

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA E
INFORMÁTICA INDUSTRIAL – CPGEI

JULIANA DO CARMO BADELLI

**DESENVOLVIMENTO DE *PHANTOM* DE MAMA PARA
ESTUDO DE IMAGENS POR CONTRASTE DE FASE**

DISSERTAÇÃO

CURITIBA
2017

JULIANA DO CARMO BADELLI

**DESENVOLVIMENTO DE *PHANTOM* DE MAMA PARA
ESTUDO DE IMAGENS POR CONTRASTE DE FASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências – Área de Concentração: Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Coelho Conceição.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Antoniassi.

CURITIBA
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B133d Badelli, Juliana do Carmo
2017 Desenvolvimento de um *phantom* de mama para estudo de
imagens por contraste de fase / Juliana do Carmo Badelli.--
2017.

83 f.: il.; 30 cm.

Disponível também via World Wide Web.

Texto em português, com resumo em inglês.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica
Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Elétrica e Informática Industrial. Área de Concentração:
Engenharia Biomédica, Curitiba, 2017.

Bibliografia: f. 78-83.

1. Imagens e fantasmas (Radiologia). 2. Radiografia por
contraste de fase. 3. Mama - Câncer - Diagnóstico. 4.
Microtomografia por raios X. 5. Análise de imagem. 6. Métodos
de simulação. 7. Engenharia biomédica. 8. Engenharia elétrica -
Dissertações. I. Conceição, André Luiz Coelho, orient. II.
Antoniassi, Marcelo, coorient. III. Universidade Tecnológica
Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Elétrica e Informática Industrial. IV. Título.

CDD: Ed. 22 -- 621.3

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial

Título da Dissertação N°. 747

Desenvolvimento de *Phantom* de Mama para Estudo de Imagens por Contraste de Fase

por

Juliana do Carmo Badelli

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Coelho Conceição.

Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE EM CIÊNCIAS – Área de Concentração: Engenharia Biomédica do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial – CPGEI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, às 9h30 do dia 15 de março de 2017. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos professores doutores:

Prof. Dr. André Luiz Coelho Conceição
(Presidente – UTFPR)

Prof. Dr. Sebastião Ribeiro Júnior
(UTFPR)

Prof. Dr. Walmor Godoi
(UTFPR)

Prof^a. Dr. Danielle Filipov
(UTFPR)

Visto da coordenação:

Prof. Dr. Jean Carlos Cardozo da Silva
(Coordenador do CPGEI)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha família por sempre me apoiar nessa busca pelo conhecimento e crescimento.

A Deus, pois sinto sua presença constantemente guiando os meus passos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus e aos meus familiares pelo incentivo, pelo apoio e compreensão, sempre colaborando para que eu pudesse estudar. Sem o apoio deles esta jornada seria muito mais difícil.

Ao meu Orientador Prof^o. Dr. André Luiz Coelho Conceição, pelos ensinamentos, pelo direcionamento da pesquisa, e por ter me orientado com muita paciência e generosidade.

Ao meu Coorientador Prof^o. Dr. Marcelo Antoniassi, por todo apoio durante a pesquisa e, sobretudo por ter tornado simples aprender a simular imagens.

Aos Institutos Lactec de Curitiba, e em especial, ao pesquisador Dr. Sebastião Junior por toda a dedicação e ensinamentos para aquisição dos dados experimentais.

Ao Laboratório de Análise de Minerais e Rochas (LAMIR) da Universidade Federal do Paraná, e ao técnico responsável pelo laboratório de Microtomografia Dr. Thiago Gomes da Silva por colaborar para realização deste trabalho.

Gostaria de agradecer a todos os amigos que me ajudaram nesta etapa, a CAPES pelo apoio financeiro e a todos da UTFPR que colaboraram diretamente ou indiretamente com este trabalho.

RESUMO

BADELLI, Juliana do Carmo. **Desenvolvimento de *Phantom* de Mama para Estudo de Imagens Por Contraste de Fase**. 2017. 84 f. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2017.

Em vista do grande número de casos de câncer de mama e sua crescente taxa de incidência, novas técnicas de imagem estão sendo estudadas. No intuito de proporcionar melhores condições de visualização e detecção dessa doença, em complemento às informações obtidas por mamografia, as técnicas de imagem por contraste de fase vêm sendo investigadas. Assim, o objetivo do presente estudo, foi desenvolver um *phantom* de mama para aplicação em imagens por contraste de fase. Este *phantom*, é um cilindro com algumas inserções preenchidas por materiais equivalentes a tecidos mamários normais e patológicos, como: polimetilmetacrilato (PMMA), água, etanol, dimetilformamida e glicerol. Estes materiais foram escolhidos pela similaridade nas propriedades de atenuação e espalhamento dos tecidos mamários. Dentre as técnicas para evidenciar contraste de fase, foi utilizada a técnica de propagação. O arranjo experimental foi elaborado levando em consideração os cálculos para obtenção do contraste de fase utilizando a instrumentação para microtomografia de raios X do Instituto Lactec. Imagens radiográficas e microtomográficas foram adquiridas por transmissão e por contraste de fase e posteriormente comparadas. A comparação entre as imagens analisadas apresentaram significativas melhoras no contraste, principalmente nas bordas dos cilindros presentes no *phantom*. Portanto, o *phantom* desenvolvido neste trabalho pode ser utilizado para otimizar os parâmetros de aquisição e tratamento de imagens por contraste de fase para aplicação na detecção do câncer de mama.

Palavras-chave: *Phantom*. Contraste de fase. Câncer de mama. Microtomografia.

ABSTRACT

BADELLI, Juliana do Carmo Badelli. **Development of a Breast Phantom for Phase Contrast Imaging Study**. 2017. 84 f. Dissertation - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2017.

Because of the large number of cases of breast cancer and its increasing incidence rate, new techniques of imaging are being studied. With the aim to provide better conditions for visualization and detection of this disease, in complement of the information obtained by mammography, the techniques of phase contrast imaging have been studied. Thus, the objective of the present study was to develop a breast phantom for application in phase contrast images. This phantom is a cylinder with some inserts filled with equivalent materials to normal and pathological breast tissues, such as: polymethylmethacrylate (PMMA), ethanol, dimethylformamide and glycerol. These materials were chosen due to the similarity in the attenuation and scattering properties of breast tissues. Among the techniques to demonstrate phase contrast, it was used the propagation technique. The experimental arrangement was elaborated taking into account the calculations to obtain the phase contrast using the instrumentation for X-ray microtomography of the Lactec Institute. Radiographic and microtomographic images were acquired by transmission and by phase contrast and then compared. The comparison between the analyzed images showed significant improvements in the contrast, mainly in the edges of the cylinders present in the phantom. Therefore, the phantom developed in this work can be used to optimize the acquisition and treatment parameters of phase contrast images for application in the detection of breast cancer.

Keywords: *Phantom*, Phase Contrast, Breast cancer, Microtomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxas brutas de incidência de novos casos de câncer de mama por região.	16
Figura 2 - Unidades anatômicas básicas da mama.....	23
Figura 3 - Anatomia da mama.....	24
Figura 4 - Tubo de raios X.....	28
Figura 5 - Fonte de raios X microfoco.	30
Figura 6 -Coerência espacial.....	33
Figura 7 - Esquema de um interferômetro com presença de uma amostra.....	34
Figura 8 – Em (a) o ângulo escolhido para difração 2θ . Em (b) a curva de refletividade para o cristal analisador mostrando a região de máxima intensidade I_{max} e a região medial da curva.	35
Figura 9 - Mecanismo da técnica de imagens por contraste de fase por propagação.	36
Figura 10 - Penumbra geométrica.....	38
Figura 11 - Phantom vista superior e lateral.....	40
Figura 12 - Área de seleção do <i>phantom</i> para aquisição das imagens tomográficas.	41
Figura 13 - (a) <i>Phantom</i> com as medidas; (b) <i>Phantom</i> com etanol e glicerol na composição do <i>phantom</i> ; (c) <i>Phantom</i> preenchido com dimetilformamida.	41
Figura 14 - (a) Fatia lateral e (b) vista superior do <i>phantom</i>	42
Figura 15 - Vista lateral da μ TC por contraste de fase a $M=7.68$	43
Figura 16 - Reconstrução 3D do <i>phantom</i> vazio.	43
Figura 17 - Gerador de raios X microfoco fabricante Kervex.....	49
Figura 18 - Mesa Tomográfica	50
Figura 19 - Gerador de raios X microfoco Skyscan 1172.....	50
Figura 20 - Detetor de raios X fabricante Perkinelmer	51
Figura 21 - Disposição do gerador de raios X e do porta amostra.	52
Figura 22 - Fixação do phantom no porta amostra giratório.....	52
Figura 23 - Painel de comando do gerador de raios X microfoco da Thermo Kervex.	53
Figura 24 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M=7,68$	53
Figura 25 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M =1,95$	54
Figura 26 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M =3,73$	54
Figura 27 - <i>Phantom</i> teste preenchido com os materiais de referência equivalentes aos tecidos da mama. Letra D simboliza os cilindros preenchidos de dimetilformamida.	59
Figura 28 - Vista superior e lateral do phantom.....	60
Figura 29 – Área do <i>phantom</i> selecionada para aquisição das imagens experimentais, vista superior e lateral.....	60

Figura 30 - <i>Phantom</i> preenchido de Etanol e Glicerol para aquisição de imagens tomográficas.....	61
Figura 31 - Região selecionada no phantom simulado para análise do contraste de fase em diferentes energias. Z1=4m, Z2=4m com M=2.	61
Figura 32 - Região selecionada no phantom simulado para região do glicerol para efeitos de análise do contraste de fase em diferentes energias. Z1=4m, Z2=4m com M=2.	63
Figura 33 - a) μ TC-CF, com distância de R ₁ =16cm e R ₂ =107cm (M=7,68); b) μ TC por transmissão.....	64
Figura 34 - Área de seleção na μ TC-CF, com distância de R1=16cm e R2=107cm (M=7,68) para análise dos efeitos de contraste de fase no PMMA.	65
Figura 35 - Região selecionada para análise do contraste de fase nas microtomografias com filtro shadow projection .a) μ TC-CF , com distância de R ₁ =16cm e R ₂ =107cm (M=7,68); b) μ TC por transmissão.	66
Figura 36 - Área de seleção do <i>phantom</i> para a μ TC por transmissão.	68
Figura 37 - Área de seleção do <i>phantom</i> para μ TC-CF à M=1,95.	68
Figura 38 - Área de seleção do <i>phantom</i> na μ TC-CF a M=3,73.....	69
Figura 39 - Área de seleção do phantom para análise dos efeitos de contraste de fase. Cilindro de 4 mm com dimetilformamida. Em (a) μ TC por transmissão e em (b) μ TC-CF com M=3,73.....	69
Figura 40 - μ TC por contraste de fase e por absorção. Em (a) projeção adquirida por transmissão. Em (b) projeção por contraste de fase com M=2. Em (c) projeção por contraste de fase com M=3.71.	71
Figura 41 - Área de seleção do <i>phantom</i> para análise dos efeitos de contraste de fase. Cilindro de 6 mm com dimetilformamida. Em (a) μ TC por transmissão e em (b) μ TC-CF com M=3,73.....	72
Figura 42 - Comparativo de tomografia adquirida com fonte milifoco (a) e com fonte microfoco (b). Em (b) esta uma imagem com contraste de fase em M= 7,68.	74
Figura 43 – Comparativo entre a mamografia e a μ TC – CF. Em (a) mamografia em uma incidência médio lateral oblíqua (MLO) (Costa, 2008.). Em (b) tomografia por contraste de fase do phantom a magnificação M= 7,68. Em (c) tomografia por contraste de fase do phantom a magnificação M=3,73.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Composição elementar do etanol e dimetilformamida (NIST, 2016) e do tecido adiposo da mama (ICRU 44).	44
Tabela 2 - Composição elementar do PMMA (NIST, 2016) e do tecido glandular mamário (ICRU 44).	46
Tabela 3 - Composição elementar e coeficientes de atenuação para carcinomas (UYTVEN; PISTORIUS; GORDON, 2008) e para o glicerol (NIST, 2016).	47
Tabela 4 – Valores de Visibilidade para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.	67
Tabela 5 - Valores de SNR_{borda} para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.	67
Tabela 6 – Valores de Visibilidade para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.	73

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comparativo entre os índices correspondentes a absorção e a fase.	31
Gráfico 2 - Similaridade entre o etanol e dimetilformamida com o tecido adiposo da mama.	45
Gráfico 3 - Similaridade entre o PMMA com o tecido fibroglandular da mama.	46
Gráfico 4 - Similaridade entre o glicerol e o carcinoma mamário.	47
Gráfico 5 - Comparativo entre os coeficientes de atenuação mássicos dos tecidos mamários, neoplásicos e dos materiais simuladores utilizados no <i>phantom</i>	48
Gráfico 6 - Análise do contraste de fase em diferentes energias para região selecionada acima.	62
Gráfico 7 - Análise do contraste de fase em diferentes energias para região do glicerol selecionado acima.	63
Gráfico 8 - Perfil da região selecionada no cilindro de PMMA para análise dos efeitos de contraste de fase.	65
Gráfico 9 - Comparativo da intensidade do contraste no cilindro de glicerol na μ TC experimental. A I_1 é referente a intensidade do contraste na borda do cilindro μ TC-CF com $M=7,68$ e a I_2 é referente a intensidade do contraste na borda do cilindro.	66
Gráfico 10 - Análise dos efeitos de contraste de fase em cilindro com dimetilformamida. Medida do cilindro de 4 mm. As setas indicam as regiões de máxima intensidade.	70
Gráfico 11 - Análise dos efeitos de contraste de fase em cilindro com dimetilformamida. Medida do cilindro de 6 mm.	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

μ TC	Microtomografia
μ TC-CF	Microtomografia por contraste de fase
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E_c	Energia cinética
IRD	Imagens realçadas por difração
PMMA	Polimetilmetacrilato
PSF	Função de propagação de pontos
XRMC	Código X-Ray Monte Carlo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa	18
1.2 Objetivos.....	18
1.2.1 Objetivo geral	18
1.2.2 Objetivos específicos	18
1.3 Estrutura da dissertação	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
3.1. ANATOMIA DA MAMA	22
3.2 HISTOLOGIA MAMÁRIA	24
3.3 TIPOS DE TECIDO.....	25
3.4 CÂNCER.....	25
3.5 NEOPLASIAS DA MAMA	26
3.6 PRODUÇÃO DE RAIOS X.....	27
3.6.1 Geradores de raios X microfoco.....	29
3.7 PRINCÍPIOS FÍSICOS PARA O CONTRASTE DE FASE	30
3.7.1 Índice complexo de refração	30
3.7.2 Fase	31
3.8 TÉCNICAS DE CONTRASTE DE FASE	32
3.8.1 Interferometria de Raios X	34
2.8.2 Imagens Realçadas por Difração (IRD).....	34
3.8.3 Método de Propagação	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	39
4.2 LOCAIS.....	39
4.3 PHANTOM.....	39
4.4 EQUIPAMENTOS.....	49
4.4.1 Geradores de raios X	49
4.4.2 Detector de Raios X	50
4.5 ARRANJO EXPERIMENTAL	51
4.6 SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL	55

4.6.1 Parâmetros das simulações	56
4.7 RECONSTRUÇÃO TOMOGRÁFICA.....	57
4.8 ANALISE DAS IMAGENS.....	57
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	59
5.1 <i>PHANTOM</i> PARA μ TC POR CONTRASTE DE FASE	59
5.2 DOS RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE IMAGENS.....	61
5.3 DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS.....	64
5.4 CORRELAÇÕES COM A MAMOGRAFIA	74
6. CONCLUSÕES.....	76
6.1 Sugestões para trabalhos futuros	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer de Mama entre as mulheres o câncer de mama é o tipo de maior incidência e responsável por cerca de 20% de todas as mortes devido ao câncer (INCA, 2008). Todavia, se o câncer de mama é diagnosticado e tratado em sua fase inicial, aproximadamente 90% dos pacientes podem ser curados (SEIDMAN; STELLMAN; MUSHINSKI, 1982; MICHAELSON et al., 2002).

