

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA**



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**DESENVOLVIMENTO DE MODELOS
NUMÉRICOS DA ZONA AXILAR A UTILIZAR EM
IMAGEM POR MICRO-ONDAS COMO
COMPLEMENTO AO DIAGNÓSTICO DO
CANCRO DA MAMA**

DISSERTAÇÃO

Luís Guilherme Lobo Oliveira

MESTRADO INTEGRADO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA E BIOFÍSICA

PERFIL EM ENGENHARIA CLÍNICA E INSTRUMENTAÇÃO MÉDICA

2013

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA**



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**DESENVOLVIMENTO DE MODELOS
NUMÉRICOS DA ZONA AXILAR A UTILIZAR EM
IMAGEM POR MICRO-ONDAS COMO
COMPLEMENTO AO DIAGNÓSTICO DO
CANCRO DA MAMA**

DISSERTAÇÃO

Luís Guilherme Lobo Oliveira

Orientadora: Dra. Raquel Conceição
MESTRADO INTEGRADO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA E BIOFÍSICA

PERFIL EM ENGENHARIA CLÍNICA E INSTRUMENTAÇÃO MÉDICA

2013

Esta tese é dedicada ao meu avô.

AGRADECIMENTOS

O trabalho que orgulhosamente apresento, dita também o fim de mais uma etapa académica, a qual não seria possível sem o apoio e amizade de diversas pessoas.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Alexandre Andrade por me ter aconselhado em boa hora a realizar o projeto desta dissertação e ao Professor Pedro Almeida pela oportunidade de trabalhar no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica. Agradecer também ao Professor Pedro Miranda pela boa vontade e disponibilidade demonstrada para fazer comentários e críticas para melhorar a escrita da minha dissertação.

Fazer um agradecimento especial, à minha orientadora, a Raquel Conceição, a quem tenho que agradecer todo à vontade que me deu e toda a disponibilidade para me ajudar e todos os conselhos e comentários feitas ao longo de todo este trabalho! Sem o seu constante apoio não teria conseguido realizar este trabalho da forma como o fiz! Um muito obrigado!

Também ao Ricardo Capote pela simpatia, boa disposição e ajuda no decorrer deste trabalho!

Agradecer igualmente as imagens de Ressonância Magnética disponibilizadas pelo IPO de Lisboa e as imagens de CT disponibilizadas pela Fundação Champalimaud, em especial ao Bruno Martins e ao Doutor Durval Costa, e também, à professora Elise Fear da Universidade de Calgary pelo protocolo original para segmentação das imagens de Ressonância Magnética, os quais sem o fornecimento deste conjunto de ferramentas não teria sido possível realizar este trabalho.

Agradecer a todas as pessoas do IBEB, em especial à Beatriz Lampreia por me abrir a porta do IBEB quase todos os dias.

Aos meus companheiros de dissertação e de almoçadas na cantina velha sempre com boa disposição e alegria: Hugo, Joana, Ana Ruxa, Sara e Carolina.

A todos os meus amigos de curso, professores e pessoas que conheci durante estes anos na faculdade! Em especial ao Rui Azinheiro e ao André Baião pelos jogos de cartas no C5, as conversas, as piadas que me ouviam contar, enfim por me aturarem!

Aos meus amigos de toda a vida: Luís Feliciano, Filipa Feliciano, Eduardo Pericão, Andreia Soares, Jorge Pericão, Hugo Simões, André Silva, Andreia Morais,

Cheila Oliveira e Nuno Pereira pela paciência para me aturar, as saídas em grupo, os jantares, as conversas por telefone ou a longa distância, os momentos de diversão, o meu grande obrigado pela vossa amizade.

Por último: aos meus Pais e à minha irmã (em especial à minha mãe por ser o meu ídolo) por quererem o melhor para mim, por me motivarem sempre a atingir todos os objetivos e pelo o carinho que sempre me deram e pelos princípios que me transmitiram!; às minha avós (em especial à avó Fernanda) por me criarem, me mimarem, obrigado do fundo do coração. Sem dúvida que sem a vossa presença (família), o vosso constante apoio decerto não estaria neste momento a escrever esta dissertação, um **MUITO OBRIGADO!**

RESUMO

Com os dados estatísticos publicados, é notório que o cancro da mama afeta cada vez mais as mulheres e uma deteção precoce e uma intervenção médica oportuna são fatores-chave que podem ajudar a aumentar a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes que sofrem deste tipo de doença. Desta forma, ao longo dos últimos anos a imagiologia por micro-ondas tem-se apresentado como uma técnica de imagem com grande potencial no campo de diagnóstico na Medicina, em especial no cancro da mama. Esta técnica caracteriza-se por não utilizar radiação ionizante, ser não invasiva, ser de baixo custo e de utilizar níveis de energia muito baixos.

O principal objetivo deste projeto é a construção de um fantôma numérico para a região axilar, que capte a estrutura anatómica heterogénea dessa região e que explore as diferenças das propriedades dielétricas entre os vários tecidos na axila. Em concreto, pretende-se segmentar (através da utilização do algoritmo semi-automático *K-means*) e identificar os gânglios sentinela, os quais são gânglios linfáticos axilares onde, aproximadamente, 80% das células tumorais metastizam-se através das vias linfáticas e sanguíneas do organismo.

Neste contexto, foram utilizadas imagens de Tomografia Computorizada (do inglês, *Computed Tomography*, CT) e de Ressonância Magnética (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) para criar fantômas numéricos para representar da forma mais aproximada e real um modelo numérico da estrutura anatómica heterogénea da região axilar, com especial ênfase na identificação dos gânglios linfáticos axilares.

Numa abordagem futura, a criação dos fantômas numéricos visam a utilização de um sistema de radar de Banda Ultra-Larga (do inglês, *Ultra WideBand*, UWB) nas frequências de micro-ondas devido às propriedades dielétricas dos diferentes tecidos segmentados para uma possível identificação e localização de potenciais tumores na axila.

Palavras-chave: Imagiologia por Micro-Ondas; Fantôma Numérico; Propriedades Dielétricas; Algoritmo *K-means*; Gânglio Sentinela; Sistema de Radar de Banda Ultra-Larga.

ABSTRACT

With the published statistics data, it is apparent that breast cancer affects women more and more, and so an early detection and timely medical intervention are key factors that can help to increase the survival rate and improve the quality of life of patients, who suffer from this kind of disease. Over the past few years, microwave imaging has been studied as an imaging technique with high potential to develop a complementary staging tool for breast cancer diagnosis and treatment. Microwave imaging uses non-ionizing radiation, it a noninvasive technique, it is low cost and uses low energy levels.

The main goal of this work is the construction of a numerical phantom for the axillary region, which captures the anatomic heterogeneous structure and explores the differences of dielectric properties between the constituent tissues of the underarm region. Specifically, it is intended to segment (using a semi-automatic algorithm which uses the data clustering method: K-means) and identify the sentinel node, since about 80% cancer cells metastasize through lymphatic and blood vessels to axillary lymph nodes.

In this context, Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) exams were used in order to create numerical phantoms of the underarm region to represent anatomically realistic phantoms of axilla, with special emphasis in the identification of axillary lymph nodes.

In future work, the numerical phantoms will be used in simulation studies using an Ultra-Wide Band (UWB) Radar System at microwave frequencies, and potential tumours in the axilla will be identified and located due to different dielectric properties attributed to the different segmented tissues.

Keywords: Microwave Imaging; Numerical Phantom; Dielectric Properties; K-means Algorithm; UWB Radar System, Segmentation.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	XVI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CANCRO NA ATUALIDADE.....	1
1.2 IMAGIOLOGIA DO CANCRO DA MAMA/REGIÃO AXILAR	5
1.2.1 <i>Mamografia de Raios-X</i>	6
1.2.2 <i>Metodologias Complementares</i>	8
1.2.2.1 <i>Ecografia Mamária</i>	8
1.2.2.2 <i>Ressonância Magnética</i>	9
1.2.2.3 <i>Cintigrafia e Tomografia por Emissão de Positrões</i>	10
1.3 MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS	12
1.4 CONTRIBUIÇÕES DO TRABALHO	13
1.5 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO.....	14
2 IMAGIOLOGIA POR MICRO-ONDAS	16
2.1 CONCEITO SOBRE A IMAGIOLOGIA POR MICRO-ONDAS.....	16
2.1.1 <i>Propriedades Dielétricas</i>	17
2.2 VANTAGENS E DESVANTAGENS DA IMAGIOLOGIA POR MICRO-ONDAS	20
3 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO	22
3.1 GÂNGLIO SENTINELA	23
3.2 ESTÁDIOS DO CANCRO.....	24
4 MÉTODOS DE PROCESSAMENTO DA IMAGEM MÉDICA	28
4.1 SEGMENTAÇÃO.....	28
4.1.1 <i>Algoritmo K-Means</i>	30
5 METODOLOGIA.....	32
5.1 ESCOLHA DAS IMAGENS MAIS ADEQUADAS PARA SEGMENTAÇÃO	33
5.2 ADAPTAÇÃO DE PROTOCOLO PARA IMAGENS DE CT	34
5.2.1 <i>Pré-processamento de imagens</i>	34
5.3 PRÉ-PROCESSAMENTO DO PRÉ-MODELO DA REGIÃO AXILAR COM O PROGRAMA <i>ISEG</i>	39
5.4 RECONSTRUÇÃO DA IMAGEM PARA A CRIAÇÃO DE UM FANTÔMA NUMÉRICO	46

5.4.1 <i>Manipulação, análise e classificação das diferentes regiões segmentadas nas imagens em estudo</i>	46
5.4.2 <i>Criação do fantôma numérico da região axilar</i>	48
6 RESULTADOS	54
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
7.1 CONCLUSÕES	60
7.2 LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	62
8 BIBLIOGRAFIA	63

ÍNDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figuras:	
Figura 1 - Representação geográfica da taxa de incidência do cancro em todo o mundo (por 100 mil habitantes) no ano de 2008. Adaptado de [2].	2
Figura 2 – Representação gráfica do número de novos casos registados (vermelho) e número de mortes (azul) no ano de 2008 para os dez cancros com maior taxa de incidência no mundo. Adaptado de [2].	3
Figura 3 - Representação geográfica da taxa de incidência do cancro da mama em todo o mundo (por 100 mil habitantes) no ano de 2008. Adaptado de [1].	4
Figura 4 – Comparação gráfica da evolução entre as taxas de incidência e as taxas de mortalidade do cancro da mama entre Portugal (linhas verde e laranja, respetivamente) e o resto do mundo (linhas a vermelho e azul, respetivamente). Adaptado de [2].	4
Figura 5 – Representação de dois exemplos de mamografia digital. A figura mais à esquerda é uma mamografia normal e a figura mais à direita mostra uma massa anormal que exigiria um estudo mais profundo para se obter o diagnóstico correto [13].	7
Figura 6 - – Ecografia do lado direito da região axilar que mostra um pequeno gânglio linfático cuja espessura cortical (3,1 mm) é medida entre os dois x colocados no lado direito da imagem [15].	8
Figura 7 – A: imagem de uma mamografia de Raios-X; B: cintigrama de uma mulher com mamas extremamente densas. A mamografia foi interpretada como negativa, mas a cintigrafia detetou um cancro lobular invasivo de 13 mm (indicado pela seta) que não foi identificado na mamografia devido à densidade da mama [20].	11
Figura 8 - Representação dos resultados sobre a variação da permitividade relativa (gráfico à esquerda) e da condutividade (gráfico à direita) entre tumores malignos na mama, gânglios linfáticos normais e metastizados para um intervalo de frequências entre os 0.5 GHz e 30 GHz, como descrito por Choi et al. [27]. Adaptado de [11].	18
Figura 9 - Representação gráfica das medições da permitividade relativa (gráfico à esquerda) e da condutividade (gráfico à direita) efetuadas por Lazebnik et al. [28] a tecidos normais da mama numa banda de frequências de 0,5-20 GHz. Grupo I: amostras de tecido adiposo entre 0-30%; Grupo II: amostras de tecido adiposo entre 31-84%; Grupo III: amostras de tecido adiposo entre 85-100%. Adaptado de [11].	18
Figura 10 - Variação da condutividade com a frequência no gráfico à esquerda; Variação da permitividade com a frequência na imagem à direita. Estes gráficos mostram as medições obtidas a partir das superfícies externas e internas (indicadas por x1 na legenda do gráfico). A presença das siglas p13 e p14 estão relacionadas com o teor de gordura presente em cada amostra, 40% e 47%, respetivamente. Adaptado de [22].	19
Figura 11 - Variação das medições da permitividade (imagem à esquerda) e condutividade (imagem à direita) com a frequência nos gânglios linfáticos com células tumorais. A sigla x1 identifica que a medição foi realizada na superfície interna do gânglio. Adaptado de [22].	19

<i>Figura 12 - Representação da drenagem linfática da mama. 1- Gânglios branquiais; 2- Gânglios Sub- Escapulares; 3- Gânglios peitorais ou axilares anteriores; Gânglios Interpeitorais; 4- Gânglios Centrais; 5- Gânglios Subclávios; 6- Gânglios Torácicos Internos; 7- Vasos Linfáticos que drenam para a mama contralateral; 8 – Gânglios Interpeitorais [adaptado de 40].</i>	22
<i>Figura 13 - Exemplo de execução do algoritmo K-means. A: Escolha aleatória dos centróides iniciais e do número de elementos pertencentes ao conjunto de dados; B: Cada elemento foi associado ao grupo cujo centróide estava mais próximo; C: Os centróides são recalculados e deslocados para o centro dos seus respetivos clusters; D: Os passos B e C são repetidos até alcançar o nível de convergência pretendido. Adaptado de [24].</i>	31
<i>Figura 14 – Esquema que representa de cima para baixo a ordem de utilização de cada ficheiro de código desde o pré-processamento da sequência de imagens CT58040 até à criação do respetivo fantôma numérico da região de interesse. Nota: os códigos indicados com “adaptado” foram ficheiros de código cedidos pela Universidade de Calgary que foram modificados para o pré-processamento das imagens de CT.</i>	33
<i>Figura 15 - Representação dos tipos de imagem disponíveis para análise anatómica da região de interesse. A: imagem de CT fornecida pela Fundação Champalimaud, em que cada bola vermelha assinala no seu interior uma espécie de ponto branco que corresponde à identificação de um possível gânglio linfático; B: imagem de RM disponibilizada pelo IPOL.</i>	33
<i>Figura 16 - Representação de uma imagem CT com a definição dos limites da área de interesse para o desenvolvimento do modelo numérico da região axilar.</i>	35
<i>Figura 17 - Representação de um exemplo de uma caixa de diálogo de introdução de dados para o grupo de imagens da CT 58040. Neste caso, a introdução de uma só vez pelo utilizador dos dados pedidos nesta caixa permitiu trabalhar e criar matrizes com dimensões iguais às representadas por todas as imagens analisadas para a sequência de imagens CT58040 (X=512, Y=512 e Z=52).</i>	35
<i>Figura 18 - Representação da imagem original (figura mais à esquerda); Figura mais à direita representa a imagem após segmentação por limiarização, onde a região A representa o fundo da imagem (meio envolvente: ar) com o valor zero e a região B representa o objeto da imagem (modelo do torso da paciente) com o valor um. Dentro da estrutura de interesse (modelo do torso) existem regiões com o valor zero devido à existência de ar na região pulmonar no momento em que a imagem foi adquirida durante a realização do exame de CT.</i>	36
<i>Figura 19 - Representação do histograma do slice 47 da sequência de imagens CT58040.</i>	36
<i>Figura 20 – Representação da imagem antes (A) e após (B) a aplicação do filtro mediano.</i>	37
<i>Figura 21 – Representação dos métodos testados nas imagens de CT da região axilar. A: Método de Sobel; B: Método de Canny.</i>	37
<i>Figura 22 - Exemplo do tipo de imagem que se deve obter após a realização da etapa da limiarização. .</i>	38
<i>Figura 23 – Exemplo representativo de uma imagem que não apresenta gradiente de contraste, e por esse motivo o cursor (A) deve ser colocado fora de região de interesse (neste caso, mama e região axilar direita) e fazer um duplo click em cada imagem.</i>	38

<i>Figura 24 - Fluxograma sobre a etapa de pré-processamento das imagens até serem exportadas para o programa ISeg. Adaptado de [24].</i>	39
<i>Figura 25 - Representação das opções para abrir as imagens gravadas em formato DICOM no programa ISeg.</i>	39
<i>Figura 26 – Representação dos vários tipos de imagem possíveis de se visualizar, utilizando as opções disponíveis no programa ISeg. A: tipo de imagem da região axilar com base na qual o fantôma digital vai ser criado, com as seguintes opções selecionadas: A: “CT Weight”, “Muscle” e “Crop”; B: Outro tipo de imagem analisado para a região, sem nenhuma das opções selecionadas; C: Imagem sobre a mesma região com as seguintes características: “CT Weight”, “Bone” e “Crop”. D: Imagem com as características: “CT Weight”, “Bone” ; E: imagem com as características: “CT Weight”, “Muscle”</i>	40
<i>Figura 27 – Representação de uma das imagens da sequência de imagens CT58040. A imagem à esquerda mostra a imagem original que está a ser trabalhada. A imagem à direita mostra o resultado da divisão da imagem em duas regiões distintas: o modelo (cor branca) e o fundo (cor preta). Nota: Na divisão desta imagem observa-se que a zona referente ao pulmão também se encontra preenchida pela cor preta devido à presença de ar no interior dos pulmões. No ponto A é assinalado a presença de um espaço com a cor preta no interior do modelo, o qual tem que ser corrigido.</i>	41
<i>Figura 28 – Imagem A: Ilustração do leque de opções existentes e selecionadas para realizar a tarefa de preenchimento de espaços no interior do modelo desejado. Imagem B: a figura mais à esquerda representa a imagem real que está a ser trabalhada e a imagem mais à direita a imagem que é dividida em 2 regiões distintas tendo em conta o modelo da região axilar e o fundo.</i>	41
<i>Figura 29 – Representação de uma imagem do modelo da região axilar após adição de uma camada de pele com cerca de 2mm de espessura. A região A indica que houve pele que foi adicionada numa região errada e por esse motivo teve de se proceder à sua eliminação.</i>	42
<i>Figura 30 – A: representa o conjunto de opções selecionadas para se proceder à remoção da pele das zonas indesejáveis. B: Exemplo de uma imagem do modelo após correção manual da camada de pele adicionada.</i>	42
<i>Figura 31 – Representação do fluxograma da etapa de pré-processamento do modelo da axila com o programa ISeg. Adaptado de [24].</i>	43
<i>Figura 32 - Representação do fluxograma da etapa de segmentação do modelo do torso da mulher no número de tecidos adequado. Adaptado de [24].</i>	43
<i>Figura 33 – Exemplo dos parâmetros associados e dos valores utilizados para o caso da sequência de imagens CT58040.</i>	44
<i>Figura 34 – Exemplo de aplicação do algoritmo k-means a uma imagem do modelo da região axilar com a realização de uma segmentação em 12 tecidos.</i>	45
<i>Figura 35 – Representação de uma segmentação com a atribuição de cores a regiões com diferente contraste de intensidade na escala de cinzentos. Imagem A: segmentação do modelo do torso da paciente com atribuição de cor a cada região segmentada; Imagem B: segmentação do modelo em 12 regiões diferentes na escala de cinzentos.</i>	46

<i>Figura 36 - A: Apresenta os valores dos parâmetros X, Y e Z, quer para a dimensão da imagem, quer para o tamanho do voxel antes do redimensionamento da imagem. B: representação da imagem obtida após a manipulação da imagem quer em relação ao sistema de cores quer à sua dimensão.</i>	<i>47</i>
Figura 37 - Representação de uma imagem digital do modelo da região axilar que permite analisar o valor de index atribuído automaticamente a cada região segmentada. Como exemplo, nesta imagem está selecionado um pixel que pertence à região laranja, à qual corresponde o valor index 185, e que pela localização relativa na imagem foi classificada como tecido ósseo.	48
<i>Figura 38 – Exemplo de uma imagem digital do modelo da região axilar após a classificação adaptada de [57], com identificação dos problemas identificados na observação da imagem. A: Presença de espaços de ar n torso da paciente; B: Presença de ar no interior dos pulmões; C: Camada de pele inexistente ou pouco definida.</i>	<i>50</i>
<i>Figura 39 - Representação de um exemplo de uma imagem digital dividida em duas regiões distintas: região com o valor 1 representado a vermelho (Ar) e região com o valor 0 representado a azul (Modelo do torso feminino, que inclui os tecidos da região axilar e da mama direita).</i>	<i>50</i>
<i>Figura 40 - A: representação de uma imagem digital em que é visível a existência de espaços no interior dos tecidos que fazem parte do modelo CT58040 do torso feminino. B: representação da mesma imagem com a diferença da não existência de espaços de ar no interior da região de interesse do modelo.</i>	<i>51</i>
<i>Figura 41 – A: visualização do conceito 4-vizinhança aplicado para definir quais os pixels que se deviam classificar como tecido pulmonar; B: Representação de uma imagem digital do modelo do torso feminino da sequência CT58040 que demonstra a aplicação do primeiro varrimento, tendo em conta o ponto de referência escolhido.</i>	<i>52</i>
<i>Figura 42 – Representação correta da classificação do tecido pulmonar com o valor 10.</i>	<i>52</i>
<i>Figura 43 - A: exemplo prático da divisão da imagem em duas regiões diferentes. B: Exemplo de uma Imagem digital com a adição da camada de pele do modelo do torso feminino da sequência de imagens CT58040.</i>	<i>53</i>
<i>Figura 44 – Representação de uma imagem digital com ampliação da zona onde se encontram os gânglios linfáticos axilares identificados.</i>	<i>54</i>
<i>Figura 45 - Representação de uma imagem digital da sequência de imagens CT56240, em que a identificação dos Gânglios linfáticos é mais difícil.</i>	<i>55</i>
<i>Figura 46 - Representação dos gráficos com os valores de permitividade e condutividade para os diferentes tipos de tecido identificados no fantôma numérico: pele, pulmões, músculo, Osso e tecido adiposo. Adaptado de [60].</i>	<i>58</i>

ÍNDICE DE TABELAS

	Páginas
<u>Tabelas:</u>	
<i>Tabela 1 - Correspondência entre a classificação atribuída ao modelo numérico obtido da sequência de imagens CT58040 com a classificação padrão utilizada em [57] dos tecidos enumerados desde o -4 até ao 3.3.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabela 2 - Valores aproximados das propriedades dieléctricas dos tecidos biológicos humanos modelados pela Equação 5 para a frequência de 2,5 GHz. Adaptado de [12].</i>	<i>56</i>
<i>Tabela 3 – Representação da classificação atribuída às várias regiões segmentadas no sistema de cores RGB a imagem da sequência CT58040.</i>	<i>59</i>

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACS Do inglês, *American Cancer Society*
- ACR Do inglês, *American College of Radiology*
- CDIS Carcinoma Ductal *in Situ*
- CLIS Carcinoma Lobular *in Situ*
- CT Do inglês, *Computed Tomography*
- DICOMWorks Do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine Works*
- EUA Estados Unidos da América
- EuCAP Do inglês, *European Conference on Antennas and Propagation*
- FDTD Do inglês, *Finite-Difference Time-Domain*
- GS Gânglio Sentinela
- IARC Do inglês, *International Agency for Research on Cancer*
- IOM Do inglês, *Institute of Medicine*
- IPOL Instituto Português de Oncologia de Lisboa
- MRI Do Inglês, *Magnetic Resonance Imaging*
- NCI Do inglês, *National Cancer Institute*
- NIHCE Do inglês, *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- PEM Do ingle, *Positron Emission Mammography*
- RBS Do inglês, *Region-Based Segmentation*
- RGB Do inglês, *Red, Green and Blue*
- UWB Do inglês, *Ultra WideBand*
- WHO Do inglês, *World Health Organization*

1 Introdução

1.1 Cancro na atualidade

O cancro caracteriza-se por uma proliferação anormal de células, criando massas anormais de células extra no organismo a que se dá o nome de tumor. Nem todos os tumores correspondem a cancro, sendo que os tumores podem ser classificados em benignos, os quais não têm a capacidade de se disseminar para outros tecidos da vizinhança ou regiões do organismo, ou seja, não sofrem o processo de metastização, ou em malignos, os quais são capazes de realizar o processo de metastização.

Em todo o mundo existem milhões de pessoas que sofrem de cancro. O mais preocupante é a taxa de incidência do cancro continuar a aumentar à escala mundial, devido ao envelhecimento e crescimento da população e, também, pela adoção de comportamentos associados (em particular, o tabagismo e inatividade física) ao desenvolvimento deste tipo de doença. Dados estatísticos comprovam que o cancro é a principal causa de morte nos países economicamente desenvolvidos e a segunda principal causa de morte nos países em desenvolvimento. De acordo com os últimos dados fornecidos pela Agência Internacional de Investigação do Cancro (em inglês, *International Agency for Research on Cancer, IARC*) da Organização Mundial de Saúde (em inglês, *World Health Organization, WHO*), em 2008 houve 12,7 milhões de novos casos de cancro em todo o mundo dos quais 5,6 milhões ocorreram em países economicamente desenvolvidos e 7,1 milhões em países economicamente em desenvolvimento. As estimativas efetuadas apontam que, uma em cada oito mortes é provocada por cancro em todo o mundo, ou seja, traduzindo para números estima-se 7,6 milhões de mortes (cerca de 13% das mortes, o que dá uma média de cerca de 21 mil mortes por dia) por cancro das quais 2,8 milhões em países economicamente desenvolvidos e 4,8 milhões em países economicamente em desenvolvimento. Para além disso, estima-se que a taxa de incidência e de mortalidade do cancro venha a duplicar até 2030 [1].

