

Câncer de Mama: Prevenção Secundária

*Autoria: Sociedade Brasileira de Mastologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Colégio Brasileiro de Cirurgias
Colégio Brasileiro de Radiologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Gebrim LH, Elias S, Millen E, Silva BB, Sousa JA, Henke CH, Chagas R, Fernandes Jr AS, Reis JHP, Santos LC, L'Abatte RL, Urban LABD, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Breast Neoplasm OR Breast Cancer AND Breast Self-Examination AND Palpation AND Physical Examination AND Mammography AND Mass Screening AND Ultrasonography, Mammary AND Magnetic Resonance Imaging.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Prevenção do câncer de mama por meio do rastreamento populacional e diagnóstico precoce.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 13.

INTRODUÇÃO

Estima-se que em todo o mundo mais de um milhão de novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados anualmente. O Ministério da Saúde do Brasil estima que o número de casos novos de câncer de mama esperados em 2010 será de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres, que apenas por comparação representa menos da metade da incidência observada nos Estados Unidos. Uma em cada sete mulheres desenvolve câncer de mama durante a sua vida, sendo esta neoplasia responsável por aproximadamente 32% dos casos de câncer em mulheres. É responsável por 15% das mortes femininas por câncer e é a segunda causa principal de morte por câncer na mulher, depois do câncer de pulmão. A incidência do câncer de mama continua a aumentar lentamente, mas as taxas de mortalidade diminuíram desde o começo dos anos 90 do século passado, sendo provavelmente resultado de múltiplos fatores, incluindo o uso mais amplo da triagem mamográfica, terapia cirúrgica e radioterápica e o uso de terapia adjuvante sistêmica.

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados.

1. O EMPREGO DA MAMOGRAFIA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO CâNCER DE MAMA DEMONSTRA IMPACTO POSITIVO SOBRE A MORTALIDADE? A PARTIR DE QUAL IDADE DEVERIA SER INDICADA?

O rastreamento mamográfico empregado com o intuito da detecção precoce do câncer de mama e, por conseguinte propiciar redução na mortalidade por tal neoplasia, permanece atualmente como tópico de consideráveis debates, apesar de ser utilizado e recomendado por muitas décadas¹⁻⁵(A)⁶(D).

No geral, tumores de mama detectados precocemente pelo rastreamento apresentam-se com pequenas dimensões e características histológicas e biológicas mais favoráveis, o que pode ser determinante para a redução da morbimortalidade

associada ao tratamento do câncer de mama, permitindo o emprego de terapias menos agressivas⁷⁻⁹(B). Entretanto, redução nas taxas de mortalidade mediante implantação de programa de rastreamento mamográfico não é observada de imediato, uma vez que este desfecho demonstra redução após período de seguimento médio de seis anos, tornando-se maior com o passar do tempo. Desta maneira, mulheres que iniciam o rastreamento mamográfico por volta dos 40 anos de idade apresentam idade superior aos 50 anos, quando a redução da mortalidade torna-se evidente¹⁰(A). É importante também salientar a ampla variabilidade observada nos valores de sensibilidade e especificidade para o primeiro ano de rastreamento, a depender principalmente das características individuais da paciente, podendo variar de 63% a 87% e 89% a 97%, respectivamente¹¹(B). Tal entendimento se faz de extrema importância, uma vez que pode implicar em resultados falso-positivos, com taxas que se acumulam de acordo com o número de exames realizados¹²(A)¹³(B). Em estudo de coorte histórico, analisando-se o emprego da mamografia como método de rastreamento populacional (recomendado a cada dois anos para mulheres entre os 40 e 49 anos e anualmente para mulheres com idade superior aos 50 anos), observou-se que o risco acumulado para apresentar pelo menos um resultado falso-positivo após realização de cinco exames mamográficos foi de 30% para mulheres com idade entre os 40 e 49 anos. Nota-se, ainda, que tal risco elevou-se para mais de 56% após a realização de 10 exames mamográficos¹²(A).

Portanto, anteriormente à decisão clínica de se iniciar o rastreamento mamográfico, o médico assistente deve acessar cuidadosamente

o risco para o desenvolvimento do câncer de mama em determinada paciente, uma vez que este pode, no período de cinco anos, apresentar uma variação de aproximadamente 0,4% para mulheres com 40 anos de idade e sem fatores de risco a 6% para aquelas com idade superior aos 48 anos portadoras de fatores de risco¹⁴(D). Neste contexto, entende-se por fatores de risco a idade da mulher a ser submetida ao rastreamento (risco relativo de 6,5 para mulheres com idade > 50 anos), história obstétrica (risco relativo variando de 1,3 a 2,2 para primiparidade com mais de 30 anos), idade da menarca (menarca antes dos 12 anos demonstra risco relativo de 1,2), história familiar para o câncer de mama (câncer de mama em parente de 1º grau demonstra risco relativo variando de 1,4 a 13,6) bem como história pregressa de biopsia de mama¹⁴(D)¹⁵(A).

