

Escola de Talentos do Instituto Principia
Turma Hiperposição dos Charms

Carolina Mallmann

Tomografia Óptica de Difusão

Estudo sobre Possível Exame Complementar ao Diagnóstico
de Câncer de Mama

São Paulo, SP

2023

Carolina Mallmann

Tomografia Óptica de Difusão

Estudo sobre Possível Exame Complementar ao Diagnóstico
de Câncer de Mama

Orientador: Prof. Rickson Coelho Mesquita

São Paulo

2023

Sumário

1. Introdução
2. Câncer e seus efeitos nos tecidos biológicos
3. O método atual de detecção - Mamografia e sua problemática.
 - 3.1. Funcionamento do Mamógrafo
 - 3.1.1. Variações da Mamografia
 - 3.2. Efeitos da Radiação Ionizante
 - 3.3. A Problemática da Mamografia
4. Tomografia Óptica de Difusão
 - 4.1. Princípios da Propagação de Luz
 - 4.2. Funcionamento da Tomografia Óptica de Difusão
5. Conclusão

Resumo

O câncer de mama é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, que deve afligir uma a cada oito mulheres. A mamografia é, atualmente, o melhor exame para detectar o câncer de mama, mas ele ainda apresenta problemas de detecção ou de interpretação, o que faz com que muitas mulheres sofram com diagnósticos falsos-negativos e falsos-positivos. O objetivo desta monografia é apresentar uma tecnologia chamada Tomografia Óptica de Difusão que utiliza da luz no espectro infravermelho para fazer exames de imagem não invasivos. Este exame consegue identificar, através dos coeficientes de absorção e espalhamento da luz infravermelha do tecido mamário, padrões de concentração de sangue, concentração de oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina, dentre outros padrões. Como tumores malignos necessitam de uma maior quantidade de sangue em relação aos tumores saudáveis, para suprir seu metabolismo acelerado, é possível usar deste exame como um complementar à mamografia para detectar tumores malignos e/ou diferenciar tumores malignos e benignos, o que pode ajudar a diminuir problemas de diagnósticos falso-negativos e falso-positivos.

Palavras chave: câncer de mama, mamografia, imagiologia óptica, tomografia óptica de difusão

Abstract

Breast cancer is a public health problem in Brazil and in the world, that may afflict 1 in every 8 women. Mammography is, at the moment, the best exam to detect breast cancer, but it still presents problems with detection and interpretation, which make lots of women suffer with false-negative or false-positive diagnoses. The objective of this monograph is to present a technology called Diffuse Optical Tomography that uses light in the infrared spectrum to make non-invasive imaging exams. This exam can identify, using the absorption and scattering coefficients of infrared of the breast tissues, patterns of blood concentration, oxy-hemoglobin and deoxy-hemoglobin concentration, among other patterns. Since malignant tumors need a bigger amount of blood than healthy tissues, to supply their accelerated metabolism, it is possible to use this exam as a mammography complement to detect malignant tumors and/or distinguish between benign and malignant tumors, which may help to decrease problems as false-negative or false-positive diagnosis.

Keywords: breast cancer, mammography, optical imaging, diffuse optical tomography.

Agradecimentos

À minha mãe, que se mudou de cidade para me apoiar e que, inclusive, começou a trabalhar para me dar as melhores condições possíveis, e que apesar de todas as atucanações, você me apoiou e acreditou em mim quando nem eu mesma acreditava. Muito obrigada por estar ao meu lado, crescendo junto comigo.

Ao meu pai e meu irmão que mesmo do outro lado do país estiveram sempre do meu lado, me apoiando e incentivando a crescer cada vez mais. A saudade é grande, mas eu tenho certeza que esse esforço que estamos fazendo vai valer a pena, e eu agradeço por todo o amor e apoio incondicional que me deram todos esses anos.

Aos meus tios e primos que sempre comemoraram em cada pequena ou grande conquista minha, eu sou muito grata a todos vocês. Lembro que vocês sempre disseram que eu ia chegar na NASA, acredito que eu esteja quase lá.

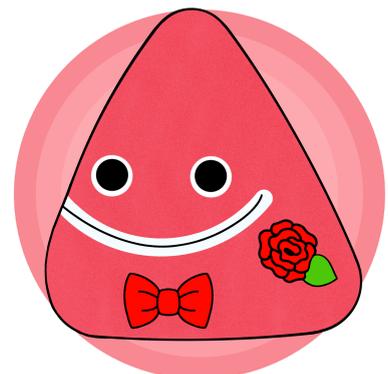
À todos os meus professores, sejam das escolas que já passei ou do cursinho, que me fizeram criar curiosidade e fascínio pelo mundo das ciências. Em especial aos professores Renato de Almeida Dias, Silvia Noll, Luiz Carlos Gomes, André Müller, Davi “Davizão” Lopes, Pedro Gomes Cabral, Mariana Bigolin Groff e Ana B. Studart. Vocês foram uma parte muito importante na minha história.

Aos meus colegas da turma Hiperposição dos Charms, Alexys, Arthur “Jacobina”, Carlos, Laura, Luiza e Ricardo por todas as reuniões, aulas e apresentações que fizemos juntos. Acredito que tenhamos aprendido e crescido muito juntos, e espero que nossa amizade continue mesmo depois do fim do nosso projeto.

Aos professores Marcelo Knobel, Gerson Francisco, Marcelo Moraes Guzzo, Ricardo D’ Elia Matheus, Leonardo de Lima, Fabrício Marques, Katiane Janke Krainski, Welington Barbosa de Souza por todas as oportunidades que me deram: de fazer parte da Escola de Talentos, de me tornar Presidente da Academia, participar do Projeto Golden Records. Eu cresci e aprendi muito neste tempo que passei com todos vocês.

Ao meu orientador Rickson Coelho Mesquita por todas as aulas e reuniões maravilhosas que você deu para nós três, a Laura, a Luiza e eu. Eu consegui aprender (e reaprender) muita coisa nesse um ano e pouco de projeto: como fazer uma pesquisa bem embasada, como começar e estruturar ideias, como programar um bêbado com movimento aleatório. Minha memória de longo prazo é meio fraca, mas no fundo, no fundo, você entendeu o que eu quis dizer.

À Star Bank e a iniciativa do Rafael Stark em financiar um projeto científico tão bonito e excepcional que é a Escola de Talentos, custeando os encontros, os notebooks que nos foi dado de presente, e as bolsas de incentivo que alguns alunos receberam, incluindo eu. É uma atitude linda: de acreditar e apoiar os atuais alunos e futuros cientistas do nosso Brasil.



1. Introdução

Câncer é um nome usado para definir um conjunto de mais de 100 doenças, cujas principais características são a proliferação de células geneticamente danificadas, de forma rápida e possivelmente invasiva. A primeira vez que este nome foi usado foi por volta do ano 400 a.C. por Hipócrates, pois ele achava o formato dos tumores parecido com o de um caranguejo [1].

Mais especificamente, o Câncer de Mama também se trata do conjunto de algumas neoplasias que ocorrem nos tecidos glandular, conjuntivo e linfático, em sua grande maioria. Segundo o INCA, o Câncer de Mama foi a doença com maior incidência e com maior mortalidade, 30% e 16% respectivamente, relativo à porcentagem comparada a todos os tipos de câncer [2]. Além disso, uma a cada oito mulheres devem desenvolver câncer de mama no Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Mastologia [3].

Segundo o Dicionário de Epidemiologia, saúde pública é definida como "um dos esforços organizados pela sociedade para proteger, promover e restaurar a saúde de populações". Neste contexto, o câncer de mama pode ser considerado um problema de saúde pública, pois envolve esforços de toda a população e de agentes de saúde para prevenção e tratamento.

Esta monografia também se une aos esforços populacionais e acadêmicos, apresentando a Tomografia Óptica de Difusão, um exame que vem sendo estudado e estruturado há cerca de 20 anos e que usa das propriedades ópticas decorrentes do câncer como contraste endógeno para fazer a detecção. Mas, para entender como surgiu este "muro de ideias", é preciso começar pelo primeiro tijolo.

2. Câncer e seus efeitos nos tecidos biológicos

A principal característica do câncer é a multiplicação de células mutagênicas, que também caracterizam tumores. Mas nem todo tumor é considerado uma doença. Tumores que têm crescimento lento ou controlado, bem como baixa ou nenhuma possibilidade de invadir tecidos adjacentes, são caracterizados como benignos.

