fonte: Ribeiro, 2012.

Figura 54- Tela do programa de segmentação e classificação de nódulo mamográfico.

Os primeiros testes realizados com este módulo demonstraram os seguintes resultados:

- O esquema de detecção de nódulos teve 74% de sensibilidade, com 3,5 falsos positivos por imagem;
- O esquema de segmentação apresentou 65,8% de concordância quando confrontado com a opinião de um especialista em análises mamográficas e
- O processo de classificação atingiu uma sensibilidade de 81,28%, com 20,28 % na taxa de falsos positivos.

É importante ressaltar que mais testes serão necessários para obtenção de comparações completas dos resultados desse módulo com outros sistemas similares, conforme aspectos que serão alvo de atenção nos próximos capítulos.

4.3.4.2.3 Módulo Calcificações

Este módulo utiliza uma série de filtros capazes de detectar calcificações agrupadas (CHAN, 1998; NUNES, 1998). Os filtros são concebidos para coincidir com agrupamentos de calcificações e remover calcificações isoladas, bem como parte do fundo da imagem e ruídos. Esse filtro trata-se de uma modificação do filtro de Chan para aplicação em imagens de tamanho variável.

A Figura 55 ilustra um exemplo da aplicação do módulo na detecção de um agrupamento de calcificações de um dado caso.

Figura 55- Aplicação do CADx na detecção de agrupamento de calcificações. (a) imagem mamográfica original; (b) imagem mamográfica com marcações do CADx.

Este sistema tem mostrado bons resultados com diferentes tipos de imagens, especialmente utilizando-se imagens obtidas em equipamentos digitais de campo total (*full-field digital mammography (FFDM)*, (MATHEUS, 2013)).

Testes realizados mostram, em média, que o sistema tem 89 % de sensibilidade com 6,9 falsos positivos por imagem. Ao avaliar apenas imagens obtidas através do sistema FFDM, as taxas de falsos positivos são reduzidas para 1,4 por imagem. Apenas a título de comparação, os dados disponíveis do

ImageChecker comercial apontam 91 % de sensibilidade com 1,5 falsos positivos por imagem, com a desvantagem de restringir a análise apenas a imagens produzidas pelo seu próprio sistema digitalizador.

4.3.4.2.2.4 Módulo Músculo Peitoral

Neste módulo, a imagem digitalizada entra num processo de segmentação para que se eliminem as etiquetas de identificação e também o máximo possível da imagem de fundo, o que leva à diminuição do seu tamanho da imagem e, consequentemente, à redução do custo computacional dos demais procedimentos. Ainda, nesta fase há a segmentação do músculo peitoral.

A Figura 56 ilustra um exemplo de segmentação, remoção de etiquetas e de artefatos.

Figura 56- Resultado da segmentação da mama (eliminação de etiquetas e artefatos). a) imagem original; b) imagem segmentada; c) imagem final com melhoria de contraste. Fonte: Menechelli, 2013.

Finalmente, após a segmentação do músculo peitoral, há procura por nódulos em sua projeção (SCHIABEL & MENECELLI, 2013). A grande maioria dos nódulos detectados na região do músculo peitoral são linfonodos axilares e a demarcação dos mesmos é útil para a análise dos especialistas principalmente na complementação da investigação de cânceres invasivos produtores de

metástases. A Figura 57 ilustra um exemplo no qual há detecção de linfonodos no músculo peitoral.

Figura 57- Demonstração de detecção de linfonodos no músculo peitoral.
Fonte: Menechelli, 2013.

Os resultados de testes deste módulo demonstraram 74,9% de sensibilidade e 3,5 falsos positivos por imagem.

4.3.4.2.2.5 Apresentação de Resultados do CADx

O sistema é projetado para apresentar uma classificação BI-RADS[®] com base em todas as informações obtidas nos quatro módulos simultaneamente.

O módulo nódulos encontra-se em estágio avançado no que se refere à elaboração da classificação dos nódulos detectados, tendo sido realizados recentes testes objetivando sua possível validação.

Outras etapas pertinentes ao CADx estão em processo de expansão, visando fornecer conjuntamente, uma opinião sucinta ao médico informando a classificação da estrutura segundo conceitos do BI-RADS[®].

O objetivo final é que os resultados apresentados pelo sistema CADx constituam um pré-relatório, de modo que um radiologista pode confirmá-lo ou alterá-lo após minuciosa avaliação.

4.3.4.3 Comparação com a Base de Dados

Outro passo no desenvolvimento futuro deste sistema CADx inclui a integração com o banco de dados Banco *Web* (MATHEUS, 2011).

As imagens do Banco *Web* estão associadas a laudos radiológicos (e anatomopatológicos ou citológicos, quando existentes), com um mecanismo de busca dinâmico e ágil, interface intuitiva e moderna, além de diversas funcionalidades como: ampliação, recorte de áreas de interesse do usuário, *download* das imagens e detalhamento dos dados do exame proveniente de cada imagem (MATHEUS & SCHIABEL, 2011).

Desta forma, a integração do CADx com o Banco *Web* permitirá ao radiologista realizar análises comparativas com outros casos semelhantes ao da imagem em questão e correlacionar com os resultados.

4.3.4.4 A Importância do Trabalho Multidisciplinar

O grupo LAPIMO agrega dados e resultados de trabalhos até agora desenvolvidos com a finalidade de desenvolvimento de um sistema CADx sólido, capaz de ser usado como uma ferramenta fundamental para o auxílio no diagnóstico de lesões mamárias suspeitas.

Corroborar-se a importância de estudos voltados a dar voz aos médicos radiologistas, capazes de averiguar o desempenho dos CAD no tocante a avaliação dos exames mamográficos, além de adicionar critérios para incrementar a funcionalidade do sistema. E foi com este objetivo que o presente estudo foi proposto.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

A avaliação estatística na área da saúde envolve tipos específicos de delineamento de estudos para avaliar efeitos e diagnóstico que devem se adaptar a fatores especiais, como, por exemplo, problemas éticos e custo operacional. Os parâmetros a serem utilizados devem ser bem conhecidos para correta avaliação crítica de um trabalho e da real importância do mesmo.

O trabalho em questão tratou-se de um estudo longitudinal quali-quantitativo, de intervenção, controlado, com alocação com critério de seleção. Assim, a análise quali-quantitativa compreendeu coleta de dados, observações e leituras de exames mamográficos e a devida ênfase numérica aos dados obtidos.

Os objetivos compreenderam a avaliação da influência exercida por um esquema computacional (CAD) quando aplicado à análise radiológica de médicos. A intervenção foi paralela, com análise de imagens mamográficas antes e depois da exposição dos radiologistas aos resultados do CAD, respeitando-se o intervalo de clareamento.

O grupo controle, criado com finalidade referencial, em dado momento do trabalho, compôs-se de um grupo de regiões de interesse pré-selecionadas de uma base de dados e, em outra ocasião foi atribuído ao conjunto de casos selecionados pelo primeiro médico radiologista a participar do estudo, nomeado, didaticamente, como R1.

Os critérios de seleção foram impostos e quantificados pelo pesquisador objetivando resultados mais próximos possíveis da prática clínica, na detecção de nódulos e de microcalcificações e na classificação de nódulos, com ênfase naqueles envolvidos por tecido glandular denso, considerados um entrave na avaliação médica.

5.1 Estrutura Metodológica do Trabalho

Este estudo foi realizado com a colaboração de quatro médicos radiologistas, denominados R1, R2, R3 e R4, que, em comum, possuem mais de 10 anos de experiência em análise de imagens mamográficas.

De acordo com Nishimura (2013), leitores de mamografia com mais anos de experiência apresentam menor limiar de variabilidade em análises prospectivas do que os de menor experiência.

Os médicos têm perfis profissionais variados:

O trabalho foi dividido didaticamente em duas etapas:

- Primeira etapa: análises de imagens mamográficas contendo nódulos e agrupamentos de calcificações com o objetivo de avaliar a capacidade de detecção do CAD LAPIMO e
- Segunda etapa: análises de conjuntos de imagens mamográficas buscando a avaliação da influência do CADx na opinião dos radiologistas na classificação de nódulos.

A segunda etapa, por sua vez, foi dividida em duas diferentes fases, considerando-se o número de radiologistas envolvidos nas análises:

- Primeira fase: envolveu os quatro médicos radiologistas, denominados como R1, R2, R3 e R4 e
- Segunda fase: envolveu exclusivamente um dentre aqueles quatro médicos radiologistas supracitados.

Compete esclarecimento que, em todas as etapas, o estudo visou à avaliação do CAD-LAPIMO em termos de sua validação não somente a partir dos dados disponíveis nos bancos utilizados, mas, sobretudo, à comparação com o parecer do médico radiologista. Sendo assim, buscou-se a avaliação tanto no resultado 'cego', isto é, sem ciência do conhecimento do outro, como sua influência no parecer médico.

5.2 Primeira Etapa- o módulo Detector do CAD-LAPIMO

A primeira etapa deste trabalho envolveu a análise de imagens mamográficas contendo nódulos e agrupamentos de calcificações, cujo objetivo foi verificar qual a influência do CAD-LAPIMO na capacidade de detecção médica.

Esta etapa envolveu participação ativa e exclusiva de uma médica radiologista, denominada anteriormente como R2, que conta com mais de 10 anos de experiência em análises mamográficas, com média anual de leitura de quase 7700 mamografias por ano.

As análises foram realizadas com o uso concomitante de dois monitores digitais (modelo NiO 3 da Barco), possibilitando visualização das imagens de cada uma das mamas em diferentes monitores.

Havia flexibilidade no manejo dos parâmetros de brilho, contraste e ampliação das imagens.

O laboratório apresentou luminosidade adequadamente reduzida, visando simular estações de trabalho.

O tempo para a análise individual de cada caso era livre.

O grupo de imagens foi selecionado a partir da consagrada base de dados americana DDSM (HEATH *et al.*, 2001). Todas as imagens possuem comprovação diagnóstica, seja por meio de estudo anatomopatológico, seja por estabilidade da imagem por pelo menos 5 anos.

5.2.1 Detecção de Nódulos

Foi selecionado um grupo composto das quatro imagens mamográficas rotineiras (crânio caudal e médio lateral oblíqua) de 240 exames, extraídas da base de dados DDSM (HEATH *et al.*, 2001), às quais continham nódulos demarcados pela própria base de dados. Houve especial interesse na seleção de nódulos envoltos por tecido glandular denso.

As imagens de quatro incidências mamográficas foram expostas à radiologista propondo-se a demarcação de regiões de interesse contendo nódulos. Esses dados foram catalogados.

Após o tempo de clareamento, as mesmas imagens foram reapresentadas à médica, com sequenciamento aleatório, diferente da primeira disposição, de modo a não influenciar na avaliação. Porém, desta vez, em um dos monitores visualizava-se a imagem original e, no outro, podia se observar as mesmas imagens, mas agora com a demarcação do CAD, de modo que se seguiu a análise comparativa. Foi solicitada a demarcação de nova seleção de RIs nas mesmas imagens (os resultados serão posteriormente descritos).

5.2.2 Detecção de Microcalcificações

Foram selecionadas 112 imagens mamográficas da base de dados DDSM (HEATH *et al.*, 2001) referentes às duas incidências rotineiras de uma mama inteira, nas quais havia um ou mais agrupamentos de calcificações, com laudo confirmado, no qual constava a presença do agrupamento e sua localização.

As imagens das mamas inteiras foram expostas à radiologista solicitando-se que demarcasse regiões de interesse contendo agrupamentos de calcificações. Houve registro dessas RIs.

Após determinado intervalo de tempo, houve reapresentação dessas mesmas imagens, em sequência aleatória e diferente da primeira disposição, porém com avaliação concomitante das imagens contendo demarcação realizada pelo CAD. Assim, a radiologista teve oportunidade de observar em uma das telas dos monitores já especificados quais áreas de agrupamentos de calcificações foram demarcadas pelo CAD e na outra tela dos monitores realizar nova marcação de RIs contendo agrupamentos de calcificações.

5.3 Segunda Etapa do Estudo- O Classificador do CAD-LAPIMO

Será explanada, inicialmente, a primeira fase da avaliação, com envolvimento de quatro médicos radiologistas e, a seguir, a segunda fase, realizada exclusivamente pela radiologista denominada anteriormente como R2.