No entanto, o cancro não afeta de igual forma toda a população mundial, tal como é representado na Figura 1 Para além das características genéticas de uma população, também é necessário ter em conta a sua interação com o meio envolvente. Os níveis de incidência das diversas formas de cancro estão principalmente relacionados com a idade, género, hábitos sociais e quotidianos, fatores reprodutivos e a eficiência do sistema de saúde que abrange cada

uma das populações. Hoje em dia, nos países em desenvolvimento, assiste-se a uma menor taxa de incidência do cancro, embora a taxa de mortalidade seja superior devido à inexistência ou introdução tardia de programas eficazes de rastreio para uma deteção precoce do cancro da mama que aumente as probabilidades de sobrevivência dos pacientes [1].

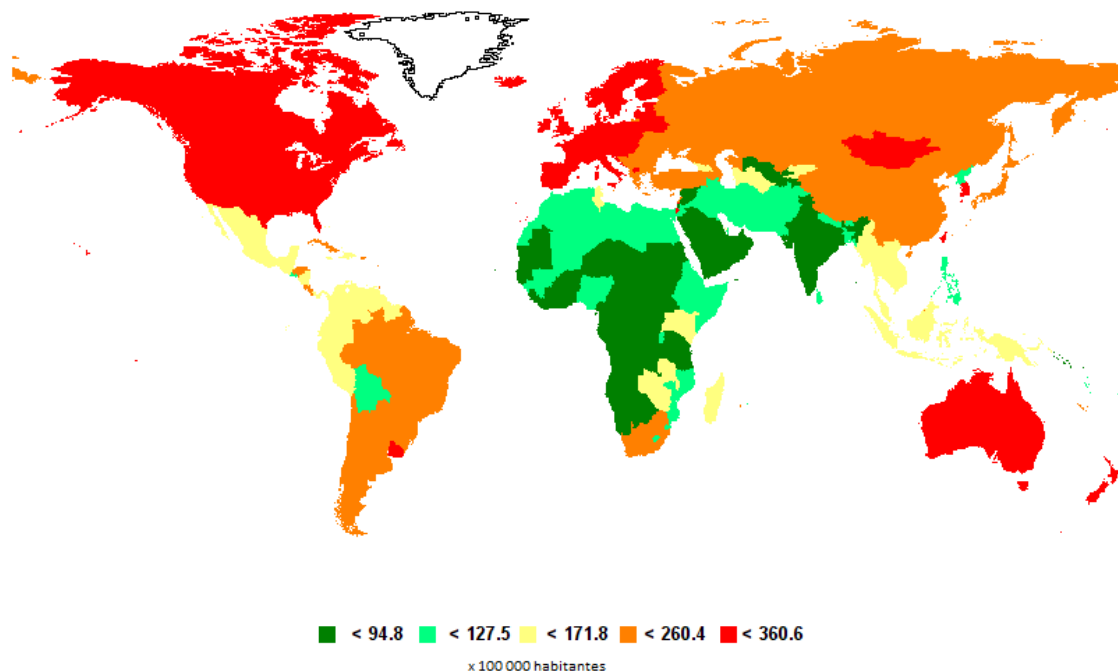


Figura 1 - Representação geográfica da taxa de incidência do cancro em todo o mundo (por 100 mil habitantes) no ano de 2008. Adaptado de [2].

Contudo, é possível conseguir uma redução do impacto do cancro nas diversas populações através de uma combinação de políticas educacionais e sociais e estratégias de prevenção que incentivem comportamentos saudáveis ou que ajudem a limitar práticas pouco saudáveis, como por exemplo o tabaco, o consumo de bebidas alcoólicas e a exposição a agentes infecciosos entre outras [1].

Por outro lado, para a diminuição das mortes provocadas por patologia oncológica, torna-se necessário uma investigação cada vez mais aprofundada para se conhecer mais sobre as suas origens/causas, sobre a forma como se desenvolve ou progride. Uma vez que é através do seu conhecimento que se tentam criar novos modos de prevenção, deteção e tratamento adequado para melhorar a qualidade e esperança de vida de pacientes de cancro. Desta forma, as técnicas de rastreio e diagnóstico têm um papel fundamental para a deteção precoce deste tipo de doenças. A deteção precoce de qualquer tipo de cancro permite uma oportunidade para que seja possível o planeamento de um tratamento que tenha maior probabilidade de ser bem-sucedido e, conseqüentemente, aumentar a taxa de sobrevivência das pessoas que sofrem de cancro [1].

Atualmente, com a crise económica que se abate sobre a grande maioria dos países, os encargos relacionados com o cancro também são levados em conta, de entre os quais se salientam: os custos diretos que incluem os pagamentos e recursos utilizados para o tratamento, os custos de tratamento e reabilitação relacionados com a doença e os custos indiretos onde se inclui a perda de produção económica devidos aos dias de trabalho perdidos (custos de morbilidade) e morte prematura/seguros de saúde. Uma pesquisa recente mostrou que o cancro tem o impacto económico mais devastador entre todas as causas de morte no mundo. Apesar das limitações dos dados estatísticos, estima-se que, anualmente, cerca de 661 biliões de Euros sejam gastos em encargos relacionados com todo o tipo de cancros em todo o mundo. A grandeza deste valor e a tendência para o crescimento e envelhecimento da população, fazem das técnicas de prevenção e diagnóstico precoce uma aposta que ganha cada vez mais relevo no sentido de reduzir novos casos de cancro, os custos económicos acrescidos aos serviços de saúde e o mais importante aumentar a probabilidade de salvar mais vidas humanas [3].

De todos os tipos de cancro existentes, o cancro da mama é o que tem revelado estatísticas mais devastadoras no sexo feminino, tal como é demonstrado pela Figura 2. É uma das doenças com maior impacto na nossa sociedade, não só por ser muito frequente, mas também porque afeta um órgão cheio de simbolismo, na maternidade e na feminilidade [1, 4].

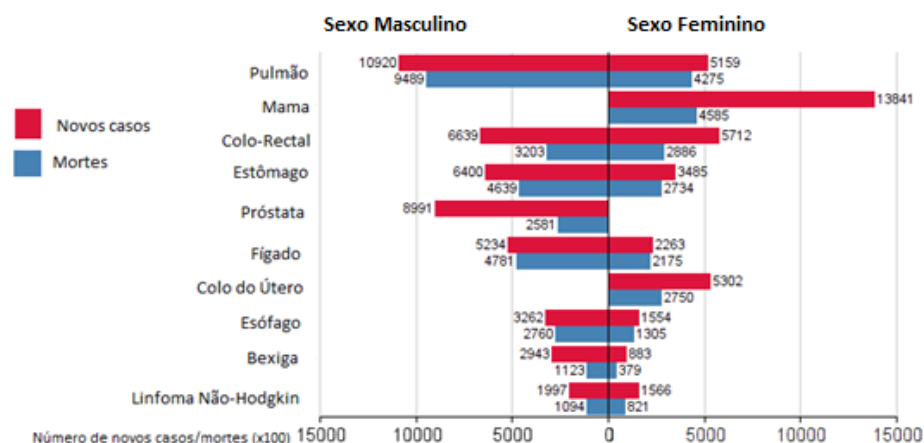


Figura 2 – Representação gráfica do número de novos casos registados (vermelho) e número de mortes (azul) no ano de 2008 para os dez cancros com maior taxa de incidência no mundo. Adaptado de [2].

Para se ter noção dos números alarmantes que o cancro da mama tem atingido a nível mundial, em 2008 estimou-se que foram diagnosticados, aproximadamente, 1,4 milhões de novos casos, dos quais 458 400 resultaram em morte dos pacientes [1]. A IARC publicou o “*World Cancer Report 2008*”, representado na Figura 3, que mostra a distribuição mundial desta patologia oncológica em 2008.

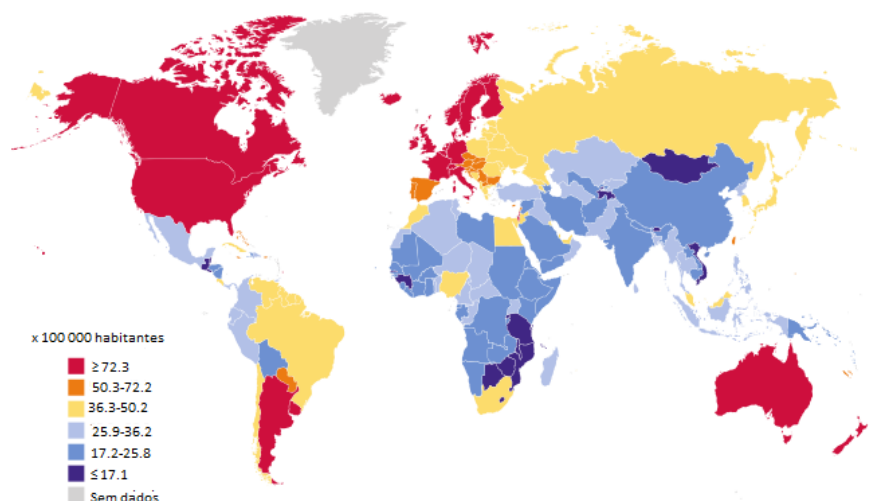


Figura 3 - Representação geográfica da taxa de incidência do cancro da mama em todo o mundo (por 100 mil habitantes) no ano de 2008. Adaptado de [1].

A nível nacional, anualmente, o número estimado de novos casos é de aproximadamente 4500, enquanto o número de óbitos é de aproximadamente 1500. Em Portugal, tal como acontece nos países economicamente desenvolvidos, o progresso desta doença patológica nos próximos anos é de um constante aumento (Figura 4), uma vez que é uma doença oncológica associada ao envelhecimento da população (dois terços dos casos surgem depois da menopausa nas mulheres) [4, 5].

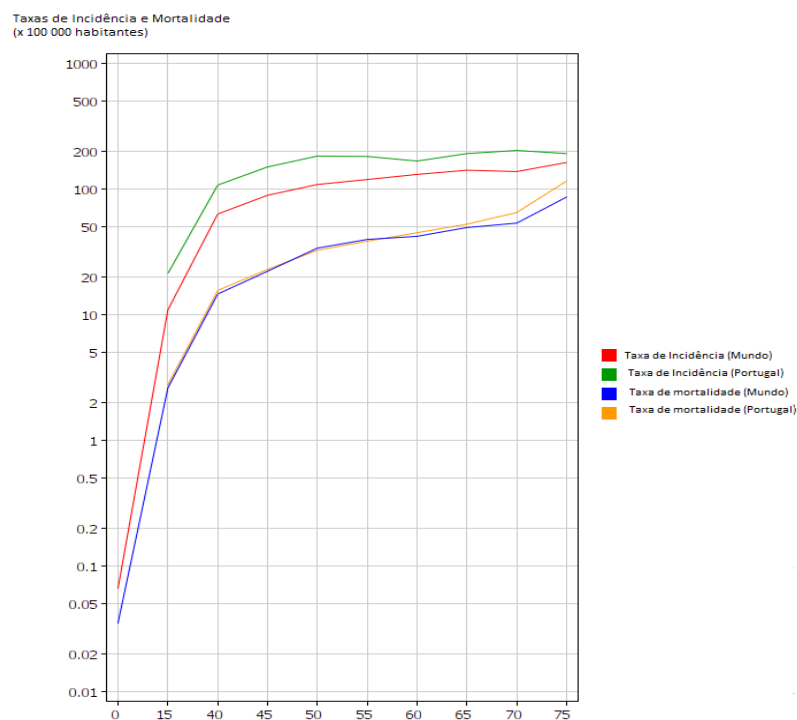


Figura 4 – Comparação gráfica da evolução entre as taxas de incidência e as taxas de mortalidade do cancro da mama entre Portugal (linhas verde e laranja, respetivamente) e o resto do mundo (linhas a vermelho e azul, respetivamente). Adaptado de [2].

O cancro da mama também pode afetar pessoas do sexo masculino, no entanto a sua taxa de incidência é muito inferior à da mulher (1 homem por cada 100 mulheres, ou seja, cerca de 1% dos casos de cancro da mama dizem respeito a homens), mas o caso masculino não será abordado na presente dissertação [4, 5].

A partir de meados da década de 90, as tendências globais têm apontado para uma ligeira diminuição da mortalidade, que se deve principalmente aos seguintes fatores:

- Maior precocidade no diagnóstico devido ao papel dos rastreios na deteção de tumores em estadios precoces e aos meios de diagnóstico mais eficientes;
- Melhor qualidade do tratamento e na monitorização da resposta ao tratamento [6].

Associado a estes fatores estão os avanços nas técnicas de imagiologia para a deteção precoce do cancro da mama, apresentando ainda limitações que precisam de ser superadas. Desta forma, impõe-se a necessidade de continuar a investigar, a melhorar e a desenvolver novas técnicas de imagiologia médica que permitam montar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento mais rigorosas, eficazes e seguras com o objetivo de reduzir o risco de se desenvolver e morrer de cancro da mama.

1.2 Imagiologia do cancro da mama/região axilar

Durante os últimos anos, a imagiologia médica tem vindo a desempenhar um papel fundamental para o rastreio e diagnóstico do cancro da mama, para a classificação e análise de anormalidades na mama que não são detetáveis por palpação e, também, para definição da extensão dos tumores da mama quer *in situ*, quer na identificação de metástases.

Levando em consideração, o relatório do Instituto de Medicina dos EUA (do inglês, *Institute of Medicine*, IOM), a técnica de imagem médica ideal a ser utilizada deve apresentar as seguintes características:

- Ser não-invasivo;
- Fornecer o mínimo de desconforto e risco para a saúde do paciente;
- Capacidade de detetar tumores malignos com especificidade e numa fase precoce;
- Ser de baixo custo e obter resultados consistentes e conclusivos para otimizar o tratamento dos pacientes [7].

O rastreio do cancro da mama é normalmente efetuado através de exames imagiológicos ou de profilaxia. O exame imagiológico a que se recorre com maior frequência é a mamografia por Raios-X, uma vez que é o tipo de exame que oferece uma melhor combinação disponível dos requisitos ideais exigidos pela IOM. Nos casos em que os resultados do exame de mamografia não sejam conclusivos, existem outras técnicas de imagem, como a ecografia mamária (muitas vezes é o único método para utilizar em mulheres jovens), a ressonância magnética, a cintigrafia ou a Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, *Positron Emission Tomography*, PET) que podem ser usadas de forma complementar. Mesmo com a utilização em conjunto destes métodos de imagiologia para o rastreio e diagnóstico do cancro da mama, os requisitos indicados no relatório do IOM não são totalmente cumpridos [7, 8].

Ao fazer-se uma análise crítica do que foi escrito anteriormente, é claro que existe uma necessidade elevada de uma modalidade de imagiologia médica alternativa/complementar com o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade devido a cancro de mama. Por este motivo, existe uma investigação ativa à procura de modalidades imagiológicas alternativas para o rastreio e diagnóstico desta doença para promover a sua deteção precoce de uma forma mais segura e eficaz. A imagiologia por micro-ondas é uma das modalidades de imagem médica sob investigação que apresenta aplicações potenciais, pelas quais pode vir a ser considerada como uma alternativa válida e credível no campo de diagnóstico da Medicina (em especial na deteção precoce do cancro da mama) e as quais serão abordadas no capítulo 2.

1.2.1 Mamografia de Raios-X

A mamografia de raios-X é o método de imagem mais utilizado para o diagnóstico de lesões palpáveis e impalpáveis da mama. No caso do diagnóstico do cancro da mama, baseia-se no estudo do tecido mamário com o objetivo de identificar massas tumorais de pequena dimensão (menor que 1 cm) e/ou microcalcificações com utilização de uma dose baixa de radiação ionizante que penetra na mama comprimida para a obtenção de uma imagem. Este tipo de exame é recomendado pela *American Cancer Society* (ACS) e *American College of Radiology* (ACR) para a população feminina a partir dos 40 anos de idade com a indicação de serem realizados anualmente. Além disso, é o método utilizado para a monitorização da mama após cirurgia e/ou radioterapia externa [8].

Contudo, apesar dos progressos técnicos e científicos na melhoria das técnicas de mamografia (caso da mamografia digital e avanços na especialidade radiológica, impulsionada

em grande parte pela *The Mammography Quality Standards Act*) para a deteção e caracterização de lesões na mama, a mamografia continua a sofrer de várias limitações [9, 10], tais como:

- Utilização de radiação ionizante, o que faz com que as mulheres grávidas não possam realizar este tipo de exame;
- A compressão da mama provoca dor e desconforto;
- Os implantes mamários são um entrave à correta interpretação de uma imagem mamográfica devido à sua opacidade radiográfica;
- Dificuldade de diagnóstico no caso da presença de tecido fibroso e glandulares em mamas de maior densidade podem prejudicar a identificação de tumores, sendo a sensibilidade reduzida [7, 11];
- A taxa de falsos-positivos situa-se entre 2,8-15,9% e a taxa de falsos-negativos entre 4-34% [12]. Os exames que são falsos-positivos significam que o paciente é falsamente diagnosticado com cancro, provocando um sofrimento emocional desnecessário ao paciente e também conduzem a biópsias desnecessárias, produzindo conseqüentemente encargos financeiros também desnecessários para o serviço de saúde. Por outro lado, os resultados falsos-negativos reduzem a probabilidade de sucesso do tratamento, uma vez que a deteção do cancro é feita num estadio mais avançado;
- A deteção de alguma massa anormal requer uma investigação mais profunda através da utilização de outros exames que confirmem ou não a hipótese de cancro como aparece na Figura 5. E só por si, este tipo de imagem não é suficiente para determinar o grau de malignidade da lesão, sendo necessário recorrer à biópsia para avaliação final;
- Estima-se que o número de tumores mamários não detetados se situam entre os 5-15% [12], o que é um fato que indica que o contraste obtido para a distinção entre tecidos tumorais e tecidos normais da mama é baixo.

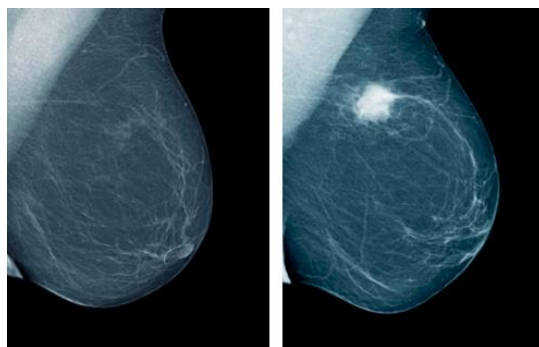


Figura 5 – Representação de dois exemplos de mamografia digital. A figura mais à esquerda é uma mamografia normal e a figura mais à direita mostra uma massa anormal que exigiria um estudo mais profundo para se obter o diagnóstico correto [13].

No entanto, existem outros métodos de detecção não-ionizantes que podem ser utilizados como exames complementares em casos para verificar a existência a malignidade de tecidos tumorais na mama e na presença de mamas radiologicamente densas [12], tais como a ecografia mamária e a ressonância magnética.

1.2.2 Metodologias Complementares

1.2.2.1 Ecografia Mamária

A ecografia mamária é um tipo de exame de imagem médica auxiliar à mamografia, sendo neste momento a ferramenta de diagnóstico mais utilizada a seguir à mamografia [14]. Baseia-se na transmissão de ondas sonoras de alta frequência, através das mamas da paciente, que depois são refletidas com intensidade variável dos diferentes tecidos, sendo possível a visualização de vários tipos de tecido (pele, tecido adiposo, tecido fibroglandular e tecido muscular) em tempo real num ecrã [7, 14].

Esta técnica de imagem médica é útil na avaliação de mamas muito densas radiologicamente, na avaliação de nódulos encontrados na mamografia (diferenciação de lesões císticas de sólidas) e podem ajudar na distinção entre tecidos benignos e malignos. Cada vez mais, esta técnica está a ser utilizada para a identificação de possíveis gânglios linfáticos axilares metastizados como representado na Figura 6. Por outro lado, é o método de imagem mais adequado no estudo das mamas das mulheres jovens, por não usar radiação ionizante, ser indolor e por apresentar bons resultados na avaliação de massas estranhas observadas nesta faixa etária.

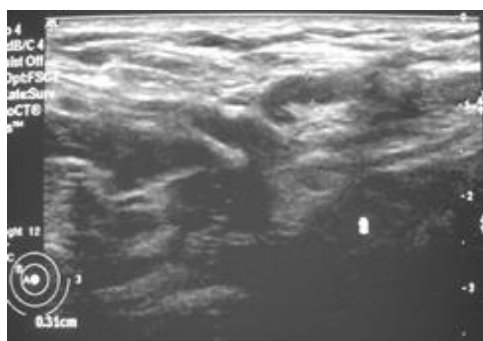


Figura 6 - - Ecografia do lado direito da região axilar que mostra um pequeno gânglio linfático cuja espessura cortical (3,1 mm) é medida entre os dois x colocados no lado direito da imagem [15].

No entanto, a grande desvantagem desta técnica é a incapacidade de diferenciação entre tecido adiposo e massas tumorais por apresentarem propriedades acústicas semelhantes [7, 16].

A ecografia mamária é um método contíguo à mamografia, que leva a um diagnóstico mais preciso. De entre os métodos auxiliares da mamografia, tem-se mostrado o mais eficaz e com menor custo.

1.2.2.2 Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética (RM) da mama combina campos magnéticos, ondas de rádio e sistemas de computador para obter imagens tridimensionais, sem utilização de radiação ionizante. A RM da mama, normalmente, é realizada após a obtenção do resultado de uma biópsia positiva como forma de o médico adquirir mais informação sobre a gravidade da lesão. Os benefícios desta técnica são a sua elevada sensibilidade para detetar o cancro da mama e identificar pequenos tumores em fase inicial com vascularização insignificante, que estão ocultas na mamografia, na ecografia mamária e na palpação (exame físico). Sabe-se que a sensibilidade da imagem de RM pode variar entre 88-100% e a especificidade apresenta uma grande variabilidade entre 28-100% [11].

No entanto, existem algumas contraindicações e limitações associadas ao uso da RM. Mulheres que apresentem *pacemakers*, neuro-estimuladores implantados e próteses de válvulas cardíacas não podem realizar este tipo de exame. Ao nível das limitações, a RM da mama apresenta especificidade mais baixa e variável devido à semelhança nas características de imagem entre lesões benignas e malignas, caracteriza-se por ser um exame demorado, tem uma padronização inconsistente na realização e interpretação das imagens quando comparada com os exames de mamografia e ecografia e é um exame com elevado custo (custa cerca de 10 vezes mais do que uma mamografia) [17]. Tendo consciência das limitações da RM da mama, é importante que o uso desta técnica seja restringido aos grupos de pacientes para que existe evidência sobre uma aceitável exatidão do diagnóstico e conhecimento de que os benefícios ultrapassam as limitações [18].

Das aplicações clínicas atuais, uma aplicação importante da imagem de RM é o seu uso no rastreio de mulheres com elevado risco de desenvolver cancro da mama (entre 60-85%) tendo em conta o histórico da doença na família, especialmente as mulheres que possuem os genes BRCA1 e BRCA2 - recomendação do Instituto Nacional para a Saúde e Excelência Clínica (em inglês, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, NIHCE) [14]. Outras aplicações desta técnica é na monitorização de pacientes que se vão submeter a quimioterapia,

na avaliação dos implantes mamários, em mulheres operadas ao cancro da mama com suspeita de recorrência da doença e na avaliação de doentes com metástases nos gânglios axilares.

A investigação clínica tem mostrado que a RM apresenta um enorme potencial para o diagnóstico do cancro da mama como um método complementar da mamografia de raios-X e não como um substituto. Mesmo assim, são necessários mais estudos do uso da RM na mama em relação ao custo-benefício e aos resultados clínicos a longo prazo (influência na taxa de recorrência, na taxa de sobrevivência e na taxa de mortalidade) [18].

1.2.2.3 Cintigrafia e Tomografia por Emissão de Positrões

A cintigrafia envolve a administração por via endovenosa de um radio-fármaco, permitindo que esta substância seja transportada pela circulação sanguínea ao tecido alvo de acordo com a constituição química do radio-fármaco. Com a ajuda de detetores é possível rastrear os radioisótopos e reconstruir as rotas metabólicas ou traçar o mapeamento de um tecido em específico. Nos tecidos em que se verifique uma distribuição padrão não homogénea, ou seja, que ocorra uma acumulação anormal do radioisótopo num determinado tecido, será indicador da presença de alguma anomalia. No entanto, a cintigrafia não pode ser vista como uma alternativa à mamografia de Raios-X e à biópsia, mas como uma ferramenta imagiológica auxiliar útil no planeamento cirúrgico para avaliar a extensão do cancro da mama diagnosticado [11, 19].

Apesar, de uma meta-análise de 64 estudos relatar uma sensibilidade e especificidade de 85% e 87 %, respetivamente, para o diagnóstico do cancro de mama, o elevado número de falsos-positivos (9,2%-15%) e falsos-negativos (6,8%-48,3%) continuam a ser preocupantes e podem conduzir a consequências físicas e emocionais graves para o paciente. Desta forma, este método de imagiologia deve ser utilizado sempre em conjunto com outras modalidades de imagem [19].

A cintigrafia deve ser considerada como um exame complementar de diagnóstico à mamografia de Raios-X quando esta apresenta resultados inconclusivos, acrescentando sensibilidade e especificidade especialmente em mulheres jovens com mamas densas, mulheres com implantes mamários e para avaliação e acompanhamento de microcalcificações. Na Figura 7 aparece uma comparação visual entre os dois tipos de imagem obtidos em cada técnica.

