

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 27/05/2028.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”

Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu

Programa de Pós-graduação em Biometria



Avaliação da densidade mamária em mamografias utilizando inteligência artificial

Naila Camila da Rocha

Botucatu
2024

Naila Camila da Rocha

Avaliação da densidade mamária em mamografias utilizando inteligência artificial

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

Orientador: Prof(a). Dr(a). Liciania Vaz de Arruda Silveira

Coorientador: Prof. Dr. José Eduardo Corrente
Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Botucatu
2024

D224a

da Rocha, Naila Camila

Avaliação da densidade mamária em mamografias utilizando inteligência artificial / Naila Camila da Rocha. -- Botucatu, 2024
96 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu

Orientadora: Liciane Vaz de Arruda Silveira

Coorientador: José Eduardo Corrente

1. Redes Neurais Convolucionais. 2. Densidade Mamária. 3.
Mamografia. 4. Câncer de Mama. 5. Diagnóstico Auxiliado por
Computador. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação da densidade mamária em mamografias utilizando inteligência artificial

AUTORA: NAILA CAMILA DA ROCHA

ORIENTADORA: LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

COORIENTADOR: EDUARDO CARVALHO PESSOA

COORIENTADOR: JOSÉ EDUARDO CORRENTE

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em , pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA (Participação Presencial)
Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Prof. Dr. LUIS GUSTAVO MODELLI DE ANDRADE (Participação Presencial)
Laboratório de Ciências de Dados e Análise Preditiva em Saúde do HCFMB (LabData) / HCFMB

Prof. Dr. GUILHERME JORDÃO DE MAGALHÃES ROSA (Participação Virtual)
Animal & Dairy Science / University of Wisconsin-Madison

Prof. Dr. JOÃO RICARDO REBOUÇAS DÓREA (Participação Virtual)
Animal & Dairy Science / University of Wisconsin-Madison



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Profa. Dra. LIDIA RAQUEL DE CARVALHO (Participação Presencial)
Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Botucatu, 27 de novembro de 2024

Amanda Regina Sanches
Assistente Administrativo II da Seção Técnica de Pós-graduação
do Instituto de Biociências

Dedico este trabalho a Deus, por me conceder força e sabedoria em cada etapa desta jornada. Ao meu amado esposo, Abner Macola, e à minha família, que sempre foram meu pilar de sustentação e minha maior fonte de inspiração para seguir em frente.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade e por mais essa conquista.

Agradeço ao meu esposo, Abner Macola, pelo incentivo e apoio durante toda essa jornada.

À minha família, que é minha base e motivação para seguir em frente no caminho do crescimento profissional.

Agradeço a todos os professores do curso de doutorado em Biometria e aos demais funcionários do Departamento de Bioestatística, que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta etapa da minha formação.

À Prof(a). Dr(a). Liciania Vaz de Arruda Silveira, pela atenciosa orientação na elaboração deste trabalho e, sobretudo, pela valiosa contribuição à minha formação acadêmica.

Aos meus coorientadores, Prof. Dr. José Eduardo Corrente e Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa, pelas correções, sugestões, orientações e, acima de tudo, pela disponibilidade e paciência durante todo esse período.

Ao Prof. Dr. Guilherme Rosa, da University of Wisconsin-Madison, pela supervisão internacional única, que tornou essa experiência muito mais enriquecedora para minha trajetória acadêmica, sempre me incentivando e contribuindo para o meu desenvolvimento.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por viabilizar minha participação no Programa de Doutorado-Sanduíche no Exterior (PDSE) durante este último ano de curso.

Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e ele tudo fará.