Para o ano de 2016, a taxa bruta de incidência de câncer de mama por 100 mil habitantes é de 57.960 mil novos casos em todo território brasileiro. Ainda, segundo o INCA (2016) entre os dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 para o sexo feminino está o câncer de mama em primeiro lugar (exceto pele não melanoma) com 28% de novos casos.

O INCA (2016) traz dados representativos da taxa bruta de incidência de neoplasias malignas na mama feminina por região do território brasileiro. Onde as regiões Sul, Sudeste e Centro – Oeste apresentam os maiores índices, como mostrado na Figura 1 a seguir. Esta diferença pode aparecer devido a influências regionais e maior número de mamografias de rastreamento realizadas nestas regiões.

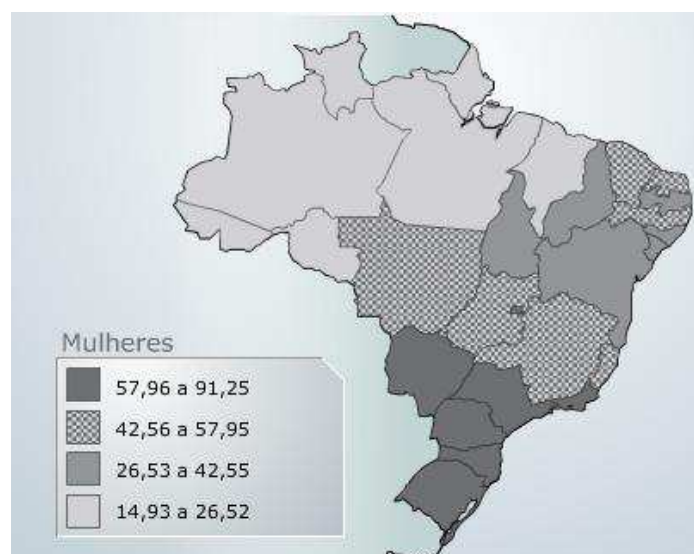


Figura 1 - Taxas brutas de incidência de novos casos de câncer de mama por região.
Fonte: INCA, 2016.

Em seres humanos a mamografia é um dos melhores métodos de detecção do câncer de mama. Trata-se de uma técnica de imagem por transmissão, baseada na diferença de intensidade dos raios X que atravessam a mama. Nela a intensidade transmitida é modulada pelos coeficientes de atenuação dos tecidos que compõe a mama. Apesar das vantagens da mamografia, ela apresenta algumas limitações principalmente devido às pequenas diferenças entre os coeficientes de atenuação dos tecidos mamários e também ao espalhamento de radiação que degrada o contraste da imagem diminuindo a eficácia de detecção desse exame (SILVA, C. P. D. et al., 2012). Devido às limitações dessa técnica, alguns diagnósticos falso-positivos e falso-negativos acontecem, resultando em casos de câncer não diagnosticados ou biópsias desnecessárias (MUSHLIN; KOUIDES; SHAPIRO, 1998; SOUHAMI; TOBIAS, 2007).

Uma alternativa existente são as imagens que não dependem apenas da diferença de absorção do objeto pelo feixe, mas também das interferências que este sofre ao atravessar materiais com densidades eletrônicas diferentes. As interferências das ondas geradas no objeto são decorrentes da mudança de fase que o feixe sofre ao atravessar um objeto devido às variações do índice de refração presentes (TUOHIMAA, 2008). Imagens cujo contraste é adquirido pela variação de fase da onda no objeto recebem o nome de Imagens por Contraste de Fase.

Esta técnica pode ser muito útil para estudo da mama, pois os tecidos que compõem a mama apresentam pouca diferença entre seus coeficientes de atenuação, o que torna o contraste na imagem muito pobre (MARDEGAN, 2009). Entretanto, explorar o contraste resultante das mudanças de fase nos tecidos melhora a definição de contornos bem como o contraste da imagem.

A geração do contraste pela fase da onda pode ser explorada utilizando vários métodos. Neste trabalho será utilizado o método de propagação.

Na técnica de Propagação quando as ondas eletromagnéticas se propagam pelo objeto, por uma distância adequada entre amostra-detector, os raios sofrem desvios devido à mudança de índice de refração do meio (especialmente nas bordas do objeto) (MAYO; STEVENSON; WILKINS, 2012) e o contraste é gerado pela interferência dos feixes de raios X ao atravessarem a amostra. As mudanças provocadas no caminho óptico do feixe alteram a fase da onda.

1.1 Justificativa

O estudo de imagens por contraste de fase de um *phantom* de mama pode fornecer dados de imageamento, intensidade, técnica e arranjo experimental adequado a melhor visualização dos tecidos da mama e dosimetria.

A grande motivação em se estudar imagens por contraste de fase está em obter imagens com maior detalhe e depositar dose pequena quando comparadas às imagens tradicionais, utilizando uma faixa de energia maior (LANGER et al., 2010). Este tipo de estudo é potencialmente importante na área da saúde por estar associado ao desenvolvimento de novas técnicas radiológicas que permitiriam complementar as informações das atuais técnicas de imagem.

Existem *phantoms* já estudados para uso em mamografia. No entanto, novas técnicas de imageamento da mama tem surgido, uma delas é a técnica de imagens por contraste de fase. Atualmente já existe um mamógrafo digital por contraste de fase sendo utilizado comercialmente pelo fabricante da Konica Minolta (KONICA, 2016) o que mostra a necessidade de se desenvolver e estudar um *phantom* que simule os tecidos da mama para utilização nesta técnica. Com o *phantom* é possível analisar a viabilidade na utilização de maiores faixas de energia e o realce do contraste nas bordas.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é o desenvolvimento de um *phantom* de mama humana para estudo dos parâmetros das aquisições de imagens mamárias por contraste de fase.

1.2.2 Objetivos específicos

Podem-se citar como objetivos específicos:

1. Desenvolver um *phantom* com materiais equivalentes aos tecidos mamários;
2. Realizar simulação computacional do experimento de tomografia por contraste de fase;

3. Desenvolvimento de protocolo experimental para aquisição de imagens por contraste de fase utilizando o método de propagação;
4. Adquirir imagens radiográficas e tomográficas por contraste de fase de um *phantom* mamário;
5. Adquirir imagens radiográficas e tomográficas convencionais de um *phantom* de mama;
6. Analisar e tratar as imagens radiográficas e tomográficas adquiridas;
7. Comparar as imagens por contraste de fase com as adquiridas pelo método convencional.

1.3 Estrutura da dissertação

Esta dissertação foi estruturada em seis Capítulos, sendo:

- Capítulo 1: está descrita a Introdução, que informa os principais motivos que deram origem a este estudo, objetivo geral e objetivos específicos, bem como a estruturação desta dissertação.
- Capítulo 2: está à revisão da literatura, abrangendo vários trabalhos já realizados com a técnica por contraste de fase.
- Capítulo 3: está fundamentação teórica, abordando a anatomia da mama, neoplasias, produção de raios, geradores de raios X, contraste de fase, bem como o princípio físico e técnicas
- Capítulo 4: está descrita a metodologia da pesquisa, como foram adquiridas as imagens e realizadas as simulações computacionais.
- Capítulo 5: estão descritos os resultados da pesquisa, detalhados em gráficos e imagens e, ainda, a discussão, cruzando dados da pesquisa com achados de outros pesquisadores e pareceres que surgiram no decorrer da pesquisa.
- Capítulo 6: estão às conclusões da pesquisa, considerações finais e sugestões para trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2

2 REVISÃO DA LITERATURA

O objetivo da técnica de contraste de fase é fornecer melhor realce e detalhe de imagem comparado com as técnicas convencionais de raios X. Imagens por contraste de fase foram inicialmente aplicadas por Davis e Wilkins (WILKINS et al., 1996; DAVIS et al., 1995) que adquiriram imagens de amostras biológicas com alto contraste e resolução espacial.

Muitos estudos de contraste de fase utilizam fonte de radiação síncrotron para aquisição das imagens, como no trabalho de Chapman et al., (1997), onde foram adquiridas imagens por contraste de fase pelo método de imagens realçadas por difração de um *phantom* de mama comercial com fonte de radiação síncrotron. No entanto fontes de raios X microfoco podem ser utilizadas para aquisição de imagens por contraste de fase.

Arfelli *et al.*, (1998) estudou amostras de tecido mamário com câncer de mama e mostrou pela primeira vez como imagens por contraste de fase de amostras de tecido mamário humano podem ser obtidas com doses comparáveis às utilizadas na mamografia de rastreamento. Foram utilizados dois *phantoms* de mama que juntamente com as amostras de tecido mamário foram irradiadas e comparadas com a técnica de mamografia convencional.

Rocha (2007) desenvolveu sistemas radiográficos e tomográficos (com fonte microfoco) com técnicas de contraste de fase em diferentes aplicações, uma das aplicações do estudo foi em amostras de tecido de mama. Os estudos mostraram que com o uso da técnica de contraste de fase interfaces e anomalias de mama podiam ser melhor identificadas. Chen *et al.*, (2011) em seu estudo mostra as vantagens e a viabilidade em se utilizar tomografia de feixe cônico no estudo de tecidos da mama. Mardegan (2009) utilizou a técnica de imagens realçadas por difração com radiação síncrotron e tubo de raios X convencional para aquisição de imagens por contraste de fase de tecidos de mama.

Outros tecidos biológicos foram alvo de estudo por contraste de fase como mostra o trabalho de Jakubek *et al.*, (2007) onde analisaram cupim com radiografias e μ TC por propagação para mostrar otimização na visualização de tecidos moles

causada pelo contraste de fase. Souza (2011) utilizou microtomografia por contraste de fase, método de propagação, para estudo de fêmur de rato e fios de nylon submersos em metanol. Embora o tamanho do pixel do detector utilizado por Souza (2011) ser de 172 μm as imagens por contraste de fase permitiram a visualização de tecido mole envolto ao osso do fêmur de rato, não possível de ser visualizado na μTC por transmissão. Vescovi (2014) em seu trabalho estudo fêmur de coelho utilizando o método de propagação de contraste de fase com uma distância fonte detector de 120 cm com magnificação de 8 vezes em um de seus testes. Seus resultados mostraram forte ganho no realce de estrutura do fêmur. Vagber *et al.*, (2015) realizaram tomografia com fonte microfoco por contraste de fase através do método de propagação para visualizar a musculatura de pequenos animais. Com as imagens realizadas foi possível visualizar até mesmo fibrilas musculares nas tomografias por contraste de fase. Dullin *et al.*, (2015) usaram tomografia por contraste de fase para quantificação de alterações estruturais nos pulmões de camundongos com asma em diferentes gravidades e energia utilizada neste estudo foi de 22 keV, com 1800 projeções. As diferenças na gravidade da doença puderam ser identificadas quando comparadas a modelos saudáveis.

E ainda outros materiais diversos foram objeto de estudo no trabalho de Ribeiro (2013) que em sua tese apresentou resultados satisfatórios no estudo de arborescências em materiais dielétricos com radiografias por contraste de fase em propagação. Mayo *et al.*, (2012) fizeram análises em diversos materiais como: topo de garrafa plástica, pastilha de combustível, solo entre outras utilizando a técnica de imageamento por contraste de fase com fonte microfocada.

CAPÍTULO 3

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. ANATOMIA DA MAMA

As mamas situam-se na parede anterior do tórax, sobre o músculo peitoral maior. Externamente estão a aréola e a papila. A mama é composta de parênquima e estroma. O parênquima é composto pelos lobos, que contém lóbulos, e que por sua vez, contém alvéolos. É no parênquima mamário que se encontram os ductos e lóbulos. Já o estroma é composto de tecido conjuntivo, e fibroso (KUMAR et al., 2010).

Grande parte da mama é composta de tecido adiposo (gordura), variando a concentração de acordo com as características físicas, estado nutricional e idade da mulher (INCA, 2004).

Na primeira fase da evolução mamária, ainda na infância ocorre formação ductal, porém não há presença de tecido lobular nesta fase. Na adolescência, influenciada por hormônios ovarianos e hipofisários (hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH)), a mama feminina começa a desenvolver tecido lóbulo-alveolar e os ductos se ramificam. O FSH e o LH agem nos ovários promovendo como resposta a secreção de estrogênio e progesterona (GUYTON, 2006; KOPANS, 2007). A progesterona na presença de estrogênio promove o desenvolvimento lóbulo alveolar da mama (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Desta maneira a mama demonstra um aumento em seu volume. A formação final da mama só ocorrerá durante a gestação, devido a influência hormonal desta fase.

A mama é uma glândula que se encontra superior ao músculo serrátil anterior e anterior ao músculo peitoral maior (KUMAR et al., 2010). Músculo importante para os posicionamentos realizados em mamografia.

As três unidades anatômicas internas básicas da mama mostradas na Figura 2 são o tecido adiposo (gordura), ductos lactíferos e tecido fibroglandular.

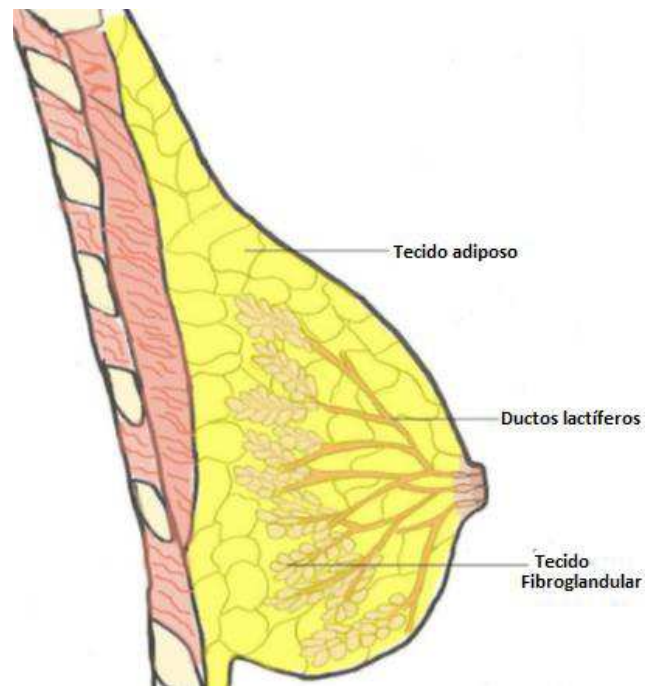


Figura 2 - Unidades anômicas básicas da mama.
Fonte: Goss, 1997.