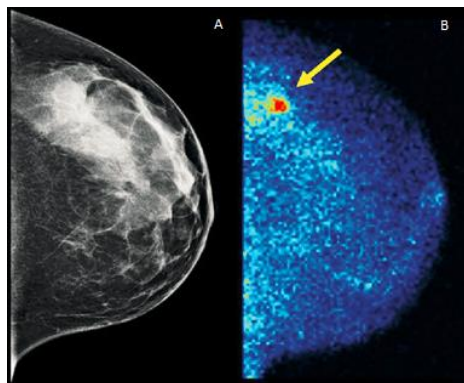


Figura 7 – A: imagem de uma mamografia de Raios-X; B: cintigrama de uma mulher com mamas extremamente densas. A mamografia foi interpretada como negativa, mas a cintigrafia detetou um cancro lobular invasivo de 13 mm (indicado pela seta) que não foi identificado na mamografia devido à densidade da mama [20].

A Tomografia por Emissão de Positrões (em inglês, *Positron Emission Tomography*, PET) é uma técnica que está inserida na área da Medicina Nuclear, em que se utiliza uma molécula com afinidade para determinadas células tumorais, acoplada a um radioisótopo que emite radiação na forma de positrões, sendo posteriormente detetados. Permite observar a diferenciação entre a atividade metabólica das células tumorais das células normais. Ou seja, Através desta técnica é possível a deteção dos aumentos da atividade metabólica em locais específicos através da injeção de radio-fármacos como o ^{18}F -fluoro-desoxiglucose (^{18}FDG) no paciente que vão marcar radioativamente a glucose existente no organismo. Uma vez que as células tumorais metabolizam a glucose muito mais rapidamente que as células normais, a existência de zonas com maior concentração de radio-fármaco, será indicativo de algum tipo de lesão na estrutura em análise. Por estas razões, esta técnica revela-se como uma técnica valiosa na deteção de estadios mais precoces do cancro da mama e na assistência ao planeamento de intervenções cirúrgicas e tratamentos de radioterapia e quimioterapia.

Uma das grandes desvantagens dos equipamentos de PET são a sua vocação para utilização de estudos de corpo inteiro, o que no caso do cancro da mama não serve o propósito dadas as pequenas dimensões das lesões que normalmente caracterizam este tipo de cancro.

Estas últimas duas modalidades de imagiologia mencionadas, a cintigrafia e o PET, são ambas técnicas funcionais que permitem obter imagens representativas da fisiologia e do metabolismo da mama. São significativamente caras e requerem a utilização de uma quantidade de agentes radioativos para aumentar o contraste entre as massas tumorais e os tecidos saudáveis [11].

Como última nota referir, que o trabalho que aqui se apresenta foi desenvolvido no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB), sendo este um dos parceiros do consórcio português *PET-Mammography*, responsável pelo desenvolvimento do sistema

ClearPEM. Este sistema caracteriza-se por imagens com elevada resolução, podendo identificar pequenas lesões tumorais da mama com maior especificidade e sensibilidade num estado precoce da doença com base na técnica de Mamografia por Emissão de Positrões (do inglês, *Positron Emission Mammography*, PEM).

1.3 Motivação e objetivos

Os requisitos necessários para melhorar as taxas de sobrevivência, a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de cancro da mama e combater o aumento das taxas de incidência deste tipo de cancro são: uma deteção precoce e segura, um diagnóstico correto e uma monitorização adequada e eficaz. Tendo em consideração estes requisitos, a imagiologia por micro-ondas é uma das modalidades de imagem médica que pode vir a ser considerada como uma alternativa credível na deteção de estadios precoces do cancro da mama. No mínimo devido a duas razões: primeiro, pelo contraste dielétrico observado entre os tecidos tumorais e os tecidos normais da mama no espectro das micro-ondas, apresentando um elevado potencial para a deteção de tumores; em segundo lugar, após vários estudos realizados nesta área, a imagiologia por micro-ondas caracteriza-se por ser uma técnica de imagem não-invasiva, não utiliza radiação ionizante, eficiente e usa níveis de energia muito baixos para a observação das propriedades dielétricas nos diferentes tecidos [11, 12, 21]. Para além disso, um sistema de imagens por micro-ondas será uma solução muito mais económica em comparação com a Mamografia de Raios-X, a CT e a RM.

Uma questão importante que não é normalmente abordada na literatura da imagiologia da mama é a importância da região axilar, onde até 80 % dos casos de cancro da mama pode ocorrer metastização. Tal incidência, deve-se ao facto das células tumorais metastizadas terem uma tendência para se deslocarem para os gânglios linfáticos axilares através dos vasos linfáticos e sanguíneos [22, 23].

O principal objetivo deste trabalho é a construção de um fantôma numérico para a região axilar, que capture a estrutura anatómica heterogénea dessa região e através do qual se possa explorar as diferenças das propriedades dielétricas entre os vários tecidos existentes na axila, com identificação dos gânglios linfáticos na região axilar. Esta identificação dos gânglios poderá permitir analisar se estes gânglios possuem ou não células tumorais e permitir uma avaliação mais precisa do estadio de desenvolvimento do cancro da mama. Além disso, esta avaliação será fundamental na decisão dos exames a realizar e na terapia a seguir, evitando

também que gânglios linfáticos saudáveis sejam removidos o que reduzirá o risco de infecção e linfedema por parte dos pacientes. Desta forma, é de crucial importância avaliar e diagnosticar corretamente os gânglios linfáticos com a utilização de uma abordagem não-invasiva. Associado ao desenvolvimento deste fantôma, está a elaboração de um método para a criação de modelos numéricos da região axilar através do uso de imagens médicas de CT 3D de mulheres, de forma semelhante ao procedimento descrito em [24]. Para a detecção e análise da condição dos gânglios linfáticos axilares terá que ser criado pela primeira vez um modelo dielétrico FDTD (do inglês, *Finite-Difference Time-Domain*) da axila.

1.4 Contribuições do trabalho

O presente trabalho ocorreu no âmbito de uma parceria entre o IBEB, a Fundação Champalimaud, a Universidade Nacional da Irlanda (em Galway) e a Universidade de Calgary (Canadá), sendo o trabalho desenvolvido no IBEB localizado na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Atualmente, a imagiologia médica na detecção do cancro da mama é uma área em investigação que procura técnicas alternativas de imagiologia que possam superar as desvantagens das técnicas de imagem médica usadas nos dias de hoje, e dar um contributo na detecção e diagnóstico precoce do cancro da mama, permitindo tratamentos terapêuticos menos agressivos, menos mutilantes que ofereçam à mulher sobretudo, melhor qualidade de vida. Desta forma, este trabalho contribuirá com um método único para criar fantômas numéricos da região axilar através de imagens de CT, apresentando novas funcionalidades ao nível do pré-processamento e da segmentação que vai permitir a análise de imagens médicas com melhor qualidade e resolução. Outro contributo é a segmentação de novos tecidos como os gânglios linfáticos axilares que podem vir a desempenhar um papel decisivo na detecção e na avaliação do nível de estadiamento do cancro da mama. Consequentemente, este fantôma numérico que inclui a região axilar vai fornecer um modelo anatomicamente realista para que no futuro, se possam realizar simulações de radar por micro-ondas e detetar os gânglios linfáticos axilares.

Por fim, parte deste trabalho está em apreciação para ser apresentado na conferência: *European Conference on Antennas and Propagation* (EuCAP) em Haia na Holanda (6-11 de Abril de 2014).

1.5 Estrutura da Dissertação

Esta dissertação encontra-se dividida em 7 capítulos principais, correspondendo o Capítulo 1 à presente secção. Este primeiro capítulo visa proporcionar uma visão geral e introdutória sobre o problema do cancro da mama. Ainda nesta secção, é feita uma descrição das modalidades de imagem médica utilizadas para a deteção do cancro da mama atualmente, e também, é descrita a motivação que levou à realização deste, os objetivos estabelecidos e as contribuições conseguidas com a realização deste trabalho.

No capítulo 2 apresenta-se o conceito base da imagiologia por micro-ondas para aplicações no campo do diagnóstico médico, fazendo referência aos principais países envolvidos na investigação desta técnica atualmente. Também, é feita a definição do que são as propriedades dielétricas e os principais estudos realizados sobre estas propriedades ao nível dos gânglios linfáticos axilares até a este momento. Por fim, refere-se um conjunto de vantagens e desvantagens que a aplicação desta técnica pode vir a ter na deteção do cancro da mama.

A descrição da anatomia e fisiologia do sistema linfático da mama e da região axilar é feita no capítulo 3. Neste capítulo dá-se especial ênfase, à importância da análise do gânglio sentinela na deteção do estadió do cancro da mama e de que forma essa análise é feita nos dias de hoje. Para finalizar é feita uma enumeração dos principais estádios do cancro da mama, tendo em conta o tamanho do tumor, a ocorrência ou não de metastização e a taxa de sobrevivência cinco anos após o tratamento.

O capítulo 4 aborda, no geral, a importância do processamento e da análise da imagem médica para a recolha de informação relevante a partir de imagens que possa ajudar no diagnóstico de doenças e no planeamento mais correto do tratamento a seguir. Neste capítulo, com maior pormenor, é descrito o método de segmentação e a sua importância na área das aplicações médicas, sendo dada uma possível classificação dos vários tipos de segmentação. De entre os vários tipos de segmentação mencionados, foi dado especial interesse ao algoritmo *K-means*, uma vez que foi este o algoritmo utilizado para segmentar as imagens de CT no programa *ISeg*.

No capítulo 5 apresenta-se a metodologia seguida neste trabalho, que se divide em três secções principais: escolha das imagens adequadas para a segmentação, pré-processamento das imagens de CT com o *MATLAB* e o *ISeg* e a criação de um fantôma numérico da região axilar.

No capítulo 6 são apresentados os resultados obtidos, com principal destaque para a visualização final obtida para o fantôma criado para a região axilar com base nas imagens CT fornecidas pela Fundação Champalimaud.

Por fim, no capítulo 7 apresentam-se as conclusões da realização deste trabalho, bem como algumas perspectivas futuras relativamente à aplicação da imagiologia por micro-ondas na deteção do cancro da mama através da análise do estado dos gânglios linfáticos axilares.

2 IMAGIOLOGIA POR MICRO-ONDAS

2.1 Conceito sobre a imagiologia por micro-ondas

Ao longo das últimas duas décadas, a imagiologia por micro-ondas tem atraído um crescente interesse para aplicações na área da Biomédica, em particular para a deteção precoce e localização de tecidos benignos e malignos na mama da mulher e para monitorização terapêutica. Isso deve-se, principalmente ao contraste dielétrico (propriedades dielétricas) significativo existente entre os tecidos normais e tumorais da mama, que tem sido documentados numa série de estudos [22, 25-29]. Esta diferença deve-se à existência de um teor de água mais elevado nos tecidos tumorais (provocada pela vascularização anormal [30, 31] e, também, sobre o facto de as células cancerígenas formarem mais ligações de água no seu interior [32, 33]), que quando expostos à frequência das micro-ondas provoca uma dispersão significativa dessas micro-ondas em comparação com os tecidos normais, que apresentam um baixo teor de água. A exploração destas diferenças nas propriedades dielétricas é a base para aplicações em equipamentos de diagnóstico médico na frequência de micro-ondas [9, 11, 34].

Hoje em dia, a investigação da aplicação por micro-ondas para formação de imagens médicas é realizada em diversos países, como por exemplo: Irlanda, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos da América (EUA), Portugal, Espanha, Itália, Suécia, Reino Unido e China [35]. Esta série de estudos a realizar-se sobre a imagiologia por micro-ondas está a ser desenvolvida para que a médio-prazo seja capaz de dar resposta de forma rápida, inofensiva e eficiente às seguintes questões na área da imagiologia da mama:

- Existência ou não de massas tumorais;
- Caso exista uma massa tumoral, determinar a sua localização e o seu tamanho.

O desenvolvimento deste trabalho aqui apresentado terá como finalidade futura aplicar a imagiologia por micro-ondas na região axilar para a deteção, avaliação e localização de potenciais gânglios metastizados, os quais se sabe serem uma das principais vias de metastização de vários tipos de cancros, em particular do cancro da mama abordado neste trabalho [11, 35].

2.1.1 Propriedades Dielétricas

As principais propriedades dielétricas de interesse para o estudo e caracterização de diferentes tipos de tecidos são a permitividade relativa e a condutividade, sendo que estas, normalmente, dependem do teor de água dos tecidos a ser analisados. A permitividade relativa é dada pela Equação 1:

$$\hat{\epsilon} = \epsilon' - j\epsilon'' \quad (1) \quad \text{Equação 1}$$

Onde ϵ' representa a permitividade relativa do material, uma medida do deslocamento de carga e conseqüente energia armazenada no material; ϵ'' é o factor de perda de fase, uma medida indicadora da energia elétrica dissipada; j é o número imaginário $\sqrt{-1}$.

A condutividade(σ) está relacionada com ϵ'' através da Equação 2:

$$\epsilon'' = \frac{\sigma}{\epsilon_0 \omega} \quad \text{Equação 2}$$

Onde ϵ_0 significa a permitividade no vácuo; ω é a frequência angular do campo.

Ao longo das últimas décadas, vários estudos foram realizados com o intuito de examinar e analisar as propriedades dielétricas *in vivo* e *ex vivo* de tecidos normais e malignos da mama. Nos próximos parágrafos é feita uma descrição com maior detalhe dos estudos mais importantes sobre as propriedades dielétricas nos tecidos mamários e nos gânglios linfáticos axilares.

Em 1994, *Joines et al* [25] realizou um primeiro estudo sobre os gânglios linfáticos malignos, em que mediu pela primeira vez valores de condutividade (0.55-1.34 S/m) e permitividade (55.9-96) para um total de 6 gânglios para frequências entre 50-900 MHz. No entanto, os resultados obtidos são inconclusivos uma vez que este estudo não tomou em consideração nenhum gânglio linfático saudável.

Em 2004, *Choi et al.*[27] mediu as propriedades dielétricas dos gânglios linfáticos malignos e normais e, também, tecidos malignos da mama, utilizando a técnica de micro-ondas com aplicação de um intervalo entre 0.5-30 GHz. Neste estudo observou-se que os tecidos malignos da mama e os gânglios linfáticos metastizados apresentavam diferenças significativas em relação aos gânglios linfáticos normais (Figura 8). De referir, que consoante os valores de frequência utilizados, existem alterações dos valores quer da permitividade relativa quer da condutividade. Para valores elevados de frequência, a permitividade tem tendência para diminuir e a condutividade para aumentar.

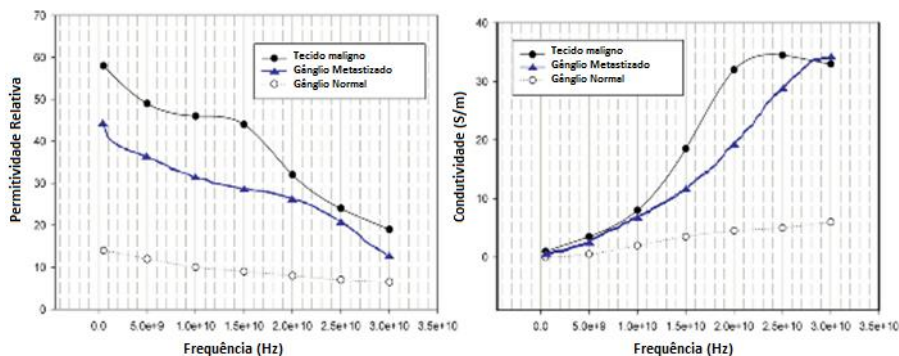


Figura 8 - Representação dos resultados sobre a variação da permissividade relativa (gráfico à esquerda) e da condutividade (gráfico à direita) entre tumores malignos na mama, gânglios linfáticos normais e metastizados para um intervalo de frequências entre os 0.5 GHz e 30 GHz, como descrito por Choi *et al.* [27]. Adaptado de [11].

Em 2007, Lazebnik *et al.* realizou dois estudos [28, 29]: o primeiro focado na análise das propriedades dielétricas de tecidos normais da mama de várias pacientes após cirurgia de redução do peito; o segundo estudo para a caracterização do contraste dielétrico entre diferentes tipos de tecidos da mama (saudáveis e cancerígenos) quando as pacientes tinham cancro. Nestes estudos as amostras foram classificadas em 3 grupos, tendo em conta a percentagem de tecido adiposo existente (Grupo I: tecido adiposo entre 0-30%; Grupo II: tecido adiposo entre 31-84%; Grupo III: tecido adiposo entre 85-100%). No primeiro estudo, observou-se que mamas com quantidades elevadas de tecido adiposo e baixas de tecido fibroglandular apresentam, em média, propriedades dielétricas menores. Por outro lado, mamas com quantidades baixas de tecido adiposo e elevadas de tecido fibroglandular caracterizam-se por propriedades dielétricas mais elevadas. Os resultados deste estudo sugerem que dentro dos tecidos normais da mama existe uma variação das propriedades dielétricas próprias da mama de cada paciente, como é demonstrado pelos gráficos da Figura 9.

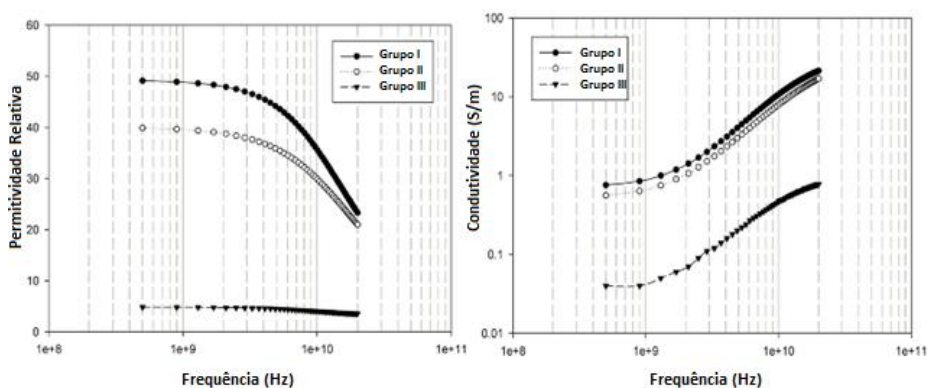


Figura 9 - Representação gráfica das medições da permissividade relativa (gráfico à esquerda) e da condutividade (gráfico à direita) efetuadas por Lazebnik *et al.* [28] a tecidos normais da mama numa banda de frequências de 0,5-20 GHz. Grupo I: amostras de tecido adiposo entre 0-30%; Grupo II: amostras de tecido adiposo entre 31-84%; Grupo III: amostras de tecido adiposo entre 85-100%. Adaptado de [11].

Resumidamente, os estudos de Lazebnik *et al.* [28, 29] permitiram o alargar do conhecimento sobre as propriedades dielétricas dos tecidos da mama pela análise de uma

quantidade de amostras superior e houve a possibilidade de realizar uma análise distinta consoante a proporção de diferentes tipos de tecidos no interior da mama e, também, uma caracterização desses tecidos num intervalo de frequências entre 0,5 a 20 GHz. No entanto, os resultados destes dois estudos concluíram que as propriedades dielétricas de diferentes tipos de tecidos podem não ser suficientes para distinguir os tecidos da mama saudáveis dos tumorais (benignos e malignos), o que pode conduzir a diagnósticos incorretos. Desta forma, a avaliação dos gânglios linfáticos axilares pode vir a ser de uma enorme importância para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama, uma vez que existe uma grande tendência das células cancerígenas viajarem para os gânglios linfáticos e formarem metástases.

Mais recentemente, em 2010 *Cameron et al* [22] realizou um estudo preliminar sobre as propriedades dielétricas dos gânglios linfáticos normais e tumorais. Neste estudo mediram as propriedades dielétricas através da colocação de sondas i) em contacto com o exterior do gânglio e ii) em contacto com a superfície interna do gânglio (corte transversal) com uma variação da frequência das micro-ondas entre 1-20 GHz. As propriedades dielétricas com valores mais elevados foram verificados em ii) em comparação com i) (Figura 10). Nos gânglios linfáticos constituídos por células tumorais, os valores mais elevados obtidos na superfície interna devem-se à presença de uma maior percentagem de células tumorais no volume de deteção da sonda quando comparado com a superfície externa Figura 11.

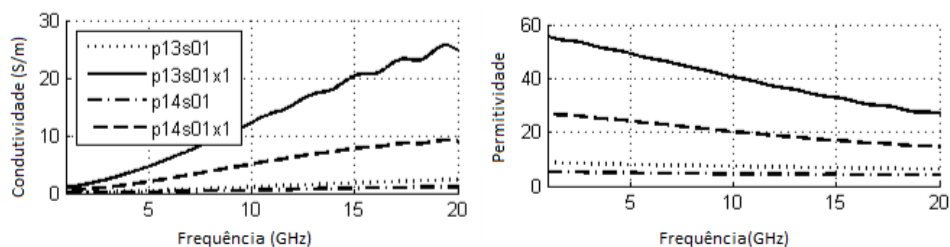


Figura 10 - Variação da condutividade com a frequência no gráfico à esquerda; Variação da permissividade com a frequência na imagem à direita. Estes gráficos mostram as medições obtidas a partir das superfícies externas e internas (indicadas por x1 na legenda do gráfico). A presença das siglas p13 e p14 estão relacionadas com o teor de gordura presente em cada amostra, 40% e 47%, respetivamente. Adaptado de [22].

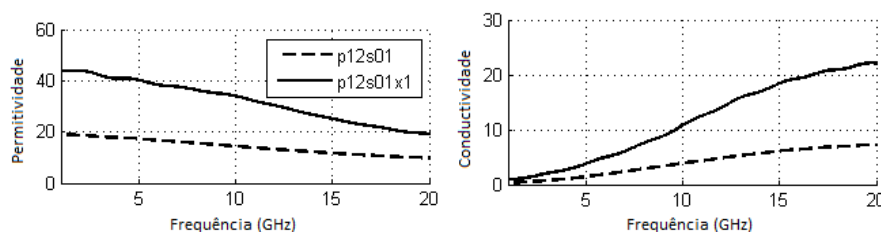


Figura 11 - Variação das medições da permissividade (imagem à esquerda) e condutividade (imagem à direita) com a frequência nos gânglios linfáticos com células tumorais. A sigla x1 identifica que a medição foi realizada na superfície interna do gânglio. Adaptado de [22].

Contudo, os resultados obtidos em [22] não são conclusivos devido à amostra analisada ser muito pequena e de serem necessários mais dados para se retirarem informações fiáveis sobre o estudo das propriedades dielétricas dos gânglios linfáticos axilares.

Com a colaboração existente entre a Universidade de Calgary e o IBEB neste trabalho aqui apresentado e a obtenção de novos dados e informações sobre o estudo das propriedades dielétricas nos gânglios linfáticos que ainda estão a ser processados pela Universidade Calgary, espera-se que haja uma continuação e desenvolvimento deste trabalho com o objetivo de se ter maior conhecimento sobre qual o impacto que a imagiologia por micro-ondas pode ter na análise dos gânglios linfáticos axilares para a deteção do cancro da mama.

2.2 Vantagens e desvantagens da Imagiologia por micro-ondas

A fim de ultrapassar as desvantagens e melhorar a capacidade de deteção e diagnóstico das técnicas de imagiologia utilizadas (mamografia de Raios-X, ecografia mamária, ressonância magnética, cintigrafia e Tomografia por Emissão de Positrões) para o cancro da mama, as novas modalidades de imagiologia devem ser desenvolvidas para substituição ou complementaridade no sentido de melhorar a sensibilidade e especificidade dos sistemas de imagiologia correntes, a imagiologia por micro-ondas surge como uma alternativa credível como método de diagnóstico do cancro da mama. Esta técnica apresenta potencial para obter uma sensibilidade mais elevada na deteção de tumores, bem como uma maior especificidade na diferenciação entre tumores benignos e malignos. Isto acontece porque o contraste dielétrico é mais significativo que o contraste de densidade, em especial para as lesões malignas [7, 11, 36].

Para além disso, outras vantagens associadas ao uso da imagiologia por micro-ondas são as seguintes: esta técnica é baseada em pulsos de baixa potência que não apresenta nenhum risco para a saúde e não sujeita as pacientes a nenhum tipo de desconforto; a atenuação das micro-ondas no tecido normal é suficientemente baixa para permitir a imagiologia da região axilar e da mama; técnica de baixo custo associado ao sistema de *hardware* [9].

Na área da Medicina, o sistema de imagiologia de radar por Banda Ultra-Larga (do inglês, *Ultra WideBand*, UWB) na frequência de micro-ondas, aplicado à mama, funcionaria como exame complementar para diagnóstico à mamografia por Raios-X, cujo sistema apresenta potencial para diferenciar entre lesões benignas e malignas. As micro-ondas apresentam a vantagem de se propagarem pelos tecidos da mama com uso de níveis muito baixos de energia

(aproximadamente 1000 vezes menor do que uma chamada de 10 minutos através do telemóvel)[9, 35].

No entanto, recentemente, Lazebnik *et al.* [29] descobriram que, tendo em conta as propriedades dielétricas, apenas o tecido adiposo normal e os tecidos tumorais diferem significativamente. Enquanto que, entre os tecidos fibroglandulares e os tecidos tumorais benignos e malignos, as propriedades dielétricas são bastante semelhantes [28, 29] o que pode tornar mais difícil a distinção entres estes tipos de tecidos. Este facto perante exames realizados em mulheres com as mamas densas podem gerar diagnósticos inconclusivos, sendo necessários mais estudos para se retirar conclusões definitivas.

Em resumo, acredita-se que a imagiologia por micro-ondas como exame complementar da mamografia de raios-X possa ajudar na deteção precoce do cancro da mama e na redução do número de falsos-positivos e falsos negativos (especialmente em casos difíceis provocados pela densidade radiográfica do tecido mamário ou em tumores localizados na região axilar ou caixa torácica) para um tratamento mais rápido e eficaz. Além disso, esta técnica destina-se a fornecer informações anatómicas sobre a estrutura de interesse em análise (neste caso região axilar e mama).

