

Poliana Malandrin

# **Aplicações de Óptica de Difusão no tratamento do Câncer de Mama**

1º semestre, 2013



Poliana Malandrin

## **Aplicações de Óptica de Difusão no tratamento do Câncer de Mama**

Monografia cujo objetivo é apresentar um método para aplicar espectroscopia óptica de difusão (DOS) no tratamento de câncer de mama.

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

IFGW – Instituto de Física Gleb Wataghin

Trabalho de Conclusão de Curso

Orientador: Prof. Dr. Rickson C. Mesquita

1º semestre, 2013

*Dedico o trabalho aos meus pais, que estiveram presentes em todos os momentos da minha vida oferecendo apoio e incentivo, sem os quais não seria possível ter um motivo afetivo para a conquista de mais uma etapa. Dedico também aos meus irmãos, pela cumplicidade e amizade, além de todas as imensas contribuições para a minha formação pessoal e profissional.*

# Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Rickson C. Mesquita, por me dar a oportunidade de explorar com segurança os conceitos de meu interesse pessoal, além de transmitir tranquilidade e confiança para a construção e elaboração de ideias e do trabalho em si. Agradeço ainda aos colegas de curso, sem os quais as discussões que contribuíram para a minha formação acadêmica não seriam tão construtivas e também aos meus professores, que colaboraram para que o curso oferecido fosse de excelente qualidade. Agradeço posteriormente aos Drs. Kleber Cursino de Andrade e Orlando José de Almeida, cujos princípios éticos e de qualidade profissional me motivaram e também por toda a ajuda técnica e pessoal oferecida ao longo de uma extensa jornada de convívio profissional.



# Biografia

Comecei a minha história acadêmico-profissional no início do ensino médio, onde concomitantemente ao ensino convencional eu cursei Técnico de Enfermagem. Confesso ter me interessado pela profissão e também pelo novo mundo de descobertas. No entanto, ao iniciar os meus estágios, descobri certa rotina a ser adotada diariamente, o que acabou por me desmotivar, uma vez que à medida que o tempo passasse, não teriam mais desafios a serem trabalhados. Resolvi então cursar Instrumentação Cirúrgica com o objetivo de aprimoramento e com isso dei início à minha primeira atividade profissional. Porém, com o intuito de ingressar em um ensino superior, comecei a buscar em catálogos universitários opções interessantes de cursos. Escolhi Física Médica, o que para mim fazia todo o sentido, já que gostava da área de saúde mas adorava a área de exatas. Sendo assim, ingressei a minha graduação na Unicamp. Mas, com a falta de preparo de uma aluna vinda de escola pública e de um colégio onde o ensino regular é direcionado aos interesses do ensino profissional somada à uma extensa jornada diária de trabalho, acabei me atrasando alguns semestres, o que muito me incomodou. Resolvi então solicitar um remanejamento para a Licenciatura em Física, onde eu me formaria em um intervalo de tempo menor. Não posso dizer que não me interessei por essa área também conhecendo-a melhor e, devido a esse interesse, continuei a graduação. Como planos futuros, tenho a intenção de um reingresso em Física Biomédica e também me dedicar ao Mestrado. Assim, pensando nesse objetivo, me propus a realizar a Monografia em uma área que fosse de meu interesse.





# Resumo

Neste trabalho apresento um modelo que possibilita analisar características de tecidos mamários em pacientes com câncer de mama e que estão em tratamento quimioterápico, a partir de Espectroscopia Óptica de Difusão (DOS). O objetivo principal é aplicar a teoria da difusão óptica para se obter informações acerca da absorção e do espalhamento em tais tecidos, bem como seus coeficientes, a fim de se estudar a oxigenação e consequente vascularização, o que permite concluir acerca da eficiência do tratamento.

**Palavras-chaves:** espectroscopia, óptica de difusão, câncer, mama.



# Sumário

<b>Apresentação</b> . . . . .	<b>11</b>
<b>1 Fundamentos da Propagação da Luz em Meios Densos</b> . . . . .	<b>13</b>
1.1 Solução da Equação de Difusão para um Meio Infinito . . . . .	14
1.2 Solução da Equação de Difusão para um Meio Semi-Infinito . . . . .	15
<b>2 Espectroscopia Óptica de Difusão</b> . . . . .	<b>19</b>
2.1 Descrição do Problema Experimental . . . . .	19
2.2 Aplicação ao Tecido Biológico . . . . .	20
<b>3 Aplicações em Tecidos Mamários</b> . . . . .	<b>23</b>
3.1 NIRS aplicada ao tecido mamário . . . . .	25
3.2 Monitoramento da quimioterapia . . . . .	26
3.3 Estabelecimento de um padrão de normalidade . . . . .	27
<b>Discussões e Conclusão</b> . . . . .	<b>35</b>
<b>Referências</b> . . . . .	<b>37</b>



# Apresentação

Muitos são os interesses em Óptica, quer seja por sua curiosa e dual natureza, teorias e formulações matemáticas, ou pelo vasto número de aplicações, algumas cotidianas como nos casos de correção de visão e transmissão de dados, ou outras ainda menos conhecidas e mais recentes, como a espectroscopia óptica de difusão (DOS).

Existe uma análise comum a grande parte dos trabalhos relacionados com óptica: o estudo do caminho percorrido pela luz, que por sua vez depende do meio de propagação. Do ponto de vista óptico, os meios podem ser caracterizados de acordo com as interações entre a luz e as moléculas que compõem o meio, sendo predominantemente espalhadas ou absorvidas. Quando a capacidade de espalhamento de um meio é desprezível, a luz percorre uma trajetória retilínea e o feixe na direção incidente é atenuado. Porém, quando um meio tem a capacidade de espalhamento muito maior que a capacidade de absorção, a luz pode ser espalhada em várias direções. A capacidade de absorção de um meio pode ser quantificada através do coeficiente de absorção  $\mu_a$ . Analogamente para o coeficiente de espalhamento reduzido, quantificado por  $\mu'_s$ . Nesses casos, onde o coeficiente de espalhamento é muito maior que o coeficiente de absorção, o meio é chamado de denso ou turvo e a luz se difunde através do meio. Por este motivo, o nome dado para o estudo da propagação da luz em meios densos é Óptica de Difusão. Ainda com relação aos meios de propagação, é possível classificá-los em homogêneos e heterogêneos, sendo que meios homogêneos apresentam sempre as mesmas características, independentemente da posição  $\mathbf{r}$  a ser considerada. Analogamente, meios heterogêneos não mantêm o mesmo padrão se analisados em diferentes posições.

É bem estabelecido na literatura que a propagação da luz em meios densos e homogêneos é representada pela seguinte equação de difusão dos fótons:

$$D\nabla^2\phi(\mathbf{r}, t) - v\mu_a\phi(\mathbf{r}, t) + vS(\mathbf{r}, t) = \frac{\partial\phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t}.$$

Aqui,  $\phi(\mathbf{r}, t)$  é conhecida como a taxa de variação de fótons e representa, portanto, a densidade de fótons numa certa região do espaço, ao considerar o caráter corpuscular da luz;  $v$  é a velocidade da luz no meio;  $\mu_a$  e  $D = \frac{v}{3\mu'_s}$  são o coeficiente de absorção e de difusão do meio, respectivamente, onde  $\mu'_s$  é o coeficiente de espalhamento reduzido, dado por  $\mu'_s = (\mu_s(1 - g))$ , onde  $g$  é o fator de anisotropia. Nota-se então que o coeficiente de difusão  $D$  está relacionado com o coeficiente de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , que por sua vez depende do coeficiente de espalhamento  $\mu_s$ . Têm-se ainda  $S(\mathbf{r}, t)$ , que representa

um termo de fonte e fornece a densidade de fótons emitidos na posição  $\mathbf{r}$ , no instante de tempo  $t$ . O lado direito da equação representa a taxa de variação dos fótons dentro de um elemento de volume da amostra.

A partir do modelo proposto e da detecção da luz após ser espalhada em um meio, é possível determinar o coeficiente de absorção  $\mu_a$  e também o coeficiente de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ . A prática da determinação destas propriedades ópticas a partir da medida da luz espalhada recebe o nome de Espectroscopia Óptica de Difusão (DOS).

Em tecidos humanos, na região do infra-vermelho, o espalhamento é muito maior que a absorção, o que significa tratar-se de um meio denso. Em tais condições apenas dois cromóforos são importantes: a oxi-hemoglobina ( $HbO_2$ ) e a deoxi-hemoglobina ( $Hb$ ), responsáveis pelo transporte de oxigênio. Em Medicina, a DOS tem como principal objetivo analisar a oxigenação de tecidos irradiados. Conseqüentemente, estudando-se as propriedades ópticas de um tecido, como os coeficientes de absorção e de espalhamento reduzido, torna-se possível concluir acerca da concentração de moléculas espalhadoras ou absorvedoras segundo sua oxigenação, o que identifica a vascularização do tecido.

A teoria brevemente apresentada pode ser facilmente aplicada para auxílio de diagnóstico de doenças. Atualmente existem propostas, por exemplo, para a análise da vascularização dos tecidos a fim de se examinar a presença de edemas e isquemia em locais críticos como o cérebro, e também sobre a possível presença de tumores, que normalmente têm uma vascularização mais intensa que um tecido sadio.