Outro ponto que se deve estar atento ao indicar o exame mamográfico, refere-se à avaliação dos riscos e danos, tais como indicação de biopsias desnecessárias e tratamento de lesões que não se tornariam clinicamente significativas, maior probabilidade de se encontrar resultados falso-positivos, podendo estes variar de 0,9% a 6,5%, levando a quadros de ansiedade ou depressão e exposição à radiação, bem como dos benefícios, expressos como detecção precoce do câncer de mama, de acordo com as características individuais de cada paciente¹⁶(A)^{13,17-20}(B).

Sendo assim, uma estratégia personalizada para prevenção secundária do câncer de mama deve ser instituída, discutindo-se os possíveis riscos e benefícios, possibilitando identificar aquelas mulheres que se beneficiarão realmente da mamografia.

Em virtude da implicação do que foi dito anteriormente para justificar o emprego da mamografia, neste ponto faz-se necessário ressaltar a distinção existente entre prevenção secundária realizada no contexto ambulatorial, onde temos acesso por meio de informações obtidas pela anamnese, do risco individualizado de uma determinada mulher a vir desenvolver câncer de mama, tomando então a decisão de solicitar ou não exame de mamografia, de programa de rastreamento mamográfico, sendo este empregado em população heterogênea, com risco desconhecido para o desenvolvimento do câncer de mama.

A implantação de programa de rastreamento mamográfico, com exames realizados em intervalos regulares de 1 a 2 anos, para mulheres com idade variando dos 40 aos 49 anos, está associada a potencial redução na mortalidade por câncer de mama. Entretanto, controvérsias existem com relação ao verdadeiro impacto produzido pelo rastreamento, uma vez que é possível observar reduções variáveis na taxa de mortalidade por câncer de mama (desde 15% a valores superiores a 30%)^{21,22}(A).

Em estudo de meta-análise, avaliando mulheres com idade entre os 40 e 49 anos submetidas ao rastreamento mamográfico pelo período médio de 14 anos, observa-se redução na mortalidade por câncer de mama em torno de 15% (RR=0,85 com IC95%: 0,73 a 0,99)¹⁰(A). Redução semelhante, porém sem significância estatística, foi encontrada em estudo aleatorizado com tempo de seguimento médio de 10,7 anos, em mulheres com idade variando dos 39 aos 41 anos submetidas ao rastreamento mamográfico anual (RR=0,83 com IC95%: 0,66 a 1,04)²¹(A).

Em outro estudo aleatorizado, avaliando-se mulheres submetidas ao rastreamento mamográfico com idades entre 40 e 69 anos, em sete municípios suecos (por um período superior a 10 anos de rastreamento), observa-se redução na taxa de mortalidade por câncer de mama em torno de 32% (RR=0,68 com IC95%: 0,60 a 0,77)²³(A). Quando o período avaliado é menor do que 10 anos, observa-se uma redução de 18% na mortalidade pela doença (RR=0,82 com IC95%: 0,72 a 0,94), comparando-se a época do rastreamento mamográfico com o período anterior à sua introdução²³(A). Expandindo-se a análise prévia para 13 vastas áreas em nove municípios suecos (perfazendo 45% da população feminina) e analisando-se mulheres com idade inferior aos 70 anos, submetidas ao programa de rastreamento para o câncer de mama e comparando-se a taxa de mortalidade para esta neoplasia em períodos anteriores à instalação do programa de rastreamento, observa-se que, no período de seguimento de 20 a 40 anos, mulheres submetidas ao programa de rastreamento apresentam redução na mortalidade por câncer de mama em torno de 45% (RR=0,55 com IC95%: 0,51 a 0,59). Entretanto, levando-se em consideração a variável de que mulheres no período do rastreamento tendem a morrer menos em virtude do câncer de mama, chegamos a uma redução na mortalidade por esta doença de 43% (RR=0,57 com IC95%: 0,53 a 0,62)²⁴(A).

Recomendação

A implantação de um programa de rastreamento mamográfico organizado, com exames realizados a intervalos regulares de 1 a 2 anos, em mulheres a partir dos 40 anos de idade, provavelmente reduz a mortalidade por

câncer de mama, tornando esta redução mais evidente em idades superiores aos 50 anos¹(A).

