

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 18/02/2021.

Quantificação do Volume de Densidade Mamária a partir de Técnicas de  
Processamento de Imagens em Mamografias Digitais

ANA LUIZA MENEGATTI PAVAN

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para  
obtenção do título de Doutor em  
Farmacologia e Biotecnologia.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Associada Diana  
Rodrigues de Pina

**Coorientador:** Prof. Dr. Antoine Vacavant

BOTUCATU - SP

2019

Quantificação do Volume de Densidade Mamária a partir de Técnicas de  
Processamento de Imagens em Mamografias Digitais

ANA LUIZA MENEGATTI PAVAN

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Associada Diana Rodrigues de Pina

**Coorientador:** Prof. Dr. Antoine Vacavant

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de  
Mesquita Filho", Campus de Botucatu para  
obtenção do título de Doutor em  
Farmacologia e Biotecnologia.

BOTUCATU - SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Pavan, Ana Luiza Menegatti.

Quantificação do volume de densidade mamária a partir de técnicas de processamento de imagens em mamografias digitais / Ana Luiza Menegatti Pavan. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Antoine Vacavant

Capes: 10501002

1. Mamografia. 2. Algoritmos. 3. Radiologia médica. 4. Mamas - Exame. 5. Mamas - Câncer - Prevenção.

Palavras-chave: Densidade mamária; Fuzzy C-Means with Variable Compactness; Mamografia; Relação sinal-ruído diferencial.

“There is no chance, no destiny,  
no fate, that can hinder or control  
the firm resolve of a determined soul”

(Ella Wheller Wilcox)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, Eduardo Pedro Pavan e Silmara Menegatti Pavan, por acreditarem no meu potencial e sempre me apoiarem em minhas escolhas com tanto amor e compreensão. Agradeço por terem me ensinado que o importante é fazer o que se gosta, buscando sempre à felicidade, independente das dificuldades que possam aparecer.

Aos meus irmãos, Ana Maria Menegatti Pavan e Guilherme Menegatti Pavan pelos momentos de felicidades compartilhados.

Ao Guilherme Giacomini, por ter escolhido estar presente na minha vida. Agradeço aos ensinamentos de vida e sermões. Obrigada por fazer a vida ser mais leve.

À Prof<sup>ª</sup>. Associada Diana Rodrigues de Pina pela orientação, confiança, dedicação, paciência, exigência e, acima de tudo, amizade. Gostaria de agradecer o seu apoio nos momentos de dificuldade e por sempre acreditar que eu seria capaz. Obrigada por me mostrar os caminhos da vida acadêmica.

Ao Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda pela amizade, ajuda e discussões científicas.

Aos meus amigos do Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico e Laboratório de Biomagnetismo pela constante convivência e troca de conhecimentos: Allan Felipe Fatori Alves, André Prospero, Caio César Quini, Dany Bruno Borella dos Santos Graosklaus, Deivid Pirez, Fernando Bacchim, Guilherme Soares, Gustavo Morlin Moreto, Juliana Fernandes, Luis Gustavo Simões, Maria Eugênia Dela Rosa, Marcos Felipe de Freitas Calabresi, Ronaldo Matos.

Au professeur Antoine Vacavant de m'avoir donné l'occasion d'être présent au laboratoire CAVITI et de travailler ensemble. Merci pour les discussions scientifiques utiles pour le développement de mon travail.

À toute la famille Aulagnier pour m'avoir accueilli lors de mon séjour au Puy en Velay. En particulier, merci à Véronique, Laurent et Louis pour leur coexistence quotidienne et pour toute la patience dont ils ont fait preuve pour en apprendre un peu sur la culture française

Aos funcionários do setor de Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, que me auxiliaram na aquisição das imagens e me mostraram a rotina clínica do setor.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a conclusão deste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro e à CAPES pela bolsa de estudos concedida pelo Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) sob protocolo número 88881.132793/2016-01.

## Resumo

Esta pesquisa teve como objetivo o desenvolvimento um novo algoritmo objetivo, confiável, reprodutível e de baixo custo para estimar com precisão o percentual do volume de DM (PDM) em mamografias digitais processadas, produzidas por sistema de radiologia computadorizada (CR). Para atingir esse objetivo três etapas foram adotadas: (i) Foi desenvolvido um algoritmo a ser utilizado como pré-processamento da imagem para realçar os tecidos presentes na região periférica da imagem mamográfica. Os resultados obtidos foram comparados com outras metodologias descritas na literatura, utilizando o valor médio dos pixels, *skweness*, *kurtosis* e por análise gradativa visual. Dentre os métodos avaliados a metodologia desenvolvida foi a que obteve os melhores resultados; (ii) Foi desenvolvido um algoritmo para segmentar a área do tecido fibroglandular da imagem mamográfica. A segmentação foi realizada através da otimização da técnica de *Fuzzy C-Means with Variable Compactness* (FCMVC). As imagens obtidas foram classificadas conforme a área de tecido fibroglandular e comparados com a avaliação do BI-RADS. O resultado dessa comparação apresenta 67,8% de classificação correta, com coeficiente de correlação de *Spearman* de  $\rho = 0,618$ , para  $p < 0,001$ . A estatística de Bland-Altman não mostrou diferenças significativas (viés de  $-0,20 \pm 1,52$ ) entre os dois métodos. O coeficiente kappa de *Cohen* foi de 0,47, sugerindo uma concordância moderada; (iii) Finalmente foi utilizada a segmentação e quantificação resultante da aplicação do FCMVC. Nesse procedimento, utilizou-se a relação sinal-ruído diferencial para quantificar o volume de tecido fibroglandular. A partir desta medida, foi estimada a PDM em exames de mamografia. Os resultados obtidos foram comparados com dados obtidos por metodologia de quantificação utilizando exames de ressonância magnética (RM). A regressão linear dos

valores PDM por mamografia e RM foi de  $R^2=0,821$ . A diferença percentual média entre ambas modalidades foi de  $3,39\pm 2,69\%$  e o coeficiente de *Pearson* foi de 0,91, indicando forte associação entre os métodos. A estatística de Bland-Altman não mostrou diferenças significativas entre os métodos. O novo algoritmo desenvolvido nesta pesquisa é objetivo, preciso e de baixo custo. Esse algoritmo pode auxiliar diretamente na prática clínica, na recomendação de rastreamento personalizado, em escolhas de estratégias preventivas para o tratamento de câncer de mama, de modo a avaliar a eficácia de drogas terapêuticas.

## **Abstract**

The aim of this research was to develop of a new, reliable, reproducible and low cost algorithm to accurately estimate the percentage of breast density (PBD) in processed digital mammograms, produced by computerized radiology (CR) system. To achieve this goal, three steps were taken: (i) An image preprocessing algorithm was developed to enhance tissues present in the peripheral region of the mammographic image. The obtained results were compared with other methodologies described in the literature, using the mean value of the pixels, skewness, kurtosis and by visual gradient analysis. The methodology developed was the one that obtained the best results; (ii) An algorithm was developed to segment the area of the fibroglandular tissue in mammographic image. This segmentation was performed through the optimization of the Fuzzy C-Means with Variable Compactness (FCMVC) technique. The images obtained were classified according to the area of fibroglandular tissue and compared with the BI-RADS evaluation. The results of this comparison presented 67.8% of correct classification, with Spearman's correlation coefficient of  $\rho = 0.618$ , for  $p < 0.001$ . The Bland-Altman statistic did not show significant differences (bias of  $-0.20 \pm 1.52$ ) between the two methods. Cohen's kappa coefficient comparing the performance of the algorithm with the visual evaluation for the different BI-RADS scores was 0.47, suggesting a moderate but encouraging agreement; (iii) Finally, the segmentation and quantification resulting from the FCMVC application was used. In this procedure, the differential signal-to-noise ratio was used to quantify the volume of fibroglandular tissue. From this measure, PBD was estimated in mammography exams. The results obtained were compared with data obtained by quantification using magnetic resonance imaging (MRI). The linear regression of PDB values by mammography and MRI was of

$R^2 = 0.821$ . The mean percentage difference between both modalities was  $3.39 \pm 2.69\%$  and the Pearson coefficient was 0.91, showing the strong association between the methods. In addition, the Bland-Altman statistic did not show significant differences between mammography and MRI methods. The new algorithm developed in this research is objective, accurate and has low cost. This algorithm can directly aid in clinical practice, in the recommendation of personalized screening, in the choice of preventive strategies for the treatment of breast cancer, in order to evaluate the efficacy of therapeutic drugs.