O objetivo deste trabalho é mostrar como a óptica de difusão pode ser aplicada para acompanhamento de pacientes em tratamento de câncer de mama e que fazem uso de quimioterapia, a partir da obtenção de um padrão ideal inicial. Basicamente, a intenção é apresentar o método para obtenção de parâmetros de tecidos mamários em mamas sadias, segundo sua vascularização. A partir de um padrão saudável de tecido é possível supor como seria a evolução e/ou eficiência de um possível tratamento quimioterápico observando, por exemplo, as dimensões do nódulo e a maneira com a qual diminuiria de tamanho, caso diminuísse. O uso da técnica a ser discutida é cada vez mais apropriada pois, entre outras coisas, acabaria por permitir a obtenção de uma rápida resposta quanto à eficiência do tratamento, além de ter um custo relativamente baixo e ser não-invasiva.

# 1 Fundamentos da Propagação da Luz em Meios Densos

Consideremos a maneira com a qual a luz se propaga em meios densos. Tomando a luz como um conjunto de fótons é fácil prever que o número de interações é muito grande, o que faz com que uma descrição em termos do movimento aleatório dos fótons entre as moléculas do meio de propagação seja mais adequada, já que não é possível prever a trajetória a ser percorrida por cada fóton. Usaremos então o modelo corpuscular com base no Problema do Caminho Aleatório (Random Walk). Assim, no limite contínuo, o problema do caminho aleatório leva à seguinte equação de difusão [2]:

$$D\nabla^2\rho = \frac{\partial\rho}{\partial t}, \quad (1.1)$$

onde  $\rho$  é a distribuição de densidade do problema. No caso de fótons, sua distribuição por unidade de volume por unidade de tempo é conhecida como fluência, expressa por  $\phi$ . Pode-se mostrar que a constante de difusão é dada por  $D = \frac{v}{3\mu'_s}$  [3].

Voltando agora à equação de difusão de fótons, temos que:

$$D\nabla^2\phi(\mathbf{r}, t) - v\mu_a\phi(\mathbf{r}, t) + vS(\mathbf{r}, t) = \frac{\partial\phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t}. \quad (1.2)$$

Podemos notar que dois termos foram acrescentados: um termo dependente de  $\mu_a$  e um termo dependente de  $S(\mathbf{r}, t)$ . O primeiro termo representa a perda de fótons devido à absorção e o segundo representa a criação de fótons devido à emissão pela fonte.

Assim, faz-se necessário explicitar novamente as grandezas envolvidas, onde  $v$  é a velocidade da luz no meio,  $\mu_a$  e  $D = \frac{v}{3\mu'_s}$  são os coeficientes de absorção e de difusão do meio, respectivamente, onde  $\mu'_s$  é o coeficiente de espalhamento reduzido. Além disso, considera-se  $D$  como sendo homogêneo, isto é, independe de  $\mathbf{r}$ . O termo  $S(\mathbf{r}, t)$  representa uma fonte e fornece o número de fótons emitidos na posição  $\mathbf{r}$ , no instante de tempo  $t$ , por unidade de volume por unidade de tempo. O lado direito da equação é a taxa de variação de fótons, ou seja, é igual ao número de fótons dispersos menos o número de fótons absorvidos pelo meio mais o número de fótons criados pela fonte.

A equação de difusão dos fótons também pode ser obtida com base no uso da teoria de transporte linear [4]. A teoria citada é uma aproximação que trata de meios densos ou turvos com formulação em termos do princípio de conservação da energia considerando perdas e ganhos devidos aos processos de absorção e espalhamento. A aproximação con-

siste em reduzir a equação de transporte linear à equação de difusão de fótons, através da expansão da equação de transporte linear em polinômios e tomando apenas o primeiro termo.

Com relação à fonte, experimentalmente, a emissão de fótons pode ser realizada de três principais maneiras: de forma contínua (onda contínua - CW), com modulação da frequência (domínio da frequência - FD) e com modulação do tempo (domínio do tempo - TD). De tal modo, as equações matemáticas que as representam podem ser dadas por:

- para uma onda contínua:  $S(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r})$ ;
- para o domínio da frequência:  $S(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r})e^{i\omega t}$ ;
- para o domínio do tempo:  $S(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r})\delta(t - t_0)$ .

Considerando o caso geral para o **domínio da frequência**, temos que:

$$S(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r})_{DC} + S(\mathbf{r})_{AC}e^{i\omega t}. \quad (1.3)$$

Aqui  $S(\mathbf{r})_{DC}$  e  $S(\mathbf{r})_{AC}$  representam as componentes DC e AC da fonte, respectivamente, sendo que a contribuição devido a componente DC é baixa com relação à contribuição da componente AC, o que permite considerar apenas a componente AC e escrever  $S(\mathbf{r}, t)$  como função apenas da componente AC. Neste caso, pode-se notar que a fluência também será modulada na mesma frequência  $\omega$ , de forma que  $\phi(\mathbf{r}, t) = \phi(\mathbf{r})e^{i\omega t}$ . Substituindo na equação de difusão, temos que:

$$D\nabla^2\phi(\mathbf{r}) + (i\omega - v\mu_a(\mathbf{r}))\phi(\mathbf{r}) = -vS_0\exp(iS_\phi)\partial(\mathbf{r}). \quad (1.4)$$

Aqui  $S_0$  e  $S_\phi$  representam a amplitude e a fase da fonte, respectivamente.

Podemos obter o número de onda complexo  $k$  dividindo a equação de difusão por  $D$ , o que fornece  $k^2 = \frac{(v\mu_a - i\omega)}{D}$ .

Assim, podemos descobrir a fluência de fótons  $\phi$  em qualquer posição  $\mathbf{r}$  dados os coeficientes de absorção e espalhamento,  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , e com a geometria do meio em questão.

## 1.1 Solução da Equação de Difusão para um Meio Infinito

Considera-se aqui o caso ideal, onde o meio de propagação é infinito, homogêneo e denso. Com tais condições, a solução da equação de difusão dos fótons apresentada acima resulta em ondas esféricas, que se propagam com número de onda complexo, que por sua vez depende da absorção e espalhamento da amostra e também da frequência de modulação. O que equacionalmente é descrito por:



$$\phi(r) = \frac{\exp(ikr)}{r}. \quad (1.5)$$

Aqui  $k^2 = \frac{(v\mu_a - i\omega)}{D}$  representa o número de onda complexo, onde  $k^2 = (k^{Re} + ik^{Im})^2$ . De tal modo, temos as seguintes relações:

$$\mu_a = -\frac{\omega (k^{Re})^2 - (k^{Im})^2}{v 2k^{Re}k^{Im}} \quad (1.6)$$

e

$$\mu'_s = -\frac{2v}{3\omega} k^{Re}k^{Im} - \mu_a = -\frac{2v}{3\omega} k^{Re}k^{Im} + \frac{\omega (k^{Re})^2 - (k^{Im})^2}{v 2k^{Re}k^{Im}}. \quad (1.7)$$

Para chegar a este resultado, consideramos a aproximação de uma fonte pontual, cuja solução para a equação diferencial é dada pela função de Green da equação de difusão [4]. Sabe-se então que a onda espalhada será atenuada exponencialmente com a distância a partir da fonte. A perturbação da densidade dos fótons é portanto um tipo de onda superamortecida, ou onda de difusão de densidade de fótons (DPDW).

O esquema abaixo representa a propagação nas condições descritas:

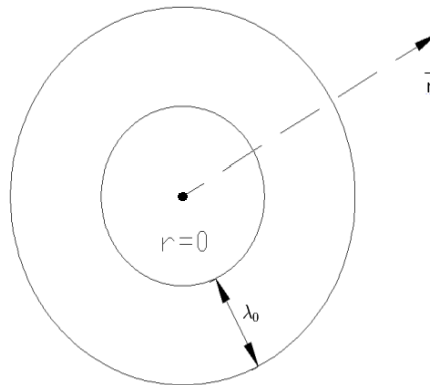


Figura 1 – Esquema representativo da propagação da luz em um Meio Infinito, com a fonte localizada na origem ( $r = 0$ )

## 1.2 Solução da Equação de Difusão para um Meio Semi-Infinito

Considera-se aqui um meio de propagação semi-infinito, homogêneo e denso (fig. 2). Pode-se resolver o problema da difusão da luz com várias condições de contorno. Adotamos aqui a chamada condição de contorno “extrapolada zero”. Neste caso, a condição

de contorno original é substituída por uma condição de contorno onde a fluência  $\phi$  é zero a uma certa distância  $z_b$  acima da superfície. As figuras abaixo representam a geometria do problema, onde a fonte e o detector estão na mesma superfície separados por uma distância  $\rho$ . Além disso, consideramos como parâmetros envolvidos a distância extrapolada  $z = z_b$  e o livre caminho médio  $z_0 = \frac{1}{\mu'_s}$ . De tal modo:

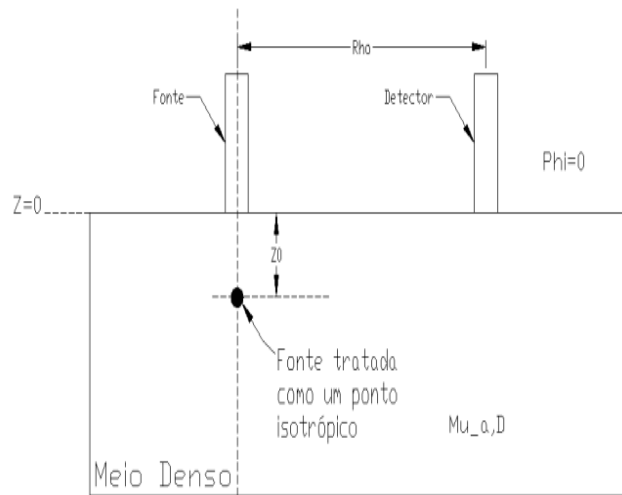


Figura 2 – Esquema representativo da propagação da luz em um Meio Semi-Infinito

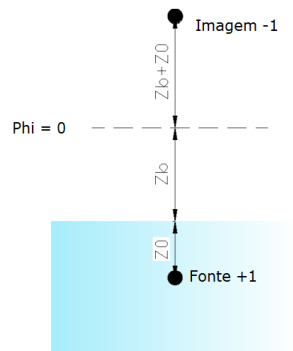


Figura 3 – Esquema representativo das variáveis utilizadas na condição de contorno “extrapolada zero”

Assim, em tais condições e no domínio da frequência, a solução para a equação da difusão é escrita como [1]:

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{\mu S_0 e^{S_\phi}}{4\pi D} \left( \frac{e^{ikr_1}}{r_1} - \frac{e^{ikr_2}}{r_2} \right). \quad (1.8)$$

Como apresentado anteriormente,  $k$  é o número de onda complexo. Quanto às distâncias, temos que:

$$r_1 = \sqrt{\rho^2 + (z - z_0)^2} \quad (1.9)$$

e

$$r_2 = \sqrt{\rho^2 + (z + z_0 + 2z_b)^2}. \quad (1.10)$$

Vale ressaltar que a fonte é considerada pontual, isotrópica e localizada em  $z_0$  no meio, que é o comprimento médio que um fóton “caminha” entre dois eventos de interação.

Quando  $\rho \gg z$  a equação 1.8 se reduz a:

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{v}{4\pi D} \frac{\exp(-k^{Re}\rho)}{\rho^2} [2k(z_b z_0 + z_b^2)] \exp[i(-k^{Im}\rho)]. \quad (1.11)$$

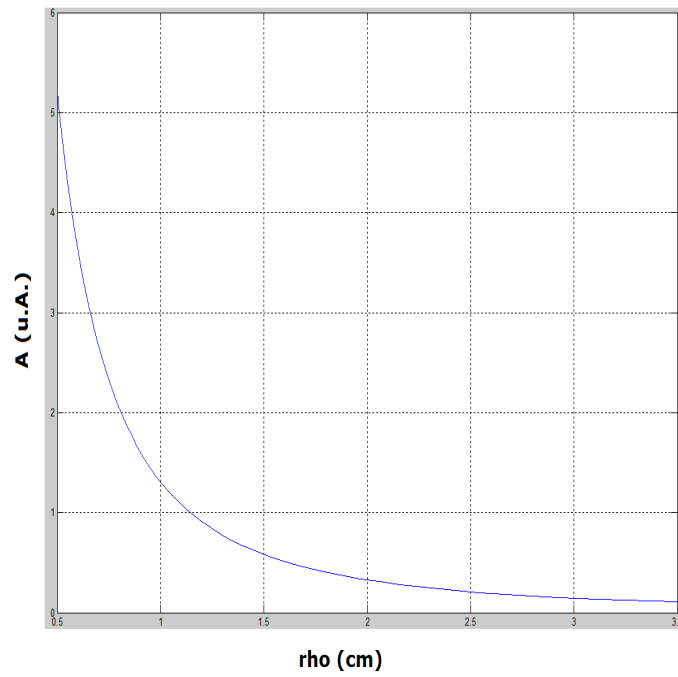
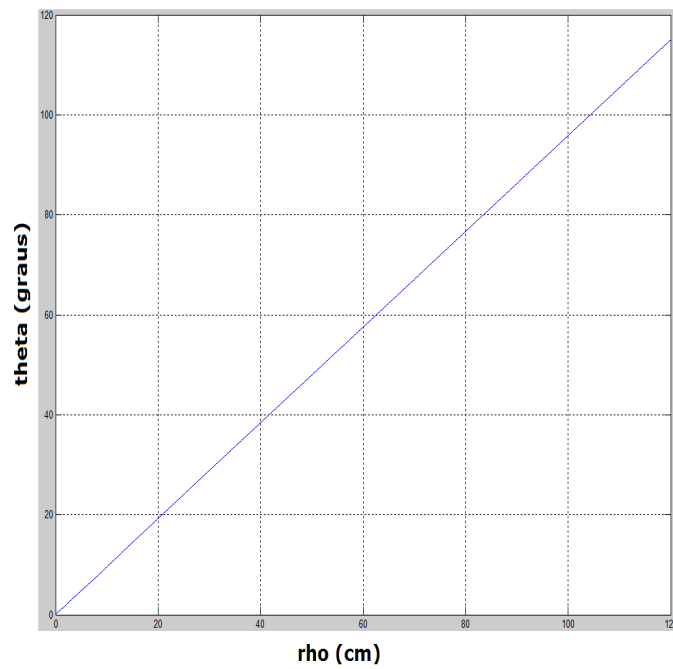
Temos então que a solução da equação no meio semi-infinito, com condição de contorno extrapolada, é uma onda de difusão de fótons com amplitude  $A$  e fase  $\theta$ , dados por:

$$A = \frac{v}{4\pi D} \frac{\exp(-k^{Re}\rho)}{\rho^2} [2k(z_b z_0 + z_b^2)] \quad (1.12)$$

e

$$\theta = k^{Im}\rho. \quad (1.13)$$

De acordo com as propriedades ópticas esperadas no tecido biológico, a fim de se obter boas curvas representativas do modelo adotado, usamos os seguintes valores pré-estabelecidos:  $\mu_a = 0,01\text{cm}^{-1}$ ,  $\mu'_s = 10\text{cm}^{-1}$ ,  $f = 110\text{MHz}$  e  $v = \frac{c}{n} = 2,26 \cdot 10^{10}\text{cm/s}$ . É possível notar que a amplitude  $A$  e a fase  $\theta$  variam de acordo com a distância  $\rho$  entre a fonte e o detector, como mostram os seguintes gráficos  $A$  x  $\rho$  e  $\theta$  x  $\rho$ :

Figura 4 – Gráfico da amplitude  $A$  vs distância  $\rho$  à superfícieFigura 5 – Gráfico da fase  $\theta$  vs distância  $\rho$  à superfície

É importante notar que a distância  $\rho$  foi considerada como sendo da ordem de cm, enquanto que o coeficiente de espalhamento reduzido  $\mu'_s$  da ordem de  $cm^{-1}$ . Assim,  $z_0 \approx 0.1$ , o que torna apropriado o uso da equação 1.11.

## 2 Espectroscopia Óptica de Difusão

Em síntese a Espectroscopia Óptica de Difusão consiste em irradiar luz em meios densos, como os tecidos biológicos, e medir a intensidade da luz espalhada. De tal modo, torna-se possível inferir acerca das propriedades ópticas que compõem o meio, tais como os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , a partir da comparação entre a teoria e a amplitude da luz medida. Tais coeficientes estão relacionados com as concentrações das moléculas absorvedoras e espalhadoras no meio.

A estimativa dos coeficientes de absorção e espalhamento se dá “invertendo” o caminho apresentado até então. Ou seja, medindo-se a fluência  $\phi$  e com o uso da equação da difusão dos fótons para meios semi-infinitos estima-se os coeficientes  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , o que difere do sugerido até o momento, onde dados os coeficientes  $\mu_a$  e  $\mu'_s$  encontrava-se a fluência  $\phi$ .

### 2.1 Descrição do Problema Experimental

Como descrito acima, o problema experimental consiste em estimar os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , a partir de medidas da fluência  $\phi$  e do uso da equação de difusão de fótons.

Alguns pressupostos, no entanto, estão implícitos, tais como considerar que o comprimento de espalhamento  $\mu_s^{-1}$  é muito menor que o comprimento de absorção  $\mu_a^{-1}$ , o que é conveniente para a maioria dos tecidos. Consideramos também que a taxa de fluência é significativamente maior do que o fluxo, o que requer análise cuidadosa perto das superfícies e fontes, isotrópicas. Além disso, assume-se que o ângulo de dispersão de um caso típico de espalhamento não depende do ângulo de incidência, e ainda que o intervalo de tempo da fonte modulada seja muito mais longo do que o tempo entre eventos de dispersão de fótons.

Uma vez obtido o coeficiente de absorção,  $\mu_a$ , este pode ser decomposto em contribuições a partir de cromóforos, ou seja [7]:

$$\mu_a(\lambda) = \sum \epsilon_i(\lambda)c_i. \quad (2.1)$$

Na equação,  $\epsilon_i$  é o coeficiente de extinção do  $i$ -ésimo cromóforo, em função do comprimento de onda, e  $c_i$  é a concentração do  $i$ -ésimo cromóforo.