O tecido mamário saudável se encontra fixado no músculo peitoral maior, normalmente ocupando a distância da segunda até a sexta costela, verticalmente. Sua principal estrutura são os lóbulos, glândulas responsáveis pela produção de leite materno, e os ductos, que conectam os lóbulos até o mamilo. Já o restante do volume é composto por tecido adiposo e conjuntivo [4].

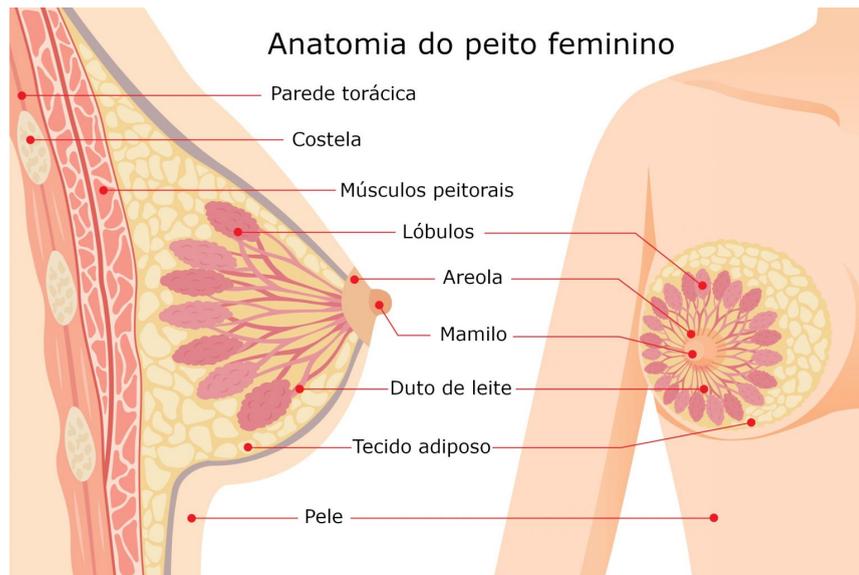


Figura 1: Anatomia da mama

Fonte: Ilustração: MatoomMi / Shutterstock.com

Os tipos de tumores benignos mais comuns no tecido mamário são: os fibroadenomas, que atingem o tecido glandular e adiposo; papiloma intraductal, que ocorre dentro dos ductos mamários; e o tumor filóide, que se desenvolve a partir das células estromais e epiteliais, e tendem a ter um crescimento mais acelerado que os outros citados acima. Se houver alguma alteração ou crescimento anormal em qualquer tipo de neoplasia, pode ser necessária uma biópsia para remoção da massa, pois, como será mostrado na seção 3.2, um tumor benigno pode acabar se tornando maligno [5].

Microcalcificações, concentração de cálcio nos ductos e lóbulos glandulares, bem como cistos, formações anormais preenchidas com líquido ou substância semissólida também são alterações no tecido mamário não tumorais. Porém, a presença deles pode indicar a presença de um tumor, tanto benigno quanto maligno.

A maioria dos tumores atribuídos ao câncer de mama são adenocarcinomas, que são tumores originados do tecido conjuntivo-glandular, ou seja, dos ductos e lóbulos mamários. Cerca de 20% dos casos clínicos são carcinomas ductais *in situ*, que é um tipo de câncer não invasivo ou pré-invasivo [6]. Por outro lado, o câncer de mama invasivo representa de 70 a 80% dos casos, além de ser o mais perigoso, pois há a maior chance de ocorrer a metástase a distância [7].

Existem outras classificações para casos mais específicos, como, por exemplo, câncer de mama inflamatório, onde as células cancerígenas invadem e obstruem os vasos linfáticos, causando inflamação no local; doença de Paget, onde o tumor se dissemina dos ductos para a pele da aréola e papila; angiossarcoma, que se inicia nos vasos sanguíneos ou linfáticos, e é considerado de rápida disseminação; e o tumor filóide, que, diferente dos anteriores, pode ser tanto benigno quanto maligno [7].

Independente da classificação, é considerado um tumor em estágio inicial aquele que tem até 2 cm de diâmetro, de acordo com o sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos, padronizado pela União Internacional para Controle do Câncer [1].

Uma das diferenças entre os tumores benignos e malignos é que, devido às mutações genéticas mais drásticas, as células cancerígenas podem induzir a produção de proteínas na matriz extracelular (MEC), como colágeno, fibronectina e outras proteínas descritas na figura abaixo. O excesso desses componentes na MEC de uma neoplasia pode acabar tornando o tecido local mais denso em comparação ao tecido mamário saudável. Existe correlação entre tumores mais densos e tumores mais agressivos, ou seja, tumores com maior concentração de proteínas na MEC tendem a ser mais agressivos [8].

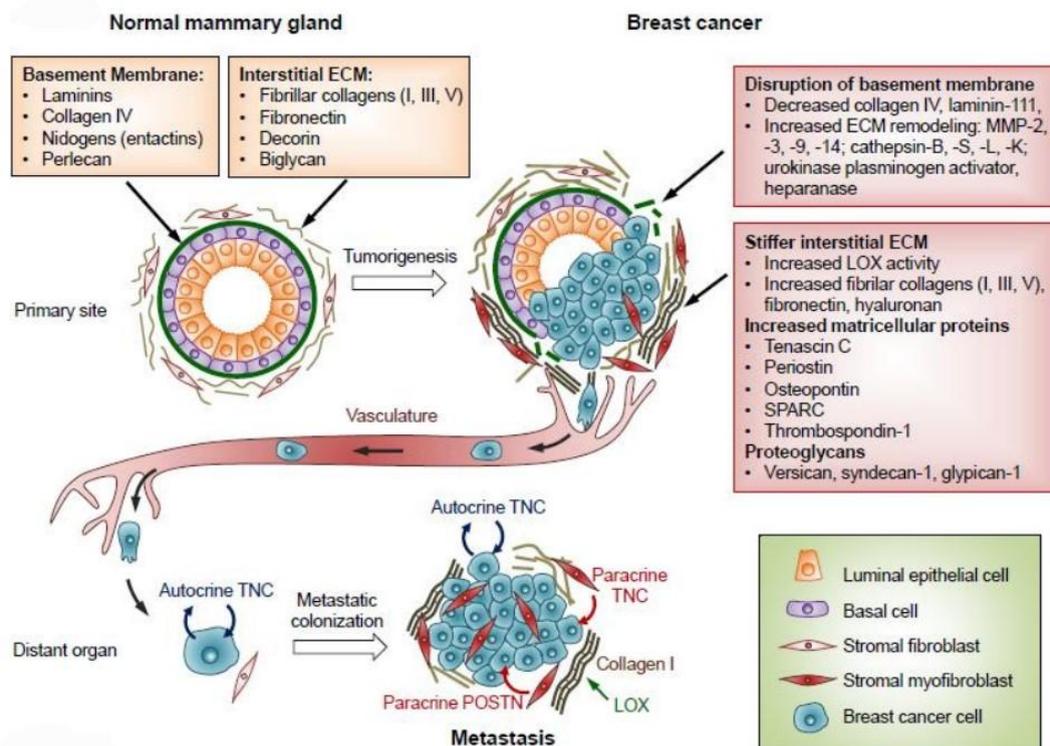


Figura 2: A produção excessiva de proteínas na matriz extracelular pode tornar o tecido tumoral mais denso.

Fonte: The Extracellular Matrix in Breast Cancer.

Outra diferença dos tumores malignos em relação aos tumores benignos é que eles têm uma cariocinese muito mais acelerada e, possivelmente, mais agressiva em comparação aos tumores benignos. Essa taxa de crescimento elevada se deve ao metabolismo acelerado das células cancerígenas, ou seja, à alta demanda energética destas células em relação a células saudáveis ou de tumores benignos. Esta energia é produzida pela respiração celular, reação química que utiliza a glicose e oxigênio como reagentes cujo transporte é feito pela corrente sanguínea.

A difusão celular, mecanismo de transporte passivo mais básico utilizado pelas células, só garante que uma camada de 100 a 180 μm receba, dos vasos sanguíneos, estes suprimentos necessários para a sobrevivência celular. Conforme os tumores se desenvolvem, as regiões mais profundas do tumor são submetidas a um processo chamado de hipóxia, que é um estado de baixa oxigenação que compromete as funções biológicas e pode causar a morte celular em casos mais graves [9].