## Résumé

Cette recherche visait à développer un nouvel algorithme objectif, fiable, reproductible et peu coûteux, permettant d'estimer avec précision le pourcentage de volume du sein (PVS) dans les mammographies numériques analysées, issues d'un système de *computed radiography* (CR). Pour atteindre cet objectif, trois étapes ont été franchies :

(i) Un algorithme de prétraitement d'images a été développé pour améliorer les tissus présents dans la région périphérique de l'image mammographique. Les résultats obtenus ont été comparés à d'autres méthodologies décrites dans la littérature, en utilisant la valeur moyenne des pixels, le *kurtosis*, le *skewness* et la visibilité par analyse de gradient visuelle. La méthodologie développée est celle qui a obtenu les meilleurs résultats ;

(ii) Un algorithme a été développé pour segmenter la zone du tissu fibroglandulaire de l'image mammographique. Cette segmentation a été réalisée grâce à l'optimisation de la technique Fuzzy C-Means avec Compacité Variable (FCMVC). Les images obtenues ont été classées en fonction de la surface du tissu fibroglandulaire et comparées à l'évaluation BI-RADS. Les résultats de cette comparaison ont présenté 67,8% de la classification correcte, avec le coefficient de corrélation de *Spearman* de  $\rho = 0,618$ , pour  $p < 0,001$ . La statistique de Bland-Altman ne montre pas de différences significatives (biais de  $-0,20 \pm 1,52$ ) entre les deux méthodes. Le coefficient kappa de *Cohen* comparant la performance de l'algorithme à l'évaluation visuelle des différents scores BI-RADS était de 0,47, ce qui suggère un accord modéré mais encourageant ;

(iii) Enfin, la segmentation et la quantification résultant de l'application FCMVC ont été utilisées. Dans cette procédure, le *Signal difference to Noise Ratio* a été utilisé pour quantifier le volume de tissu fibroglandulaire. À partir de cette mesure, le PVS a été estimé lors d'examens mammographiques. Les résultats obtenus ont été comparés aux

données obtenues par quantification par imagerie par résonance magnétique (IRM). La régression linéaire des valeurs du PVS par mammographie et IRM était de  $R^2 = 0,821$ . La différence moyenne en pourcentage entre les deux modalités était de  $3,39 \pm 2,69\%$  et le coefficient de *Pearson* de 0,91, montrant la forte association entre les méthodes. De plus, la statistique de Bland-Altman ne montrait pas de différences significatives entre les méthodes de mammographie et d'IRM. Le nouvel algorithme développé dans cette recherche est objectif, précis et peu coûteux. Cet algorithme peut aider directement en pratique clinique, dans la recommandation d'un dépistage personnalisé, dans le choix de stratégies préventives pour le traitement du cancer du sein, afin d'évaluer l'efficacité des médicaments thérapeutiques.

Esta pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LAFAR), devidamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob protocolo: CAAE 50547315.8.0000.5411.

Os exames retrospectivos de mamografia e ressonância magnética utilizados neste estudo foram de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCB).

## **Lista de Figuras e Tabelas**

### ***Capítulo 1: Introdução***

Figura 1. Esquema representando alguns dos métodos utilizados para avaliação da densidade mamária. .... 26

### ***Capítulo 3: Fundamentos Teóricos***

Figura 2. Esquema ilustrativo da mama compreendendo a seção sagital da mama (Bontrager and Lampignano, 2014). .... 40

Figura 3. Exame de mamografia na incidência médio lateral oblíqua e crânio caudal ilustrando o aspecto dos tecidos presentes na mama (Sickles et al., 2013). .... 41

Figura 4. a) Relação entre a energia do feixe de raios X e o coeficiente de atenuação linear para os carcinoma ductal infiltrativo, tecido fibroglandular e tecido adiposo; b) Relação entre a energia do feixe de raios X e o contraste da imagem para um tumor de 5mm e uma calcificação de 0,2mm (Dance et al., 2014). .... 43

Figura 5. Ilustração do equipamento de mamografia e seus principais componentes (Dance et al., 2014). .... 44

Figura 6. Ilustração demonstrando a geometria do feixe de raios X. Em (a) a geometria permite que toda a mama seja imageada. Por outro lado, a geometria em (b) faz com que parte do tecido próximo à parede torácica não seja imageado (Dance et al., 2014). .... 45

Figura 7. Espectros de raios X provenientes de equipamentos de mamografia. a) comparação dos espectros para a combinação Mo/Mo e alterando a tensão aplicada ao tubo; b) Comparação dos espectros resultantes da combinação Mo/Mo (rosa) e Mo/Rh (verde); c) Comparação dos espectros quanto utilizadas as combinações Mo/Rh (verde)

e Rh/Rh (laranja); d) Comparação dos espectros utilizando-se alvo/filtro de W/Rh (azul claro), W/Ag (azul escuro) e W/Al (preto).....	47
Figura 8.a) Mama sendo comprimida durante aquisição do exame mamográfico. Nota-se que a região periférica possui espessura variável; b) No exame de mamografia pode-se visualizar a diferença de intensidade da região periférica devido à superexposição.....	50
Figura 9. Demonstração da faixa de exposição (latitude do filme) ao qual o sistema tela-filme produz densidade ótica útil. A faixa útil para o sistema CR também é demonstrada(Bushberg, 2002).....	53
Figura 10. Processo de aquisição e formação a imagem usando sistema de radiologia computadorizada (Rowlands, 2002).....	55
Figura 11. Mamografias não processadas (a-d) e após o processamento em diferentes equipamentos (e-h) (Burton et al., 2016).....	57
Figura 12. Classificação da 5ª edição do BI-RADS com relação a glandularidade da mama. a) A mama é predominantemente adiposa, sendo possível visualizar pouco tecido fibroglandular; b) Existem áreas dispersas de densidade fibroglandular; c) a mama é heterogeneamente densa, o que pode obscurecer pequenas massas; d) a mama é extremamente densa, o que diminui a sensibilidade da mamografia (Sickles et al., 2013). .....	58
Figura 13. (A) Imagem contínua projetada em uma matriz de sensores. (B) Resultado da amostragem e quantização da imagem. ....	60
Figura 14. Exemplo de um processo de segmentação. a) Imagem original; b) Máscara representando tecidos adiposo e glandular; c) Imagem original após segmentação dos tecidos glandular (representando em amarelo e branco) e adiposo (representado em vermelho).....	62

Figura 15. Exemplo do processo de limiarização. (A) Imagem original. (B) Histograma da imagem original, ilustrando o valor de limiar de -500 unidades Hounsfield (HU). (C) Imagem limiarizada, representando as regiões de ar em preto, com valor de pixel igual a zero, e as regiões de tecido biológico em branco, com valor de pixel igual a um. .... 63

Figura 16. Exemplo da operação de abertura. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de erosão. (C) Imagem após processo de erosão seguido de dilatação, concluindo o processo de abertura. .... 65

Figura 17. Exemplo da operação de fechamento. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de dilatação. (C) Imagem após processo de dilatação seguido de erosão, concluindo o processo de fechamento. .... 65

***Capítulo 4: Enhancement of breast periphery region in digital mammography***

Figure 1. a) Rough estimation of compressed (white) and uncompressed (gray) breast area; b) Adipose tissue after segmentation of fibroglandular tissue by Otsu thresholding.. .... 76

Figure 2. a) Distance map of adipose tissue; b) Intensity curve (black) and its fit (red) for the mean pixel values of adipose tissue.. .... 76

Figure 3. a) Fit's derivate and the point (p) which the derivate is approximately zero; b) Accurately compressed (gray) and uncompressed (white) segmentation regions..... 77

Figure 4. a-c) Original images; Breast periphery correction by d-f) the proposed, g-i) Wang, et al. and j-l) He, et al. methods... .... 78

Figure 5 a-c) Example of images used to acquire histograms; d-f) Comparison of histograms between original image (black), proposed (red), Wang et al. (blue) and He et al. (green) methods..... 79

Table 1. Results of mean pixel value, skewness and kurtosis for the proposed, Wang and He methods.....	80
--	----

***Capítulo 5: Fibroglandular Tissue Quantification in Mammography by Optimized Fuzzy C-Means with Variable Compactness***

Figure 1. a) Filtered image; b) Equalized image; and c) Rough fibroglandular mask...	88
--	----

Figure 2. Bland–Altman plot for breast density assessment. The difference refers to the BI-RADS minus the algorithm assessment. The difference between BI-RADS and algorithm scores was compared with the average score between the radiologist and computational results. Dashed lines represents the interval of 2 standard deviations. The middle line represents bias of $-0.20 \pm 1.52$ .....	89
---	----

Figure 3. Mammogram assessed as category 3 by BI-RADS. a) Filtered mammography; b) Cluster1: adipose tissue; c) Cluster2: almost completely fibroglandular tissue; and d) Cluster3: fibroglandular tissue.....	89
--	----