Quanto ao coeficiente de espalhamento reduzido,  $\mu'_s$ , têm-se a dependência dos coeficientes A e B, que podem ser obtidos através da teoria clássica de espalhamento da luz [19]. Matematicamente:

$$\mu'_s(\lambda) = A\lambda^{-B}. \quad (2.2)$$

Reconsiderando a equação de difusão dos fótons no domínio da frequência em meios semi-infinitos, observamos que a fluência  $\phi$  é proporcional à amplitude A do sinal medido e também defasada de  $\theta$  em relação à onda incidente. Assim, no limite  $\rho \gg z$ , conforme modelo apresentado anteriormente através das equações 1.11, 1.12 e 1.13 e dos gráficos representados pelas figuras 2 e 3, temos que:

$$\ln(A_{AC} \cdot \rho^2) = -k^{Re} \cdot \rho \quad (2.3)$$

e

$$\theta = k^{Im} \cdot \rho \quad (2.4)$$

Assim, ao medirmos a amplitude A e a fase  $\theta$  das ondas espalhadas em função da distância  $\rho$  entre a fonte e o detector, obtemos os coeficientes angulares das retas, que são as partes real (*Re*) e imaginária (*Im*) do número de onda  $k$ . Os coeficientes  $\mu_a$  e  $\mu'_s$  podem então ser estimados a partir de  $k^{Re}$  e  $k^{Im}$ , relacionados pelas equações 1.6 e 1.7.

## 2.2 Aplicação ao Tecido Biológico

Os conceitos apresentados anteriormente podem ser facilmente aplicados a tecidos biológicos, que são considerados meios densos por terem o coeficiente de espalhamento reduzido  $\mu'_s$  muito maior que o coeficiente de absorção  $\mu_a$ . Tais coeficientes, por sua vez, podem ser relacionados com as propriedades das moléculas que compõem o meio. O coeficiente de absorção, então, é proporcional à concentração de partículas no tecido, cuja somatória é apresentada anteriormente. Já o coeficiente de espalhamento reduzido é proporcional à densidade e ao tamanho de tais partículas, representadas pelas constantes A e B, também mostrado anteriormente.

Tratando-se da região do infravermelho próximo, dois cromóforos são os principais absorvedores no tecido: a oxi-hemoglobina ( $H_bO_2$ ) e a deoxi-hemoglobina ( $H_b$ ), que contribuirão para o coeficiente de absorção medido ( $\mu_a$ ), onde a quantidade relativa que cada cromóforo contribui depende de seus coeficientes de extinção e de sua concentração. O coeficiente de absorção reduzido ( $\mu'_s$ ) irá depender do tecido a ser estudado, já que está

relacionado com a densidade e tamanho das partículas constituintes do meio. Os dados devem ser obtidos, portanto, através de no mínimo dois comprimentos de onda incididos, a fim de se estimar duas variáveis.

Combinando as concentrações  $[H_bO_2]$  e  $[H_b]$  de oxi-hemoglobina e de deoxi-hemoglobina, é possível saber o volume de sangue da amostra. Assim, obtém-se então a concentração total de hemoglobina  $[THC]$ , a saturação de oxigênio do tecido  $S_tO_2$  e a fração de extração de oxigênio  $OEF$ , de modo que:

$$[THC] = [H_bO_2] + [H_b], \quad (2.5)$$

$$S_tO_2(\%) = \frac{[H_bO_2]}{[THC]} \cdot 100 \quad (2.6)$$

e

$$OEF(\%) = \frac{[H_b]}{[THC]} \cdot 100. \quad (2.7)$$

A concentração total de hemoglobina  $[THC]$  correlaciona-se estritamente com a contagem de hemácias ou glóbulos vermelhos do sangue. A saturação de oxigênio  $S_tO_2$ , por sua vez, é determinada pelo consumo de oxigênio pelos tecidos. Já a fração de extração de oxigênio,  $OEF$ , é a porcentagem de oxigênio ofertada que é extraída na utilização pelos tecidos. É possível correlacionar esses valores com algumas informações prévias para se extrair informações clínicas, segundo o tecido irradiado. Ou seja, diante dos valores obtidos torna-se possível concluir acerca das propriedades fisiológicas dos tecidos, tais como a vascularização e locais de maior atividade. Aplicaremos tais conceitos e modelos em tecidos mamários, conforme apresentado a seguir.

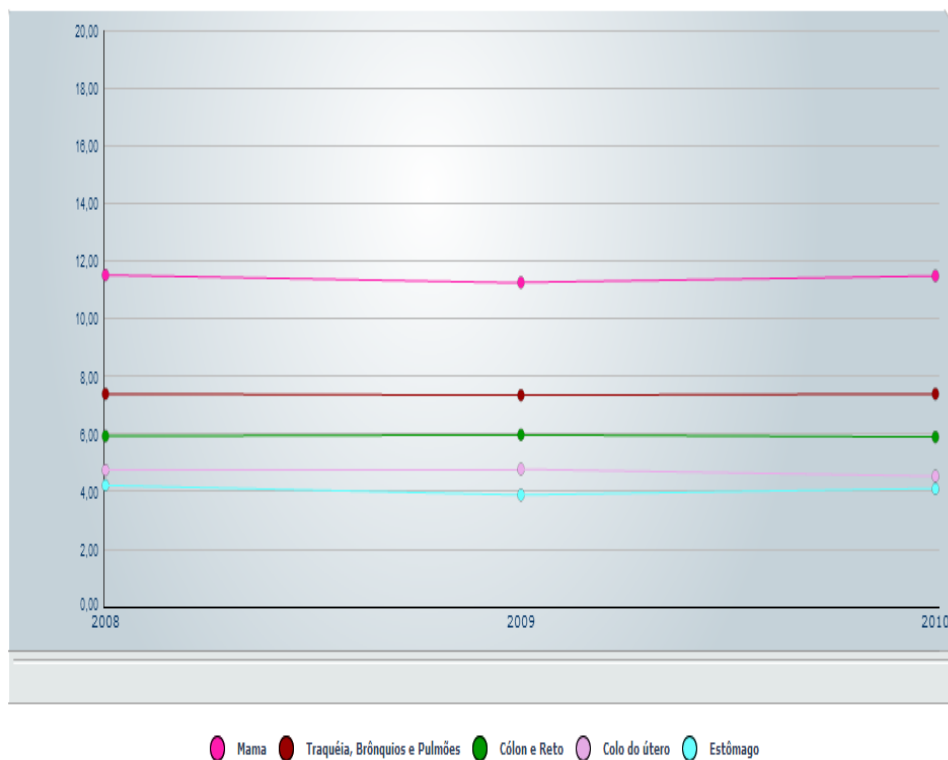




### 3 Aplicações em Tecidos Mamários

De acordo com o INCA - Instituto Nacional de Câncer [5], o câncer de mama é a causa da maior taxa de mortalidade em mulheres no Brasil entre 2008 e 2010, o que torna os estudos na área mais significativos e acaba por gerar uma variedade de opções de diagnóstico, tratamento e acompanhamento. O gráfico representado pela figura abaixo mostra os cinco principais tipos de câncer que apresentam as maiores taxas de mortalidade em mulheres brasileiras:

Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em 2010, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 Mulheres, Brasil, entre 2008 e 2010.



Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM  
 MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE  
 MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação.

Figura 6 – Gráfico das taxas de mortalidades mais frequentes em mulheres brasileiras com câncer no período de 2008 a 2010.

Segundo o estudo feito pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem [8] algumas técnicas ocupam atualmente um papel principal no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, sendo rotineiramente adotadas, tais como a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética. No entanto, práticas como a inclusão de

tomografia computadorizada, tomossíntese, uso de contrastes e espectroscopia têm sido cada vez mais comuns. Com relação às técnicas mais usuais no Brasil, temos:

- **Mamografia:** é a escolha prioritária para rastreamento populacional em mulheres assintomáticas, sendo a técnica mais indicada atualmente para avaliar a maior parte das alterações clínicas mamárias. Consiste na obtenção de imagens radiográficas dos tecidos mamários a fim de se detectar lesões não palpáveis, tais como microcalcificações;
- **Ultrassonografia:** é o método adjunto mais empregado para o diagnóstico de doenças mamárias, além do exame físico, não devendo ser utilizada como alternativa à mamografia. Consiste em analisar a reflexão do som produzida pelos tecidos a fim de se identificar presença de estruturas não desejadas;
- **Ressonância Magnética:** também é utilizada como método adjunto da mamografia e da ultrassonografia; tem sido indicada na presença de achados duvidosos em uma das técnicas descritas anteriormente, além de auxiliar no planejamento do tratamento das doenças mamárias, avaliar resposta à quimioterapia neo-adjuvante (aquela que se inicia antes de qualquer outro tratamento) e integridade de implantes mamários. Consiste em determinar as propriedades dos tecidos correlacionando-se a energia absorvida pelas moléculas contra a frequência, sob ação de um campo magnético.

O uso de exames, no entanto, é muitas vezes limitado pela especificidade relativamente baixa, já que não são técnicas de diagnóstico histológico e dependem do entendimento e interpretação de achados isolados ou combinados.

A Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI) publicou recentemente um material informativo sobre o diagnóstico molecular de doenças mamárias [9]. Nele constam informações acerca das principais abordagens atuais, sendo elas:

- **PET (Tomografia por emissão de Pósitrons):** permite a obtenção de imagens tridimensionais a níveis celular e molecular através de contraste radioativo;
- **CT (Tomografia computadorizada):** permite a obtenção de imagens de cortes ou secções da mama através da emissão de raio-x nos tecidos, a partir das informações acerca da absorção;
- **PET/CT:** composição dos exames descritos acima.