5.3.1 Segunda Etapa- Primeira fase- Análises de Quatro Médicos Radiologistas

Inicialmente, o médico designado como R1 demarcou 69 regiões de interesse (RIs) contendo nódulos, com diferentes contornos, e os classificou apenas de acordo com seus contornos. Essas RIs foram extraídas a partir de exames mamográficos compostos pelas quatro incidências de rotina, selecionadas no departamento de radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP). Havia o histórico das pacientes em questão à disposição do radiologista.

Depois, essas mesmas RIs foram demonstradas individualmente a outros três radiologistas (R2, R3 e R4). Não havia possibilidade de tais profissionais mudarem os parâmetros pré-estabelecidos de brilho e contraste das imagens, porém tinha acesso à ferramenta de ampliação. Foi-lhes solicitado que opinassem a respeito dos contornos de tais nódulos e os classificassem. Tais médicos não tiveram acesso a qualquer outra informação a respeito dos casos selecionados, a não ser pelas RIs analisadas visualmente em monitor NIO 3MP (E-3620) da BARCO (Kortrijk, Bélgica). Esses dados foram registrados.

A seguir, respeitando-se o tempo de clareamento, as informações resultantes do processamento conduzido pelo esquema CADx foram disponibilizadas a tais profissionais. Então, com acesso a esses novos dados, os três médicos foram instados a reavaliar as imagens de forma aleatória, para uma subsequente comparação com a primeira opinião fornecida anteriormente pelos mesmos.

O médico designado como R1, foi o único que não realizou a reanálise conjuntamente a opinião do CAD, por ter sido o pioneiro no estudo, somente demarcando as RIs e classificando os contornos dos nódulos. Como ele dispunha de todas as informações sobre os casos (além dos exames mamográficos completos) e foi quem selecionou o conjunto de imagens, tomou-se por base seu parecer como referência para as comparações posteriores.

Na reapresentação, o analisador disponibilizava das seguintes informações:

- Opinião que ele mesmo manifestou a respeito de cada RI em sua primeira avaliação e, imediatamente a seguir,
- Resultado do CADx para essas mesmas RIs.

Ressalta-se que, nesta fase do estudo, apenas os contornos dos nódulos foram utilizados como critério nessas análises.

O resultado exposto pelo CADx relacionava-se ao grau de pertinência do contorno do nódulo em questão a uma das categorias estabelecidas na literatura (espiculado, mal definido, microlobulado, obscurecido ou circunscrito), obtido a partir da aplicação do módulo classificador para essa finalidade.

Nesse momento, os analisadores optavam por manter ou por mudar suas opiniões para cada RI em confronto ao resultado do CADx.

É importante notar que as imagens não foram selecionadas de modo que o programa tivesse uma taxa diferenciada de sucesso. Elas foram selecionadas por R1 sem interferência e não foram utilizadas para treino da rede neural, garantindo resultados próximos ao uso clínico do sistema.

Partindo-se do princípio de que nódulos com contornos circunscritos e obscurecidos relacionam-se, geralmente, a benignidade e de que nódulos de contornos microlobulados, mal definidos e espiculados associam-se, em sua maioria, a malignidade (KOPANS, 2000), foi feita uma simplificação didática na análise de dados, na qual puderam ser enquadrados como suspeitos ou não de malignidade.

Houve enfoque na verificação da capacidade do CADx em influenciar na conduta dos examinadores, porém ressalta-se a utilização da análise dos contornos dos nódulos como critério único de avaliação nesta fase do trabalho.

A seguir, será feita exposição da metodologia utilizada para execução da análise da função classificadora do CAD LAPIMO aplicada a apenas um dos radiologistas analisadores.

5.3.2 Segunda etapa- Segunda fase –Análises Individuais de Uma Médica Radiologista

O maior interesse, nesta etapa, foi buscar a averiguação de quão importante é a utilização dos esquemas CADx como auxiliares diagnósticos na classificação das imagens. Focou-se, então, na avaliação da capacidade do CADx em influenciar o radiologista em seu diagnóstico.

Esta etapa do trabalho contou apenas com a análise de dados pela médica radiologista anteriormente denominada como R2.

Aperfeiçoaram-se os conceitos na classificação de nódulos como suspeitos ou não de malignidade. Desta vez, três parâmetros foram considerados concomitantemente nas análises: contornos, forma e densidade dos nódulos, buscando maior proximidade com a prática clínica.

As análises foram realizadas com o uso concomitante de dois monitores digitais (NiO 3 da Barco), permitindo a apresentação das imagens da mama direita e esquerda simultaneamente. Deve-se, ainda, lembrar que, como demonstrado em estudo realizado por Chen (2013), apesar de existirem diferenças nas condutas na prática dos radiologistas, o uso de monitores de alta resolução influencia positivamente em melhor desempenho de detecção.

Não havia possibilidade de mudança dos parâmetros pré-estabelecidos de brilho e contraste das imagens, porém o uso da ampliação foi livre.

A luminosidade do laboratório onde foram feitas as análises foi adequadamente reduzida, simulando estações de trabalho.

Não houve tempo limite para a análise individual de cada caso.

Foram selecionadas 179 mamografias das quais, em 82 delas, havia presença de nódulos malignos e, em 97 havia nódulos benignos. Estes diagnósticos foram comprovados por dados registrados na base de imagens desenvolvida no LAPIMO (Banco Web) ou na base de dados DDSM (HEATH, M *et al.*, 2001) das quais as imagens foram extraídas.

De acordo com o usual em trabalhos internacionais, todas as imagens utilizadas possuem diagnóstico confirmado, seja por meio de estudo anatomopatológico, seja por estabilidade da imagem por pelo menos cinco anos de acompanhamento.

Os exames, inicialmente, foram expostos de maneira completa, isto é, demonstradas as quatro incidências convencionais: duas incidências craniocaudais (CC) e duas incidências mediolaterais oblíquas (MLO).

Foi solicitado à radiologista a demarcação de regiões de interesse e sua classificação como suspeitas de benignidade ou suspeitas de malignidade.

Não havia conhecimento prévio a respeito do real diagnóstico das imagens selecionadas, ou seja, foi realizado um estudo “cego”, de modo a não influenciar nas decisões tomadas pela examinadora.

Igualmente, nesta fase também não havia tempo limite para a análise das imagens.

A seguir, foram apresentadas à médica apenas as duas incidências mamográficas convencionais contendo regiões de interesse previamente demarcadas. Foi-lhe solicitado que expressasse a sua opinião a respeito de suspeita de benignidade ou de malignidade para tais regiões de interesse. Estes dados foram devidamente catalogados para análise posterior.

Em outro momento, foram apresentadas à leitora as mesmas imagens, porém agora tendo à sua disposição tanto a sua opinião prévia em relação ao nódulo em análise, quanto o resultado produzido pelo sistema CADx a respeito da suspeitabilidade das imagens. Dessa forma, a profissional teve oportunidade de

confrontar sua opinião prévia com a do sistema CADx e, finalmente, optar por manter ou não sua opinião anterior.

Novos dados foram coletados para futura análise e tal confronto possibilitou a manipulação de dados avaliados estatisticamente.

5.4 Ferramentas Estatísticas

Foram utilizadas ferramentas estatísticas capazes de inferir validade de instrumento diagnóstico ao presente estudo.

A análise estatística dos testes diagnósticos se apoia principalmente nos conceitos de sensibilidade e especificidade, o que nos leva, então, à necessidade de definir conceitos que fazem a relação entre teste e doença, comumente denominados como verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN).

Decorre que, quando o resultado for positivo, o indivíduo em questão pode, na realidade, ter a doença (verdadeiro positivo - VP) ou pode não tê-la (falso positivo - FP). Assim, da mesma forma, quando o resultado for negativo, o indivíduo em questão pode não ter a doença (verdadeiro negativo - VN) como pode tê-la (falso negativo - FN).

Esquemáticamente, esses conceitos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1- Possibilidade de relação entre teste e doença

Resultado	Doença	
	Presente	Ausente
Positivo	Verdadeiro Positivo	Falso Positivo
Negativo	Falso Negativo	Verdadeiro Negativo

Fonte: http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/conteudo/index.php?id_conteudo=11450&rastror=PESQUISAS+E+ESTAT%C3%8DSTICAS%2FConceitos+Estat%C3%ADsticos/Sensibilidade+e+Especificidade

Assim, o conceito de sensibilidade mede a capacidade do teste na identificação correta da doença entre aqueles que a possuem. É a fração dos que obtiveram resposta positiva no teste dentre aqueles que possuem a doença:

$$\text{Sensibilidade} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

1)

Já a especificidade mede a capacidade do teste na exclusão correta daqueles que não possuem a doença. É a fração dos que obtiveram resposta negativa no teste dentre aqueles que não possuem a doença:

$$\text{Especificidade} = \text{VN} / (\text{VP} + \text{FN})$$

2)

Segundo Fawcett (2004), para que um teste seja considerado satisfatório, deve possuir um alto valor para a sensibilidade e para a especificidade, pois identificará corretamente aqueles que têm a doença e aqueles que não a possuem. De fato, a composição de todos os casos “positivos” levaria a uma

probabilidade de 100% na soma dos VP e FN, assim como para os “negativos”, em relação à soma entre VN e FP. Desse modo, como FN e FP correspondem às taxas de erro do sistema de avaliação, é desejável que elas estejam no menor nível possível (idealmente, zero), enquanto as taxas de acerto (VP e VN) no maior possível (idealmente, um). Disso tudo, observa-se que testes de validação diagnóstica devem preferencialmente apresentar não apenas a sensibilidade (taxa de VP) do sistema, mas também a especificidade (taxa de VN) para uma melhor compreensão do seu real desempenho. Afinal, um sistema com alta sensibilidade, mas baixa especificidade, não representa, para a maioria das aplicações, um bom desempenho, já que, na prática, apesar de acertar muito os casos positivos, erra demais os casos negativos, o que, para o caso de um exame mamográfico, poderia implicar, por exemplo, uma alta taxa de pacientes conduzidas desnecessariamente à biópsia.

Com base nesses conceitos é possível a definição de acurácia. Acurácia é a proporção de predições corretas, dada pela soma de todos os resultados verdadeiros.

$$\text{Acurácia} = \text{Nº de VP} + \text{Nº de VN}$$

3)

No entanto, os indicadores de desempenho de instrumento, quando aplicados em campo estão sujeitos à variabilidade conforme a prevalência (número de casos em uma dada população). Desta forma, para estimar a validade de um dado sistema, deve-se usar um indicador que relacione a prevalência, como o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN).

Valor preditivo positivo é a probabilidade de que um caso que tenha sido identificado pelo instrumento como positivo seja de fato positivo.

$$\text{Valor Preditivo Positivo} = \frac{\text{Nº de verdadeiros positivos}}{\text{Total de positivos}} \times 100$$

4)

Analogamente, valor preditivo negativo é a probabilidade de um caso que tenha sido identificado como negativo ser realmente negativo.

Valor Preditivo Negativo= N° de verdadeiros negativos x 100/Total de negativos 5)

A sensibilidade e a especificidade são características difíceis de conciliar. Isto ocorre devido à dificuldade de se conseguir aumentar a sensibilidade e também aumentar a especificidade de um dado teste ao mesmo tempo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Serão descritos neste capítulo os resultados referentes às duas etapas e às diferentes fases do trabalho listadas no capítulo 5-lembrando que a primeira etapa envolveu a avaliação do CAD-LAPIMO na sua função de detector, ou seja, na capacidade de identificar achados radiológicos relevantes ou não e, a segunda etapa direcionou o estudo para a avaliação do CAD-LAPIMO atuando como classificador de achados radiológicos, em que transpõe o papel de mero identificador da presença ou não de achados radiológicos significativos, mas busca inferir resultados referentes a aspectos subjetivos de uma dada região, para colaborar com o radiologista em suas tomadas de decisões pessoais.

6.1 Resultados e Discussões da Primeira etapa

A primeira etapa do estudo referiu-se à análise de imagens mamográficas visando à detecção de achados radiológicos, neste caso, especificamente, detecção de nódulos e de agrupamentos de calcificações.