O tecido glandular é constituído por lobos e ductos. Os lobos são compostos de lóbulos. Os lóbulos são constituídos de acinos que por sua vez tem a funao de produzir o leite durante a lactaao. Os ductos levam o leite até a papila durante a lactaao (GUYTON, 2006; ALBUQUERQUE; IKEDA; FIGUEIRÊDO, 2015). Ductos tem seu inicio nos seios lactíferos que também podem ser chamados de seios galactoforos. Os ligamentos de cooper, fibrosos dão sustentaao e mobilidade a mama como pode ser observado na Figura 3.

Tecido adiposo irá compor todo o restante da mama. Mamas predominantemente adiposas possuem menor densidade nas imagens mamográficas e dão maior flacidez a mama (KUMAR et al., 2010).

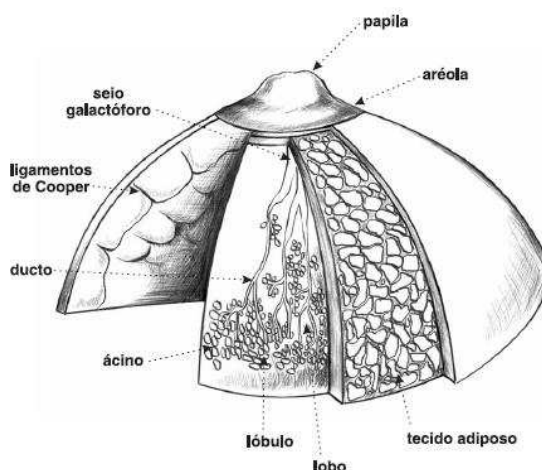


Figura 3 - Anatomia da mama.
Fonte: INCA, 2002.

3.2 HISTOLOGIA MAMÁRIA

A mama humana é composta de 4 tipos de tecidos principais: muscular, nervoso, epitelial e conjuntivo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Nesta seção será detalhado apenas o tecido conjuntivo, por ser o de relevância neste trabalho.

Tecidos conjuntivos têm em sua composição células de fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos sintetizam elastina e fibras de colágeno. O colágeno é composto de aminoácidos na forma de alfa-hélice-tripla e na mama os 3 tipos mais comuns de colágeno são o tipo I, III e IV, sendo tipo I e III fibrilar e o tipo IV não fibrilar. Os macrófagos são compostos de substâncias estranhas, incluindo células mortas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Tecido adiposo é um tipo de tecido conjuntivo composto por células que armazenam lipídeos (em sua maioria triglicerídeos), conhecidas como adipócitos, com grande porcentagem de carbono ($Z=6$) em sua composição, elemento que apresenta baixa densidade e baixo número atômico. Desta maneira tecidos adiposos apresentaram aspecto radiográfico radiopaco devido a sua baixa densidade. Tecidos fibroglandulares e neoplásicos de natureza conjuntiva são compostos essencialmente de oxigênio ($Z=8$) elemento de mais alta densidade e número atômico, isto é devido a grande presença de fibras de colágeno nestes tecidos (HAMMERSTEIN; MILLER; WHITE, 1979).

3.3 TIPOS DE TECIDO

A mama apresenta diversos tecidos de baixo contraste, que apresentam densidades aproximadas podendo ser classificada em três tipos principais (SILVA, E. S., 2012):

1. Mama fibroglandular: Compõe a densidade mamária de mulheres até cerca de 30 anos de idade nulíparas até os 30 anos, gestantes ou lactantes. O aspecto radiográfico é denso, ou seja, pouca presença de gordura.

2. Mama fibrogordurosa: Característica de mulheres entre 30 - 50 anos de idade ou ainda em mulheres mais jovens que tiveram três gestações ou mais. Aspecto radiográfico médio.

3. Mama adiposa: Mais comum em mulheres pós menopausa, mamas pediátricas e masculinas. O aspecto radiográfico é bem reduzido devido a maior porcentagem de gordura compondo a mama.

3.4 CÂNCER

O câncer é caracterizado por alterações que determinam um crescimento celular desordenado. As células são constituídas de unidades menores chamadas genes, formados pelo ácido desoxirribonucleico, o DNA (INCA, 2004).

Podem ocorrer alterações nos genes que passam a receber informações inadequadas. Essas alterações podem ocorrer em genes inativos de células saudáveis, transformando-os em oncogêneses, responsáveis pela cancerização de células normais. As células afetadas se proliferam desordenadamente até se acumularem e formarem um tumor. A próxima fase é a invasão para tecidos vizinhos e a capacidade de acontecer metástases estágio chamado de progressão, caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula (INCA, 2002).

As células normais vão perdendo seu lugar e conseqüentemente há um comprometimento das funções no organismo.

Segundo Borghesan *et al.*, (2008) o câncer de mama se desenvolve com o tempo, após passar por mutações genéticas. Sendo considerado por ele uma

doença heterogênea. Pois devido a alterações no DNA, células normais passam a ser células tumorais.

Essa é uma doença causada por uma anormalidade das células no seu processo de mitose ou por alterações na morfologia celular (MARTINEZ, 2006).

Os ductos e lóbulos são a regiões mais comuns de origem do câncer mamário. Quando as células neoplásicas permanecem confinadas ao ducto ou ao lóbulo a chance de sobrevida aumenta. Quando as células neoplásicas tem acesso a vasos sanguíneos e linfáticos, estas podem fazer metástases com facilidade afetando com maior facilidade as funções do organismo (KOPANS, 2007).

3.5 NEOPLASIAS DA MAMA

Segundo Kumar et al. (2010), neoplasia é o nome dado a um novo crescimento, crescimento diferenciado do normal. A oncologia é a ciência que estuda as neoplasias.

O oncologista britânico Willis define neoplasia como uma massa anormal de tecido que tem crescimento desordenado e em excesso. É um crescimento autônomo, que priva o organismo de seu suprimento energético e nutricional (WILLIS, 1952, citado por KUMAR et al. (2010))

Para definir se uma neoplasia (tumor) é benigna ou maligna é preciso analisar as características micro e macroscópicas da mesma. O tumor maligno é mais conhecido como câncer (KOPANS, 2007) e se prolifera rapidamente, as células neoplásicas podem ser diferenciadas ou indiferenciadas. Devido ao rápido crescimento as regiões mais internas do tumor são prejudicadas no recebimento dos nutrientes, o que pode ocasionar necroses, hemorragias e ulcerações.

Para tumores benignos a taxa de proliferação é baixa e as células em maioria são bem diferenciadas. Outra importante característica é que os tumores benignos não possuem a capacidade de se infiltrar ou criar metástases em outros tecidos (INCA, 2004).

Tumores benignos em geral são bem localizados, não extravasam para tecidos adjacentes e na maior parte das vezes podem ser removidos por cirurgia local e há grande chance de sobrevida (NAZÁRIO; REGO; OLIVEIRA, 2007;

KUMAR et al., 2010). Uma denominação utilizada para designar tumores benignos é o uso do sufixo – oma á célula de origem. Como exemplo de neoplasias benignas tem-se: adenoma (derivado de glândulas), condroma (surge no tecido cartilaginoso) e fibroma (se origina no tecido fibroso) (KUMAR et al., 2010).

No entanto, tumores malignos tem a capacidade de aderência em qualquer local podendo fazer metástases e/ou comprometer tecidos adjacentes. A designação para tumores malignos traz alguns prefixos associados ao tecido de origem. Exemplos de tumores malignos com suas devidas nomenclaturas são: sarcomas, adenocarcinomas e carcinomas (BARROS et al., 2001). Podem se originar em uma das três camadas epiteliais (carcinoma), no tecido conjuntivo (sarcoma); nas células do tecido imunológico (linfoma) ou nos glóbulos brancos (leucemia) (BARROS et al., 2001).

Neoplasias benignas ou malignas se constituem de células neoplásicas clonais, comendo o parênquima e de um estroma, formado por vasos sanguíneos, tecido conjuntivo, macrófagos e linfócitos. Para que uma célula tumoral sobreviva é necessário que haja suprimento sanguíneo e presença de um molde estrutural. O molde estrutural é fornecido pelo tecido conjuntivo presente no estroma. Quando o estroma é rico em colágeno a densidade da massa neoplásica é maior, o que deixa a massa endurecida, este é o caso de alguns cânceres de mama (KUMAR et al., 2010).

Quanto mais as células do parênquima neoplásico se parecem com as células do parênquima normal, menor diferenciação há. A falta de diferenciação (anaplasia) e grande número de mitoses são características predominantes de neoplasias malignas (KUMAR et al., 2010).

3.6 PRODUÇÃO DE RAIOS X

A geração de raios X pode ocorrer quando elétrons são acelerados por uma diferença de potencial e colidem com alvos metálicos (ROCHA, 2007; VESCOVI, 2014; TUOHIMAA, 2008).

Geradores de raios X convencionais produzem radiação segundo o processo descrito a seguir.

Os elétrons são gerados no cátodo, um filamento normalmente formado de tungstênio devido ao seu alto ponto de fusão e número atômico. Uma corrente aquece o filamento liberando elétrons. Os elétrons são então acelerados devido a uma alta tensão e atingem o alvo, interagindo com o material do ânodo (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

O espectro de um tubo de raios X pode ser contínuo (Bremsstrahlung) ou discreto (Raios X característicos) (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Contínuo é quando o elétron passa próximo ao núcleo de um átomo do alvo, é atraído pelo núcleo e desvia sua trajetória. Então, o elétron perde energia cinética emitindo fótons de radiação. O espectro, distribuição das energias dos fótons gerados por uma radiação de freamento, é polienergético, pois há fótons de diferentes energias, em quantidades diferentes (TAUHATA et al., 2003; OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

Discreto é quando os elétrons que colidem com o anodo interagem com camadas orbitais mais internas. Se a energia transferida é igual ou muito próxima a energia de ligação do elétron, este será arrancado da sua camada orbital e será aberta uma vacância. A vacância é preenchida por um elétron de camada mais externa, liberando energia neste processo em forma de raios X característico. A energia do fóton característico será igual à diferença das energias de ligações das camadas que realizaram transições eletrônicas (TAUHATA et al., 2003; OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Um tubo de raios X e seus componentes podem ser observados na Figura 4.

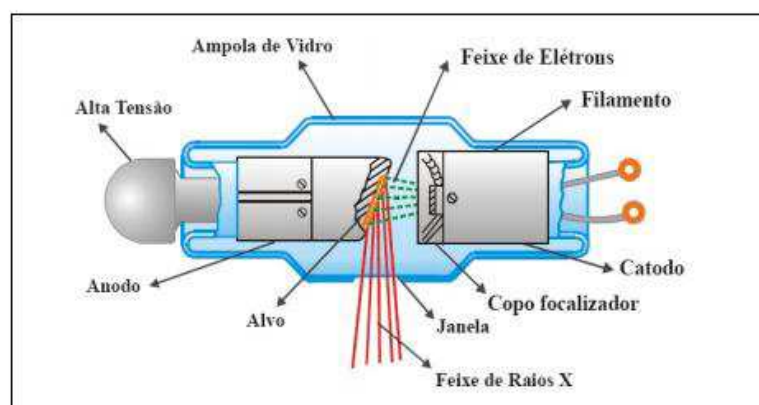


Figura 4 - Tubo de raios X.
Fonte: Tauhata *et al.*, 2003.

3.6.1 Geradores de raios X microfoco

Os raios X microfocados são produzidos em fontes que possuem um sistema para focalizar o feixe de elétrons, fazendo com que este incida em uma pequena área do alvo. O tamanho focal de uma fonte de raios X é fator importantíssimo na qualidade das imagens. Quanto menor o tamanho focal menor será a desfocagem geométrica, maior a nitidez da imagem e coerência do feixe (BRADLEY et al., 2007; ROCHA, 2007; TUOHIMAA, 2008).

O alvo destes sistemas é fortemente aquecido e, portanto precisa de refrigeração. Algumas fontes utilizam alvos rotativos e sistemas de refrigeração mais eficientes (ROCHA, 2007; TUOHIMAA, 2008).

Basicamente o funcionamento de uma fonte microfoco acontece da seguinte maneira (OKUNO; YOSHIMURA, 2010):

- Elétrons saem do eletrodo acelerados por uma diferença de potencial;
- Elétrons chegam ao ânodo, que é uma placa de metal com orifício para passagem do feixe de elétrons. Elétrons atravessam o ânodo e apresentam pequeno foco. Para diminuir a divergência do feixe existem as lentes eletromagnéticas que farão com que o feixe tenha uma seção transversal pequena.
- Os elétrons são focalizados pelas lentes eletromagnéticas sobre o alvo metálico, produzindo assim os raios X.
- Os fótons produzidos saem do tubo pela janela composta de Berílio na maior parte das vezes.

As fontes de microfoco apresentam tamanhos focais que variam entre 1 e 100 μm , com isso é possível utilizar essas fontes para produzir imagens por contraste de fase. A Figura 5 ilustra a composição de uma fonte microfoco (ROCHA, 2007; TUOHIMAA, 2008).

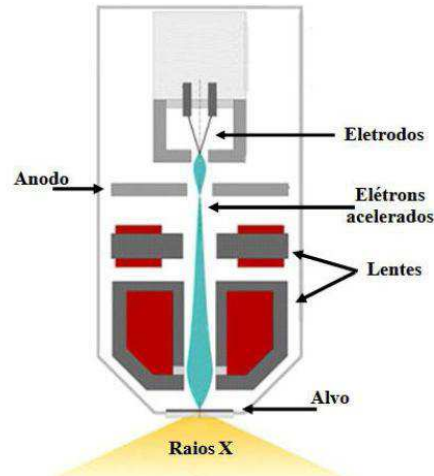


Figura 5 - Fonte de raios X microfoco.
Fonte: Arndt et al, 2001.

Estas fontes geram um espectro polienergético com alta coerência geométrica o que possibilita o uso com as técnicas de contraste de fase (ROCHA, 2007).

3.7 PRINCÍPIOS FÍSICOS PARA O CONTRASTE DE FASE

3.7.1 Índice complexo de refração

A técnica de imagens por contraste de fase baseia-se na refração e na difração dos raios X realçando os contornos de tecidos e objetos com baixo contraste de atenuação. A técnica de contraste de fase deve considerar a radiação como onda (PAGOT et al., 2005).