3 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático é responsável pelo transporte de fluídos, células e outro tipo de materiais. Estes materiais são transportados pelas vias linfáticas através de um fluído incolor chamado linfa [37].

Para além deste fluído, o sistema linfático é constituído por vasos linfáticos, tecido linfático, nódulos linfáticos, gânglios linfáticos, amígdalas, baço e timo. As principais funções deste sistema são manter o equilíbrio hídrico nos tecidos, absorver gorduras do tubo digestivo e participar na destruição de impurezas da linfa por um processo ativo de fagocitose pelos macrófagos (função de “filtro”).

A drenagem linfática da mama é feita através de vasos linfáticos principais e secundários, sendo que a maior parte (mais de 75%) é drenada para os gânglios axilares. No entanto, existe uma quantidade de linfa menor que é drenada para outros gânglios do sistema linfático, tais como os gânglios supraclaviculares, gânglios torácicos internos, gânglios frénicos inferiores, gânglios hepáticos, gânglios interpeitorais, gânglios branquiais, gânglios sub-escapulares e gânglios subclávios ou apicais. A Figura 12 mostra a drenagem linfática existente na mama direita de uma mulher [38, 39].

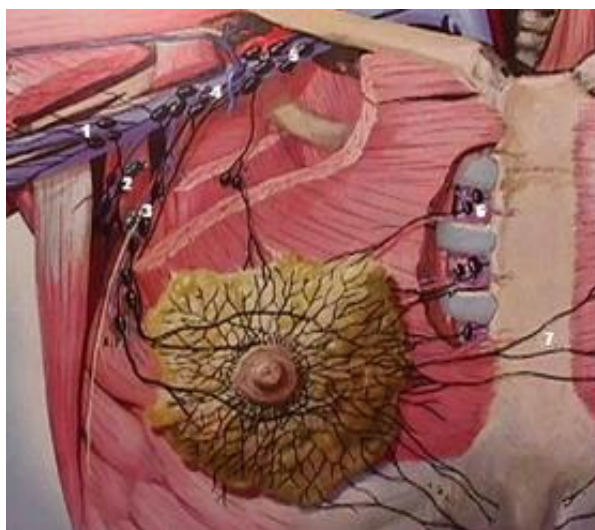


Figura 12 - Representação da drenagem linfática da mama. 1- Gânglios branquiais; 2- Gânglios Sub-Escapulares; 3- Gânglios peitorais ou axilares anteriores; Gânglios Interpeitorais; 4- Gânglios Centrais; 5- Gânglios Subclávios; 6- Gânglios Torácicos Internos; 7- Vasos Linfáticos que drenam para a mama contralateral; 8 – Gânglios Interpeitorais [adaptado de 40].

A circulação da linfa na mama inicia-se desde o plexo areolar, zona mais central e superficial da mama. Este plexo comunica facilmente com outra rede linfática, o plexo

subareolar e, também, está em contacto com o plexo superficial, situado na derme. O plexo subareolar, numa zona mais superficial da mama, comunica com o plexo circum-areolar que está localizado no plano subdérmico da mama e, numa zona mais interior, estabelece ligação com os vasos linfáticos intercanaliculares ou interductais (situados entres os canais galactóforos) e continuam através dos canais interlobares que se localizam entre os lobos mamários. De realçar, que a circulação linfática da mama é predominantemente centrípeta (ou seja, da profundidade para a superfície e do centro para a periferia), ocorrendo acumulação de linfa, preferencialmente no plexo subareolar, existindo uma conexão eficaz entre os vasos linfáticos do parênquima do tecido glandular e os vasos linfáticos cutâneos [38, 41].

O conhecimento da anatomia e fisiologia do sistema linfático é importante para o diagnóstico e tratamento do cancro, principalmente, por duas razões: por ser uma via de metastização das células cancerígenas, e pelo facto da sua manipulação durante o procedimento cirúrgico (mastectomia parcial ou total) poder criar problemas, como um linfedema¹[42].

3.1 Gânglio Sentinela

Os gânglios linfáticos são pequenas aglomerações que atuam como filtros do sistema linfático. Além disso, estes gânglios tem a capacidade de armazenar glóbulos brancos (chamados linfócitos) que atuam contra infeções (destruição de microrganismos prejudiciais ao organismo). Os gânglios axilares são os gânglios linfáticos que se localizam na região axilar, sendo que a análise destes gânglios é importante na determinação do estadio do cancro da mama e na avaliação da probabilidade do cancro ter-se metastizado para outras regiões do organismo. Durante o procedimento de cirurgia (mastectomia), alguns dos gânglios axilares podem ser removidos para posterior análise da presença, ou não, de células cancerígenas [37].

Os gânglios axilares formam uma cadeia linfática desde a axila até à clavícula. Na região axilar considera-se que os gânglios linfáticos são distribuídos por três níveis. No nível I, os gânglios estão localizados na axila e recebem a maior parte da linfa proveniente da mama. Os gânglios pertencentes ao nível II estão numa posição superior e recebem a linfa proveniente do nível I e, também, alguma quantidade de fluído da mama e da caixa torácica. Os gânglios do

¹ Um linfedema é uma acumulação de líquido linfático nos tecidos superficiais do organismo (braços, pernas) após a realização de um procedimento cirúrgico, que provoca um edema na região afetada. Esta acumulação de fluído pode dever-se a alterações na circulação do sistema linfático, como por exemplo, ao nível dos gânglios linfáticos axilares.

nível III, localizados inferiormente à clavícula, recebem a linfa proveniente dos níveis I e II, a partir da parte superior da mama e da caixa torácica.

Sabe-se que as células tumorais metastizadas tem uma elevada tendência para se deslocarem e aglomerarem-se nos gânglios linfáticos axilares, promovendo a disseminação do tumor do seu local primário. O Gânglio Sentinela (GS) define-se como o primeiro gânglio a ser encontrado pela drenagem do tumor primário da mama. O GS localiza-se junto ao conjunto de células tumorais que é transportado através das vias linfáticas e, através da localização do GS, é possível classificar o estadios dos gânglios linfáticos axilares [43].

Para a análise dos gânglios linfáticos recorre-se à biópsia ou há remoção dos gânglios durante a cirurgia (mastectomia) para posterior análise histopatológica a nível microscópico para avaliar ou não a presença de células cancerígenas. Se os resultados dos exames histopatológicos demonstrarem que o(s) gânglio(s) axilares removidos não revelaram metástases, considera-se que a probabilidade de outras metástases existirem noutros gânglios é diminuta e serve como indicador que o tumor da mama não sofreu metastização (situa-se unicamente no local primário). Além disso, a realização destes exames ajuda a determinar o estadios do cancro e o tipo de tratamento mais adequado a cada paciente [37, 43]. No entanto, na maioria das vezes, demasiados gânglios linfáticos são removidos por cirurgia o que traz consequências para a recuperação física das pacientes, quer por limitar o movimento do braço quer por tornar o processo de recuperação mais lento. Além disso, a remoção dos gânglios linfáticos aumenta o risco de infeção e linfedema. Por estes factos, é de crucial importância diagnosticar e avaliar corretamente os gânglios linfáticos através de uma abordagem não-invasiva, que faz da imagiologia por micro-ondas um potencial candidato como nova modalidade de imagiologia do cancro da mama.

3.2 Estadios do cancro

O cancro da mama é uma doença heterogénea (o crescimento do tumor pode variar de mulher para mulher e, também, consoante a faixa etária das mulheres e historial na família), caracterizando-se por uma proliferação maligna e caótica de células epiteliais, que na maior parte dos casos revestem os ductos ou lobos da mama.

Para a determinação do estadios do cancro da mama analisa-se o tamanho do tumor, a sua agressividade e informações, caso existam, sobre o nível de metastização do tumor.

A taxa de sobrevivência dos pacientes consoante os estadios do cancro é classificada tendo em conta a fase de desenvolvimento do cancro, existindo uma divisão em cinco estadios principais e respetivas sub-fases. O estadio 0 ou carcinoma *in situ* é a fase de diagnóstico mais favorável e o estadio IV é a fase menos favorável para o sucesso do tratamento:

Estadio 0: caracteriza-se pela presença de células cancerígenas num local específico, sem invasão de grupos nas células adjacentes, ou seja, inexistência de metástases. Nesta fase, o cancro é designado por carcinoma *in situ*. O termo *in situ* significa que o tumor está circunscrito à sua zona de origem, isto é, sem a presença de células tumorais noutras locais do organismo. Definem-se três tipos principais de carcinoma da mama *in situ*: Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS), Carcinoma Lobular *In Situ* (CLIS) e Carcinoma inflamatório da mama. A taxa de sobrevivência após 5 anos (de um tratamento) é aproximadamente 100% [45, 46].

- Estadio I: há presença de uma massa tumoral menor ou igual a 2 cm de diâmetro e os gânglios linfáticos axilares não estão metastizados. A taxa de sobrevivência cinco anos após tratamento é de 92% [45].
- Estadio II, dividida em: IIA e IIB.
 - No estadio IIA, podem ser diagnosticadas dois tipos de situações. Primeira situação: inexistência de tumor na mama, mas presença de cancro (tamanho superior a 2 mm) nos gânglios linfáticos axilares ou nos gânglios linfáticos que se localizam junto ao esterno. A segunda situação caracteriza-se pela existência de um tumor com tamanho entre 2-5 cm, sem metastização, nos gânglios linfáticos axilares. A taxa de sobrevivência 5 anos após tratamento para o estadio IIA é de aproximadamente 82%. O estadio IIB caracteriza-se pela presença de um tumor na mama. O seu tamanho pode variar entre 2 a 5 cm e são diagnosticadas pequenas aglomerações de células cancerígenas (0.2 a 2 mm) da mama nos gânglios linfáticos. Pode ocorrer metastização do cancro para os gânglios linfáticos axilares ou para os gânglios linfáticos situados junto ao esterno. O diagnóstico deste tipo de situação é feito recorrendo-se à biópsia do GS. A taxa de sobrevivência após 5 anos para este estadio desce para os 65% [45, 46].

No geral, no estadio II, o tipo de tratamento aplicado aos pacientes é a intervenção cirúrgica para remoção do tumor ou quimioterapia [47].

- Estadio III: segundo o *National Cancer Institute* (NCI) este estadio subdivide-se em três: IIIA, IIIB e IIIC.
 - O NCI define que o cancro encontra-se no estadio IIIA, se uma das seguintes situações for verificada:
 - Não existem células tumorais na mama, mas o cancro encontra-se i) localizado em gânglios linfáticos axilares que estão interligados uns aos outros ou a outras estruturas do organismo, ou ii) o cancro pode estar localizado nos gânglios linfáticos localizados junto ao esterno;
 - Existência de um tumor menor ou igual a 2 cm, entre 2 a 5 cm ou maior que 5 cm na mama e metastização do tumor primário para os gânglios linfáticos axilares ou para gânglios linfáticos junto ao esterno [46].

A taxa de sobrevivência 5 anos após o tratamento é aproximadamente de 47% [45].

- No estadio IIIB, o tumor na mama caracteriza-se por poder apresentar qualquer tamanho e ocorrência de metastização para a caixa torácica ou para a derme da mama e/ou para os gânglios linfáticos axilares ou gânglios situados junto ao esterno. Cinco anos após o tratamento, a taxa de sobrevivência desce para aproximadamente 44% [45].
- Para o estadio IIIC, pode ocorrer metastização do tumor primário para a derme da mama ou para a caixa torácica. O processo de metastização pode ser diagnosticado em gânglios linfáticos que se situam superior ou inferiormente à clavícula, em gânglios axilares e gânglios junto ao esterno. Neste estadio, o cancro pode ainda ser classificado em operável e não operável. Um cancro no estadio IIIC é operável quando o cancro é encontrado em dez ou mais gânglios linfáticos axilares, em gânglios inferiores à clavícula e em gânglios próximos do esterno. Quando existem metástases do cancro nos gânglios linfáticos acima da clavícula classifica-se como um cancro no estadio IIIC não operável [46].

O tratamento do cancro no estadio III é combinado, ou seja, envolve a utilização de técnicas de radioterapia, intervenção cirúrgica e/ou quimioterapia.

- Estadio IV: neste estadio o cancro já não se encontra circunscrito só na mama e nos gânglios linfáticos locais, estando presente noutras regiões do organismo sendo as mais comuns os pulmões, cérebro, fígado e ossos. A taxa de sobrevivência após cinco anos é muita reduzida, situando-se nos 14% [45, 46].

A deteção e diagnóstico do cancro da mama numa fase inicial apresenta uma taxa de cura superior a 90% [5], sendo que os principais exames de diagnóstico são a mamografia por raios-X e a ecografia mamária (mais utilizada em mulheres jovens devido à elevada densidade da mama). Em caso de suspeita, como exame complementar, é realizada uma biópsia. Apesar da mamografia por raios-X ser considerada o melhor exame para rastreio do cancro da mama, apenas cerca de 80% dos casos existentes apresentam resultados fiáveis para a avaliação de um diagnóstico correto [11]. Como referido no capítulo 1.2.1, a técnica padrão de imagiologia médica utilizada para a deteção e diagnóstico do cancro da mama estão associadas várias limitações que tornam necessário recorrer a exames complementares para se obterem diagnósticos mais precisos e conclusivos.

Tendo em conta todos os fatores referido até aqui, neste momento, existe uma necessidade de desenvolver uma técnica de imagem médica alternativa que aumente as taxas de fiabilidade para o diagnóstico do cancro da mama que também tenha a capacidade de classificar corretamente o estado dos gânglios linfáticos axilares. Neste perfil de tecnologia a imagiologia por micro-ondas parece ser a ideal. No entanto, para esta tecnologia poder vir a confirmar na realidade o potencial que apresenta é necessário criar um fantôma da região de interesse (região axilar e mama) através do processamento e segmentação de imagens médicas, para que no futuro se possam aplicar as micro-ondas em simulações computacionais para a análise dos resultados que se conseguem obter sobre gânglios linfáticos axilares, tal como é o objetivo principal deste trabalho.

4 MÉTODOS DE PROCESSAMENTO DA IMAGEM MÉDICA

Atualmente a imagiologia de diagnóstico é uma ferramenta indispensável na detecção do cancro da mama. A mamografia de Raios-X, a ecografia mamária, a RM e outras modalidades de imagem médica fornecem um meio eficaz para o mapeamento e conhecimento da anatomia do paciente, para a investigação médica, para o diagnóstico e classificação de anormalidades no interior do organismo e ajudam definir a terapia a seguir [48].

O processamento e análise de imagem englobam um conjunto de técnicas (neste trabalho foram utilizadas a seleção e identificação de regiões de interesse, remoção de ruído, segmentação com utilização de um algoritmo semiautomático) fundamentais para o estudo e recolha de informação significativa a partir de imagens. Na área da Imagiologia, a aplicação destas técnicas vai possibilitar que os médicos melhorem a sua capacidade de visualização, classificação, análise e manipulação quer de imagens bidimensionais quer de imagens tridimensionais dos órgãos em estudo de uma forma mais sistemática e menos falível [49]. Esta melhoria pode conduzir a uma maior precisão nos diagnósticos e a uma escolha mais adequada do tratamento a seguir para cada caso clínico.

4.1 Segmentação

Uma das tarefas subjacentes à análise de imagem é a segmentação. A segmentação da imagem desempenha um papel crucial na extração de informação da imagem. Na área das aplicações médicas, realiza a tarefa, por exemplo, de automatizar a delimitação de estruturas anatómicas. Ou seja, esta técnica (ao nível da prática clínica) evita a difícil tarefa do técnico/médico em segmentar as imagens manualmente, permite analisar apenas as estruturas anatómicas de interesse com a obtenção de um diagnóstico mais preciso e rápido e menos recursos humanos são necessários [50].

O objetivo principal da segmentação é permitir a divisão de uma imagem em várias sub-regiões (ou segmentos) não sobrepostas. Especificamente, é uma técnica que permite isolar uma região da imagem em estudo, que possua características comuns. Uma das aplicações da segmentação é a classificação das estruturas presentes na imagem. Através desta aplicação,

pode ser efetuada uma pesquisa baseada em padrões e estruturas presentes na imagem. Aliás, segundo *Ballard e Brown* é dada a seguinte definição sobre imagem segmentada: “na visão computacional, quando se agrupam partes de uma imagem genérica em unidades que são homogêneas relativamente a uma ou mais características resulta numa imagem segmentada” [51].

Na Imagiologia médica, as sub-regiões da imagem correspondem a diferentes tipos de tecido, órgãos ou estruturas biológicas relevantes (estruturas patológicas) [49, 52, 53]. No entanto, as imagens médicas apresentam limitações que influenciam a segmentação, devido ao baixo contraste, ruído e outras ambiguidades que apresentam.

De uma forma geral, os métodos de segmentação podem ser classificados através de duas estratégias de segmentação distintas:

- Descontinuidade: a segmentação da imagem é realizada com base em mudanças bruscas ao nível da intensidade;
- Similaridade: a segmentação é baseada na similaridade entre *pixels*, de acordo com um critério pré-definido [54].

Hoje em dia, os algoritmos de segmentação de imagens desempenham um papel essencial em diversas aplicações na área da imagiologia, tais como: quantificação do volume de tecido, diagnóstico, localização da patologia, estudo da estrutura anatómica do paciente, na decisão terapêutica e na cirurgia assistida por computador.

Existem vários algoritmos de segmentação existentes que podem ser aplicados à análise de imagens médicas, sendo que a eficiência destes algoritmos está interligada à extração automática das estruturas de interesse. Sendo que uma das classificações possíveis é a seguinte:

- Segmentação baseada em regiões (do inglês, *Region-Based Segmentation, RBS*): considera-se o conteúdo dos *pixels* da imagem. Esta é uma técnica que se baseia, fundamentalmente, no pressuposto que os *pixels* vizinhos existentes dentro de uma determinada região apresentam um valor semelhante. Ou seja, compara-se um *pixel* com os seus vizinhos e se o critério de semelhança é satisfeito, o *pixel* pertence a um aglomerado de *pixels* que apresenta características em comum. Os resultados são influenciados pelo ruído em todos os casos.
- Segmentação por aglomeração de dados (*Data Clustering*): baseia-se na imagem como um todo e considera a distância entre cada um dos dados. Ou seja, consiste na criação de classes, subconjuntos de registos que representam valores mais próximos em determinados atributos, produzindo uma forma de agrupar os conjuntos de dados em classes. Os métodos de

Data Clustering são usados para construção de grupos de objetos com base nas semelhanças e diferenças entre os mesmos, de tal forma que os grupos obtidos sejam os mais homogêneos e melhor separados possíveis [55]. Este tipo de segmentação deve ser usado quando se pretende encontrar nos conjuntos de dados, grupos “semelhantes” de registos que partilham propriedades comuns. Os algoritmos “*Clustering*” são métodos não supervisionados e caracterizam-se por serem métodos que se “treinam” a si próprios, utilizando os dados disponíveis. Por outro lado, não incorporam diretamente a modelação espacial e podem ser sensíveis ao ruído e heterogeneidades de intensidade. Contudo, esta falta de modelação espacial pode proporcionar um tempo de computação mais rápido. Uma característica fundamental neste tipo de abordagem é que a informação espacial é completamente desprezada entre *pixels* da mesma cor. Existe um grande número de algoritmos de *Clustering* descritos na literatura. A escolha do algoritmo mais apropriado para um dado tratamento depende essencialmente do tipo de dados disponíveis e do propósito particular da aplicação. Os tipos de algoritmos mais conhecidos são os algoritmos de partição: *K-means* ou *ISODATA*, *fuzzy c-means* e *expectation-maximization* [52, 56].

- Segmentação baseada em contorno (*Edge-Based Segmentation*): caracteriza-se pela definição geométrica dos elementos da imagem. O conceito de “contorno” numa imagem é o limite entre duas regiões com propriedades relativamente distintas, como por exemplo, ao nível da intensidade dos *pixels*. Os contornos são responsáveis por delimitar certas estruturas presentes na imagem em estudo. Desta forma, é uma técnica bastante útil para a segmentação e identificação de estruturas na mesma imagem [52].

Neste trabalho foram adaptadas imagens médicas de CT, as quais foram segmentadas com recurso ao algoritmo semi-automático *K-means* existentes no programa ISeg, tendo em consideração a intensidade radiográfica de cada tecido.

4.1.1 Algoritmo *K-Means*

O algoritmo *K-means* é o algoritmo mais simples e conhecido, ao nível da segmentação por aglomeração de dados, sendo geralmente o algoritmo mais utilizado em tarefas computacionais que emprega o critério do erro ao quadrado. É o mais utilizado por ser fácil de implementar e caracteriza-se por ser uma técnica iterativa que se baseia na divisão da imagem em K *clusters*², onde K deve ser menor que o número de partições. É um método que necessita

² *Cluster* é um conjunto de objetos similares entre si dentro do mesmo *cluster* e dissimilares em relação a objetos noutros *clusters*.

do número de classes como parâmetro de entrada, em que na fase inicial é realizada uma partição aleatória e continua com a atribuição aos *clusters* de novos padrões com base no grau de similaridade entre o padrão e o *cluster* até que um critério de convergência seja atingido [48, 55].

O algoritmo *K-means* pode ser descrito da seguinte maneira:

1. Escolher um número K de *clusters*;
2. Escolher K pontos iniciais para serem utilizados como estimativas para centro dos grupos, chamados centróides (normalmente de forma aleatória)
3. Examinar cada elemento do conjunto de dados e colocá-lo no *cluster* cujo centróide estiver mais próximo. A posição do centróide é recalculada cada vez que um novo ponto é adicionado ao *cluster*.
4. Repete-se o ponto 3 até que não haja mudança no cluster ou um número máximo de passos seja executado.

Este algoritmo caracteriza-se por ser extremamente rápido, geralmente convergindo em poucas iterações para uma configuração estável, na qual nenhum elemento está designado para um *cluster* cujo centro não lhe seja o mais próximo. Um exemplo prático da execução do algoritmo de *K-means* pode ser visto na Figura 13.

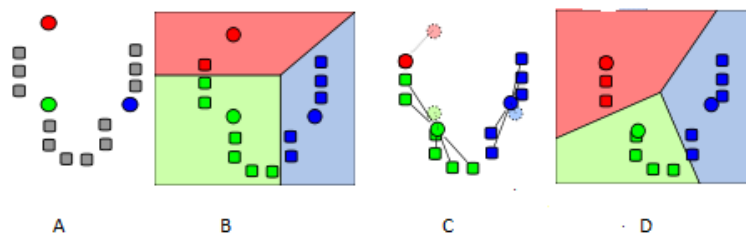


Figura 13 - Exemplo de execução do algoritmo *K-means*. A: Escolha aleatória dos centróides iniciais e do número de elementos pertencentes ao conjunto de dados; B: Cada elemento foi associado ao grupo cujo centróide estava mais próximo; C: Os centróides são recalculados e deslocados para o centro dos seus respectivos *clusters*; D: Os passos B e C são repetidos até alcançar o nível de convergência pretendido. Adaptado de [24].

No caso do tipo de imagens que são utilizadas para segmentação neste trabalho, é escolhida uma medida ponderada da distância que é usada para calcular a distância entre os pontos com base na intensidade do pixel e/ou valor de RGB. Esta escolha substitui a distância euclidiana padrão que, normalmente é usada, mas que para este tipo de segmentação é insuficiente para a formação deste tipo de *clusters*.

No capítulo seguinte será descrito todos os métodos e técnicas utilizadas, desde a escolha das imagens médicas mais adequadas até à criação do modelo numérico da zona axilar a utilizar em imagem por micro-ondas.

5 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste no desenvolvimento de modelos numéricos da região axilar a utilizar em imagem por micro-ondas, tendo por base as propriedades dielétricas, como uma forma de complemento ao diagnóstico do cancro da mama. A utilização destas propriedades deve-se ao facto da imagiologia por micro-ondas explorar as diferenças entre propriedades dielétricas dos tecidos constituintes da mama e da região axilar e as possíveis massas tumorais que possam existir nas frequências de micro-ondas entre 1-6 GHz.

A primeira parte do trabalho consiste em fazer a escolha do tipo de imagens mais apropriado para a análise dos diferentes tecidos da região axilar (tecido muscular, tecido adiposo, tecido fibroglandular da mama, tecido ósseo, gânglios linfáticos, possíveis massas tumorais, pele, pulmão), dado que esta região revela-se importante na imagiologia do cancro da mama, uma vez que pode haver metastização até 80% das ocorrências de cancro da mama. A escolha de imagens para o desenvolvimento do fantôma foi feita entre imagens de RM cedidas pelo Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) e as imagens de CT fornecidas pela Fundação Champalimaud.

A segunda parte do trabalho passa pela segmentação da região de interesse das imagens escolhidas através da adaptação do protocolo descrito em [24]. Nesta etapa são realizados alguns processos de pré-processamento da imagem, alteração de alguns parâmetros específicos utilizados para cada modelo, e a respetiva segmentação da região de interesse.

A terceira parte consiste na reconstrução das imagens para criação de um fantôma numérico para a região de interesse neste projeto com a identificação dos diferentes tecidos constituintes de acordo com as propriedades dielétricas características de cada tipo. Ainda nesta parte, é realizada uma criação de um repositório de ficheiros ".txt" com base em [57] que guarda informação básica sobre o fantôma (número de identificação, dimensões da matriz da imagem) e os valores finais de cada *pixel* das imagens que constituem o fantôma.

Na Figura 14 apresenta-se um fluxograma com todos os nomes de ficheiros de código que foram utilizados ao longo da realização deste projeto.