O custo-benefício da maior parte dos exames necessita de melhor avaliação ou é relativamente alto, devido sua complexidade e também ao uso de contrastes, o que

inviabiliza a prática para diagnóstico da grande parte da população, restringindo-se ao “público privado”.

O próximo item do trabalho apresenta uma aplicação para a obtenção de informações ópticas de tecidos biológicos através de técnicas não-invasivas. Tais informações contribuem clinicamente com concentrações a nível molecular, além de permitir integração com os demais exames.

### 3.1 NIRS aplicada ao tecido mamário

As ondas eletromagnéticas no espectro do infravermelho são facilmente absorvidas pelos tecidos devido a contribuição da água. A luz visível, por sua vez, é majoritariamente absorvida pela melanina da pele, não conseguindo atravessá-la. Entre essa região onde a luz é fortemente absorvida ou é impossibilitada de atravessar o tecido está a região do infravermelho próximo (NIR), correspondente a comprimentos de onda entre aproximadamente 700 e 900nm, onde a absorção pelos tecidos é fraca e portanto o espalhamento é maior e em todas as direções, o que torna possível a detecção da luz emergente. Esta “janela óptica” é foco da Espectroscopia Óptica de Difusão para aplicações em Medicina, permitindo a obtenção de informações ópticas de tecidos biológicos.

A obtenção de informações ópticas em **tecidos mamários** tem sido possível e apresentado crescimento constante e relevante nas últimas décadas. Alguns fatores contribuíram para a sua viabilidade, tal como a capacidade de se obter estimativas a nível molecular por um custo relativamente baixo. Ter um custo relativamente baixo significa ser aplicável em escala comercial. Assim, em alguns países desenvolvidos o uso de imagens ópticas tem sido cada vez mais considerado, a partir de análises de uma parcela otimizada da população e de dados que comprovam a eficiência e a capacidade de correlação com outras técnicas e de fornecimento de informações clínicas complementares, como ressalta o estudo promovido pela Rede de Pesquisa Translacional em Imagem Óptica (NTROI) [6].

Como principal aplicação da óptica de difusão ao tecido mamário destaca-se a detecção de tumores malignos. Algumas técnicas têm sido estudadas e apresentam significativos avanços, tais como a Mamografia Óptica e a Tomografia Óptica. Um grupo [10] explica tecnicamente sobre a aplicabilidade da Mamografia Óptica, bem como o equipamento proposto e as vantagens do uso devido a obtenção de um alto contraste óptico com relação à vascularização da mama, a partir da correlação entre a saturação de hemoglobina. Ainda com relação à Mamografia Óptica, existem experiências bem sucedidas [11] no que se refere à comparação entre as medidas dos coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$  de algumas mulheres saudáveis e de uma mulher com fibroadenoma (uma espécie de nódulo benigno, altamente espalhador), o que sugere a identificação de

pacientes com tecidos mamários que não obedecem a certo padrão de normalidade. No campo da Tomografia Óptica destaca-se o benefício da obtenção de imagens funcionais em 3D para a identificação e também acompanhamento de mulheres com câncer de mama. Alguns pesquisadores [12] apresentam um método para a obtenção de informações e reconstrução de imagens, além de um algoritmo proposto e de alguns casos observados. Um modelo alternativo é apresentado por Chu e Dehghani [13]. Existem diversas formas de se estabelecer um modelo para análise, o que obviamente implica em diferentes formas de se analisar o problema e conseqüentemente diferentes informações clínicas, como destacam Hawrysz e Muraca [14]. Um detalhamento teórico do problema é feito por Durduran [1] e também por Mesquita [4]. No entanto, a proposta deste trabalho não se concentrou em identificar o tumor, mas sim em sugerir o monitoramento da resposta da quimioterapia neo-adjuvante quando é adotada como tratamento primário, com o objetivo principal de se identificar precocemente as não-respostas ao tratamento. Como indicações ao uso da aplicação estão a análise da diminuição da massa tumoral previamente à cirurgia, o que acaba por preservar tecidos normais, além de ser uma técnica não-invasiva, como já destacado.

Ressalta-se no entanto que o ideal seria uma não-substituição das práticas atualmente adotadas, mas sim uma integração entre elas, a fim de se obter um maior número de informações de determinada região alvo, que no caso é o tecido mamário.

## 3.2 Monitoramento da quimioterapia

O monitoramento da quimioterapia torna-se possível através do uso da Espectroscopia Óptica de Difusão (DOS) para obtenção das concentrações de oxi-hemoglobina [ $H_bO_2$ ] e deoxi-hemoglobina [ $H_b$ ]. Ressalta-se no entanto que para que isso ocorra estima-se os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e espalhamento reduzido  $\mu'_s$ . Além disso, faz-se necessário acompanhar a evolução de alguns valores que podem ser obtidos sugestivamente pelas equações 2.7 e 2.8 e correlacioná-los com fatores clínicos. Os fatores aqui tomados como relevantes para o monitoramento quimioterápico são a concentração total de hemoglobina [ $THC$ ] e a saturação de oxigênio nos tecidos  $S_tO_2$ .

Para maior compreensão sobre o motivo pelo qual tais fatores são considerados como parâmetros é necessária uma breve explicação sobre a fisiologia do câncer, bem como suas características celulares. O câncer nada mais é que o crescimento desordenado de células. Tal crescimento acaba formando um conjunto de células distintas das presentes no tecido original, constituindo o tumor. O câncer é caracterizado por uma acelerada divisão celular. Suas causas são variadas, podendo ser interrelacionadas e acrescidas por fatores de risco. Entre as principais causas estão o tabagismo e exposição excessiva ao sol e entre os principais fatores de risco estão a hereditariedade e a idade [17].

Alguns estudos recentes estabelecem análises quantitativas e qualitativas a respeito dos valores obtidos para a  $[THC]$  e  $S_tO_2$  em pacientes com câncer de mama, bem como a diferença esperada entre esses valores e o de pacientes saudáveis, com base em um padrão de referência considerado normal [15, 16]. Espera-se portanto que a saturação de oxigênio no tecido tumoral seja menor que a saturação dos tecidos adjacentes, o que é explicado pelo alto consumo de oxigênio devido a reprodução celular aumentada. Além disso, observa-se um aumento do volume sanguíneo nessas áreas afetadas, devido a uma maior vascularização, o que se reflete em um aumento da concentração da hemoglobina.

Então, considerando-se como condição inicial o começo de um tratamento quimioterápico, espera-se que:

- a concentração total de hemoglobina  $[THC]$  esteja aumentada em relação ao normal;
- a saturação de oxigênio no tecido  $S_tO_2$  esteja diminuída em relação ao tecido saudável.

Considerando-se uma boa resposta ao tratamento quimioterápico, espera-se que:

- a concentração total de hemoglobina  $[THC]$  diminua;
- a saturação de oxigênio no tecido  $S_tO_2$  aumente.

Porém, pelo fato de o trabalho atual ser um trabalho de conclusão de curso, onde o tempo para a aquisição de informações é relativamente curto, obter dados experimentais em pacientes com câncer de mama a fim de testar as hipóteses descritas acima se tornou inviável. Em contrapartida foi escolhida uma análise de um tecido saudável, com o intuito de determinar um padrão de normalidade.

### 3.3 Estabelecimento de um padrão de normalidade

A fim de se estabelecer um padrão de normalidade para os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$  foram feitas algumas medidas em mamas saudáveis. Para tal, foi usado um equipamento de espectroscopia (Imagent - ISS) com as seguintes características: 4 fotodetectores e 32 fontes de luz em 4 diferentes comprimentos de onda (690, 705, 730 e 850 nm), com uma frequência modulada em 110MHz. As distâncias aproximadas entre a fonte e cada um dos 4 fotodetectores ( $\rho$ ) foram de 1.50, 2.10, 2.52 e 2.92 cm para  $\lambda = 690nm$  e de 1.43, 1.92, 2.45 e 2.92 cm para  $\lambda = 850nm$ .

Para a obtenção dos dados, no entanto, foram considerados apenas dois comprimentos de onda diferentes:  $\lambda_1 = 690nm$  e  $\lambda_2 = 850nm$ . O procedimento experimental consistiu em obter medidas em 3 mulheres jovens, na faixa etária de 20 a 25 anos, na

seguinte configuração: 2 medidas em cada uma das mamas, sendo realizadas sempre com uma distância de 2cm da aréola, considerando-se a parte superior e inferior de cada mama. Assim, foram totalizados 12 conjuntos de dados, com intuito de se estabelecer um valor médio para os coeficientes, bem como observar a diferença entre eles e correlacionar tais valores com o que se espera de um monitoramento quimioterápico, com relação a  $[THC]$  e também a  $S_tO_2$ .

É possível ainda analisar o comportamento da amplitude  $A$  e da fase  $\theta$  da onda de difusão dos fótons. O gráfico abaixo foi obtido a partir dos dados de uma voluntária arbitrária e mostra a variação da intensidade da luz espalhada em função da distância entre a fonte e o detector ao longo do tempo em que a mama foi exposta à medida. Ou seja, quanto menor é a distância  $\rho$  entre a fonte e o detector, maior é a amplitude  $A$  e menor é a defasagem  $\theta$ .