A interação dos raios X, ao se propagarem através de um objeto, é descrita pelo índice de refração complexo. Este índice é composto de uma parte real e outra imaginária (KEITH A. NUGENT, 2001; PAGOT et al., 2005; BARTELS, 2013; TUOHIMAA, 2008).

$$n = 1 - \delta + i\beta \quad (1)$$

Onde,

δ = é o índice real de refração corresponde a fase.

β = é o índice imaginário correspondente a absorção.

As imagens geradas por tubos de raios X convencionais utilizam em geral apenas o índice β , correspondente a absorção, para formação do contraste. Isto é devido ao fato de não se obter um sistema de detecção sensível a mudanças no índice real de refração δ devido a fase (ARFELLI et al., 1998). As mudanças de fase e desvios angulares são informações que fazem parte do índice real de refração e nas imagens por contraste de fase estes são os principais fatores responsáveis pela composição do contraste nas imagens (TUOHIMAA, 2008).

O índice real (δ) diminui menos que o índice imaginário (β) quando a energia é aumentada (WEON et al., 2006; BARTELS, 2013; TUOHIMAA, 2008). Portanto os efeitos de contraste de fase são predominantes para mais altas energias. Quanto maior a magnitude de δ com relação a β , maior será a mudança de fase do feixe de raios X se propagando pelo tecido, com relação à intensidade (ROCHA, 2007). O Gráfico 1 a seguir mostra as diferenças de atenuação com o aumento da energia para o Metanol para o índice real e o índice imaginário.

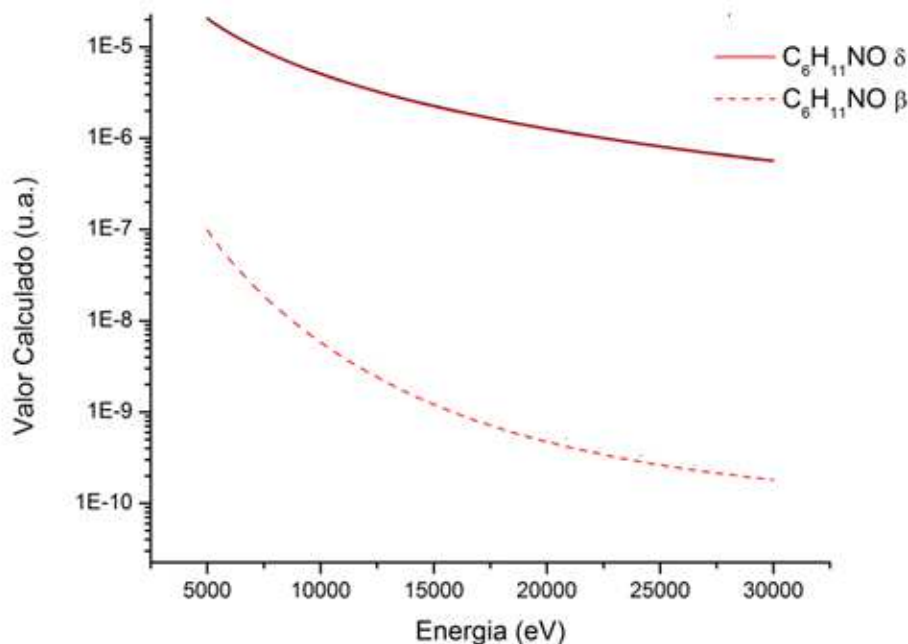


Gráfico 1 - Comparativo entre os índices correspondentes a absorção e a fase.
Fonte: Adaptado de Vescovi, 2014.

3.7.2 Fase

A fase da onda é a característica mais importante da onda eletromagnética, pois define a direção de propagação, a frequência e também a velocidade de

propagação da onda (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). A fase de uma onda eletromagnética é inevitavelmente alterada quando esta passa por um objeto sendo possível perceber mudanças na intensidade. Alguns materiais afetam a fase da onda com mínimos efeitos de intensidade (CHAPMAN et al., 1997 ; MAYO; STEVENSON; WILKINS, 2012; TUOHIMAA, 2008). Com a técnica e o sistema de detecção adequados, as mínimas diferenças de fase podem ser visualizadas como variações de intensidade.

3.8 TÉCNICAS DE CONTRASTE DE FASE

É importante dizer que os efeitos de contraste de fase são melhores visualizados nos limites dos objetos de estudo.

Uma condição para que haja contraste de fase é que o feixe que atravessará a amostra tenha alta coerência espacial. Esta condição pode ser satisfeita utilizando uma fonte microfocada ou luz sincrotron (TUOHIMAA, 2008).

As mudanças na intensidade de um feixe de raios X, principalmente mudanças locais de intensidade ocorrem devido à interferência das ondas do feixe. Estas interferências só são possíveis, porque o feixe é coerente, ou o mais coerente possível. Existem dois tipos de coerência, a longitudinal (temporal) e a transversal (espacial) (LANGER et al., 2010).

Um feixe policromático, como o caso dos mamógrafos e tubos de raios X convencionais geram pouco contraste em amostras pouco densas, principalmente quando a amostra é composta de dois materiais com coeficientes de atenuação muito próximos como é o caso dos tecidos da mama. Para que seja possível a geração de imagens destes tipos de amostras com melhor contraste, é necessário que se tenha um feixe de raios X monocromático ou com coerência espacial (PAGOT et al., 2005).

A coerência espacial é a coerência num plano transversal à direção de propagação da radiação (MARDEGAN, 2009). Que pode ser calculada pela seguinte equação 2 (CLOETENS et al., 1997; RIBEIRO, 2008; MAYO; STEVENSON; WILKINS, 2012; TUOHIMAA, 2008):

$$d = \frac{\lambda \cdot R_1}{f} \quad (2)$$

Onde,

d = Coerência Espacial

λ = Comprimento de onda

R_1 = Distância fonte – amostra

f = Tamanho focal da fonte

Se duas ondas de raios X A e B provenientes de uma fonte de tamanho focal f estiverem se propagando no espaço e fossem medidas em um ponto P, como visto na Figura 6 a seguir seria encontrada uma diferença L_T na propagação dessas ondas devido ao tamanho focal da fonte.

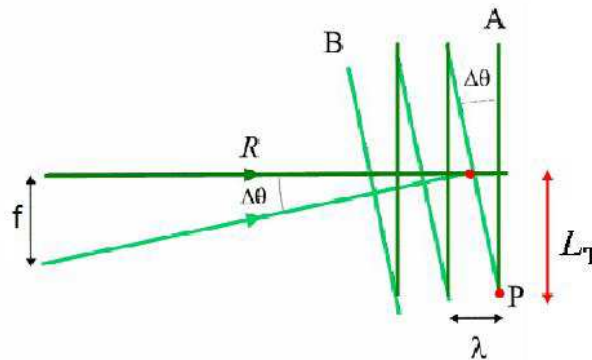


Figura 6 -Coerência espacial
Fonte: Adaptado de Mardegan, 2009.

Desta maneira é possível perceber que quanto menor o tamanho focal da fonte de raios X maior será a coerência do feixe e a nitidez da imagem e menor desfocagem geométrica.

A coerência longitudinal de um feixe também pode ser chamada de coerência temporal (MARDEGAN, 2009; SOUZA, 2011; VESCOVI, 2014). Neste caso, as ondas estão se propagando com a mesma direção, mas com comprimento de onda diferente (λ). Isto irá fazer com que haja uma diferença de fase entre as duas ondas. No entanto a coerência longitudinal não afeta as técnicas de formação de imagens por contraste de fase.

As três técnicas que exploram a informação de fase carregada pelo feixe de raios X que estão atualmente em uso são: Interferometria de Raios X, Imagens

Realçadas por Difração e o Método de Propagação. Estas técnicas serão descritas a seguir.

3.8.1 Interferometria de Raios X

Este método requer um monobloco cristalino com três lâminas de silício. A primeira lâmina é o separador do feixe a segunda é um espelho e a terceira é um cristal analisador. Basicamente a ordem da técnica é (KEITH A. NUGENT, 2001):

1º O feixe incidente (monocromático) é dividido em dois feixes coerentes pela difração da primeira lâmina do interferômetro.

2º A segunda lâmina faz com que os feixes convirjam um em direção ao outro, sendo o objeto colocado em um desses feixes.

3º Os feixe que atravessou a amostra e o feixe de referência (que não atravessou a amostra) interferem no terceiro cristal e as mudanças de fase criadas pelo objeto são medidas como variações de intensidade nos padrões de interferência.

4º As alterações de intensidade dos feixes difratados pelo cristal analisador poderão ser visualizadas no detector.

O arranjo para interferometria de raios X pode ser observado na Figura 7 a seguir.

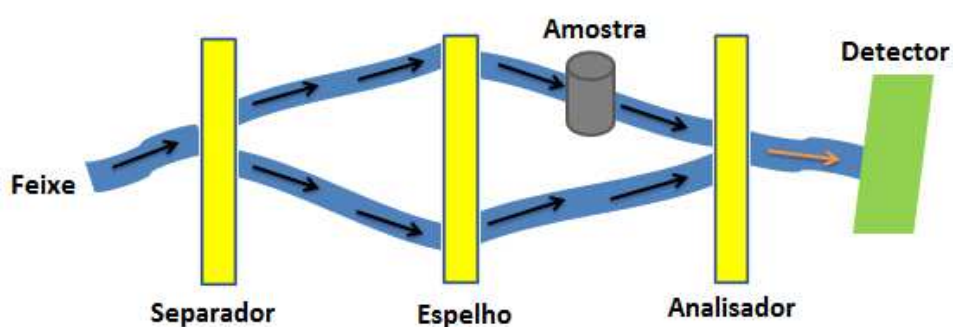


Figura 7 - Esquema de um interferômetro com presença de uma amostra.

Fonte: A autora.

2.8.2 Imagens Realçadas por Difração (IRD)

Imagens por contraste de fase podem ser realizadas fazendo uso de um cristal analisador e um monocromador entre a fonte e a amostra e entre a amostra e

o detector respectivamente. Esta técnica é chamada de imagens realçadas por difração (IRD). Insere-se a amostra entre dois cristais de alta qualidade e a formação do contraste se dá devido ao paralelismo do feixe difratado entre os dois cristais (MARDEGAN, 2009).

A amostra, colocada entre o monocromador e o analisador, cria mudanças na direção de propagação do feixe. Desta maneira ocorrerão desvios angulares e mudança de fase da frente de onda. Este dois efeitos podem ser explorados para a formação do contraste nas imagens (CHAPMAN et al., 1997 ; KAO et al., 2009)

Tubos de raios X convencionais ou fontes de luz Síncrotron podem ser usados para aquisição de imagens IRD. Desde que se utilize um arranjo cristalino não dispersivo, onde os dois cristais possuam a mesma reflexão cristalina.

A aquisição das imagens se dá a partir dos ajustes realizados em uma curva de refletividade do material cristalino. O cristal analisador deve ser ajustado de acordo com a curva de refletividade do monocromador, pois assim somente os raios X dentro da aceitação angular do cristal analisador serão refletidos sobre sistema de detecção (CHAPMAN et al., 1997 ; KAO et al., 2009).

No ponto de máxima intensidade da curva será adquirida uma imagem de absorção (Figura 8). Se o cristal analisador estiver em um dos lados da curva de refletividade a imagem adquirida será formada dos feixes espalhados naquele ângulo selecionado. A vantagem desta técnica é obter realces de interfaces e bordas de objetos que atenuam pouco, mas podem ter alto espalhamento em alguns pontos (CHAPMAN et al., 1997).

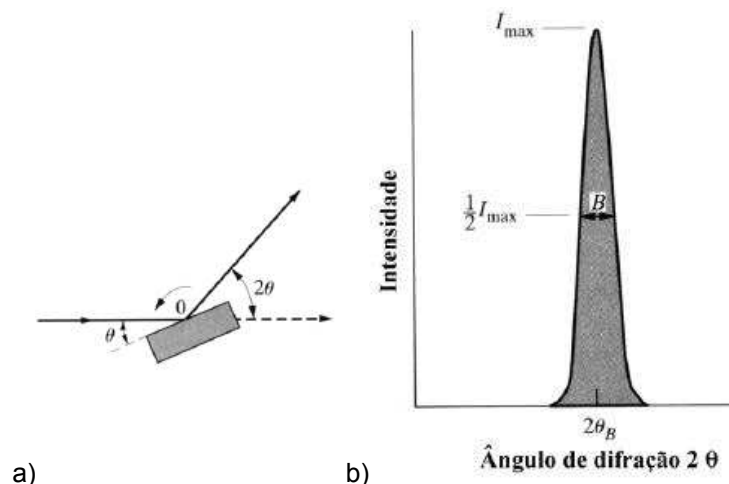


Figura 8 – Em (a) o ângulo escolhido para difração 2θ . Em (b) a curva de refletividade para o cristal analisador mostrando a região de máxima intensidade I_{\max} e a região medial da curva.
Fonte: Mayo, 2012.

3.8.3 Método de Propagação

Contraste de fase por propagação é possível pela refração de raios X causada na amostra. O índice de refração dos raios X é muito próximo de 1, o que faz com que os efeitos de refração sejam fracos comparados à refração da luz. Porém com o arranjo experimental adequado é possível fazer uso do índice de refração de raio X nas imagens (MAYO; STEVENSON; WILKINS, 2012).

Uma condição para haver contraste de fase por propagação é que a distância entre a amostra e o detector sejam as adequadas e que o feixe seja coerente (SOUZA, 2011). Proporcionando magnificações da imagem do objeto no detector. Quanto maiores forem as magnificações, maiores serão os efeitos de contraste de fase visualizados na imagem final. As magnificações para esta técnica devem ser calculadas utilizando a Equação 3.

Depois de passar pela amostra o feixe de raios X é distorcido de acordo com a distância amostra detector imposta uma vez que há mudança de fase da onda quando há mudança de meio. É a interferência entre as ondas refratadas pela amostra com as ondas que não sofreram mudanças (feixe de referência) que dá origem ao contraste de fase na imagem (SPANNE et al., 1999).

A Figura 9 mostra um mecanismo de imageamento por propagação de onda. O mecanismo mostrado utiliza fonte de raios X de feixe cônico, comum na Microtomografia.