Table 1. Confusion matrix to compare breast groups using results from skewness versus BI-RADS density score.....	89
--	----

Table 2. Confusion matrix for breast density using our algorithm versus BI-RADS density score.....	89
--	----

***Capítulo 6: Estimate of breast density in mammography computed radiography systems***

Figure 1. Flowchart showing the main image processing steps performed in the computational approach (FCVMC: Fuzzy C-Means with Variable Compactness, PBD: Percentage of Breast Density, SNDR: Signal difference-to-noise ratio).....	100
--	-----

Figure 2. Reconstruction of 3D fibroglandular tissue distribution within the breast based on mammography. (a) Evaluated mammography. (b) 3D reconstruction..... 102

Figure 3. Schematic overview of the validation process. A total of 48 mammogram and magnetic resonance imaging (MRI) exams were used to estimate the percentage of breast density (PBD). The comparison between both methods was made using Pearson's correlation, mean percentage difference, linear regression and Bland-Altman statistic. (MRI: Magnetic Resonance Imaging, CC: craniocaudal, FCVMC: Fuzzy C-Means with Variable Compactness, PBD: Percentage of Breast Density, SNDR: Signal difference-to-noise ratio)..... 104

Figure 4. Percentage of breast density (PBD) versus Signal difference-to-noise ratio (SDNR) behavior for the mammography phantom using different radiographic techniques in routine and different thickness of compressed breasts. The dashed lines display the limits of 2 standard deviations of the data around the adjusted line shown by the solid line. The solid line represents the relation obtained (Equation 2).... 105

Figure 5. Percentage of breast density (PBD) quantification agreement of the proposed method (mammography), compared with the standard (Magnetic Resonance Imaging - MRI) for 48 patients. (a) Linear regression line was determined by  $y=1.531x-4.189$ , with  $R^2=0.821$ , demonstrating low dispersion between data. (b) Bland–Altman plot for both quantification methods. The difference refers to the reference standard minus the developed method. The central line corresponds to the mean value of deviations. The dashed lines indicate the interval of 2 standard deviations, indicating an adequate level of statistical agreement..... 106

## **Lista de Abreviaturas**

AGV: Avaliação Gradativa Visual

BG: *Background*

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

CR: Radiologia Computadorizada

DM: Densidade Mamária

FCM: *Fuzzy C-Means*

FCMVC: *Fuzzy C-Means with Variable Compactness*

FFDM: *Full-Field Digital Mammography*

IP: *Imaging Plate*

PDM: Porcentagem de Densidade Mamária

PMT: *Photomultiplies Tube*

PSP: *Photostimulable Phosphor*

RM: Ressonância Magnética

SNDR: *Signal difference to noise ratio*

STF: Sistema Tela-Filme

VDM: Volume de Densidade Mamária

# Sumário

Capítulo 1 .....	22
1. Introdução.....	23
Capítulo 2 .....	35
2. Objetivos.....	36
Capítulo 3 .....	38
3. Fundamentos Teóricos.....	39
3.1. Anatomia da mama.....	39
3.2. Formação da imagem em mamografia digital.....	41
3.3. BI-RADS.....	57
3.4. Processamento de Imagens digitais.....	59
3.5. Avaliação Gradativa Visual .....	68
3.6. Visão geral do estudo .....	69
Capítulo 4 .....	71
4. <i>Enhancement of breast periphery region in digital mammography</i> .....	72
Capítulo 5 .....	84
5. <i>Fibroglandular Tissue Quantification in Mammography by Optimized Fuzzy C-Means with Variable Compactness</i> .....	85
Capítulo 6 .....	92
6. <i>Estimate of breast density in mammography computed radiography systems</i> ....	93

Capítulo 7 .....	117
7. Conclusões.....	118
Capítulo 8 .....	119
8. Perspectivas Futuras .....	120
Apêndice I.....	122
Referências Bibliográficas.....	134

# Capítulo 1

## **1. Introdução**

O câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres, impactando 2,1 milhões de pacientes a cada ano. O câncer de mama feminino causa o maior número de mortes relacionadas a doença. Em 2018, estima-se que 627.000 mulheres morreram de câncer de mama, isto é, aproximadamente 15% de todas as mortes por câncer entre as mulheres (WHO, 2018).

Em 2017, dados americanos estimaram cerca de 315 mil novos casos de câncer de mama, dos quais 40 mil mulheres morreram em decorrência da doença (ACS, 2017). Na Europa, o ano de 2018 estimou-se que cerca de 400 mil mulheres desenvolveram câncer de mama e 98 mil casos evoluíram para óbito (Carioli et al., 2017).

A estatística mundial apresenta um aumento na incidência do câncer de mama na maioria dos países. Entretanto, países altamente desenvolvidos mostram um declínio das taxas de mortalidade pelo câncer de mama. Este fato é reflexo da combinação de melhoria na detecção precoce, por meio de rastreamento populacional, e intervenções terapêuticas mais eficazes (INCA, 2018).

Para o Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019 é que ocorram 600 mil novos casos de câncer para cada ano. A estimativa mostra que o câncer de mama em mulheres e de próstata em homens serão os mais frequentes, atingindo 60 mil mulheres e 68 mil homens, respectivamente (INCA, 2018).

Vale ressaltar que, em países de baixa e média renda como o Brasil, o diagnóstico ocorre em estágios avançados do câncer de mama. Desta forma, há aumento da morbidade relacionada ao tratamento reduzindo a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes (INCA, 2018).

Sendo assim, o Brasil apresenta como uma das prioridades da política Nacional de Saúde o controle do câncer de mama. O Ministério da Saúde publicou o documento “Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil” o qual recomenda a realização do rastreamento e diagnóstico precoce desta doença. Para mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos as mamografias bienal nas projeções crânio-caudal e médio-lateral oblíqua são recomendadas como estratégia de rastreio (INCA, 2018).

A literatura apresenta muitos fatores associados à um aumento no risco de desenvolver câncer de mama, tais como idade, fatores endócrinos, histórico reprodutivo, fatores genéticos, densidade mamária, *etc* (Wang et al., 2013, Schousboe et al., 2011, Keller et al., 2012). A densidade mamária (DM) está relacionada com a quantidade de tecido fibroglandular da mama, o qual é radiopaco em um exame de mamografia (Wang et al., 2013, Schousboe et al., 2011, Keller et al., 2012). Áreas densas representam tecido fibroglandular, como estroma e epitélio, enquanto áreas não densas representam tecido predominantemente adiposo (Wang et al., 2013, Schousboe et al., 2011, Keller et al., 2012).

Em 1976, John N. Wolfe observou que altos níveis de DM estavam associados a um risco aumentado de câncer de mama e, desde então, a relação entre densidade e risco de câncer de mama tem sido extensivamente pesquisada (Wolfe, 1976, McCormack and dos Santos Silva, 2006, Lu et al., 2012, Freer, 2015, Kerlikowske et al., 2018).

Sabe-se que uma quantidade aumentada de DM dificulta a detecção de tumores em pacientes pré-sintomáticos (Mandelson et al., 2000). A literatura apresenta a relação entre o risco de câncer de mama em pacientes com elevada DM devido à diminuição na sensibilidade do exame mamográfico. Estes trabalhos concluem que o rastreamento em pacientes com grande DM indica um risco maior de não serem visualizados tumores e,

portanto, uma incidência artificialmente mais alta de câncer de mama (Byng et al., 1998, van Gils et al., 1998, Kolb et al., 2002, Checka et al., 2012). Entretanto, estudos recentes indicam que o aumento do risco de desenvolver câncer de mama não está associado apenas à diminuição da sensibilidade (McCormack and dos Santos Silva, 2006, Kerlikowske et al., 2018). A DM prediz o risco de câncer de mama até 10 anos antes do diagnóstico (Byrne et al., 1995, Boyd et al., 1995, Kerlikowske et al., 2018).

A DM é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer de mama e pode ser reduzida pela terapia hormonal e dieta (Cuzick, 2008, Boyd et al., 1997). A literatura mostra que em mulheres com alto risco de câncer de mama tratadas com tamoxifeno há uma redução da densidade após a administração da droga. A diminuição da DM causa uma redução subsequente no risco de câncer. Desta forma, sugere-se que a quantificação da DM pode ser usada para selecionar indivíduos com elevado risco e que podem iniciar intervenções preventivas. Além disso, a quantificação da DM também pode ser utilizada para monitorar a eficácia de tais intervenções (Boyd et al., 2006). Portanto, espera-se que a redução de níveis particularmente altos de densidade, possa evitar uma proporção substancial de cânceres de mama (Assi et al., 2011).