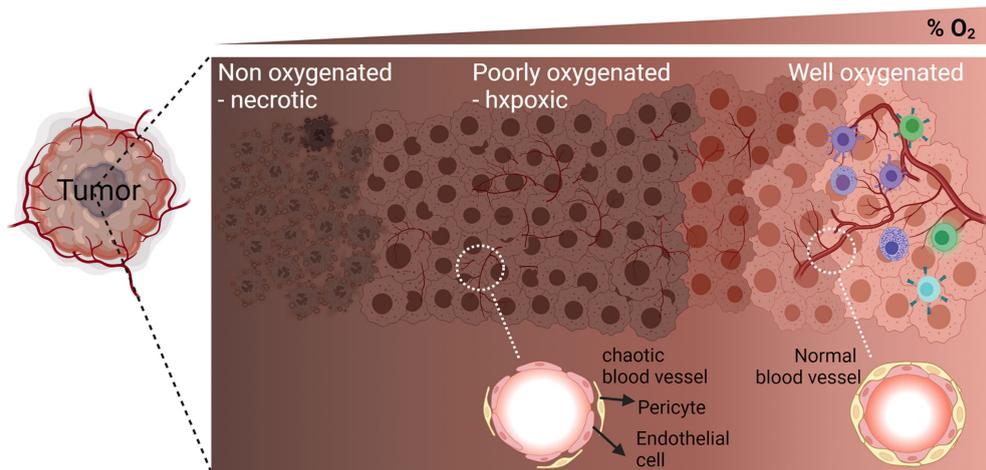


Figura 3: Progressão da Hipóxia, onde células distantes da vascularização principal sofrem de déficit de oxigênio e nutrientes, podendo gerar necrose.

Fonte: The Promise of Targeting Hypoxia to Improve Cancer Immunotherapy: Mirage or Reality?

Outro processo que acontece em tumores em expansão é a formação de novos vasos sanguíneos, chamado de angiogênese. A angiogênese é uma resposta natural do corpo humano visando uma melhor distribuição de energia e nutrientes, particularmente em regiões onde os nutrientes estão em falta, consistindo na criação de novos vasos sanguíneos. Portanto, o processo pode ser intensificado nas regiões onde ocorre hipóxia.

Existem evidências de que muitos dos tumores sólidos que acometem os seres humanos são dependentes da angiogênese para seu crescimento, ou dependente da própria vascularização local, justamente pela alta demanda energética. Isso faz com que a circulação de sangue seja maior na região próxima ao câncer [11].

Esse é um processo que ocorre naturalmente no corpo humano, mas quando a angiogênese se dá para sustentar o crescimento de uma neoplasia, esse crescimento é rápido, caótico e desordenado, e muitos deles são criados com “finais bruscos”, ou seja, a criação das artérias é incompleta, pois não há capilares para conectar as veias. Os vasos em si também são primitivos, com membranas basais e/ou revestimento endotelial faltando, o que pode causar a vazão de plasma dos vasos sanguíneos para a matriz extracelular. Este excesso de fluido indevido no tecido também pode acarretar uma mudança da pressão interna [9].

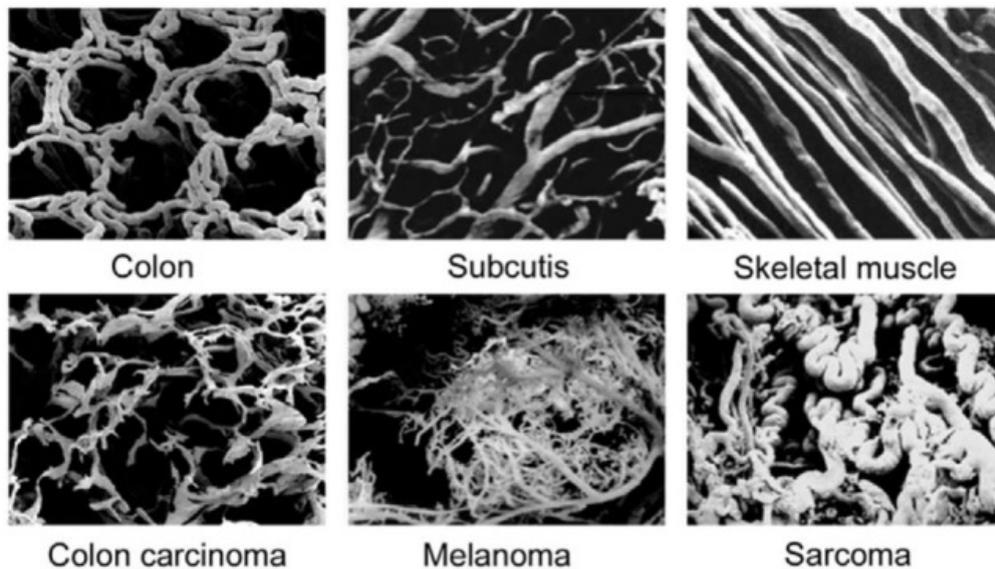


Figura 4: Comparação de vasos sanguíneos de tecidos saudáveis com vasos criados a partir da angiogênese de diferentes tumores malignos, acrescentando as maiores deformidades que acontecem no processo de angiogênese.

Fonte: Pathophysiological Basis for the Formation of the Tumor Microenvironment.

O câncer causa alterações não somente a nível celular, mas também ao tecido tumoral e aos tecidos próximos, mesmo em estágio inicial. E este é um aspecto interessante, pois essas mudanças histológicas tornam as propriedades físicas de um tumor distinto daquelas do tecido saudável. Então, é possível usarmos destas propriedades físicas para detectar o tumor.

3. O método atual de detecção - Mamografia e sua problemática

O câncer de mama é uma questão de saúde pública no Brasil e no Mundo e, como não existe uma maneira de diminuir a incidência de casos da doença, a melhor estratégia para combatê-la é a detecção precoce, ou seja, a detecção da doença em estágio inicial. Estudos apontam que quando o câncer é detectado em seu estágio inicial a probabilidade de recuperação total é de cerca de 95%, enquanto a probabilidade de recuperação para câncer com metástase à distância é cerca de 27% [12, 13].

Estes estudos mostram que existe uma grande importância na detecção precoce do câncer de mama. Mas, se tratando de uma doença cujo desenvolvimento e fisiologia apresenta-se, na maior parte dos casos, de forma interna e não aparente, é interessante que o exame a ser realizado seja não invasivo, ou seja, sem a necessidade de fazer incisões para encontrar uma possível anomalia.

A Mamografia é o principal método não invasivo de detecção do Câncer de Mama atualmente. Ela usa o espectro de Raio-X para detectar alterações e tumores no tecido

mamário. Sua eficácia foi comprovada na década de 1980, pois pesquisas mostraram que a realização do exame em mulheres de 50 a 69 anos era capaz de reduzir consideravelmente a taxa de mortalidade da doença, de 20% a 35% [14].

3.1. Funcionamento do Mamógrafo

A base do mamógrafo é um braço giratório em formato de “C”, onde se encontra todo o equipamento. Essa estrutura é giratória para possibilitar a captura de imagens de diferentes ângulos, e pode apresentar apoios para o rosto e braços dos pacientes a fim de proporcionar maior conforto às pacientes [14].

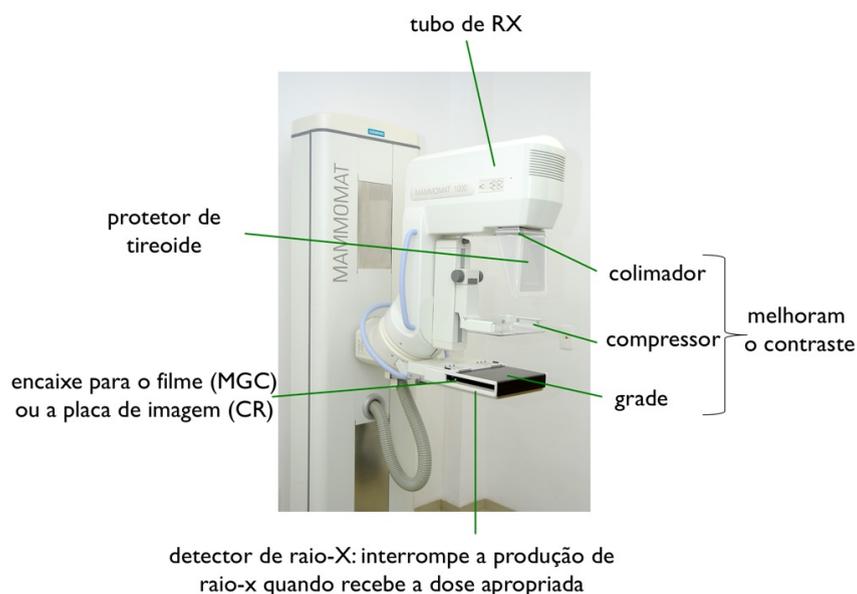


Figura 5: Componentes de um mamógrafo.