Pensando-se agora no uso da mamografia no contexto ambulatorial e de maneira personalizada, em virtude da existência não desprezível de danos e riscos, tais como indicação de biopsias desnecessárias e maior exposição à radiação ionizante, a utilização deste método deve ser indicada em comum acordo com a paciente após avaliação individual de risco, analisando-se a conveniência do rastreamento para cada mulher.

2. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA ULTRASSONOGRAFIA MAMÁRIA COMO MÉTODO COMPLEMENTAR NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES COM MAMAS DENSAS À MAMOGRAFIA?

A presença de tecido mamário denso em mulheres com idade inferior aos 50 anos é comum (estima-se que mais da metade das mulheres com idade inferior aos 50 anos apresentam tanto padrão mamográfico heterogeneamente denso quanto extremamente denso)²⁵(B). O mesmo é observado em mulheres com mais de 50 anos de idade, onde aproximadamente um terço pode apresentar a mesma característica²⁵(B)²⁶(D). É reconhecido que a sensibilidade da mamografia no diagnóstico do câncer de mama sofre influência de alguns fatores, dentre os quais estão idade, densidade do parênquima mamário, história familiar para câncer de mama e outros^{27,28}(B). Desta maneira, o menor benefício da mamografia indicada na prevenção secundária do câncer de mama em mulheres com idade inferior aos 50 anos pode ser atribuído, principalmente, à elevada densidade do tecido mamário, à presença de tumores mamários

biologicamente mais agressivos, bem como à menor prevalência da doença nesta população. Além do mais, tecido mamário denso é reportado como fator de risco para o subsequente desenvolvimento do câncer de mama, particularmente em mulheres com história familiar positiva para esta neoplasia²⁹(C)³⁰(D). Assim, método complementar para avaliação do tecido mamário denso torna-se necessário, surgindo, portanto, a ultrassonografia como potencial método para auxílio na prevenção secundária do câncer de mama.

Em estudo prospectivo realizado com o intuito de se avaliar a contribuição da ultrassonografia mamária na detecção precoce do câncer de mama, mulheres assintomáticas com média etária de 52 anos, e que voluntariamente procuraram por avaliação mamográfica (programa de rastreamento), foram submetidas à ultrassonografia bilateral após a identificação, em exame mamográfico, de padrões de densidade mamográfica 3 e 4 da classificação de BI-RADS (densidade heterogênea e extremamente densa, respectivamente)³¹(B). Neste estudo, observou-se que a realização da ultrassonografia em mamas densas (BI-RADS 3 e 4) contribuiu para aumento na taxa de detecção do câncer de mama em torno de 0,4% (IC95%: 0,39% a 0,41%), estando este valor em concordância com achados relatados na literatura, onde estes podem variar de 0,27% a 0,46%³¹⁻³⁶(B).

Outro estudo, avaliando o emprego da mamografia e ultrassonografia na detecção precoce do câncer de mama, em mulheres com média etária de 59 anos (SD= ± 15,8 anos) e sem sinais ou sintomas mamários, sendo que destas 30% apresentavam alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama (presença de história pessoal prévia para câncer de mama

e familiar de primeiro grau com história positiva para esta neoplasia), observou-se que a mamografia, quando empregada de maneira isolada em mamas lipossustituídas (padrão de densidade mamográfica BI-RADS 1) determinou o diagnóstico de 45% de todos os cânceres mamários. Entretanto, utilizando-se desta mesma metodologia de detecção do câncer de mama (mamografia isolada) em mamas densas (padrão de densidade mamográfica BI-RADS 2, 3 e 4), observou-se que a mamografia possibilitou a detecção de apenas 20,5% dos cânceres³³(B). Empregando-se a ultrassonografia como método complementar à mamografia, observou-se um aumento na detecção dos cânceres mamários naquelas mulheres com padrão mamográfico denso (detecção de 25,5% dos cânceres de mama), entretanto, fazendo-se à custa de uma elevação significativa na taxa de biopsias que resultaram negativas (65,9% para mamografia isolada comparando-se a 74,6% para a associação ultrassonografia/mamografia)³³(B).

Analisando-se o emprego anual da ultrassonografia associada à mamografia na prevenção secundária do câncer de mama, em mulheres de alto risco, com pelo menos um dos quadrantes mamários demonstrando parênquima heterogeneamente ou extremamente denso, observou-se que a acurácia diagnóstica, quando analisada a associação ultrassonografia/mamografia foi de 0,91 (IC95%: 0,84 a 0,96) quando comparado a 0,78 (IC95%: 0,67 a 0,87), mediante utilização da mamografia apenas³⁷(A).

