Yedda Nunes Reis

**Análise da associação entre as densidades mamárias
macroscópica e mamográfica em pacientes candidatas
à cirurgia conservadora para câncer de mama**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Filassi

São Paulo

2021

Versão Corrigida

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Reis, Yedda Nunes

Análise da associação entre as densidades
mamárias macroscópica e mamográfica em pacientes
candidatas à cirurgia conservadora para câncer de
mama / Yedda Nunes Reis. -- São Paulo, 2021.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: José Roberto Filassi.

Descritores: 1.Neoplasia da mama 2.Doenças
mamárias 3.Densidade da mama 4.Mamografia
5.Ressonância magnética nuclear 6.Patologia

USP/FM/DEB-085/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao meu querido esposo e melhor amigo, **Stefano**, pelo incansável incentivo e ajuda em tantos momentos difíceis. Fonte de inspiração e admiração diária. Sem você, NADA seria possível.

Aos meus amados pais, **Monica** e **José Fernando**, desde pequena me ensinando que a educação é o maior legado que eu poderia ter. Nunca deixaram de acreditar no meu potencial e sempre estiveram na primeira fileira da minha torcida.

Ao meu irmão, **Fernando**, sua inteligência sempre me fascinou e foi fonte de inspiração.

Amo vocês.

Agradecimentos

Professor Dr. **José Roberto Filassi** obrigada por acreditar no meu potencial e por todas as oportunidades que me concedeu, desde a residência, a preceptoria e agora nesta tese. Um exemplo de liderança.

Dra. **Bruna Salani Mota**, você é incansável na arte de ensinar e sua dedicação à ciência me inspira cada dia mais. Muito obrigada por todas as oportunidades. Sem você, não estaríamos aqui hoje. Será fonte de eterna admiração e inspiração.

Prof. Dr. **Marcos Desiderio Ricci**, idealizador da ideia que deu fruto a esta tese. Médico inspirador por suas habilidades e dedicação com as pacientes. Uma honra ter aprendido com seus ensinamentos.

Professor Dr. **José Maria Soares Jr.** e Professor Dr. **Edmund Chada Baracat** que desde os primórdios da residência médica nos incentivam ao caminho também da ciência, juntamente com a assistência. Dedicação admirável para a Clínica Ginecológica.

Aos médicos do setor de Radiologia do ICESP, em especial Dr. **Carlos Shimizu** e aos médicos do setor de Patologia do ICESP, em especial Dr. **Fernando Nalesso Aguiar**, sem os quais este trabalho não seria possível.

Sra. **Lucinda Cristina Pereira** e Sra. **Claudia Vieira**, secretária e apoio administrativo da Pós-Graduação, muito obrigada pela dedicação e paciência de vocês.

Aos membros da minha **Banca de Qualificação**, pelo grande crescimento que me proporcionaram nesse projeto. Suas colocações foram fundamentais para o aperfeiçoamento do trabalho.

Aos **médicos assistentes** do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas e do ICESP, que tanto contribuíram para minha formação profissional. Obrigada pela dedicação de vocês.

Aos **médicos residentes** do Setor de Mastologia, que tanto colaboraram no andamento do projeto e também pelo companheirismo do dia a dia. Sem vocês, sem cada paciente alocada, sem cada exame checado, não teríamos conseguido.

E, finalmente, **às pacientes**, que no meio de tanto sofrimento e angústia, reservam seu tempo para participar de pesquisas em prol de um bem maior.

**“A verdadeira viagem de descobrimento
não consiste em procurar novas
paisagens, mas em ter novos olhos”**

(Marcel Proust)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigência no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução.....	1
2	Revisão da Literatura	
	2.1 Histórico das Classificações de Densidade Mamográfica....	4
	2.2 Fatores que influenciam na Densidade Mamográfica.....	14
	2.2.1 Idade, Paridade e Menopausa.....	14
	2.2.2 Reposição hormonal.....	15
	2.2.3 Índice de Massa Corpórea (IMC).....	17
	2.2.4 Hereditariedade.....	17
	2.3 Risco de câncer de mama.....	18
	2.4 Conflito entre densidade de mama e diagnóstico de câncer	19
	2.5 Densidade mamária - anatomia patológica.....	21
	2.6 Implicações legais.....	24
	2.7 Ressonância magnética das mamas para avaliação de mamas densas com diagnóstico de neoplasia maligna invasiva ou <i>in situ</i> de mama.....	26
3	Justificativa.....	29
4	Objetivo	
	4.1 Geral.....	30
	4.2 Específico.....	30
5	Métodos	
	5.1 Desenho do estudo.....	31
	5.2 Local.....	31
	5.3 Intervenção.....	32
	5.4 Amostra.....	32
	5.4.1 Critérios de inclusão.....	33
	5.4.2 Critérios de exclusão.....	33

5.5 Randomização e Alocação.....	33
5.6 Variáveis analisadas.....	34
5.6.1 Variável dependente.....	34
5.6.2 Variáveis independentes.....	35
5.7 Método para classificação da porcentagem de gordura.....	36
5.8 Método Estatístico.....	37
5.9 Instrumentos para coleta de dados.....	38
5.10 Aspectos Éticos.....	38
6 Resultados	
6.1 Caracterização da amostra do ensaio clínico BREAST-MRI	40
6.2 Densidade mamária macroscópica	41
6.3 Associação entre Densidade mamária mamográfica e densidade macroscópica	41
6.4 Densidade mamária macroscópica e Dados Clínicos.....	42
6 Discussão.....	46
7 Conclusão.....	51
8 Anexos.....	52
9 Referências.....	60

Lista de Abreviaturas

ACR	American College of Radiology
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
DMG	Densidade mamográfica
DMM	Densidade mamária macroscópica
Dy	Displasia
EC	Estádio clínico pré-operatório
ECP	Estádio clínico-patológico final
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICMD	International Consortium on Mammographic Density
IHQ	Imuno-histoquímica
IMC	Índice de massa corpórea
N1	“Normal Pattern” Tipo de padrão mamográfico, segundo Wolfe, 1976
OR	Odds ratio
P1	“Proeminents Ducts 1”, Tipo de padrão mamográfico, segundo Wolfe, 1976
P2	“Proeminents Ducts 2”, Tipo de padrão mamográfico, segundo Wolfe, 1976
<i>Post hoc</i>	Análise secundária

QALYs	Quality-adjusted life years
Qdy	Quase-displasia
RH	Receptor Hormonal
RM	Ressonância magnética
RR	Risco Relativo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	Terapia hormonal
WHO	Organização Mundial de Saúde

Lista de Figuras

Figura 1	Exemplo de densidades mamográficas pela Classificação de Wolfe. Da esquerda para direita: N1, P1, P2 e Dy.....	5
Figura 2	Classificação da DMG por Boyd. Seis categorias de densidade mamográfica: A) densidade = 0%; B) densidade 0 a <10%; C) densidade 10 a < 25%; D) densidade 25 a < 50%; E) densidade 50 a <75%; F) densidade >ou= 75%.....	6
Figura 3	Classificação da Densidade Mamográfica, BIRADS 5ª edição..	9
Figura 4	Exemplo da avaliação do Software Cumulus. Tela do software utilizando interface gráfica. Linhas vermelhas marcam pele e parede torácica; linhas verdes foram desenhadas pelo operador para delimitar o tecido mamário denso, permitindo assim o cálculo da porcentagem densa e área densa.....	12
Figura 5	Exemplo da avaliação do Software Quantra. Tela do software a mamografia já digital, com a avaliação automática de cada mama e a densidade mamográfica final proposta.....	13
Figura 6	Macroscopia no momento do exame de congelação. Setores mamária classificados de acordo com porcentagem de gordura, sendo A: 95% de gordura; B: 75% de gordura; C: 50% de gordura e D: 25% de gordura	37
Figura 7	Fluxograma de pacientes. Em laranja, pacientes incluídas no Ensaio Breast MRI. Em verde, as pacientes incluídas na análise da densidade mamária macroscópica.....	41

Lista de Tabelas

Tabela 1	Principais classificações de densidade mamográfica e os riscos associados para câncer de mama	10
Tabela 2	Densidade mamária macroscópica e densidade mamográfica em todos os casos ($p < 0,001$).....	42
Tabela 3	Características de acordo com a densidade mamária macroscópica.....	44

Resumo

Reis YN. *Análise da associação entre as densidades mamárias macroscópica e mamográfica em pacientes candidatas à cirurgia conservadora para câncer de mama* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A classificação de densidade mamográfica modificou-se ao longo das últimas décadas. Dentre os cinco principais padrões de classificação da densidade mamária de acordo com a mamografia, o modelo atualmente mais adotado é aquele do ACR-BI-RADS®. A alta densidade mamária na mamografia está associada ao risco de câncer de mama e redução da sensibilidade para detecção de tumores. Entretanto, o estudo da densidade mamária e sua correlação dos padrões radiológicos com a anatomia patológica é um campo pouco explorado e heterogêneo na literatura. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é avaliar a correspondência da densidade mamográfica (DMG) e a densidade mamária macroscópica (DMM) na anatomia patológica, assim como a associação entre DMM e características clínicas e tumorais. **Métodos:** Análise *post-hoc* do estudo BREAST-MRI, realizado de novembro de 2014 a outubro de 2018. **Crterios de inclusão:** carcinoma invasivo ou carcinoma *in situ* de mama em mulheres acima de 18 anos, submetidas à tripla avaliação (exame físico, mamografia e ultrassonografia), candidatas à cirurgia conservadora. A DMM foi definida como inversamente proporcional à porcentagem de gordura peritumoral na análise macroscópica do setor mamário, sendo então classificada de maneira análoga ao ACR-BI-RADS® (A, B, C ou D). **Resultados:** 431 pacientes foram incluídas na análise de DMM. A classificação das mamas por DMM foi distribuída da seguinte forma: 303 (70,3%) A, 85 (19,7%) B, 36 (8,4%) C e 7 (1,6%) D. Houve diferença na distribuição entre os achados de DMG e DMM de acordo com a classificação ACR-BI-RADS®, sendo que as DMM A, B, C e D tiveram a correspondência no ACR-BIRADS mamográfico em 22/24 (91,7%) mamas A, 34/187(18,2%) mamas B, 26/199 (13,1%) mamas C, e 1/21 (4,8%) mama D,

respectivamente ($p < 0.001$). As mamas com maior teor de gordura na análise macroscópica eram de pacientes mais velhas, com maior IMC, múltiparas e na menopausa ($p < 0.001$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao histórico de terapia hormonal, estágio clínico, imuno-histoquímica e peso da peça cirúrgica. Conclusão: Houve diferença na distribuição entre os achados de densidade mamográfica e densidade mamária macroscópica, de acordo com BIRADS. Pacientes mais velhas, com maior IMC, múltiparas e menopausas apresentaram mamas com maior teor de gordura na peça cirúrgica.

Descritores: Neoplasia da mama; Doenças mamárias; Densidade da mama; Mamografia; Ressonância magnética nuclear; Patologia.

Abstract

Reis YN. *Macroscopic examination breast density versus mammographic breast density in breast cancer conserving surgery* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Mammographic breast density (MBD) classification has changed over the past decades. Among the 5 most important categorizations, current ACR-BIRADS® classification is the most widely adopted. High MBD is associated with high risk of breast cancer and reduced sensitivity for breast cancer screening. On the other hand, in the anatomopathological context, the study of breast density has been superficially explored and is heterogeneous in current medical literature. **Objective:** The aim of this study is to explore the association between MBD and macroscopic examination of breast density (MEBD), as well as the association between MEBD and multiple clinical and tumoral characteristics. **Methods:** Post-hoc analysis from the BREAST-MRI trial database, from November 2014 to October 2018. Inclusion criteria were biopsy-proven invasive breast cancer or ductal carcinoma *in situ* in female patients aged 18 years or older, who were selected to breast conserving surgery after triple assessment (physical exam, mammography and ultrasound). MEBD was estimated by an experienced pathologist by calculating the ratio between stromal and fatty tissue in each breast histopathological sample, and then patients were classified similarly to the ACR BI-RADS® criteria. **Results:** A total of 431 MEBD were selected for the final analysis. MEBD classification was distributed as follows: 303 (70,3%) were classified as A, 85 (19,7%) as B, 36 (8,4%) as C and 7 (1,6%) as D. We found no correspondence when comparing distribution of MBD and MEBD in our breast surgical specimens, being that MEBD A, B, C and D had the corresponded to DMG in 22/24 (97,1%) of A breasts, 34/187 (18,2%) of B breasts, 26/199 (13,1%) of C breasts and 1/21 (4,8%) of D breasts, respectively ($p < 0,001$). Breasts with highest fat content in macroscopic analysis were associated with older patients, higher BMI, multiparity and post-menopausal status ($p < 0.001$). There was no difference among groups regarding history of

hormone replacement therapy, clinical stage, immunohistochemical, weight of the surgical specimen, and number of patients who underwent breast MRI examination. Conclusion: we found no correspondence in the distribution of MEBD and MBD according to the ACR-BIRADS® classification. Breasts with highest fat content in macroscopic analysis were associated with older patients, higher BMI, multiparity and post-menopausal status.