Nesta etapa, foi possível apenas análises na esfera qualitativa. Durante a coleta de dados, verificou-se que os resultados do CADe estavam sendo totalmente desprezados pelo analisador, que ignorava as informações do sistema, não demarcando RIs diferentes das anteriores à influência do CAD. Dessa forma, os dados quantitativos não foram tabulados, considerando-se que no momento, não está havendo integração razoável entre o radiologista analisador e o esquema CADe.

O detector do CAD-LAPIMO encontra-se em desenvolvimento, no momento com alta taxa de falso positivo. Há de se considerar que, as áreas demarcadas pelo radiologista não deixaram de ser ressaltadas pelo esquema computacional, ou seja, o CADe, no presente, apresenta boa sensibilidade, mas baixa especificidade.

Porém, o vigente CAdE não influenciou negativamente o médico analisador. Sabe-se que existe diferença ao se expor um radiologista experiente e outro inexperiente a um detector com uma alta taxa de falso positivo. O radiologista experiente pode não ser influenciado por tal esquema computacional por possuir facilidade em descartar áreas demarcadas que não são interessantes para o seu diagnóstico, porém há de se ressaltar que não há vantagens em sua utilização, pelo contrário, há desvantagem devido ao tempo extra de análise, sem qualquer benefício adicional. Isto é particularmente relevante, pois, geralmente, esses profissionais examinam um grande número de amostras em tempo limitado.

Já quando um detector com alto índice de falso positivo atua sobre um radiologista inexperiente pode sim influenciá-lo, porém negativamente, uma vez que tal profissional possui maior dificuldade para descartar achados irrelevantes.

Essa questão tem sido debatida frequentemente, pois o alto índice de falso positivo é comum aos demais esquemas computacionais disponíveis no mercado, sendo, inclusive, um fator desestimulante à sua utilização.

De fato, médicos experientes, relatam maior dificuldade em decidir pela conduta frente a achados radiológicos duvidosos, muitas vezes incluindo nódulos sobrepostos ao tecido glandular denso. Enxerga-se, neste caso, a aplicabilidade do esquema computacional fornecendo uma “segunda opinião” às dúvidas dos médicos, auxiliando-o em suas tomadas de decisões. Um papel, portanto, muito mais de auxiliar a interpretação do que simplesmente a detecção.

Nesse sentido, o grupo de pesquisadores do LAPIMO tem direcionado cada vez mais suas pesquisas no desenvolvimento de um classificador de imagens mamográficas (CADx), visando oferecer mais do que um detector, mas influenciando na opinião médica com o objetivo de aumentar a acurácia do diagnóstico, buscando, assim, evitar procedimentos intervencionistas desnecessários e aumentando as chances de sobrevida em casos reais de doença.

6.2 Resultados e Discussões da Segunda Etapa

6.2.1 Segunda Etapa-Primeira Fase- Análises de Quatro Médicos Radiologistas

A primeira fase dessa etapa envolveu as avaliações dos contornos de nódulos pertinentes as 69 RIs selecionadas por R1, com participação posterior de três outros médicos radiologistas (R2, R3 e R4).

Inicialmente, o médico nomeado como R1 selecionou e classificou as regiões de interesse (RIs) e os demais médicos (R2, R3 e R4) fizeram as análises “cegas”, isto é, sem conhecimento do real diagnóstico ou dos resultados da análise do CADx pelos analisadores.

Nesta fase do trabalho, foi possível analisar os seguintes aspectos:

- Os resultados do CADx em relação aos contornos dos nódulos selecionados nas RIs;
- A avaliação proporcionada isoladamente por R1 em relação aos contornos dos nódulos por ele previamente selecionado;
- A classificação dos nódulos pelos demais radiologistas (R2, R3 e R4) para cada uma das RIs, seguindo os mesmos critérios que para R1;
- O confronto entre a opinião dos radiologistas e o CADx, antes do conhecimento dos resultados produzidos pelo esquema computacional;
- O confronto de dados entre as opiniões dos quatro médicos radiologistas e o CADx, com a influência do esquema computacional.
- Nova classificação das classes de contornos dos nódulos e, conseqüentemente, nova classificação de nódulos como benignos ou malignos após a exposição aos resultados do CADx;

- Variabilidade na taxa de concordância entre os radiologistas e o CADx após a exposição aos resultados do CADx;
- Variabilidade na taxa de concordância entre os radiologistas e o médico referencial (R1) após a exposição aos resultados do CADx;
- Eficácia do classificador automático do esquema computacional.

Inicialmente, será demonstrada, apenas em caráter apenas ilustrativo, a Tabela 2 com a classificação dos contornos dos nódulos selecionados em RIs pelo CADx.

Tabela 2-Classificação dos contornos dos nódulos pelo esquema CADx.

Contornos dos nódulos	N. de casos
Circunscrito	15
Obscurecido	13
Microlobulado	19
Mal definido	10
Espiculado	12

Simplificando o conceito de nódulos, considerando-se apenas seus contornos, foi possível a classificação destes em dois grandes grupos: benignos e malignos e os mesmos resultados da Tabela 2 são exibidos na Tabela 3, que, resumidamente, quantifica quantos nódulos foram classificados como suspeitos de malignidade ou não pelo CADx.

Tabela 3-Classificação de nódulos como benignos ou malignos pelo esquema CADx.

Classes de nódulos	CADx
Benignos	28
Malignos	41

Sequencialmente, será explanada, a Tabela 4, que se refere à classificação dos contornos do conjunto de nódulos fornecida por cada um dos quatro radiologistas (denominados de R1 a R4), sem sofrer qualquer influência de esquemas computacionais. Cabe mencionar que, neste momento, dois dos analisadores (R3 e R4), particularmente, optaram por não incluir no grupo de RIs algumas das imagens por não as consideraram plausíveis de classificação devido às suas características. Dessa forma, as amostras de R1 e R2 compuseram-se de 69 imagens, mas a amostra de R3 incluiu apenas 59 RIs e a de R4 possuía 67 RIs.

Tabela 4- Classificação dos contornos de nódulos por R1, R2, R3 e R4, sem influência do CADx.

Contornos dos nódulos	R1 (Referência)	R2 (sem influência do CADx)	R3 (sem influência do CADx)	R4 (sem influência do CADx)
Circunscrito	16	16	17	11
Obscurecido	13	7	8	10
Microlobulado	14	18	7	7
Mal definido	10	18	13	26
Espiculado	16	10	14	13

Analogamente à classificação do CADx aos nódulos em benignos e malignos, utilizando-se seus contornos como critério único, foi elaborada nova classificação na análise realizada pelos médicos, cujo resultado será demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5- Classificação de nódulos em benignos ou malignos por R1, R2, R3 e R4, sem influência do CADx.

Contornos dos nódulos	R1 (Referência)	R2 (sem influência do CADx)	R3 (sem influência do CADx)	R4 (sem influência do CADx)
Benignos	29	23	25	21
Malignos	40	46	34	46

A partir desse ponto, serão expostos resultados obtidos inclusive após o tempo de clareamento, ou seja, dados obtidos após a exposição dos três médicos elegidos como R2, R3 e R4 às informações fornecidas pelo CADx.

Foram elaboradas tabelas comparativas entre os resultados obtidos pela análise do CADx e os resultados fornecidos pelos radiologistas, bem como, realizaram-se comparações entre a opinião do radiologista considerado como referencial (R1) em relação aos demais médicos. Destaca-se a importância dessas análises, pois se relacionam ao confronto de dados entre grupos diferentes. Foi possível a verificação da compatibilidade dos dados ora fornecidos pelos médicos, ora fornecidos pelo CADx. Ainda, considerando-se R1 como referencial, confrontaram-se as opiniões dos demais médicos em relação à opinião dele. Considerou-se que quando os dados coincidiram entre os grupos em confronto, houve concordância entre os dados. Os resultados serão descritos em tabelas, a seguir.

Ressalta-se, que neste momento da pesquisa, o radiologista designado como R3 descartou do grupo de RIs mais 2 imagens, por não atender a critérios particulares do profissional e, por outro lado, R4 classificou todas as imagens do conjunto, nesta ocasião. Dessa forma, as amostras de R1 e R2 mantiveram-se com 69 imagens, a de R4, antes de 67 imagens, subiu para 69 RIs, mas a amostra de R3 diminuiu ainda mais para 57 RIs.

É mister ressaltar a relevância dos dados obtidos partir desse instante pois, através da exposição dos médicos ao mesmo conjunto de imagens por eles previamente avaliado acrescido dos resultados fornecidos pelo CADx, foi possível verificar como os profissionais se comportaram frente a uma “segunda opinião” fornecida pelo esquema computacional.

Com esses dados, verificou-se se houveram e quais foram as mudanças na opinião dos analisadores após conhecimento aos resultados do CADx. Também e, sobretudo, verificou-se como ficou o grau de concordância com os dados fornecidos por R1 (referencial) após o conhecimento dos dados do CADx.

Inicia-se a ilustração de tais dados na Tabela 6.

Tabela 6-Comparação entre as classificações de contornos de nódulos dadas pelos radiologistas e os resultados proporcionados pelo classificador do CAD-LAPIMO, antes do conhecimento dos resultados do CADx.

R1	CAD			R2	CAD		
	Contorno	nº	%		Contorno	nº	%
Circunscrita	Circunscrita	11	69%	Circunscrito	Circunscrito	7	44%
(16 RI)	Obscurecida	2	13%	(16 RIs)	Obscurecido	5	31%
	Microlobulada	0	0%		Microlobulado	1	6%
	Mal definida	3	19%		Mal definido	3	19%
	Espiculada	0	0%		Espiculado	0	0%
Obscurecida	Circunscrita	1	8%	Obscurecido	Circunscrito	2	29%
(13 RI)	Obscurecida	7	54%	(7RIs)	Obscurecido	1	14%
	Microlobulada	4	31%		Microlobulado	2	29%
	Mal definida	1	8%		Mal definido	1	14%
	Espiculada	0	0%		Espiculado	1	14%
Microlobulada	Circunscrita	0	0%	Microlobulado	Circunscrito	4	22%
(14 RI)	Obscurecida	1	7%	(18RIs)	Obscurecido	2	11%
	Microlobulada	12	86%		Microlobulado	8	44%
	Mal definida	0	0%		Mal definido	1	6%
	Espiculada	1	7%		Espiculado	3	17%
Mal definida	Circunscrita	3	30%	Mal definido	Circunscrito	2	11%
(10 RI)	Obscurecida	2	20%	(18RIs)	Obscurecido	4	22%
	Microlobulada	1	10%		Microlobulado	4	22%
	Mal definida	4	40%		Mal definido	5	28%
	Espiculada	0	0%		Espiculado	3	17%
Espiculada	Circunscrita	0	0%	Espiculado	Circunscrito	0	0%
(16 RI)	Obscurecida	1	6%	(10RIs)	Obscurecido	1	10%
	Microlobulada	2	13%		Microlobulado	4	40%
	Mal definida	2	13%		Mal definido	0	0%
	Espiculada	11	69%		Espiculado	5	50%

(continuação)

R3	CAD			R4	CAD		
	Contorno	nº	%		Contorno	nº	%
Circunscrita (17 RI)	Circunscrita	8	47%	Circunscrita (11 RI)	Circunscrita	4	36%
	Obscurecida	3	18%		Obscurecida	3	18%
	Microlobulada	2	12%		Microlobulada	2	12%
	Mal definida	3	18%		Mal definida	2	12%
	Espiculada	1	6%		Espiculada	0	0%
Obscurecida (8 RI)	Circunscrita	1	6%	Obscurecida (10 RI)	Circunscrita	2	20%
	Obscurecida	2	12%		Obscurecida	2	20%
	Microlobulada	2	12%		Microlobulada	4	40%
	Mal definida	2	12%		Mal definida	2	20%
	Espiculada	1	6%		Espiculada	0	0%
Microlobulada (7 RI)	Circunscrita	1	6%	Microlobulada (7 RI)	Circunscrita	4	24%
	Obscurecida	1	6%		Obscurecida	0	0%
	Microlobulada	4	24%		Microlobulada	2	12%
	Mal definida	1	6%		Mal definida	0	0%
	Espiculada	0	0%		Espiculada	1	6%
Mal definida (13 RI)	Circunscrita	2	12%	Mal definida (26 RI)	Circunscrita	4	24%
	Obscurecida	3	18%		Obscurecida	6	35%
	Microlobulada	5	29%		Microlobulada	6	35%
	Mal definida	2	12%		Mal definida	5	29%
	Espiculada	1	6%		Espiculada	5	29%
Espiculada (14 RI)	Circunscrita	1	6%	Espiculada (13 RI)	Circunscrita	1	6%
	Obscurecida	2	12%		Obscurecida	2	12%
	Microlobulada	2	12%		Microlobulada	4	24%
	Mal definida	0	0%		Mal definida	0	0%
	Espiculada	9	53%		Espiculada	6	35%

São ilustrados na Tabela 7 os diversos dados referentes à nova classificação dos nódulos por R2, R3 e R4 após ciência dos resultados do CADx⁴.