Recomendação

A associação ultrassonografia/mamografia na prevenção secundária do câncer de mama

demonstra valor em mulheres assintomáticas que apresentam padrão mamográfico denso (padrão de densidade mamográfica BI-RADS 3 e 4)³⁷(A). Entretanto, o emprego da ultrassonografia mamária como método complementar à mamografia apresenta importantes limitações, tais como ser operador dependente e aumentar o número de biopsias negativas.

3. QUAL É O BENEFÍCIO QUE A UTILIZAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DETERMINA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO CâNCER DE MAMA EM PACIENTES DE ELEVADO RISCO?

Uma série de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama tem sido identificada, dentre as quais se destacam as mutações autossômicas dominantes nos genes supressores tumorais BRCA1 e BRCA2, que determinam uma elevação no risco para o desenvolvimento do câncer de mama em mais de 85%, sendo este substancialmente aumentado a partir dos 30 anos de idade³⁸⁻⁴⁰ (B)⁴¹(D).

Até recentemente, a mamografia representava a única modalidade disponível para a prevenção secundária do câncer de mama. Entretanto, não existe consenso a respeito do real valor desempenhado por este exame na detecção precoce do câncer de mama e redução da mortalidade em pacientes de alto risco, uma vez que mais da metade das mulheres portadoras de mutação no gene BRCA1 desenvolvem câncer de mama em idade inferior aos 50 anos, apresentando desta maneira elevada densidade do parênquima mamário, o que reduz a sensibilidade da mamografia^{42,43}(B). Além do mais, câncer de mama associado à mutação nos genes supressores tumorais, principalmente

BRCA1, é mais propenso a demonstrar aparência benigna ao exame mamográfico, bem como elevadas taxas de crescimento tumoral^{44,45}(C). Em virtude destas considerações, o aconselhamento da implementação de programa de prevenção secundária do câncer de mama em pacientes jovens e de alto risco apresenta-se como uma tarefa desafiadora, na medida em que o emprego da mamografia com tal finalidade pode ser insuficiente para a detecção do câncer de mama em estádios iniciais.

Deve-se também lembrar que uma alternativa à avaliação radiológica do câncer de mama em pacientes de alto risco é representada pela mastectomia profilática bilateral, intervenção agressiva associada a importante redução na mortalidade por câncer de mama (mais de 90%), entretanto, reconhecendo-se ser este procedimento associado a elevada morbidade, sendo, portanto, opção inaceitável para algumas mulheres^{46,47}(B)⁴⁸(C).

Desta maneira, uma recomendação para prevenção secundária do câncer de mama em mulheres jovens com elevado risco é justificado somente se houver a possibilidade de detecção precoce de tumores, isto é, antes que ocorra invasão ou em estadio inicial de invasão, quando a taxa de recorrência apresenta-se inferior a 10%⁴⁹(B). Assim, pensou-se na possibilidade da associação da mamografia à ressonância magnética (RM), método com sensibilidade que pode chegar a 100%, e diferentemente do primeiro, não sendo afetada pela densidade mamária, além de não utilizar radiação ionizante⁵⁰(B)⁵¹(D).

Em estudos multicêntricos prospectivos, avaliando-se a combinação mamografia/RNM indicada para prevenção secundária do câncer de

mama em mulheres de alto risco (aquelas portadoras de mutação reconhecida dos genes BRCA1/2, história familiar positiva para câncer de mama, biópsia prévia demonstrando carcinoma lobular *in situ* ou radioterapia prévia de tórax) e utilizando-se como resultado positivo biópsia confirmando a presença de câncer de mama para cálculo da sensibilidade, observam-se elevados valores de sensibilidade nesta combinação, podendo estes variar de 80 a 100%, em detrimento da mamografia que, quando utilizada de maneira isolada, apresenta valores de sensibilidade que variam de 25% a 50%⁵²⁻⁵⁷(B). Com relação à especificidade, observa-se que os valores podem variar de 73% a 97% para a associação mamografia/RNM.