A maioria dos fatores de risco para câncer de mama representa uma porcentagem muito pequena de casos. Tais fatores são idade, índice de massa corpórea, menopausa, uso de hormônios, fatores genéticos, histórico familiar (Assi et al., 2011, Wang et al., 2013, Schousboe et al., 2011, Keller et al., 2012). Boyd *et al.* reportaram que 16% de todos os cânceres de mama e 26% dos cânceres de mama em mulheres com menos de 56 anos foram devidos a DM maior que 50% (Boyd et al., 2007). Isto destaca o potencial do conhecimento da quantidade de DM na prevenção do câncer de mama.

A literatura apresenta estudos referentes a DM com diferentes objetivos: (i) desenvolvimento de métodos para medir a DM; (ii) a quantificação do efeito independente da densidade no risco de desenvolvimento de câncer de mama; (iii) a relação da densidade com outros fatores de risco para câncer de mama; (iv) a implicação da DM no rastreamento do câncer de mama; e (v) como a densidade pode ser alterada quando diversos tratamentos são aplicados ao paciente (Assi et al., 2011).

A Figura 1 apresenta uma panorâmica sobre metodologias apresentadas na literatura para a estimativa da PDM.. Esses métodos se enquadram em dois subtipos: qualitativos e quantitativos (Assi et al., 2011, Yaffe, 2008). As medidas qualitativas levam em consideração certas características que podem ser apreciadas em uma mamografia, como dutos e texturas proeminentes, bem como a quantidade visual da DM (Assi et al., 2011). Por outro lado, as medidas quantitativas consideram a medida objetiva da área e do volume da DM a partir de métodos computacionais (Assi et al., 2011, Wolfe, 1976, Sickles et al., 2013, van der Waal et al., 2015, Li et al., 2012).

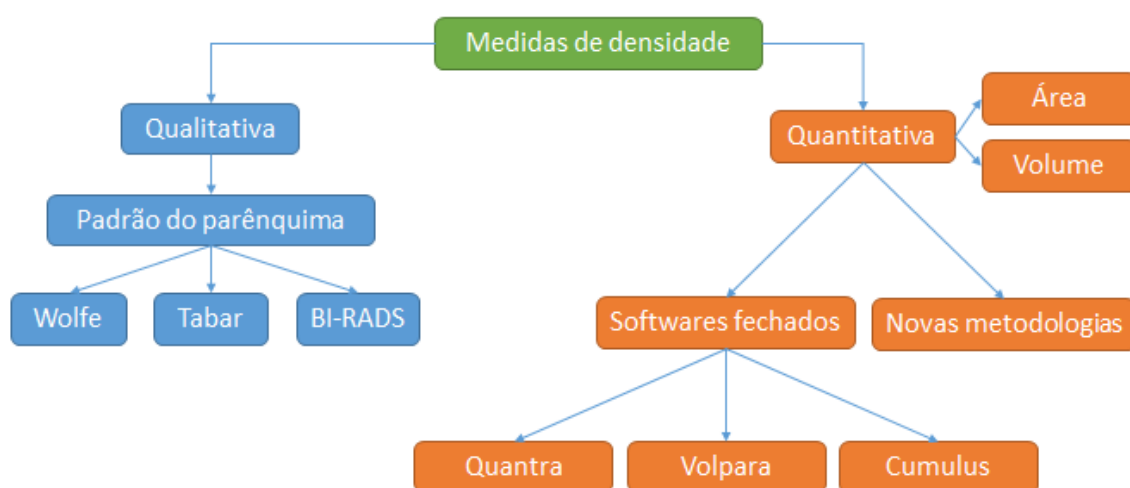


Figura 1. Esquema representando alguns dos métodos utilizados para avaliação da densidade mamária.

Duas metanálises abrangentes, realizadas com mais de uma década de intervalo, encontraram uma forte associação entre a DM e o risco de câncer de mama. Ambas observaram que as medidas quantitativas proporcionaram uma predição de risco superior às qualitativas (McCormack and dos Santos Silva, 2006, Warner et al., 1992). Aproximadamente 5% da população feminina tem mamas extremamente densas (porcentagem de área densa  $\geq 75\%$ ). Estas mulheres apresentam um risco de quatro a seis vezes maior de desenvolvimento de câncer de mama em comparação àquelas com mamas adiposas ( $< 10\%$  de tecido denso) (McCormack and dos Santos Silva, 2006, Boyd et al., 2007, Cuzick, 2008). A densidade é, portanto, um importante preditor independente de risco de câncer de mama (Ursin et al., 2005, Boyd et al., 2009).

A metodologia de quantificação de DM mais antiga, a qual baseia-se nos padrões parenquimatosos, foi apresentada pela primeira vez por Wolfe em 1976 (Wolfe, 1976). Tanto Wolfe quanto Gram *et al.* (Gram et al., 1997) verificaram que, frequentemente, em mulheres de 35 anos com grande quantidade de DM, havia uma alteração de padrão mamário para uma categoria menos densa quando atingida a idade de 50 anos. Isso ocorre devido a substituição de tecido fibroglandular por tecido adiposo com o avanço da idade. Assim, para mulheres jovens, próximas da pré-menopausa, Wolfe e Gram *et al.* classificaram as mamas de acordo com a quantidade de DM observadas no exame de mamografia (Gram et al., 1997, Wolfe, 1976).

No entanto, ambas as categorias de classificação foram abandonadas e foram substituídas pelas classificações de composição da mama do *The American College of Radiology* denominado *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (Sickles et al., 2013). O BI-RADS é uma classificação da imagem mamográfica avaliada visualmente. Neste sistema, um radiologista treinado visualiza a mamografia e realiza

um julgamento subjetivo sobre qual categoria a mamografia pertence (Assi et al., 2011, Sickles et al., 2013, Brandt et al., 2016, Winkler et al., 2015). Uma grande desvantagem desse método é a variabilidade intra e interavaliadores (van der Waal et al., 2015, Assi et al., 2011, Ciatto et al., 2005, Ooms et al., 2007, Redondo et al., 2012, Timmers et al., 2012).

Em uma mamografia, medidas quantitativas de densidade podem ser relativas ou absolutas. Quando a medida é relativa a quantidade de DM é expressa como uma porcentagem da área ou volume total da mama (por exemplo, área densa de 5%). Quando quantificada de forma absoluta, a área ou o volume de DM é medido baseando-se no número de pixels de tecido fibroglandular, em  $\text{cm}^2$  ou  $\text{cm}^3$  (por exemplo, área densa absoluta de  $11,70 \text{ cm}^2$ ) (Assi et al., 2011).

Métodos assistidos por computador para quantificar a DM foram desenvolvidos para tornar o processo menos trabalhoso e reduzir a subjetividade (Assi et al., 2011, Yaffe, 2008, van der Waal et al., 2015). Além disso, estes métodos tem como objetivo permitir a extração de informações mais abrangentes, como por exemplo medidas contínuas de área total da mama, a área densa e área não densa (Assi et al., 2011, Yaffe, 2008). Sendo assim, muitos estudos têm sido realizados para o desenvolvimento de métodos computacionais quantitativos e objetivos (Winkler et al., 2015). Os métodos descritos na literatura recente para quantificar objetivamente a densidade mamográfica se enquadram em dois subtipos: área e volume.

Os métodos para quantificar a DM através da área são baseados no número de pixels densos na região que compreende a mama na imagem mamográfica (Assi et al., 2011). Dentro deste contexto, diferentes metodologias podem ser encontradas na literatura tais como a limiarização semi-automática interativa publicada por Byng *et al.*

(Byng et al., 1996); segmentação automática baseada no processamento de limiarização ótima de *Kittler* descrito por Sivaramakrishna *et al.* (Sivaramakrishna et al., 2001); e regressão multivariada *model-derived mathematical equation* (MATH) desenvolvida por Lu *et al* (2007) (Lu et al., 2007).

Dentre as metodologias citadas, a descrita por Byng *et al.* tem sido utilizada como método *Gold Standard*, sendo a mais amplamente empregada para estimar o risco de desenvolvimento de câncer de mama em pesquisas epidemiológicas (Lu et al., 2012, Assi et al., 2011, van der Waal et al., 2015). Esta metodologia deu origem ao software comercializado pelo nome Cumulus, (Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Canadá). Neste software, o radiologista observa uma imagem de mamografia em um computador e segmenta a área de DM e a margem da mama utilizando-se limiarização interativa. De forma automática o software calcula o número de pixels obtendo-se a área da mama total e a área do tecido fibroglandular. Como resultado, o software retorna ao radiologista medidas da porcentagem de área densa (Byng et al., 1998, Heine et al., 2008, Yaffe, 2008). Entretanto, a aplicação desta metodologia permanece subjetiva uma vez que requer que o usuário insira manualmente alguns valores de limiar (Winkler et al., 2015, Keller et al., 2012, Assi et al., 2011, Yaffe, 2008, van der Waal et al., 2015). Vale enfatizar que as metodologias baseadas na área não levam em consideração a espessura do tecido denso, o qual tem sido observado ser uma medida mais "biologicamente relevante" (Yaffe, 2008, van der Waal et al., 2015).