⁴ É oportuno mencionar que estes dados foram parcialmente publicados no V Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas, ocorrido em Porto Alegre em 2011. O mencionado trabalho intitulava-se “Avaliação da influência de um esquema CADx no diagnóstico mamográfico: classificação de nódulos suspeitos”.

Tabela 7-Comparação entre as classificações de contornos de nódulos dadas pelos radiologistas e os resultados proporcionados pelo classificador do CAD-LAPIMO, após conhecimento dos resultados do CADx.

R2 + CAD	CAD		
	Contorno	nº	%
Circunscrito	Circunscrito	8	73%
(11RIs)	Obscurecido	3	27%
	Microlobulado	0	0%
	Mal definido	0	0%
	Espiculado	0	0%
Obscurecido	Circunscrito	3	21%
(14RIs)	Obscurecido	7	50%
	Microlobulado	3	21%
	Mal definido	1	7%
	Espiculado	0	0%
Microlobulada	Circunscrito	2	12%
(17RIs)	Obscurecido	0	0%
	Microlobulado	12	71%
	Mal definido	1	6%
	Espiculado	2	12%
Mal definida	Circunscrito	2	13%
(15 RIs)	Obscurecido	2	13%
	Microlobulado	1	7%
	Mal definido	8	53%
	Espiculado	2	13%
Espiculada	Circunscrito	0	0%
(12RIs)	Obscurecido	1	8%
	Microlobulado	3	25%
	Mal definido	0	0%
	Espiculado	8	67%

R3 + CAD	CAD		
	Contorno	nº	%
Circunscrita	Circunscrita	11	42%
(26 RI)	Obscurecida	5	19%
	Microlobulada	6	23%
	Mal definida	3	12%
	Espiculada	1	4%
Obscurecida	Circunscrita	1	17%
(6 RI)	Obscurecida	2	33%
	Microlobulada	1	17%
	Mal definida	2	33%
	Espiculada	0	0%
Microlobulada	Circunscrita	0	0%
(5 RI)	Obscurecida	1	20%
	Microlobulada	3	60%
	Mal definida	1	20%
	Espiculada	0	0%
Mal definida	Circunscrita	0	0%
(8 RI)	Obscurecida	1	13%
	Microlobulada	3	38%
	Mal definida	1	13%
	Espiculada	3	38%
Espiculada	Circunscrita	2	17%
(12 RI)	Obscurecida	2	17%
	Microlobulada	1	8%
	Mal definida	1	8%
	Espiculada	6	50%

R4 + CAD	CAD		
	Contorno	nº	%
Circunscrita	Circunscrita	4	29%
(14 RI)	Obscurecida	3	21%
	Microlobulada	3	21%
	Mal definida	3	21%
	Espiculada	1	7%
Obscurecida	Circunscrita	3	38%
(8 RI)	Obscurecida	2	25%
	Microlobulada	2	25%
	Mal definida	1	13%
	Espiculada	0	0%
Microlobulada	Circunscrita	5	71%
(7 RI)	Obscurecida	1	14%
	Microlobulada	0	0%
	Mal definida	0	0%
	Espiculada	1	14%
Mal definida	Circunscrita	2	8%
(24 RI)	Obscurecida	5	21%
	Microlobulada	10	42%
	Mal definida	3	13%
	Espiculada	4	17%
Espiculada	Circunscrita	1	6%
(16 RI)	Obscurecida	2	13%
	Microlobulada	4	25%
	Mal definida	3	19%
	Espiculada	6	38%

Através das análises comparativas da Tabela 8 e da Tabela 9, pode-se observar que, inegavelmente, houve variação no modo pelo qual os radiologistas classificaram os contornos dos nódulos. Dessa forma, alguns nódulos antes classificados como benignos foram reclassificados, após a verificação da avaliação do CADx, como malignos e vice-versa. Este fenômeno denota a atuação do CADx modificando a opinião médica, isto é, o esquema computacional realmente influenciou nas opiniões dos radiologistas.

Tabela 8-Classificação dos contornos de nódulos por R2, R3 e R4, com e sem influência do CADx.

Contornos dos nódulos	R2 (sem influência do CADx)	R2 (com influência do CADx)	R3 (sem influência do CADx)	R3 (com influência do CADx)	R4 (sem influência do CADx)	R4 (com influência do CADx)
Circunscrito	16	11	17	26	11	14
Obscurecido	7	14	8	6	10	8
Microlobulado	18	17	7	5	7	7
Mal definido	18	15	13	8	26	24
Espiculado	10	12	14	12	13	16

Tabela 9-Classificação dos nódulos em benignos ou malignos por R2, R3 e R4, com e sem influência do CADx.

Contornos dos nódulos	R2 (sem influência do CADx)	R2 (com influência do CADx)	R3 (sem influência do CADx)	R3 (com influência do CADx)	R4 (sem influência do CADx)	R4 (com influência do CADx)
Benignos	23	25	25	32	21	22
Malignos	46	44	34	25	46	47

Novamente os nódulos foram separados em dois principais grupos: nódulos benignos e nódulos malignos e foi possível quantificar a concordância

entre radiologistas e o classificador automático isoladamente, sem influência dos resultados do CADx, que seguem na Tabela 10.

Tabela 10-Comparação das avaliações dos radiologistas R1, R2, R3 e R4 e a avaliação do classificador do CAD-LAPIMO.

Analizador	% Casos Benignos Concordantes com CADx (sem CADx)	Casos Malignos Concordantes com CADx (sem CADx)	% Média de Concordância com CADx (sem CADx)
R1	88	65	80
R2	78	46	65
R3	75	44	61
R4	82	41	58

Percebe-se que os resultados do CAD aproximam-se mais do médico denominado como R1, com a maior taxa de verdadeiro positivo na concordância no quesito indicação de benignidade dentre todos os médicos (88%) e taxa de verdadeiro positivo em casos de suspeita de malignidade satisfatória (65%), corroborando em sua eleição como referencial.

Já a Tabela 11 expõe a concordância entre os três radiologistas analisadores e o CADx, após conhecimento dos dados do classificador do CAD-LAPIMO.

Tabela 11- Classificação de nódulos em benignos ou malignos por R2, R3 e R4, após a exposição aos resultados do CADx.

Analizador	% Casos Benignos Concordantes com CADx (com CADx)	% Casos Malignos Concordantes com CADx (com CADx)	% Média de Concordância com CADx (com CADx)
R2	90	67	81
R3	81	55	59
R4	76	40	46

Com o confronto entre os dados fornecidos pelos radiologistas e os resultados do CADx, pôde-se avaliar a qualidade intrínseca do classificador do esquema computacional. Os dados numéricos comparativos estão na Tabela 12.

Tabela 12-Resultados do confronto entre os radiologistas e os resultados do CADx.

Concordância com CADx	R2			R3			R4		
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	Benignos	Malignos	Média	Benignos	Malignos	Média	Benignos	Malignos	Média
Antes	78	46	65	75	44	61	82	41	58
Após	90	67	81	81	55	59	76	40	46

Constatou-se que, no início das análises, a concordância dos médicos em relação aos resultados do CAD apresentou resultados promissores, pois se notaram taxas de concordância entre médicos e CADx, em torno de 60%, (média de 65% por parte de R2, 61 % de R3 e 58% de R4).

Em relação à postura dos analisadores frente ao esquema computacional, alguns pontos podem ser discutidos. Ao saberem dos resultados do CADx individualmente para cada caso, houve aumento na concordância média de R2 com os resultados do CADx de 65 % para 81%. Mas, no caso de R3, praticamente não houve mudanças na classificação dos nódulos, com índice

médio inicial de 61 % indo para 55%. Porém, R4 mudou sua opinião após os resultados do CADx, mas dessa vez discordando mais do que antes de suas informações, com índice médio inicial de 58% caindo para 46 %.

Cita-se que os médicos denominados como R2 e R3 são do sexo feminino e enquadram-se no perfil de médicos com bastante experiência radiológica (mais de 10 anos), especificamente em imagens mamográficas, além de possuírem envolvimento acadêmico. Além disso, mas não menos importante, consta que tais profissionais possuíam treinamento prévio ao uso do CADx, ao passo que o médico nomeado como R4, embora experiente, não opera exclusivamente com mamografias, mas também com outras modalidades de imagem diagnóstica, e utilizou a ferramenta pela primeira vez, fato esse que pode ter influenciado em suas análises.

Mantendo-se a ideia de classificação de nódulos entre benignos e malignos, a Tabela 13 traz a comparação entre as avaliações dos três radiologistas (R2, R3 e R4) em relação ao radiologista considerado como referencial (R1), inicialmente antes da ciência dos analisadores às informações fornecidas pelo CAD-LAPIMO.

Tabela 13-Comparação entre as avaliações dos radiologistas R2, R3 e R4 e a avaliação de R1, sem influência do CADx.

Analizador	% Casos Benignos Concordantes com R1 (sem CADx)	% Casos Malignos Concordantes com R1 (sem CADx)	% Média de Concordância com R1 (sem CADx)
R2	67	62	71
R3	62	59	78
R4	62	92	73

Já a Tabela 14 evidencia a concordância entre os demais médicos com o médico referencial (R1), após a exposição ao CADx.

Tabela 14-Comparação entre as avaliações de R2, R3 e R4 e as de R1, após conhecimento dos resultados do CADx.

Analizador	% Casos Benignos Concordantes com R1 (com CADx)	% Casos Malignos Concordantes com R1 (com CADx)	% Média de Concordância com R1 (com CADx)
R2	84	62	78
R3	74	67	86
R4	42	81	57

Foi feita a correlação numérica detalhada dos dados ilustrados acima na Tabela 15.

Tabela 15-Resultados do confronto entre R2, R3 e R4 com R1, antes e após a exposição dos resultados do CADx.

Concordância com R1	R2			R3			R4		
	% Benignos	% Malignos	% Média	% Benignos	% Malignos	% Média	% Benignos	% Malignos	% Média
Antes	67	62	71	62	59	78	62	92	73
Após	84	77	78	74	67	86	42	73	57

Visualizando-se a tabela acima, observa-se que há concordância uniforme no que se refere à classificação de imagens como benignas entre os três radiologistas, com aumento na taxa de concordância com R1 após exposição ao CADx no caso de R2 e de R3 e com decaimento no caso de R4. Já em relação à classificação das imagens como malignas, nota-se concordância média de 60% com a referência no caso de R2 e R3, com maior aproximação de resultados após exposição aos resultados do CADx e maior afinidade de R4 com os índices de referência, porém com decaimento após ciência dos resultados do esquema computacional.

Nota-se, ainda, que os demais profissionais têm maior taxa de verdadeiro positivo no quesito suspeita de benignidade que em relação a suspeita de malignidade, o que pode indicar que há maior dificuldade dos mesmos na identificação de lesões suspeitas.

Os demais quesitos (verdadeiro negativo e falso negativo) têm maior variação entre os profissionais.

Esses dados demonstram que após o conhecimento dos resultados do CADx, houve aumento na taxa de VP tanto no quesito de suspeita de benignidade como de malignidade para dois dos três médicos avaliados (R2 e R3), no entanto, houve discreta redução na concordância desses mesmos dados para R4.

De fato, o desempenho de R4 aparentemente foi reduzido, aventando-se, novamente, que o fato deste médico estar utilizando pela primeira vez as ferramentas do CADx pode ter influenciado nos resultados.

O uso das informações fornecidas pelo módulo classificador também rendeu um aumento perceptível na concordância entre os radiologistas analisados (R2, R3) e o referencial (R1): (25 % e 19% para os sinais benignos e 24% e 13,5% para os malignos, respectivamente, para R2 e R3). As percentagens são assim claramente expressivas.