Fonte: Bases Físicas da Mamografia.

Na parte superior deste braço, encontra-se o Tubo de Raios-X. Sua principal estrutura é uma ampola com vácuo, onde existe uma bobina de filamento que funciona como um cátodo, que, quando aquecida, transmite elétrons para um anodo de molibdênio, ródio ou tungstênio (a escolha do material depende da frequência desejada para realização do exame). Esta é uma das diferenças deste tipo de exame para a radiografia, onde o cátodo é de tungstênio exclusivamente. Porém, a produção de raios-X é extremamente ineficaz; cerca de 99% da energia é transformada em calor e até 1% da energia é transformada em fótons de raios-X.

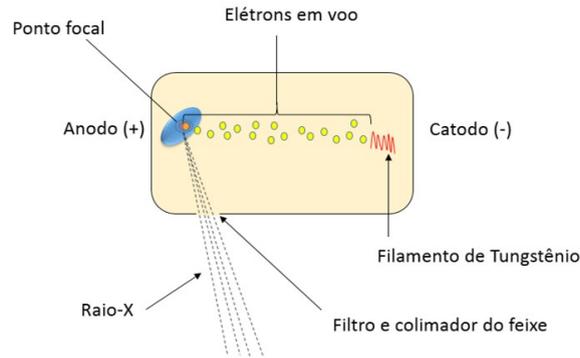


Figura 6: Interior do Tubo de Raio-x.
Fonte: Bases Físicas da Mamografia.

O foco de emissão dos raios-X não é no centro do tecido a ser observado, como acontece na radiografia. O foco de emissão é localizado mais próximo da caixa torácica, para que não haja perda no tecido no momento de fazer a imagem.

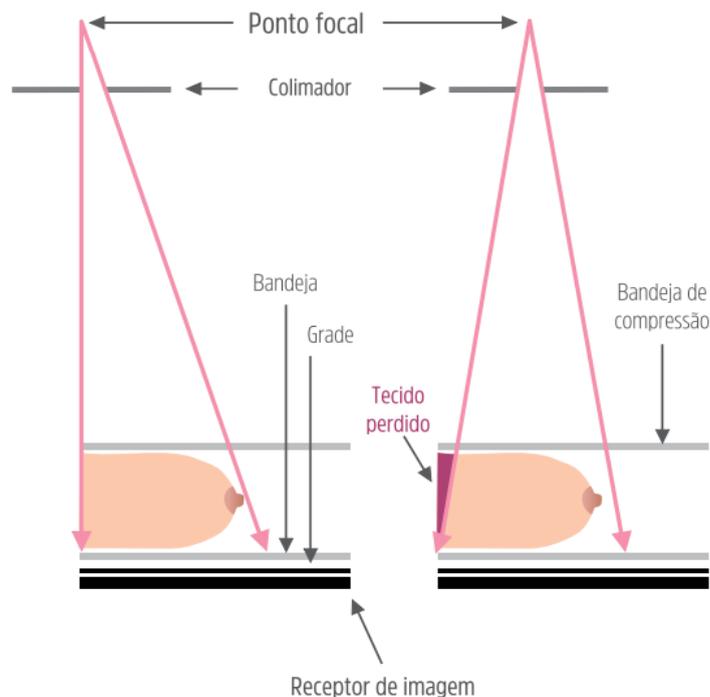


Figura 7: a) Ponto focal adequado para a mamografia; b) Ponto focal inadequado para mamografia, mas adequado para radiografia.

Fonte: Atualização em Mamografia para Técnicos em Radiologia.

O espectro de raio-X é interessante para esse exame porque ele tem baixas taxas de absorção e de difusão nos tecidos moles, como tecido conjuntivo, muscular e glandular, e uma taxa de absorção maior em tecidos duros, como ossos e cartilagem. Ou seja, quando essa radiação é aplicada no tecido mamário, a maior parte atravessa o tecido até atingir o receptor. Na situação em que a mama apresenta alterações como microcalcificações ou tumores, estas alterações são mais densas do que o tecido saudável, como mostrado na seção 2. Assim, essas alterações ficam aparentes na imagem, pois absorvem os raios-X que

incidem na região, durante a realização do exame, e apresentam contraste em relação à visualização do tecido saudável.

A pequena porcentagem de luz que é espalhada poderia diminuir o contraste radiográfico, dificultando a observação de alterações na mama e, conseqüentemente, o diagnóstico. Para evitar que isto aconteça, é usada uma grade antidifusora sobre o receptor, que impede a interferência da luz espalhada na formação da imagem.

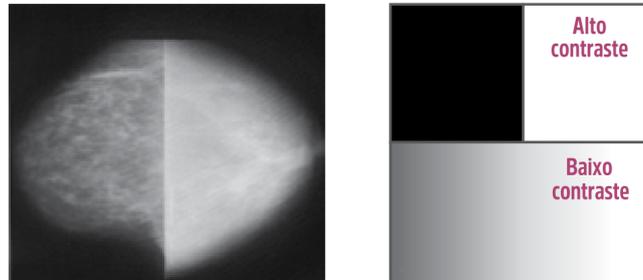


Figura 8: Como o baixo contraste radiográfico prejudica a mamografia.

Fonte: Atualização em Mamografia para Técnicos em Radiologia.

Sob o receptor, está localizado o Dispositivo de Controle Automático de Exposição (CAE), dispositivo utilizado para regular a radiação aplicada na mama, visando o uso da menor quantidade de radiação possível para se conseguir uma imagem com melhor contraste e nitidez. Para que ele funcione corretamente, precisa estar centralizado e completamente coberto pela mama durante o exame.

Para realizar o exame, é necessário fazer a compressão da mama para diminuir a espessura e aumentar a área do tecido a ser observado, diminuindo, assim, a radiação absorvida e espalhada pelo tecido [16]. Este processo de compressão facilita a obtenção de uma imagem com a qualidade desejada, porém estudos mostram que até 90% das mulheres que virem a realizar o exame podem sentir algum tipo de desconforto ou dor [17].

3.1.1. Variações da Mamografia

Os diferentes métodos de mamografia que são usados atualmente se diferenciam pelos novos métodos de detecção decorrentes da evolução da tecnologia. Todo o equipamento descrito acima é usado em todos os tipos de mamografia que serão descritas nesta seção; as maiores diferenças são em relação aos detectores de fótons.

Mamografia Convencional: Também conhecido como Sistema Filme-Tela Intensificadora (SFT), esse método utiliza um mamógrafo não digital, ou seja, o aparelho não tem relação direta com computadores. Nesse método, é utilizado um filme para captar os fótons emitidos, que depois precisa passar por um processo químico para sua revelação e fixação. Entre as vantagens do uso deste método está o fato de que esse filme pode ser de dois tamanhos, pode ser facilmente acoplado no Bucky e o armazenamento das imagens é duradouro e barato.

Mamografia Computadorizada ou Semi-Digital: É, provavelmente, o sistema Computerized Radiography (CR), do inglês, mais utilizado no Brasil, pois usa um mamógrafo convencional, com a troca da Tela-Filme por uma Placa de Imagem de Fósforo fotossensível. Esta placa de imagem absorve a luz resultante do exame. Logo depois, essa placa passa por um processo de digitalização, da seguinte maneira: para cada pixel da imagem que será formada, o digitalizador estimula uma região da placa com um laser, fazendo este ponto emitir uma luminescência proporcional à quantidade de raio-x absorvida pelo mesmo durante o exame. Esse sinal luminoso é detectado e ampliado por um tubo fotomultiplicador, transformado em um sinal elétrico, que vai ser processado pelo computador para, enfim, se tornar um pixel.

Com a alteração do SFT pelo CR, são necessários fazer ajustes no CAE quanto à quantidade de radiação aplicada, além de regular o digitalizador. Caso algum desses não esteja devidamente ajustado, pode acontecer do ruído atrapalhar a formação da imagem, diminuindo o contraste, que é essencial para a identificação de certas lesões e microcalcificações.