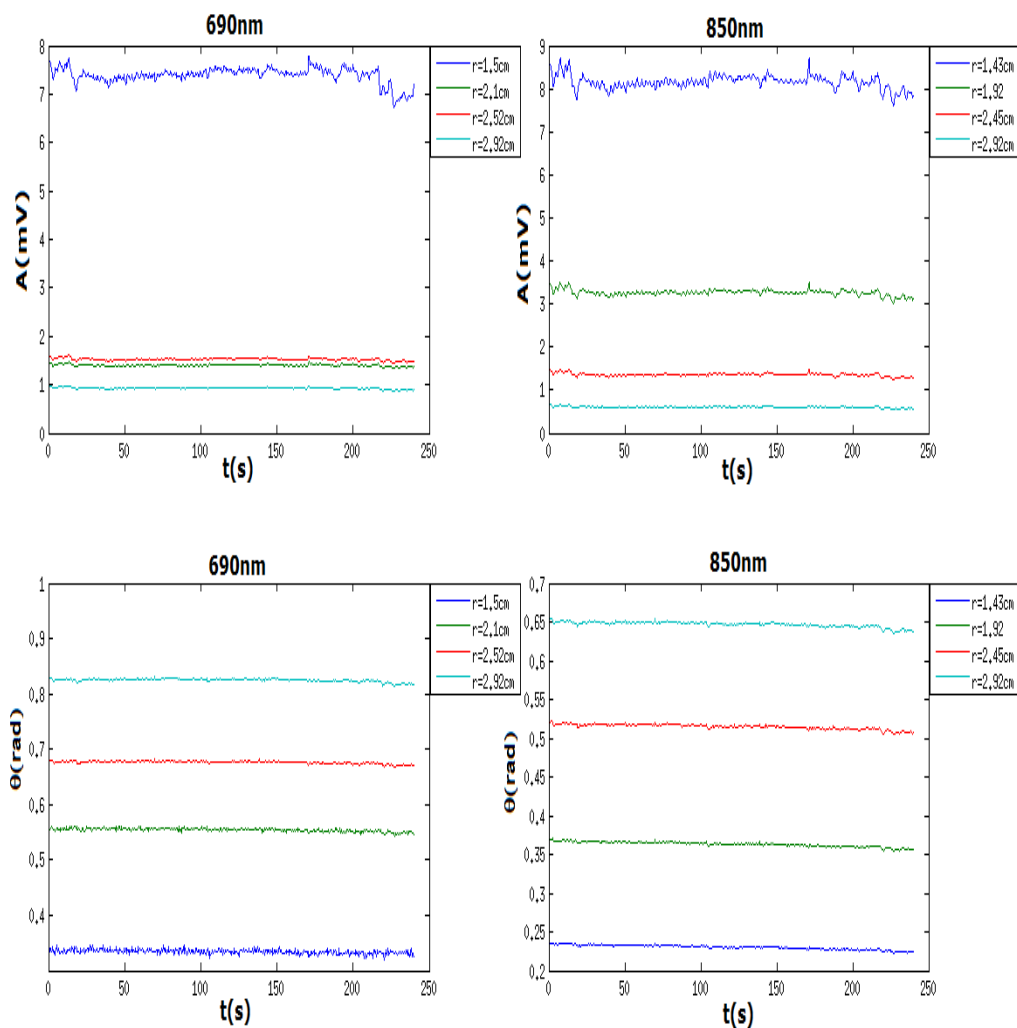


Figura 7 – Comportamento de  $A$  e  $\theta$  em função da distância entre a fonte e o detector para uma voluntária arbitrária

Ainda com relação à amplitude  $A$  e a fase  $\theta$ , pode-se mostrar as variações em função de  $\rho$ , como ilustram os gráficos abaixo:

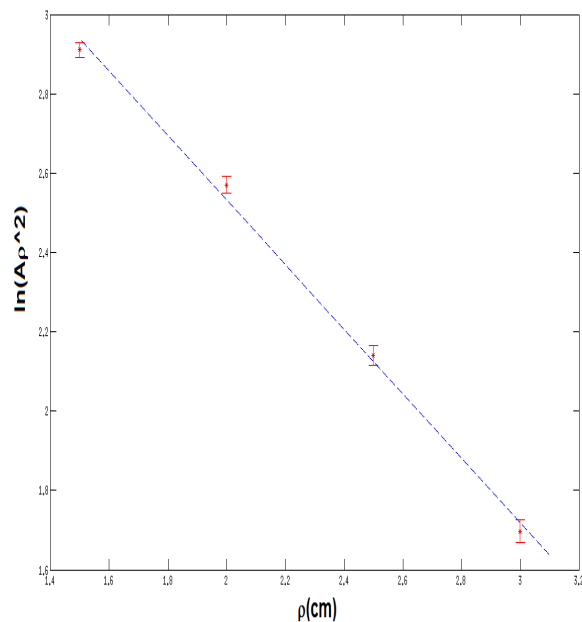


Figura 8 – Variação da amplitude  $A$  em função de  $\rho$

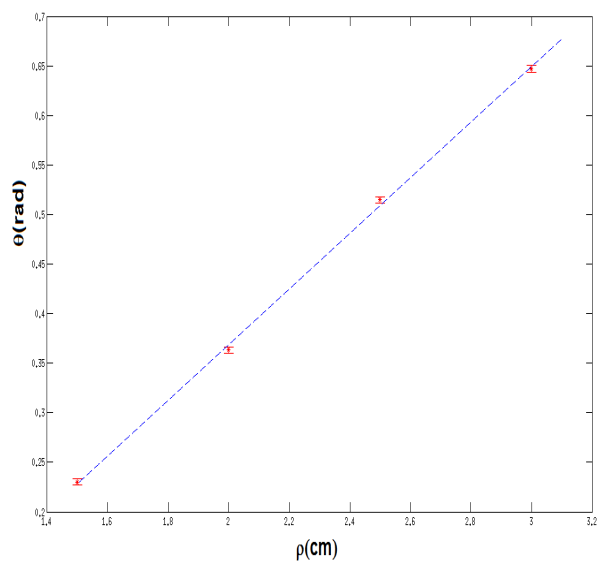


Figura 9 – Variação da fase  $\theta$  em função de  $\rho$

A partir dos gráficos acima, pode-se observar que o comportamento das medidas é similar ao apresentado na seção 1.2, onde  $A$  e  $\theta$  são descritos conforme as equações 1.12 e 1.13. Conclui-se então que podemos tratar o tecido mamário como um meio semi-infinito em primeira aproximação e portanto podemos adotar a teoria apresentada anteriormente para estimativa de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , representadas pelas equações 2.1 e 2.2. Vale ressaltar que ao todo foram 12 medidas, o que possibilitou o cálculo de uma estimativa dos coeficientes médios. Para maior contextualização segue abaixo o padrão obtido para 1 das 12 estimativas das propriedades ópticas, nos 2 diferentes comprimentos de onda para 5 minutos de repouso:

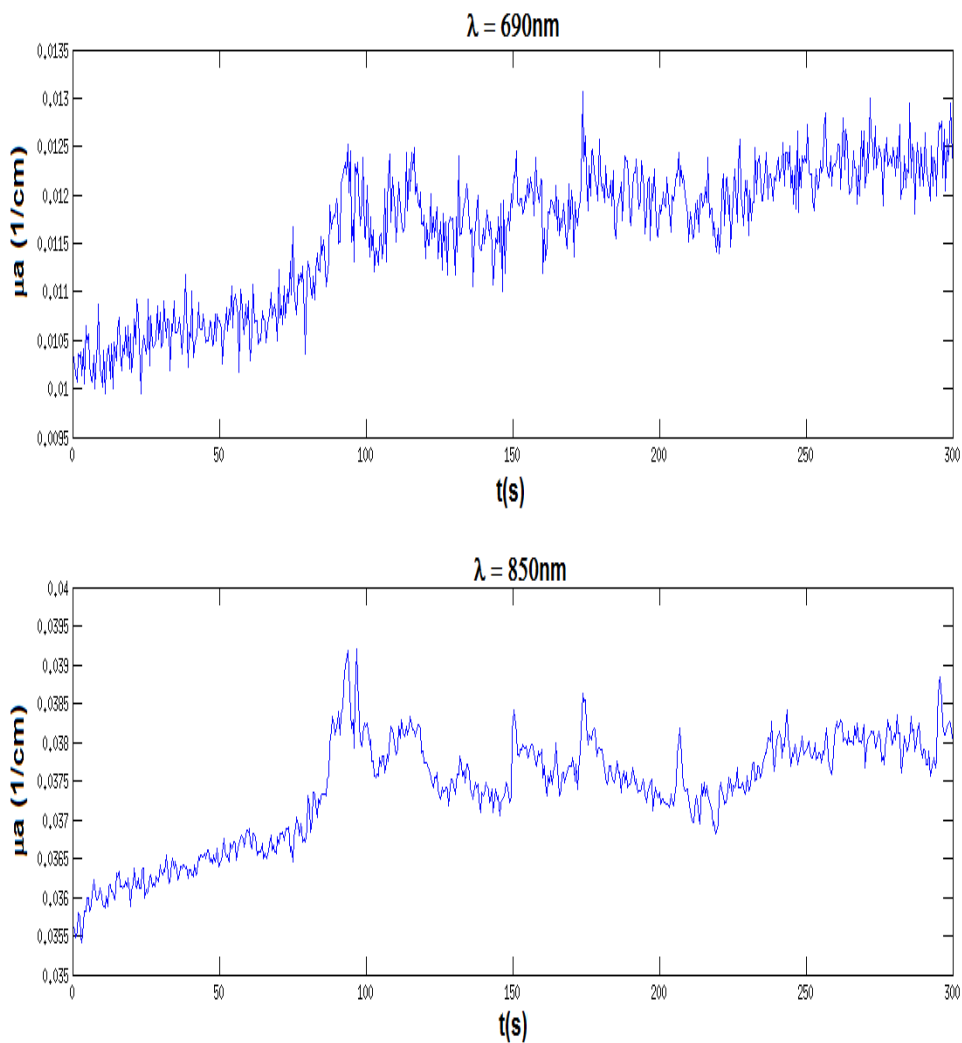


Figura 10 – Comportamento de  $\mu_a$  para uma voluntária arbitrária considerando-se  $\lambda_1 = 690nm$  e  $\lambda_2 = 850nm$  e tempo de repouso igual a 5 minutos