A seguir, serão ilustrados exemplos de RIs contendo nódulos submetidos aos testes de exposição aos radiologistas antes e após conhecimento dos resultados do CADx.

O primeiro exemplo está ilustrado na Figura 58. Trata-se de um caso em que um dos radiologistas classificou os contornos do nódulo em análise como pertencentes à classe de contornos mal definidos em uma primeira análise. A seguir, passado o tempo de clareamento e com a rerepresentação deste mesmo nódulo acompanhado do resultado do CADx, houve reavaliação por parte do radiologista. O resultado do CADx classificou os contornos do nódulo como microlobulado, porém o médico não mudou sua opinião frente aos resultados do esquema computacional, mantendo sua classificação de contornos mal definidos, como no primeiro momento de avaliação.

Figura 58- Exemplo de RI contendo nódulo cuja classificação de contornos foi mantida após exposição aos resultados do CADx.

A Figura 59 exemplifica uma RI contendo um nódulo cujos contornos foram classificados como mal definidos por R2 em uma primeira análise. Passado o tempo de clareamento, o mesmo nódulo foi reapresentado a R2, porém agora acompanhado da classificação fornecida pelo CADx, que o enquadrou na classe de contornos microlobulados. Nesta ocasião, R2 o reclassificou como pertencente à classe de contornos microlobulados, concordando com os resultados do esquema computacional e mudando de opinião.

Figura 59- Exemplo de RI contendo nódulo cuja classificação de contornos foi mudada após exposição aos resultados do CADx.

Enfim, algumas observações podem ser feitas sobre o desempenho do sistema em análise de classificação de nódulos:

- O sistema funcionou realmente como uma ferramenta de auxílio diagnóstico em mamografia, ressaltando-se uma característica importante em relação à avaliação radiológica: a classificação dos nódulos, diferentemente da maioria dos esquemas computacionais, com foco na detecção. O procedimento interpretativo deste sistema, embasado na classificação de nódulos, permite uma avaliação mais detalhada e fornece uma sugestão mais precisa em termos de conduta, auxiliando no direcionamento de biópsias para casos com maior suspeita de malignidade.
- Os resultados do CADx, resumidamente, influenciaram positivamente os radiologistas nas avaliações, uma vez que, em muitos casos, a utilização do sistema não só conduziu a uma mudança de opinião, mas também aumentou a taxa de precisão.

Embora formatado com um protótipo de pesquisa, o sistema mostrou-se eficiente, com potencial não apenas de produzir resultados mais amplos, mas também de atuar na triagem de casos mais comuns.

6.2.2 Segunda Etapa- Segunda Fase do Trabalho- Análises Individuais de Um Médico Radiologista

A segunda fase do trabalho, nesta segunda etapa, compreende os testes realizados por R2 numa ampla análise das características dos nódulos, com alargamento dos parâmetros de avaliação pelo esquema computacional, incluindo três critérios: contornos, forma e densidade. Deve-se lembrar de que as RIs foram selecionadas a partir da base de dados (179 mamografias, sendo 82 com nódulos malignos e 97 com nódulos benignos).

Inicialmente, a Tabela 16 ilustra a classificação simplificada de nódulos em benignos e malignos por R2 em dois momentos diferentes: antes e após sua exposição aos resultados do CADx.

Tabela 16-Classificação de nódulos em benignos e malignos por R2, antes e após a exposição aos resultados do CADx.

	% da classificação dos casos antes do CADx	% da classificação dos casos após o CADx
Benignos	45,8	53,8
Malignos	54,2	46,2

Nesta fase se demonstra que houve influência do classificador do CADx sobre a opinião do médico na avaliação qualitativa dos nódulos do conjunto pré-selecionados, uma vez que houve variação na classificação dos mesmos antes e depois da exposição aos resultados do CADx.

Observa-se que o número de nódulos classificados como benignos ou como malignos pelo radiologista mudou após a interferência do CADx, demonstrando variabilidade na sua classificação após a expressividade do CADx, com inegável influência do esquema computacional em sua opinião.

Calculou-se a porcentagem de vezes em que houve concordância entre a classificação fornecida pelo CADx e pelo radiologista. Tais dados foram quantificados antes e depois da exposição da médica aos resultados do CADx e estão organizados na Tabela 17.

Tabela 17-Concordância dos resultados do CADx com os do R2, antes e após a exposição aos resultados do CADx.

Tabela 18-

	% da classificação antes do CADx	% da classificação após o CADx
Concordância de R2 com o CADx	65,9	78,9

Nota-se, variação na taxa de concordância com o CADx após a exposição do médico aos seus resultados. Essa taxa de concordância entre o radiologista e o esquema computacional aumentou após a revelação dos resultados do CADx, subindo de 65,9% para 78,9%, com aumento de 19,7%. Isso mostra que o radiologista se aproximou mais dos resultados fornecidos pelo CADx após ter ciência dos mesmos, ou seja, a qualidade das informações geradas pelo CADx foi considerada relevante pelo médico.

Uma vez que a base de dados pode ser considerada um “padrão ouro” de referência, submete-se ao confronto o conjunto de resultados das opiniões do médico com o conjunto de resultados fornecidos pela base, antes a após exposição do médico aos resultados do CADx, obtendo-se os dados explanados na Tabela 18.

Tabela 18-Parâmetros de avaliação de R2, antes e após exposição ao CADx.

Parâmetro	% Casos Antes do CADx	% Casos Após o CADx
Falso positivo	29,9%	30,4%
Acurácia	80,4%	84,4%
Sensibilidade	92,7%	97,4%

Em que:

- Falso positivo é o percentual de casos benignos que foram classificados como malignos;
- Acurácia é a proporção de predições corretas (VP + VN), ou seja, a porcentagem de acertos em relação aos dados fornecidos pela base, tanto em casos malignos quanto benignos;
- Sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos: $VP / (VP + FN)$; ou seja, é a porcentagem de casos malignos corretamente identificados.

Esses resultados mostram:

- Aumento de 4,9% na taxa de acerto (acurácia) do radiologista após o uso do CADx;
- Aumento de 5,1% na sensibilidade do radiologista com o uso do CAD e
- Aumento de apenas 1,6% na taxa de falso positivo com o uso do CAD;

Demonstrou-se que o CADx teve influência positiva na performance médica, proporcionando ao profissional aumento na sua acurácia e na sua sensibilidade, com aumento proporcionalmente insignificante na taxa de falso positivo. Transferindo esses dados para a prática clínica, poderia significar aumento na precisão diagnóstica, com mínimo aumento na taxa de reconvocações e de procedimentos desnecessários. Nesta condição, o CADx se

tornaria atrativo para profissionais ligados ao diagnóstico radiológico, pois realmente funcionaria como ferramenta de auxílio.

Serão expostos, sequencialmente, alguns exemplos de casos avaliados pelo radiologista, cujas classificações iniciais, prévias ao conhecimento dos resultados do CADx, foram diferentes das classificações finais, após conhecimento dos resultados do esquema computacional.

A Figura 60 exemplifica um caso de um nódulo classificado inicialmente como benigno por R2. O CADx expôs como resultado que o nódulo seria classificado como maligno. Após o conhecimento desse resultado, o radiologista mudou sua opinião, concordando com o CADx, porém discordando da base de dados, que dispõe como resultado de classificação para este nódulo como sendo benigno.

Figura 60- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.

Já as outras duas figuras abaixo, possuem em comum o fato de o profissional ter mudado sua opinião após exposição aos resultados do CADx, porém dessa vez se afinando com a classificação fornecida pela base de dados.

A Figura 61 demonstra um caso de um nódulo classificado inicialmente como benigno por R2. Após o conhecimento do resultado do CADx, que classificou o nódulo como maligno, o médico alterou seu parecer, afinando-se com o CADx, e também com a base de dados, que dispõe como resultado de classificação para este nódulo como sendo maligno.

Figura 61- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.

Neste outro caso, ilustrado na Figura 62, o nódulo em questão foi classificado como maligno pelo radiologista; o CADx forneceu como resultado de classificação para este nódulo que ele seria benigno. Assim, ele alterou sua opinião e o reclassificou como benigno, aproximando-se do resultado do CADx e também da informação emitida pela base de dados de que se trata de um nódulo benigno.

Figura 62- Exemplo de um caso de análise de nódulo por R2 antes e após conhecimento do resultado do CADx.

Finalmente, foi possível avaliar o comportamento do esquema computacional em relação à base de dados, uma vez que o conjunto pré-selecionado é provido de diagnóstico fidedigno. Assim, gerou-se a Tabela 19.

Tabela 19-Resultados do confronto dos resultados do CADx e os informes da base de dados.

Parâmetro	% de casos
Falso positivo	42,3
Acurácia	73,2
Sensibilidade	91,5

De início, sobressai-se a alta taxa de falso positivo desse sistema (42,3%), superior à taxa de falso positivo do próprio médico que testou o sistema, dado esse suficiente para o desestímulo do uso do classificador. Por outro lado, esse CADx possui acurácia de 73,2%, índice considerado satisfatório e condizente com os referidos na literatura e sensibilidade de 91,5%, índice alto e interessante para o analisador, que necessita de dados que embasem sua confiança em uma ferramenta computacional para aceitação de seu uso.

Como mencionado anteriormente, mesmo com o índice de falso positivo intrínseco do CADx considerado alto, na prática, isso não foi suficiente para influenciar negativamente o médico analisador. Após exposição do profissional aos resultados do CADx, não se observou aumento significativo em sua taxa de falso positivo. Tal fato pode ser explicado pelo fato do médico ser experiente e não ter tido dificuldade em descartar resultados incluídos no conjunto de falsos positivos do CADx. Inclusive, mesmo diante de informações descartáveis, o radiologista utilizou as informações de saída do classificador para aproximar mais seus resultados dos diagnósticos da base de dados, melhorando definitivamente sua acurácia.

7 CONCLUSÕES

Desde que o FDA aprovou o uso comercial do CAD, em 1998, houve expansão gradual e progressiva de sua utilização em países europeus e nos EUA.

Apostou-se muito na capacidade do CAD para melhoria na capacidade diagnóstica de exames mamográficos. Inclusive, em dezembro de 2000, foi aprovada uma emenda ao *Social Security Act*, no Congresso Americano, na qual os exames mamográficos efetuados com comprovação de uso da tecnologia CAD passaram a ser reembolsados com um valor maior do que os exames convencionais.

A recente consolidação da digitalização de exames mamográficos através dos sistemas CR e do próprio equipamento digital (DR) ampliou a utilização dos esquemas computacionais, que se acoplam facilmente ao equipamento.

Porém, o que se nota, é que há discrepância entre o aumento do número de exames disponíveis em sistemas digitais e o número de trabalhos acadêmicos publicados e de grupos de pesquisa com enfoque no aperfeiçoamento dos esquemas computacionais aplicados à detecção em mamografia (CADE).

Tal fato pode ser explicado em função da não otimização do uso do CADe por médicos radiologistas. O uso do CADe exige dedicação e treinamento dos profissionais, de modo que as reais vantagens de seu uso devem ser explícitas.

Radiologistas habituados ao uso do CADe o consideram útil como coadjuvantes na detecção de calcificações no rastreamento. No entanto, existem francas ressalvas ao uso do CADe no rastreamento de massas suspeitas.

Nota-se variação da influência do CADe em relação à experiência dos médicos radiologistas, provavelmente em virtude das taxas intrínsecas de falso positivo dos mesmos.

Os radiologistas menos experientes têm menor sensibilidade à detecção e, ao deparem-se com as demarcações de RIs realizadas pelo CADe, sentem-se confusos e inseguros, principalmente se o CADe for tendencioso a falsos

positivos. Além disso, há maior possibilidade de dúvidas por parte desse profissional, o que poderia acarretar em aumento no tempo despendido para a análise.

Por outro lado, nota-se maior tolerância ao falso positivo do CADe pelos médicos mais experientes, provavelmente devido à menor dificuldade em descartar demarcações supérfluas. Porém, não se deve negligenciar que seu uso pode se tornar enfadonho, não só pela falta de enriquecimento das análises, mas também por consumir tempo e de energia na avaliação de informações dispensáveis.