Métodos que avaliam o volume de tecido denso em mamografias estão atualmente sendo desenvolvidos e espera-se que forneçam estimativas mais precisas da quantidade de DM (Assi et al., 2011). Sendo assim, tais métodos podem ser usados com maior confiabilidade como preditores do risco de câncer de mama (Aitken et al., 2010,

Jeffreys et al., 2008, Malkov et al., 2009, Pawluczyk et al., 2003, Kaufhold et al., 2002). Com o advento da mamografia digital, várias abordagens volumétricas totalmente automatizadas foram propostas (Aitken et al., 2010, Jeffreys et al., 2008, Malkov et al., 2009, Pawluczyk et al., 2003, Kaufhold et al., 2002).

Em 1996, Highnam *et al.* desenvolveu um modelo físico padrão para mamografia com sistema tela-filme (STF). A mamografia precisava ser digitalizada em um *scanner* dedicado. Usando os parâmetros de formação da imagem tais como tensão do tubo, espectro e tempo de exposição, os autores estimaram a DM com bons resultados (Highnam et al., 1996).

Ainda utilizando-se STF digitalizada, Pawluczyk *et al.* (2003) apresentou um método para estimar o volume de densidade mamária (VDM) usando uma relação empírica entre o sinal medido na imagem mamográfica e o sinal medido ao adquirir uma imagem de um objeto simulador da mama (Pawluczyk et al., 2003). Este simulador da mama apresenta distintas composições mamárias com diferentes espessuras. Neste estudo, para estimar a VDM foi necessário conhecer os parâmetros de aquisição da imagem (tensão, corrente e tempo) assim como a espessura da mama comprimida (Pawluczyk et al., 2003).

Em 2006, Van Engeland *et al.* propuseram um modelo físico através de mamografia de sistema digital (FFDM – do inglês *full-field digital mammography*) utilizando-se uma relação entre valores do coeficiente de atenuação linear efetivo dos tecidos adiposo e denso e os valores de tensão, material do ânodo, filtração e espessura da mama comprimida (van Engeland et al., 2006).

Recentemente, Alonzo-Proulx *et al.* apresentaram um algoritmo para quantificação do VDM baseado na calibração inicial do sistema mamográfico digital a

partir de um fantoma. A calibração teve como objetivo relacionar o sinal da imagem com distintas espessuras e composições de fantasmas equivalentes a mama (Alonzo-Proulx et al., 2010b).

Em 2017, Holland *et al.* propuseram três formas de quantificar o VDM. A estimativa foi realizada levando-se em consideração valores de tecidos adiposo e fibroglandular como referência. Para cada uma das abordagens descritas, os valores de referência foram alterados. A estimativa realizada por mamografia digital foi comparada com exames de ressonância magnética (RM) resultando em boa concordância entre as modalidades (Holland et al., 2017).

De maneira geral, até então os métodos propostos para quantificar o VDM necessitam de informações específicas para realizar a estimativa, tais como a espessura da mama comprimida e dos parâmetros utilizados durante a aquisição da imagem (Winkler et al., 2015, Yaffe, 2008). Entretanto, em sistemas que utilizam a radiologia computadorizada (CR – do inglês *computed radiography*) tais parâmetros não são armazenados juntos com a imagem DICOM, impossibilitando a aplicação de tais metodologias nestes sistemas.

Além disso, outra limitação comum dos algoritmos que estimam o VDM é a utilização exclusiva de imagens no formato não processado (*raw image*) (Keller et al., 2012). Vale enfatizar que os sistemas mamográficos digitais produzem ambas as imagens processadas e não processadas (Vachon et al., 2013, Yaffe, 2008). Entretanto, devido ao grande tamanho para armazenamento magnético destas imagens, a imagem não processada é frequentemente excluída do sistema e apenas a imagem no formato processada permanece disponível (Vachon et al., 2013, Burton et al., 2016). Portanto, a aplicação de método que utiliza apenas as imagens não processadas torna-se limitado,

sendo de difícil aplicação em estudos retrospectivos epidemiológicos e multicêntricos (Keller et al., 2012).

Durante a aquisição da imagem mamográfica faz-se necessário a compressão dos tecidos mamários. Apesar da compressão minimizar a quantidade de tecidos sobrepostos, a imagem resultante é composta pela projeção da mama contendo porções variáveis de tecidos adiposo e glandular. Desta forma, os pixels da imagem não podem ser classificados como puramente adiposo ou glandular, mas sim como uma composição variável destes tecidos (Lu et al., 2012).

Modalidades de imagens tridimensionais, tais como tomografia computadorizada e RM, são alternativas para estimar o VDM uma vez que não há sobreposição de tecidos (van Engeland et al., 2006, Alonzo-Proulx et al., 2010b, Gubern-Merida et al., 2014, Wang et al., 2013, Schmachtenberg et al., 2015). Entretanto, estas modalidades são de alto custo e não são amplamente solicitadas na rotina de rastreamento. Vale ressaltar que apesar da mamografia ser uma imagem bidimensional e possuir reduzida sensibilidade para pacientes com mama densa, não existe até o momento nenhuma modalidade de imagem que a substitua (Winkler et al., 2015). Sendo assim, modalidades tridimensionais são frequentemente utilizadas como *Ground-truth* para validar metodologias desenvolvidas a partir de imagens mamográficas (van Engeland et al., 2006, Alonzo-Proulx et al., 2010b, Gubern-Merida et al., 2014, Wang et al., 2013, Schmachtenberg et al., 2015).

Esta pesquisa teve como objetivo o desenvolvimento um novo algoritmo objetivo, confiável e reprodutível, de baixo custo o qual leva em média 130 segundos para estimar com precisão o percentual do volume de DM (PDM) em mamografias digitais processadas. O algoritmo desenvolvido pode auxiliar diretamente na prática clínica, na

recomendação de rastreamento personalizado, em escolhas de estratégias preventivas para o tratamento de câncer de mama, de modo a avaliar a eficácia de drogas terapêuticas. Os resultados oriundos desta pesquisa vêm contribuir para a saúde da população e comunidade científica.

A seguir será descrito brevemente os Capítulos que compõem essa tese.

No Capítulo 2 serão apresentados os objetivos gerais e específicos desta pesquisa.

No Capítulo 3 serão apresentados os Fundamentos Teóricos, como subsídios para o leitor, abordando temas utilizados nesta pesquisa que varrem desde sistema de processamento, descrição de formação de imagem de equipamentos utilizados até composição mamária.

Nos Capítulos 4 e 5 estão anexadas as publicações, 2 artigos, correspondentes à dois objetivos desta pesquisa. O Capítulo 4 foi publicado no *Proceedings SPIE Medical Imaging* e apresenta uma metodologia desenvolvida para ser utilizada como pré-processamento da imagem para realçar os pixels presentes na região periférica da mama, melhorando a acurácia da estimativa da PDM. O Capítulo 5 foi publicado no *Innovation And Research In Biomedical Engineering – IRMB* e descreve a quantificação dos tecidos mamários associando-se de forma inédita técnicas de lógica *fuzzy* para segmentar e quantificar a área de tecido denso em imagens mamográficas. Ainda neste Capítulo, os resultados oriundos da segmentação e quantificação são divididos em quatro classes progressivas de quantidade de DM. Sendo assim, a estimativa da área de tecido fibroglandular foi comparada com a classificação através do sistema BI-RADS.

No Capítulo 6 está anexado o artigo final da tese, o qual está submetido para publicação na revista *Radiology*. Este Capítulo apresenta a quantificação do VDM. Para

isto, nesta etapa é utilizada a segmentação dos tecidos através da metodologia por *fuzzy* descrita no Capítulo 5. Após a segmentação, é aplicada a técnica de razão sinal-ruído diferencial de forma a estimar o VDM e calcular o PDM. Os resultados oriundos da metodologia apresentada neste Capítulo são validados a partir de exames de RM. A metodologia desenvolvida neste Capítulo apresenta uma nova abordagem e vem preencher uma lacuna da literatura: volumetria dos tecidos a partir de mamografias por sistema CR.

O Capítulo 7 discorre sobre as conclusões gerais provenientes desta pesquisa. Além disso, apresenta todos os trabalhos publicados durante o período de doutorado, como apresentado no Apêndice I.

O Capítulo 8 apresenta as perspectivas futuras com relação ao tema.