Descriptors: Breast neoplasms; Breast diseases; Breast density; Mammography; Nuclear magnetic resonance; Pathology.

1 Introdução

O termo densidade mamográfica, que costuma ser utilizado como sinônimo de densidade mamária por parte da comunidade de médicos vinculados ao tratamento de patologias mamárias, corresponde ao tecido fibroglandular do parênquima mamário, que se apresenta como radiopaco na imagem da mamografia. Radiologistas, mastologistas e oncologistas sempre avaliaram esse achado através da proporção de áreas brancas versus não-brancas na mamografia (que corresponde ao tecido adiposo), assim como de acordo com os sistemas de classificação de densidade mamária existentes desde a década de 70 e que foram sendo substituídos de forma paulatina até o atual sistema BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) (1).

Nas últimas décadas, houve uma maior atenção direcionada ao estudo da densidade mamográfica, sendo dois os principais motivos que explicam o porquê: associação de alta densidade mamográfica com redução da sensibilidade no exame de rastreamento para diagnóstico de lesões mamárias e a relação (intrínseca) da alta densidade mamográfica com aumento do risco para câncer de mama.

Em relação à sensibilidade mamográfica para o rastreamento das pacientes, vários estudos demonstraram importante diferença entre os padrões de densidade. Carney et al., em coorte prospectiva de sete registros de base populacional americanos, que envolveu 329.495 mulheres, mostrou uma significativa e menor sensibilidade no rastreamento de pacientes com mamas densas (62,9% versus 87%, com $p < 0.001$ para mamas extremamente densas e

mamas adiposas, respectivamente) (2). Em outro estudo mais recente, que também incluiu grande número de mulheres (329.261), a sensibilidade do rastreamento mamográfico também foi diferente: 88,7% versus 94,7% ($p = 0.002$) para mamas extremamente densas e lipossustituídas, respectivamente (3).

De maneira clássica, desde 1976, o estudo da densidade mamária é realizado somente pela mamografia, seguindo a classificação de Wolf, que será abordada mais adiante nessa tese. Desde então, o crescente interesse no assunto trouxe novas propostas para essa avaliação, com novos métodos de imagem, patológicos e moleculares associados (4).

Entretanto, esse assunto ainda possui lacunas na literatura. A concordância interobservador da densidade mamária não é uniforme entre os radiologistas e há poucos estudos correlacionando os métodos de imagem com a histopatologia das mamas. Nesse contexto anatomopatológico, observamos uma falta de padronização na análise das mamas, o que impacta diretamente na validação externa dos resultados e consequentemente, limita a aplicação clínica dos achados. (5)

O uso da ressonância magnética com objetivo de diminuir o falso negativo da mamografia devido à alta densidade mamária pode ser adotada com objetivo de rastreamento; e, em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, pode ser utilizada no cenário de avaliação de resposta a tratamento neoadjuvante. No entanto, o seu uso no planejamento cirúrgico de cirurgias conservadoras para pacientes com câncer de mama ainda é controverso, pois aumenta as taxas de mastectomias, não há uma nítida contribuição na prevenção de reoperações, e não parece haver impacto em desfecho clínico como sobrevida livre de recorrência local. (6) Estes estudos também não conseguiram demonstrar

correlação entre a densidade mamária mamográfica e achados adicionais nesse exame. Este fato levanta a hipótese de haver incongruência nos sistemas de classificações de densidade mamária imaginológica e anatomia patológica.

2 Revisão da Literatura

2.1 Histórico das Classificações de Densidade Mamográfica

Os primeiros conceitos e a primeira classificação foram propostos por Wolfe em 1976 (7,8) e sugerem a classificação das mamas de acordo com a proporção de tecido adiposo, conectivo, epitelial e de ductos proeminentes observados na mamografia, descrevendo então a densidade mamária de acordo com a substituição adiposa e a proeminência dos ductos. Foi assim classificada: N1 (“normal”): parênquima composto basicamente por gordura, sem ductos visíveis; P1 (“proeminente 1”): parênquima composto principalmente por gordura, com ductos proeminentes na porção anterior, ocupando até 1/4 do volume da mama; P2 (“proeminente 2”): padrão ductal proeminente, ocupando mais de 1/4 do volume da mama; DY (“displasia”): parênquima denso, obscurecendo um padrão ductal proeminente (Figura 1).

A partir dessa classificação, pode-se dizer que as categorias N1 e P1 apresentam baixo risco de desenvolver câncer de mama, enquanto que as categorias P2 e DY apresentam alto risco por serem mamas consideradas densas (7), conforme demonstrado em uma metanálise de estudos, com o *Odds Ratio* (OR) de 5.19 (95% IC, 3.6 a 7.48) quando incluídos oito estudos de coorte e OR de 1.8 (95% IC, 1.5 a 2.13) em 13 estudos caso controle (9). Uma quinta categoria, chamada Qdy (“quase-displasia”), foi adicionada posteriormente, representada por mulheres jovens, com menos de 40-45 anos, que apresentam mamas densas com textura esponjosa. (7)

Figura 1 - Exemplo de densidades mamográficas pelas Classificação de Wolfe. Da esquerda para direita: N1, P1, P2 e Dy. (Fonte: 2002 Subjective and computer-based characterisation of mammographic patterns)

Posteriormente, Boyd et al., na década de 80(10), sugeriram uma classificação mais objetiva para DMG, levando em consideração a proporção de tecido fibroglandular. Foram criadas seis categorias: A: 0% de tecido fibroglandular; B: 0-10% de tecido fibroglandular; C: 10-25% de tecido fibroglandular; D: 25-50% de tecido fibroglandular; E: 50-75% de tecido fibroglandular; F: > 75% de tecido fibroglandular. Quanto maior a categoria, maior a associação com risco de câncer de mama, com um aumento do RR de 43% entre a menor categoria e a sua subsequente (11) (Figura 2).

Figura 2 - Classificação DMG por Boyd. Seis categorias de densidade mamográfica: A) densidade = 0%; B) densidade 0 a <10%; C) densidade 10 a < 25%; D) densidade 25 a < 50%; E) densidade 50 a <75%; F) densidade >ou= 75% (Fonte: Boyd,1998)

Em 1997, Tabár publicou classificação (12) em que propõe descrever a composição mamária em quatro elementos principais, sendo eles: densidade nodular, densidade linear, homogeneidade de tecido fibroglandular e tecido adiposo radioluciente. A classificação foi dividida em cinco padrões: padrão I, com proporção balanceada dos componentes, com discreto predomínio de tecido fibroglandular (composto de 25%, 16%, 35% e 24% dos quatro elementos, respectivamente); padrão II, onde predomina o tecido adiposo (composto de 2%,

14%, 2% e 82% dos quatro elementos, respectivamente); padrão III, similar ao Padrão II, exceto o fato de que os ductos retro areolares proeminentes são associados à fibrose periductal na mama; padrão IV, predominantemente composto por densidades nodulares e lineares (composto de 49%, 49%, 15% e 17% dos elementos, respectivamente); e padrão V, em cuja composição predomina tecido fibroglandular homogêneo (composto por 2%, 2%, 89% e 7% dos quatro elementos, respectivamente). Os padrões I, II e III correspondem a mamas com menor risco de se desenvolver câncer de mama, enquanto os padrões IV e V estão relacionados a mamas com maior risco.

A partir da década de 90, o American College of Radiology (ACR) propôs a utilização de um sistema único de classificação dos exames mamográficos, que é o Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). Na sua quarta edição (13), o ACR propôs a classificação da densidade mamária de modo mais quantitativo e de acordo com as quantidades relativas (representadas em porcentagem) de tecido adiposo e fibroglandular. As quatro categorias do BIRADS 4ª edição são: 1: Mamas predominantemente adiposas (até 25% do componente fibroglandular); 2: Mamas parcialmente adiposas (com densidades de tecido fibroglandular, ocupando de 26% a 50% do volume da mama); 3: Mamas com padrão denso e heterogêneo (51% a 75% de tecido fibroglandular, dificultando a visibilidade de nódulos); 4: Mamas muito densas, apresentando mais de 75% de tecido fibroglandular (diminuindo a sensibilidade da mamografia). A classificação do ACR-BIRADS é o sistema mais utilizado atualmente pelos radiologistas.

Mais recentemente, em 2013, foi lançada a quinta edição do BIRADS (14), que desencoraja o uso de porcentagem para classificação da densidade

mamográfica, assemelhando-se à terceira edição e substituindo os números da versão anterior por letras. A categoria 1 foi substituída por “A”, a categoria 2 por “B”, a categoria 3 por “C” e a categoria 4 por “D”, da seguinte forma: A) mama quase inteiramente composta por tecido adiposo e a mamografia é altamente sensível para este tipo de mama; B) há áreas dispersas de tecido fibroglandular; C) mama heterogeneamente densa, podendo obscurecer pequenas massas; D) mama quase inteiramente composta por tecido fibroglandular. A sensibilidade da mamografia é reduzida para este último tipo de mama. Estudos populacionais sugerem que a distribuição das densidades mamográficas seria da seguinte forma: 10 % de mamas A, 40% de mamas B, 40% de mamas C e 10% de mamas D (15).

Uma mudança importante na nova orientação das diretrizes para classificação é que o avaliador tem liberdade para categorizar como mama densa, mesmo que ela seja menos do que 50% composta de tecido glandular, se observar uma área focal de tecido denso que possa obscurecer o diagnóstico de um possível tumor. Com essa nova orientação, há uma tendência a maior número de mamografias categorizadas como mamas densas (16).

Dessa forma, os trabalhos têm mostrado uma pequena diminuição da concordância interobservador na classificação da 5ª edição do BIRADS, com decréscimo de 0.07 no índice kappa, mas mesmo assim, mantendo uma concordância boa (sendo que antes era ótima) (17). Outros estudos também confirmaram esse posicionamento, com diminuição da concordância interobservador ($p = 0.0179$), com índice kappa no critério antigo de 0.84 (95% CI, 0.80–0.87) e no novo critério foi de 0.77 (95% CI, 0.73–0.81). Um aumento

aproximado de 10% na categoria de mamas densas foi observado (16) (Figura 3).

Figura 3 - Classificação Densidade Mamográfica, BIRADS 5ª edição (Fonte: Atlas BIRADS 5ª edição)

Foi possível observar, de acordo com o exposto acima, que os métodos podem variar entre quantitativos, qualitativos ou semiquantitativos para classificar a densidade mamária mamográfica. Apesar de nem sempre ser possível comparar os métodos um a um (por exemplo, as quatro categorias de Wolfe não correspondem às quatro categorias do BIRADS, mas podemos presumir algo entre mamas densas e mamas não densas), os métodos quantitativos têm dado, de maneira geral, maior consistência nos resultados do que as análises qualitativas (9) (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais classificações de densidade mamográfica e os riscos associados para câncer de mama

Autor Ano	Categorias	Risco
Wolfe 1976	N1: parênquima composto principalmente por gordura, sem ductos visíveis; P1: parênquima composto principalmente por gordura, com ductos proeminentes na porção anterior, ocupando até 1/4 do volume da mama; P2: padrão ductal proeminente, ocupando mais de 1/4 do volume da mama; DY: parênquima denso, obscurecendo um padrão ductal proeminente.	N1 e P1: baixo risco P2 e DY: alto risco
Boyd 1982	A: 0% de tecido fibroglandular; B: > 0-10% de tecido fibroglandular; C: > 10-25% de tecido fibroglandular; D: > 25-50% de tecido fibroglandular; E: > 50-75% de tecido fibroglandular; F: > 75% de tecido fibroglandular.	A-D: baixo risco E-F: alto risco
Tabar 1997	Distribuição em % dos quatros elementos: densidade nodular, densidade linear, homogeneidade de tecido fibroglandular e tecido adiposo radioluciente, respectivamente Padrão I: 25%, 16%, 35% e 24% Padrão II: 2%, 14%, 2% e 82% Padrão III: similar ao II, exceto ductos retroareolares Padrão IV: 49%, 49%, 15% e 17% Padrão V: 2%, 2%, 89% e 7%	Padrão I, II e III: baixo risco Padrão IV e V: alto risco
BIRADS 4ª edição 2005	1: 25% do componente fibroglandular; 2: 26% a 50% do componente fibroglandular; 3: 51% a 75% do componente fibroglandular; 4: 75% do componente fibroglandular	1 e 2: baixo risco 3 e 4: alto risco
BIRADS 5ª edição 2013	A: predomínio tecido gorduroso B: áreas densas esparsas C: heterogeneamente densas D: extremamente densas	A e B: baixo risco C e D: alto risco

Muitas outras classificações baseadas em softwares de computador, com análises automatizadas ou semiautomatizadas para medir densidade mamária,

foram propostas, sendo elas mais objetivas na tentativa de eliminar o viés do observador. Os métodos computadorizados têm uma importante diferença quando comparados aos métodos tradicionais, pois podem fornecer medidas contínuas (e não somente categóricas) de avaliação de DMG, que são dados através da proporção entre áreas densa e não densa da mama (fornecem uma porcentagem de área ou volume).