Salmos 37:5

Resumo

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres em todo o mundo, e a detecção precoce por meio de mamografia é fundamental para um prognóstico melhor. No entanto, a presença de tecido mamário denso, classificado como BI-RADS C ou D, aumenta o risco de câncer e dificulta a detecção precoce. Além disso, fatores socioeconômicos podem influenciar a densidade mamária, e a avaliação subjetiva por especialistas pode resultar em variabilidade nas análises. Pesquisas recentes também investigam fatores biológicos, como o tipo sanguíneo, em relação à densidade mamária. Este estudo visa investigar as associações entre a densidade mamária, fatores socioeconômicos e biológicos, e desenvolver uma abordagem objetiva baseada em visão computacional para avaliar a densidade mamária e detectar anomalias nas mamografias. A análise foi realizada com base em 7.581 registros de pacientes com 18 anos ou mais, considerando categorias BI-RADS e fatores sociodemográficos. Além disso, uma Rede Neural Convolucional Personalizada (CD-CNN), integrada com uma Máquina de Aprendizagem Extrema (ELM), foi treinada utilizando um conjunto de dados de 10.371 mamografias para prever a densidade mamária e identificar anomalias. Fatores socioeconômicos, como educação, estado civil e ocupação, mostraram-se significativamente associados à densidade mamária. O modelo de aprendizado profundo apresentou excelente desempenho, com acurácia de 95,4%, especificidade de 98,0% e sensibilidade de 92,5%. O sistema de classificação de densidade e o consenso dos especialistas apresentou um alto nível de concordância, com um Kappa Ponderado de 0,90 (IC 95%: 0,82–0,98). No mini-MIAS, um conjunto de dados externo e independente, o modelo alcançou precisão, especificidade e sensibilidade de 73,9%, 87,1% e 74,7%, respectivamente. O modelo também demonstrou resultados robustos na identificação de anomalias específicas, como distorção arquitetural e espessamento ou retração da pele/areola. Tanto fatores socioeconômicos quanto biológicos influenciam a densidade mamária, impactando o risco de câncer de mama. A integração de métodos baseados em inteligência artificial na análise de mamografias melhora a objetividade e a precisão da avaliação da densidade mamária, potencialmente aprimorando a detecção precoce do câncer.

Palavras-chave: Redes Neurais Convolucionais, Densidade Mamária, Mamografia, Câncer de Mama, Diagnóstico Auxiliado por Computador, Fatores Socioeconômicos.

Abstract

Breast cancer is the most prevalent cancer among women globally, with early detection via mammography crucial for improving outcomes. However, dense breast tissue, classified as BI-RADS C or D, increases the risk of cancer and complicates early detection. Additionally, socioeconomic factors can influence breast density, and subjective assessments by specialists may result in variability in evaluations. Emerging research also explores biological factors like blood type in relation to breast density. This study aims to investigate the associations between breast density, socioeconomic and biological factors, and to develop an objective, computer vision-based approach for assessing breast density and detecting abnormalities in mammograms. The analysis involved 7,581 records from patients aged 18 and older, examining mammographic BI-RADS categories and sociodemographic factors. Additionally, a Custom-Designed Convolutional Neural Network (CD-CNN) integrated with an Extreme Learning Machine (ELM) was trained using a dataset of 10,371 mammograms to predict breast density and detect anomalies. Socioeconomic factors such as education, marital status, and occupation were significantly associated with breast density. The deep learning model demonstrated high accuracy, with a testing accuracy, specificity and sensitivity recorded at 95.4%, 98.0% and 92.5%, respectively. The agreement between the density classification system and the specialists' consensus showed a strong concordance, with a Weighted Kappa statistic of 0.90 (95% CI: 0.82–0.98). In the mini-MIAS, an external and independent dataset, the model achieved accuracy, specificity, and sensitivity of 73.9%, 87.1%, and 74.7%, respectively. The model also demonstrated strong results in identifying specific abnormalities like architectural distortion and Skin/Areolar Thickening or Retraction. Both socioeconomic and biological factors influence breast density, which in turn affects breast cancer risk. The integration of AI-based methods for mammogram analysis improves the objectivity and accuracy of breast density assessment, potentially enhancing early cancer detection efforts.

Keywords: Convolutional Neural Networks, Breast Density, Mammography, Breast Cancer, Computer-Aided Diagnosis, Socioeconomic Factors.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo Principal	5
2.2	Objetivo Secundário	5
2.3	Objetivos Específicos	5
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
3.1	Trabalhos relacionados	6
3.2	Densidade mamária	8
3.3	Mamografia	9
3.4	Fatores socioeconômicos e biológicos	12
3.5	Inteligência artificial	17
3.6	Redes neurais convolucionais	20
4	METODOLOGIA	22
4.1	Apresentação dos dados	22
4.2	Determinação dos métodos	23
4.3	Validação Externa	25
5	RESULTADOS	26
5.1	Artigo 1	26
5.2	Artigo 2	52
6	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO GERAL	86
	Referências	88