1  
2  
3 International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA). Orléans  
4  
5 - France: IEEE, 2015.  
6  
7

8 4. Pavan ALM, Vacavant A, Trindade AP, de Pina DR. Fibroglandular Tissue  
9  
10 Quantification in Mammography by Optimized Fuzzy C-Means with Variable Compactness.  
11  
12 IRBM. 2017;38(4):228-33.  
13

14  
15 5. Holland K, Gubern-Merida A, Mann R, Karssemeijer N. Optimization of volumetric  
16  
17 breast density estimation in digital mammograms. Phys Med Biol. 2017.  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Capítulo 7

## 7. Conclusões

As ferramentas desenvolvidas para obtenção da quantificação dos tecidos presentes na mama baseada em exames de mamografia conta com contribuições originais quanto à utilização de técnicas de processamento de imagem (limiarização, operadores morfológicos, FCMVC, SDNR) para o desenvolvimento de uma metodologia híbrida, totalmente automática, mostrando-se ainda:

- **Confiável, robusta, precisa e de baixo custo:** Apresentou forte correlação entre a quantificação e a avaliação subjetiva por sistema BI-RADS. Além disso, apresentou também grande concordância da quantificação da PDM com os valores resultantes do exame de RM;
- **Rápida:** Aproximadamente 130 segundos para avaliação;
- **Reprodutível:** Não apresenta variabilidade inter e intra observador;
- **De fácil manuseio:** Sendo automática, não necessita de grande experiência do usuário;
- **De baixa complexidade:** Pode ser utilizada em computadores convencionais.

Além dos resultados apresentados nesta tese, durante o período de doutorado a autora participou de outros projetos desenvolvidos pelo grupo na qual essa pesquisa foi desenvolvida (LAFAR-Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico). Estes são apresentados no Apêndice I.

quantificar. Esta abordagem é muito versátil podendo ser aplicada em diferentes modalidades de imagem, como TC, RM, US, tomossíntese da mama, *etc.*

## Referências Bibliográficas

- ACS 2017. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society.
- AHMED, M. N., YAMANY, S. M., MOHAMED, N., FARAG, A. A. & MORIARTY, T. 2002. A modified fuzzy C-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 21, 193-199.
- AITKEN, Z., MCCORMACK, V. A., HIGHNAM, R. P., MARTIN, L., GUNASEKARA, A., MELNICHOUK, O., MAWDSLEY, G., PERESSOTTI, C., YAFFE, M., BOYD, N. F. & DOS SANTOS SILVA, I. 2010. 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*, 19, 418-28.
- ALONZO-PROULX, O., MAINPRIZE, J. G., PACKARD, N. J., BOONE, J. M., AL-MAYAH, A., BROCK, K. & YAFFE, M. J. Development of a Peripheral Thickness Estimation Method for Volumetric Breast Density Measurements in Mammography Using a 3D Finite Element Breast Model. In: MARTÍ J., O. A., FREIXENET J., MARTÍ R. , ed. International Workshop on Digital Mammography, 2010a Catalonia, Spain. Springer, Berlin, Heidelberg, 467–473.
- ALONZO-PROULX, O., PACKARD, N., BOONE, J. M., AL-MAYAH, A., BROCK, K. K., SHEN, S. Z. & YAFFE, M. J. 2010b. Validation of a method for measuring the volumetric breast density from digital mammograms. *Phys Med Biol*, 55, 3027-44.
- ASSI, V., WARWICK, J., CUZICK, J. & DUFFY, S. W. 2011. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol*, 9, 33-40.
- BAI, X. 2013. Morphological image fusion using the extracted image regions and details based on multi-scale top-hat transform and toggle contrast operator. *Digital Signal Processing*, 23, 542-554.
- BATH, M. & MANSSON, L. G. 2007. Visual grading characteristics (VGC) analysis: a non-parametric rank-invariant statistical method for image quality evaluation. *Br J Radiol*, 80, 169-76.
- BERNARDES, A. 2011 *Manual de ginecologia*, Lisboa, Permanyer Portugal.

- BERNHARDT, P., MERTELMEIER, T. & HOHEISEL, M. 2006. X-ray spectrum optimization of full-field digital mammography: simulation and phantom study. *Med Phys*, 33, 4337-49.
- BICK, U., GIGER, M. L., SCHMIDT, R. A., NISHIKAWA, R. M. & DOI, K. 1996. Density correction of peripheral breast tissue on digital mammograms. *Radiographics*, 16, 1403-11.
- BLOOMQUIST, A., BOSMANS, H., BURCH, A., CHEVALIER, M., DAROS, K., GENNARO, G., HEGGIE, J., JONG, R., MAWDSLEY, G., MCLEAN, I. D., MORA, P., PONGNAPANG, N., RAJAPAKSHE, R., REHANI, M., RICKARD, M., YAFFE, M. & YOUNG, K. (eds.) 2011. *Quality Assurance Programme for Digital Radiography*, Vienna.
- BONTRAGER, K. L. & LAMPIGNANO, J. P. 2014. *Textbook of Radiographic Positioning and Related Anatomy*, St. Louis, Elsevier/Mosby.
- BOVIK, A. C. 2005. *Handbook of image and video processing*, Amsterdam ; Boston, MA, Elsevier Academic Press.
- BOYD, N., MARTIN, L., GUNASEKARA, A., MELNICHOUK, O., MAUDSLEY, G., PERESSOTTI, C., YAFFE, M. & MINKIN, S. 2009. Mammographic density and breast cancer risk: evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 1754-62.
- BOYD, N. F., BYNG, J. W., JONG, R. A., FISHELL, E. K., LITTLE, L. E., MILLER, A. B., LOCKWOOD, G. A., TRITCHLER, D. L. & YAFFE, M. J. 1995. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*, 87, 670-5.
- BOYD, N. F., GREENBERG, C., LOCKWOOD, G., LITTLE, L., MARTIN, L., TRITCHLER, D., BYNG, J. & YAFFE, M. 1997. Effects at Two Years of a Low-Fat, High-Carbohydrate Diet on Radiologic Features of the Breast: Results From a Randomized Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 89, 488-496.
- BOYD, N. F., GUO, H., MARTIN, L. J., SUN, L., STONE, J., FISHELL, E., JONG, R. A., HISLOP, G., CHIARELLI, A., MINKIN, S. & YAFFE, M. J. 2007. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 356, 227-236.

- BOYD, N. F., MARTIN, L. J., SUN, L., GUO, H., CHIARELLI, A., HISLOP, G., YAFFE, M. & MINKIN, S. 2006. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 2086-92.
- BRANDT, K. R., SCOTT, C. G., MA, L., MAHMOUDZADEH, A. P., JENSEN, M. R., WHALEY, D. H., WU, F. F., MALKOV, S., HRUSKA, C. B., NORMAN, A. D., HEINE, J., SHEPHERD, J., PANKRATZ, V. S., KERLIKOWSKA, K. & VACHON, C. M. 2016. Comparison of Clinical and Automated Breast Density Measurements: Implications for Risk Prediction and Supplemental Screening. *Radiology*, 279, 710-9.
- BURTON, A., BYRNES, G., STONE, J., TAMIMI, R. M., HEINE, J., VACHON, C., OZMEN, V., PEREIRA, A., GARMENDIA, M. L., SCOTT, C., HIPWELL, J. H., DICKENS, C., SCHUZ, J., ARIBAL, M. E., BERTRAND, K., KWONG, A., GILES, G. G., HOPPER, J., PEREZ GOMEZ, B., POLLAN, M., TEO, S. H., MARIAPUN, S., TAIB, N. A., LAJOUS, M., LOPEZ-RIDUARA, R., RICE, M., ROMIEU, I., FLUGELMAN, A. A., URSIN, G., QURESHI, S., MA, H., LEE, E., SIROUS, R., SIROUS, M., LEE, J. W., KIM, J., SALEM, D., KAMAL, R., HARTMAN, M., MIAO, H., CHIA, K. S., NAGATA, C., VINAYAK, S., NDUMIA, R., VAN GILS, C. H., WANDERS, J. O., PEPLONSKA, B., BUKOWSKA, A., ALLEN, S., VINNICOMBE, S., MOSS, S., CHIARELLI, A. M., LINTON, L., MASKARINEC, G., YAFFE, M. J., BOYD, N. F., DOS-SANTOS-SILVA, I. & MCCORMACK, V. A. 2016. Mammographic density assessed on paired raw and processed digital images and on paired screen-film and digital images across three mammography systems. *Breast Cancer Res*, 18, 130.
- BUSHBERG, J. T. 2002. *The essential physics of medical imaging*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- BYNG, J. W., BOYD, N. F., FISHELL, E., JONG, R. A. & YAFFE, M. J. 1996. Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*, 41, 909-23.
- BYNG, J. W., CRITTEN, J. P. & YAFFE, M. J. 1997. Thickness-equalization processing for mammographic images. *Radiology*, 203, 564-8.
- BYNG, J. W., YAFFE, M. J., JONG, R. A., SHUMAK, R. S., LOCKWOOD, G. A., TRITCHLER, D. L. & BOYD, N. F. 1998. Analysis of mammographic density