Em uma revisão de literatura, que avaliou as densidades mamárias e os riscos para câncer de mama, ficou demonstrado que mamas com câncer tinham entre 1,8 a 6 vezes mais chances de serem densas quando comparadas a mamas normais (18). Entretanto, a classificação de mamas densas variou conforme o programa computadorizado escolhido e foi considerado como mama densa > 75% de tecido mamário em 2 estudos (11,19), > 50% em 1 estudo (20), > 46% em 1 estudo (21), > 25% em 2 estudos (22,23). O uso desses softwares prévios não é rotineiro na prática clínica devido à falta de padronização na classificação, dificuldade de acesso a estes e ausência de estudos adicionais para corroborar a sua validação externa, uma vez que foram desenvolvidos para fins de pesquisa (1).

Entre as análises semiautomatizadas, vale destacar o software Cumulus, que calcula tanto a porcentagem de densidade mamária quanto estima a área densa absoluta da mama. Neste método, dois limiares de imagem são estipulados pelo operador, um separando a mama ao fundo, e outro separando o tecido gorduroso do tecido denso (excluindo o músculo peitoral). Uma tela é criada e então o usuário define os limites do parênquima mamário. (4). Cumulus demonstrou uma boa associação entre densidade mamográfica e o risco de câncer em diversos estudos (24). No entanto, na prática clínica, é uma

ferramenta que consome muito tempo, além de demonstrar uma moderada variabilidade intra e interobservador (25) (Figura 4).

Figura 4 - Exemplo da avaliação do Software Cumulus. Tela do software utilizando interface gráfica. Linhas vermelhas marcam pele e parede torácica; linhas verdes foram desenhadas pelo operador para delimitar o tecido mamário denso, permitindo assim o cálculo da porcentagem densa e área densa (Fonte: S.J. Vinnicombe, 2018)

Atualmente, há uma tendência para padronização de métodos computadorizados para leitura dos exames em análises completamente automatizadas. Nesse contexto, três principais softwares de inteligência artificial foram desenvolvidos e destacam-se por estarem comercialmente disponíveis: Quantra™ (26), Volpara™ (27) e o Insight BD (28). Uma análise de 36281 mamografias, de 8867 mulheres, foi realizada por 26 radiologistas e pelos dois primeiros softwares automáticos, em relação à densidade mamográfica (29). As associações entre os observadores foram calculadas pelo coeficiente de

Pearson (r). A correlação entre Quantra e Volpara para volume total da mama foi de $r = 0.97$ ($p < 0.001$), com uma diferença média de 43.5 cm³. Já a correlação em relação aos radiologistas para densidade volumétrica mostrou $r = 0.60$ ($p < 0.001$) e $r = 0.63$ ($p < 0.001$) para os *softwares* Quantra e Volpara, respectivamente, demonstrando correlação quase perfeita entre os métodos automáticos, porém moderada a forte em relação aos radiologistas. Em outro estudo, envolvendo 6081 mulheres nos Estados Unidos, os métodos também mostraram correlação moderada com os radiologistas, sendo $r = 0.46$ para o Quantra e $r = 0.57$ para o Volpara (30). Outro estudo envolvendo o software Insight DB, envolvendo 8427 exames, mostrou 69,5% de concordância para mamografia e 64,6% para a tomossíntese, quando analisado por 32 radiologistas (28) (Figura 5).

Figura 5 - Exemplo da avaliação do Software Quantra. Tela do software, a mamografia já digital, com a avaliação automática de cada mama e a densidade mamográfica final proposta (Fonte: Fischer, 2019)

2.2 Fatores que influenciam na Densidade Mamográfica

A densidade mamária pode ser influenciada por vários fatores, como exposto a seguir.

2.2.1 Idade, Paridade e Menopausa

A idade influencia de forma inversa a densidade mamária, ou seja, a densidade tende a diminuir conforme o envelhecimento. Um estudo com 11.000 mulheres realizado pelo International Consortium on Mammographic Density (ICMD), recentemente, demonstrou o decréscimo da densidade mamária com o aumento da idade, tanto pré como pós-menopausa, assim como uma grande diferença percentual na densidade mamária, comparando-se pacientes pré e pós-menopausa, independentemente da etnia. Foi utilizado um método semiquantitativo denominado Cumulus, como descrito anteriormente, mostrando uma diferença da porcentagem de densidade mamária de -0.46 cm^2 (95% IC: $-0.53, -0.39$) quando comparadas mamas pré e pós-menopausa. Mesmo entre as pacientes da pré-menopausa, também houve diferença: -0.24 cm^2 (95 IC: $-0.34, -0.14$), assim como nas pacientes pós-menopausa: -0.38 cm^2 (95% IC: $-0.44, -0.33$), sendo essa diferença para cada 10 anos de aumento na idade (31).

Conclusão semelhante também foi encontrada por Huo em 2014, mostrando que o *status menopausal* é associado de maneira consistente com a densidade mamográfica. (32) O efeito variou do decréscimo de 0,88% a 5,37% na porcentagem de densidade quando utilizados métodos quantitativos e redução de 4.09 cm^2 em termos de decréscimo de área densa (33).

Por outro lado, a nuliparidade está associada com aumento da densidade mamográfica. Em revisão de literatura, seis estudos (33–38) demonstraram o decréscimo da densidade mamográfica em mulheres com gestações prévias quando comparadas com nulíparas. Nessa mesma revisão, em oito estudos (33,35,37,39–43), o número de filhos foi inversamente proporcional à densidade mamográfica. A avaliação conjunta destes estudos mostrou que a magnitude dessa variação foi de 0,28% a 2,49% em porcentagem de densidade mamográfica para cada filho, enquanto o decréscimo da área densa foi de 1.19cm² a 2.94 cm² por filho (33).

2.2.2 Reposição hormonal

A densidade mamária é um fator variável ao longo da vida da mulher e pode ser considerado um fator de risco modificável no caso da terapia hormonal (TH) na pós-menopausa, a depender do regime utilizado.

Estudos publicados sobre a associação de TH combinada oral, onde foram utilizados regimes de estrogênio e progestagênio evidenciam um aumento da densidade mamária. Uma análise *post-hoc* de ensaio clínico randomizado com grupo placebo, demonstrou que, no grupo TH com regime estrogênio 1mg e drospirenona 2mg, houve um aumento significativo na densidade mamária com 10% de mudança de categoria do BIRADS ($p < 0,001$) no grupo TH, enquanto que a no grupo controle não houve modificação após dois anos (44). Em outro estudo, que corrobora essa associação, publicado por Greendale et al., com 571 mulheres recebendo TH, houve um incremento na categoria de densidade que

variou de 3,08% a 4,76%, de acordo com o regime de TH escolhido, em um período de apenas 12 meses (45).

Entretanto, o uso isolado de estrogênio parece não ter o mesmo impacto na densidade mamográfica. Em 2007, uma coorte europeia avaliou o decréscimo da densidade mamográfica que ocorre com a idade das pacientes na pós-menopausa avaliada. Este estudo incluiu 1240 pacientes, divididas em dois grupos: as usuárias de TH (620 participantes) e um grupo de não usuárias (620 participantes), com uso médio de 1 ano de TH. O decréscimo absoluto na densidade mamográfica foi de 7,3% em não usuárias, 6,4% (p 0.22) em usuárias de terapia estrogênica isolada e de 3,5% (p <0.001) em usuárias de TH combinada. Nesse estudo não há descrição sobre qual foi o tipo de terapia estrogênica utilizada (46).

Atualmente, há uma tendência ao uso de TH por via transdérmica de estrogênio isolado ou em combinação com progesterona, a fim de evitar a primeira passagem hepática e minimizar os efeitos colaterais como hipertensão e alteração de perfil lipídico, especialmente relacionados ao uso do estrogênio. Em um estudo observacional retrospectivo que contou com 150 pacientes em TH transdérmica (25mcg de estradiol isolado ou em associação com 100 mg de progesterona micronizada via vaginal por 15 dias no mês) e 4120 pacientes no grupo controle (sem TRH), não houve diferença estatística no aumento da densidade mamográfica entre os grupos (p 0.22) (47).

2.2.3 Índice de Massa Corpórea (IMC)

Há uma relação inversa entre o IMC e a densidade mamográfica. O IMC elevado está associado à baixa densidade mamográfica. Estudo caso-controle publicado por Sala et al. evidenciou que pacientes com IMC elevado $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ têm 79% menos chance de possuir mamas densas (OR 0.21 IC 0.08-0.52, $p=0.001$) comparadas com pacientes com IMC ≤ 23 (48). Em um estudo brasileiro, valores de IMC inferiores a 30 kg/m^2 aumentaram a probabilidade em mais de seis vezes de a mulher apresentar padrão mamográfico denso (OR 6,69 IC95% 2,54-17,65) (49). Outro estudo que corrobora a relação inversa dessas variáveis foi publicado por Alvarez et al., onde pacientes submetidas à gastropastia por *sleeve*, após perda de peso, tiveram um aumento da densidade mamográfica identificado, com 54% versus 68% ($p=0.0095$) de mamas com categoria BIRADS B+C (50).

2.2.4 Hereditariedade

A hereditariedade também pode explicar densidade mamográfica. Estudos com gêmeos univitelinos mostraram que, após ajuste para fatores como menarca, paridade e IMC, as densidades mamográficas eram praticamente idênticas nas pacientes estudadas (51).

Um estudo brasileiro interessante, avaliando as características da população indígena, mostrou que essas mulheres tiveram mamas menos densas, tanto pelo seu padrão reprodutivo de muitos filhos e também do tempo de amamentação prolongado, como talvez pela própria etnia indígena (52).

Outro estudo sobre densidade mamária, na população *Amish* na Pensilvânia, sabidamente pouco exposta a influências externas, encontrou que tanto as áreas densas quanto as não-densas da mama estavam ligadas ao componente genético, com 33% e 68% de variância total, respectivamente (53). A evidência de que a DMG tem um componente hereditário importante e está associada ao risco para câncer de mama também pode nos ajudar a compreender o cenário da agregação familiar de casos de câncer de mama, mesmo em pacientes com pesquisas para mutações genéticas negativas (54).

2.3 Risco de câncer de mama

A densidade mamária é indiscutivelmente um fator de risco bem estabelecido para câncer de mama, independentemente de outros fatores associados da população estudada, ou mesmo do método de mensuração utilizado na sua avaliação (55).

Nas primeiras avaliações, a magnitude deste risco chegou a aumentar em 37 vezes no estudo pioneiro de Wolfe na década de 70 (7). Em uma metanálise de 2006, o risco foi de 4,6 (95% IC 3,64 - 5,91) vezes maior naquelas pacientes com mamas densas; de 2,9 (95% IC 2,49 - 3,42) em mamas heterogeneamente densas; e de 2,1 (95% IC 1,7 - 2,63) para mamas com densidades fibroglandulares esparsas (56).

Uma coorte observacional espanhola analisou 117.388 mulheres do programa de rastreamento do país que possuíam entre 50-69 anos. O objetivo do estudo foi avaliar se a mudança de DMG com o passar do tempo estava associada ao risco de câncer de mama nessa população. Com um

acompanhamento médio de 5,8 anos, 1592 (1,36%) das mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama. Mulheres cuja DMG modificou-se de B para C ou de B para D tiveram um risco relativo (RR) de 1.55 (95% IC 1.24 -1.94) e 2.32 (95% IC 1.48 - 3.63), respectivamente. O RR para mulheres que cuja densidade mamográfica modificou-se de categoria C para D foi de 1.51 (95%IC 1.03 - 2.22) (57).

2.4 Conflito entre densidade de mama e diagnóstico de câncer

A densidade mamária tem sido um problema no rastreamento para câncer de mama. No momento, nenhuma diretriz clínica tem orientações específicas para o rastreamento de pacientes cujo único fator de risco é a mama densa. Os principais exames complementares utilizados são ultrassonografia, tomossíntese e ressonância magnética.

Em relação ao rastreamento, em 2008, Berg et al., avaliaram pacientes de alto risco para câncer de mama. Para as pacientes com mamas densas, a mamografia teve uma sensibilidade de 50% (95% IC, 33.8%-66.2%), sendo que, quando se associou mamografia e ultrassom, a sensibilidade passou para 77,5% (95% IC, 61,6%- 89,2%). Dessa forma, foi sugerido que essas pacientes tivessem sempre a ultrassonografia associada no seu rastreamento. (58) Outro estudo mais recente, do mesmo grupo, revelou que, em mulheres com mamas densas e pelo menos mais um fator de risco, o rastreamento com ultrassom resultou em 3.7 canceres adicionais detectados a cada 1000 mulheres rastreadas (59). Nesse mesmo estudo, a taxa de detecção adicional de tumores de mama com a RM foi de 14.7 canceres para 1000 mulheres, com uma taxa de biópsia adicional de 7%.