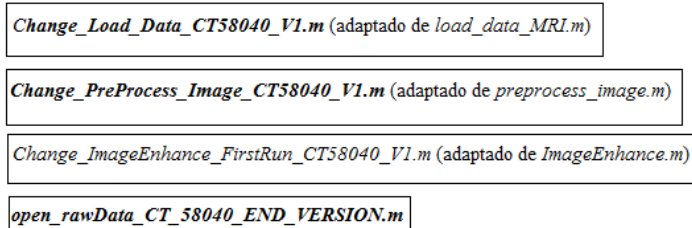


Figura 14 – Esquema que representa de cima para baixo a ordem de utilização de cada ficheiro de código desde o pré-processamento da sequência de imagens *CT58040* até à criação do respetivo fantôma numérico da região de interesse. Nota: os códigos indicados com “adaptado” foram ficheiros de código cedidos pela Universidade de Calgary que foram modificados para o pré-processamento das imagens de CT.

5.1 Escolha das imagens mais adequadas para segmentação

Na primeira fase do trabalho, o objetivo pretendido era escolher o tipo de imagens que representasse a área de interesse com melhor qualidade e contraste. Quer as imagens de RM do IPOL quer as imagens CT da Fundação Champalimaud, representam exames de um corpo feminino, em que a paciente tem os seus braços colocados ao longo da sua cabeça. Foram escolhidas as imagens de CT por demonstrarem menor ruído, melhor contraste numa escala de cinzentos que permitiam observar com maior realce as estruturas anatómicas de interesse na região axilar (em especial, os gânglios linfáticos) e na mama, tal como é visível na Figura 15 A. As imagens de CT escolhidas foram designadas por *CT58040* e a partir daqui serão sempre referenciadas por essa designação.

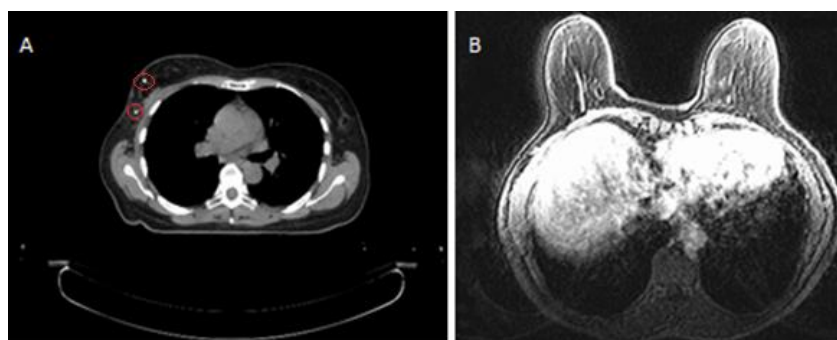


Figura 15 - Representação dos tipos de imagem disponíveis para análise anatómica da região de interesse. A: imagem de CT fornecida pela Fundação Champalimaud, em que cada bola vermelha assinala no seu interior uma espécie de ponto branco que corresponde à identificação de um possível gânglio linfático; B: imagem de RM disponibilizada pelo IPOL.

Para a visualização das imagens de RM e de CT recorreu-se ao *DICOMWorks* (do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine Works*). Este programa é um *software* que permite a codificação, a leitura e o armazenamento eletrónico em formato DICOM de imagens digitais geradas por diversos equipamentos de imagens médicas dos vários fabricantes existentes. O formato *DICOMWorks* é um tipo de “formato universal” desenvolvido para facilitar a visualização de dados (neste caso imagens digitais de diferentes técnicas de

imagiologia para o cancro da mama) independentemente do dispositivo médico e do equipamento em que foi realizado o exame.

5.2 Adaptação de protocolo para imagens de CT

Após a escolha e seleção das imagens mais relevantes da *CT58040*, procedeu-se à adaptação do protocolo em [24] para essas imagens. Numa primeira fase realizou-se um pré-processamento das imagens de CT, sendo o *DICOMWorks* utilizado para selecionar a sequência de imagens relevantes para o desenvolvimento do modelo numérico da região axilar. Dentro do conjunto de imagens da *CT58040* existiam um total de 261 imagens, das quais foram selecionadas 52 por serem aquelas que apresentavam informação anatómica mais relevante (presença de possíveis gânglios linfáticos) sobre a região axilar e mama.

Na segunda fase da adaptação deste protocolo, utilizou-se o programa *ISeg* com o objetivo de segmentar as imagens de CT através de um algoritmo semi-automático que utiliza o “método de aglomeração de dados” *K-means*. Este método vai dividir a imagem em diferentes grupos de tecidos com base na intensidade radiográfica de cada tecido.

5.2.1 Pré-processamento de imagens

A sequência de imagens *CT58040* selecionada foi processada para remover o ruído de fundo existente e melhorar a resolução da imagem com o intuito de melhorar a qualidade de imagem para facilitar a visualização e identificação das estruturas anatómicas de interesse (tecido muscular, tecido adiposo, tecido fibroglandular da mama, tecido ósseo, gânglios linfáticos, possíveis massas tumorais, pele, pulmão) com a redução do efeito do ruído.

Para esta etapa recorreu-se ao software *MATLAB 7.11.0(R2010b)*. O ficheiro de código *Change_Load_Data_CT58040_V1.m* foi utilizado para carregar, fazer a leitura e salvar as imagens de CT em formato DICOM e guardar alguns dados relacionados com processamento da sequência de imagens *CT58040*. Ainda neste código, para a sequência de imagens *CT58040* foi realizada uma seleção da área de interesse (região axilar e mama direita) com um intervalo de 1-155 pontos para X e Y, tal como é demonstrado na Figura 16. São estes pontos que foram considerados, analisados e na qual se realizou a segmentação para os diferentes tipos de tecidos que se encontravam presentes.

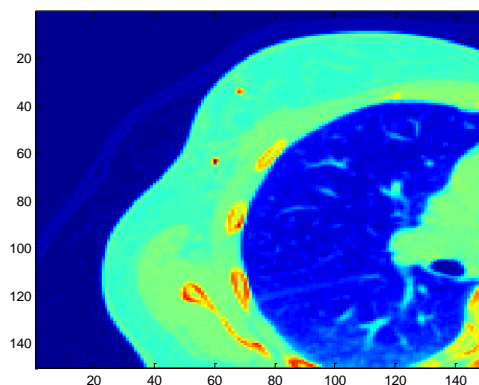


Figura 16 - Representação de uma imagem CT com a definição dos limites da área de interesse para o desenvolvimento do modelo numérico da região axilar.

Por fim, nesta primeira fase do pré-processamento da sequência de imagens *CT58040*, automatizou-se o código *Change_Load_Data_CT58040_V1.m*, para que o utilizador deixe de ter que alterar linhas de código. Para isso recorreu-se à utilização de caixas de diálogo de seleção de ficheiro e de introdução de dados como representados na Figura 17.

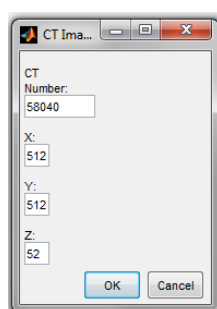


Figura 17 - Representação de um exemplo de uma caixa de diálogo de introdução de dados para o grupo de imagens da *CT 58040*. Neste caso, a introdução de uma só vez pelo utilizador dos dados pedidos nesta caixa permitiu trabalhar e criar matrizes com dimensões iguais às representadas por todas as imagens analisadas para a sequência de imagens *CT58040* ($X=512$, $Y=512$ e $Z=52$).

Na segunda fase do pré-processamento da sequência de imagens *CT58040* utilizou-se o código com o nome “*Change_PreProcess_Image_CT58040_V1*”. No início deste código é realizada uma segmentação por limiarização (*thresholding*), em que o seu princípio consiste em separar as regiões de uma imagem em duas classes distintas, o fundo e o objeto. Desta forma, obtém-se uma imagem binária com duas classes (objeto e fundo). Nesta técnica é definido um valor limiar (*threshold*) T , sendo a imagem dividida em grupos de *pixels* com valores inferiores ao valor definido. Quando apenas um valor de limiar é escolhido para uma determinada imagem ou grupos de imagem ocorre uma limiarização global. Este tipo de segmentação faz-se mapeando a imagem *pixel a pixel*, sendo dada a classificação de fundo (“*background*”) ou objeto, caso o valor de intensidade da imagem analisada seja maior ou menor que o valor de T . Este método pode ser descrito através da Equação 3:

$$z(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{se } f(x, y) > T \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad \text{Equação 3}$$

onde $z(x,y)$ representa a função binária, $f(x,y)$ a função original e T o valor limiar.

Neste trabalho, para a criação do modelo da região axilar recorreu-se a uma limiarização global (divisão em duas regiões): o fundo e o modelo do torso da paciente (que inclui região axilar e mama direita). O torso foi classificado como um (região a vermelho) e o fundo foi classificado como zero (região a azul), tal como é representado na Figura 18.

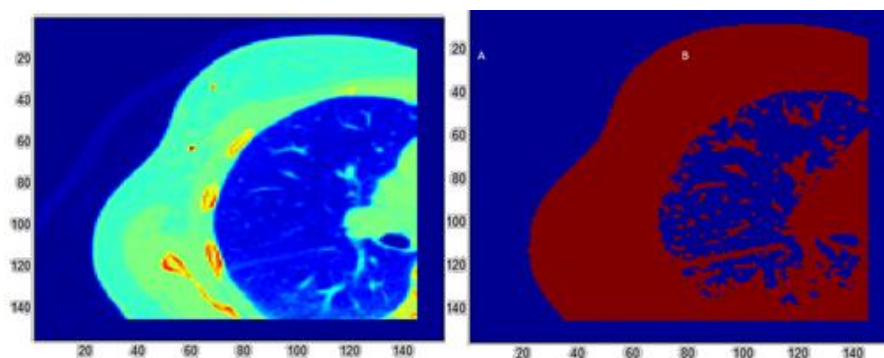


Figura 18 - Representação da imagem original (figura mais à esquerda); Figura mais à direita representa a imagem após segmentação por limiarização, onde a região A representa o fundo da imagem (meio envolvente: ar) com o valor zero e a região B representa o objeto da imagem (modelo do torso da paciente) com o valor um. Dentro da estrutura de interesse (modelo do torso) existem regiões com o valor zero devido à existência de ar na região pulmonar no momento em que a imagem foi adquirida durante a realização do exame de CT.

Para a escolha do valor do limiar, teve-se em conta os histogramas (Figura 19) das várias imagens do grupo *CT58040* e também os valores referidos no protocolo em [24] que variam entre 0,10-0,20. Desta forma, o valor escolhido foi 0,15.

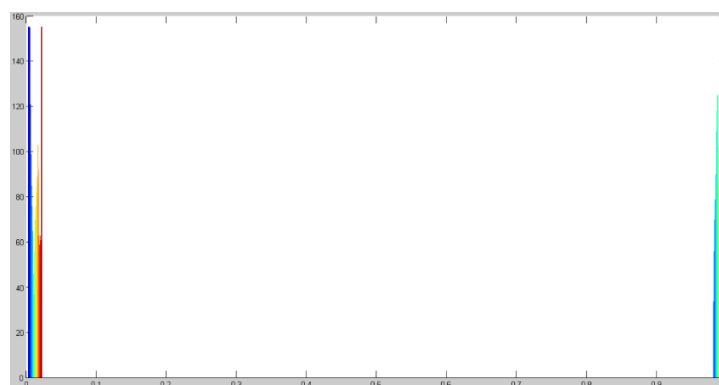


Figura 19 - Representação do histograma do *slice 47* da sequência de imagens *CT58040*.

Como no geral, as imagens digitais apresentam algum tipo de ruído, sendo necessário aplicar métodos que tenham a capacidade de remover ou atenuar esse ruído. O método escolhido é a filtragem de mediana que se caracteriza por um efeito de suavização ponderado, sem que diminua a nitidez da imagem que se está a analisar. No *MATLAB*, a função que permite realizar esta operação é a *medfilt2*. Para este caso considerou-se uma vizinhança de dimensão

5 x 5 *pixels* para cálculo da mediana - os efeitos da aplicação do filtro são visíveis na Figura 20.

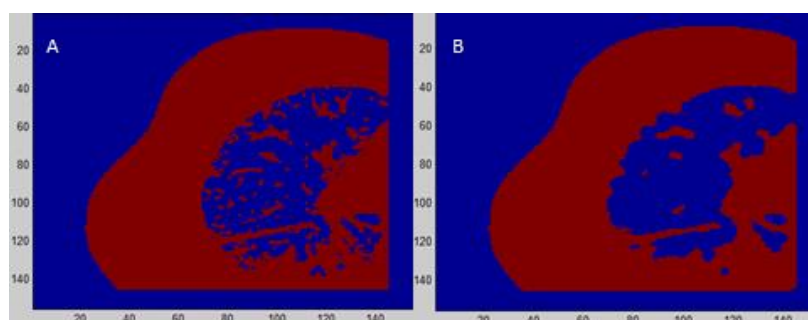


Figura 20 – Representação da imagem antes (A) e após (B) a aplicação do filtro mediano.

Para além da aplicação do filtro, também se aplicou a função *edge* com o objetivo de identificar e detetar os limites das imagens em análise. Esta função recebe como parâmetros: uma imagem binária ou de intensidade, e uma *string* que identifica o método de deteção. Da execução da função, é retornada uma imagem binária onde os limites detetados são representados com *pixels* de valor um e os restantes de valor zero [44]. Esta função disponibiliza vários métodos de deteção (*Sobel*, *Prewitt*, *Roberts*, *Laplacian of Gaussian*, *Zero-Cross* e *Canny*) e todos eles baseiam-se em estimadores derivativos da intensidade da imagem. Dos vários métodos existentes foram testados o *Sobel* e o *Canny* (avaliado como o mais poderoso e o mais exigente a nível computacional). A utilização e comparação destes métodos revelou resultados muito semelhantes (Figura 21). A escolha recaiu sobre o uso do método de *Sobel* que é utilizado no protocolo em [24] e a sua utilização não teve influência nos resultados obtidos nos passos seguintes na fase de pré-processamento das imagens.

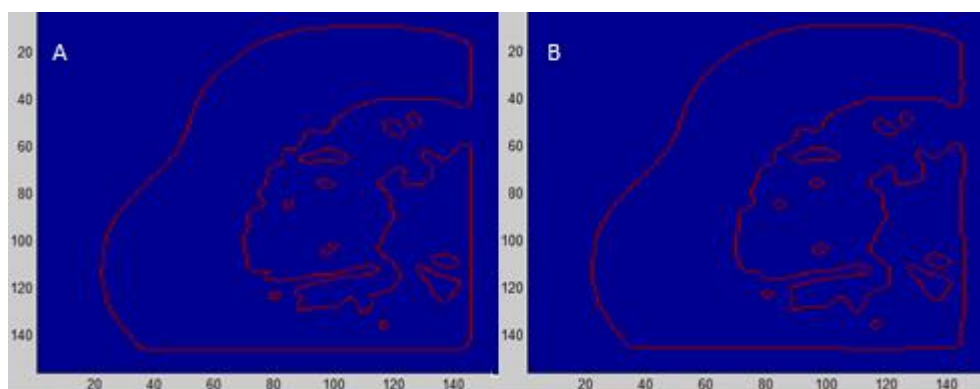


Figura 21 – Representação dos métodos testados nas imagens de CT da região axilar. A: Método de *Sobel*; B: Método de *Canny*.

Seguidamente, no interior dos limites exteriores da região selecionada, todos os *pixels* da imagem são colocados com o valor 1 e os restantes com o valor zero, ficando-se com uma imagem binária (0 e 1). No final, para se certificar que foi feito o correto preenchimento da imagem (ou seja, que não existem lacunas na zona da pele e no meio do modelo torso da

paciente (inclui a região axilar e mama direita) e que, a respetiva limiarização da imagem é a mais correta possível para que, a segmentação do modelo da região de interesse numa fase mais adiantada não seja afetada. Desta forma, para todas as imagens deve-se obter, na região de interesse, uma parte toda preenchida com a cor branca tal como representado na Figura 22.



Figura 22 - Exemplo do tipo de imagem que se deve obter após a realização da etapa da limiarização.

Por último, nesta parte de pré-processamento da sequência de imagens CT58040, é aplicado o código “*Change_ImageEnhance_FirstRun_CT58040_V1.m*”, no qual as imagens são gravadas em formato DICOM. Em seguida, as imagens são exportadas para o programa *ISeg*, onde se realiza a segmentação de cada imagem em várias regiões. Esta parte do código para imagens de RM serve, também, para remover o gradiente de contraste. Como neste caso, as imagens que estão a ser pré-processadas são imagens de CT não faz sentido aplicar esta parte do código. Numa imagem sem gradiente de contraste opta-se por fazer um duplo *click* com o cursor na imagem fora da região de interesse tal como é exemplificado na Figura 23.

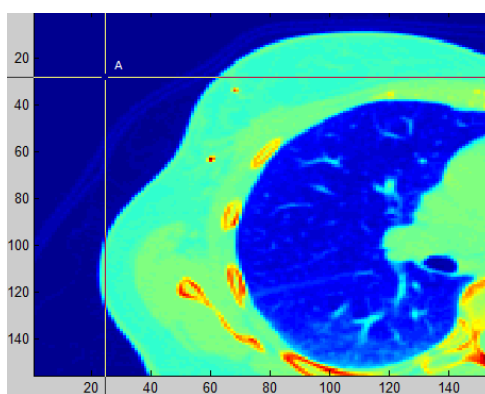


Figura 23 – Exemplo representativo de uma imagem que não apresenta gradiente de contraste, e por esse motivo o cursor (A) deve ser colocado fora de região de interesse (neste caso, mama e região axilar direita) e fazer um duplo *click* em cada imagem.

Para resumir e dar uma melhor percepção de todos os passos efetuados no pré-processamento, observe-se o fluxograma da Figura 24.

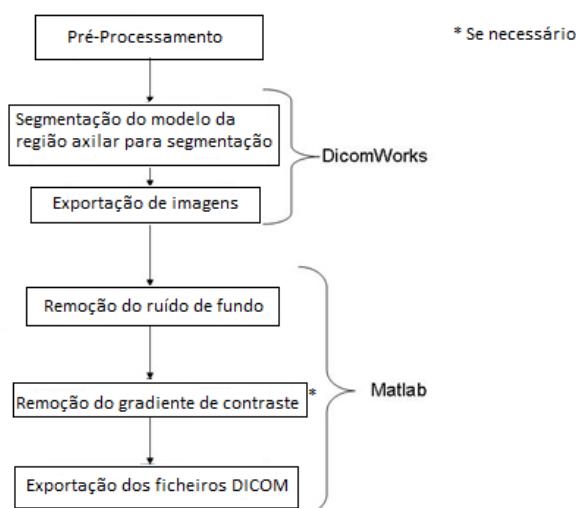


Figura 24 - Fluxograma sobre a etapa de pré-processamento das imagens até serem exportadas para o programa ISeg. Adaptado de [24].

5.3 Pré-Processamento do pré-modelo da região axilar com o programa ISeg

Esta etapa tem como objetivo segmentar o modelo do torso (que inclui a região axilar e mama direita) da paciente, para a sequência de imagens *CT58040*, em várias partições ou em várias zonas que apresentem valores de pixels diferentes, com base na intensidade radiográfica existente para cada tecido nas imagens de CT adquiridas. Numa primeira fase, após a exportação das imagens *CT58040* para o *ISeg*, teve que se ter em consideração a melhor maneira de visualizar as imagens no próprio programa para não perder informação relevante de contraste e diferenciação entre tecidos para a segmentação que é necessária realizar posteriormente.

Tendo em conta as opções que eram dadas pelo programa *ISeg* representadas na Figura 25, a que deu melhor resultado para a posterior criação de um fantôma numérico foram os parâmetros selecionados na Figura 25: “*CT weight*”, “*Muscle*” e “*crop*”. No entanto, é necessário referir que as opções dadas pelo programa permitiam escolher parâmetros que originavam imagens com mais ou menos brilho (parâmetro *CT weight*), parâmetros que permitiam obter imagens que representavam melhor os tecidos moles ou os tecidos ósseos (parâmetro *Muscle* ou *Bone*, respetivamente).

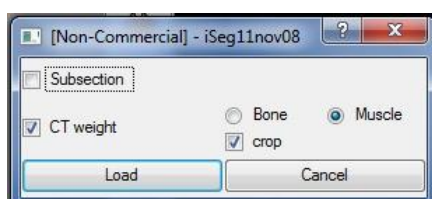


Figura 25 - Representação das opções para abrir as imagens gravadas em formato DICOM no programa ISeg.

De modo a compreender de uma forma visual a escolha feita, na Figura 26 são mostradas as formas que foram usadas para abrir a sequência de imagens *CT58040* com o programa *ISeg*. De entre todas, a imagem A foi a escolhida por ser aquela que apresenta maior contraste na escala de cinzentos entre os tecidos moles, tecido ósseo e outras estruturas presentes na imagem (pulmão direito). Outra razão é o número de tecidos que se consegue identificar sem dificuldade na imagem A, o que a torna uma representação mais próxima da estrutura anatómica realista da mulher.

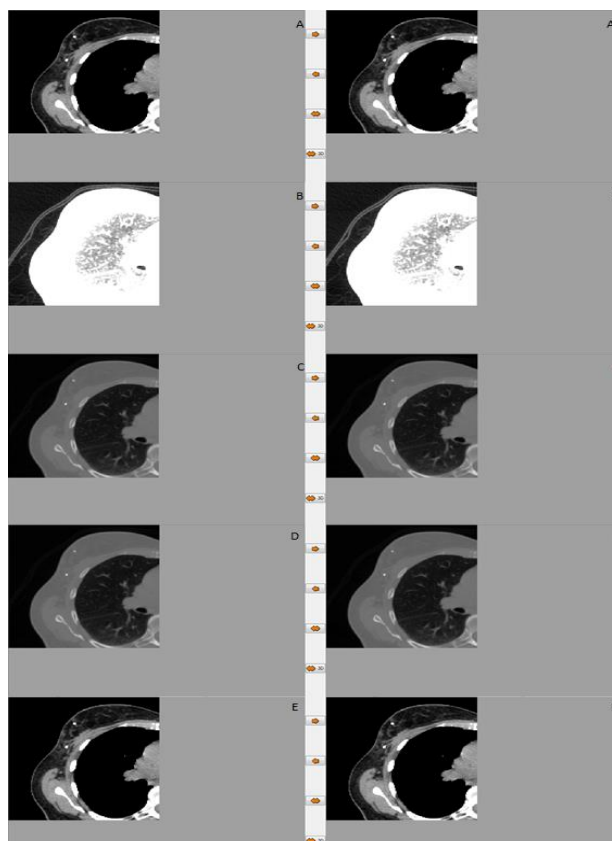


Figura 26 – Representação dos vários tipos de imagem possíveis de se visualizar, utilizando as opções disponíveis no programa *ISeg*. A: tipo de imagem da região axilar com base na qual o fantôma digital vai ser criado, com as seguintes opções selecionadas: A: “CT Weight”, “Muscle” e “Crop”; B: Outro tipo de imagem analisado para a região, sem nenhuma das opções selecionadas; C: Imagem sobre a mesma região com as seguintes características: “CT Weight”, “Bone” e “Crop”. D: Imagem com as características: “CT Weight”, “Bone” ; E: imagem com as características: “CT Weight”, “Muscle”.

O próximo passo passa pela criação de duas regiões diferentes em cada imagem: o modelo do torso da paciente em estudo (inclui região axilar e mama direita) e o fundo, que correspondem à cor branca e preta, respetivamente como representado na Figura 27 através da opção “*Thresh*” existente no programa *ISeg*.

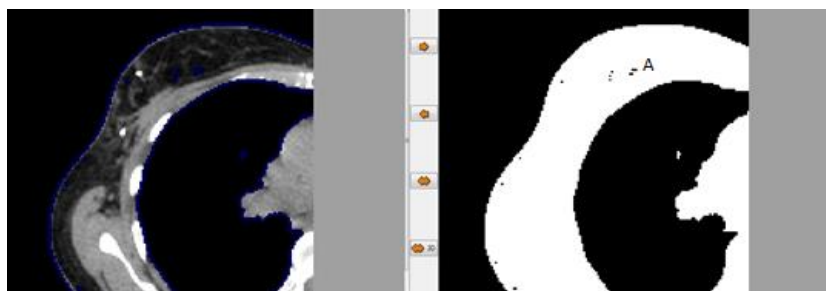


Figura 27 – Representação de uma das imagens da sequência de imagens *CT58040*. A imagem à esquerda mostra a imagem original que está a ser trabalhada. A imagem à direita mostra o resultado da divisão da imagem em duas regiões distintas: o modelo (cor branca) e o fundo (cor preta). Nota: Na divisão desta imagem observa-se que a zona referente ao pulmão também se encontra preenchida pela cor preta devido à presença de ar no interior dos pulmões. No ponto A é assinalado a presença de um espaço com a cor preta no interior do modelo, o qual tem que ser corrigido.

No entanto, para que o modelo seja o mais completo e realista, foi necessário preencher os espaços que aparecem no interior do modelo, tal como se visualiza na Figura 27 no ponto A. Para resolver este problema usou-se a aplicação *OLC* e escolheu-se a opção *Fill Holes* (Figura 28 A), cuja função é preencher todos os espaços existentes no interior do modelo. Na Figura 28 B está representado o modelo do torso da paciente corretamente preenchido.

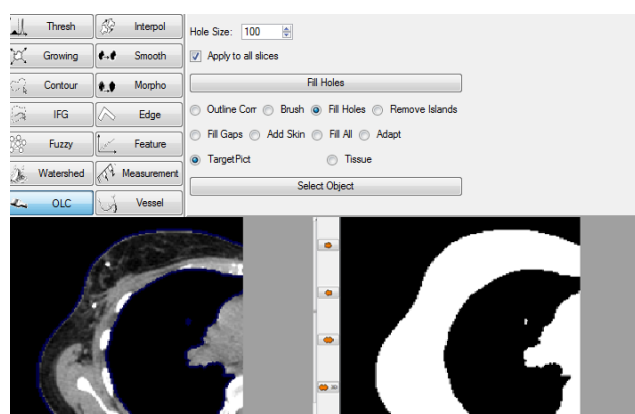


Figura 28 – Imagem A: Ilustração do leque de opções existentes e selecionadas para realizar a tarefa de preenchimento de espaços no interior do modelo desejado. Imagem B: a figura mais à esquerda representa a imagem real que está a ser trabalhada e a imagem mais à direita a imagem que é dividida em 2 regiões distintas tendo em conta o modelo da região axilar e o fundo.