- and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics*, 18, 1587-98.
- BYRNE, C., SCHAIRER, C., WOLFE, J., PAREKH, N., SALANE, M., BRINTON, L. A., HOOVER, R. & HAILE, R. 1995. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst*, 87, 1622-9.
- CARIOLI, G., MALVEZZI, M., RODRIGUEZ, T., BERTUCCIO, P., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2017. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*, 36, 89-95.
- CHECKA, C. M., CHUN, J. E., SCHNABEL, F. R., LEE, J. & TOTH, H. 2012. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*, 198, W292-5.
- CHEN, X., MOSCHIDIS, E., TAYLOR, C. & ASTLEY, S. Improving Mammographic Density Estimation in the Breast Periphery. *In*: TINGBERG, A., LÅNG, K. & TIMBERG, P., eds. International Workshop on Digital Mammography, 2016 Malmö Live, Malmö, Sweden. Springer International Publishing, 469-477.
- CHUANG, K. S., TZENG, H. L., CHEN, S., WU, J. & CHEN, T. J. 2006. Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation. *Comput Med Imaging Graph*, 30, 9-15.
- CIATTO, S., HOUSSAMI, N., APRUZZESE, A., BASSETTI, E., BRANCATO, B., CAROZZI, F., CATARZI, S., LAMBERINI, M. P., MARCELLI, G., PELLIZZONI, R., PESCE, B., RISSO, G., RUSSO, F. & SCORSOLINI, A. 2005. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast*, 14, 269-75.
- CUZICK, J. 2008. Assessing risk for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 10 Suppl 4, S13.
- DANCE, D., CHRISTOFIDES, S., MAIDMENT, A., MCLEAN, I. & NG, K. 2014. *Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, International Atomic Energy Agency.
- DAVIDSON, R. & SIM, J. 2008. Computed Radiography and Dosimetry: Some Practical Tips for Dose Optimization Procedures. *Journal of Medical Imaging and Radiation Science*, 39, 109-114.
- DRAKE, R. L., VOGL, A. W. & MITCHELL, A. W. M. 2010. *Gray's Anatomia para Estudantes*, Rio de Janeiro, Elsevier.

- FREER, P. E. 2015. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*, 35, 302-15.
- GIACOMINI, G., MIRANDA, J. R., PAVAN, A. L., DUARTE, S. B., RIBEIRO, S. M., PEREIRA, P. C., ALVES, A. F., DE OLIVEIRA, M. & PINA, D. R. 2015. Quantification of Pulmonary Inflammatory Processes Using Chest Radiography: Tuberculosis as the Motivating Application. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1044.
- GONZALEZ, R. C. & WOODS, R. E. 2008. *Digital image processing*, Upper Saddle River, NJ, Pearson/Prentice Hall.
- GRAM, I. T., FUNKHOUSER, E. & TABAR, L. 1997. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol*, 24, 131-6.
- GUBERN-MERIDA, A., KALLENBERG, M., PLATEL, B., MANN, R. M., MARTI, R. & KARSSEMEIJER, N. 2014. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: a validation study. *PLoS One*, 9, e85952.
- HARALICK, R. M., STERNBERG, S. R. & ZHUANG, X. 1987. Image analysis using mathematical morphology. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 9, 532-50.
- HE, W., HOGG, P., JUETTE, A., DENTON, E. R. & ZWIGGELAAR, R. 2015. Breast image pre-processing for mammographic tissue segmentation. *Comput Biol Med*, 67, 61-73.
- HEINE, J. J., CARSTON, M. J., SCOTT, C. G., BRANDT, K. R., WU, F. F., PANKRATZ, V. S., SELLERS, T. A. & VACHON, C. M. 2008. An automated approach for estimation of breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 3090-7.
- HENDEE, W. R. & RITENOUR, E. R. 2002. *Medical Imaging Physics*, Wiley-Liss.
- HIGHNAM, R., BRADY, M. & SHEPSTONE, B. 1996. A representation for mammographic image processing. *Med Image Anal*, 1, 1-18.
- HOLLAND, K., GUBERN-MERIDA, A., MANN, R. & KARSSEMEIJER, N. 2017. Optimization of volumetric breast density estimation in digital mammograms. *Phys Med Biol*.
- INCA, I. N. D. C. 2018. *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*.
- JEFFREYS, M., WARREN, R., HIGHNAM, R. & DAVEY SMITH, G. 2008. Breast cancer risk factors and a novel measure of volumetric breast density: cross-sectional study. *Br J Cancer*, 98, 210-6.

- KANG, J. Y., MIN, L. Q., LUAN, Q. X., LI, X. & LIU, J. Z. 2009. Novel modified fuzzy c-means algorithm with applications. *Digital Signal Processing*, 19, 309-319.
- KANNAN, S. R., RAMATHILAGAM, S., DEVI, R. & SATHYA, A. 2011. Robust kernel FCM in segmentation of breast medical images. *Expert Systems with Applications*, 38, 4382-4389.
- KARSSEMEIJER, N. 1998. Automated classification of parenchymal patterns in mammograms. *Phys Med Biol*, 43, 365-78.
- KAUFHOLD, J., THOMAS, J. A., EBERHARD, J. W., GALBO, C. E. & TROTTER, D. E. 2002. A calibration approach to glandular tissue composition estimation in digital mammography. *Med Phys*, 29, 1867-80.
- KELLER, B. M., NATHAN, D. L., WANG, Y., ZHENG, Y., GEE, J. C., CONANT, E. F. & KONTOS, D. 2012. Estimation of breast percent density in raw and processed full field digital mammography images via adaptive fuzzy c-means clustering and support vector machine segmentation. *Med Phys*, 39, 4903-17.
- KERLIKOWSKE, K., SCOTT, C. G., MAHMOUDZADEH, A. P., MA, L., WINHAM, S., JENSEN, M. R., WU, F. F., MALKOV, S., PANKRATZ, V. S., CUMMINGS, S. R., SHEPHERD, J. A., BRANDT, K. R., MIGLIORETTI, D. L. & VACHON, C. M. 2018. Automated and Clinical Breast Imaging Reporting and Data System Density Measures Predict Risk for Screen-Detected and Interval Cancers: A Case-Control Study. *Ann Intern Med*, 168, 757-765.
- KHOKHER, M. R., GHAFOR, A. & SIDDIQUI, A. M. 2012. Image segmentation using multilevel graph cuts and graph development using fuzzy rule-based system. *IET Image Process*, 7, 201-211.
- KOLB, T. M., LICHY, J. & NEWHOUSE, J. H. 2002. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 225, 165-75.
- KRUGER, R. Analysis and Comparison of the Signal Difference to Noise Ratio (SDNR), Signal Difference (SD), and the Signal to Noise Ratio (SDR): Evaluating the Suitability of the SD and SDNR as MRI Quality Control Parameters. 22nd Annual EMBS International Conference, 2000 Chicago. Proceedings of 22nd Annual EMBS International Conference.

- LI, J., SZEKELY, L., ERIKSSON, L., HEDDSON, B., SUNDBOM, A., CZENE, K., HALL, P. & HUMPHREYS, K. 2012. High-throughput mammographic-density measurement: a tool for risk prediction of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 14, R114.
- LIN, Y. C., TSAI, Y. P., HUNG, Y. P. & SHIH, Z. C. 2006. Comparison Between Immersion-Based and Toboggan-Based Watershed Image Segmentation. *IEEE Trans on Image Processing*, 15, 632-641.
- LU, L. J., NISHINO, T. K., JOHNSON, R. F., NAYEEM, F., BRUNDER, D. G., JU, H., LEONARD, M. H., GRADY, J. J. & KHAMAPIRAD, T. 2012. Comparison of breast tissue measurements using magnetic resonance imaging, digital mammography and a mathematical algorithm. *Phys Med Biol*, 57, 6903-27.
- LU, L. J., NISHINO, T. K., KHAMAPIRAD, T., GRADY, J. J., LEONARD, M. H., JR. & BRUNDER, D. G. 2007. Computing mammographic density from a multiple regression model constructed with image-acquisition parameters from a full-field digital mammographic unit. *Phys Med Biol*, 52, 4905-21.
- MALKOV, S., WANG, J., KERLIKOWSKE, K., CUMMINGS, S. R. & SHEPHERD, J. A. 2009. Single x-ray absorptiometry method for the quantitative mammographic measure of fibroglandular tissue volume. *Med Phys*, 36, 5525-36.
- MANDELSON, M. T., OESTREICHER, N., PORTER, P. L., WHITE, D., FINDER, C. A., TAPLIN, S. H. & WHITE, E. 2000. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92, 1081-7.
- MARAGOS, P. 1996. Differential morphology and image processing. *IEEE Trans Image Process*, 5, 922-37.
- MCCORMACK, V. A. & DOS SANTOS SILVA, I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1159-69.
- NICHOLSON, B. T., LORUSSO, A. P., SMOLKIN, M., BOVBJERG, V. E., PETRONI, G. R. & HARVEY, J. A. 2006. Accuracy of assigned BI-RADS breast density category definitions. *Acad Radiol*, 13, 1143-9.
- NIE, K., CHEN, J. H., CHAN, S., CHAU, M. K. I., YU, H. J., BAHRI, S., TSENG, T., NALCIOGLU, O. & SU, M. Y. 2008. Development of a quantitative method for