Realmente, de acordo com Karssemeijer (2011) o principal entrave dos algoritmos de CADe é a alta taxa de falso positivo, que pode confundir a opinião dos radiologistas ou tornar a análise visual morosa e desinteressante, além de comprometer a confiabilidade do sistema.

É inegável que há séria dificuldade no diagnóstico radiológico do câncer de mama e ferramentas capazes de aumentar a acurácia são bem-vindas.

Mas, a principal dificuldade na análise de imagens mamográficas relaciona-se não à detecção, mas à conduta a ser tomada a seguir. Tal entrave se agrava ainda mais quando se considera menor experiência do analisador.

Diante destas considerações expostas, surge, como novo paradoxo, a utilização do esquema CAD não apenas como detector (CADe), mas sim como classificador (CADx), capaz de fornecer informações realmente úteis para os analisadores de imagens mamográficas do ponto de vista do auxílio à interpretação dos achados. O CADx teria uma atuação mais complexa, influenciando nas mais importantes decisões a serem tomadas pelo radiologista. Seria capaz tanto de atuar auxiliando na detecção, impedindo que o alto volume de exames analisados em tempo restrito compromettesse a qualidade do rastreamento quanto fornecendo informações adicionais relevantes a respeito de achados radiológicos. O esquema computacional seria capaz de realizar a classificação de determinando achado radiológico, indicando se é suspeito ou não para malignidade e, dessa forma, auxiliando os radiologistas na conduta final de cada caso.

De certa forma, o próprio CADe, da forma em que é utilizado atualmente, tem influência subjetiva na conduta do examinador. Após a fase de adaptação ao uso do esquema computacional, os médicos começam a valorizar o alto valor preditivo negativo que ele possui, influenciando indiretamente nas tomadas de suas decisões.

No presente estudo foi possível constatar que houve alteração do diagnóstico dos radiologistas com o uso do CADx, ou seja, a percepção que os médicos radiologistas tinham antes e após o auxílio do CADx foi alterada, o que sugere que influenciou de fato no diagnóstico. E, nos testes realizados, de forma positiva, conforme denotam os dados das tabelas 14, 16 e 17 e a síntese da tabela 26. O CADx atuou realmente como uma 'segunda opinião'/leitura dos exames.

Particularmente, os radiologistas participantes deste trabalho e que não têm possibilidade de utilizar o CAD na prática clínica rotineira, apontam a utilidade do CAD como coadjuvante na detecção, mas ressaltam que informações sucintas e precisas de características dos achados radiológicos, como classificações, seriam bem vindas.

O presente esquema CADx sob investigação não provocou significativo aumento nas taxas de falso positivo, que impedisse ou atrapalhasse a utilização dos benefícios de sua alta sensibilidade, salvo quando aplicado a um dos radiologistas não habituado ao uso da ferramenta.

Existe um paradoxo quanto à polêmica da utilização do esquema computacional na prática clínica do rastreamento do câncer de mama. O CAD tem sido usado como uma ferramenta útil no rastreamento de uma grande quantidade de exames em muitos dos grandes hospitais nos EUA e Europa. No entanto, discute-se, a possibilidade de sua utilização, no futuro, na linha de frente de uma triagem, na qual haveria solicitação do radiologista para o detalhamento de exame apontados pelo CADx.

Tal suposição está intimamente atrelada à capacidade futura do desenvolvimento dos esquemas computacionais que, para serem capacitados a substituir um médico analisador, deverão se enquadrar num cenário muito

próximo do ideal, isto é, com alta taxa de sensibilidade e, concomitantemente, alta especificidade, fatores estes com limiares muito tênues, além de, necessariamente possuírem baixa taxa de falso positivo.

Os testes realizados neste trabalho, mesmo que em caráter acadêmico, demonstram que o esquema- e o CAD-LAPIMO, em particular-podem vir a ser utilizáveis na prática clínica, e que, embora se encontre em fase de aperfeiçoamento em alguns módulos, poderá ser utilizado inclusive remotamente, no futuro.

A utilização da interatividade remota é interessante, pois possibilita ao radiologista acessar a opinião do CADx apenas se for de seu interesse, o que pode reduzir a ainda mais a taxa de falso positivo. Desta forma, no caso de suspeita de alguma região na mamografia, o profissional pode acessar a opinião do CADx e obter, como retorno, uma determinada classificação para cada selecionada RI.

Tais apontamentos estimulam a perseverança do desenvolvimento do esquema designado como CAD-LAPIMO, com pretensões de atuar como um sistema complementar de informações para laudo.

As padronizações desenvolvidas durante o projeto CADx também proporcionaram uma redução de custos relevante (uma preocupação bem reconhecido para a aquisição de tais esquemas comerciais no Brasil e na maioria dos outros países). Mesmo precisando de ajustes, principalmente para reduzir as taxas de falsos positivos, os testes apontaram possibilidade de disponibilidade do modelo.

A expectativa é a de atingir uma efetiva utilização da tecnologia dos esquemas CAD no Brasil, possibilitando maior eficiência na interpretação de imagens mamográficas e colaborando para o diagnóstico precoce de câncer de mama, diminuindo a morbidade e mortalidade das pacientes.

7.1 Perspectivas Futuras

Inicialmente, cabe mencionar que o presente estudo teve uma amostra razoável de imagens mamográficas utilizadas nos testes, porém faz-se necessário aumento da amostragem de imagens para o incremento de novas análises.

Além disso, interessantes grupos de imagens resultaram dos testes vigentes. Como já exposto, para este estudo, em particular, houve enfoque principal na seleção de RIs contendo nódulos preferencialmente envoltos por tecido fibroglandular, já que a alta densidade do parênquima mamário circunjacente às massas dificulta a avaliação mamográfica. Destaca-se que a partir dessas análises, foram gerados conjuntos de imagens classificados como verdadeiros positivos e verdadeiros negativos, que, na prática, correspondem aos casos que podem ser considerados polêmicos, quando resultantes da avaliação realizada entre os quatro médicos e aos casos nos quais se pode considerar que houve erro na interpretação das imagens, quando resultantes da avaliação individual realizada por um dos profissionais (R2), exclusivamente, e os resultados definitivos da base de dados. A restrição da amostra a imagens pertinentes a estes conjuntos seria interessante, uma vez que são preciosas ferramentas para aplicação em novos testes, pois se tratam de casos em que os radiologistas realmente poderiam se beneficiar de uma “segunda opinião”.

Igualmente, seria interessante a expansão do número de radiologistas envolvidos nos testes, aumentando assim a variabilidade dos perfis dos profissionais em avaliação. Novos estudos poderiam ser realizados a fim de averiguar os benefícios desta ferramenta computacional quando aplicado a maior amostra de médicos radiologistas, ou seja, verificar se há benefício do uso do CADx mesmo se considerando o aumento no tempo despendido nas análises das imagens; se haverá redução no número de casos falso-positivos com o uso dos CADx, analisando, dentro disso, se a alta sensibilidade do observador pode ser potencializada com o seu emprego em testes de um grupo maior de radiologistas.

Outra possibilidade interessante de novas pesquisas seria na realização de testes variados em diferentes esquemas CAD, o que propiciaria análises

comparativas de desempenho de diferentes esquemas computacionais. Porém, esta possibilidade tem viabilidade comprometida, inclusive pela falta de disponibilidade em nível nacional de outros esquemas computacionais, como já relatado.

Com a tecnologia vigente, é impossível o desenvolvimento de uma interface computacional que se equipare a visão humana, que tem peculiaridades singulares, porém a amplitude desta interação traz benefícios à sociedade em inúmeras áreas de aplicação, como na área médica e, sobretudo, na área de imagiologia, que possui íntima relação com os avanços tecnológicos.

Como se demonstrou, os esquemas computacionais são alternativas passíveis de utilização nas análises de imagens médicas, principalmente de mamografias, destacando-se sua capacidade de atuação como auxiliar na interpretação diagnóstica, fornecendo assim, informações complementares ao radiologista. Porém novas pesquisas deverão ser realizadas com o intuito de aperfeiçoamento de tal ferramenta computacional na prática clínica.

Assim fica explícita a importância de trabalhos multidisciplinares na busca de obtenção de maior eficiência dos esquemas CAD, o que motivou a execução deste trabalho, buscando a interface entre desenvolvedores e médicos radiologistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas)**. [S.I.]. 2003.

AGUILLAR, V. L. N. Rastreamento mamográfico e ultrassonográfico para detecção precoce do câncer de mama. In.: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, p.115-133, 2009.

AGUILLAR, V. L. N.; BAUAB, S.; MELLO, G. Relatório mamográfico e ultrassonográfico segundo o BI- RADS. In.: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, p. 289-310, 2009.

ALBERDI, E.; POVYAKALO, A.; STRIGINI, L.; AYTON, P. Computer Aided Detection: Risks and benefits for radiologists' decisions. **The Handbook of Medical Image Perception and Techniques**, SAMEI, E.; KRUPINSKI, E. Eds. Cambridge: Cambridge University Press, p. 320-332, 2009.

AMENDOLIA, S. R.; BISOGNI, M.G.; BOTTIGLI, U.; CECCOPIERI, A.; DELOGU, P.; FANTACCI, M.E.; MARCHI, A.; MARZULLI, V.M.; PALMIERO, R.; STUMBO, S. The calma Project: a CAD tool in breast radiography. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research**, v. 460, p. 107–112, 2001.

ANGELO, M. F. **Sistema de Processamento de Imagens Mamográficas e Auxílio ao Diagnóstico via-Internet**. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

AZEVEDO, MARQUES, P. M. D. Diagnóstico Auxiliado por Computador na Radiologia. **Revista de Radiologia Brasileira**, v.34, n.34, p.285-293, 2001.

BARBOSA FILHO, J.R.B. (2012). **Um Método Automático de Detecção de Massas em Mamografias por Meio de Redes Neurais**. Dissertação (Mestrado em Informática), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

BARUFALDI, B. **Qualimamo- uma ferramenta para controle de qualidade em mamógrafos**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Departamento de Informática, 2011.

BAUAB, S. P. Anatomia, histologia e fisiologia da mama feminina relacionadas com os aspectos da imagem. In: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, p. 1-28, 2009.

BALDELIN, T.A.R. Posicionamento mamográfico. In.: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, p.135-68, 2009.

BENATTI, R. H. **Elaboração de banco de imagens mamográficas digitalizadas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.

BERNARDINI, E. C. Combinação de Classificadores Utilizando Medidas de Regras de Conhecimento e Algoritmos Genéticos. Tese de doutorado, ICMC-USP, São Carlos – SP. p. 24, 2006.

BEVILACQUA, J. L. B. Epidemiologia do câncer de mama. In.: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, p.41-55, 2009.

BERRY, A.D., CRONIN, A.K., PLEVRITIS, K.S., FRYBACK, G.D., CLARCKE, M., ZELEN, S.J., MANDELBLATT, Y.A., YAKLOVEV, F.D.J., HABBEMA, J.E., C. Intervention, and S.M.N.C. Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **New England Journal of Medicine**. V. 353, p.1784-1729, 2005.

BLAND, K.I. (1994). **A Mama: Tratamento Compreensível das Doenças Benignas e Malignas**. São Paulo. Ed. Manole.

BRASSALOTTI, A. L.; CARVALHO, A. A. Medição da intensidade de raios X de equipamentos de mamografia utilizando detector piroelétrico de metaniobato de chumbo. In.: **Congresso Brasileiro de Metrologia**, 25, **Anais...** p.13-17, Recife, 2003.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. –Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica).

BURHENNE, W. L. J.; WOOD, S. A.; D O'RSI, C. J. Potential contribution of computer- aided detection to the sensitivity of screening mammography. **Radiology**, v. 215, p. 554-562, 2000.

BRENANN, P.C., TAPIA, K., LEE, W. BREAST: A novel method to improve the diagnostic efficacy of mammography. MIOPeG, University of Sydney; **Ziltron; ***BreastScreen New South Wales. **Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by Craig K. Abbey, Claudia R. Mello-Thoms, **Proc. of SPIE**. V. 8673, 867307© 2013 SPIE.

CHAN, HP, DOI, K, VYBORNÝ, CJ, LAM, KL, AND SCHMIDT, RA. Computer-Aided Detection Of Microcalcifications In Mammograms: Methodology And Preliminary Clinical Study. **Investigative Radiology**, vol. 23, no. 9, pp. 664-671, 1998.