De seguida, através do programa *ISeg* foi criado e aplicado um tecido designado por “*background*” (este tecido foi aplicado à região que se encontrava fora dos limites do modelo de interesse, ou seja, ar) e adicionou-se uma camada de pele aos limites exteriores do modelo da região axilar com uma espessura de 5 *pixels*, em que cada *pixel* corresponde aproximadamente a 0,43 mm, obtendo-se o modelo representado na Figura 29.

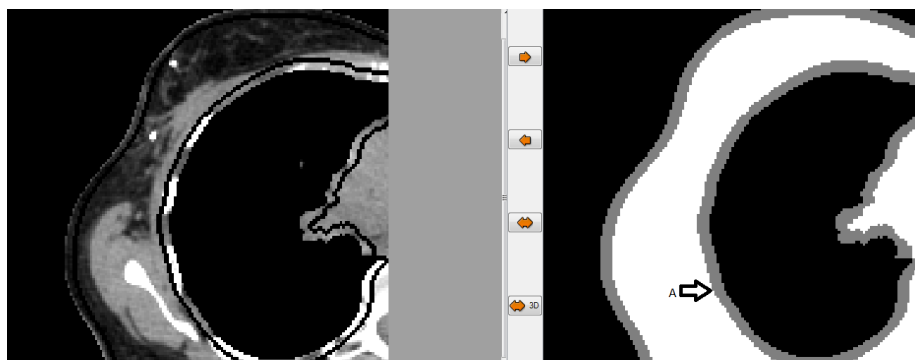


Figura 29 – Representação de uma imagem do modelo da região axilar após adição de uma camada de pele com cerca de 2mm de espessura. A região A indica que houve pele que foi adicionada numa região errada e por esse motivo teve de se proceder à sua eliminação.

Com o intuito de aproximar o modelo da região axilar à estrutura anatómica real dessa zona procedeu-se à remoção da pele das zonas que não fazia sentido estar presente. Desta forma, com a seleção da opção *Draw* na aplicação *OLC* (opções selecionadas na Figura 30 A) e de forma manual (ponto a ponto e imagem a imagem) conseguiu-se eliminar a pele que existia junto dos limites do pulmão direito, obtendo-se para toda a sequência de imagens do modelo *CT58040*, o exemplo demonstrado na Figura 30 B.

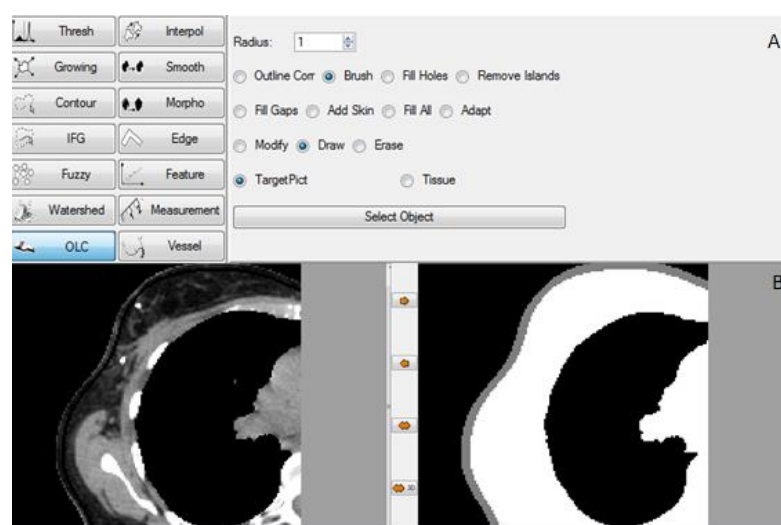


Figura 30 – A: representa o conjunto de opções selecionadas para se proceder à remoção da pele das zonas indesejáveis. B: Exemplo de uma imagem do modelo após correção manual da camada de pele adicionada.

Após a conclusão desta fase, o modelo da região axilar foi corretamente pré-processado e gravado, sendo que as etapas principais efetuadas podem ser resumidas pelo fluxograma representado na Figura 31.

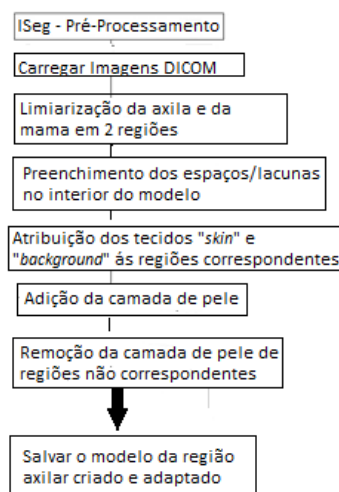


Figura 31 – Representação do fluxograma da etapa de pré-processamento do modelo da axila com o programa ISeg. Adaptado de [24].

A partir deste ponto, o processo de segmentação é, basicamente, usado para dividir o modelo do torso da paciente (que inclui a região axilar e mama direita) no número desejado e mais aproximado de tecidos que, represente da forma mais fidedigna a realidade anatômica dessa região da mulher. A identificação dos tecidos existentes no interior do modelo é realizada através da atribuição de diferentes cores a diferentes tipos de tecido, tendo em conta a intensidade dos *pixels* na escala de cinzentos. O fluxograma na Figura 32 apresenta os vários passos que foram efetuados para a segmentação do modelo de interesse no número de tecidos adequado.

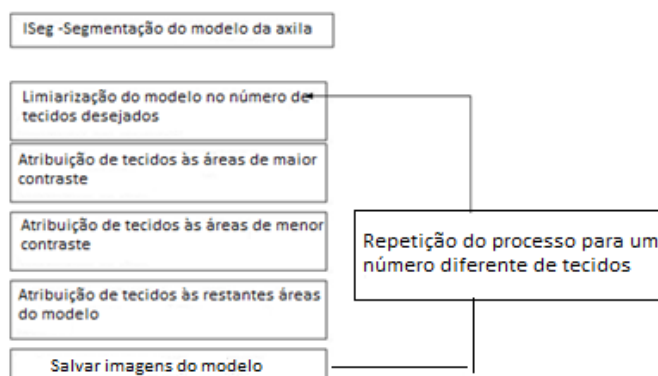


Figura 32 - Representação do fluxograma da etapa de segmentação do modelo do torso da mulher no número de tecidos adequado. Adaptado de [24].

O modelo é dividido no número de tecidos desejado através da utilização do algoritmo de limiarização *K-Means*. No entanto, na atribuição de tecidos é fundamental perder algum tempo (cerca de 2 a 3 semanas, mas depende do número de imagens que há a segmentar) para garantir que os tecidos são corretamente segmentados tendo em consideração a sua intensidade na imagem CT (ou seja, dos mais para os menos brilhantes). Nesta fase, a ocorrência de uma falha na segmentação de uma região do modelo irá ter consequências negativas na formação do

modelo final. Para a realização da segmentação da sequência de imagens CT58040 do número de tecidos que se encontram na zona do modelo a segmentar, consideraram-se os parâmetros e opções dados pelo programa ISeg na aplicação “Thresholding” tal como representado na Figura 33. Os parâmetros em análise foram: “Tissues”, “Iterations” e “Converge”.

Em relação ao parâmetro “Tissues” os valores testados foram 8, 12 e 16. Um valor inferior a 8 não faria sentido dado que estaria a perder informação relativa à diferenciação de tecidos do modelo em estudo, ou seja, haveria tecidos da região de interesse que seriam considerados em conjunto com outro tecido presente no modelo. Desta situação, resultaria um modelo mais simples, menos complexo em comparação com o que existe na estrutura anatómica realista. E um dos objetivos deste trabalho é a criação de um fantôma numérico que inclua a região axilar, mas que represente a sua anatomia o melhor possível. O valor assumido para este parâmetro para todos os modelos foi 12, pois é um número que engloba todos os tecidos que, potencialmente se poderiam diferenciar no modelo em estudo: tecido adiposo (1-3 subtipos), tecido fibroglandular (1-3 subtipos) da mama, tecido muscular, tecido ósseo, gânglios e pulmão. Para o parâmetro “Iterations” considerou-se um intervalo entre 50-200 que foram testados até ser definido o valor que melhor resultado deu na divisão dos tecidos para o modelo em estudo, sendo esse valor 100. Por último, para o parâmetro “Converge”, o intervalo de valores testados variou entre 250 a 1200. Considerando os resultados obtidos, definiu-se 800 como o valor a utilizar.

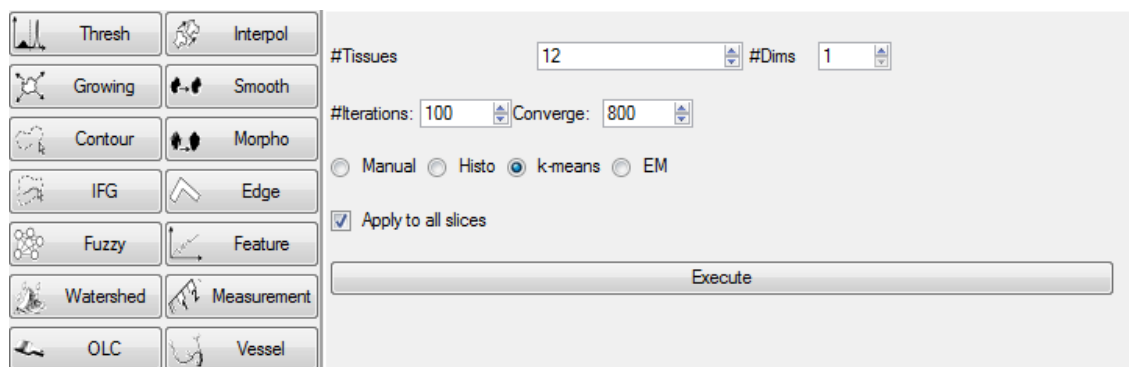


Figura 33 – Exemplo dos parâmetros associados e dos valores utilizados para o caso da sequência de imagens CT58040.

Ao aplicar os valores dos parâmetros “Tissues”, “Iterations” e “Converge”, definidos anteriormente, no modelo em estudo, obteve-se o resultado representado na Figura 34 B.

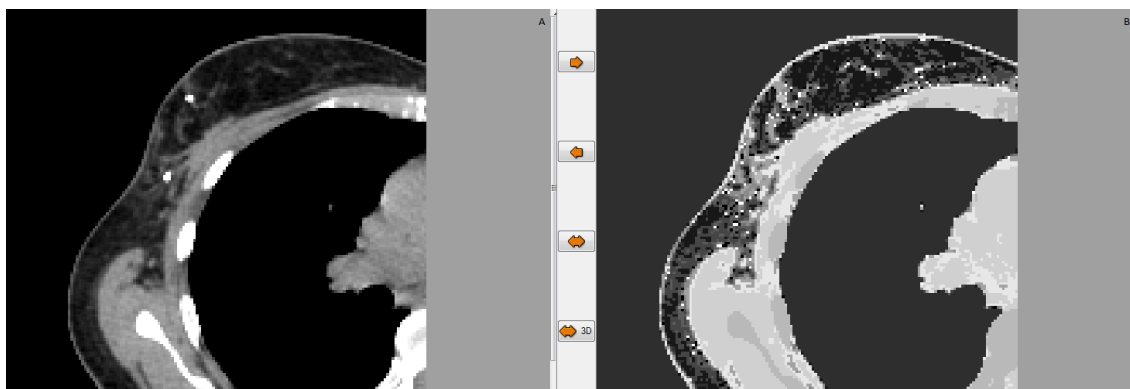


Figura 34 – Exemplo de aplicação do algoritmo k-means a uma imagem do modelo da região axilar com a realização de uma segmentação em 12 tecidos.

Após a aplicação do algoritmo semi-automático *K-means*, faz-se a atribuição de cores às diferentes 12 regiões segmentadas, cada uma caracterizada com uma intensidade na escala dos cinzentos. Nesta fase é de extrema importância fazer corresponder as regiões com maior intensidade às cores com número mais elevados. Na prática, no modelo foi realizada uma segmentação em 12 tecidos diferentes, e pela lógica, foram escolhidas as cores 1 a 12 das 20 que o programa *ISeg* disponibiliza. A cor com o número 12 que, representa o tecido classificado como 12, vai corresponder ao tecido com maior nível de intensidade e a cor com o número 1 que, representa o tecido classificado como 1, vai caracterizar o tecido com intensidade mais baixa. Esta fase é muito propícia a erros uma vez que a classificação de cada região segmentada com uma cor é feita manualmente pelo utilizador. Desta forma, é uma tarefa que exige a perda de algum tempo que depende do número de imagens a segmentar (no caso da sequência *CT58040* são 52 imagens, o período despendido foi cerca de 3-4 semanas) para obtenção de uma classificação correta das diferentes regiões segmentadas da imagem. Além disso, a distinção de diferentes regiões numa escala de cinzentos complica ainda mais a realização de uma segmentação sem erros. Na Figura 35 encontra-se um exemplo prático da atribuição de cores a cada região segmentada do modelo do torso da paciente. No final da atribuição correta a cada região segmentada de uma cor, todas as imagens da sequência *CT58040* foram gravadas como “.raw”.

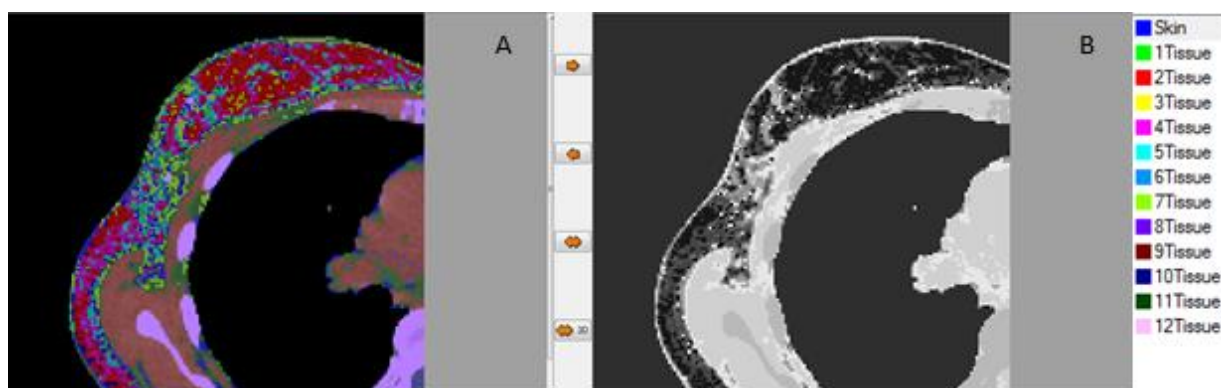


Figura 35 – Representação de uma segmentação com a atribuição de cores a regiões com diferente contraste de intensidade na escala de cinzentos. Imagem A: segmentação do modelo do torso da paciente com atribuição de cor a cada região segmentada; Imagem B: segmentação do modelo em 12 regiões diferentes na escala de cinzentos.

5.4 Reconstrução da imagem para a criação de um fantôma numérico

Os fantômas podem ser representações físicas ou digitais que tentam mimetizar ou imitar a anatomia ou a fisiologia de determinada região do corpo humano. Neste caso, o objetivo pretendido era a criação de um fantôma digital da região axilar com base nas informações e características anatómicas dadas por imagens digitais (imagens de CT) utilizando ferramentas desenvolvidas para computação gráfica (programas como o *DICOMWorks*, *ISeg*, *MATLAB*) para permitir a criação e modelação dos órgãos e tecidos humanos de interesse, como por exemplo os gânglios axilares linfáticos. Para esta última parte desenvolvida para a criação do fantôma numérico foi criado e utilizado o ficheiro de código com o nome *open_raw_Data_CT_58040_END_VERSION.m*

5.4.1 Manipulação, análise e classificação das diferentes regiões segmentadas nas imagens em estudo

Após a gravação da sequência de imagens em formato “.raw” no programa *ISeg*, procedeu-se à manipulação das imagens para a passagem para um sistema de cores RGB e efetuou-se um redimensionamento de todas as imagens do modelo.

A representação de uma imagem a cores baseia-se num sistema de coordenadas tridimensional, em que o subespaço de cores é formado pela combinação das três cores básicas utilizadas pelo sistema RGB (vermelho, verde e azul). O processamento de imagem a cores é importante devido à análise “automática” de imagens, como um meio poderoso para caracterizar as propriedades de um determinado objeto que desta forma visa simplificar a sua identificação (no caso deste trabalho é aplicável na identificação de vários tipos de tecidos

presentes no modelo que inclui a região axilar, como por exemplo a identificação de gânglios linfáticos ou tecido ósseo). Na análise de imagens, em que é necessária a intervenção do olho humano a capacidade de distinguir diferentes “nuances” de cor torna-se mais fácil para identificação e classificação de estruturas, do que fazer a avaliação da mesma imagem através da visualização de diferentes tonalidades de cinza. A primeira parte do código “*open_rawData_CT_58040_END_VERSION2*” trata de carregar um ficheiro com o nome: *CT_58040_V2_12TISSUES_converge800_iterations100_FINAL_versao1.raw*, onde estão guardadas a sequência de imagens *CT58040*. Ao carregar esta sequência de imagens, são dadas informações sobre a dimensão das imagens ($X=155$; $Y=155$; $Z=52$) e o tamanho do *voxel* ($X=1,2$; $Y=1,2$; $Z=2$) e esta parte do código que permite que seja possível a exportação e leitura de imagens entre os programas *ISeg* e *MATLAB*. Isto é, permite ler uma imagem gravada no formato “.raw” e grava-a numa matriz 3D (X,Y,Z) que depois pode ser lida em *MATLAB*. Em que cada posição ($X;Y;Z$) tem associado um número, que é o número do tecido atribuído na segmentação realizada no programa *ISeg*. Ou seja, se foi feita uma segmentação de 12 tecidos diferentes, essa matriz 3D só vai ter 12 números possíveis na imagem que cria.

Um exemplo prático da nova imagem obtida surge ilustrado na Figura 36B, sendo que o mesmo processo foi aplicado, simultaneamente, a todas as outras imagens que fazem parte da sequência *CT58040*. Para a realização do redimensionamento do *voxel* da imagem, o fator utilizado para os parâmetros foram: $X=Y= 3$ e $Z=5$. Ou seja, a partir daqui 1 *voxel* da imagem original da CT passa a corresponder a 45 ($3 \times 3 \times 5$) *voxels* da imagem digital do modelo do torso da paciente em estudo (*CT58040*), com o objetivo do *voxel* da imagem apresente uma forma mais cúbica que não.

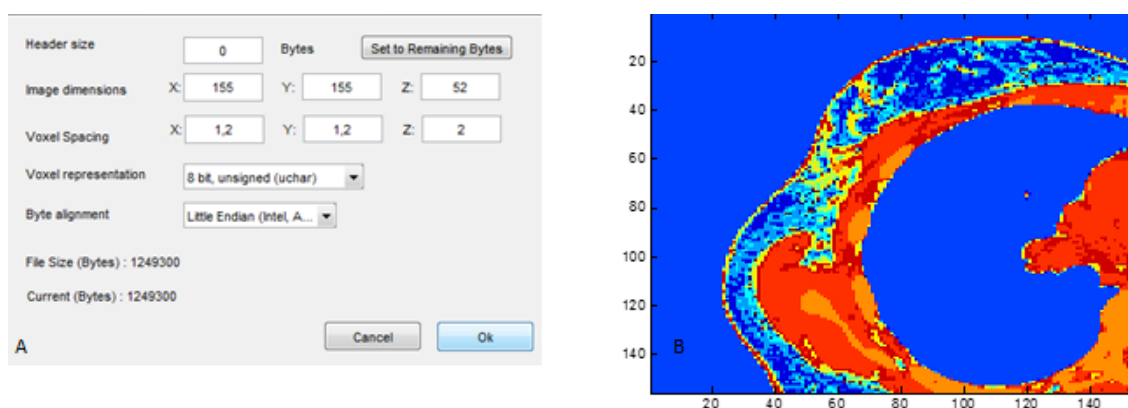


Figura 36 - A: Apresenta os valores dos parâmetros X, Y e Z, quer para a dimensão da imagem, quer para o tamanho do *voxel* antes do redimensionamento da imagem. B: representação da imagem obtida após a manipulação da imagem quer em relação ao sistema de cores quer à sua dimensão.

Em seguida, partindo do exemplo da Figura 37 realizou-se uma análise manual das diferentes regiões segmentadas com diferentes cores e associou-se a cada uma dessas regiões o

tecido biológico humano mais adequado, de acordo com a localização no modelo do torso da paciente. Ou seja, escolhendo a opção “*Data Cursor*” (permite que o utilizador tenha acesso diretamente a dados da imagem) indicada pela letra A na Figura 37 e fazendo um *click* com o cursor sobre um *pixel* na região laranja eram dados os parâmetros da posição (X,Y), o *Index* (índice de cor) e o valor de *RGB*. Estes valores eram retirados e a análise da imagem era continuada para uma região com cor diferente e assim, sucessivamente, até que todas as regiões tivessem analisadas. Os valores destes parâmetros foram guardados numa tabela que é mostrada no capítulo 7. De referir que esta análise manual foi realizada para segmentações de 8, 12 e 16 tecidos para a sequência de imagens CT58040 para verificar qual delas representaria da forma mais aproximada a distribuição de tecidos da estrutura anatómica da região axilar.

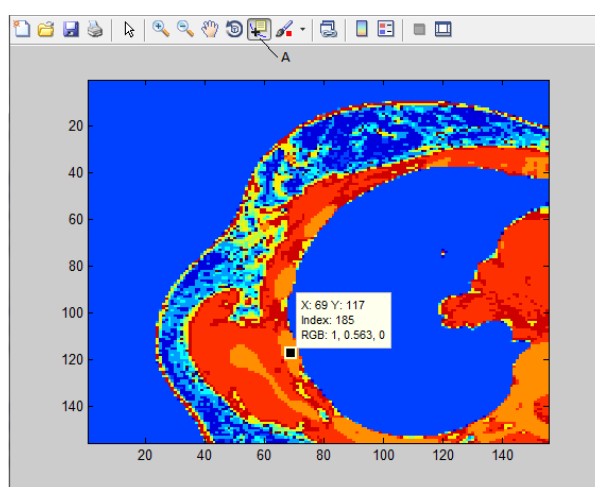


Figura 37 - Representação de uma imagem digital do modelo da região axilar que permite analisar o valor de *index* atribuído automaticamente a cada região segmentada. Como exemplo, nesta imagem está seleccionado um *pixel* que pertence à região laranja, à qual corresponde o valor *index* 185, e que pela localização relativa na imagem foi classificada como tecido ósseo.

5.4.2 Criação do fantôma numérico da região axilar

Nesta secção descreve-se o restante procedimento que levou à criação do fantôma numérico e de dois ficheiros em formato “.txt” com informações sobre o fantôma desenvolvido, que inclui a região axilar. Estes ficheiros foram gravados no mesmo formato que os ficheiros criados para o repositório de Wisconsin para o fantôma da mama. Posteriormente, estes fantômas poderão ser usados para simulações computacionais eletromagnéticas baseada em métodos como o método *FDTD*, sendo que é a primeira vez que é proposto a realização deste tipo de simulações na frequência das micro-ondas para a região axilar.

Com o algoritmo “*open_rawData_CT_58040_END_VERSION2*”, é criado um ficheiro com o nome “*CT_Axillary_Info_58040*” que fornece as seguintes informações básicas sobre o fantôma: número de identificação do exame a que pertencem a sequência de imagens em estudo,

os valores das três dimensões (X, Y e Z) que representam a matriz da imagem digital do modelo que está a ser usada e o tipo de classificação utilizada. Um exemplo do conteúdo da informação dada por este ficheiro é o seguinte, tendo em conta o grupo de imagens da *CT58040*:

CT Number= 58040

s1= 465

s2= 465

s3= 260

Classification= 1

Na fase seguinte, tendo em conta a Tabela 1 em [57] teve-se que a cada tecido identificado através do sistema de cores RGB associá-lo a um número dado por essa tabela. Às regiões do modelo classificadas como gânglios e tecido ósseo foram-lhe atribuídos o número 4 e 5, respetivamente. A classificação atribuída a esses dois tecidos é nova porque é a primeira vez que se tentou criar um fantôma que inclui a região axilar para posterior aplicação na área das micro-ondas. Desta forma, criou-se a Tabela 1:

Tipo de tecido	Media number	Index
Muscular	-4	232
Ar	-1	46
Pele	-2	
Fibro-glandular1	1.1	23
Fibro-glandular2	1.2	139
Fibro-glandular3	1.3	93
De transição	2	209, 0
Adiposo1	3.1	116
Adiposo2	3.2	70
Adiposo3	3.3	162 e 255
Gânglios	4	185
Ósseo	5	185

Tabela 1 - Correspondência entre a classificação atribuída ao modelo numérico obtido da sequência de imagens *CT58040* com a classificação padrão utilizada em [57] dos tecidos enumerados desde o -4 até ao 3.3.