Mamografia Digital: Também conhecido como Digital Radiography (DR), é o sistema mais atual de detecção. Ele é totalmente digital, o que significa que ele tem conexão com computadores, o que facilita o processamento e a análise da imagem, além de abrir portas para a criação de bancos de dados. O receptor de elétrons é um detector eletrônico mais foto-sensível do que a placa de imagem do sistema CR, o que possibilita o uso de uma quantidade menor de radiação, até metade da usada nas imagens de CR. Além disso, já que o detector é conectado diretamente com um computador, o processo de revelação de imagem é mais rápido que dos métodos anteriores que necessitavam de um intermédio, processamento químico ou digitalizador.

Porém, a implantação desse sistema é relativamente cara, pois precisa fazer a troca de todo o mamógrafo, de um equipamento convencional para digital. Além disso, pela sensibilidade do detector eletrônico, a sala onde fica o mamógrafo precisa estar em constante refrigeração, o que torna esse método de detecção ainda mais caro.

Tomossíntese: Também conhecida como Tomografia 3D, é um aprimoramento da mamografia digital, onde é possível que o aparelho tire várias imagens de diferentes ângulos com somente uma compressão da mama. A partir das diferentes imagens, é possível fazer uma reconstrução em camadas do tecido mamário, o que possibilita uma análise mais aprofundada. Porém esse exame não é usado isoladamente para um diagnóstico, sempre é acompanhado de uma mamografia.

3.2. Efeitos da radiação ionizante nos tecidos

A mamografia é um exame que usa raios-X, um tipo de radiação ionizante, para obter suas imagens. É chamada radiação ionizante o espectro de ondas eletromagnéticas com comprimento de onda de $2 \cdot 10^{-7}m$ ou inferior, o que inclui ultravioleta distante, raios-X e raios Gama [18]. Este espectro de luz é característico por possuir energia suficiente para

excitar e remover elétrons de átomos criando, assim, íons. O problema é que a existência desses íons desestabiliza interações químicas, podendo haver o rompimento de moléculas e/ou compostos orgânicos complexos.

Quando a radiação ionizante, como os raios-X, entra em contato com as células, é possível que ela interaja com o próprio DNA, causando dano nas bases nitrogenadas, quebra de fita simples ou, até mesmo, quebra de fita dupla. Esse tipo de interação da radiação com a matéria é chamada de Interação Direta. Porém existem estudos que mostram que esse tipo de interação não é o mais comum quando se trata de radiações como raios-X [19].

A Interação Indireta acontece quando a radiação, ao invés de interagir com o DNA da célula, interage com a água, em um processo chamado radiólise. Nesse processo, acontece a liberação de radicais livres de hidrogênio e hidroxila que interagem com o DNA, causando mutações e lesões nele. Essas interações moleculares acontecem em uma escala de tempo mínima, cerca de 10^{-6} segundos. As células têm um mecanismo para corrigir essas mutações, principalmente para o DNA. Mas pode acontecer desse mecanismo falhar.

Se esse dano não for reparado, ou acontecer uma reparação defeituosa, a célula pode viver com uma mutação não fatal. Não somente a célula irradiada, mas suas descendentes também podem sofrer de efeitos retardados da radiação, ou seja, pode acontecer de uma pequena instabilidade cromossômica se desenvolver ao longo das gerações celulares e, somente depois de anos, isso vir a se tornar uma neoplasia. Além disso, isso significa que tumores benignos podem se transformar em malignos com o passar do tempo.

3.3. A problemática da mamografia

A mamografia é um exame que necessita fazer uma compressão nos seios da paciente para facilitar a obtenção das imagens, porém já foi mostrado que isso causa desconforto na maioria das pacientes, e pode causar até dor.

A mamografia usa radiação ionizante para obtenção das imagens, e mesmo que seja uma pequena quantidade de radiação e que o risco previsível da mulher ter alguma mutação cromossômica irreversível seja baixo, a cada novo exame realizado, a probabilidade de uma mutação ocorrer aumenta. E, como foi mostrado anteriormente, mutações cromossômicas podem progredir ao longo dos anos, o que pode vir a gerar uma neoplasia.

Este é um dos motivos para o Ministério da Saúde não recomendar que mulheres na faixa etária de 35 a 49 anos realizem o exame anualmente, pois há um aumento na probabilidade de ocorrer uma instabilidade no genoma, que só virá a se desenvolver anos depois.

Outro motivo para isto acontecer, é porque a mamografia não é um exame tão efetivo para mulheres mais novas, abaixo dos 50 anos, pois há um maior probabilidade da imagem ser mal interpretada: do tumor ser visto como em estágio inicial ou nem mesmo detectado. Além disso, um estudo feito nos Estados Unidos mostrou que cerca de 22% das

mulheres com câncer que realizaram mamografia receberam um diagnóstico falso-negativo [20].

Outro problema decorrente deste exame é que, embora a probabilidade de uma mamografia ser interpretada como um falso-positivo seja relativamente baixa, cerca de 10%, após a realização de 10 exames 18% das pacientes saudáveis realizam algum tipo de biópsia, para confirmar que não estão com a doença [20].

Por mais que a mamografia seja o melhor exame de detecção de câncer de mama atual, ele ainda apresenta falhas de detecção e/ou interpretação e, comumente, há a necessidade de refazer o exame ou realizar um exame diferente para confirmar ou negar alguma suspeita, inclusive exames invasivos como a biópsia. Assim, é possível ver que existe a necessidade de melhorar os métodos de detecção, para evitar que problemas como esses aconteçam.

Seria possível pensar em usar técnicas já existentes e concretizadas, porém, como foi dito no artigo [20], “Técnicas como ultrassom e ressonância magnética às vezes são usadas em conjunto com a mamografia, mas apresentam limitações como alto custo, baixo rendimento, especificidade limitada (ressonância magnética) e baixa sensibilidade (ultrassom). Assim, novos métodos são necessários para detectar cânceres mais cedo para o tratamento, para detectar cânceres perdidos pela mamografia”.

4. Tomografia Óptica de Difusão

Uma das alternativas que pode ser utilizada no diagnóstico de câncer de mama, ao menos como complemento da mamografia, é utilizar radiação não-ionizante para fazer imagens que sejam capazes de detectar, não somente o câncer, mas também tumores benignos. Dentre as diferentes possibilidades, destaca-se o uso de luz na região do infravermelho próximo do espectro eletromagnético ($\sim 600 - 1000nm$).

Mas, por que o infravermelho é interessante para realizar esse exame? Para entender isso, é preciso entender como a luz interage com o tecido biológico. De forma simples, há dois eventos predominantes na interação do infravermelho próximo com o tecido: o espalhamento e a absorção da luz.

4.1. Princípios de Propagação da Luz

O espalhamento acontece naturalmente em meios heterogêneos, como, por exemplo, meios aquosos com algum pigmento. Em um meio relativamente simples, como este, o coeficiente de espalhamento μ_s depende do espectro de luz usado no experimento, no tipo de pigmento usado e na sua concentração [21].

Com um experimento onde as fontes primárias e os detectores são paralelos, é possível medir a anisotropia, que é a média dos cossenos dos ângulos do espalhamento em uma determinada região,

$$g = \langle \cos\theta \rangle.$$

Outro termo importante para o estudo da propagação da luz em tecidos biológicos é o coeficiente de espalhamento reduzido, que representa qual o comportamento da luz em dimensões macroscópicas. Esse coeficiente se relaciona diretamente com o coeficiente de espalhamento e com a anisotropia local, através da equação

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g).$$

Essa equação significa que, quanto maior a média dos ângulos do espalhamento local, menor será a anisotropia local e maior será o coeficiente de espalhamento reduzido.

A absorção também acontece naturalmente, neste tipo de meio. De forma análoga, o coeficiente de absorção μ_a depende do espectro de luz usado no experimento, no tipo de pigmento usado e na sua concentração. A absorção segue uma exponencial em função da distância percorrida, ou seja, conforme a distância percorrida pela luz no meio, sua intensidade decai de forma exponencial.

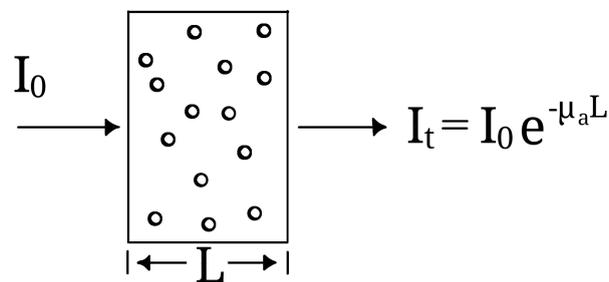


Figura 9: Comportamento exponencial do coeficiente de absorção.

Fonte: Diffuse optics: Fundamentals and tissue applications.