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é atualmente o tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo e a principal causa de morte por câncer nesse grupo (SIEGEL et al., 2023; MARCON et al., 2024; SUNG et al., 2021). Em 2022, foi o câncer mais comum entre mulheres em 157 dos 185 países analisados, segundo WHO (2024). A doença afeta mulheres globalmente a partir da puberdade, com taxas de incidência aumentando significativamente na vida adulta. Em países desenvolvidos, estima-se que 1 em cada 12 mulheres será diagnosticada com câncer de mama ao longo da vida, e 1 em 71 morrerá em decorrência da doença. Já em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o risco de diagnóstico ao longo da vida é de 1 em 27 mulheres, com 1 em 48 falecendo devido à doença (BCRF, 2024; WHO, 2024).

O câncer de mama é um grupo de doenças caracterizadas pela divisão celular descontrolada e alterações no tecido mamário (MACDONALD; ACS; M, 2022), que tipicamente começam nos lóbulos glandulares e ductos do tecido fibroglandular. Os fatores de risco incluem idade, fatores genéticos e hereditários, história reprodutiva e hormonal, bem como aspectos ambientais e comportamentais (HARRIS et al., 2012; STREET,). A alta densidade mamária é considerada um fator de risco independente para o câncer de mama (KERLIKOWSKE et al., 1995).

Em uma abordagem genética, os genes BRCA1 e BRCA2, localizados nos cromossomos 17 e 13, são fundamentais no contexto do câncer de mama, pois mutações neles aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama e de ovário. Ambos produzem proteínas que auxiliam na reparação de danos ao DNA e atuam como supressores tumorais. Mutações herdadas nesses genes podem impactar a prevenção e o tratamento, tanto para a pessoa testada quanto para seus familiares. Mulheres portadoras

dessas mutações podem optar por vigilância aumentada, quimioprevenção ou cirurgia profilática, como a mastectomia preventiva (KUCHENBAECKER et al., 2017; LI et al., 2022; FACKENTHAL; OLOPADE, 2007).

A detecção precoce do câncer de mama é crucial para aumentar as taxas de sucesso do tratamento e reduzir a mortalidade (KERLIKOWSKE et al., 1995). Existem duas estratégias principais para a detecção precoce: o rastreamento populacional e o diagnóstico precoce em indivíduos sintomáticos. A mamografia é considerada o exame padrão-ouro para o rastreamento da doença, pois pode identificar alterações suspeitas antes do aparecimento de sintomas, segundo autores como Kerlikowske et al. (1995), Marcon et al. (2024). No entanto, a eficácia da mamografia pode ser limitada pela densidade mamária, que reduz a sensibilidade do exame na detecção de tumores devido à maior proporção de tecido fibroglandular (SICKLES et al., 2013; PISANO et al., 2005).

Embora existam métodos alternativos, a mamografia continua sendo a base dos programas de rastreamento devido à sua relação custo-efetividade e histórico de sucesso comprovado. Trata-se de uma tecnologia amplamente acessível e relativamente barata em comparação a outros métodos de imagem, como a própria ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia (MACDONALD; ACS; M, 2022; URBAN et al., 2023; ANDRADE et al., 2023). Evidências de nível I confirmam que a mamografia é eficaz no diagnóstico de câncer de mama em estágio inicial e na redução da mortalidade pela doença (MARCON et al., 2024).

A densidade mamária é definida como a quantidade de tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo visível em uma mamografia. É um fator de risco estabelecido e independente para o câncer de mama, como ressaltado por Kerlikowske et al. (1995), Pisano et al. (2005). Mulheres com mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas (categorias BI-RADS C ou D) apresentam um risco aumentado de desenvolver a doença, sendo aproximadamente 1,2 vezes maior para a categoria C e 2,1 vezes maior para a categoria D (FREER, 2015).