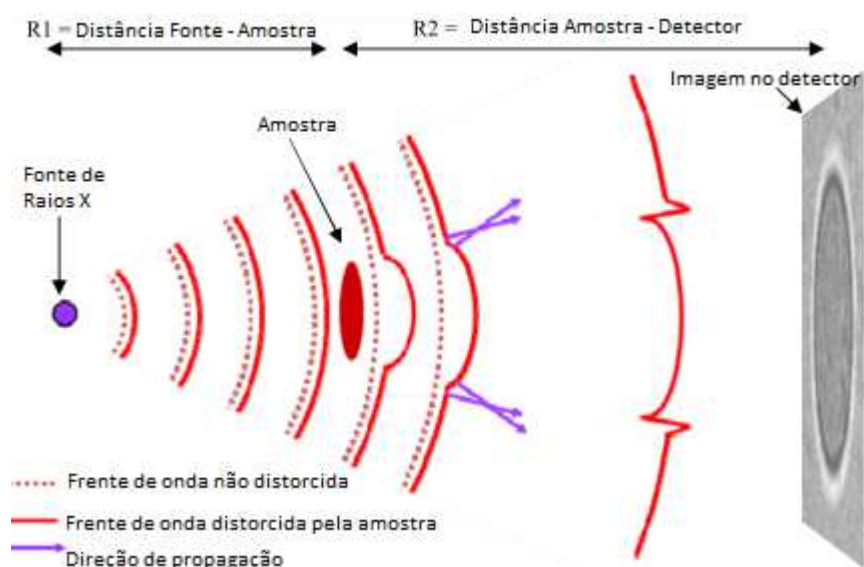


Figura 9 - Mecanismo da técnica de imagens por contraste de fase por propagação. Fonte: Adaptada de Mayo *et al.*, 2012.

No caso de imagens geradas por feixe cônico, como neste trabalho, a imagem da amostra é magnificada no detector conforme a geometria, de acordo com a seguinte Equação 3 (CLOETENS et al., 1997; PAGOT et al., 2005; ROCHA, 2007; MAYO; STEVENSON; WILKINS, 2012; TUOHIMAA, 2008):

$$M = (R_1 + R_2)/R_1 \quad (3)$$

Onde,

M: Magnificação.

R₁: Distância fonte – amostra.

R₂: Distância amostra – detector.

Segundo Mayo *et al.*, (2012) os efeitos de contraste de fase começam a ser mais fortes quando R₁ = R₂. No entanto os detectores na prática apresentam muitas limitações, o que significa que para magnificações maiores, quando R₁ < R₂, o contraste de fase será melhor observado. Imageamentos por propagação serão possíveis dependendo da magnificação, tamanho da fonte e resolução do detector.

O objeto a ser analisado é colocado em frente ao feixe de raios X e enquanto a distância amostra-detector é trabalhada para que haja um ganho de contraste na imagem. Este método tem a vantagem de ter um arranjo experimental simples onde a resolução espacial pode ser modificada através das magnificações em busca de melhora no contraste dos objetos imageados. A resolução espacial pode ser calculada da seguinte maneira (Equação 4) (CLOETENS et al., 1997; BARTELS, 2013):

$$a = \frac{\text{Tamanho do pixel } (p)}{\text{Magnificação } (M)} \quad (4)$$

De acordo com a magnificação realizada a penumbra geométrica no objeto pode aumentar ou diminuir devido ao tamanho do ponto focal da fonte de raios X. A penumbra pode ser conhecida através da Equação 5 a seguir (ROCHA, 2007; BLINOV et al., 2009; SOUZA, 2011; RIBEIRO, 2013; TUOHIMAA, 2008):

$$U_g = \frac{f \cdot R_2}{R_1} \quad (5)$$

Onde,

U_g : é a penumbra geométrica

f : é o tamanho focal da fonte

R_1 : Distância fonte - amostra

R_2 : Distância amostra - detector

A Figura 10 mostra um arranjo por propagação e os locais de penumbra geométrica.

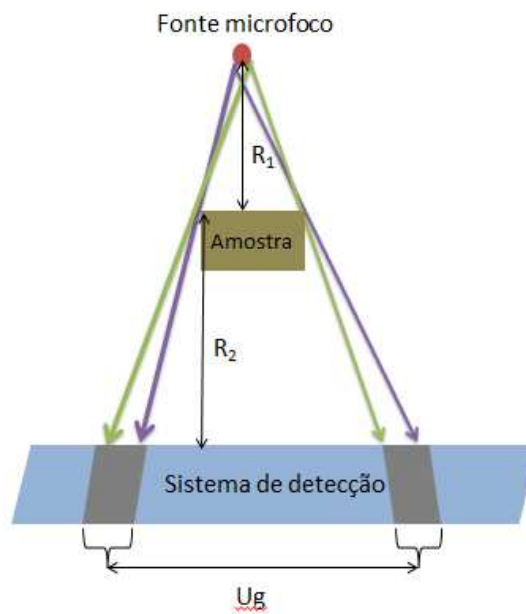


Figura 10 - Penumbra geométrica.

Fonte: A autora.

CAPÍTULO 4

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Ensaio não destrutivo com aplicação de imagens radiográficas e microtomografia computadorizada no estudo de *phantom* mamário.

4.2 LOCAIS

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Tomografia Industrial dos Institutos Lactec, onde parte dos experimentos foi realizada.

No Laboratório de Espectroscopia de Raios X da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, onde foram desenvolvidas as simulações de imagens.

No Laboratório LAMIR, Laboratório de Análise de Minerais e Rochas situado no Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná - UFPR, onde as microtomografias por transmissão foram realizadas.

4.3 PHANTOM

Foi desenvolvido um *phantom*, que consiste em uma peça de acrílico com vários cilindros de diâmetros diferentes, com materiais de densidades e coeficientes de atenuação diferentes. Na Figura 11 é possível observar a geometria do *phantom* realizada. Um cilindro de 55 mm de diâmetro e 50 mm de altura com um anel central preenchido de ar. Tendo em sua disposição materiais como nylon, dimetilformamida, água, glicerol e polipropileno. No entanto devido a limitações do arranjo experimental realizado, não foi possível utilizar o *phantom* integralmente devido ao efeito de feixe cônico da fonte causar artefato nas imagens e dificultar a visualização dos efeitos de contraste de fase nas imagens adquiridas.

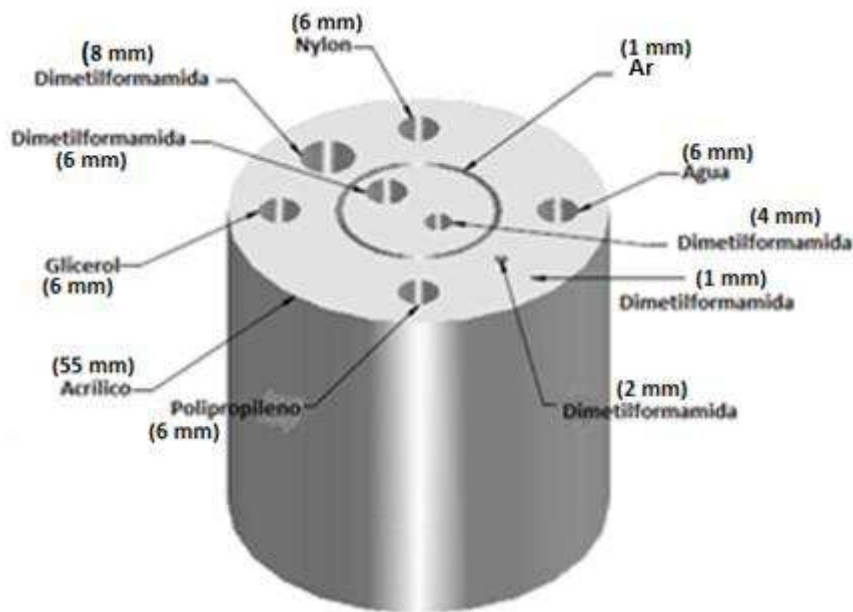


Figura 11 - Phantom vista superior e lateral.
Fonte: A autora.

Como pode ser visto na Figura 12 foi realizado os experimentos utilizando apenas a região central composta de dois cilindros, um cilindro de 6 mm e outro de 4 mm de diâmetro. O *phantom* então utilizado para os experimentos possui 22 mm de diâmetro e 50 mm de altura, sendo composto de materiais equivalentes ao tecidos da mama (AL-BAHRI;SPYROU,1988; ANTONIASSI, et al., 2010. A Figura 13 ilustra as medidas reais do *phantom*.

O fato de os cilindros terem diâmetros diferentes e materiais com densidades diferentes foi para poder analisar o efeito de borda e otimização do contraste causado pela técnica de contraste de fase quando comparada a imagens convencionais para os materiais equivalentes da mama. O *phantom* de PMMA foi utilizado para realização de imagens radiográficas e microtomográficas por contraste de fase.

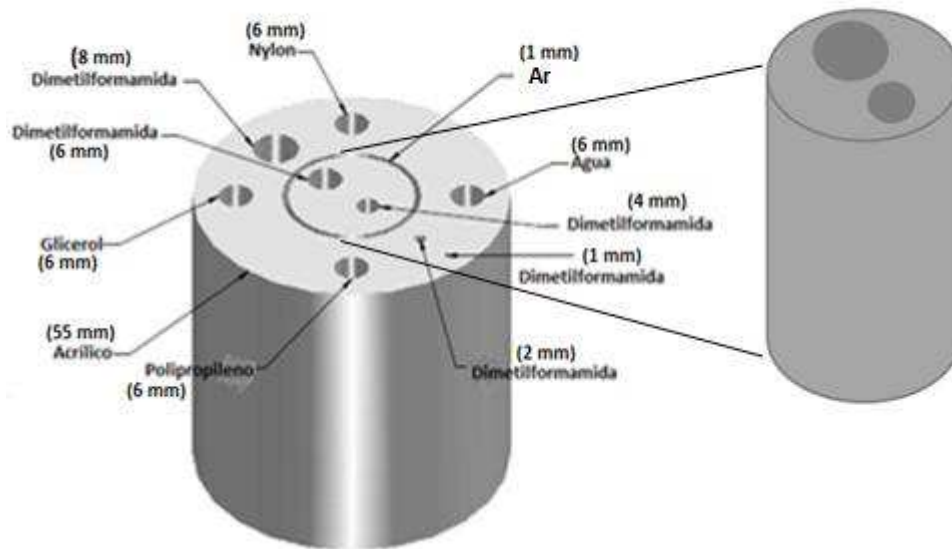


Figura 12 - Área de seleção do *phantom* para aquisição das imagens tomográficas.
Fonte: A autora.

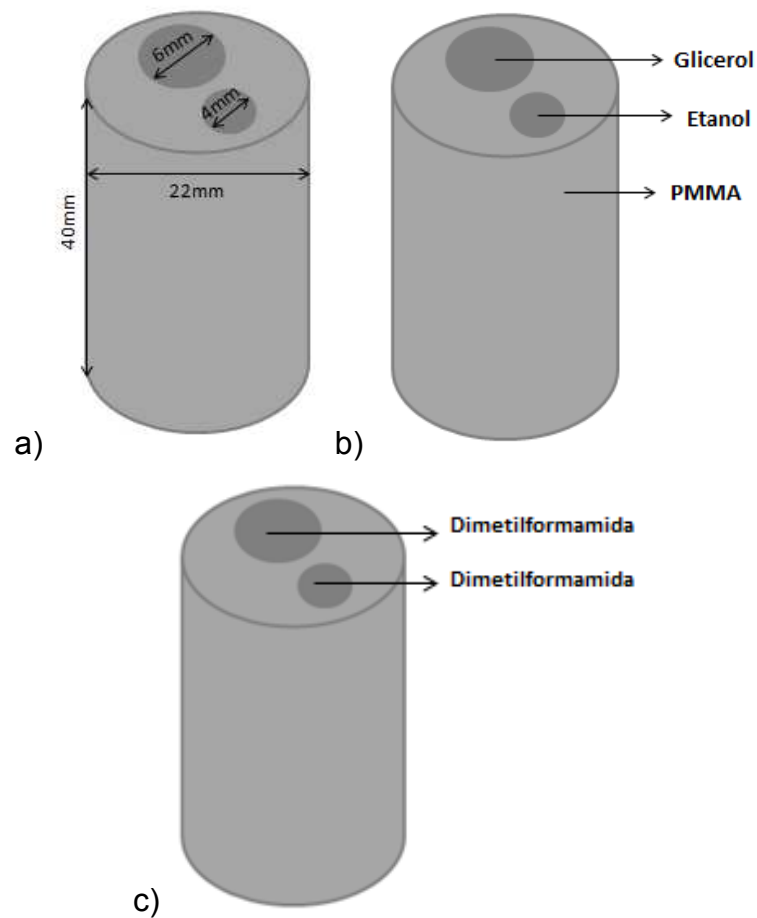


Figura 13 - (a) *Phantom* com as medidas; (b) *Phantom* com etanol e glicerol na composição do *phantom*; (c) *Phantom* preenchido com dimetilformamida.
Fonte: A autora.

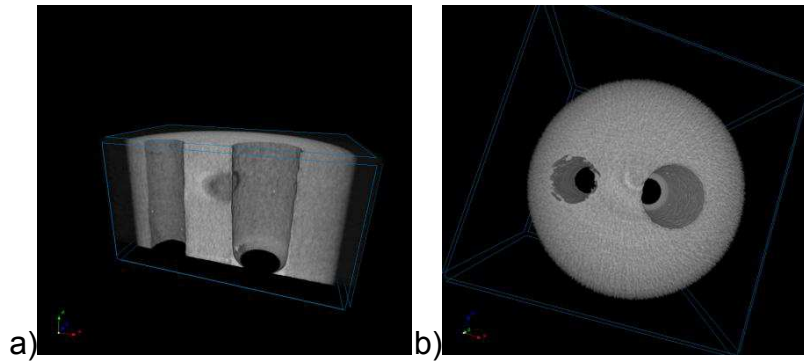


Figura 14 - (a) Fatia lateral e (b) vista superior do *phantom*.
Fonte: A autora.

Na Figura 14-a é possível visualizar um artefato na região central da peça. Este artefato é devido ao aquecimento do detector no momento de aquisição das imagens. Estes artefatos ocorreram devido à falta de refrigeração da sala onde se encontra o microtomógrafo. No entanto, não houve prejuízo na análise do efeito de contraste de fase devido a presença do artefato nas imagens. A Figura 14-b é uma vista superior do *phantom* em 3D para visualização da geometria.

O *phantom* foi preenchido pelos materiais simuladores e então foram realizadas imagens radiográficas e microtomográficas por transmissão e por contraste de fase (μ TC-CF) do mesmo. As imagens foram adquiridas nos equipamentos já citados anteriormente.

Foram realizados alguns testes iniciais com o *phantom*, para verificar quais materiais seriam utilizados como de referência. Um dos materiais utilizados para os testes foi o dimetilformamida, que degradou o PMMA, principalmente na porção inferior do *phantom*. Ainda assim este foi utilizado para análise dos efeitos de contraste de fase devido a sua similaridade com os tecidos da mama. Devido a isto em algumas projeções tomográficas aparecerá um artefato proveniente de resquícios do dimetilformamida no PMMA. Na Figura 15 é possível visualizar os defeitos em uma vista lateral da porção inferior do *phantom* preenchido por etanol e glicerol. A fatia mostrada na Figura 15 é uma projeção lateral da microtomografia por contraste de fase com magnificação 7.68. As setas vermelhas mostram um artefato metálico e as setas amarelas resquícios de dimetilformamida. O artefato metálico pode estar presente no *phantom* pois no momento da usinagem um filete da broca ter se soltado. Fica evidente que o cilindro de 4 mm apresentou corrosão na porção

inferior e em algumas regiões laterais do *phantom*. Gerando os artefatos mostrados na μ TC-CF que realçou a visualização dos mesmos.