O exemplo da mama é mais complexo do que somente um fluido com pigmento, pois existem diferentes tecidos e células dispersos de forma irregular que podem alterar o coeficiente de espalhamento reduzido e o coeficiente de absorção em certos locais. Mais especificamente, quando há um tumor maligno, mesmo que em seu estágio inicial, existem mudanças fisiológicas importantes, que antecedem inclusive as alterações histológicas: a hipóxia e a angiogênese, que alteram a vascularização e a oxigenação local.

A escolha do espectro de infravermelho próximo para realização do exame não é por acaso. Este espectro possui baixo coeficiente de espalhamento e de absorção com a água, o que é essencial, já que o corpo humano é feito de, em média, 60% de água; neste contexto, o espalhamento é cerca de 100 vezes maior que a absorção [22], o que permite uma captação de luz suficiente para comparação de intensidades em diferentes pontos; possui diferentes coeficientes de absorção para a oxi-hemoglobina e a desoxi-hemoglobina, que vai se mostrar importante pouco mais para frente.

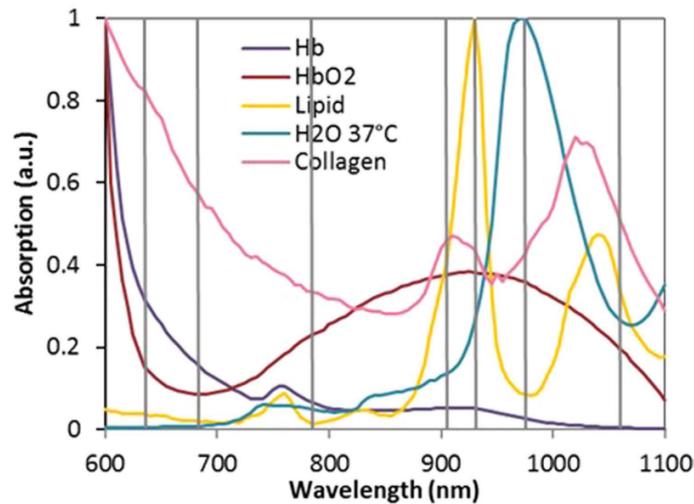


Figura 10: Coeficiente de absorção de alguns componentes do corpo humano, em relação a espectro de onda contínuo.

Fonte: Non-invasive optical estimate of tissue composition to differentiate malignant from benign breast lesions: A pilot study.

4.2. Funcionamento da Tomografia Óptica de Difusão

A partir dos princípios descritos acima, a luz infravermelha pode ser utilizada para identificar tumores na mama através de uma técnica chamada de tomografia óptica de difusão (DOT, do inglês, *Diffuse Optical Tomography*). A DOT é uma técnica alternativa que vem sendo estudada e investigada nos últimos 20 anos. A estrutura principal do aparelho de DOT é uma cama com uma abertura, chamada de *breast box*, para acomodar os seios, onde a mulher fica deitada para realizar o exame. Um exemplo de um equipamento de DOT pode ser encontrado na literatura científica [20]. Neste sistema, dentro da caixa existe uma placa compressor com 45 fontes de luz infravermelha, junto com 9 detectores, que servem para fornecer uma estimativa inicial para as propriedades ópticas das mamas. Ambos, as fontes e detectores, são feitos usando a tecnologia de fibra óptica. Embora seja chamada “placa compressor”, ela não aplica força nos seios, como acontece na mamografia, ela apenas ajusta o espaçamento para garantir que o seio fique em contato com as fontes de luz [20].

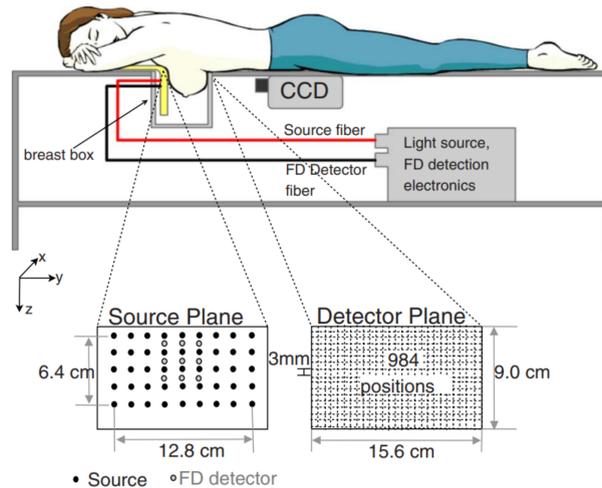


Figura 11: Diagrama do aparelho de diffuse optical tomography.

Fonte: Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography.

O detector de luz é acoplado na parede paralela à placa compressora e às fontes de luz; essa configuração de fonte-detector paralelos torna a observação das propriedades ópticas do tecido mais fácil em comparação a outros modelos já estudados de DOT, como o modelo cônico sem compressão ou modelo de geometria circular.

Já as paredes da caixa são revestidas internamente com uma tinta preta, com exceção de uma janela de acrílico com revestimento antirreflexo, para absorver a luz infravermelha espalhada pelo tecido e impedir que interfira na formação da imagem. O fato de existir a necessidade de um revestimento antirreflexo mostra que há uma taxa de espalhamento da luz no tecido mamário relativamente alto, em comparação aos raios-X.

Pelo fato de que os tumores malignos são dependentes da angiogênese ou da vascularização local, há um maior volume de sangue no tumor em comparação com o tecido saudável. Assim, quando a luz infravermelha passa pelo tecido ela é mais absorvida na região tumoral. De forma similar, o aumento da quantidade de células na região tumoral leva a uma mudança no coeficiente de espalhamento reduzido.

Fazendo o exame em diferentes comprimentos de onda da luz infravermelha, é possível separar a contribuição dos coeficientes de absorção e espalhamento da água, oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina na formação da imagem. Assim, é possível fazer a medição de diferentes fatores fisiológicos, não somente a medição da intensidade percebida pelos detectores. Os fatores mostrados no artigo [20] são: concentração de hemoglobina relativa; oxigenação relativa do sangue; concentração de oxi-hemoglobina relativa; concentração de desoxi-hemoglobina relativa; coeficiente de espalhamento reduzido; e índice óptico.

Infelizmente, o alto coeficiente de espalhamento faz com que as imagens dos tumores não demonstrem barreiras bem definidas, como acontece na mamografia. Mas a possibilidade de observar outros fatores fisiológicos é interessante por si só, pois permite

analisar a natureza do câncer ou do tumor. Seguem alguns exemplos para mostrar como é possível distinguir a natureza de um tumor a partir do exame de DOT.