O estudo japonês J-START (60), publicado em 2016, trouxe um conhecimento mais atualizado sobre o uso do ultrassom em rastreamento de mulheres com mamas densas. Esse ensaio clínico randomizado populacional incluiu no total 76196 pacientes, sendo 38313 no grupo intervenção e 37883 no grupo controle. No estudo, 58% das mulheres tinham mamas densas (C e D), estavam entre 40 e 49 anos, e a taxa de detecção de câncer foi de 5,0 para 1000 rastreamentos quando realizado a ultrassonografia complementar, contra 3,0 para 1000 rastreamentos somente com a mamografia.

Mariscotti et al., em estudo prospectivo para avaliar a acurácia da mamografia associada à ultrassonografia mamária e tomossíntese versus RM demonstrou que a densidade mamária diminui significativamente a acurácia da mamografia (sensibilidade em mamas não-densas = 91,3% vs. 78,9% em mamas densas; $p=0.009$). Por outro lado, a densidade mamária não alterou a acurácia da ressonância magnética (61).

Recentemente, um estudo randomizado desenvolvido para elucidar o papel da ressonância magnética no contexto do rastreamento para câncer de mama em mulheres com mamas densas foi publicado e trouxe resultados interessantes. O estudo chamado DENSE TRIAL, “Dense Tissue and Early Neoplasm Screening” (62), é um ensaio clínico randomizado e prospectivo, cujo objetivo era avaliar a taxa de incidência de tumores de intervalo em mulheres com mamas densas submetidas a rastreamento com mamografia isoladamente ou com mamografia associada à ressonância magnética. Os resultados mostraram uma diferença significativa na taxa de detecção de cânceres de intervalo no grupo que fez a ressonância magnética associada à mamografia, com diferença de 2,5 cânceres em 1000 rastreios. Além disso, a taxa de

detecção de câncer foi maior no grupo que realizou a RM, porém com média do tamanho dos tumores detectados pela RM menor (9,5 mm versus 13mm). A taxa de falso-positivos da ressonância foi de 79,8 para 1000 *screenings*. É importante ressaltar desse estudo que apenas 59% das pacientes convidadas para realizar a ressonância fizeram, de fato, o exame.

2.5 Densidade mamária – anatomia patológica

Classicamente, a DMG tem sido atribuída como sinônimo de densidade mamária. No entanto, estudos que compararam a DMG com a DMM ou microscópica são escassos na literatura e heterogêneos.

Em revisão de literatura para elaboração desta Dissertação de Mestrado foram encontrados 18 artigos que descrevem o estudo da densidade mamária na anatomia patológica e sua comparação com a densidade da mamografia. Nenhuma publicação utilizou análise macroscópica para correlação dos dados. Publicações de 1978 a 2017 foram incluídas nos resultados, e são bastante heterogêneas nos seus delineamentos. Para análise mamográfica nesses trabalhos, foram utilizadas as classificações de Wolfe (63–70) , Boyd (71,72), BIRADS (73,74), Softwares quantitativos (75–77) ou mesmo uma nova classificação em percentual estabelecida pelo autor (78–80), a depender do estudo avaliado, o que, muitas vezes, impossibilita a comparação dos resultados.

Classicamente, sugere-se que a densidade mamária seja associada à relação da proliferação estromal e epitelial. No entanto, a maior parte dessa literatura é baseada no estudo de biópsias ou de mastectomias de mamas sabidamente doentes, seja com doenças benignas ou malignas, o que pode

trazer um outro viés para tal amostra e não sabemos, portanto, se é representativo de toda a população. Três análises se destacam pelo fato de terem avaliado mamas sem lesões prévias, conforme discriminado a seguir.

Li et al., (68) para avaliação da densidade histopatológica da mama, de maneira quantitativa, utilizou blocos de tecidos mamários de 236 mulheres submetidas à autopsia. Os cadáveres foram submetidos à mastectomia subcutânea e, posteriormente, as peças foram seccionadas em blocos de 1 cm. Também foi realizada mamografia das peças para avaliação da DMG e, assim, a comparação dos dados. Como resultados, a maior densidade mamográfica esteve associada à proporção da área ocupada na biópsia por núcleos celulares em geral, núcleos de células epiteliais, núcleos de células não epiteliais, colágeno e área glandular ($P < 0,001$). Quando as pacientes foram estratificadas por idades, pacientes com menos de 50 anos mantiveram essa associação, mas, no entanto, nas pacientes com mais de 50 anos, apenas a proporção de núcleos de células não-epiteliais e colágeno mostraram-se significativos ($p = 0.01$ e $p < 0.001$, respectivamente) e os demais achados não tiveram relação. Pode-se salientar como destaque deste estudo o fato de ter obtido amostras aleatórias de diversos locais da mama, tornando esse tecido estudado bem representativo, pois avaliou mamas “saudáveis”, sem doenças benignas ou malignas. Idade, IMC e menopausa foram inversamente associadas com densidade mamográfica e todos os parâmetros histológicos estudados.

Bartow et al. haviam analisado 519 pacientes na mesma série de autópsias do estudo acima citado e avaliou, de maneira qualitativa, os padrões de densidade mamária com achados histopatológicos. Nos seus resultados, os

padrões densos de mama (P2 e DY) estiveram associados com aumento de fibrose, microcalcificações e hiperplasia epitelial (67).

Mais recentemente, em 2012, em uma proposta ousada de estudo, Ghosh et al. (73) recrutaram pacientes através de anúncios para participarem do seguinte estudo: realizar biópsia de áreas densas e de áreas não densas das mamas para fim de realizar correlação anatomo-imaginológica. As pacientes incluídas tinham mais de 40 anos e haviam realizado mamografia nos últimos 6 meses, sem história de câncer ou de TH. As áreas densas e não densas eram selecionadas através da mamografia e identificadas no ultrassom, o qual guiou a biópsia. No total, 59 voluntárias foram avaliadas em relação ao epitélio, gordura, estroma e involução lobular. Áreas densas das mamas tinham 4,8% mais epitélio, 46,1% mais estroma e 50,9% menos gordura do que as áreas não densas das mamas ($p < 0.001$). Houve maior proporção de involução lobular nas áreas não densas (73,9%), do que nas áreas densas (52,2%), porém de maneira estatisticamente não significativa. Não foi possível a correlação com a densidade mamográfica, visto que as amostras eram das mesmas pacientes. Esse estudo também avaliou, em 24 pacientes da amostra, a diferença entre a expressão de ki67, RE e RP nas áreas. Não houve diferença estatística na expressão de ki67 ($p = 0.82$), de RE ($p = 0.09$) ou RP ($p = 0.96$) entre áreas densas e não densas. No entanto, vale destacar que a diferença relativa na expressão de RE foi de 2,7 vezes maior do que nas áreas não densas.

A involução lobular é um processo normal do envelhecimento mamário, caracterizado por redução no número e tamanho das unidades ducto lobulares terminais e suas estruturas secretórias, os ácinos. A involução lobular também pode ser denominada de “atrofia fisiológica da mama”. Em quatro estudos mais

recentes, essa foi a unidade de medida utilizada para padronizar a avaliação da densidade patológica mamária. Três publicações fazem parte da Coorte de Doenças Benignas da Mayo Clinic, nos Estados Unidos, trazendo resultados interessantes. Na primeira análise, resultados ajustados para idade, paridade, IMC e menopausa, mostraram que mulheres sem involução lobular (OR 1.7 IC 95% 1.2-2.3) e com involução parcial (OR 1.3 95% IC 1.0-1.6) tinham maior probabilidade de alta densidade mamográfica DY do que aquelas com involução lobular completa ($p < 0.01$). (69) No entanto, houve uma grande sobreposição nas categorias: de fato, a proporção de mulheres com involução completa foi reduzida apenas nas mamas DY (15%), enquanto nas demais era 31%, 33% e 27% nas mamas N1, P1 e N2, respectivamente. Na segunda análise, em relação ao risco para câncer de mama avaliado, a combinação de mamas mamograficamente densas e ausência de involução lobular tiveram alta associação com câncer de mama (OR 4.08 IC 9% 1.72 a 9.65; $p = 0.006$). (70) E na terceira análise, publicada pelo mesmo grupo em 2017 (74), das 3400 pacientes avaliadas, 2163 (64%) possuíam mamas densas. Em uma análise multivariada, ausência de involução lobular (OR 1.6 95% IC 1.2-2.1) e fibrose (OR 2.2 95% IC 1.9-2.6) apresentaram significância estatística de associação com alta densidade mamográfica.

2.6 Implicações legais

Em 2004, a Dra. Nancy Capello fundou nos EUA um grupo de suporte legal para pacientes com mamas densas, com o objetivo de fornecer auxílio legal para que estas pudessem lutar pelos direitos de *screening* adicional. O grupo “*Are You Dense*” foi fundado após a própria Dra. Nancy ter sido diagnosticada com

câncer de mama localmente avançando poucos meses depois de uma mamografia de rastreamento sem alterações (4). Após isso, a maioria dos estados americanos desenvolveu legislações, informando sobre os conceitos de densidade mamária e obrigatoriedade dos laudos e dos médicos assistentes em informarem essas pacientes que elas podem se beneficiar de complementação diagnóstica, uma vez que mamas densas podem estar associadas com diminuição da sensibilidade mamográfica, assim como risco aumentado para câncer de mama exclusivamente pelo fato da densidade (81,82).

Uma avaliação de estimativas de custos do uso do ultrassom em pacientes com mamas densas mostrou que para mulheres entre 50 e 74 anos, com mamas heterogeneamente ou extremamente densas (categorias C e D), seu uso evitaria 0.36 mortes por câncer de mama (variando de 0.14 a 0.75), traria ganho de 1.7 (0.9 a 4.7) QALYs (quality-adjusted life years) e resultaria em 354 falso-positivos de biópsias recomendadas pelo método adicionado. O custo-efetividade seria de US\$ 325.000 por QALY adquirido, variando de (US\$112.000 a US\$766.000). Caso fossem selecionadas somente pacientes com mamas extremamente densas, o custo seria de US\$ 246.000 por QALY (variando de US\$ 74.000 a US\$535.000) (83).

A decisão compartilhada na propedêutica e tratamento das doenças na relação médico-paciente, hoje, é amplamente difundida. No contexto do diagnóstico de câncer de mama, notamos essa influência cada vez mais presente, o que faz com que essa padronização do sistema de classificação da densidade mamária seja de extrema importância, com objetivo de selecionar adequadamente as candidatas a exames adicionais. (84) Há também uma implicação legal para a equipe médica que faz assistência à paciente e deve-se

levar em consideração proposta com custo-efetividade adequada, ou seja, balancear as chances de falso positivo e negativo dos exames e levando sempre o bem-estar da paciente e benefício desta em consideração, conforme sugerido em posicional oficial do Colégio Americano de Radiologia (85).

2.7 Ressonância magnética das mamas para avaliação de mamas densas com diagnóstico de neoplasia maligna invasiva ou *in situ* de mama

O uso da ressonância magnética com objetivo de diminuir o falso negativo da mamografia devido à alta densidade mamária pode ser utilizado com objetivo de rastreamento como já mencionado nessa revisão da literatura; entretanto, a sua indicação formal em pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo ou *in situ* se restringe ao cenário de avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante. (86)

O seu emprego no planejamento cirúrgico do tratamento conservador em paciente com câncer de mama ainda é controverso. Em metanálise de Houssami em 2013, que inclui três estudos retrospectivos (87–89) e um ensaio clínico randomizado (90), o uso da ressonância magnética pré-operatória não trouxe benefício em termos de recorrência local (HR 0,88 p 0.65) ou à distância (89% versus 93% , p 0.37) (6). Não houve, nesses trabalhos avaliados, diferenciação sobre a densidade mamográfica das pacientes.

Restringindo a avaliação apenas aos estudos randomizados disponíveis até o momento dessa tese, os seis trabalhos randomizados (90–95) evidenciaram aumento das taxas de mastectomias (variando de 8,1 a 25,5%), resultados conflitantes quanto à prevenção das taxas de reoperação (apenas um apresentou redução das taxas de reoperação) (91), sem aparente impacto em

desfecho clínico como sobrevida livre de recorrência local e global em resultados com curto período de seguimento.

Estes estudos também não conseguiram demonstrar correlação entre a densidade mamária mamográfica e achados adicionais na RNM. Apesar de apenas um estudo (95) usar a DMG para estratificação no processo de randomização, este não mostrou correlação da DMG com achados de neoplasia maligna *in situ* ou invasiva adicionais na RNM. Outros estudos fizeram uma análise exploratória do impacto da densidade mamária mamográfica nesses achados adicionais na RNM e, também, não foram capazes de mostrar associação.