CHEN, Y.; GALE, G.A.; EVANOFF, M. Does Routine breast screening practice over-ride display quality in reporting enriched test sets? **Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by Craig K. Abbey, Claudia R. Mello-Thoms, **Proc. of SPIE**, v. 8673, 86730V© 2013 SPIE.

DIGABEL, H.; LANTUÉJOUL, C. Iterative algorithm. **Actes du Second Symposium Européen d'Analyse quantitative des microstructures en Science des matériaux**, Biologie et médecine, Caen, p. 85-99, 1978.

DOI et. al. Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. **British Journal of Radiology**, n.78, p. 3-19, 2005.

DESTOUNIS, S.V.; ARIENO, A.L.; MORGAN, R.C.. CAD May Not be Necessary for Microcalcifications in the Digital era, CAD May Benefit Radiologists for Masses. **J Clin Imaging Sci.**, v.2, n.45, Jul 2012. doi: 10.4103/2156-7514.99179.28.

DOLAN, B. Computer aided diagnosis in mammography: its development and early challenges. **40 th Asilomar Conference on signals systems and computers**, 2006.

DROMAIN, C.; BOYER, B.; FERRÉ, R.; CANALE, S.; DELALOGÉ, S.; BALLEYGUIER, Computer-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. **Eur. J Radiol.** v.82, n.3, p.417-423, Mar 2013. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.03.005.

ELMORE J.G.; JACKSON S.L.; ABRAHAM L.; MIGLIORETTI D.L.; CARNEY P.A.; GELLER, B.M.; YANKASKAS B.C.; KERLIKOWSKE K.; ONEGA T.; ROSENBERG R.D.; SICKLES E.A.; BUIST D.S. "Variability in interpretive performance at screening mammography and radiologists' characteristics associated with accuracy." **Radiology**, 253, n.3, p.641-51. Dec. 2009.

EUREF, European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Service, 2006. Disponível em <http://www.euref.org/european-guidelines>. Último acesso em 29 de janeiro de 2014.

FAWCET, T. **HP Laboratories**. MS 1143, 1501. Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304. March 16, 2004.

FDA. Mammography Quality Standards Act after incorporation of the amendments published on February 6, 2002. Disponível em: <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/Regulations/ucm110906.htm#s90011>>. Último acesso em: 10/2/2014.

FENTON, J. J.; TAPLIN, H.S.; CARNEY, A.P.; ABRAHAM, L.; SICKLES, A. E.; D'ORSI, C.A. E.; BERNS, G.; CUTTER, E. R; HENDRICK, E; BARLOW, E.W.; ELMORE, G.J. "Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. " **N. Engl. J. Med.** vol. 356, p.1399–1409, 2007.

FENTON,J.J.; ABRAHAM,L; TAPLIN,S.H.; GELLER,B.M.; CARNEY, P.A.; D'ORSI,C.; ELMORE,J.G.; BARLOW,W.E. BREAST CANCER SURVEILLANCE CONSORTIUM. "Effectiveness of computer-aided detection in community Mammography practice". **Natl Cancer Inst.** 2011 Aug 3;103(15):1152-61. doi: 10.1093/jnci/djr206. Epub 2011 Jul 27.

ELMORE, G.J.; BARLOW, E.W. Effectiveness of computer-aided detection in community mammography practice. **J. Natl. Cancer Inst.** v. 103, p.1152–1161, 2011.

FENTON, J.J.; XING, G.; ELMORE, J.G.; BANG, H.; CHEN, S.L.; LINDFORS, K.K.; BALDWIN, L.M. Short-term outcomes of screening mammography using computer-aided detection: a population-based study of medicare enrollees. **Ann Intern Med.** v.158, n.8, p.580-587, 2013. doi: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00002.

GANESAN, K.; ACHARYA, U.R.; CHUA, C.K.; MIN, L.C.; ABRAHAM, K.T.; NG, K.H.. Computer-aided breast cancer detection using mammograms: a review. **IEEE Rev Biomed Eng.**, v.6, p. 77-98. 2013. doi: 10.1109/RBME.2012.2232289.

GARCÍA-MANSO,A.; GARCÍA-ORELLANA,C.J.; GONZÁLEZ-VELASCO, .M.; GALLARDO-CABALLERO, R., MACÍAS-MACÍAS, M. Study of the effect of breast tissue density on detection of masses in mammograms. **Comput Math Methods**, v. 2013, art.213794, .21 mar, 2013. doi: 10.1155/2013/213794.

GEORGIAN-SMITH, D.; MOORE, R. H.; HALPERN, E. Blinded comparison of computer-aided detection with human second reading in screening mammography. **AJR women's imaging**, n. 189, p. 1135-41, 2007.

GIGER, M. L. Computer-aided diagnosis of breast lesions in medical images. **Computing in Science & Engineering**,v.2, n.5, p. 39-45, 2000.

GOES, C. E. **Segmentação de imagens mamográficas digitais para detecção de microcalcificações em mamas densas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

GÓIS, R. F. **Investigação do uso de imagens mamográficas adquiridas em diferentes digitalizadores no desempenho do processamento de imagens para detecção de microcalcificações**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

GÓIS, R. F. AND SCHIABEL, H. Computational Adjust Technique To Digital Mammographic Images Based On Digitizer Characteristic Curve. **Journal Of Electronic Imaging**, vol. 17, no. 4, pp. 043012-1 - 043012-9, 2008.

GÓIS, R. F. **Investigações sobre digitalização de imagens mamográficas**: padronização da qualidade da imagem e seu efeito no desempenho de esquemas de processamento. Tese (doutorado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

GÓIS, R. F.; SCHIABEL, H.; SOUSA, M. A. Z. – **Automatic scanning software based on the characteristic curve of mammograms digitizers** – Journal of Electronic Imaging, v. 22, n. 1, p. 013024-1 – 013024-9, 2013.

GOTZSCHE, P.C.; NIELSEN, M. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database Syst Rev** (1), 2011. CD001877.

HADJIISKI, L.; SAHINER, B; HELVIE, M. A.; CHAN, H. P.; ROUBIDOUX, M.A.; PARAMAGUL, C.; BLANE, C., PETRICK, N.; BAILEY, J.; KLEIN, K.; FOSTER, M.; PATTERSON, S.K; ADLER, D.; NEES, A.V, SHEN, J. Breast masses: computer-aided diagnosis with serial mammograms. **Radiology**, v. 240, n. 2, p. 343-56, ago. 2006.

HEATH, M.; BOWYER, K.; KOPANS, D.; MOORE, R.; KEGELMEYER, JR. The digital database for screening mammography. Proceedings of the Fifth International Workshop on Digital Mammography, 2001. Disponível em: http://nd.edu/~kwb/HeathEtAlIWDM_2000.pdf.>Último acesso em: 6 de ab. 2012.

HOLOGIC ImageChecker Analog CAD. **HOLOGIC Inc.** 2012. Disponível em < <http://www.hologic.com/en/brest-screeneening/imagechecker/screen-film-cad-system/>>. Acesso em 07 de novembro de 2013.

INCA. Programa Nacional de controle do câncer de mama. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/deteccao_precoce>. Acesso em: 8 fev.2012 e em 16 jan.2014.

ISHIDA, M.; FRANK, P. H.; DOI, K.; LEHR, J. L.; JACKSON, V. P.; HENDRIK, E.; FEIG, S. A.; KOPANS, D. B. Imaging of the radiographically dense breast. **Radiology**, v. 188, p. 297- 301, 1993.

JIANG, Y. L.; NISHIKAWA, R. M. Radiologist'ability of using computer-aided diagnosis (CAD) recommendations. **Medical Imaging Conference 1999**, v. 3663, p. 56-60, 1999.

KARSSEMEIJER, N. CAD: more than a perception aid. **Medical Physics Web review**. Ed. Winter, 2011.

KOPANS, D. B. **Imagem da mama**. 3ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

KOPANS, D.B. The positive predictive value of Mammography. **American Journal of Roentgenology**, v. 158, n.3, p.521-526, 1999.

KÖSTERS J.P. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. **Cochrane Database System Rev.**, n. 2, 2003.

LOBBES, M.; SMIDT, M.; KEYMEULEN, K.; GIROMETTI, R.; ZUIANI, C.; BEETS-TAN, R.; WILDBERGER, J.; BOETES, C. Malignant lesions on mammography: accuracy of two different computer-aided detection systems **Clin Imaging**, v.37, n.2, p.283-288. Mar-Apr.2013. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.04.017. Epub 2012 Jun 8.

LOPES, A.A., LEDERMAN,H.M., DIMENSTEIN,R. **Guia prático de posicionamento em mamografia**. São Paulo; Editora SENAC, 2000.

LOUVEIRA, M.H. et. al, **Radiologia Brasileira**, v.37, n.3, p.199-205, 2004.

LUO, P.; QIAN, W.; ROMILLY, P. CAD- aided mammogram training. **Academic Radiology**, v.12, n. 8, p. 1039-1048, 2005.

MALICH, A. A.; FISCHER, D. R.; BÖTTCHER, J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. **Radiology**, v. 16, n. 7, p. 1449-1460, 2006.

MALICH, A. A.; SCHMIDT, S.; FISCHER, D. R.; FACIUS, M.; KAISER, W. A. The performance of computer-aided detection when analyzing prior mammograms of newly detected breast cancers with special focus on the time interval from initial imaging to detection. **Radiology**, v. 69, n. 3, p. 574-578, 2009.

MARANHÃO, N.; VASCONCELOS, G.; NASCIMENTO, R.; BIONE, D. Mamografia digital. In.: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem**. Rio de Janeiro: Revinter. p. 415-440, 2009.

MARCOMINI, D. K. **Aplicação de modelos de redes neurais artificiais na segmentação e classificação de nódulos em imagens de ultrassonografia mamária.** Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

MARCOMINI, K. D. ; Schiabel, Homero ; VERCOSA, L. B. . **Aplicação de contornos ativos para a segmentação de nódulos em imagens de ultrassonografia da mama.** Revista Brasileira de Física Médica, v. 6, p. 103-107, 2012.

MARGOTTO, P. Professor do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde, 2010.(ESCS) /SES/DF. <http://www.paulomargotto.com.br/documentos> Junho, 2010.

MARTINEZ, A. C. **Desenvolvimento de novas técnicas para redução de falso-positivo e definição automática de parâmetros em esquema de diagnósticos auxiliados por computador em mamografia.** Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

MASALA, G.L. Computer-Aided Detection on Mammography. **World Academy of Science, Engineering and Technology**, p.1, 2006.

MATHEUS, B.R.N. **Banco-Web: base de imagens mamográficas para auxílio em avaliações de esquema CAD.** Dissertação (Mestrado em Ciências), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

MATHEUS, B. R. N. AND SCHIABEL, H. Online Mammographic Images Database For Development And Comparison Of Cad Schemes. **Journal Of Digital Imaging**, 2010. vol. 24, no. 4 pp. 500-506, Jun 2011.

MATHEUS, B. R. N.; Schiabel, H.; VERÇOSA, L.B. Avaliação da influência de um esquema CADx no diagnóstico mamográfico: classificação de nódulos suspeitos. **V Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas. 18th International Conference on Medical Physics & V Instrumentation and Medical Imaging Symposium**, Porto Alegre, 2011. **Proceedings of 18th International Conference on Medical Physics & V Instrumentation and Medical Imaging Symposium**. São Paulo, 2011.

MATHEUS, B. R. N.; SCHIABEL, H. A CADx Scheme in Mammography: Considerations on a Novel Approach. **IARIA**. ISBN: 978-1-61208. p.290-5, 2013.

MATHEUS, B., NETO, J., AND SCHIABEL, H. Clustered Microcalcification Detection Scheme For Mammographic Images. **The 17th International Conference On Image Processing, Computer Vision, & Pattern Recognition. Las Vegas. IPCV** pp. 904-908. 2013.

MATHEUS, B. R. N.; SCHIABEL, H. – **A CADx scheme in mammography: considerations of a novel approach** – 7th International Conference on Advanced Engineering Computing and Applications in Sciences, p. 15-18 (ISBN: 978-1-61208-290-5) – Porto, Portugal – Sep 29 – Oct 03, 2013.