No mesmo algoritmo procedeu-se à manipulação das imagens do modelo do torso da paciente em estudo, por forma a que cada região do modelo passasse a conter a classificação dada pela Tabela 1 e o resultado obtido é demonstrado na Figura 38. Da análise desta figura existem três problemas visíveis no fantôma desenvolvido: i) é a existência de espaços classificados como ar no interior do modelo numérico da sequência de imagens *CT58040* (inclui região axilar e mama direita); ii) a existência pixels classificados como ar no interior da

região dos pulmões tem que ser alterado, para que o fantôma possa ser utilizado em simulações eletromagnéticas; iii) a camada de pele adicionada pelo programa *ISeg* parece inexistente ou está muito pouco definida.

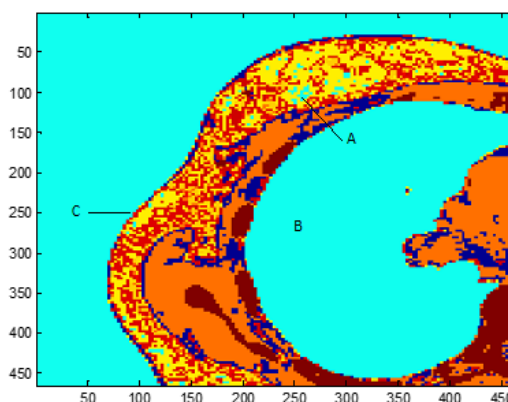


Figura 38 – Exemplo de uma imagem digital do modelo da região axilar após a classificação adaptada de [57], com identificação dos problemas identificados na observação da imagem. A: Presença de espaços de ar no torso da paciente; B: Presença de ar no interior dos pulmões; C: Camada de pele inexistente ou pouco definida.

Para resolver o problema i) dividiu-se e classificou-se cada imagem em duas regiões distintas: todos os *pixels* identificados e classificados como ar assumem o valor 1 e os restantes *pixels* assumem o valor 0 como é representado pela Figura 39. Em seguida, de forma a se encontrar e gravar as posições de todos os pixels com o valor 1 em todas as imagens do modelo utilizou-se um ciclo “FOR” que percorre todos os *slices* (exceto o primeiro e o último por uma questão de falta de interesse na análise da sua estrutura anatômica e, também, pela funcionalidade que dão a esta parte do algoritmo), a função “find” que encontra todos os valores diferentes zeros existentes numa matriz e a função “ind2sub” que cria um vetor que guarda a posição (X,Y) de cada ponto com o valor 1.

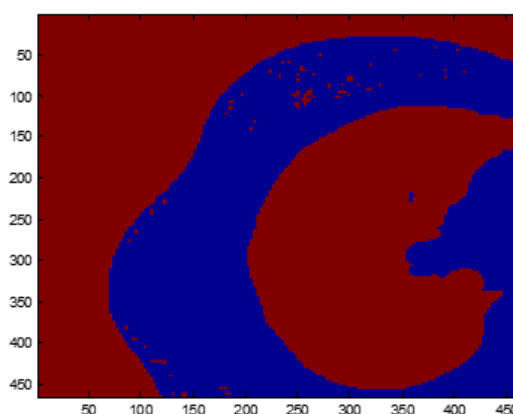


Figura 39 - Representação de um exemplo de uma imagem digital dividida em duas regiões distintas: região com o valor 1 representado a vermelho (Ar) e região com o valor 0 representado a azul (Modelo do torso feminino, que inclui os tecidos da região axilar e da mama direita).

Para se verificar se o *pixel* com coordenadas (X,Y) de cada imagem pertence ou não à região definida como ar, é dada uma condição que considera o valor dos *pixels* da vizinhança

através de uma condição “if” que se baseia no seguinte: no ponto (X,Y,Z) vão ser avaliados os pontos da sua vizinhança que pertençam ao seguinte intervalo $\{(X-3;X+3); (Y-3;Y+3); (Z-1,Z+1)\}$, num total de 147 pontos, 49 por cada *slice* (Z). Se desses 147 pontos analisados, resultar uma soma inferior a 133 (refere-se à soma do valor dos *voxels* em análise que neste momento só valem 0 ou 1), isto significa que o ponto (X,Y,Z) é considerado como não ar (ou seja, localiza-se no interior do modelo do torso feminino) e nesse caso atribui-se ao ponto o valor que ocorre com maior frequência de entre todos os pontos considerados como pontos de vizinhança, ou seja, o valor da moda (este valor é obtido com a função “mode”). Caso a soma seja superior a 133, o ponto (X,Y,Z) é considerado como ar e mantém o valor original atribuído à região com ar que é o valor -1. Um exemplo prático da diferença de uma imagem da sequência *CT58040* do modelo numérico da região axilar antes e depois resolução do problema i) é demonstrado na Figura 40.

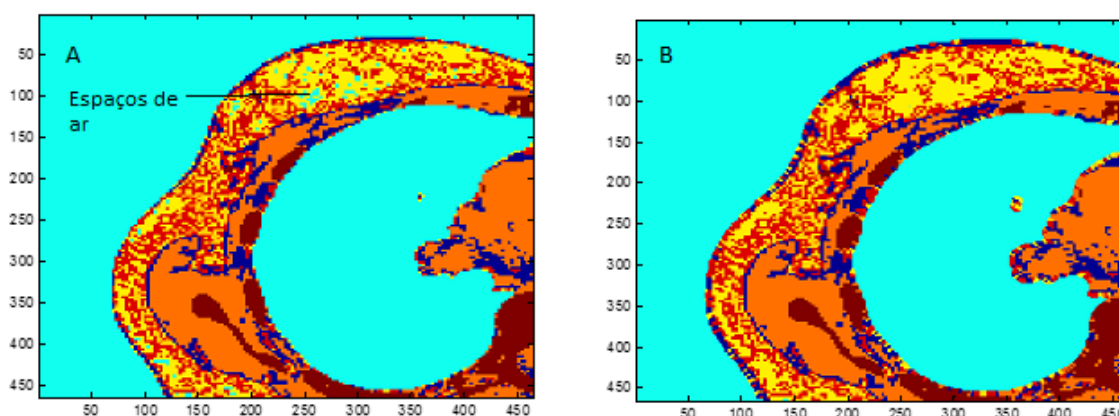


Figura 40 - A: representação de uma imagem digital em que é visível a existência de espaços no interior dos tecidos que fazem parte do modelo *CT58040* do torso feminino. B: representação da mesma imagem com a diferença da não existência de espaços de ar no interior da região de interesse do modelo.

O problema ii) foi resolvido com a atribuição à região definida como tecido pulmonar uma classificação diferente da definida para a região do ar, ou seja, classificou-se o pulmão com o valor 10. Partiu-se de um ponto de referência $(X,Y,Z) = (107,248,2)$ (ponto comum a todas as imagens da sequência *CT58040* que pertencia à região definida como tecido pulmonar) e que foi classificado com o valor 10. A partir daqui, utilizaram-se 3 ciclos “FOR” (um ciclo que percorre a dimensão Z desde o segundo até ao penúltimo *slice*; outro ciclo que percorre a dimensão do X desde o ponto de referência X até à penúltima posição da matriz; o último ciclo percorre a dimensão do Y desde o ponto de referência de Y até à penúltima posição da matriz), cuja função é fazer um primeiro varrimento a todos os pontos da imagem que estivessem posicionados à direita e abaixo do ponto escolhido como referência. Os pontos englobados por esta condição são sujeitos à seguinte avaliação através do uso de uma função IF: se o ponto de

coordenadas (X,Y) em análise estiver classificado com o valor -1 e pelo menos um dos seus 4 vizinhos horizontais e verticais (Figura 41 A) apresentar o valor 10, o ponto em análise é considerado como tecido pulmonar e, conseqüentemente é-lhe atribuído o valor 10. Caso esta condição não fosse satisfeita, o ponto em análise mantinha o seu valor de classificação original. Na Figura 41B está demonstrado com um exemplo o resultado obtido com o primeiro varrimento para uma imagem do da seqüência *CT58040*. Em seguida, é realizado um segundo varrimento idêntico ao primeiro, mas com as seguintes alterações: o primeiro ponto da imagem a ser analisado é o último que foi analisado no primeiro varrimento (ou seja, $X=465$ e $Y=465$) e o varrimento é feito para a esquerda e para cima a partir deste primeiro ponto, mantendo-se a mesma condição de avaliação. Para finalizar, foi verificado se a seqüência de imagens *CT58040* satisfazia os resultados pretendidos. A Figura 42 é um exemplo prático do que dito anteriormente.

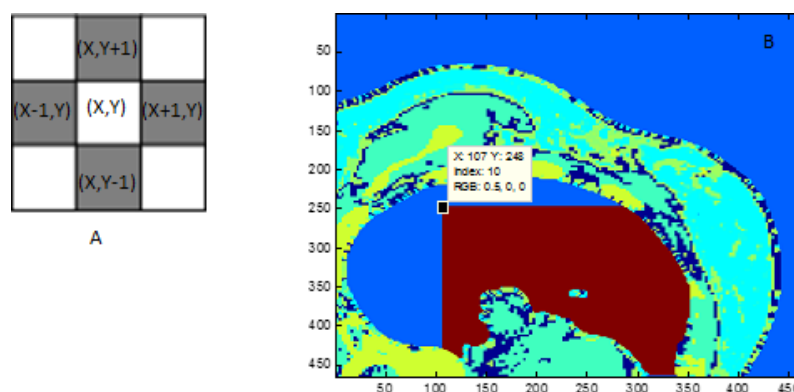


Figura 41 – A: visualização do conceito 4-vizinhança aplicado para definir quais os *pixels* que se deviam classificar como tecido pulmonar; B: Representação de uma imagem digital do modelo do torso feminino da seqüência *CT58040* que demonstra a aplicação do primeiro varrimento, tendo em conta o ponto de referência escolhido.

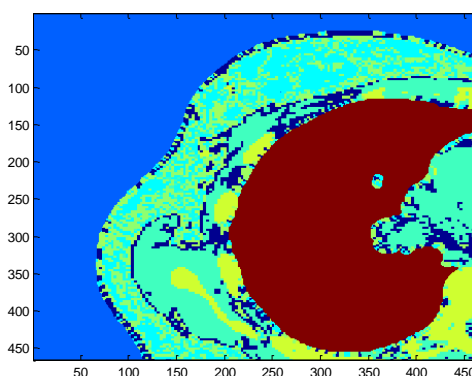


Figura 42 – Representação correta da classificação do tecido pulmonar com o valor 10.

O problema iii) resolveu-se de maneira semelhante ao problema ii). Para este caso, procedeu-se, novamente, à divisão da imagem em duas regiões distintas: uma região definida

como ar à qual foi atribuída o valor 1 e a região do modelo do torso feminino (inclui região axilar e mama direita) da sequência de imagens *CT58040* à qual se deu o valor 0, tal como representado na Figura 43 A. Utilizaram-se 3 ciclos FOR (um ciclo que percorre a dimensão Z, desde o segundo até ao penúltimo *slice* da sequência de imagens *CT58040*; outro ciclo que percorre todos os índices de um vetor que guarda a posição dos pixels que apresentem o valor 1; e um terceiro ciclo que tem a função de fazer repetir todo este processo 4 vezes). Tal como para o problema i), utilizaram-se as funções “*find*” e “*ind2sub*” com descrito acima. Com a função *ind2sub* é criado um vetor que guarda as coordenadas (X,Y) dos *pixels* com valor 1. Estes *pixels* são sujeitos a uma condição de avaliação com a utilização da função “IF”: faz-se a análise do valor da vizinhança dos 9 pontos (incluindo o próprio ponto em análise) da própria *slice* em estudo (Z) mais próximos do ponto em análise e, também se avaliam, os valores das coordenadas de X e Y da *slice* anterior (Z-1) e posterior (Z+1). No total são analisados 27 (9+9+9) pontos. Caso a soma do valor dos 27 pixels analisados for inferior a 27, ao pixel em estudo é atribuído o valor -2 que é o valor estabelecido para a pele de acordo com [57], caso contrário o pixel mantém o valor o seu valor original (-1). Na Figura 43 é dado um exemplo prático da utilização desta parte do algoritmo para a adição correta da camada de pele.

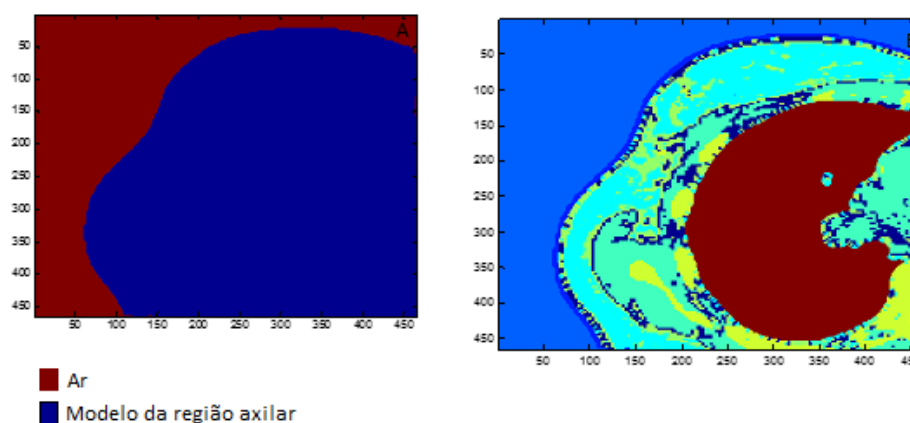


Figura 43 - A: exemplo prático da divisão da imagem em duas regiões diferentes. B: Exemplo de uma Imagem digital com a adição da camada de pele do modelo do torso feminino da sequência de imagens *CT58040*.

Na última parte deste algoritmo foi criado um ficheiro *mval.txt* que guarda os valores atribuídos a cada *voxel* do fantôma desenvolvido para a região axilar.

Em suma, este capítulo apresenta um método para a criação de fantômas numéricos para a região axilar, que capta a estrutura anatómica heterogénea entre os tecidos constituintes desta região. Especificamente, o modelo foi criado para fornecer um modelo anatomicamente realista para se poder realizar simulações de radar por micro-ondas e detetar os gânglios linfáticos axilares.

6 RESULTADOS

Ao longo do capítulo anterior foi referida a metodologia, as técnicas e o processamento que teve que ser efetuado para se chegar ao fantôma numérico representado na Figura 44 que representasse da forma mais aproximada e real um modelo da estrutura anatómica heterogénea da região axilar, dando maior ênfase na identificação dos gânglios linfáticos axilares. Ao longo do processo de descrição da metodologia aplicado, simultaneamente, foram mostrados os resultados obtidos a cada etapa para uma melhor compreensão do que era explicado. Pelo que nesta secção, são mostrados principalmente os fantômas numéricos criados a partir da sequência de imagens *CT58040* e da sequência *CT56240*.

Na Figura 44 é representada uma imagem digital ampliada da sequência *CT58040* em que é nítida a possível identificação de 2 gânglios linfáticos. Até agora a sequência *CT56240* não tinha sido referenciada, mas passou exatamente pelas mesmas etapas descritas no capítulo 5 até se criar o correspondente modelo numérico da zona axilar, representado na Figura 45. No entanto, no modelo numérico da sequência *CT56240* ainda são necessários, melhoramentos na aplicação do algoritmo a esta sequência de imagens devido à existência ainda de espaços de ar no interior no modelo do torso feminino.

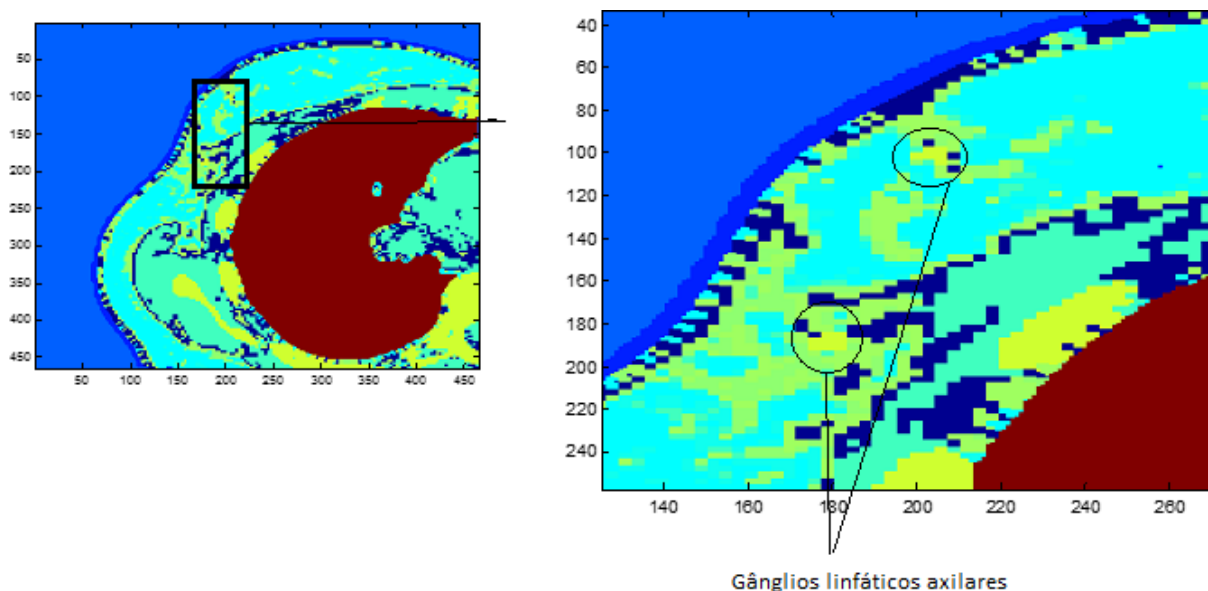


Figura 44 – Representação de uma imagem digital com ampliação da zona onde se encontram os gânglios linfáticos axilares identificados.

Os dois fantômas numéricos criados retratam a estrutura anatómica heterogénea da região axilar para possibilitar a exploração das propriedades dielétricas dos diferentes tecidos,

em especial dos gânglios linfáticos para a sua avaliação. Estas propriedades de diferentes tipos de tecidos podem ser modeladas pela fórmula de Debye introduzida através do modelo FDTD:

$$\epsilon_r^*(\omega) = \epsilon_r + \frac{\sigma}{j\omega\epsilon_0} + \frac{\chi_1}{1 + j\omega\tau} \quad \text{Equação 4}$$

onde os seguintes parâmetros são específicos para cada tipo de tecido: ϵ_r é a permitividade relativa, $\omega = 2\pi f$ é a frequência angular, ϵ_0 define a permitividade no vácuo, σ é a condutividade, τ é uma variável constante do tempo de relaxação e χ_1 é a susceptibilidade eléctrica. O método FDTD tem estado a ser utilizado em diversos estudos sobre a viabilidade da imagiologia por micro-ondas no cancro da mama [58].

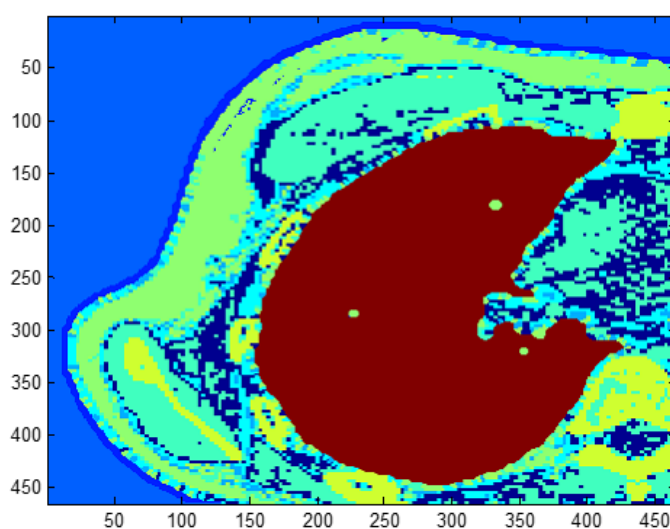


Figura 45 - Representação de uma imagem digital da sequência de imagens CT56240, em que a identificação dos Gânglios linfáticos é mais difícil.

Embora o estudo das propriedades dieléctricas nos gânglios linfáticos ainda se encontre numa fase inicial, com um número limitado de estudos é possível ter já valores de condutividade e permitividade de diferentes tecidos biológicos medidos num intervalo variável de frequências (entre 1-6 GHz) pertencentes ao modelo numérico desenvolvido neste trabalho que podem ser utilizados, para detetar os tecidos com diferentes propriedades dieléctricas em simulações computacionais através da utilização de fantômas numéricos anatómicos. As propriedades dieléctricas de maior interesse são a permitividade e a condutividade que estão relacionadas com o teor de água existente nos diferentes tecidos. Cameron *et al* [22] fez um estudo pré-eliminar sobre as propriedades dieléctricas dos gânglios normais e tumorais, com uma variação da frequência das micro-ondas entre 1-20 GHz que foi referenciado no capítulo 2.1.1 (neste capítulo na Figura 10 e na Figura 11 são dados em gráficos os valores de permitividade e condutividade medidos de gânglios normais e malignos.

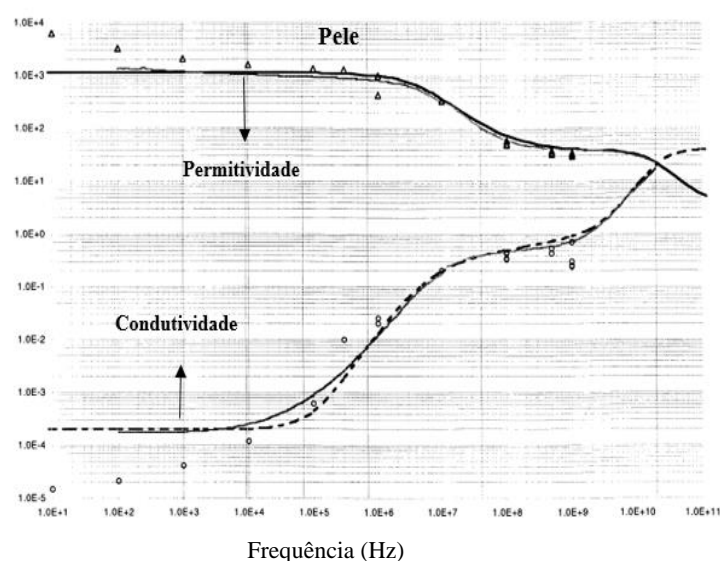
Para as propriedades dielétricas de outros tecidos biológicos humanos (tais como os pulmões, músculo, pele, osso e tecido adiposo) os estudos de Gabriel *et al* [59, 60] fizeram uma grande revisão das propriedades dielétricas em conjunto com medições sobre vários tecidos humanos saudáveis com o objetivo de obter modelação física desses tecidos para frequências entre os 10 MHz-100 GHz. No entanto, devido à complexidade da estrutura e da composição dos tecidos biológicos, Gabriel *et al* [60] utilizou a expressão do modelo Cole-Cole definido pela Equação 5, para obter valores modelados de permitividade e condutividade para tecidos diferentes tecidos à frequência 2,5 GHz, que serão utilizados na Equação 4 (fórmula de Debye) nas simulações eletromagnéticas. Os valores modelados de permitividade e condutividade são apresentados na Tabela 2 [12]:

$$\epsilon^*(f) = \epsilon_{\infty} + \sum_n \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + (j2\pi f\tau_n)^{1-\alpha_n}} + \frac{\sigma_i}{j2\pi f\epsilon_0} \quad \text{Equação 5}$$

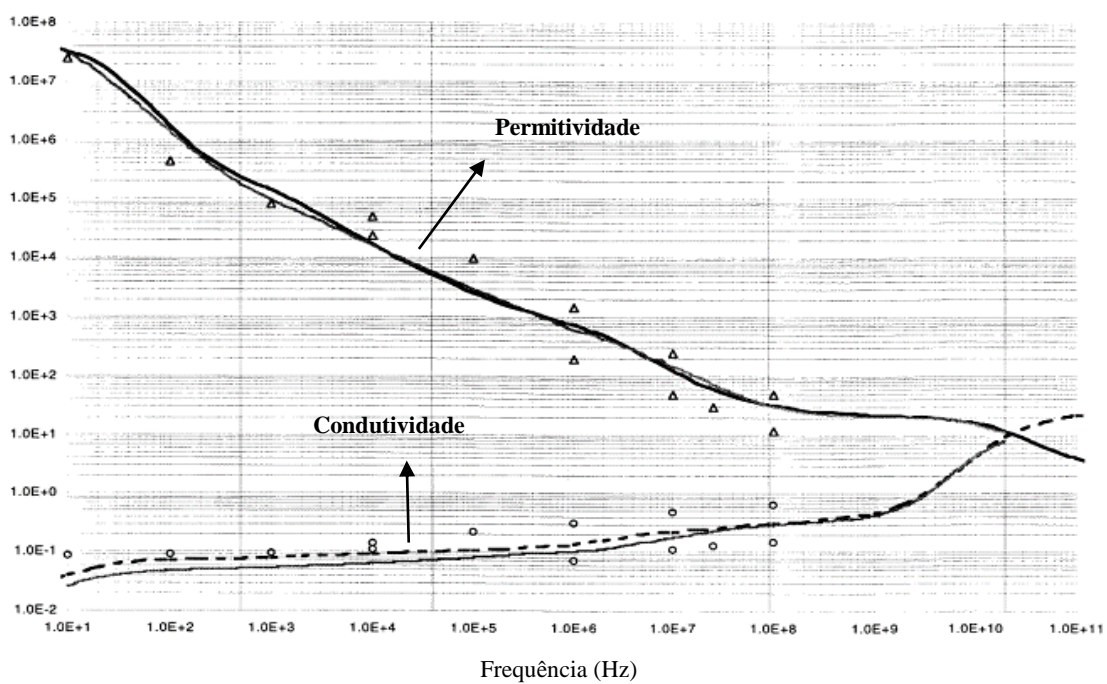
Tecido	ϵ'	σ (S/m)
Pulmões	20	0,7-0,8
Muscular	50-55	1,8-2,2
Pele	38	1,5
Ossos	12	0,4
Adiposo	4-5	0,07-0,1

Tabela 2 - Valores aproximados das propriedades dielétricas dos tecidos biológicos humanos modelados pela Equação 5 para a frequência de 2,5 GHz. Adaptado de [12].