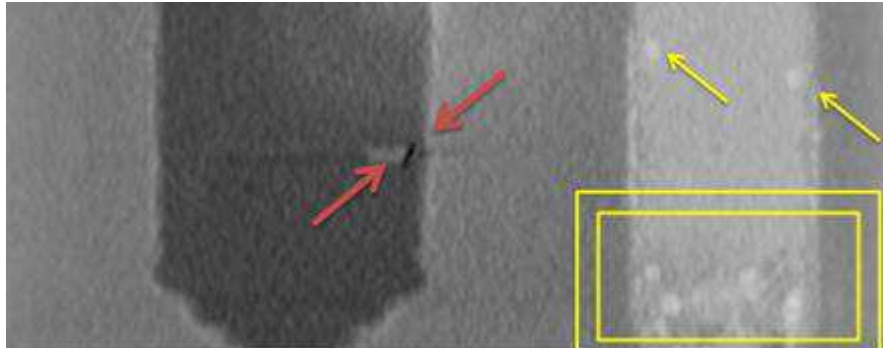


Figura 15 - Vista lateral da μ TC por contraste de fase a $M=7.68$.

A Figura 16 ilustra uma reconstrução 3D do *phantom* vazio no software NRecon onde é possível evidenciar os principais pontos de degradação da peça após o uso do dimetilformamida.

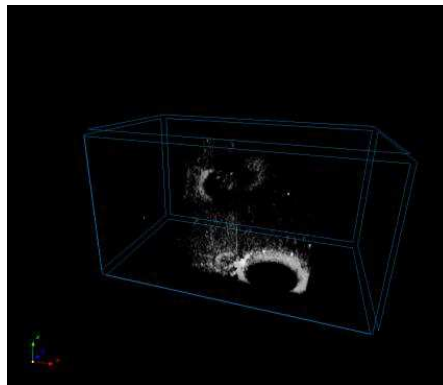


Figura 16 - Reconstrução 3D do *phantom* vazio.

Como já citado no tópico Histologia Mamária deste trabalho, tecidos adiposos são essencialmente compostos de células ricas em carbono e tecidos fibroglandulares e neoplásicos de células ricas em oxigênio. Desta maneira foi escolhido o etanol e o dimetilformamida para simular tecidos adiposos devido as suas composições químicas serem respectivamente as seguintes C_2H_6O e C_3H_7NO . Apresentando grande quantidade de Carbono em sua proporção em massa e também pelas similaridades de atenuação e aspecto radiográfico com o tecido

adiposo da mama. Esta similaridade pode ser melhor observada no Gráfico 2 e Tabela 1 a seguir.

Tabela 1– Composição elementar do etanol e dimetilformamida (NIST, 2016) e do tecido adiposo da mama (ICRU 44).

Materiais	Fórmula Química	Nº Atômico	Fração por peso	μ (cm⁻¹) (25 keV)
Etanol	C ₂ H ₆ O	H=1	0,1312	0,311
		C=6	0,5214	
		O=8	0,3472	
Dimetilformamida	C ₃ H ₇ NO	H=1	0,0965	0,362
		C=6	0,4929	
		N=7	0,1916	
		O=8	0,2188	
Tecido adiposo		H=1	0,1140	0,367
		C=6	0,5980	
		N=7	0,0070	
		O=8	0,2780	
		Na=11	0,0010	
		S=12	0,0010	
	Cl=15	0,0010		

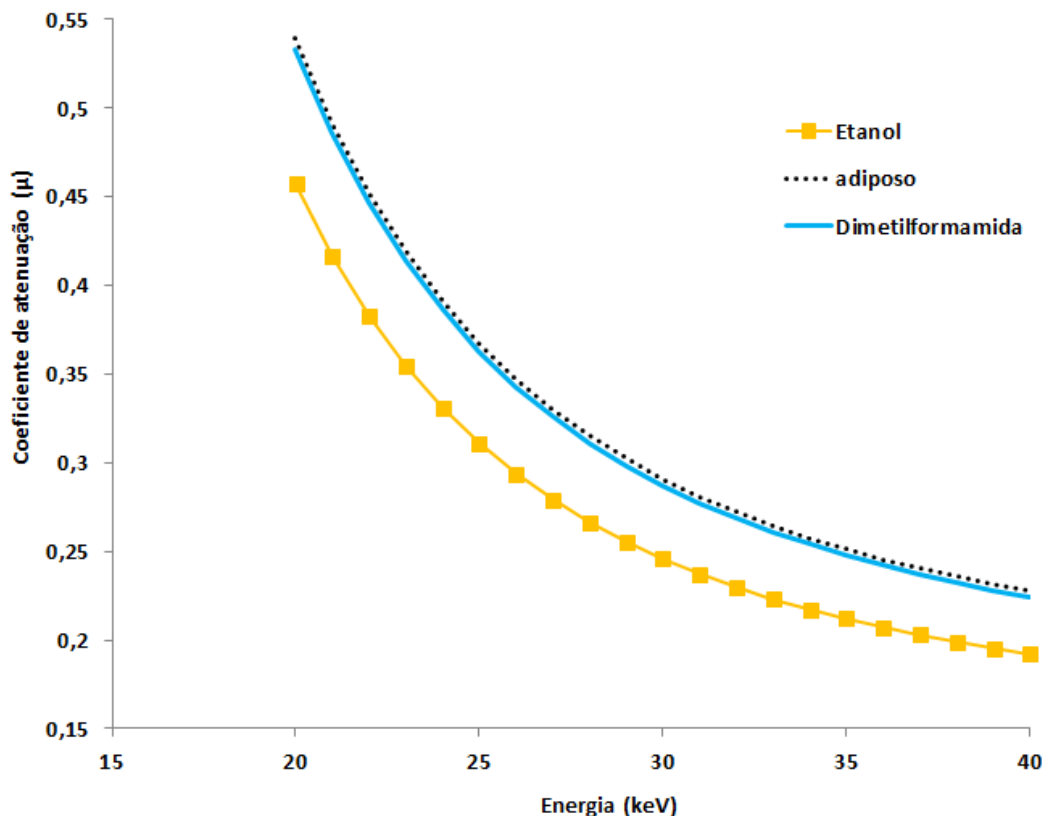


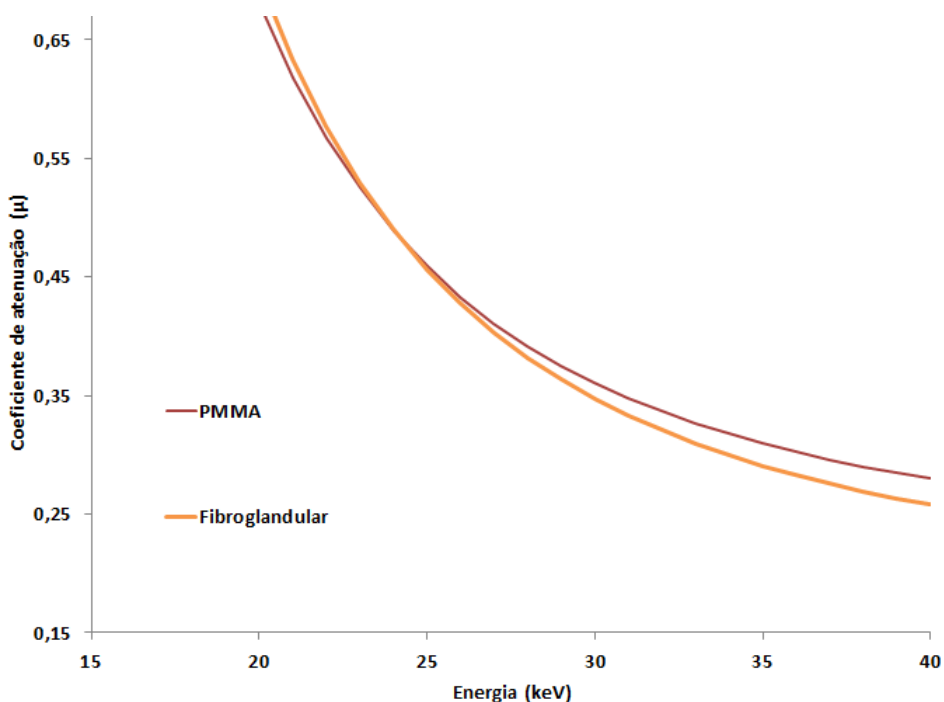
Gráfico 2 - Similaridade entre o etanol e dimetilformamida com o tecido adiposo da mama.

Para simular tecidos fibroglandulares foi escolhido o PMMA por apresentar um valor de coeficiente de atenuação similar aos dos tecidos fibroglandulares da mama (Gráfico 3) e por ser um material equivalente sólido que permite a inserção de outros materiais equivalentes. Ainda o PMMA é um material equivalente mamário muito utilizado em *phantoms* de mama comerciais, utilizados em testes de calibração e de qualidade de mamógrafos.

A composição elementar do PMMA e do tecido fibroglandular mamário utilizada como comparação encontrada no relatório 44 da ICRU, está disposta na Tabela 2. Apresentando o material equivalente utilizado para construção do *phantom* com sua respectiva fórmula química, número atômico, fração por peso e coeficiente de atenuação (μ). Todos os materiais equivalentes foram escolhidos por apresentarem características de atenuação e espalhamento similares aos tecidos mamários (AL-BAHRI;SPYROU,1988; ANTONIASSI, et al., 2010).

Tabela 2 - Composição elementar do PMMA (NIST, 2016) e do tecido glandular mamário (ICRU 44).

Material	Fórmula Química	Nº Atômico	Fração por peso	μ (cm ⁻¹) (25 keV)
PMMA	$(C_5O_2H_8)_n$	H=1	0,0805	0,459
		C=6	0,5998	
		O=8	0,3196	
Tecido Glandular		H=1	0,1060	0.456
		C=6	0,3320	
		N=7	0,0300	
		O=8	0,5270	
		Na=11	0,0010	
		S=12	0,0020	
		Cl=15	0,0010	

**Gráfico 3** - Similaridade entre o PMMA com o tecido fibroglandular da mama.

Como simulador de um carcinoma mamário foi utilizado o glicerol devido a sua composição química ser respectivamente $C_3H_8O_3$ e também devido a similaridades de atenuação e aspecto radiográfico do mesmo com um carcinoma

mamário. A composição elementar Na Tabela 3 é possível encontrar os coeficientes de atenuação para o glicerol e para o carcinoma calculados pelo NIST (2016).

Para os carcinomas foi encontrado a composição elementar no trabalho de Uytven et al, 2008. O coeficiente de atenuação foi calculado pelo NIST (2016).

Tabela 3 - Composição elementar e coeficientes de atenuação para carcinomas (UYTVEN; PISTORIUS; GORDON, 2008) e para o glicerol (NIST, 2016).

 Materiais	Fórmula Química	Nº Atômico	Fração por peso	μ (cm⁻¹) (25 keV)
Glicerol	$C_3H_8O_3$	H=1	0,0875	0,540
		C=6	0,3912	
		O=8	0,5211	
Carcinoma		H=1	0.1010	0.518
		C=6	0.1830	
		N=7	0.0318	
		O=8	0.6750	
		P=16	0.0060	
		Ca=20	0.0024	

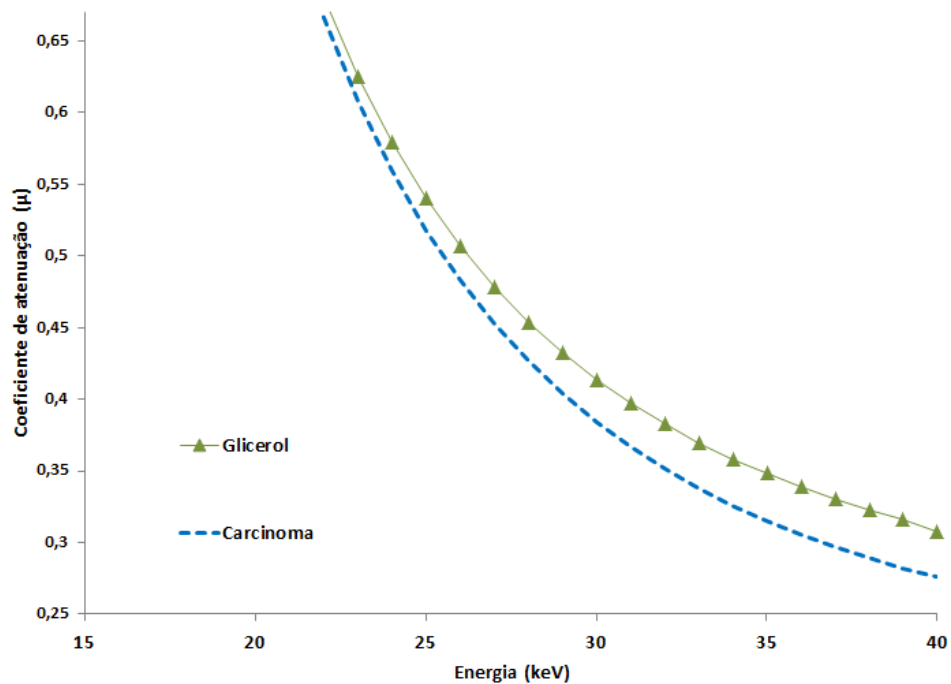


Gráfico 4 - Similaridade entre o glicerol e o carcinoma mamário.

A neoplasia do carcinoma mamário apresenta μ (0,518) similar ao do glicerol (0,540). Após análise das composições elementares foram analisadas as similaridades dos coeficientes de atenuação (μ) para os elementos simuladores e tecidos da mama. Como pode ser visto no Gráfico 5.