Apesar desses estudos retrospectivos e prospectivos apresentarem resultados indubitáveis quanto à redução das chances de falso negativo do estadiamento pré-cirúrgico com a ressonância e à mudança de conduta com aumento das taxas de mastectomias por redimensionamento do tumor em pacientes candidatas à cirurgia conservadora, há uma grande discussão sobre o aumento de custos, reconvocações das pacientes para novos exames e biópsias adicionais com impacto importante aos sistemas de saúde e qualidade de vida dessas pacientes em contrapartida do questionamento do seu real impacto na sobrevida global e livre de recorrência local nas pacientes candidatas à cirurgia conservadora. Portanto, é crucial o aprofundamento dos estudos em densidade mamária para melhor entendimento de fatores que aumentam as taxas de falso negativos em exames habituais de estadiamento, e entender se, verdadeiramente, há uma candidata a estudos adicionais no planejamento cirúrgico do tratamento conservador do câncer de mama.

Baseado no exposto, levantamos a hipótese que pode haver incongruência nos sistemas de classificações de densidade mamária imaginológica e anatomia patológica o que nos motivou a realização do presente estudo.

3 Justificativa

A DMG dificulta o diagnóstico e avaliação de tamanho tumoral. A atual classificação da densidade mamária baseia-se em achados de imagem dependentes da avaliação subjetiva do radiologista. Entretanto, apesar da DMG estar bem estabelecida como fator de confusão para rastreamento e estadiamento locorregional, estudo randomizado realizado no ICESP (BREAST MRI – Trial) não mostrou correlação da DMG com achados imaginológicos e cirúrgicos adicionais. Tais achados nos fazem levantar a hipótese de que também possa haver uma discordância entre as classificações de densidade mamária pela mamografia e a densidade mamária na macroscopia da peça cirúrgica. Na literatura, há uma falta de padronização nos trabalhos de associação entre a imagem e quantidade de tecido mamário, o que nos leva a questionar o sistema de classificação de densidade mamária atualmente utilizado. Frente a tais colocações, insere-se a proposta deste trabalho para análise da associação entre a densidade mamária macroscópica e densidade mamária mamográfica nas pacientes incluídas no ensaio clínico BREAST-MRI.

4 Objetivo

4.1 Geral

Avaliar a correspondência entre a densidade mamária macroscópica na anatomia patológica com a densidade mamária mamográfica, descrita pelo sistema pelo sistema ACR-BIRADS ®.

4.2 Específico

Avaliar a associação entre a densidade mamária macroscópica na anatomia patológica com características clínicas e tumorais.

5 Métodos

5.1 Desenho do estudo

Análise secundária retrospectiva (*post-hoc*) de dados coletados prospectivamente do ensaio clínico denominado BREAST-MRI, sendo este um estudo randomizado controlado, não cego, desenvolvido para comparar a eficácia da RM de mamas com o protocolo padrão (exame clínico das mamas associado à mamografia e/ou ultrassom de mamas) no planejamento do tratamento cirúrgico do câncer de mama. Esse ensaio clínico foi registrado na base de ensaios clínicos Clinical Trials e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e o CONSORT Statement.

Os dados analisados correspondem ao período de recrutamento das pacientes e coleta de dados até a realização da cirurgia para tratamento do câncer de mama.

5.2 Local

O estudo foi realizado no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo – Octávio Frias de Oliveira, no setor de Mastologia da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em conjunto com o Departamento de Radiologia da mesma instituição, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Local (Anexo A), de novembro de 2014 a outubro de 2018.

5.3 Intervenção

As participantes foram estratificadas de acordo com a densidade mamográfica e randomizadas aleatoriamente em dois grupos:

- a) Grupo RM: Neste grupo, as pacientes foram submetidas, no pré-operatório, ao exame clínico, mamografia, ultrassom e RM de mamas;
- b) Grupo controle: Neste grupo, as pacientes foram submetidas ao exame clínico, mamográfico e ultrassonográfico.

5.4 Amostra

Foram elegíveis para a participação no estudo, pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO). As pacientes foram acompanhadas no ambulatório de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todas aquelas que foram incluídas assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando com a participação no estudo (Anexo B).

Para calcular o tamanho da amostra no ensaio clínico randomizado foi considerada uma taxa de recidiva locorregional de 10% para cirurgia conservadora e 1% para mastectomia. Assumiu-se uma chance de erro tipo I de 5% (alfa) e de erro de tipo II de 10% (beta), com uma amostra calculada de 168 participantes em cada grupo, considerando uma perda de 20% durante o seguimento destas pacientes.

5.4.1 Critérios de inclusão

- Idade > 18 anos
- Sexo feminino
- Pacientes com câncer de mama, estádios clínicos 0, I, II e III, candidatas à cirurgia conservadora com base na avaliação inicial.

5.4.2 Critérios de exclusão

- Contraindicação para realização de RM de mamas (ex. implante de metal)
- Claustrofobia
- Paciente com comorbidade clínica descompensada que impossibilite a permanência em decúbito ventral por mais de uma hora
- História de reação alérgica ao contraste paramagnético
- História de insuficiência renal crônica em diálise
- História pessoal de câncer de mama tratada de forma cirúrgica nos últimos 12 meses.
- Gravidez ou amamentação nos últimos 6 meses

5.5 Randomização e Alocação

As pacientes com câncer de mama candidatas à cirurgia conservadora foram estratificadas em grupos de acordo com a densidade mamária pela classificação do BIRADS: A) mamas quase inteiramente compostas por tecido adiposo; B) mamas com áreas dispersas de tecido fibroglandular; C) mamas heterogeneamente densas; D) mamas quase inteiramente compostas por tecido fibroglandular.

Essa classificação de densidade mamográfica foi realizada através da avaliação da mamografia das pacientes por radiologista experiente (pelo menos cinco anos em radiologia mamária). Foi realizada randomização em bloco estratificado pela densidade mamográfica. A randomização da amostra de pacientes de cada grupo foi obtida através de um sorteio aleatório em envelopes opacos por um avaliador independente das pacientes candidatas à cirurgia conservadora no ambulatório de avaliação pré-operatória do ICESP. Ou seja, a cada par de pacientes candidatas à cirurgia conservadora que possuíam “a mesma” densidade mamográfica, foi realizado o sorteio do procedimento para a primeira candidata do par. Não houve sigilo de alocação, visto que após o sorteio, foi realizado contato telefônico com as pacientes e aquelas do grupo de RM foram convocadas para a realização do exame em data oportuna.

5.6 Variáveis analisadas

5.6.1 Variável Dependente

- **Densidade mamária macroscópica:** inversamente proporcional à porcentagem de gordura na peça cirúrgica. O conceito de densidade mamária macroscópica foi desenvolvido por este grupo de estudos para permitir a padronização da análise do tecido mamário de modo a permitir a comparação entre anatomia patológica e avaliação radiológica. Foi utilizada classificação semelhante à classificação do ACR-BIRADS para melhor caracterização da amostra. Classificada em quatro categorias de acordo com a quantidade de gordura na peça: A: 76-100%, B: 51-75%, C: 25-50%, D: 0-24% após avaliação da macroscopia pelo patologista, em porcentagem. A análise foi

realizada nas peças a fresco no momento da congelação ou após fixação em pelo menos 24 horas em formalina 10%.

5.6.2 Variáveis independentes

- **Densidade mamográfica:** As pacientes foram divididas em quatro grupos de acordo com a densidade mamográfica pela classificação do BIRADS: A) mamas com predomínio de tecido adiposo B) mamas com densidades fibroglandulares esparsas C) mamas heterogeneamente densas D) quatro mamas densas. Foram realizadas pelo menos duas incidências em cada mama (crânio-caudal e médio lateral oblíqua).
- **Idade:** número de anos da mulher, na data de inclusão do estudo.
- **Índice de Massa Corpórea (IMC):** quantidade de massa corpórea por metro quadrado, que infere o grau de obesidade do indivíduo no momento da inclusão do estudo.
- **Fase do ciclo reprodutivo:** as pacientes foram classificadas em pré-menopausa e pós-menopausa (ausência de ciclos menstruais há mais de um ano).
- **Terapia hormonal (TH):** uso de medicamentos hormonais por um período maior ou menor que 5 anos. Este critério foi estabelecido de acordo com publicação do estudo WHI, onde houve aumento da incidência de câncer de mama após 5 anos de utilização (96)
- **Nuliparidade:** sim ou não.
- **Estádio clínico patológico (ECP):** estadiamento do câncer de mama conforme a classificação TNM, 7ª edição, após a cirurgia.

- **Imuno-histoquímica (IHQ):** avaliação de receptores de estrogênio, receptores de progesterona, oncoproteína HER 2 e KI67
- **Tamanho da lesão pela patologia:** tamanho da lesão avaliado após retirada da peça cirúrgica, pelo patologista, em centímetros.
- **Composição de gordura na peça cirúrgica:** avaliação realizada macroscopicamente pelo patologista, em porcentagem.

5.7 Método para classificação da porcentagem de gordura

A classificação da porcentagem de gordura foi realizada através de análise macroscópica da peça cirúrgica, imediatamente após a cirurgia, no momento do exame macroscópico de congelação. Nas peças cirúrgicas que não foram submetidas a congelação, a análise foi feita após fixação em formol, no momento da avaliação anatomopatológica. A análise foi realizada pelo médico residente do serviço e supervisionada pelo patologista responsável, sendo estes com experiência > 5 anos em patologia, mas não necessariamente especialistas em mama (Figura 6).

Figura 6 - Macroscopia no momento do exame de congelação. Setores mamária classificados de acordo com porcentagem de gordura, sendo A: 95% de gordura; B: 75% de gordura; C: 50% de gordura e D: 25% de gordura

5.8 Método Estatístico

Inicialmente os resultados foram descritos através de tabelas de distribuição de frequência, quando a variável é categorizada e através de medidas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, máximo), quando a variável é quantitativa. O teste de Shapiro–Wilks foi utilizado para verificar se a distribuição das variáveis quantitativas segue as leis da distribuição normal.

Para testar a distribuição entre as densidades mamárias foi utilizado o teste exato de Fischer. A análise foi realizada pelo programa SPSS v 20.0 e o nível de significância para os testes foi de 5 %.

5.9 Instrumentos para coleta de dados

O instrumento para coleta de dados utilizado foi o formulário de coleta de dados (Anexo C) informatizado no Software Microsoft Excel, versão 2010, preenchido pelos pesquisadores executantes.

5.10 Aspectos Éticos

Por ser um estudo retrospectivo, não houve benefícios diretos às pacientes envolvidas, mas apenas para o conjunto da coletividade ao se obter maior conhecimento científico sobre o tema.

Da mesma forma, não houve riscos diretos à saúde das pacientes e foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários foram examinados por um grupo limitado de pesquisadores dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos do prontuário. As identidades das pacientes também foram preservadas, sendo utilizadas na análise do banco de dados apenas as siglas das iniciais dos nomes.

O estudo randomizado iniciou-se apenas após o projeto ter sido aprovado pelo Núcleo de Pesquisa do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo – Octávio Frias de Oliveira, pelo Comitê de Ética da Disciplina de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP sob o número 974.504. As

informações das pacientes foram obtidas após a autorização dada por elas através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo B). O TCLE foi impresso em duas vias, uma ficará com a paciente participante e a outra será arquivada pelos investigadores. Serão respeitados todos os princípios que regulam as pesquisas em seres humanos (Resolução 466/12). Foi garantido o sigilo da identificação da mulher participante. O Estudo está em conformidade com os princípios enunciados na Declaração de Helsinque emendada em Hong-Kong em 1989.

O TCLE descreve os objetivos da pesquisa, os procedimentos que serão realizados (realização ou não de RM de mamas após randomização), os benefícios e os riscos de participar da pesquisa, assim como os seus direitos quanto a retirar o consentimento de participação, sem ônus, penalizações ou interferência no seu seguimento/tratamento pelo centro participante e quanto a informar-se sobre dúvidas e sobre os resultados do estudo (através do Comitê de Ética em Pesquisa).

Para esta análise *post-hoc* dos dados, foi realizado inclusão do novo objetivo em forma de adendo ao projeto inicial e submetido novamente à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. (Anexo A).

6 Resultados

6.1 Caracterização da amostra do ensaio clínico BREAST-MRI

Para o ensaio clínico randomizado BREAST-MRI, 445 pacientes foram incluídas na análise do ensaio randomizado, sendo 217 pacientes (49%) no grupo RM e 228 (51%) pacientes no grupo controle no estudo inicial. Entretanto, os dados sobre densidade mamária macroscópica não estavam disponíveis para 14 pacientes (9 pacientes no grupo RM e 5 pacientes no grupo controle), sendo essas pacientes excluídas desta análise *post-hoc*. No total, havia 431 densidades mamárias macroscópicas na análise final.

Nessa amostra, a densidade mamográfica foi distribuída da seguinte maneira: Mama A 24/431(5,7%) pacientes, mamas B 187/431 (43,4%), mamas C 199/431 (46,1%) e mama D 21/431 (4,8%) pacientes (Figura 7).

Figura 7- Fluxograma de pacientes. Em laranja, pacientes incluídas no Ensaio Clínico Breast MRI. Em verde, as pacientes incluídas na análise da densidade mamária macroscópica.