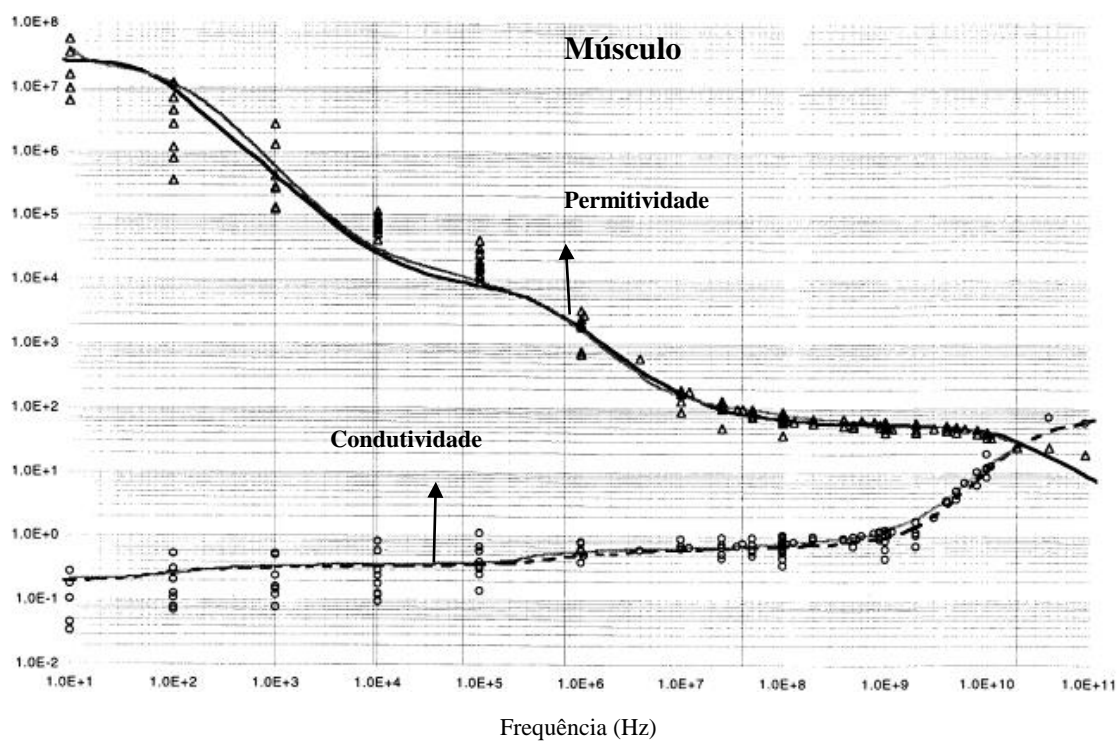
Na Tabela 2 estão apresentados os valores tecidos biológicos (os gráficos correspondentes a cada tecido são demonstrados na Figura 46) segmentados e identificados no fantôma numérico criado para a região axilar com base nas imagens de CT, que podem ser utilizados nas simulações eletromagnéticas.



Pulmões



Músculo



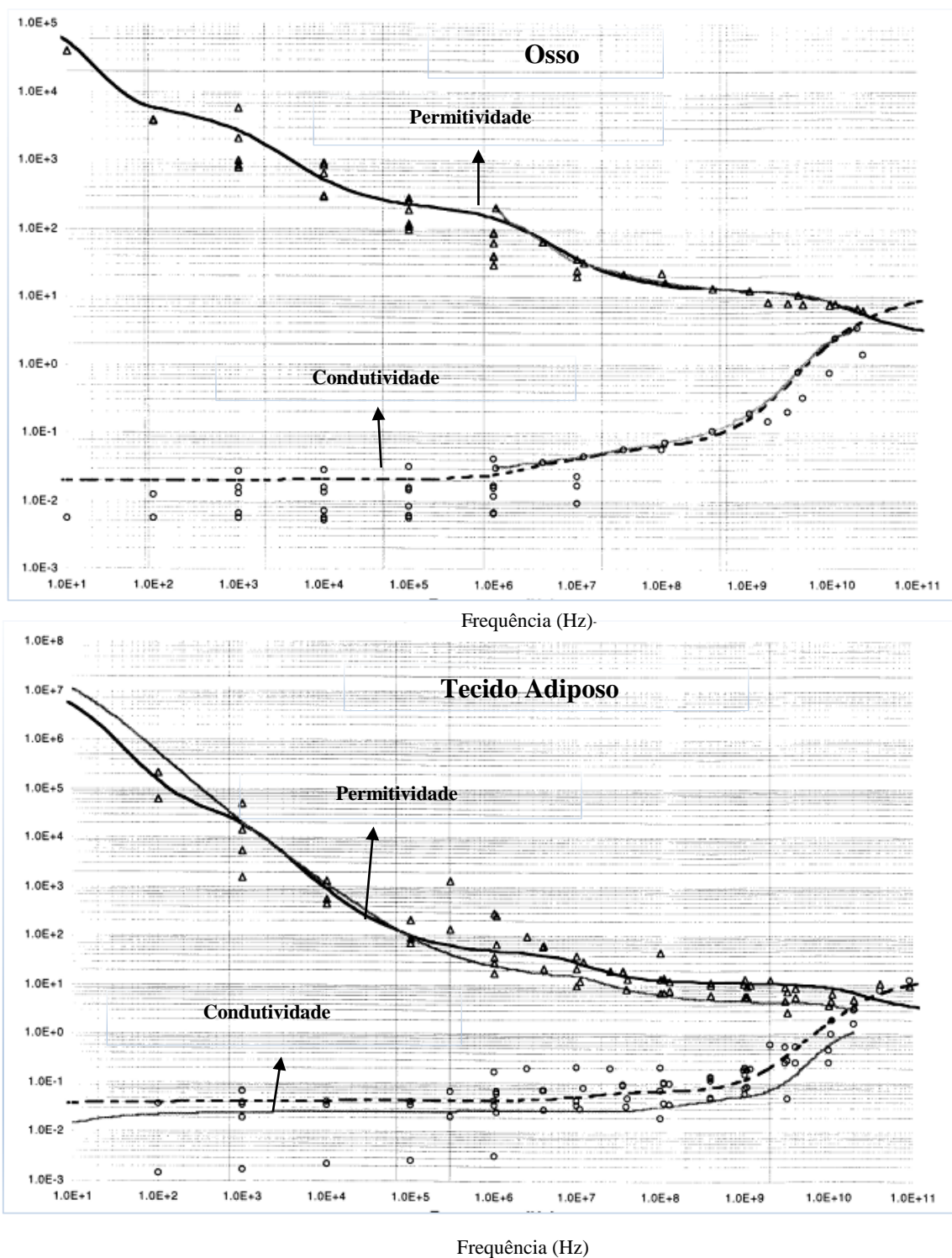


Figura 46 - Representação dos gráficos com os valores de permitividade e condutividade para os diferentes tipos de tecido identificados no fantôma numérico: pele, pulmões, músculo, osso e tecido adiposo. Adaptado de [60].

Na Tabela 3 está representada a classificação efetuada após a passagem da sequência de imagens para o sistema de cores RGB e do redimensionamento, com a atribuição a cada região com uma cor diferente de um tecido específico, tendo em conta a sua posição na imagem.

Sequência de imagens CT58040				
RGB	Index	Posição (X,Y)	Cor	Tecido
(0;0;0.563)	0	(95,326)	Azul mais escuro	Tecido de transição
(0;0;0.875)	23	(226,80)	Azul Escuro	Tecido Fibro-glandular
(0; 0.25;1)	46	(96,146); (259,104)	Azul	Ar, Tecido adiposo
(0;0.625;1)	70	(316,71)	Azul esbatido	Tecido Adiposo
(0;1;1)	93	(286,61)	Azul marinho	Tecido Fibroglandular
(0.375,1,0.625)	116	(152,306)		Tecido adiposo
(0.688,1,0.313)	139	(171,174)	Verde esbatido	Tecido Fibroglandular
(1; 0.938;0)	162	(220,212)	Amarelo	Tecido Adiposo
(1;0.563;0)	185	(180,187);(204,99)	Laranja	Gânglio linfático/Microcalcificação
(1;0.563;0)	185	(227,194)	Laranja	Tecido Ósseo
(1;0.188;0)	209	(116,329)	Laranja-vermelhado	Tecido de transição
(0.813,0,0)	232	(104,331)	Cor de Vinho	Tecido Muscular
(0.5;0;0)	255	(154,242)	Castanho	Tecido adiposo

Tabela 3 – Representação da classificação atribuída às várias regiões segmentadas no sistema de cores RGB a uma imagem da sequência CT58040.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresentado nesta dissertação tinha como objetivo principal a criação de um fantôma numérico na região axilar a utilizar em imagem por micro-ondas como complemento de diagnóstico ao cancro da mama. Para alcançar este objetivo foi especialmente importante a compreensão prévia de alguns fundamentos de técnicas de pré-processamento de imagens e de segmentação. Em particular, o efeito do “método de aglomeração de dados” *K-means* no processo de segmentação para compreender a divisão das imagens nas várias regiões segmentadas.

De modo a responder, aos objetivos apresentados no capítulo 1.3 apresentam-se as conclusões deste trabalho e discutem-se, também, as condicionantes ao progresso do trabalho e sugestões para desenvolvimentos futuros.

7.1 Conclusões

O principal objetivo deste trabalho foi a criação de fantômas numéricos (baseados na *CT 58040* e *CT 56240*) que representassem a estrutura anatómica heterogénea da região axilar, o qual foi conseguido com sucesso. Simultaneamente, com a criação deste fantôma, desenvolveu-se um método semi-automático para a criação de novos fantômas da região axilar a partir de novas imagens de CT. Além disso, concluiu-se que a escolha das imagens de CT revelou-se uma boa opção para ser a base da criação do modelo numérico da axila, conseguindo-se observar tecidos de interesse (gânglios linfáticos) da zona axilar. No modelo numérico da região axilar foi sempre considerado o lado direito da paciente, uma vez que dos exames de CT analisado, a região direita axilar foi sempre aquela que apresentou informação anatómica mais relevante (gânglios linfáticos com dimensões maiores) comparativamente ao lado esquerdo.

Os algoritmos de pré-processamento das imagens de RM cedidos pela Universidade de Calgary conseguiram ser adaptados para a segmentação de imagens de CT, permitindo retirar o ruído de fundo existente, melhorar a resolução da imagem, contribuindo de forma decisiva para a uma boa análise das imagens utilizadas neste trabalho.

A utilização do programa *ISeg* foi crucial para se conseguir uma correta segmentação das imagens de CT. Também se conseguiu a segmentação de tecidos - que nos algoritmos

originais não tinham sido contemplados – tais como os gânglios linfáticos axilares e, também, a pele, músculo e osso da região superior do braço. A segmentação destes tecidos vai permitir a criação de um modelo dielétrico para a região axilar, sendo que os diferentes tecidos serão caracterizados com as respetivas propriedades dielétricas aquando da realização de futuras simulações eletromagnéticas. Na segmentação, a utilização do algoritmo semi-automático *K-means* garantiu bons resultados na segmentação das imagens de CT em diferentes regiões, correspondentes a diferentes tipos de tecidos. Em suma, o processo de segmentação das imagens de CT é um processo demorado, mas eficaz para a diferenciação de diferentes regiões das imagens de CT que se utilizaram no decorrer deste trabalho.

A compatibilidade conseguida entre o programa *ISeg* e o MATLAB foi importante para permitir a exportação e leitura das imagens em formato “.raw” para uma matriz tridimensional simples, que poderá ser facilmente processada em MATLAB. De notar que a segmentação do modelo do torso feminino (inclui zona axilar e mama direita) obtido do *ISeg* não foi perfeita e, como tal, foi necessário ultrapassar estes problemas para a obtenção de um fantôma numérico que represente a anatomia presente. Face a isto foram criados algoritmos que façam o correto preenchimentos dos espaços de ar (incorretamente) existentes no interior do modelo, a classificação da região do tecido pulmonar com um número diferente ao do meio, e adição de camada de pele de forma semi-automática. A pele é importante adicionar porque é um tecido que provoca muitos artefactos na imagem por micro-ondas, sendo importante incluí-la nos modelos numéricos da região axilar, para que depois a simulações se aproximem o mais possível da realidade. A resolução destes problemas permitiu a criação de um fantôma correto ao nível da representação da estrutura anatómica da zona axilar

De referir, que os resultados que se obtiveram ao longo do desenvolvimento deste trabalho foram sendo demonstrados no capítulo 5, referente à metodologia uma vez que faziam parte de um método de processamento e segmentação de imagens de CT semi-automático para a criação de fantômas numéricos para a zona axilar.

Numa perspetiva geral, os objetivos propostos foram atingidos e com resultados positivos e motivadores para a continuação do estudo da região axilar, e em particular dos gânglios linfáticos axilares através da imagiologia por micro-ondas no sentido de se poder afirmar como uma técnica de imagem médica na deteção do cancro da mama.

7.2 Limitações e Perspetivas futuras

Apesar do objetivo principal ter sido alcançado, este estudo teve algumas limitações. A maior limitação deste trabalho foi a base de exames de CT (foram utilizados 2 exames diferentes: *CT58040* e *CT56240* disponibilizados pela Fundação Champalimaud, os quais eram os que apresentavam informação relevante, tendo em conta o objetivo principal do trabalho. Consequentemente, outra limitação enfrentada foi a quantidade de informação reduzida disponível para a criação de um repositório com maior número de fantômas numéricos sobre a zona da axila. Além disso, o processo de segmentação das imagens de CT com o *ISeg* é um processo muito lento, o qual necessita de ser mais automatizado para não estar tão dependente do utilizador.

Para estudos futuros, seria desejável a criação de modelos numéricos mais específicos para a região axilar. No entanto, a partir dos modelos numéricos já existentes para a região axilar podem ser atribuídas as respetivas propriedades eletromagnéticas e simular o comportamento eletromagnético dos tecidos biológicos com simulação FDTD. Por outro lado, semelhante ao sistema de imagem da mama, para a região axilar também será necessário a aplicação de um algoritmo de remoção do artefacto provocado pela reflexão da pele da região axilar. Também, terá que se usar um *beamformer* para se reconstruir um perfil de energia relativo à imagem da região axilar idêntica com o que foi descrito em [11] para a mama.

Num futuro próximo, a finalidade de aplicar a imagiologia por micro-ondas (em particular, a técnica de radar de Banda Ultra-Larga) na zona axilar será para a deteção e localização de potenciais tumores nos gânglios linfáticos axilares, conhecidos por serem a principal via de metastização do cancro da mama. Desta forma, esta técnica de imagem médica, como meio de complementar de diagnóstico à mamografia, poderá ajudar a reduzir o número de falsos-positivos e falsos-negativos, especialmente em cenários complicados de análise devido à presença de tecido mamário denso ou de tumores localizados junto à caixa torácica ou na região axilar.

O trabalho futuro nesta área das micro-ondas, apresenta uma evolução na área das aplicações da Engenharia Biomédica no sentido de desenvolver uma nova metodologia para o diagnóstico de gânglios linfáticos axilares, uma vez que a análise do gânglio sentinela é de crucial importância para o correto diagnóstico e avaliação do estadiamento do cancro da mama.

8 BIBLIOGRAFIA

1. 2008, G., *Global Cancer Facts & Figures*, 2011, American Cancer Society.
2. Cancer, I.A.f.R.o. *GLOBOCAN 2008: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DAYLs) Worldwide in 2008*. 2010 1 de Outubro 2013]; Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Boyle, P. and B. Levin, *World Cancer Report 2008*, 2008, International Agency for Research on Cancer: Lyon.
4. Cancro, L.P.C.o. *O CANCRO DA MAMA*. 10-07-2013]; Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=14>.
5. Português, P.d.O. *O Cancro da Mama*. 14-02-2013].
6. Saúde, A.C.d., *Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama*, 2009.
7. Stang, J.P., *A 3D Active Microwave Imaging System for Breast Cancer Screening*, in *Department of Electrical and Computer Engineering* 2008, Duke University.
8. *CANCRO DA MAMA Protocolo de diagnóstico, terapêutica e seguimento*, in *Unidade Funcional de Patologia Mamária, Grupo Multidisciplinar da Patologia Mamária* 2012, bloom up, lda.
9. Li, X., et al., *An Overview of Ultra-Wideband Microwave Imaging via Space-Time Beamforming for Early-Stage Breast Cancer Detection*. *IEEE Antennas and Propagation Magazine*, 2005. **47**: p. 19-34.
10. Bindu, G., et al., *Active Microwave Imaging for Breast Cancer Detection*. *Progress In Electromagnetics Research*, 2006. **58**: p. 149-169.
11. Conceição, R.C., *The Development of Ultra Wideband Scanning Techniques for Detection and Classification of Breast Cancer*, in *Electrical & Electronic Engineering* 2010, National University of Ireland Galway: Galway.
12. Gunnarsson, T., *MICROWAVE IMAGING OF BIOLOGICAL TISSUES: applied breast tumor detection*, in *Department of Computer Science and Electronics* 2007, Malardalen University.
13. education, M.F.b.h. *What is a Mammogram & How Does It Detect Breast Cancer?* 2013 03-10-2013]; Disponível em: <http://www.maurerfoundation.org/what-is-a-mammogram-how-does-it-detect-breast-cancer/>.
14. Bansal, G.J. and K.G. Thomas, *Imaging techniques in breast cancer*. Surgery Elsevier, 2010. **28**.
15. Radiology, T.S.A.J.o. *Unilaterla axillary adenopathy with unremakable breast imaging - differential diagnoses*. 2013 12-11-2013]; Disponível em: <http://www.sajr.org.za/index.php/sajr>.
16. Alshehri, S.A., et al., *3D Experimental Detection and Discrimination of Malignant and Benign Breast Tumor Using NN-Based UWB Imaging System*. *Progress In Electromagnetics Research*, 2011. **116**: p. 221-237.
17. Enriquez, L. and J. Listinsky, *Role of MRI in breast cancer management*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009. **76**: p. 525-532.
18. Gomes, E.S.P., *Utilidade Clínica da Ressonância Magnética no Rastreo e Diagnóstico do Cancro da Mama*, 2009, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do porto.
19. Government, A., *The role of scintimammography in the diagnosis of breast cancer*, D.o.H.a. Ageing, Editor 2010.

20. Clinic, M. *Mammogram and molecular breast imaging from patient with extremely dense breasts.* 05-10-2013]; Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/medicalprofs/enlargeimage5793.html>.
21. Li, X., et al., *An Overview of Ultra-Wideband Microwave Imaging Via Space-Time Beamforming for Early-Stage Breast-Cancer Detection.* IEEE Antennas and Propagation Magazine, 2005. **47**(1): p. 19-34.
22. Cameron, T.R., M. Okoniewski, and E.C. Fear. *A Preliminary Study of the Electrical Properties of Healthy and Diseased Lymph Nodes.* in *14th International Symposium on Antenna Technology and Applied Electromagnetics [ANTEM] and the American Electromagnetics Conference [AMEREM]*. 2010. Ottawa, Canada.
23. Patani, N.R., *Predictors of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: A Systematic Review.* Journal of Cancer Surgery, 2007. **33**: p. 409-419.
24. Sill, J., et al., *MR data to TSAR data Report.* 2, 2013.
25. Joines, W.T., et al., *The Measured Electrical Properties of Normal and Malignant Human Tissues from 50 to 900 MHz.* Medical Physics, 1994. **21**(4).
26. Campbell, A.M. and D.V. Land, *Dielectric Properties of Female Human Breast Tissue Measured In Vitro at 3.2 GHz.* Physics in Medicine and Biology, 1992. **37**(1): p. 193-210.
27. Choi, J.W., et al., *Microwave Detection of Metastasized Breast Cancer Cells in the Lymph Node; Potential Application for Sentinel Lymphadenectomy.* Breast Cancer Research and Treatment, 2004. **86**: p. 107-115.
28. Lazebnik, M., et al., *A Large-Scale Study of the Ultrawideband Microwave Dielectric Properties of Normal Breast Tissue Obtained from Reduction Surgeries.* Physics in Medicine and Biology, 2007. **52**: p. 2637–2656.
29. Lazebnik, M., et al., *A Large-Scale Study of the Ultrawideband Microwave Dielectric Properties of Normal, Benign and Malignant Breast Tissues Obtained from Cancer Surgeries.* Physics in Medicine and Biology, 2007. **52**: p. 6093–6115.
30. Bridges, J.E., et al., *Microwave Discrimination between Malignant and Benign Breast Tumours,* 2002, L.L.C. Interstitial: USA.
31. MacDonald, F. and C.H.J. Ford, *Molecular Biology of Cancer.* 1997, Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited.
32. Pethig, R., *Dielectric Properties of Biological Materials: Biophysical and Medical Applications.* IEEE Transactions on Electrical Insulation, 1984. **E1-E19**(5): p. 453-474.
33. Joines, W.T., *Frequency-Dependent Absorption of Electromagnetic Energy in Biological Tissue.* IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1984. **BME-31**(1): p. 17-20.
34. Irishina, N., M. Moscoso, and O. Dorn, *Detection of Small Tumors in Microwave Medical Imaging Using Level Sets and Music,* in *Progress in Electromagnetics Research Symposium 2006:* Cambridge, USA. p. 43-47.
35. Khor, W.C., et al., *An Ultra Wideband Microwave Imaging System for Breast Cancer Detection,* in *International Symposium on Antennas and Propagation;* 2006.
36. Golnabi, A.H., et al., *Microwave Imaging for Breast Cancer Detection: Advances in Three-Dimensional Image Reconstruction,* in *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS2011:* Boston. p. 5730-5733.
37. Komen, S.G., *Facts for Life Axillary Lymph Nodes,* 2009.
38. BERNARDES, A., *Anatomia da mama feminina,* in *Manual de Ginecologia.* 2011, Permanyer Portugal. p. 167-174.
39. Seeley, R.R., T.D. Stephens, and P. Tate, *Anatomia e Fisiologia.* 6ª edição ed. 2003, Loures: Lusociência - Edições Técnica e Científicas, Lda.

40. Oncogineco. *MAMA - Generalidades*. 12-02-2013]; Disponível em: <http://www.oncogineco.com/og/visualizarMaterial.php?idMaterial=48>.
41. Pina, J.A.E., *Coração e Vasos*. 4ª edição ed. Vol. 2. 2009, Lisboa: Lidel.
42. Magno, R.B.C., *Bases Reabilitivas de Fisioterapia no Câncer de Mama*, 2009, Universidade Veiga de Almeida: Rio de Janeiro.
43. Barreto, A.C.C., *Proteção Radiológica nos Procedimentos de Pesquisa Radioguiada de Gânglio Sentinela*, in *Engenharia Biomédica*2012, Instituto Superior Técnico: Lisboa.
44. Aybar, E., *Sobel Edge Detection Method for Matlab*, Anadolu University, Porsuk Vocational School.
45. Buzzle. *Breast Cancer Stages Life Expectancy*. 17-02-2013]; Disponível em: <http://www.buzzle.com/articles/breast-cancer-stages-life-expectancy.html>.
46. Health, N.C.I.a.t.N.I.o. *Stages of Breast Cancer*. 20-02-2013]; Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2#Keypoint9>.
47. Mama, C.d. *Estados do cancro da mama*. 20-02-2013]; Disponível em: <http://www.cancrodamama.com/mamografia/estados-do-cancro-da-mama>.
48. Pham, D.L., C. Xu, and J.L. Prince, *Current Methods in Medical Image Segmentation*. Annual Review Biomedical Engineering, 2000. **2**: p. 315-337.
49. Medaglia, D.R. and I.H. Manssour, *Segmentação de Imagens Médicas Baseadas no Uso das Bibliotecas ITK e VTK*. p. 1-7.
50. Torres, A.S.A., *Segmentação de Imagens Médicas Visando a Construção de Modelos Médicos*, 2012, Instituto Politécnico de Bragança - Escola Superior de Tecnologia e Gestão.
51. Ballard, D.H. and C.M. Brown, *Computer Vision*. 1982: Prentice-Hall.
52. Wang, Y.H., *Tutorial: Image Segmentation*, N.T. University, Editor: Taiwan.
53. Jones, F.S., *Medical Image Segmentation*, 2003, Graduate Faculty of The University of Georgia: Athens, .
54. Sobral, J.L., *Visão por Computador*, 2002.
55. Castro, M.A.T.A., *Agrupamento - "Clustering"*, in *Departamento de Engenharia Informática*2003, Instituto Superior de Engenharia do Porto.
56. Pham, D.L., C. Xu, and J.L. Prince, *Current Methods in Medical Image Segmentation*. Annu. Rev. Biomed. Eng., 2000. **2**: p. 315-337.
57. Zastrow, E., et al. *Database of 3D Grid-Based Numerical Breast Phantoms for Use in Computational Electromagnetics Simulations*. January 2009 09/09/2013]; Disponível em: <http://uwcem.ece.wisc.edu/home.htm>.
58. O'Halloran, M., et al., *FDTD Modeling of the Breast: A Review*. Progress In Electromagnetics Research B, 2009. **18**: p. 1-24.
59. Gabriel, S., R.W. Lau, and C. Gabriel, *The Dielectric Properties of Biological Tissues: II. Measurements in the Frequency Range 10 Hz to 20 GHz*. Physics in Medicine and Biology, 1996. **41**: p. 2251-2269.
60. Gabriel, S., R.W. Lau, and C. Gabriel, *The Dielectric Properties of Biological Tissues: III. Parametric Models for the Dielectric Spectrum of Tissues*. Physics in Medicine and Biology, 1996. **41**: p. 2271-2293.