MATHEUS, B.; VERÇOSA, L.B.; BARUFALDI, B. SCHIABEL, H. Study of quality perception in medical images based on comparison of contrast enhancement techniques in mammographic images. **Medical Imaging 2014, Proc. of SPIE**- a ser publicado.

McCORMACK, V.A.; dos SANTOS SILVA, I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.** v. 15, n.6, p.1159-1169, 2006.

MENECELLI, C.R. **Caracterização de sinais secundários em imagens mamográficas por redes neurais artificiais para auxílio ao diagnóstico ao câncer de mama.** Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

MAZUROWSKI, M.A.; LO J. Y.; TOURASSI, D. G. User modeling for improved computer-aided training in radiology: initial experience. **Medical Imaging 2010: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by David J. Manning, Craig K. Abbey, *Proc. of SPIE*, V. 7627, 762713-1, 2010 SPIE.

MURAKAMI, R.; KUMITA, S.; TANI, H.; YOSHIDA, T.; SUGIZAKI, K.; KUWAKO, T.; KIRIYAMA, T.; HAKOZAKI, K.; OKAZAKI, E.; YANAGIHARA, K.; IIDA, S.; HAGA, S.; TSUCHIYA, S.. Detection of breast cancer with a computer-aided detection applied to full-field digital mammography. **J Digit Imaging.**, v.26, n.4, p.768-773, Aug 2013. doi: 10.1007/s10278-012-9564-5.

NISHIMURA, K.; MURAMATSO, C.; OIWA, M.; SHIRAIRAWA, M.; ENDO, T.; DOI, K.; FUJITA, H. Psychophysical similarity measure based on multi-dimensional scaling for retrieval of similar images of breast masses on mammograms. **Medical Imaging 2013: Computer-Aided Diagnosis**, edited by Carol L. Novak, Stephen Aylward, *Proc. of SPIE*, v. 8670, 86701R, 2013 SPIE.

NISHIKAWA, R.M.; KALLERGI, M.; ORTON, C. G. Computer-aided detection, in its present form, is not an effective aid for screening mammography. **Med. Phys.**, v.33, p. 811–814, 2006.

NISHIKAWA, R. M. Computer-aided Detection and Diagnosis. In: BRICK, U.; DIEKMANN, F. **Digital Mammography**. Medical Radiology: Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Springer: Germany, p. 85-106, 2010.

NISHIKAWA, R. M., FENTON, J.J., ORTHON, G.C. Computer-aided detection should be used routinely to assist screening mammogram interpretation. **Medical Physics**, n. 39, p. 5305-3507, 2012.

NISHIKAWA, R. M., SHMIDT, A. R.; LINVER, N. M; EDWARDS, V.A.; STULL, A.M.; PAPAIOANNOUFENTON, J. Clinically Missed Cancer: How Effectively Can Radiologists Use Computer-aided detection? **American Journal of Roentgenology**, v. 198, n. 3, p. 708-716, 2012.

NISHIKAWA, R. M. Mammographic database. **Breast Disease**, n. 10, p. 37-50, 1998.

NUNES, F., SCHIABEL, H., AND GOES, C.E. A Computerized Scheme For Detection Of Clusters Of Microcalcifications By Mammograms Image Processing. **Medical Biological Engineering Computing**, vol. 35, no. 2, pp. 705-705, 1998. ISSN 0140-0118.

NUNES, F. L. S. **Investigações em Processamento de Imagens Mamográficas para Auxílio ao Diagnóstico de Mamas Densas**. Tese de Doutorado, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2001.

ONEGA, T., BOWLES, A.J.E., MIGLIORETTI, L.D.CARNEY, A.P., GELLER, M.B., YANKANSAS, C.B., KERLIKOWSKE, K.,SICKLES, A.E.,ELMORE, JOANN, G.E. Radiologists' Perceptions of Computer Aided Detection Versus Double Reading for Mammography Interpretation. **Academic Radiology**, v. 17, n. 10, p. 1217-1222, October 2010.

PATNICK, J (ed.) **NHSBSP Annual Review 2011**, NHS Cancer Screening Programmes, 2011.

PATROCINIO, A. C. **Esquema classificador de agrupamentos de microcalcificações mamárias utilizando redes neurais artificiais**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2000.

PATROCINIO, A. C. **Classificador automático de achados mamográficos em imagens digitais de mamas densas utilizando técnicas híbridas**. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

PEIXOTO, J. E.; CANELLA, E.; AZEVEDO, A.C. **Mamografia: da prática ao controle**.Rio de Janeiro: Esdeva, 2007.

PISANO E.; GATSONIS C.; HENDRICK E.; YAFFE M.; BAUM J.; ACHARYYA S.; CONANT E.; FAJARDO L.; BASSETT L.; D'ORSI C.; JONG R.; REBNER M. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast Cancer Screening - The Results of the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST). **NEJM**, 2005.

PORTO, F. N. **Análise de sensibilidade de um sistema CAD para mamografia digital.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

RAWASHDEH, M.; WARWICK,L.; PIETRZYK, M.; BOURNE,R.;RYAN, E.; WARREN, R.;BRENNAN, C. "The Impact of using a JAFROC or ROC approach on the conclusion of a typical observer performance study". **Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by Craig K. Abbey, Claudia R. Mello-Thoms, **Proc. of SPIE**, v. 8673, 86730B© 2013 SPIE.

RIBEIRO, P. B. **Classificação por análise de contornos de nódulos mamários utilizando redes neurais artificiais.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

RIBEIRO, P. B., ROMERO, R. A. F., OLIVEIRA, P.R, SCHIABEL, H., AND VERCOSA, L. B. Automatic Segmentation Of Breast Masses Using Enhanced Ica Mixture Model. **Neurocomputing**, vol. 120, pp. 61-71, March 2013. ISSN 0925-2012.

RIBEIRO, P. B. **Esquema CADx para classificação de nódulos em imagens mamográficas digitais baseado na segmentação pelo modelo EICAM.** Tese (Doutorado), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

ROCHA, S. V.; JUNIOR BRAZ, G.; SILVA, A.C.; PAIVA, A.C. Detecção e diagnóstico de massas em mamografia: revisão bibliográfica. **Caderno de Pesquisa**, São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

SADAF, A.; CRYSTAL, P.; SCARANELO, A.; HELBICH, T. Performance of computer-aided detection applied to full-field digital mammography in detection of breast cancers. **Radiology**, v. 77, p. 457-461, 2011.

SANTOS, V. T. **Segmentação de imagens mamográficas para detecção de nódulos em imagens de mamas densas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

SANTOS, A. **Física médica em mamografia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.

SERGEANTA, C. J.; WALSHAWB, L.; WILSONC, M.; SEEDB, S.; BARRC,N.; BEETLESC,U.; BOGGISC,C.; BUNDREDC,S.; GADDEC,S.; LIMC,Y.; WHITESIDED,S.; EVANSC,D.G.; HOWELLC,A. ASTLEYA, M.S. **Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by Craig K. Abbey, Claudia R. Mello-Thoms, **Proc. of SPIE**, v.8673, 86730T© 2013 SPIE.

SCAFF, L. A. M. **Bases físicas da radiologia**. Sarvier: São Paulo, 1979.

SCHIABEL, H.; MATHEUS, B. R. N.; ANGELO, M. F.; PATROCINIO, A. C.; VENTURA, L. – **A prototype of mammography CADx scheme integrated to imaging quality evaluation techniques** – SPIE Medical Imaging 2011: Computer-aided Diagnosis, v. 7963, p. 796323-1 - 796323-12 – Orlando, FL (USA) – Feb, 12-17, 2011.

SCHIABEL, H.; SILVA JR., E. C.; MATHEUS, B. R. N. – **Avaliação de um novo algoritmo de processamento de imagens para detecção de agrupamento de microcalcificações em mamografias digitais** – XL Congresso Brasileiro de Radiologia– Recife (PE), 12-15/10/2011.

SCHIABEL, H.; MATHEUS, B. R. N.; VERÇOSA, L. B.; ELIAS, S.; RIBEIRO, P. B. Investigations on a CADx scheme in mammography: evaluating the influence of the nodules contour classifier on radiologists analysis. **Inter. Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 7, sup. 1, p. 258-259, 2012. In: 14th Workshop on Computer-Aided Diagnosis, in 26th International Congress on Computer Assisted Radiology and Surgery - CARS2012, Pisa, Italy, jul. 2012.

SCHIABEL, H. AND MENECELLI, R. C. Automated Characterization Of Secondary Signals Of Breast Cancer To Compose A Module From A Cadx Scheme. 27th **International Congress On Computer Assisted Radiology And Surgery (CARS 2013) In 15th International Workshop On Computer-Aided Diagnosis**. Heidelberg, Germany: . 2013. pp. 404-404.

SCHIABEL, H.; VIEIRA, M. A. C.; VENTURA, L. Preprocessing for improving CAD scheme performance for microcalcifications detection based on mammography imaging quality parameters. In: **Medical Imaging**, v. 7260. p.72602G-1-72602G-1, 2009.

SCHIABEL, H. AND MENECELLI, R. C. Automated Characterization Of Secondary Signals Of Breast Cancer To Compose A Module From A Cadx Scheme. **27th International Congress On Computer Assisted Radiology And Surgery (CARS 2013) In 15th International Workshop On Computer- Aided Diagnosis**. Heidelberg, Germany: 2013. pp. 404-404.

SERGEANT, C.J.; WALSHAW, L.; WILSON M.; SEED, S.; BARR, N.; BEETLES, U.; BOGGIS, C.; BUNDRED, S.; GADDE,S.; LIM,Y.; WHITESIDE, S.,; EVANS, D.G.; HOWELL,A.; ASTLEY,M.S. Same task, same observers, different values: the problem with visual assement of breast density. **Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment**, edited by Craig K. Abbey, Claudia R. Mello-Thoms, *Proc. of SPIE*, v.673, 86730T© 2013 SPIE.

SILVA-JUNIOR, E. C. **Modelo de processamento de imagens mamográficas para detecção de agrupamentos de microcalcificações**. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

SOHNS, C.; ANGIC, B. C.; SOSSALLA, S.; KONIETSCHKE, F.; OBENAUER, S. CAD in full-field digital mammography-influence of reader experience and application of CAD on interpretation of time. **Clin Imagin**, v. 34, n. 6, p. 418- 424,nov-dez, 2010.

SOUSA, M. A. Z. (2013). **Avaliação automática da qualidade de imagens mamográficas digitais geradas com o simulador CDMAM**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

STEMBERG, D. R. M. **Desenvolvimento de simulador mamográfico para avaliação de esquemas CAD**. Dissertação (Mestrado em Ciências), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

THURFJELL, E. L. **Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program**. *Radiology*. 191, 1994.

TIMP, S.; VARELA, C.; KARSSEMEIJER, N. Computer-aided diagnosis with temporal analysis to improve radiologists' interpretation of mammographic masses of Mammography. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, v.3, 803-808, May, 2010. doi: 10.1109/TITB.2010.2043296. Epub 2010 Apr 15.

URBAN, L.A.B.D. Outubro Rosa fortalece a luta contra o câncer de mama em todo o mundo. *BOLETIM CBR*. Informativo n.305.p.16-19. Out.2013.

VIEIRA, M. A. C. **Metodologia baseada nas funções de transferência para pré-processamento de imagens mamográficas digitais e sua aplicação em esquema computacional de auxílio no diagnóstico**. Tese (Doutorado em Ciências), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005.

WILKS, R. J. **Principles of radiological physics**. New York: Churchill Livingstone, 1987.

WU, J., BESNEHARD, Q. AND MARCHESSOUX, C. Automatic Classification For Mammogram Backgrounds Based On Bi-Rads Complexity Definition And On A Multi Content Analysis Framework. **Medical Imaging 2011: Image Processing, Proc. of SPIE 2011**, Orlando, vol. 7962, pp. 79623f-79623f-12, Feb 2011.

YANG, K.Y.; LIU, X.J.; ZHAI, R.Y. Impact of breast density on computer-aided detection (CAD) of breast cancer. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.**, v.34, n.5, p.360-363, May 2012. doi: 10. 3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.05.009

YOUK, H. J.; KIM, K.E.; KO, H.K.; KIM, J. M. Asymmetric Mammographic Findings Based on the Fourth Edition of BI-RADS: Types, Evaluation, and Management. **RadioGraphics**, v. 29, n.33, 2009.