O *Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS)*, desenvolvido pelo Colégio Americano de Radiologia (SICKLES et al., 2013), padroniza a classificação da densidade mamária em quatro categorias: (A) quase inteiramente gordurosa; (B) áreas dispersas de densidade fibroglandular; (C) heterogeneamente densa; e (D) extremamente

densa. Apesar da importância dessa classificação, a avaliação da densidade mamária é subjetiva, dependendo da interpretação individual dos radiologistas, o que pode levar a inconsistências e divergências nos diagnósticos (NITHYA; SANTHI, 2021; GUPTA et al., 2022).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de algoritmos de Inteligência Artificial (IA), especialmente em *Machine Learning* e *Deep Learning*, tem proporcionado avanços significativos na análise de imagens médicas, como salientado por Bahl (2021). Sistemas de Diagnóstico Auxiliado por Computador (CAD) surgiram como ferramentas promissoras para auxiliar os médicos na avaliação da densidade mamária e detecção de achados mamográficos, reduzindo a subjetividade e aumentando a precisão diagnóstica (VIKRAMATHITHAN et al., 2021; MOHAMMED; NADJIA, 2021; HUANG; LIN, 2021).

Autores argumentam que esses sistemas podem reduzir subjetividades, e que o uso de métodos automáticos para avaliação da densidade mamária reduz inconsistências, atuando como uma segunda opinião mais objetiva para o especialista (VIKRAMATHITHAN et al., 2021; MOHAMMED; NADJIA, 2021). Vikramathithan et al. (2021) também enfatizam a mamografia como fundamental na detecção de neoplasias mamárias, e que as ferramentas CAD têm desempenhado um papel importante no apoio ao diagnóstico radiológico.

Este contexto motivou a realização de duas pesquisas complementares. A primeira investigou as associações entre densidade mamária e fatores sociodemográficos e biológicos, buscando compreender como essas variáveis influenciam os padrões de densidade mamária e suas potenciais implicações para o risco de câncer de mama e práticas de rastreamento. A segunda pesquisa concentrou-se no desenvolvimento e avaliação de uma abordagem baseada em visão computacional, utilizando técnicas de *Deep Learning*, para avaliar objetivamente a densidade mamária e detectar possíveis anomalias em imagens de mamografia.

Enquanto a primeira pesquisa fornece *insights* valiosos sobre os fatores que influenciam a densidade mamária, destacando a importância de políticas públicas direcionadas e estratégias de prevenção personalizadas, a segunda oferece uma solução tecnológica inovadora para reduzir a subjetividade na avaliação mamográfica. Juntas, essas pesquisas

contribuem para aprimorar o conhecimento sobre a densidade mamária e avançar na detecção precoce do câncer de mama, impactando positivamente a saúde das mulheres.

Referências

- ACRDSI, A. C. of R. D. S. I. *AI Central*. 2024. Disponível em: <<https://aicentral.acrdsi.org/>>. 18
- ADVANI, S. M. et al. Association of breast density with breast cancer risk among women aged 65 years or older by age group and body mass index. *JAMA network open*, American Medical Association, v. 4, n. 8, p. e2122810–e2122810, 2021. 12
- AKIN, S.; ALTUNDAG, K. Clinical associations with abo blood group and rhesus blood group status in patients with breast cancer: a nationwide retrospective study of 3,944 breast cancer patients in turkey. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, International Scientific Information, Inc., v. 24, p. 4698, 2018. 14, 15
- ANDRADE, A. V. d. et al. Desafios do rastreamento do câncer de mama. *Femina*, p. 538–542, 2023. 2, 12
- BAHL, M. Updates in artificial intelligence for breast imaging. In: ELSEVIER. *Seminars in Roentgenology*. [S.l.], 2021. 3, 6, 17, 18, 20
- BCRF, T. B. C. R. F. *Breast Cancer Statistics and Resources*. 2024. Disponível em: <<https://www.bcrf.org/breast-cancer-statistics-and-resources>>. 1
- BOYD, N. F. et al. Response: Re: Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press, v. 103, n. 1, p. 77–78, 2011. 8
- BOYD, N. F. et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *The lancet oncology*, Elsevier, v. 6, n. 10, p. 798–808, 2005. 10
- BRADLEY, C. J.; GIVEN, C. W.; ROBERTS, C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press, v. 94, n. 7, p. 490–496, 2002. 13, 16
- BURTON, A. et al. Mammographic density and ageing: a collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS medicine*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 14, n. 6, p. e1002335, 2017. 16
- CAMPBELL, J. B. Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review. *Breast cancer research and treatment*, Springer, v. 74, p. 187–192, 2002. 13