Avaliando-se o desempenho da RNM utilizada como método complementar à mamografia na prevenção secundária do câncer de mama em mulheres com média etária de 41 anos e sabidamente pertencentes a grupo de alto risco (dentre eles, mutação positiva para os genes BRCA1/2 e história familiar positiva para câncer de mama), observa-se que o emprego apenas da RNM detecta 85,7% dos cânceres mamários invasivos ($p < 0,01$) em comparação à detecção de 50% utilizando-se apenas da mamografia⁵⁸(B). Observa-se também que a utilização da RNM determina a detecção de 91% dos casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), considerada lesão pré-invasiva, bem como 69% das lesões com características pré-malignas, representada pela hiperplasia ductal atípica, comparando-se à detecção de 55% e 26%, respectivamente, dos casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e hiperplasia ductal atípica, com a utilização da mamografia⁵⁸(B). Entretanto, em virtude da elevada sensibilidade demonstrada pelo uso da RM isolada ou obtida com a associação mamografia/RM,

observa-se aumento nos resultados falso-positivos, o que gera maior número de convocações para investigação subsequente^{53,55}(B).

Estudo prospectivo, multicêntrico, que submeteu a RNM e mamografia mulheres com média etária de 45 anos e risco superior a 25% para o desenvolvimento do câncer de mama (baseado na história familiar, avaliação genética ou risco para câncer de mama segundo o modelo de GAIL), observou que achados positivos (achados caracterizados como pertencentes às categorias 4 e 5 de BI-RADS) foram encontrados em 21% das mulheres no exame mamográfico apenas, em detrimento a 81% encontrados na RNM, levando por conseguinte à realização de biopsias em 2,3% e 8,2% dos casos para cada método, respectivamente⁵⁵(B). Conduzindo-se biopsia nos achados positivos ao exame mamográfico, observou-se que este método apresentou, para o diagnóstico de lesões malignas (carcinoma ductal *in situ* e invasivo), valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) de 25%, 98% e 11%, respectivamente. Avaliando-se agora os mesmos valores quando da utilização da RNM, observaram-se, respectivamente, 100%, 93% e 13%. Calculando-se os valores de resultados falso-positivos, observa-se que para o uso da RNM apresentam-se em torno de 74%, comparando-se a 11% mediante emprego da mamografia⁵⁵(B).

Recomendação

A utilização da RM apresenta-se como importante ferramenta na prevenção secundária do câncer de mama em mulheres jovens com alto risco, oferecendo, quando associada à mamografia, elevada sensibilidade para a detecção do câncer de mama. Entretanto, existe

alguma evidência de que esta associação possa elevar o número de resultados falso-positivos⁵⁹(A).

4. EXISTE BENEFÍCIO NA REALIZAÇÃO DO AUTOEXAME DAS MAMAS COMO MÉTODO DE RASTREAMENTO POPULACIONAL COM O INTUITO DE SE REDUZIR A MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA?

O autoexame das mamas apresenta-se como procedimento facilmente implantável, com baixo custo associado e grande abrangência, podendo ser realizado por qualquer mulher, mediante orientação. Teoricamente, tal método empregado no rastreamento apresenta valor principalmente na detecção de tumores que se tornam palpáveis no intervalo anual do rastreamento mamográfico, podendo ser ainda mais sensível do que quando comparado ao exame clínico, na medida em que é realizado pela própria mulher.

Analisando-se mulheres com idade variando dos 30 aos 63 anos, na ausência de sintomas mamários, submetidas ao rastreamento para câncer de mama apenas com a utilização do autoexame, sem o auxílio mamográfico, realizada por técnica composta por inspeção, palpação da mama e axila e expressão, pelo período de 10 anos, observa-se que a ocorrência de câncer de mama é semelhante, mediante a realização quanto a não realização do autoexame (RR=1,04 com IC95%: 0,82 a 1,33)⁶⁰(A). Com relação à identificação de lesões histologicamente benignas, observa-se que foram mais frequentemente detectadas em mulheres que se submeteram ao autoexame das mamas ($p<0,01$), além disso, tais lesões tenderam a ser menores mediante o rastreamento em questão. Levando-se em consideração

o número de mortes relacionadas diretamente ao câncer de mama, não se observa diferença significativa entre mulheres de diferentes faixas etárias (menores ou maiores aos 50 anos), que realizaram ou não o autoexame das mamas⁶⁰(A).

Recomendação

Avaliando-se um intervalo de 10 anos, não se observa redução na mortalidade por câncer de mama em mulheres submetidas ao rastreamento apenas com a utilização do autoexame, podendo ainda resultar em aumento no número de biopsias por lesões benignas⁶⁰(A). Apesar disso, deve ser orientado como sendo parte integrante do processo de conscientização feminina sobre a importância do câncer de mama, principalmente em regiões de difícil acesso ao atendimento primário, recomendando-se a sua realização por todas as mulheres a partir dos 20 anos de idade, com periodicidade mensal, realizada quatro a seis dias após o término do fluxo menstrual.

5. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO EXAME CLÍNICO DAS MAMAS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA?

Muitas controvérsias existem sobre o real valor desempenhado pelo exame clínico das mamas nos programas de rastreamento do câncer de mama. É reconhecido que a realização do exame clínico pode determinar a detecção do câncer de mama que não seria possível por meio do emprego apenas do rastreamento mamográfico. Entretanto, poucas informações relativas ao desempenho do exame clínico são conhecidas quando utilizado como método de rastreamento na população.

Submetendo-se mulheres com média etária de 52,5 anos ($SD = \pm 12,1$ anos) ao rastreamento para câncer de mama por meio da utilização da mamografia associada ao exame clínico das mamas e acompanhado pelo período de três anos, observa-se que os exames clínicos que se mostram anormais (presença de discreta massa palpável, fluxo papilar seroso ou sanguinolento ou retração da pele), apresentam-se em uma faixa de idade menor quando comparado às mulheres com achados normais (47,6 anos e 52,9 anos, respectivamente, com $p < 0,001$)⁶¹(B). Observa-se também que achados anormais detectados ao exame clínico são mais comumente encontrados entre mulheres com queixas mamárias quando comparado às mulheres assintomáticas (28,2% e 3,9%, respectivamente)⁶¹(B).

Analisando-se mulheres com idade $\geq$ aos 50 anos e mulheres com idade variando dos 40 aos 49 anos, com pelo menos um dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama (história familiar positiva para câncer de mama, menarca precoce, nuliparidade) e submetidas ao rastreamento por meio da mamografia associada ao exame clínico das mamas e acompanhadas pelo período de 12 meses até o diagnóstico de câncer invasivo, observa-se que o emprego da mamografia apresenta grande benefício em termos de detecção do câncer de mama invasivo quando comparado à utilização do exame clínico⁶²(B). A razão de verossimilhança da mamografia em mulheres com idade variando dos 60 aos 69 anos, mediante emprego em mamas lipossustituídas e densas é, respectivamente, 94 e 79. Calculando-se a razão de verossimilhança do exame clínico das mamas nas mesmas condições, observam-se os valores de 11,5 e 8,3, respectivamente⁶²(B). Quando utilizamos a

mamografia e exame clínico associados, observam-se os valores de 32 e 21 para as mesmas situações⁶²(B).

No geral, a adição do exame clínico das mamas determina uma melhora na sensibilidade entre mulheres com mamas densas, entretanto à custa de redução na especificidade, o que determina um aumento no número de mulheres submetidas à biopsia por resultado falso-positivo ao exame clínico.

Recomendação

O emprego do exame clínico das mamas, em programas de rastreamento mamográfico para detecção de câncer de mama, aparenta demonstrar diferentes graus de benefícios em termos de melhora da sensibilidade, principalmente em mulheres que apresentam padrão mamográfico denso⁶²(B). Entretanto, em virtude da menor especificidade, um maior número de biopsias é indicado decorrente dos resultados falso-positivos do exame clínico. Recomenda-se a sua realização a cada três anos entre os 20 e 40 anos, e depois anualmente.

6. NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA, A MAMOGRAFIA DIGITAL APRESENTA VANTAGENS NA DETECÇÃO DA DOENÇA QUANDO COMPARADA À MAMOGRAFIA CONVENCIONAL?

A mamografia apresenta-se atualmente como o melhor método de detecção precoce do câncer de mama. Apesar da mamografia tela-filme (convencional) ter apresentado nos últimos anos melhoras significativas no modo de aquisição da imagem mamográfica com combinações filme-écran melhores, sabemos que

apresenta importantes limitações, não detectando todos os cânceres, principalmente na presença de tecido mamário denso, sendo os principais fatores limitantes da técnica a combinação écran-filme; o processamento do filme; vulnerabilidade à sub e superexposição; imutabilidade da imagem após o processamento e armazenagem em longo prazo, levando à perda do contraste da imagem, especialmente quando as condições de exposição ou processamento do filme levam a uma redução da densidade óptica em tecidos contendo lesão⁶³(C). Para tanto, nos últimos anos, intensos esforços têm sido orientados para uma melhoria na técnica de obtenção, processamento e armazenamento de imagens em mamografia, culminando com o desenvolvimento da mamografia digital, que se utiliza de computadores e detectores, desenhados especificamente para obter uma imagem digital da mama. Na mamografia digital, os processos de aquisição da imagem, demonstração e armazenamento são separados, o que leva à otimização de cada uma dessas etapas⁶⁴(D). O detector deixa de ser o filme radiográfico e passa a ser um conjunto de semicondutores que recebem a radiação e a transformam em sinal elétrico, que, por sua vez, é transmitido para um computador, em resposta fiel a uma ampla variedade de intensidades⁶⁵(D). A eliminação das limitações do filme e a utilização dos recursos de pós-processamento da imagem depois da sua aquisição (revisão personalizada de cada exame, uso de algoritmo para compensação da espessura da mama, ajustes de contraste e brilho, utilização de lente eletrônica de aumento, anotações, gráficos e medidas) possibilitam a redução considerável do número de imagens insatisfatórias, redução da superexposição à radiação ionizante e do desconforto para a paciente em decorrência de uma nova compressão da mama e, por conseguinte, tempo