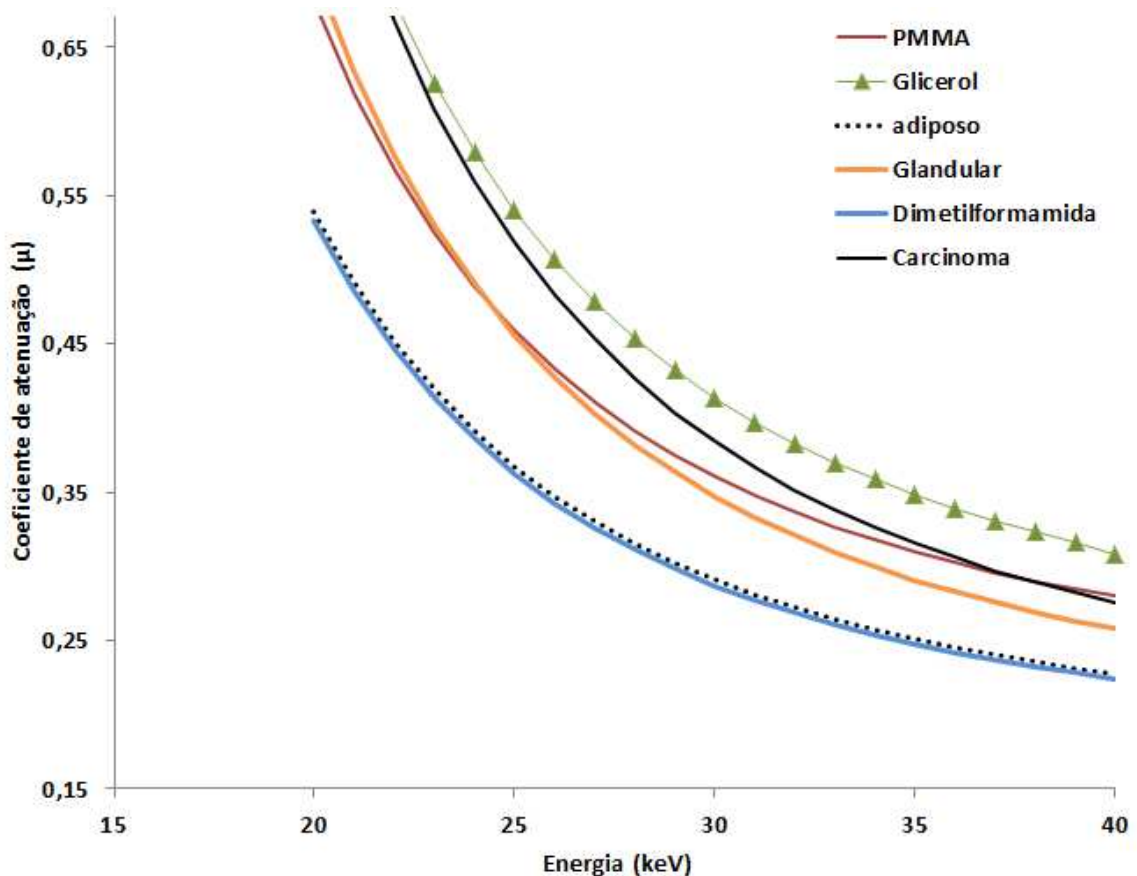


Gráfico 5 - Comparativo entre os coeficientes de atenuação mássicos dos tecidos mamários, neoplásicos e dos materiais simuladores utilizados no *phantom*.

O Gráfico 5 mostra a similaridade entre os materiais de referência e os tecidos componentes da mama. É possível observar a proximidade entre o μ da dimetilformamida com o do tecido adiposo para a faixa de energia utilizada. O glicerol apresenta μ similar ao do carcinoma mamário. O PMMA tem μ bem próximo a dos tecidos glandulares o que confirma sua viabilidade para ser utilizado como material equivalente destes tecidos.

4.4 EQUIPAMENTOS

4.4.1 Geradores de raios X

O gerador de raios X utilizado para realizar as microtomografias é composto por uma fonte microfoco, modelo PXS5-722SA (Thermo Kevex X-Ray Inc), que possui alvo de Tungstênio e janela de Berílio. A fonte de raios X possui como características (Figura 17):

- Tamanho do foco: 12 μm ;
- Faixa de tensão: 12,5 kV a 70 kV
- Faixa de corrente: 0 μA a 100 μA ;
- Potência de 7 W
- Grau de iluminação do cone de Raios X: 34 graus;



Figura 17 - Gerador de raios X microfoco fabricante Kervex.

Durante o posicionamento das amostras foi utilizado a mesa do tomógrafo que possui um sistema mecânico (Figura 18). O suporte de amostras constante na mesa possui comandos de rotação, translação horizontal e vertical que podem ser acionados computacionalmente ou manualmente. Ainda, é possível elevar o suporte da amostra ou deslocá-lo horizontalmente. Este sistema mecânico foi fabricado pelos Institutos Lactec. O carro principal onde está o suporte para as amostras pode percorrer uma distância total de 140 cm, no entanto devido ao tamanho da fonte microfoco a distância máxima entre a fonte e o detector é de 123 cm. A rotação do suporte da amostra se dá a cada 1°, podendo ser alterado.

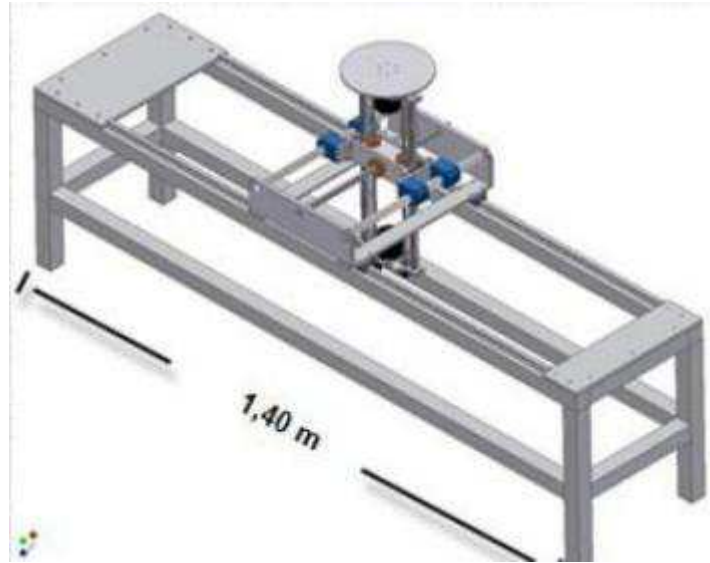


Figura 18 - Mesa Tomográfica
 Fonte: Ribeiro, 2008.

O segundo gerador de raios X utilizado é o microtomógrafo Skyscan 1172 (Figura 19) com as seguintes especificações:

- Tensão da fonte: 20 kV – 100 kV;
- Ponto focal < 5 μm ;
- Detector do tipo CCD, fibra óptica acoplado a cintilador (11 Mp);
- Detalhe de detecção de 0,5 μm em alta resolução e 25.6 μm em baixa resolução.



Figura 19 - Gerador de raios X microfoco Skyscan 1172
 Fonte: <http://bruker-microct.com/products/1172.htm>

4.4.2 Detector de Raios X

Para a aquisição das imagens utilizando o gerador de Raios X da Thermo Kevex foi utilizado o detector de raios X modelo Perkinelmer XRD 1622 AP14 (Figura 20) o qual utiliza tecnologia com silício amorfo (a-Si), com área de detecção de 41x41 cm^2 , pixel de 200 μm^2 , saída digital de 16 bits (65536 tons de cinza),

dimensão espacial da imagem de 2048 x 2048 pixels e sensibilidade de energia entre 20 keV a 15 MeV.



Figura 20 - Detetor de raios X fabricante Perkinelmer

Para a aquisição das imagens utilizando o gerador de raios X da Skyscan 1172 foi utilizado o detetor fixo acoplado ao equipamento de 11Mp, 12-bit com alta resolução e máxima detecção de 0,5 μm .

Para aquisição das tomografias foi sempre realizado correções fundo e ganho dos detectores para eliminar ou reduzir o ruído nas imagens tomográficas adquiridas por transmissão e por contraste de fase.

4.5 ARRANJO EXPERIMENTAL

Serão descritos os arranjos experimentais utilizados para fonte microfoco Thermo Kervex e para fonte milicofo:

Primeiramente a Figura 21 traz a disposição das fontes na mesa tomográfica e a posição do porta amostra com o *phantom* já posicionado.

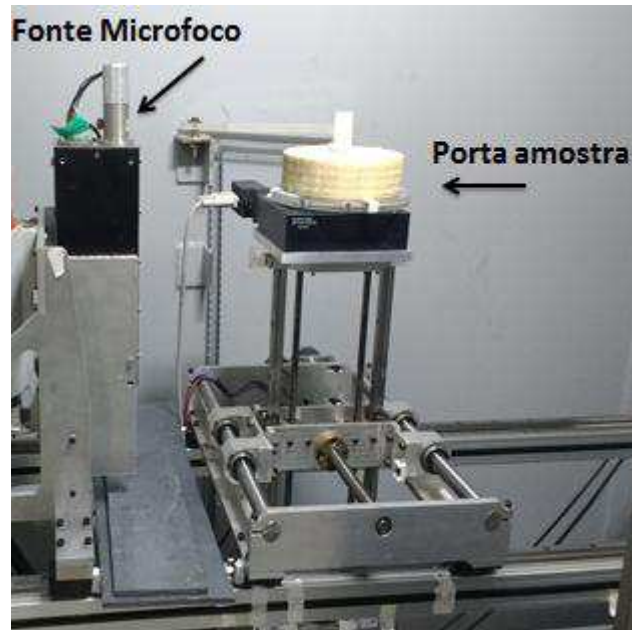


Figura 21 - Disposição do gerador de raios X e do porta amostra.

O porta amostra é giratório e possui uma espuma acima para facilitar o posicionamento e ajustes das amostras como ilustra a Figura 22.



Figura 22 - Fixação do phantom no porta amostra giratório.

O console de comando da fonte está ilustrado na Figura 23. Onde mostra o local para escolha do kV e μA para fonte microfoco.



Figura 23 - Painel de comando do gerador de raios X microfoco da Thermo Kervex.

Foi posicionado o *phantom* em um arranjo que proporcionasse uma máxima magnificação do mesmo (Figura 24). Este arranjo fixou R_1 em 16 cm e R_2 em 107 cm. Desta maneira foi alcançada uma magnificação de $M=7,68$.

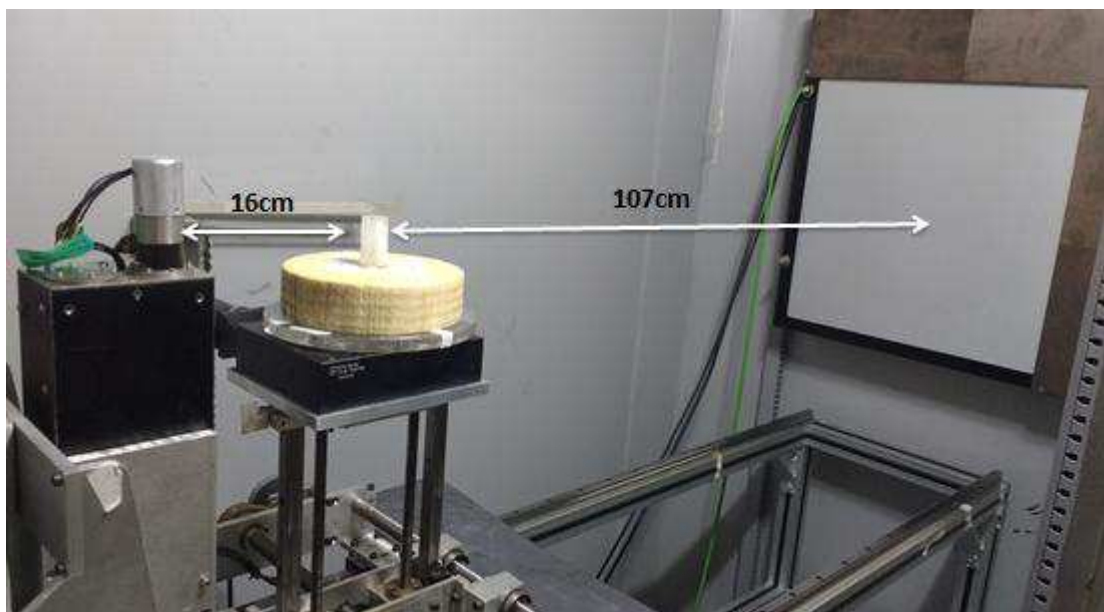


Figura 24 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M=7,68$.

A Figura 25 traz o arranjo para uma magnificação $M=1,95$. Onde $R_1 = 63$ cm e $R_2 = 60$ cm.

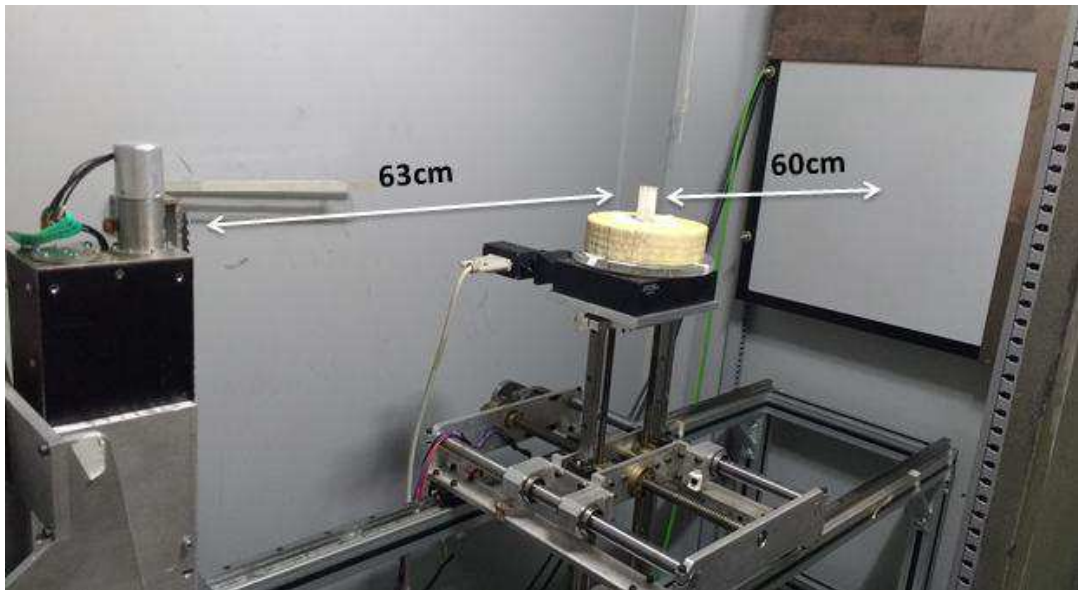


Figura 25 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M = 1,95$.

A Figura 26 traz o arranjo para uma magnificação $M=3,73$. Onde $R_1 = 33$ cm e $R_2 = 90$ cm.