- analysis of breast density based on three-dimensional breast MRI. *Medical Physics*, 35, 5253-5262.
- OOMS, E. A., ZONDERLAND, H. M., EIJKEMANS, M. J., KRIEGE, M., MAHDAVIAN DELAVARY, B., BURGER, C. W. & ANSINK, A. C. 2007. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast*, 16, 568-76.
- OREL, S. G., KAY, N., REYNOLDS, C. & SULLIVAN, D. C. 1999. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology*, 211, 845-50.
- PAREDES, E. S. D. 2007. *Atlas of Mammography*, Virginia, Lippincott Williams & Wilkins.
- PAWLUCZYK, O., AUGUSTINE, B. J., YAFFE, M. J., RICO, D., YANG, J., MAWDSLEY, G. E. & BOYD, N. F. 2003. A volumetric method for estimation of breast density on digitized screen-film mammograms. *Med Phys*, 30, 352-64.
- PRECHT, H., TINGBERG, A., WAALER, D. & OUTZEN, C. B. 2013. New Developed DR Detector Performs Radiographs of Hand, Pelvic and Premature Chest Anatomies at a Lower Radiation Dose and/or a Higher Image Quality. *J Digit Imaging*.
- REDONDO, A., COMAS, M., MACIA, F., FERRER, F., MURTA-NASCIMENTO, C., MARISTANY, M. T., MOLINS, E., SALA, M. & CASTELLS, X. 2012. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol*, 85, 1465-70.
- ROERDINK, J. B. T. M. & MEIJSTER, A. 2000. The Watershed transform: Definitions, algorithms and parallelization strategies. *Fundamenta Informaticae*, 41, 187-228.
- ROWLANDS, J. A. 2002. The Physics of Computed Radiology. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 123-166.
- SCHMACHTENBERG, C., HAMMANN-KLOSS, S., BICK, U. & ENGELKEN, F. 2015. Intraindividual comparison of two methods of volumetric breast composition assessment. *Acad Radiol*, 22, 447-52.
- SCHOUSBOE, J. T., KERLIKOWSKE, K., LOH, A. & CUMMINGS, S. R. 2011. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*, 155, 10-20.

- SEIBERT, J. A., BOGUCKI, T. M., CIONA, T. & AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. 2006. *Acceptance Testing and Quality Control of Photostimulable storage Phosphor Imaging Systems* San Diego, California, USA, SPIE.
- SEO, J. M., KO, E. S., HAN, B. K., KO, E. Y., SHIN, J. H. & HAHN, S. Y. 2013. Automated volumetric breast density estimation: a comparison with visual assessment. *Clin Radiol*, 68, 690-5.
- SICKLES, E. A., D'ORSI, C. J., BASSETT, L. W. & AL., E. 2013. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. *American College of Radiology*.
- SIVARAMAKRISHNA, R., OBUCHOWSKI, N. A., CHILCOTE, W. A. & POWELL, K. A. 2001. Automatic segmentation of mammographic density. *Acad Radiol*, 8, 250-6.
- SNOEREN, P. R. & KARSSEMEIJER, N. 2004. Thickness correction of mammographic images by means of a global parameter model of the compressed breast. *IEEE Trans Med Imaging*, 23, 799-806.
- SUND, P., BATH, M., KHEDDACHE, S. & MANSSON, L. G. 2004. Comparison of visual grading analysis and determination of detective quantum efficiency for evaluating system performance in digital chest radiography. *Eur Radiol*, 14, 48-58.
- TIMMERS, J. M., VAN DOORNE-NAGTEGAAL, H. J., VERBEEK, A. L., DEN HEETEN, G. J. & BROEDERS, M. J. 2012. A dedicated BI-RADS training programme: effect on the inter-observer variation among screening radiologists. *Eur J Radiol*, 81, 2184-8.
- TINGBERG, A., BATH, M., HAKANSSON, M., MEDIN, J., BESJAKOV, J., SANDBORG, M., ALM-CARLSSON, G., MATTSSON, S. & MANSSON, L. G. 2005. Evaluation of image quality of lumbar spine images: a comparison between FFE and VGA. *Radiat Prot Dosimetry*, 114, 53-61.
- TORTAJADA, M., OLIVER, A., MARTI, R., GANAU, S., TORTAJADA, L., SENTIS, M., FREIXENET, J. & ZWIGGELAAR, R. 2014. Breast peripheral area correction in digital mammograms. *Comput Biol Med*, 50, 32-40.

- URSIN, G., HOVANESSIAN-LARSEN, L., PARISKY, Y. R., PIKE, M. C. & WU, A. H. 2005. Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res*, 7, R605-8.
- VACHON, C. M., FOWLER, E. E., TIFFENBERG, G., SCOTT, C. G., PANKRATZ, V. S., SELLERS, T. A. & HEINE, J. J. 2013. Comparison of percent density from raw and processed full-field digital mammography data. *Breast Cancer Res*, 15, R1.
- VAN DER WAAL, D., DEN HEETEN, G. J., PIJNAPPEL, R. M., SCHUUR, K. H., TIMMERS, J. M., VERBEEK, A. L. & BROEDERS, M. J. 2015. Comparing Visually Assessed BI-RADS Breast Density and Automated Volumetric Breast Density Software: A Cross-Sectional Study in a Breast Cancer Screening Setting. *PLoS One*, 10, e0136667.
- VAN ENGELAND, S., SNOEREN, P. R., HUISMAN, H., BOETES, C. & KARSSEMEIJER, N. 2006. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms. *IEEE Trans Med Imaging*, 25, 273-82.
- VAN GILS, C. H., OTTEN, J. D., VERBEEK, A. L. & HENDRIKS, J. H. 1998. Mammographic breast density and risk of breast cancer: masking bias or causality? *Eur J Epidemiol*, 14, 315-20.
- VINCENT, L. 1989. Graphs and Mathematical Morphology. *Signal Processing*, 16, 365-388.
- WANG, J., AZZIZ, A., FAN, B., MALKOV, S., KLIFA, C., NEWITT, D., YITTA, S., HYLTON, N., KERLIKOWSKA, K. & SHEPHERD, J. A. 2013. Agreement of mammographic measures of volumetric breast density to MRI. *PLoS One*, 8, e81653.
- WANG, X. H., GOOD, W. F., CHAPMAN, B. E., CHANG, Y. H., POLLER, W. R., CHANG, T. S. & HARDESTY, L. A. 2003. Automated assessment of the composition of breast tissue revealed on tissue-thickness-corrected mammography. *AJR Am J Roentgenol*, 180, 257-62.
- WARNER, E., LOCKWOOD, G., TRITCHLER, D. & BOYD, N. F. 1992. 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*, 16, 67-72.

- WHO, W. H. O. 2018. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> [Online]. [Accessed 09/01 2019].
- WINKLER, N. S., RAZA, S., MACKESY, M. & BIRDWELL, R. L. 2015. Breast density: clinical implications and assessment methods. *Radiographics*, 35, 316-24.
- WIRTH, M. A., LYON, J. & NIKITENKO, D. 2004. A fuzzy approach to segmenting the breast region in mammograms. *Nafips 2004: Annual Meeting of the North American Fuzzy Information Processing Society, Vols 1 and 2*, 474-479.
- WOLFE, J. N. 1976. Breast Patterns as an Index of Risk for Developing Breast-Cancer. *American Journal of Roentgenology*, 126, 1130-1139.
- WU, G., MAINPRIZE, J. G. & YAFFE, M. J. 2013. Characterization of a constrained paired-view technique in iterative reconstruction for breast tomosynthesis. *Med Phys*, 40, 101901.
- YAFFE, M. J. 2008. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res*, 10, 209.
- ZARINBAL, M. & ZARANDI, M. H. F. 2014. Type-2 fuzzy image enhancement: Fuzzy rule based approach. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*, 26, 2291-2301.