6.2 Densidade Mamária Macroscópica

No total, foram analisadas 431 densidades mamárias macroscópicas. A classificação pela macroscopia foi distribuída da seguinte forma: 303 (70,3%) eram mamas macroscopicamente A, 85 (19,7%); mamas B, 36 mamas C (8,4%) e 7 (1,6%) mama D.

6.3 Associação entre Densidade Mamográfica e Densidade Mamária Macroscópica

Na análise da amostra avaliada, houve diferença na distribuição entre os achados de DMG e DMM de acordo com a classificação ACR-BI-RADS®, conforme descrito na tabela abaixo (Tabela 2).

Das mamas mamograficamente categorizadas como densidade A, encontramos a seguinte distribuição na densidade mamária macroscópica: 22 (97,1%) categoria A e 2 (8,3%) categoria B. Das mamas mamograficamente B, encontramos a seguinte distribuição macroscópica: 151 (80,7%) categoria A, 34(18,2%) categoria B e 2 (1,1%) categoria C. Das mamas mamograficamente C, encontramos a seguinte distribuição macroscópica: 120 (60,3%) categoria A, 47(23,6%) categoria B, 26(13,1%) categoria C e 6 (3%) categoria D. Das mamas mamograficamente D, encontramos a seguinte distribuição macroscópica: 10 (47,6%) categoria A , 2 (9,5%) categoria B, 8 (38,1%) categoria C e 1 (4,8%) categoria D.

Tabela 2 – Distribuição da densidade mamária macroscópica e densidade mamográfica em todos os casos ($p < 0,001$)

		Densidade Mamária Macroscópica				
		A	B	C	D	Total
Densidade Mamográfica	A	22 (91,7%)	2 (8,3%)	0	0	24
	B	151(80,7%)	34(18,2%)	2 (1,1%)	0	187
	C	120 (60,3%)	47(23,6%)	26(13,1%)	6 (3%)	199
	D	10 (47,6%)	2 (9,5%)	8 (38,1%)	1 (4,8%)	21
Total		303	85	36	7	431

6.4 Densidade Mamária Macroscópica e Dados Clínicos

Das 431 DMM avaliadas, as mamas com maior teor de gordura na análise macroscópica eram de pacientes mais velhas: média de 59,5 anos (desvio-padrão 10,6) para mamas macroscopicamente A, enquanto a média de idade foi 48,5 anos (desvio-padrão 7,5) para mamas macroscopicamente D, com $p=0,001$. O IMC das pacientes com mamas mais lipossustituídas era, em

média, maior que o daquelas com menor taxa de gordura macroscópica na mama (IMC 29,8 para mamas A, e 25,7 para mamas D, $p=0,035$). Com relação à nuliparidade, pacientes nulíparas apresentaram padrões de mamas menos lipossustituídas: 8,6 % de mamas do tipo A, quando comparadas àquelas que já tiveram filhos com 91,4 % de mama do tipo A, $p 0,023$. Com relação à menopausa, esse grupo apresentou padrões de mamas mais lipossustituídas na peça cirúrgica: 77,9% de mamas do tipo A, quando comparadas àquelas que ainda não se encontravam na menopausa 22,1 % de mama do tipo A, $p 0,001$.

O ECP final foi distribuído da seguinte forma: 11,6% estágio 0; 39,2% estágio I, 42,5% estágio II e 6,7% estágio III. Houve diferença estatística entre os grupos na distribuição da densidade mamária, onde a proporção de mama mais lipossustituída foi maior nos estágios I e II do que no estágio III onde a proporção de mama lipossustituídas tipo A e B 9,3% (23 pacientes) ($p 0,04$).

Não houve diferença entre os grupos em relação ao histórico de terapia hormonal, estágio clínico, imuno-histoquímico, peso da peça cirúrgica e números de pacientes que realizaram de exame de RNM de mamas (Tabela 3).

Tabela 3 - Características de acordo com a densidade mamária macroscópica

	Densidade Mamária Macroscópica					p	
	A (303)	B (85)	C (36)	D (7)	Total (431)		
Idade (anos)	59,5 (33,6-83,1)	55 (34,1-74,7)	49,3 (33,7-64,5)	48,5 (42,3-64,1)	57,6 (33,6-83,1)	0,001	
IMC (kg/m²)	29,8*	28,8	27,8	25,7	29,4 (16,1 - 48,9)	0,035	
Nuliparidade	Sim	26 (8,6%)	10* (11,9%)	6 (16,7%)	3 (42,9%)	45 (10,5%)	0,023
	Não	277 (91,4%)	74 (88,1%)	30 (83,3%)	4 (57,1%)	385 (89,5%)	
Menopausa	Sim	236 (77,9%)	63* (75%)	15 (41,7%)	2 (28,6%)	316 (73,5%)	0,001
	Não	67 (22,1%)	21 (25%)	21 (58,3%)	5 (71,4%)	114 (26,5%)	
TH	Sim	30	8	0	1	39 (9,1%)	0,136
	Não	272	75	36	6	389 (90,9%)	
IHQ		*	**	*			0,3
Luminal		243 (80,5%)	77 (92,8%)	28 (80%)	6 (85,7%)	354 (82,9%)	
Her 2		6 (2%)	1 (1,2%)	0	0	7 (1,6%)	
Her2 / RH +		24 (7,9%)	2 (2,4%)	4 (11,4%)	0	30 (7%)	
Triplo Neg		29 (9,6%)	3 (3,6%)	3 (8,6%)	1 (14,3%)	36 (8,4%)	
Tamanho histopatológico(p)		2,0 (0,1-9,7)	1,9 (0,1-6,0)	2,4 (0,1-8,0)	2,9 (1,2-9,0)	2,0 (0,1-9,7)	0,05
Peso da peça cirúrgica (gramas)		105 (3,4-1384)	101 (4,5-1062)	89 (9,9-765)	114 (9-497)	103 (3,4-1384)	0,96

continua

Tabela 3 - Características de acordo com a densidade mamária macroscópica (conclusão)

ECP	Densidade Mamária Macroscópica					p
	A (303)	B (85)	C (36)	D (7)	Total (431)	
						0,04
	0	27 (8,9%)	16 (18,8%)	6 (16,7%)	1 (14,3%)	50 (11,6%)
	I	126 (41,6%)	34 (40%)	7 (19,4%)	2 (28,6%)	169 (39,2%)
	II	129 (42,6%)	33 (38,8%)	18 (50%)	3 (42,9%)	183 (42,5%)
	III	21 (6,9%)	2 (2,4%)	5 (13,9%)	1 (14,3%)	29 (6,7%)

Legenda TH: terapia hormonal 'IHQ: imuno-histoquímica 'RM': ressonância magnética; ECP: estágio clínico patológico. * uma informação faltante; ** duas informações faltantes

Discussão

Houve diferença na distribuição entre os achados de densidade mamária mamográfica e densidade mamária macroscópica de acordo com a classificação ACR-BI-RADS®. As mamas com maior teor de gordura na anatomia patológica eram de pacientes mais velhas, com maior IMC e em maior frequência multíparas e menopausadas.

Este é o primeiro trabalho na literatura, que avaliou a correlação da densidade mamária por macroscopia em relação ao sistema mamográfico padrão ACR-BIRADS. Consideramos isso de suma importância, pois através dessa classificação macroscópica procuramos dar reprodutibilidade a uma escala visual de quantidade de tecido mamário e gordura, esta sendo análoga à classificação mamográfica proposta pelo ACR-BIRADS, que é realizada pelo radiologista da mesma maneira: visualmente. Esta análise secundária retrospectiva do ensaio clínico tem o intuito de ser geradora de hipóteses em um tema de extrema relevância na prática clínica e com imenso impacto econômico e nos leva ao real questionamento: será que estamos avaliando a densidade mamária da maneira adequada?

O conceito de densidade mamária tem sido preconizado como similar ao conceito de densidade mamográfica. No entanto, de fato, não temos uma formal definição para a densidade mamária na anatomia patológica, e há uma lacuna na literatura comparando a patologia com o padrão de classificação imaginológico. Além disso, ainda há uma grande heterogeneidade sobre o que realmente é mama densa à mamografia. Alguns estudos consideraram somente

mamas D como densas; outros, mamas padrão C e D como densas. Ambas as definições são aceitas.

Em revisão sistemática de literatura, encontramos 18 publicações que discorrem sobre as possíveis relações entre o tecido mamário na anatomia patológica e a imagem radiológica. Dentre elas, destaca-se uma grande coorte americana que envolveu 3400 pacientes (74), exclusivamente com doenças benignas das mamas. Como principais resultados, mamas densas foram associadas com dois achados histológicos: fibrose e ausência de involução lobular. Em relação à presença de fibrose, esse achado é concordante com diversos outros estudos que também demonstraram essa associação (64,66,72,75). A ausência de involução lobular também teve correlação com mamas densas em outros estudos (69,73,77) e outra publicação que classificou as estruturas em Lobos Tipo 1, 2 ou 3, também mostrou associação dos lobos tipo 1 com as mamas densas ($p = 0.021$), ou seja, com aqueles lobos mais primitivos (75).

Em relação aos estudos que avaliaram a presença do componente de gordura e a densidade mamária, o estudo de Ghosh et al. de 2012 (73) mostrou que áreas densas das mamas tinham 50,9% menos gordura do que as áreas não densas das mamas ($p < 0.001$). Huo et al. em 2015 (5) encontrou que as mamas mamograficamente densas possuíam 36.39% menos gordura, ao comparar com mamas lipossustituídas ($p < 0.0001$). McConnel em 2016 (76), mostrou que apesar de grande variação do componente gordura na sua amostra (variou de $<10\%$ a $>80\%$), não houve evidência de relação entre essa microarquitetura tecidual e a DMG pelo Volpara ($p = 0.484$). No entanto, pacientes com doenças benignas mamárias, sabidamente, possuem mamas mais densas.

Trazendo esses conceitos para a classificação proposta pelo nosso grupo, na avaliação macroscópica da peça cirúrgica, a parte branca do tecido corresponde ao estroma e epitélio, e o amarelo ao tecido gorduroso.

A importância desse tema deve-se também a diversas implicações legais envolvidas no contexto de densidade mamária. As principais determinações são americanas e orientam que a paciente deve ser informada, uma vez que ficou estabelecida a alta densidade mamográfica, que tumores podem estar ocultos na mamografia, que possui risco aumentado para câncer de mama e que pode haver necessidade de novos exames, como ultrassonografia ou ressonância magnética das mamas. No Brasil, não há legislação específica sobre o assunto, e as diversas sociedades médicas trazem recomendações variáveis de como proceder nesse contexto. Observamos, ainda, que costuma haver um claro conflito entre as recomendações das sociedades gestoras da saúde e aquelas sociedades aplicadoras, reforçando ainda mais a complexidade do assunto. Por exemplo, Colégio Brasileiro de Radiologia, Sociedade Brasileira de Mastologia e American College of Radiology orientam considerar o uso do ultrassom no rastreamento das pacientes com mamas densas. No entanto, o INCA e o European Guidelines não recomendam. Em relação à Ressonância Magnética, nenhuma dessas sociedades citadas recomenda o uso rotineiro em pacientes com mamas densas, e seu uso ficaria restrito àquelas pacientes com alto risco estabelecido, de acordo com os critérios clínicos (*lifetime risk* >20%). (97)

Este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, a quantificação da gordura na peça cirúrgica que deu origem à classificação de densidade mamária macroscópica foi realizada por não especialistas em mama, devido ao fato de ser realizado no momento que a peça foi recebida para análise macroscópica,

pois esses dados não conseguem ser revisados a posteriori (vide que as peças já foram processadas em lâminas para análise microscópica). Entretanto, todos os médicos patologistas possuíam mais de cinco anos de prática clínica.

Com relação à classificação da densidade mamográfica, uma possível limitação existente nesse trabalho foi o fato de as mamografias terem sido classificadas por apenas um observador. O radiologista é especialista em mama, com mais de cinco anos de experiência, o que traz credibilidade para os laudos, porém, frente a um contexto investigativo, uma possível reclassificação de algumas pacientes poderia trazer uma nova correlação dos achados.

Uma terceira limitação do estudo é que a densidade mamária macroscópica foi estabelecida visualmente como densidade macroscópica peritumoral no setor mamário excisado como peça cirúrgica, enquanto a densidade mamográfica é um conceito global e único de toda a mama. Entretanto, os estudos que avaliam a correspondência anatomorradiológica também usaram o conceito de densidade mamográfica utilizado neste trabalho.

A categorização das imagens mamográficas foi realizada de acordo com ACR BIRADS 5ª edição. O conceito que propomos para definição de DMM foi baseado em critérios quantitativos análogos àqueles utilizados na versão anterior do BIRADS, em sua 4ª edição. Conforme previamente citado, a 5ª edição tem tendência a classificar mais mamas como densas, possibilitando esta liberdade ao médico radiologista para colocar aquela mama em um contexto de possível suplementação diagnóstica, e dessa forma, pode ter havido influência nos resultados. No entanto, como observado na Tabela 2, a discordância entre as duas classificações DMG e DMM foi muito substancial, e dessa forma, acreditamos que não houve influência no resultado.