- CARDOSO, R.; HOFFMEISTER, M.; BRENNER, H. Breast cancer screening programmes and self-reported mammography use in european countries. *International Journal of Cancer*, Wiley Online Library, v. 152, n. 12, p. 2512–2527, 2023. 16
- COUNCIL, N. R. et al. Saving women's lives: strategies for improving breast cancer detection and diagnosis. national academies press, 2005. 8
- DIXIT, R. et al. Epidemiological study of breast cancer patients and their association with abo blood group. *WCRJ*, v. 7, p. e1615, 2020. 14, 15
- DOLL, R.; MUIR, C.; WATERHOUSE, J. *Cancer Incidence in Five Continents: Volume II–1970*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 2. 10
- EL-BASTAWISSI, A. Y. et al. Variation in mammographic breast density by race. *Annals of epidemiology*, Elsevier, v. 11, n. 4, p. 257–263, 2001. 13
- FACKENTHAL, J. D.; OLOPADE, O. I. Breast cancer risk associated with brca1 and brca2 in diverse populations. *Nature Reviews Cancer*, Nature Publishing Group UK London, v. 7, n. 12, p. 937–948, 2007. 2
- FREER, P. E. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*, Radiological Society of North America, v. 35, n. 2, p. 302–315, 2015. 2, 12
- FREITAS, A. G. d. et al. Digital mammography: current view and future applications. *Radiologia Brasileira*, SciELO Brasil, v. 39, p. 287–296, 2006. 10
- GOLD, R. H.; BASSETT, L. W.; WIDOFF, B. E. Highlights from the history of mammography. *Radiographics*, v. 10, n. 6, p. 1111–1131, 1990. 9, 10
- GUPTA, V. et al. A multi-reconstruction study of breast density estimation using deep learning. *arXiv preprint arXiv:2202.08238*, 2022. 3, 7, 11
- HARRIS, J. R. et al. *Diseases of the Breast*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1
- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Indications for use ClariSIGMAM*. 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K203785.pdf>. 20
- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Indications for use Densitas Densityai*. 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K192973.pdf>. 19
- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Indications for use Volpara Imaging Software*. 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/K232096.pdf>. 19

- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Indications for use WRDensity*. 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K202013.pdf>. 19
- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Indications for use Saige-Density*. 2023. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf22/K222275.pdf>. 20
- HEALTH, D. of; FOOD, H. S.; FDA, D. A. *Mammography Quality Standards Act. Final rule*. 2023. Disponível em: <<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2023-03-10/pdf/2023-04550.pdf>>. 13
- HOU, N. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press US, v. 105, n. 18, p. 1365–1372, 2013. 13
- HUANG, M.-L.; LIN, T.-Y. Considering breast density for the classification of benign and malignant mammograms. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 67, p. 102564, 2021. 3, 7
- ICAD. *PowerLook Density Assessment CLINICAL PERFORMANCE STUDY*. 2017. Disponível em: <https://www.icadmed.com/wp-content/uploads/2023/11/DMM213_Powerlook_Density_Assessment_Clinical_Performance_Study_Rev-D.pdf>. 19
- IODICE, S. et al. Abo blood group and cancer. *European journal of cancer*, Elsevier, v. 46, n. 18, p. 3345–3350, 2010. 14, 15
- IQBAL, J. et al. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the united states. *Jama*, American Medical Association, v. 313, n. 2, p. 165–173, 2015. 13
- KALAF, J. M. *Mammography: a history of success and scientific enthusiasm*. [S.l.]: SciELO Brasil, 2014. VII–VIII p. 10
- KERLIKOWSKE, K. et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *Journal of Clinical Oncology*, American Society of Clinical Oncology, v. 28, n. 24, p. 3830, 2010. 9
- KERLIKOWSKE, K. et al. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *Jama*, American Medical Association, v. 273, n. 2, p. 149–154, 1995. 1, 2
- KLIMANT, E. et al. Blood type, hormone receptor status, her2/neu status, and survival in breast cancer: a retrospective study exploring relationships in a phenotypically well-defined cohort. *Clinical medicine & research*, Marshfield Clinic, v. 9, n. 3-4, p. 111–118, 2011. 14, 15