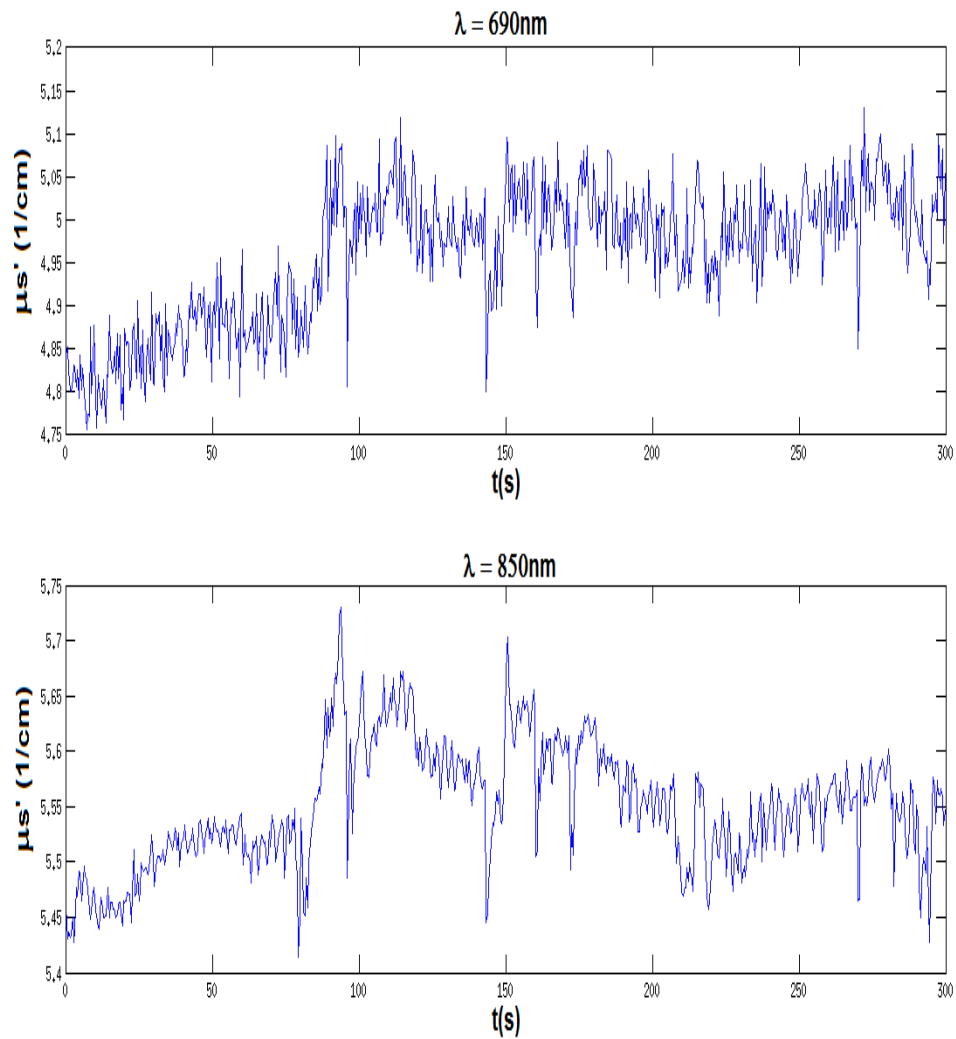


Figura 11 – Comportamento de  $\mu'_s$  para uma voluntária arbitrária considerando-se  $\lambda_1 = 690nm$  e  $\lambda_2 = 850nm$  e tempo de repouso igual a 5 minutos

Como citado, a partir das 12 medidas foi possível chegar a valores médios para os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , para cada um dos dois comprimentos de onda ( $\lambda_1 = 690nm$  e  $\lambda_2 = 850nm$ ). Os valores obtidos estão na tabela abaixo:

$\lambda(\text{nm})$	$\mu_a(\text{cm}^{-1})$	$\mu'_s(\text{cm}^{-1})$
690	$0.012 \pm 0.033$	$4.9 \pm 1.7$
850	$0.037 \pm 0.011$	$5.5 \pm 1.2$

Figura 12 – Valores médios de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$

A partir dos valores estimados acima para os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e espalhamento reduzido  $\mu'_s$  e dos estabelecidos na literatura como coeficientes de extinção da hemoglobina e da deoxi-hemoglobina é possível, com o uso das relações 2.1, 2.5 e 2.6, calcular a concentração total de hemoglobina  $[THC]$  e a saturação de oxigênio no tecido  $S_tO_2$  [18]. Os resultados calculados para uma voluntária arbitrária são apresentados na tabela abaixo:

[HbO <sub>2</sub> ]	<b>15 <math>\mu\text{mol}</math></b>
[Hb]	<b>0,4 <math>\mu\text{mol}</math></b>
THC	<b>15,4 <math>\mu\text{mol}</math></b>
StO <sub>2</sub>	<b>97.4%</b>

Figura 13 – Valores fisiológicos médios para o tecido mamários, calculados a partir de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$

O gráfico a seguir representa o padrão da concentração dos cromóforos oxi e deoxi hemoglobina ao longo do tempo para uma voluntária:

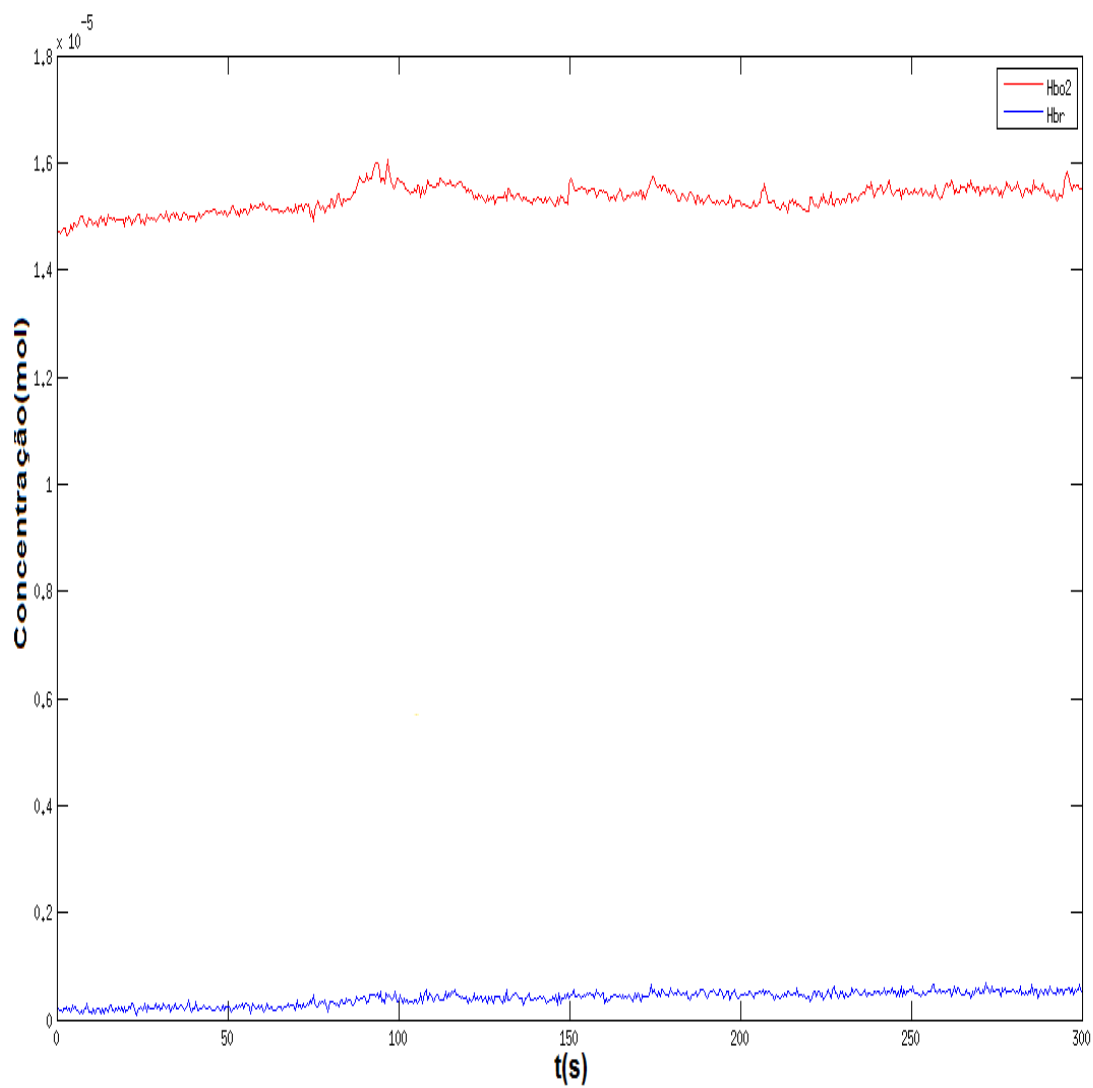


Figura 14 – Concentrações de oxí e deoxi hemoglobina para uma voluntária



## Discussões e Conclusão

O trabalho apresentado sugere o uso da Espectroscopia Óptica de Difusão (DOS) para acompanhar a eficiência da quimioterapia neo-adjuvante em mulheres com câncer de mama. Para isso, foi utilizado um método para estimar os valores dos coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , bem como estabelecer as concentrações de oxihemoglobina [ $H_bO_2$ ] e de deoxi-hemoglobina [ $H_b$ ], a fim de se conhecer a concentração total de hemoglobina [ $THC$ ] e a saturação de oxigênio no tecido ( $S_tO_2$ ). Tais informações, correlacionadas com dados clínicos, podem fornecer parâmetros para a avaliação da eficiência do tratamento.

No campo da Medicina, muitas são as práticas que objetivam a detecção do tumor. O mesmo acontece com as técnicas ópticas. O trabalho, no entanto, é direcionado a pacientes que já foram diagnosticadas, a fim de uma rápida resposta com relação à quimioterapia a partir de uma técnica não-invasiva e relativamente econômica. Porém, para ser possível concluir acerca da evolução terapêutica é necessário conhecer um padrão de normalidade, para fins comparativos.

Os dados apresentados na seção 3.3 justificam o fato de o tecido mamário ser considerado como um meio semi-infinito, além de comprovar o fato de também ser um meio denso, uma vez que  $\mu'_s$  é bem maior que  $\mu_a$ . No entanto, sabemos que a mama não é um meio semi-infinito. No futuro, geometrias mais próximas da mama (como por exemplo esférica) podem ser usadas para estimar o erro cometido pela aproximação semi-infinita. Em seguida, foi apresentado um padrão de variação dos coeficientes em uma paciente que permaneceu em repouso por 5 minutos. Tal padrão foi obtido por 12 vezes, o que foi permitiu estabelecer uma média dos coeficientes de absorção  $\mu_a$  e de espalhamento reduzido  $\mu'_s$  para mamas saudáveis. Embora os valores médios fossem apresentados, o número de medidas é insuficiente para se concluir acerca de um valor de referência seguro, servindo apenas como sugestão de um parâmetro inicial a ser considerado. Além disso, ressalta-se o fato de as medidas terem sido feitas em mulheres jovens, o que altera de certo modo tais parâmetros de referência, uma vez que os tumores tem maior incidência em mulheres com faixa etária igual ou superior a 40 anos. Deve-se considerar ainda os diferentes tamanhos das mamas, uma vez que a geometria como um todo pode fazer com que a aproximação a um meio-infinito seja relativamente ruim.

A partir dos valores obtidos para os coeficientes de absorção  $\mu_a$  e espalhamento reduzido  $\mu'_s$  de alguns valores existentes na literatura para os coeficientes de extinção de [ $H_b$ ] e [ $H_bO_2$ ], foi possível chegar às concentrações de [ $H_b$ ] e [ $H_bO_2$ ], o que permite os cálculos

de  $[THC]$  e  $S_tO_2$ . Com relação a uma correlação com o monitoramento do tratamento quimioterápico, temos que o valor encontrado como referência para  $S_tO_2$  em mamas normais foi de aproximadamente 97%, enquanto que para a  $[THC]$  foi de  $15,4\mu mol$ . Espera-se então que comparativamente ao começo do tratamento  $S_tO_2$ , que inicialmente era baixo, apresente um aumento gradativo ao longo da quimioterapia, chegando em valores próximos a 90%. É possível também fazer previsões acerca do coeficiente de espalhamento reduzido  $\mu'_s$ , que inicialmente deve ser maior e à medida que o tratamento avança deveria apresentar uma redução chegando em valores próximos a  $5cm^{-1}$ .

O modelo apresentado, portanto, embora recente e ainda não aplicado em larga escala, mostra-se válido e promissor para o acompanhamento do tratamento quimioterápico, principalmente quando na identificação precoce de não-resposta ao tratamento, o que permitiria uma rápida migração terapêutica. Sugere-se, contudo, uma coleta de dados mais numerosa para um valor sugestivo de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$  mais cauteloso quanto a um padrão de normalidade, além da escolha adequada das pacientes considerando-se a idade e os diferentes tamanhos das mamas. Além disso, destaca-se o fato de ser extremamente importante partir também para uma coleta de dados em pacientes que estão em tratamento quimioterápico, para além de acompanhar a evolução do tratamento em um prazo de poucos dias quem sabe prever quão distante estaria uma situação de extinção do tumor.

## Referências

- [1] DURDURAN, T. Non-Invasive Measurements of tissue hemodynamics with hybrid diffuse optical methods. A Dissertation in Physics and Astronomy. University of Pennsylvania, 2004.
- [2] SETHNA, J. P. Entropy, Order Parameters, and Complexity. Statistical Mechanics, Laboratory of Atomic and Solid State Physics, Cornell University, Ithaca, NY 14853-2501.
- [3] ARONSON R. and CORNGOLD N., Photon diffusion coefficient in an absorbing medium. Optical Society of America, J. Opt. Soc. Am. A/Vol. 16, No. 5/May 1999.
- [4] MESQUITA R. C. and YODH A. G., Diffuse Optics: Fundamentals Tissue Applications. Società Italiana di Fisica, Department of Physics Astronomy, University of Pennsylvania, 209 South 33rd Street, Philadelphia, PA 19104-6396, USA.
- [5] <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo03.action>. INCA - Instituto Nacional de Câncer.
- [6] TROMBERG B. J.; POGUEA B. W.; PAULSEN K. D.; YODH A. G.; BOAS D. A. and CERUSSI A. E., Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. Am. Assoc. Phys. Med., Med. Phys., 2008.
- [7] MESQUITA R. C.; SKULI N.; KIM M. N.; LIANG J.; SCHENKEL S.; MAJMUNDAR A. J.; SIMON C. M. and YODH A. G., Hemodynamic and metabolic diffuse optical monitoring in a mouse model of hindlimb ischemia. Optical Society of America, Vol. 1, No. 4, 2010.
- [8] CHALA L. F. and BARROS N., Avaliação das mamas com métodos de imagem. Radiol Bras, vol.40, n.1, pp. 4-6, 2007.
- [9] <http://www.snm.org/docs/PETPROS/portuguese/FSbreastcancer.pdf>. Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular.
- [10] Sergio Fantini's Group, Optical Mammography. Department of Biomedical Engineering, Tufts University.
- [11] CERUSSI A. E.; JAKUBOWSKI D.; SHAH N.; BEVILACQUA F.; LANNING R.; BERGER A. J.; HSIANG D.; BUTLER J.; HOLCOMBE R. F. and TROMBERG B.

- J., Spectroscopy enhances the information content of optical mammography. *J. Biomed. Opt.*, Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, 2002.
- [12] CORLU A; CHOE R; DURDURAN T; ROSEN M. A; SCHWEIGER M.; ARRIDGE S. R.; SCHNALL M. D. and YODH A. G., Three-dimensional in vivo uorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans. Optical Society of America.
- [13] CHU M. and DEHGHANI H., Image Reconstruction in Diffuse Optical Tomography based on Simplified Spherical Harmonics Approximation. Optical Society of America.
- [14] HAWRYSZ D. J. and SECICK-MURACA E. M., Developments Toward Diagnostic Breast Cancer Imaging Using Near-Infrared Optical Measurements and Fluorescent Contrast Agents. *Neoplasia*, September, 2000.
- [15] NTZIACHRISTOS V.; YODH A. G.; SCHNALL M. D. and CHANCE B., MRI-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions. *Neoplasia*, Jul-Aug, 2002.
- [16] SRINIVASAN S.; POGUE B. W.; CARPENTER C.; JIANG S.; WELLS W. A.; POPLACK S. P.; KAUFMAN P. A. and PAULSEN K. D., Developments in quantitative oxygen-saturation imaging of breast tissue in vivo using multispectral near-infrared tomography. *Antioxid Redox Signal*, Aug, 2007.
- [17] <http://www.inca.gov.br>. INCA - Instituto Nacional de Câncer.
- [18] <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/summary.html>
- [19] CHOE R., Diffuse Optical Tomography and Spectroscopy of breast cancer and fetal brain. A Dissertation in Physics and Astronomy. University of Pennsylvania, 2005.