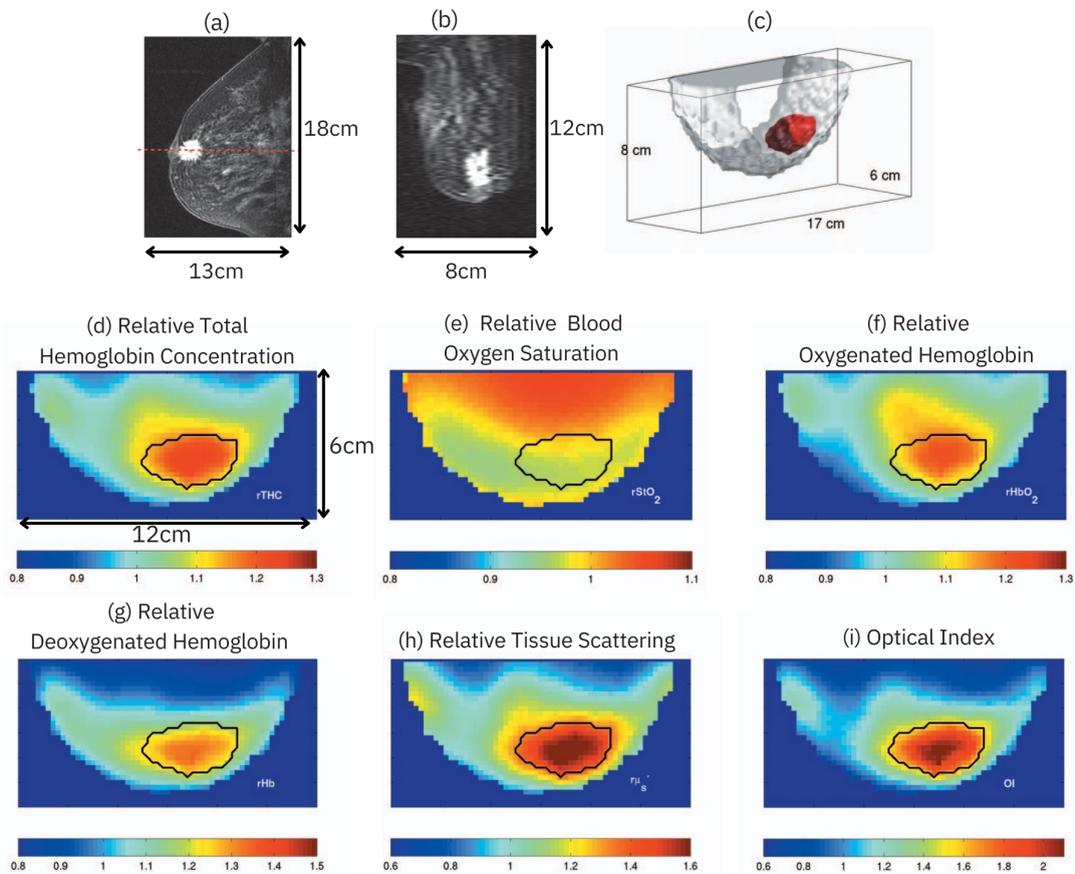


Figura 12: Imagem de um carcinoma ductal invasivo localizado no seio direito de uma mulher de 53 anos. a) Imagem de ressonância magnética tirada no plano sagital; b) imagem de ressonância magnética tirada no plano axial; c) reconstrução em 3 dimensões do seio através das informações obtidas pela ressonância magnética, onde o tumor é mostrado em vermelho; Imagens obtidas através do DOT, onde a linha preta representa o contorno do tumor, que representam d) concentração de hemoglobina relativa; e) oxigenação relativa do sangue; f) concentração de oxi-hemoglobina relativa; g) concentração de desoxi-hemoglobina relativa; h) coeficiente de espalhamento reduzido; i) índice óptico. É possível ver contraste entre o tumor e o tecido saudável

em rCH , $rHbO_2$, rHb , μ'_s e IO.

Fonte: Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography.

Observando o primeiro exemplo, de um carcinoma invasivo, é possível perceber que há um maior volume de sangue na região tumor, bem como oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina, o que mostra que este tumor tem uma circulação de sangue maior que do tecido saudável, justamente para suprir seu crescimento acelerado.

Esse conjunto de mudanças histológicas, angiogênese, hipóxia, e o aumento da densidade do próprio tumor, também faz com que o coeficiente de espalhamento reduzido seja consideravelmente maior na região tumoral do que em relação ao tecido saudável.

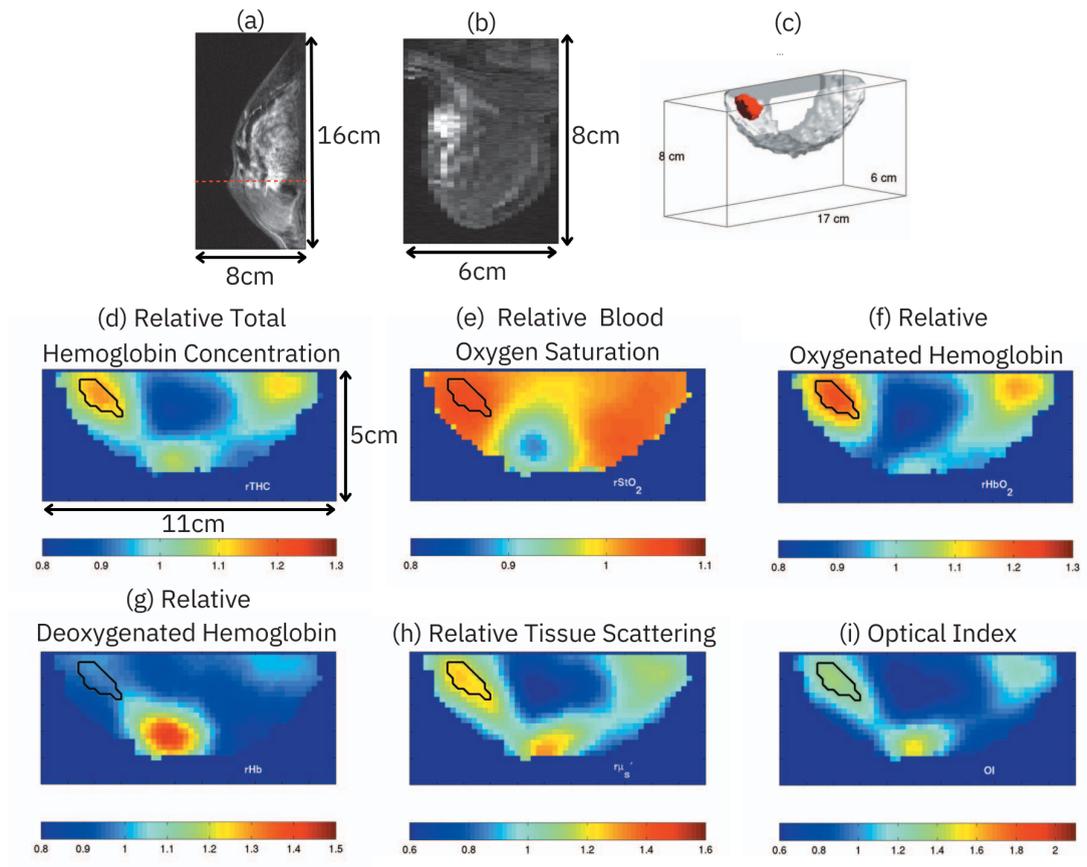


Figura 13: Imagem de ressonância magnética e DOT de carcinoma lobular e ductal *in situ*, localizado no seio esquerdo de uma mulher de 39 anos. É possível ver contraste entre o tumor e o tecido saudável em rCH , $rHbO_2$, μ'_s e IO.

Fonte: Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography.

O segundo exemplo é um carcinoma *in situ*, que naturalmente é menos agressivo que o primeiro exemplo, o que faz com que a circulação de sangue não seja tão alta quanto ao primeiro, mas ainda é maior do que dos tecidos saudáveis. Portanto, ainda é possível observar que o volume de sangue e a concentração de oxi-hemoglobina é mais alta, bem como o coeficiente de espalhamento reduzido.

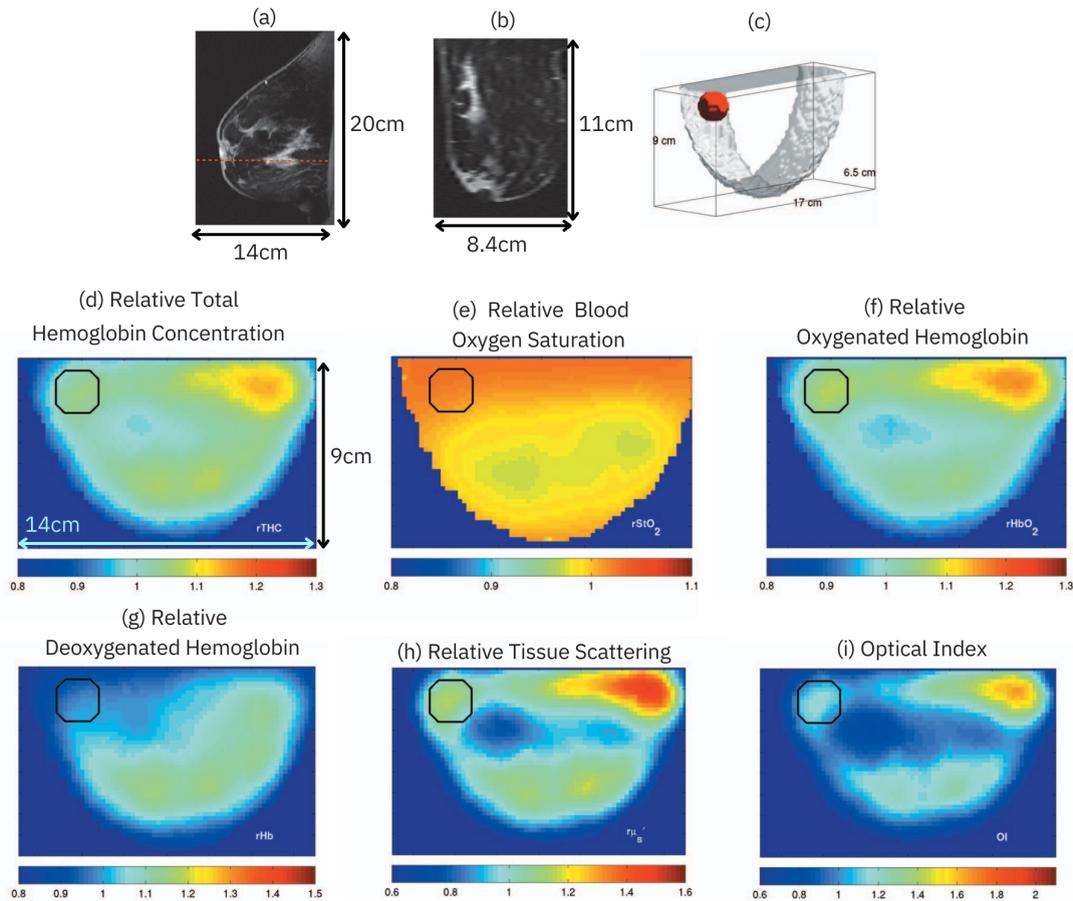


Figura 14: Imagem de ressonância magnética e DOT de fibroadenoma, localizado no seio esquerdo de uma mulher de 51 anos. Não é possível ver contraste entre o tumor e o tecido saudável em nenhuma das imagens.