e custos envolvidos na repetição de imagens tecnicamente insatisfatórias. O processamento da imagem digital possibilita a exibição detalhada da mama em toda a sua extensão, desde a linha de pele até a parede torácica, sem haver perda de contraste e definição.

Estudo retrospectivo de duas diferentes coortes de mulheres, com objetivo de analisar os achados radiológicos frente ao emprego da mamografia (convencional ou digital) como método de rastreamento populacional para o câncer de mama, observou que aquelas submetidas ao rastreamento mamográfico convencional apresentaram maior chance de reconvocação para subsequente elucidação de dúvida diagnóstica (54,4% *versus* 68% para mamografia digital e convencional, respectivamente, com IC95%: 0,67 a 0,95)⁶⁶(B). Foi observado também com maior frequência distorção de parênquima mamário e calcificações mediante o emprego da mamografia digital (0,58% *versus* 0,37% com IC95%: 1,21 a 2,03 e 0,49% *versus* 0,26% com IC95%: 1,40 a 2,52 para mamografia digital e convencional, respectivamente)⁶⁶(B).

Apesar das diferenças relatadas anteriormente entre os dois métodos, estudos voltados para o rastreamento populacional do câncer de mama e que se utilizaram simultaneamente da mamografia digital e convencional demonstraram sensibilidade equivalente, não apresentando diferença significativa de acurácia para o diagnóstico de câncer de mama ⁶⁷⁻⁷²(A)⁷³(B). Estudo multicêntrico prospectivo envolvendo número superior a 49.000 mulheres foi realizado com o propósito primário de avaliar a acurácia diagnóstica da mamografia digital *versus* mamografia convencional (tela-filme)⁷⁰(A). Para tanto, mulheres assintomáticas com idade entre

47 e 61 anos (faixa etária média de 54,6 anos) e que se apresentaram para realização de mamografia de rastreamento foram submetidas à mamografia digital e convencional de maneira consecutiva, sendo o resultado sobre a existência ou não de câncer determinado por meio de biópsia ou por meio de seguimento clínico, incluindo mamografia um ano após o ingresso no estudo. Observou-se que para a população inteira, a acurácia diagnóstica foi similar entre os dois métodos utilizados frente à avaliação da área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*), estimada por meio de *escore* para malignidade constituída por sete pontos obtidos através de achados à imagem mamográfica (área sob a curva ROC para a mamografia digital: $0,78 \pm 0,02$ e área sob a curva ROC para a mamografia convencional: $0,74 \pm 0,02$; com IC95%: $-0,02$ a $0,08$; $p=0,18$). Entretanto, a acurácia da mamografia digital foi significativamente maior em comparação à convencional entre as mulheres com idade inferior aos 50 anos (área sob a curva ROC para a mamografia digital: $0,84 \pm 0,03$ e área sob a curva ROC para a mamografia convencional: $0,69 \pm 0,05$; com IC95%: $0,05$ a $0,25$; $p=0,002$). O mesmo foi observado em mulheres com mamas extremamente ou heterogeneamente densas na mamografia (área sob a curva ROC para mamografia digital: $0,78 \pm 0,03$ e área sob a curva ROC para mamografia convencional: $0,68 \pm 0,03$; com IC95%: $0,04$ a $0,18$; $p=0,003$)⁷⁰(A).

Ao se analisar mulheres com idade superior aos 50 anos com mamas lipossustituídas ou com densidades fibroglandulares dispersas, e em mulheres na pós-menopausa, não se observou diferença estatisticamente significativa na área sob a curva ROC entre mamografia digital e mamografia convencional⁷⁰(A).