Como perspectivas futuras, novos estudos que pudessem correlacionar somente a densidade radiológica peritumoral com a macroscopia poderiam trazer novas respostas sobre o tema densidade mamária. Além disso, uma avaliação microscópica das lâminas dos setores mamários realizados e uma classificação objetiva (em porcentagem) dos achados encontrados em relação à gordura, estroma e tecido glandular pode trazer resultados inovadores sobre a densidade mamária dessas peças e sua correlação com os exames de imagem.

A densidade mamária tem grandes implicações para as mulheres e seu estudo e definição aprofundados são cruciais para o desenvolvimento de protocolos personalizados para rastreamento, estadiamento locorregional, seguimento e, quem sabe no futuro, para guiar terapêuticas específicas em pacientes com câncer de mama. O entendimento da melhor forma de classificação radiológica, seja ela mamográfica ou não, e sua correspondência no tecido mamário na anatomia patológica, é a nova fronteira a ser desbravada.

7 Conclusão

Houve diferença na distribuição entre os achados de densidade mamária mamográfica e densidade mamária macroscópica de acordo com a classificação ACR-BI-RADS®. Pacientes mais velhas, com maior IMC, múltiparas e menopausas apresentaram mamas com maior teor de gordura na peça cirúrgica.

8 Anexos

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética

PARECER DE AVALIAÇÃO

Registro NP 602/14

Referente à solicitação de execução de emenda ao estudo "Estudo Randomizado Brasileiro sobre Impacto da Ressonância Magnética Pré-operatória em Mulheres com Câncer de Mama Candidatas à Cirurgia Conservadora".

Pesquisador Responsável: Dra. Bruna Salani Mota
Pesquisador Executante: Dra. Yedda Nunes Reis

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Estudo randomizado, controlado, não cego, que incluirá pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, com o objetivo de avaliar a eficácia da RM de mamas em comparação ao exame clínico associado à mamografia no planejamento cirúrgico de pacientes com câncer de mama que serão submetidas à cirurgia conservadora.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A AVALIAÇÃO

1. Trata-se de uma emenda para inclusão de um novo objetivo secundário para realizar a análise do percentual de tecido gorduroso nas peças cirúrgicas e sua correlação com a densidade mamográfica.
2. Segunda avaliação inicial à época, exames foram apresentados como opção dentro da rotina institucional.
3. A alteração do protocolo não prevê aumento de custos.
4. Inclusão da pesquisadora Dra. Yedda Nunes Reis.

EXECUÇÃO DO PROJETO CONDICIONADA À:

1. Apresentação da Carta de Anuência da Patologia para execução do estudo com nomeação do Patologista Responsável pelas atividades.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas:

- Antes do início das atividades do projeto, submeter para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMUSP; Compartilhar o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;
- Comunicar o Núcleo de Pesquisa – ICESP e CEP – FMUSP diante de quaisquer alterações no projeto;
- Semestralmente, submeter para apreciação do CEP – FMUSP um relatório de acompanhamento do estudo; Compartilhar o relatório e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Versão 3.0 03 de Abril de 2019

Av. Dr. Arnaldo, 253 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-900 - Tel.: 11-3893-2000 - www.icesp.org.br

- Ao final do estudo, enviar o relatório final, assim como resultados que se tornaram públicos (artigos, defesa de tese, apresentação em congressos, entre outros) para o CEP – FMUSP; Compartilhar o relatório final, os resultados e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

Comissão Científica de Ensino e Pesquisa - CCEP

São Paulo, 06 de maio de 2019.

Versão 3.0 03 de Abril de 2019

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel: 11 3893 2000 - www.icesp.org.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Impacto da Ressonância Magnética Pré-operatória em Mulheres com Câncer de Mama Candidatas à Cirurgia Conservadora: Estudo Randomizado Controlado**
2. PESQUISADORES:
- 2.1- Bruna Salani Mota
CARGO/FUNÇÃO: Médico Mastologista - INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 110920
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Mastologia / Disciplina de Ginecologia
- 2.2 – Máira Teixeira Dória
CARGO/FUNÇÃO: Residente de Mastologia - INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 157707
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Mastologia / Disciplina de Ginecologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 48 meses

As informações a seguir serão fornecidas para sua participação voluntária neste estudo.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Esse estudo será realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP e incluirá pacientes com diagnóstico de câncer de mama e para as quais foi indicado inicialmente a cirurgia conservadora como tratamento cirúrgico. O objetivo é determinar se a ressonância nuclear magnética das mamas auxilia na avaliação do tamanho do tumor e, dessa forma, ajuda os médicos na programação da cirurgia que será feita.

As pacientes serão divididas em dois grupos: um grupo que irá realizar os exames considerados de rotina para avaliação pré-operatória das mamas (exame físico, pelo médico e mamografia); e outro grupo que irá realizar a ressonância magnética das mamas além do exame físico e da mamografia. Caso você decida participar desse estudo, será sorteada para um desses grupos.

A ressonância magnética será realizada entre os exames pré-operatórios de rotina e poderá acrescentar informações sobre a localização e o tamanho do tumor na mama.

A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS MAMAS

A duração do exame de ressonância magnética das mamas pode variar de 20 minutos a 1 hora. Durante este período, você deve permanecer deitada de barriga para baixo (decúbito ventral), imóvel. O exame poderá requerer a realização endovenosa de contraste (gadolínio), com o intuito de estudar adequadamente as mamas. As reações adversas (alérgicas) podem ocorrer de maneira variável, sendo por isso muito importante o preenchimento correto do questionário antes da realização do exame.

Em poucos pacientes pode ocorrer uma reação adversa ao contraste, incluindo náusea, cefaleia, urticária, coceira e vômitos. Muito raramente, complicações mais sérias ou reação anafilática podem ocorrer. Os médicos e demais funcionários do setor estão treinados para reconhecer as eventuais reações e tratá-las de imediato.

RISCOS E DESCONFORTOS

A ressonância magnética das mamas é um exame seguro e que ajuda na avaliação das mamas. A realização da ressonância magnética das mamas poderá mudar o seu planejamento cirúrgico inicial, ou seja, poderá fazer com que a equipe médica decida realizar uma cirurgia maior que a inicialmente proposta (por exemplo, uma mastectomia). Não haverá, contudo, qualquer prejuízo no tratamento cirúrgico do

câncer.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefício direto do participante no estudo, mas ajudará, no futuro, outras pacientes que serão diagnosticadas com o câncer de mama.

DESPESAS E PAGAMENTOS

Nenhum pagamento será feito para que você participe do estudo. Você não irá pagar pelo exame realizado, bem como todos os procedimentos e exames a serem realizados durante o estudo.

CONFIDENCIALIDADE DOS SEUS DADOS

Todas as Informações coletadas neste estudo serão mantidas em sigilo e serão confidenciais. Caso os resultados deste estudo se tornem públicos, não serão publicadas quaisquer informações ou dados que possam identificar você direta ou indiretamente. Ao assinar este TCLE, você autoriza que *apenas* as pessoas responsáveis pelo estudo e pelo seu cuidado e autoridades brasileiras tenham acesso aos seus dados.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A decisão de participar deste estudo é totalmente voluntária. Uma vez que você decida entrar no estudo, terá o direito de mudar de ideia a qualquer momento, sem necessidade de justificar seus motivos. A sua desistência não trará nenhum prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Durante o estudo, você tem o direito de receber informações sobre o andamento e os resultados deste.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Se houver qualquer problema de saúde durante sua participação no estudo, entre em contato com o médico responsável pela pesquisa, Dra. Bruna Salani Mota, que poderá ser encontrada no endereço Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, Telefone(s) 3069-6647. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): **Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000** Tel: 3893-

4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA, DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO INTRA-OPERATÓRIO DA REGIÃO RETROPAPILAR E DA ASSOCIAÇÃO DE AMBOS NA DETERMINAÇÃO DO COMPROMETIMENTO NEOPLÁSICO DO COMPLEXO AREOLO-PAPILAR”**

Eu discuti com a Dra Bruna Salani Mota ou com a Dra Maíra Teixeira Dória sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante este, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Instrumento para coleta de dados **Densidade mamária macroscópica e densidade mamográfica em
pacientes candidatas à cirurgia conservadora para câncer de mama**

Nome: _____ Registro: _____
Endereço: _____ Tel: (_____) _____
Município: _____ CEP: _____ - _____ Estado: _____
Data da primeira consulta: _____ Data de inclusão no estudo: _____

☐

GRUPO CONTROLE

☐

GRUPO RM

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. IDADE (anos): _____
2. PESO (kg): _____ 3. ALTURA (m): _____ 4. IMC (m/kg²): _____
3. NULIPARIDADE?
- SIM 2 - NÃO
MENOPAUSA?
1 - SIM 2 - NÃO
4. TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL?
1 - SIM 2 - NÃO

DADOS DA MAMOGRAFIA

1. TIPO DA LESÃO:
1 - NÓDULO 2 - MICROCALCIF 3 - ASSIMETRIA 4 - DISTORÇÃO ARQUITETURAL
5 - NENHUMA
2. TAMANHO DA LESÃO (cm): _____
3. DENSIDADE MAMÁRIA MAMOGRÁFICA
1 - A 2 - B 3 - C 4 - D

DADOS DO ULTRASSOM

1. TIPO DA LESÃO:
1 - NÓDULO 2 - ALTERAÇÃO TEXTURAL 3 - MICROCALCIF 4 - NENHUMA
2. TAMANHO DA LESÃO (cm): _____

DADOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

1. TIPO DA LESÃO:
1 – NÓDULO OVAL 2 – NÓDULO IRREGULAR 3 – REALCE FOCAL 4 – REALCE CLUMPED 5 – REALCE SEGMENTAR 6 – REALCE LINEAR 7 – NENHUMA
2. TAMANHO DA LESÃO (cm): _____
3. TIPO DE CURVA:
1 – PLATÔ 2 – PROGRESSIVA 3 – WASHOUT 4 – SEM LESÃO
4. OUTRA LESÃO NO MESMO QUADRANTE?
1 – NÓDULO OVAL 2 – NÓDULO IRREGULAR 3 – REALCE FOCAL 4 – REALCE CLUMPED 5 – REALCE SEGMENTAR 6 – REALCE LINEAR 7 – NENHUMA
5. TIPO DE CURVA:
1 – PLATÔ 2 – PROGRESSIVA 3 – WASHOUT 4 – SEM LESÃO
6. OUTRA LESÃO EM OUTRO QUADRANTE?
1 – NÓDULO OVAL 2 – NÓDULO IRREGULAR 3 – REALCE FOCAL 4 – REALCE CLUMPED 5 – REALCE SEGMENTAR 6 – REALCE LINEAR 7 – NENHUMA
7. TIPO DE CURVA:
1 – PLATÔ 2 – PROGRESSIVA 3 – WASHOUT 4 – SEM LESÃO

DADOS DA CIRURGIA

1. TIPO DA CIRURGIA REALIZADA:
1 – CX CONSERVADORA 2 – CX CONSERVADORA AMPLIADA 3 – MASTECTOMIA
2. DATA DA CIRURGIA: _____

DADOS DO ANATOMOPATOLÓGICO – MAMA ÍNDEX

1. SUBTIPO HISTOLÓGICO:
1 – CDI 2 – CLI 3 – CDIS 4 – CLIS 5 – CA MICROINVASIVO 6 – OUTROS, QUAL _____
2. GRAU HISTOLÓGICO:
1 – UM 2 – DOIS 3 – TRÊS
3. TAMANHO DA LESÃO (cm): _____
4. LESÃO MULTICÊNTRICA?
1 – SIM 2 – NÃO
5. LESÃO MULTIFOCAL?
1 – SIM 2 – NÃO
6. PESO DA PEÇA CIRÚRGICA (gramas): _____
7. CDIS ASSOCIADO?
1 – SIM, MENOR QUE 25% 2 – SIM, MAIOR OU IGUAL A 25% 3 – NÃO
8. RECEPTOR DE ESTROGÊNIO:
1 – POSITIVO 2 – NEGATIVO
9. RECEPTOR DE PROGESTERONA:
1 – POSITIVO 2 – NEGATIVO
10. HER2-neu:
1 – POSITIVO (3+/ 2+ FISH POSITIVO) 2 – NEGATIVO (1+/ 2+ FISH NEGATIVO)
11. PERCENTUAL DE GORDURA NA MACROSCOPIA: _____
12. DENSIDADE MAMÁRIA MACROSCÓPICA
1 – A 2 – B 3 – C 4 – D
13. ESTADIAMENTO CLÍNICO PATOLÓGICO:
0 – TIS 1 – I 2 – II 3 – III