Fonte: Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography.

Ao contrário dos outros exemplos que se tratavam imagens de tumores malignos, estas foram feitas baseadas em um fibroadenoma, um tumor benigno. Por mais que também seja um tumor, esta imagem mostra que tumores benignos têm os coeficientes de absorção e espalhamento da luz muito semelhantes ao tecido saudável, justamente por este tipo de tumor não necessitar de tanta energia, por não possuir um metabolismo nem um crescimento tão acelerado quanto um tumor maligno.

Este último exemplo, em particular, é muitíssimo interessante, pois mostra que o DOT pode servir como um exame auxiliar à mamografia, pois a mamografia é capaz de identificar o tumor e seu contorno a partir de mudanças na estrutura do tecido, e o DOT é capaz de descrever a fisiologia do tecido, o que pode auxiliar na diferenciação do tumor.

5. Conclusão

A DOT é um exame que ainda está sendo estudado, mas ela já possui resultados surpreendentes, conseguindo distinguir a natureza de um tumor, se é benigno ou maligno, bem como é capaz de mostrar quando um câncer é mais ou menos invasivo. Porém, ele não é capaz de mostrar a delimitação física de um tumor nem pequenas deformidades como calcificações, porque o tecido mamário têm um alto coeficiente de espalhamento da luz infravermelha.

Assim, o DOT não serviria como um exame substituto da mamografia, mas serviria bem como um exame auxiliar, principalmente pelo fato de que observar a concentração de oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina pode ajudar a identificar a natureza do tumor, se é benigno ou maligno, e pode, até mesmo, ajudar a identificar se um tumor é mais ou menos invasivo.

Desta maneira, seria possível que o DOT detectasse tumores malignos que a mamografia não foi capaz, diminuindo a porcentagem de diagnósticos falso-negativos principalmente dos 35 aos 50 anos. Da mesma forma, seria possível diminuir a quantidade de falsos-positivos, quando o DOT identificasse que certa alteração encontrada pela mamografia fosse um tumor benigno.

Além disso, a partir do momento em que a técnica for concretizada no meio acadêmico e médico, o equipamento de DOT poderia ser adquirido e utilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para tornar este exame acessível para os 70% de habitantes que não possuem plano de saúde [24]. Por mais que existiria um custo inicial alto para aquisição do equipamento, provavelmente seria menor do que a substituição dos mamógrafos para equipamentos digitais. O custo da realização dos próprios exames seria mais barato, em comparação à realização de ultrassom e ressonância magnética, por exemplo, que também são considerados exames complementares à mamografia.

Referências

- [1] Instituto Nacional de Câncer (INCA). ABC do Câncer. 2011. Disponível em : <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acessado em 10 de junho de 2023
- [2] Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Acessado em 10 de junho de 2023
- [3] Conheça os fatores de risco mais importantes para ter câncer de mama. Sociedade Brasileira de Mastologia. Disponível em <<https://www.sbmastologia.com.br/conheca-os-fatores-de-risco-mais-importantes-para-ter-cancer-de-mama-2/>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.
- [4] A Mama. Oncoguia. 2014. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/a-mama/748/12/>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.
- [5] Non-cancerous tumors of the breast. Canadian Cancer Society. Disponível em: <[https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/non-cancerous-tumours#:~:text=A%20non%2Dcancerous%20\(benign\),usually%20come%20back%20\(recur\)](https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/non-cancerous-tumours#:~:text=A%20non%2Dcancerous%20(benign),usually%20come%20back%20(recur))>. Acesso em: 10 de julho de 2023.
- [6] Tipos de Câncer de Mama. Vida Saudável, o Blog do Einstein. Disponível em: <<https://vidasaudavel.einstein.br/tipos-de-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.
- [7] Types of Breast Cancer. American Cancer Society. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>> Acesso em: 10 de julho de 2023.
- [8] Insua-Rodríguez, Jacob; Oskarsson, Thordur. The Extracellular Matrix in Breast Cancer. Advanced Drug Delivery Reviews. 2015. Disponível em: <doi: 10.1016/j.addr.2015.12.017>.
- [9] Horseman, Michael R.; Vaupel, Peter. Pathophysiological Basis for the Formation of the Tumor Microenvironment. Frontiers in Oncology. 2016. Disponível em: <doi: 10.3389/fonc.2016.00066>

[10] Janji, Bassam; Chouaib, Salem. The Promise of Targeting Hypoxia to Improve Cancer Immunotherapy: Mirage or Reality? *Frontiers in Immunology*. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880810>>

[11] Verheul, HMW; Voest, EE; Schlingemann, RO. Are tumours angiogenesis-dependent?. *Wiley InterScience*. 2004. Disponível em: <doi.org/10.1002/path.1473>

[12] Câncer de mama tem 95% de chance de cura quando diagnosticado em fase inicial. *Jornal da USP*. 2021. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/atualidades/cancer-de-mama-tem-95-de-chances-de-cura-quando-dia-agnosticado-em-fase-inicial/>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.

[13] Taxa de Sobrevida para Câncer de Mama. *Oncoguia*. 2020. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/taxa-de-sobrevida-para-cancer-de-mama/6563/264/>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.

[14] Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atualização em Mamografia para Técnicos em Radiologia. 201. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atualizacao_mamografia_tecnicos_radiologia_2ed_rev_atal.pdf>. Acesso em 10 de junho de 2023.

[15] Bases Físicas da Mamografia. Dr Pixel. Disponível em: <<https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/bases-fisicas-da-mamografia>>. Acesso em 10 de junho de 2023.

[16] Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Parecer sobre Sistema de Compressão dos Mamógrafos: testes de controle de qualidade e compressão clínica. 2022. Disponível em: <<https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2022/11/Parecer-sobre-compressao-das-mamas-du-rante-a-mamografia.pdf>>. Acesso em: 10 de julho de 2023.

[17] Júnior, Ruffo F.; et al. Desconforto e Dor Durante Realização da Mamografia. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2006. Disponível em: <doi.org/10.1590/S0104-42302006000500021>

[18] Jones, J A; Casey, R C; Karouia, F. Ionizing Radiation as a Carcinogen. Elsevier Ltd. 1997. Página 191. Disponível em: <doi.org/10.1016/B978-0-08-046884-6.01411-1>.

[19] Elgazzar, Abdelhamid H.; Kazem, Nafisa. *Biological Effects of Ionizing Radiation*. Disponível em: <doi.org/10.1007/978-3-319-06112-2_21>.

[20] Choe, Regine; et al. Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography. Journal of Biomedical Optics. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1117/1.3103325>>.

[21] Mesquita, R M; Yodh, A G. Diffuse optics: Fundamentals and tissue applications. Disponível em: <file:///C:/Users/taisk/OneDrive/%C3%81rea%20de%20Trabalho/TCC%202023/Texto_DiffuseOptics.pdf>

[22] Chance B; et al. Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue. American Institute of Physics. 1998. Disponível em: <doi.org/10.1063/1.1149123>

[23] Taroni, Paola, et al. Non-invasive optical estimate of tissue composition to differentiate malignant from benign breast lesions: A pilot study. Scientific Reports. 2017. Disponível em: <[DOI: 10.1038/srep40683](https://doi.org/10.1038/srep40683)>

[24] 7 em cada 10 brasileiros não têm plano de saúde. Data Senado. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/institucional/datasenado/materias/pesquisas/7-em-cada-10-brasileiros-nao-tem-plano-de-saude>>. Acesso em 10 de junho de 2023