Recomendação

O emprego da mamografia digital em detrimento à convencional demonstra melhor acurácia na detecção precoce do câncer de mama em determinadas populações (pacientes abaixo dos 50 anos e/ou portadoras de mamas densas)⁷⁰(A). Em termos de rastreamento populacional (não considerando uma determinada faixa etária ou características de densidade mamária), não se observa diferença

significativa na acurácia diagnóstica entre os dois métodos.

CONFLITO DE INTERESSE

Menke CH: Recebeu honorários por comparecimento a congresso patrocinado pelo Laboratório Novartis; Recebeu honorários por ministrar conferência patrocinada pelo Laboratório Libbs.

REFERÊNCIAS

1. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001877.
2. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-26.
3. Galit W, Green MS, Lital KB. Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. *Maturitas* 2007;57:109-19.
4. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D, et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:835-42.
5. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001877.
6. Kopans DB. The breast cancer screening controversy and the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49. *Radiology* 1999;210:4-9.
7. Barth RJ Jr, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:324-9.
8. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Hanlon AL, Cianfrocca ME, Millenson MM, et al. Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older. *Cancer* 2003;98:918-25.
9. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Roukema JA. Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening. *Cancer* 2004;100:1337-44.
10. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(5 Part 1):347-60.
11. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138:168-75.
12. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089-96.
13. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.
14. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool. Bethesda, MD:

- National Cancer Institute. Accessed at <http://bcra.nci.nih.gov/brc/q1.htm> on 31 January 2007.
15. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-71.
 16. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
 17. Lowe JB, Balanda KP, Del Mar C, Hawes E. Psychologic distress in women with abnormal findings in mass mammography screening. *Cancer* 1999; 85:1114-8.
 18. Mattsson A, Rudén BI, Hall P, Wilking N, Rutqvist LE. Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1679-85.
 19. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.
 20. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, Ackerman I, Pignol JP, Paszat L, et al. A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77:285-93.
 21. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9552):2053-60.
 22. Bjurstam N, Bjørneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97:2387-96.
 23. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-69.
 24. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:45-51.
 25. Stomper PC, D'Souza DJ, DiNitto PA, Arredondo MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1261-5.
 26. D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, et al. Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS: Mammography. 4. Reston: American College of Radiology; 2003.
 27. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996;276:33-8.

28. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-7.
29. Safflas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M, et al. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989;129:518-26.
30. Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:196-208.
31. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008;44:539-44.
32. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995;76:626-30.
33. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. 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* 2002;225:165-75.
34. Buchberger W, De Koekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dünser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:921-7.
35. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dünser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:325-36.
36. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:177-82.
37. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299: 2151-63.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
39. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-75.
40. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity

- and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
41. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665-76.
42. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-7.
43. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-5.
44. Hamilton LJ, Evans AJ, Wilson AR, Scott N, Cornford EJ, Pinder SE, et al. Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma. *Clin Radiol* 2004;59:895-902.
45. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002;102:91-5.
46. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
47. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
48. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
49. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995;76:2266-74.
50. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;190:485-93.
51. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
52. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.

53. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-78.
54. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
55. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898-905.
56. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244:381-8.
57. Trecate G, Vergnaghi D, Manoukian S, Bergonzi S, Scaperrotta G, Marchesini M, et al. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. *Tumori* 2006;92:517-23.
58. Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6144-52.
59. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:671-9.
60. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1445-57.
61. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:971-6.
62. Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:428-32.
63. Young KC, Wallis MG, Ramsdale ML. Mammographic film density and detection of small breast cancers. *Clin Radiol* 1994;49:461-5.
64. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005;234:353-62.
65. Pisano ED, Yaffe MJ, Hemminger BM, Hendrick RE, Niklason LT, Maidment

- AD, Kimme-Smith CM, Feig SA, Sickles EA, Braeuning MP. Current status of full-field digital mammography. *Acad Radiol* 2000;7:266-80.
66. Lipasti S, Anttila A, Pamilo M. Mammographic findings of women recalled for diagnostic work-up in digital versus screen-film mammography in a population-based screening program. *Acta Radiol* 2010;51:491-7.
67. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:671-7.
68. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001; 218: 873-80.
69. Skaane P, Skjennald A, Young K, Egge E, Jøbsen I, Sæger EM, et al. Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading. *Acta Radiol* 2005;46: 679-89.
70. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-83.
71. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007;244:708-17.
72. Cole E, Pisano ED, Brown M, Kuzmiak C, Braeuning MP, Kim HH, et al. Diagnostic accuracy of Fischer Senoscan Digital Mammography versus screen-film mammography in a diagnostic mammography population. *Acad Radiol* 2004;11:879-86.
73. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008;246:376-83.