IDENTIFICAÇÃO DO PESQUISADOR

9 Referências

1. Destounis S, Arieno A, Morgan R, Roberts C, Chan A. Qualitative Versus Quantitative Mammographic Breast Density Assessment: Applications for the US and Abroad. *Diagnostics*. 2017;7(2):30.
2. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):168–75.
3. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):493–502.
4. Vinnicombe SJ. Breast density: why all the fuss? Vol. 73, *Clinical Radiology*. 2018. p. 334–57.
5. Huo CW, Chew G, Hill P, Huang D, Ingman W, Hodson L, et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1).
6. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: Meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*. 2013;257(2):249–55.
7. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol*. 1976;126(6):1130–9.
8. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. 1976;37(5):2486–92.
9. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev*. 1992;16(1):67–72.
10. Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, Fishell E, Simor I, Cooke G, et al. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45(2):185–93.
11. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the canadian national breast screening study. *J Natl*

- Cancer Inst. 1995;87(9):670–5.
12. Gram IT, Funkhouser E, Tabár L. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol.* 1997;24(2):131–6.
 13. American College of Radiology. BI-RADS® Atlas, 4th ed.; American College of Radiology: Reston, VA, USA, 2003.
 14. American College of Radiology. BI-RADS® Atlas, 5th ed.; American College of Radiology: Reston, VA, USA, 2013.
 15. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1773–83.
 16. Irshad A, Leddy R, Lewis M, Cluver A, Ackerman S, Pavic D, et al. Changes in breast density reporting patterns of radiologists after publication of the 5th edition BI-RADS guidelines: A single institution experience. *Am J Roentgenol.* 2017;209(4):943–8.
 17. Ekpo EU, Ujong UP, Mello-Thoms C, McEntee MF. Assessment of interradiologist agreement regarding mammographic breast density classification using the fifth edition of the BI-RADS atlas. *Am J Roentgenol.* 2016;206(5):1119–23.
 18. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Vol. 6, *Lancet Oncology.* 2005. p. 798–808.
 19. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(4):332–8.
 20. Maskarinec G, Meng L. A case-control study of mammographic densities in Hawaii. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;63(2):153–61.
 21. Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen DS, Pérez-Gavilán JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: A comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1052–9.
 22. Van Gils CH, Otten JDM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL. Mammographic breast density and risk of breast cancer: Masking bias or causality? *Eur J Epidemiol.* 1998;14(4):315–20.
 23. Van Gils CH, Hendriks JHCL, Otten JDM, Holland R, Verbeek ALM. Parity and mammographic breast density in relation to breast cancer risk: Indication of interaction. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9(2):105–11.
 24. Eng A, Gallant Z, Shepherd J, McCormack V, Li J, Dowsett M, et al.

- Digital mammographic density and breast cancer risk: A case-control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5).
25. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, et al. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: A comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(2):418–28.
 26. Ekpo EU, McEntee MF, Rickard M, Brennan PC, Kunduri J, Demchig D, et al. Quantra™ should be considered a tool for two-grade scale mammographic breast density classification. *Br J Radiol.* 2016;89(1060).
 27. Highnam R, Brady M, Yaffe MJ, Karssemeijer N, Harvey J. Robust breast composition measurement - Volpara™. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2010. p. 342–9.
 28. Fieselmann A, Förnvik D. Volumetric breast density measurement for personalized screening: accuracy, reproducibility, consistency, and agreement with visual assessment. *J Med Imaging.* 2019;6(03):1.
 29. Morrish OWE, Tucker L, Black R, Willsher P, Duffy SW, Gilbert FJ. Mammographic breast density: Comparison of methods for quantitative evaluation. *Radiology.* 2015;275(2):356–65.
 30. Brandt KR, Scott CG, Ma L, Mahmoudzadeh AP, Jensen MR, Whaley DH, et al. Measurements: Implications for risk prediction and supplemental screening. *Radiology.* 2016;279(3):710–9.
 31. Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, Vachon C, Miao H, Lajous M, et al. Mammographic density and ageing: A collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med.* 2017;14(6).
 32. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman W V., Henderson MA, Hopper JL, et al. Mammographic density - A review on the current understanding of its association with breast cancer. Vol. 144, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014. p. 479–502.
 33. Alexeeff SE, Odo NU, McBride R, McGuire V, Achacoso N, Rothstein JH, et al. Reproductive Factors and Mammographic Density: Associations among 24,840 Women and Comparison of Studies Using Digitized Film-Screen Mammography and Full-Field Digital Mammography. *Am J Epidemiol.* 2019;188(6):1144–54.
 34. Busana MC, Eng A, Denholm R, Dowsett M, Vinnicombe S, Allen S, et al. Impact of type of full-field digital image on mammographic density assessment and breast cancer risk estimation: A case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1).

35. Couwenberg AM, Verkooijen HM, Li J, Pijnappel RM, Charaghvandi KR, Hartman M, et al. Assessment of a fully automated, high-throughput mammographic density measurement tool for use with processed digital mammograms. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):1037–43.
36. Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer*. 2011;104(5):871–4.
37. Heng D, Gao F, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Martin L, et al. Risk factors for breast cancer associated with mammographic features in Singaporean Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(11):1751–8.
38. Gapstur S, López P, Colangelo L. Associations of breast cancer risk factors with breast density in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(10):1074–80.
39. Nguyen TL, Schmidt DF, Makalic E, Dite GS, Stone J, Apicella C, et al. Explaining variance in the Cumulus mammographic measures that predict breast cancer risk: A twins and sisters study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(12):2395–403.
40. Yaghjian L, Colditz GA, Rosner B, Bertrand KA, Tamimi RM. Reproductive factors related to childbearing and mammographic breast density. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(2):351–9.
41. Haars G, VanNoord P, VanGils C. Measurements of breast density: no ratio for a ratio. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(11):2634–40.
42. Lokate M, Stellato R, Veldhuis W. Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. 2013;178(1):101–109. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):101–9.
43. Modugno F, Ngo D, Allen G. Breast cancer risk factors and mammographic breast density in women over age 70. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(2):157–66.
44. Nielsen M, Pettersen PC, Alexandersen P, Karemore G, Raundahl J, Loog M, et al. Breast density changes associated with postmenopausal hormone therapy: Post hoc radiologist-and computer-based analyses. *Menopause*. 2010;17(4):772–8.
45. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(1):30–7.
46. Van Duijnhoven FJB, Peeters PHM, Warren RML, Bingham SA, Van Noord PAH, Monninkhof EM, et al. Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic density. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1323–

- 8.
47. Garcia-Alfaro P, Rodríguez I, Tresserra F, Browne JL. Changes in breast density during hormone treatment with transdermal estrogens alone or in combination with progesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):991–4.
48. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N. High risk mammographic parenchymal patterns and anthropometric measures: A case-control study. *Br J Cancer*. 1999;81(7):1257–61.
49. SIQUEIRA RFCB, SÁ DSB, PINTO NETO AM, CABELLO C, CONDE DM, PAIVA LHC, et al. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2004;26(1):45–52.
50. Alvarez R, Ridelman E, Rizk N, White MS, Zhou C, Chan HP, et al. Assessment of mammographic breast density after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(11):1643–51.
51. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(12):886–94.
52. LIMA M. Influência da etnia indígena e do câncer de mama no padrão de densidade mamográfica. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, 2006. 2006.
53. Douglas JA, Roy-Gagnon MH, Zhou C, Mitchell BD, Shuldiner AR, Chan HP, et al. Mammographic breast density - Evidence for genetic correlations with established breast cancer risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3509–16.
54. Stone J, Dite GS, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, Giles GG, et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):612–7.
55. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Vol. 9, *Breast Cancer Research*. 2007.
56. McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159–69.
57. Román M, Sala M, Baré M, Posso M, Vidal C, Louro J, et al. Changes in mammographic density over time and the risk of breast cancer: An observational cohort study. *Breast*. 2019;46:108–15.
58. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs

- mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;299(18):2151–63.
59. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(13):1394–404.
60. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10016):341–8.
61. Mariscotti G, Houssami N, Durando M, Bergamasco L, Campanino PP, Ruggieri C, et al. Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1219–25.
62. Bakker MF, De Lange S V., Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2091–102.
63. Fisher ER, Palekar A, Kim WS, Redmond C. The histopathology of mammographic patterns. *Am J Clin Pathol.* 1978;69(4):421–6.
64. Wellings SR, Wolfe JN. Correlative studies of the histological and radiographic appearance of the breast parenchyma. *Radiology.* 1978;129(2):299–306.
65. Bland KI, Kuhns JG, Buchanan JB, Dwyer PA, Heuser LF, O'Connor CA, et al. A clinicopathologic correlation of mammographic parenchymal patterns and associated risk factors for human mammary carcinoma. *Ann Surg.* 1982;195(5):582–94.
66. Bright RA, Morrison AS, Brisson J, Burstein NA, Sadowsky NS, Kopans DB, et al. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer.* 1988;61(2):266–71.
67. Bartow SA, Pathak DR, Mettler FA. Radiographic microcalcification and parenchymal pattern as indicators of histologic “high-risk” benign breast disease. *Cancer.* 1990;66(8):1721–5.
68. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Hulse-Smith L, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):343–9.
69. Ghosh K, Hartmann LC, Reynolds C, Visscher DW, Brandt KR, Vierkant RA, et al. Association between mammographic density and age-related lobular involution of the breast. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2207–12.

70. Ghosh K, Vachon CM, Pankratz VS, Vierkant RA, Anderson SS, Brandt KR, et al. Independent association of lobular involution and mammographic breast density with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(22):1716–23.
71. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(15):1170–9.
72. Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson PH. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5).
73. Ghosh K, Brandt KR, Reynolds C, Scott CG, Pankratz VS, Riehle DL, et al. Tissue composition of mammographically dense and non-dense breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):267–75.
74. Ghosh K, Vierkant RA, Frank RD, Winham S, Visscher DW, Pankratz VS, et al. Association between mammographic breast density and histologic features of benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1).
75. Harvey JA, Santen RJ, Petroni GR, Bovbjerg VE, Smolkin ME, Sheriff FS, et al. Histologic changes in the breast with menopausal hormone therapy use: Correlation with breast density, estrogen receptor, progesterone receptor, and proliferation indices. *Menopause.* 2008;15(1):67–73.
76. McConnell JC, O'Connell O V., Brennan K, Weiping L, Howe M, Joseph L, et al. Increased peri-ductal collagen micro-organization may contribute to raised mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1).
77. Gierach GL, Patel DA, Pfeiffer RM, Figueroa JD, Linville L, Papathomas D, et al. Relationship of terminal duct lobular unit involution of the breast with area and volume mammographic densities. *Cancer Prev Res.* 2016;9(2):149–58.
78. Urbanski S, Jensen HM, Cooke G, McFarlane D, Shannon P, Kruiikov V, et al. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. *Br J Cancer.* 1988;58(4):474–8.
79. Gertig DM, Stillman IE, Byrne C, Spiegelman D, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Association of age and reproductive factors with benign breast tissue composition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):873–9.
80. Huo CW, Chew G, Hill P, Huang D, Ingman W, Hodson L, et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res.* 2015;
81. Winkler NS, Raza S, Mackesy M, Birdwell RL. Breast density: Clinical implications and assessment methods. *Radiographics.* 2015;35(2):316–

- 24.
82. Price ER, Hargreaves J, Lipson JA, Sickles EA, Brenner RJ, Lindfors KK, et al. The California breast density information group: A collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. *Radiology*. 2013;269(3):887–92.
83. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, Van Ravesteyn NT, Cevik M, Alagoz O, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):157–66.
84. Lee CI, Bassett LW, Lehman CD. Breast density legislation and opportunities for patient-centered outcomes research. Vol. 264, *Radiology*. 2012. p. 632–6.
85. ACR statement on reporting breast density in mammography reports and patient summaries [Internet]. American College of Radiology. [cited 2017 Nov 26]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Reporting-Breast-Density>
86. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: A meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2010;195(1):260–8.
87. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):386–91.
88. Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, McCready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: Its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3000–9.
89. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Vol. 19, *Annals of Surgical Oncology*. 2012. p. 536–40.
90. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9714):563–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62070-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62070-5)
91. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Åberg W, Löfgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: A prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg*. 2014;38(7):1685–93.
92. Peters NHGM, Van Esser S, Van Den Bosch MAAJ, Storm RK, Plaisier PW, Van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in

- patients with nonpalpable breast cancer: The MONET - Randomised controlled trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(6):879–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.035>
93. Brück N, Koskivuo I, Boström P, Saunavaara J, Aaltonen R, Parkkola R. Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Patients With Stage I Invasive Ductal Breast Cancer: A Prospective Randomized Study. *Scand J Surg*. 2018;107(1):14–22.
 94. Balleyguier C, Dunant A, Ceugnart L, Kandel M, Chauvet MP, Chérel P, et al. Preoperative breast magnetic resonance imaging in women with local ductal carcinoma in situ to optimize surgical outcomes: Results from the randomized Phase III Trial IRCIS. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):885–92.
 95. Mota BS, Reis YN, Doria MT, Ricci MD, Shimizu C, Ferreira V, et al. Brazilian randomized study: Impact of preoperative magnetic resonance in the evaluation for breast cancer conservative surgery (BREAST-MRI Trial). *Ann Oncol*. 2019;30:iii39–40.
 96. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002;288(3):321–33.
 97. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. 2017. p. 725–41.