- KOHLER, B. A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press US, v. 107, n. 6, p. djv048, 2015. 13, 16
- KOMENAKA, I. K. et al. Race and ethnicity and breast cancer outcomes in an underinsured population. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press, v. 102, n. 15, p. 1178–1187, 2010. 13
- KORPORAAL, J. G. et al. *White paper Insight BD: Automated and integrated breast density assessment for objective classification*. 2020. Disponível em: <https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000007319635/323afd7f7b50/siemens-healthineers_xp_mammography_bd_white-paper_v2_1800000007319635.pdf>. 19
- KRAEMER, H. C.; PERIYAKOIL, V. S.; NODA, A. Kappa coefficients in medical research. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 21, n. 14, p. 2109–2129, 2002. 19
- KSHIRSAGAR, A. *Quantra Software Design Intent and Clinical Performance*. 2018. Disponível em: <<https://www.hologic.com/sites/default/files/QuantraE284A2202.220Software20White20Paper.pdf>>. 19
- KUCHENBAECKER, K. B. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for brca1 and brca2 mutation carriers. *Jama*, American Medical Association, v. 317, n. 23, p. 2402–2416, 2017. 2
- LI, S. et al. Cancer risks associated with brca1 and brca2 pathogenic variants. *Journal of Clinical Oncology*, Wolters Kluwer Health, v. 40, n. 14, p. 1529–1541, 2022. 2
- LIZZI, F. et al. Convolutional neural networks for breast density classification: Performance and explanation insights. *Applied Sciences*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 12, n. 1, p. 148, 2022. 6, 17
- MACDONALD, S.; ACS, R. O.; M, G. Breast cancer facts & figures 2022–2024. *Am. Cancer Soc*, v. 10, p. 201006001, 2022. 1, 2, 13, 16, 17
- MAMUN, R. A. et al. Application of deep convolution neural network in breast cancer prediction using digital mammograms. In: IEEE. *2021 2nd International Informatics and Software Engineering Conference (IISEC)*. [S.l.], 2021. p. 1–7. 6, 11, 21
- MARCON, M. et al. Esr essentials: screening for breast cancer-general recommendations by eusobi. *European Radiology*, Springer, p. 1–10, 2024. 1, 2, 12

MASKARINEC, G. et al. Ethnic and geographic differences in mammographic density and their association with breast cancer incidence. *Breast cancer research and treatment*, Springer, v. 104, n. 1, p. 47–56, 2007. 9

MCCORMACK, V. A.; SILVA, I. dos S. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, AACR, v. 15, n. 6, p. 1159–1169, 2006. 9, 11

MEO, S. A. et al. Association of abo and rh blood groups with breast cancer. *Saudi journal of biological sciences*, Elsevier, v. 24, n. 7, p. 1609–1613, 2017. 14

MOHAMMED, B.; NADJIA, B. Automated assessment of breast density on mammogram images based on convolutional neural networks. In: IEEE. *2021 International Conference on Artificial Intelligence for Cyber Security Systems and Privacy (AI-CSP)*. [S.l.], 2021. p. 1–5. 3, 7, 20

MOORE, J. X. et al. Determinants of mammographic breast density by race among a large screening population. *JNCI Cancer Spectrum*, Oxford University Press, v. 4, n. 2, p. pkaa010, 2020. 13, 14

MOREIRA, I. C. et al. Inbreast: toward a full-field digital mammographic database. *Academic radiology*, Elsevier, v. 19, n. 2, p. 236–248, 2012. 8

MS, S.-D. Ministério da S. *Sistema de informações sobre mortalidade (SIM)*. 2021. Disponível em: <<http://sim.saude.gov.br/default.asp>>. 12

NAZARI, S. S.; MUKHERJEE, P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer*, Springer, v. 25, n. 3, p. 259–267, 2018. 9

NITHYA, R.; SANTHI, B. Mammogram density classification using deep convolutional neural network. *Journal of Instrumentation*, IOP Publishing, v. 16, n. 01, p. 01019, 2021. 3, 6, 17, 20, 21

PISANO, E. D. et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 353, n. 17, p. 1773–1783, 2005. 2

QUY, H. D. et al. Multi-view digital mammography mass classification: A convolutional neural network model approach. In: IEEE. *2021 International Symposium on Electrical and Electronics Engineering (ISEE)*. [S.l.], 2021. p. 133–138. 7, 17, 20

RAGHAVENDRA, P.; PULLAIAH, T. Chapter 4 - biomedical imaging role in cellular and molecular diagnostics. In: RAGHAVENDRA, P.; PULLAIAH, T. (Ed.). *Advances in Cell and Molecular Diagnostics*. Academic Press, 2018. p. 85–111. ISBN

978-0-12-813679-9. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012813679900004X>>. 9

REEVES, R. A.; KAUFMAN, T. Mammography. 2020. 8

SAES-SILVA, E. et al. Tendência de desigualdades na realização de mamografia nas capitais brasileiras nos últimos dez anos. *Ciência & Saúde Coletiva*, SciELO Brasil, v. 28, p. 397–404, 2023. 16

SANTEN, R. J. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocrine-related cancer*, BioScientifica, v. 14, n. 2, p. 169–187, 2007. 9

SICKLES, E. et al. Mammography. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*, Reston, American College of Radiology, p. 121–140, 2013. 2, 10, 11

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 73, n. 1, 2023. 1

STAMATAKOS, M. et al. Breast cancer incidence in greek women in relation to abo blood groups and rh factor. In: SPRINGER. *International seminars in surgical oncology*. [S.l.], 2009. v. 6, p. 1–5. 14, 15

STAPLETON, S. M. et al. Race/ethnicity and age distribution of breast cancer diagnosis in the united states. *JAMA surgery*, American Medical Association, v. 153, n. 6, p. 594–595, 2018. 13

STREET, W. *Cancer Facts & Figures 2019*. American Cancer Society: Atlanta, GA, USA. 2019. 1

SUCKLING, J. The mammographic images analysis society digital mammogram database. In: *Exerpta Medica. International Congress Series, 1994*. [S.l.: s.n.], 1994. v. 1069, p. 375–378. 25

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. 1

TORNAI, M. P. et al. Normalized comparison of cancer detection rates in contemporary breast imaging technologies used in dense-breast supplemental screening. In: SPIE. *17th International Workshop on Breast Imaging (IWBI 2024)*. [S.l.], 2024. v. 13174, p. 78–87. 13

- URBAN, L. A. B. D. et al. Recommendations for the screening of breast cancer of the brazilian college of radiology and diagnostic imaging, brazilian society of mastology and brazilian federation of gynecology and obstetrics association. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, SciELO Brasil, v. 45, p. 480–488, 2023. 2, 12
- URSIN, G. et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, AACR, v. 12, n. 4, p. 332–338, 2003. 9
- VENKATARAMAN, S. et al. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. *UpToDate [Internet]*, 2018. 9, 10
- VIKRAMATHITHAN, A. et al. Detection of malignancy in mammogram by modified convolution neural network. In: IEEE. *2021 5th International Conference on Electrical, Electronics, Communication, Computer Technologies and Optimization Techniques (ICEECCOT)*. [S.l.], 2021. p. 306–311. 3, 8, 9, 21
- WANG, A. T. et al. Breast density and breast cancer risk: a practical review. In: ELSEVIER. *Mayo Clinic Proceedings*. [S.l.], 2014. v. 89, n. 4, p. 548–557. 9
- WHO, W. H. O. *Breast cancer*. 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. 1
- WOOLCOTT, C. G. et al. Mammographic density, parity and age at first birth, and risk of breast cancer: an analysis of four case–control studies. *Breast cancer research and treatment*, Springer, v. 132, p. 1163–1171, 2012. 17
- YAGHJYAN, L. et al. Reproductive factors related to childbearing and mammographic breast density. *Breast cancer research and treatment*, Springer, v. 158, p. 351–359, 2016. 17
- YANG, K. et al. Towards fairer datasets: Filtering and balancing the distribution of the people subtree in the imagenet hierarchy. In: *Conference on Fairness, Accountability, and Transparency*. [S.l.: s.n.], 2020. 7
- ZHANG, B.-L. et al. Abo blood groups and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v. 15, n. 11, p. 4643–4650, 2014. 14, 15