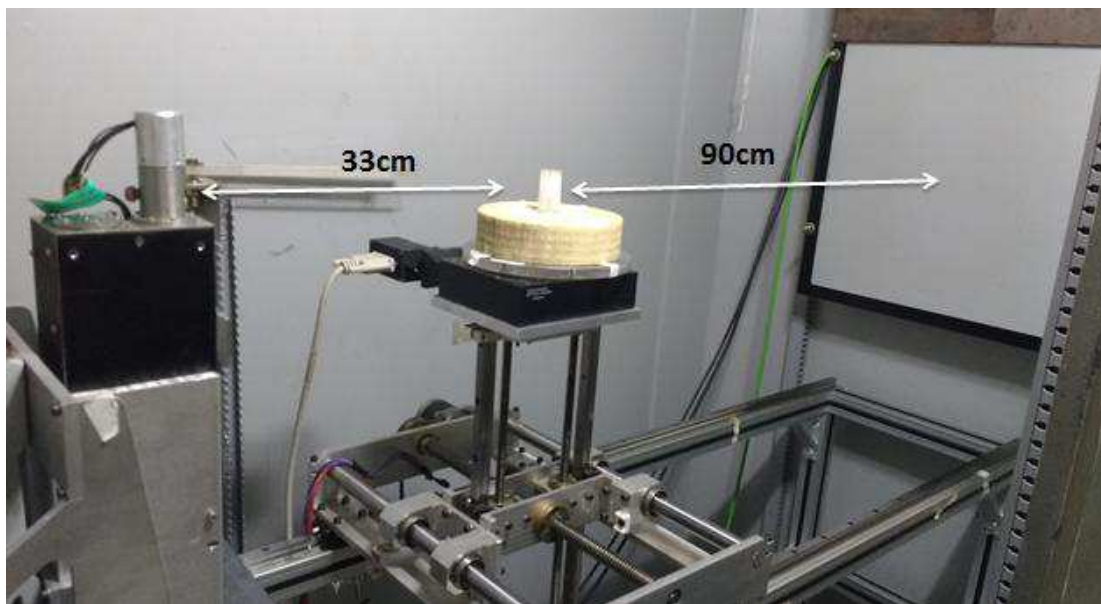


Figura 26 - Distância fonte-amostra e amostra-detector para aquisição das imagens microtomográficas do phantom com magnificação $M = 3,73$.

O estudo dos efeitos de contraste de fase nas imagens foram feitos comparando-se as imagens por absorção com as por contraste de fase e traçando um perfil no mesmo local de ambas as imagens.

Os primeiros dados comparam imagens adquiridas em diferentes fontes microfocadas. Utilizando o etanol no cilindro de 4 mm e o glicerol no cilindro de 6 mm. A μ TC-CF foi adquirida com o arranjo da Figura 26 onde a máxima magnificação alcançada foi de $M=7,68$, com resolução aparente de 26 μ m. A μ TC por transmissão foi adquirida com o microtomógrafo Skyscan 1172 em baixa resolução de 25,6 μ m. Todas as radiografias e microtomografias realizadas na fonte de raios X Thermo Kervex foram adquiridas com 8s de exposição e quando tomográficas com o número de 180 projeções. Não foi utilizado um número maior de projeções, pois conforme o tempo de exposição aumentava artefatos e ruídos nas imagens ficavam mais evidenciados dificultando a visualização dos efeitos de contraste de fase.

4.6 SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

Foram realizadas simulações tomográficas com base no *phantom* de mama utilizado experimentalmente e também de tecidos mamários usando o programa X-Ray Monte Carlo (XRMC) (GOLOSIO et al., 2014).

O XRMC é um programa de simulação de Monte Carlo que pode ser utilizado para simular imagens de raios X em experimentos de espectroscopia de raios X e imagens por contraste de fase em amostras heterogêneas (GOLOSIO et al., 2014). O programa XRMC faz uso de códigos híbridos (estocásticos e determinísticos), baseado em métodos de redução de variância, para simular transporte de fótons em amostras, como é o caso do *phantom* que foi simulado neste programa, para evidenciar os efeitos de contraste de fase. Neste software é possível simular diferentes geometrias e programar arranjos experimentais por contraste de fase utilizando o método de propagação, onde são alterados os valores de z e z_{12} nos códigos de simulação.

Para automatização do processo tomográfico (que inclui a execução do programa XRMC e aquisição de imagens em diferentes passos de rotação foi

implementado um *script* do Windows PowerShell executado por meio do editor de *scripts* PowerGUI

Para simular imagens por contraste de fase no XPMC é necessário incluir a informação do espectro de energia dos raios X a serem utilizados. Esta informação foi simulada utilizando o software SpekCalc, que é utilizado para gerar espectros de raios-x de tubos de raios x de ânodo de tungstênio através de simulação de Monte Carlo (POLUDNIOWSKI et al., 2009). O espectro de energia efetiva do tubo de raios X microfocado foi simulado utilizando o SpekCalc. As características da fonte utilizadas em simulação foram iguais a dos equipamentos utilizados neste trabalho e já citados acima. Foram simulados os espectros das seguintes energias efetivas: 17 keV, 20 keV, 22,5 keV e 25 keV neste software.

4.6.1 Parâmetros das simulações

O programa XPMC (6.5.0) (GOLOSIO et al., 2015) impõe que para simulação de imagens por contraste de fase é necessário que o tamanho do pixel do detector $L_x \times L_y$ satisfaça a seguinte equação:

$$L_x \cdot L_y \ll Z_{12} \cdot \lambda \quad (6)$$

Onde,

$L_x \times L_y$ = Tamanho do pixel do detector

Z_{12} = Distância amostra – detector

λ = Comprimento de onda

Nas simulações a distância R_1 é equivalente ao termo Z_1 e a distância R_2 equivalente ao termo Z_{12} .

Tendo em vista que a geometria/detector utilizados experimentalmente para aquisição das imagens por contraste de fase não permitiam satisfazer essa condição, as imagens por contraste de fase foram simuladas utilizando características de detectores comerciais de alta resolução, como é o caso do detector do microtomógrafo da Skyscan 1172 com detalhe de detecção de 0,5 μm . Algumas alterações no tamanho do phantom simulado foram realizadas para ser

possível a visualização dos efeitos de contraste de fase utilizando as simulações de Monte Carlo.

As imagens simuladas foram realizadas alterando – se distâncias de R_1 e R_2 para otimizar os efeitos de contraste de fase. Calculando as magnificações do objeto pela Equação 3.

4.7 RECONSTRUÇÃO TOMOGRÁFICA

Todas as μ TC simuladas computacionalmente pelos programas acima citados foram reconstruídas pelo software CT 2.0.0.48 Tomografia computadorizada. Software este, desenvolvido pelos Institutos Lactec para reconstrução de imagens tomográficas.

As μ TC adquiridas experimentalmente pelo gerador de raios X modelo PXS5-722SA (Thermo Kevex X- Ray Inc) foram também reconstruídas no software CT 2.0.0.48 Tomografia computadorizada. Neste software foi aplicado o filtro Ram-Lak para todas as imagens reconstruídas. Já as μ TC adquiridas pelo gerador de Raios X Skyscan 1172 foram reconstruídas no software NRecon.

Algumas análises de imagem pós reconstrução foram realizadas no software Ctan - Skyscan CT-analyser e no programa ImageJ que é um programa de processamento e análise de imagens. Com este programa a imagem pode ser manipulada para melhor contraste, nitidez e detecção de borda. Algumas das funções deste programa são exibir, editar, analisar, processar, salvar e imprimir imagens. Este programa foi utilizado basicamente para traçar os perfis de linha e histogramas de densidade.

4.8 ANALISE DAS IMAGENS

Foi realizada uma análise quantitativa das imagens onde foram calculados alguns parâmetros, tanto para as imagens obtidas pelo método tradicional (método convencional) quanto para as imagens por contraste de fase.

Os parâmetros analisados para corpos de prova foram a Razão Sinal Ruído Borda (SNR_{borda}) que fornece a razão de um sinal de uma determinada borda sobre o ruído daquela mesma borda e a Visibilidade das Bordas (V) que fornece a capacidade de distinção entre bordas adjacentes em uma amostra (PAGOT et al., 2005).

$$SNR_{borda} = \frac{I_{m\acute{a}x} - I_{m\acute{i}n}}{\sqrt{2}\sigma_{fundo}} \quad (7)$$

$$V = \frac{I_{m\acute{a}x} - I_{m\acute{i}n}}{I_{m\acute{a}x} + I_{m\acute{i}n}} \quad (8)$$

Onde o desvio padrão desta intensidade é σ_{fundo} . Outros fatores são $I_{m\acute{a}x}$ e $I_{m\acute{i}n}$ que correspondem às intensidades médias máximas e mínimas respectivamente de um perfil traçado através das bordas.

CAPÍTULO 5

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção apresenta os resultados obtidos. Primeiramente é apresentado o resultado final do *phantom* desenvolvido com materiais equivalentes aos tecidos da mama. Em seguida, são apresentados os resultados experimentais e simulados. Então são discutidos os resultados obtidos e suas avaliações.

5.1 PHANTOM PARA μ TC POR CONTRASTE DE FASE

O *phantom* desenvolvido inicialmente pode ser observado na Figura 27 com a distribuição dos materiais de referência utilizados nos testes iniciais. A geometria ficou adequada com as inserções laterais intercalando um material sólido (Polipropileno e Nylon) com um material líquido (H_2O e glicerol). O anel central deixa um espaço de 1mm de ar.

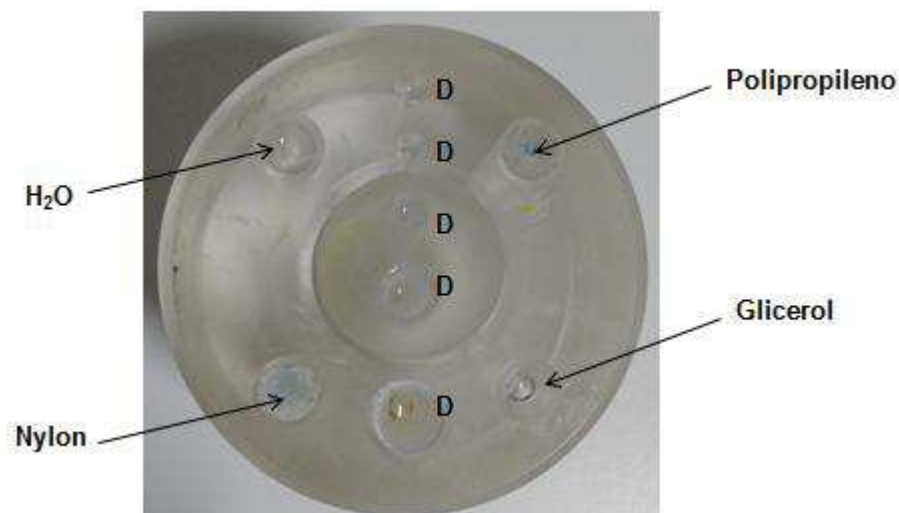


Figura 27 - *Phantom* teste preenchido com os materiais de referência equivalentes aos tecidos da mama. Letra D simboliza os cilindros preenchidos de dimetilformamida.

Para melhor observação do resultado final do *phantom* construído se apresenta na Figura 28 a vista superior e lateral do simulador de mama ao lado de uma régua para denotar mais facilmente o tamanho do *phantom* integralmente.



Figura 28 - Vista superior e lateral do phantom.

Após a escolha de se utilizar apenas a região central do simulador mamário para análise dos efeitos de contraste de fase e maiores magnificações, foi então retirado o anel central, onde se encontram duas inserções uma de 6mm de diâmetro e outra de 4 mm de diâmetro como pode ser visualizado na Figura 29 seguir. A região central possui uma altura de 40 mm e 10 mm na região inferior fica dedicada a região de inserção no porta amostra do arranjo experimental.

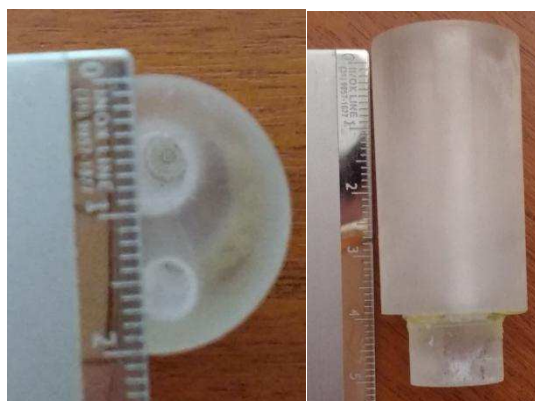


Figura 29 – Área do *phantom* selecionada para aquisição das imagens experimentais, vista superior e lateral

O *phantom* central preenchido de etanol, glicerol ou dimetilformamida apresentou o mesmo aspecto. Sendo assim, para apresentar o resultado do *phantom* preenchido pelos materiais equivalentes a Figura 30 pode ser observada.

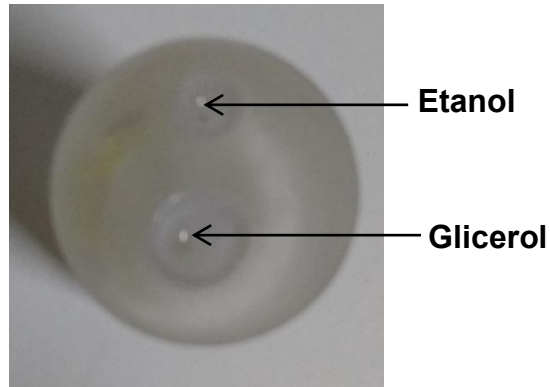


Figura 30 - *Phantom* preenchido de Etanol e Glicerol para aquisição de imagens tomográficas.

5.2 DOS RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE IMAGENS

Diversas literaturas mostram que o contraste de fase é melhor observado a energias maiores principalmente em tecidos biológicos. Isto se deve ao fato de que a componente δ pode ser de três a quatro ordens de magnitude maior que β (FITZGERALD, 2000; MARDEGAN, 2009; BARTELS, 2013).

A Figura 31 mostra a área de seleção no *phantom* para cada uma das energias utilizadas.

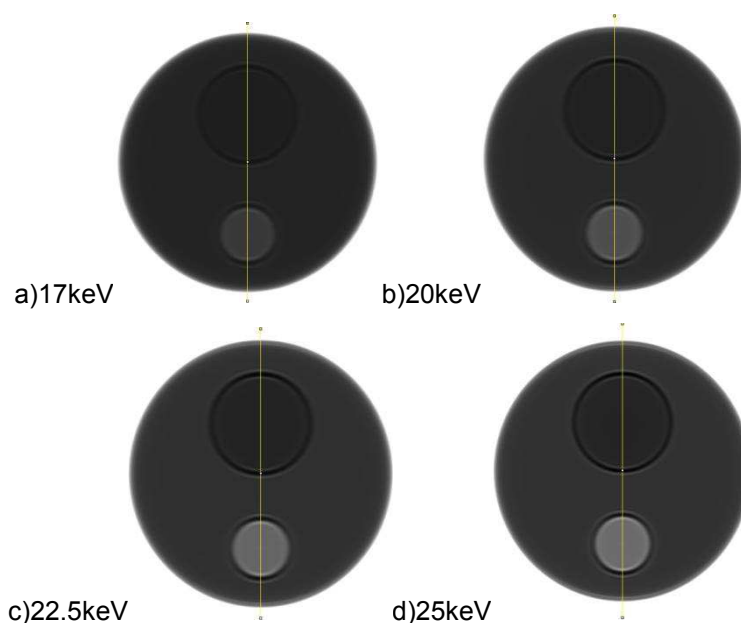


Figura 31 - Região selecionada no *phantom* simulado para análise do contraste de fase em diferentes energias. Z1=4m, Z2=4m com M=2.

Apenas uma ligeira análise do aspecto radiográfico das imagens acima, é possível observar melhora no contraste conforme o aumento da energia utilizada. Para a área de seleção acima foi traçado o perfil de intensidade do *phantom* preenchido de glicerol e etanol como pode ser visto no Gráfico 6.

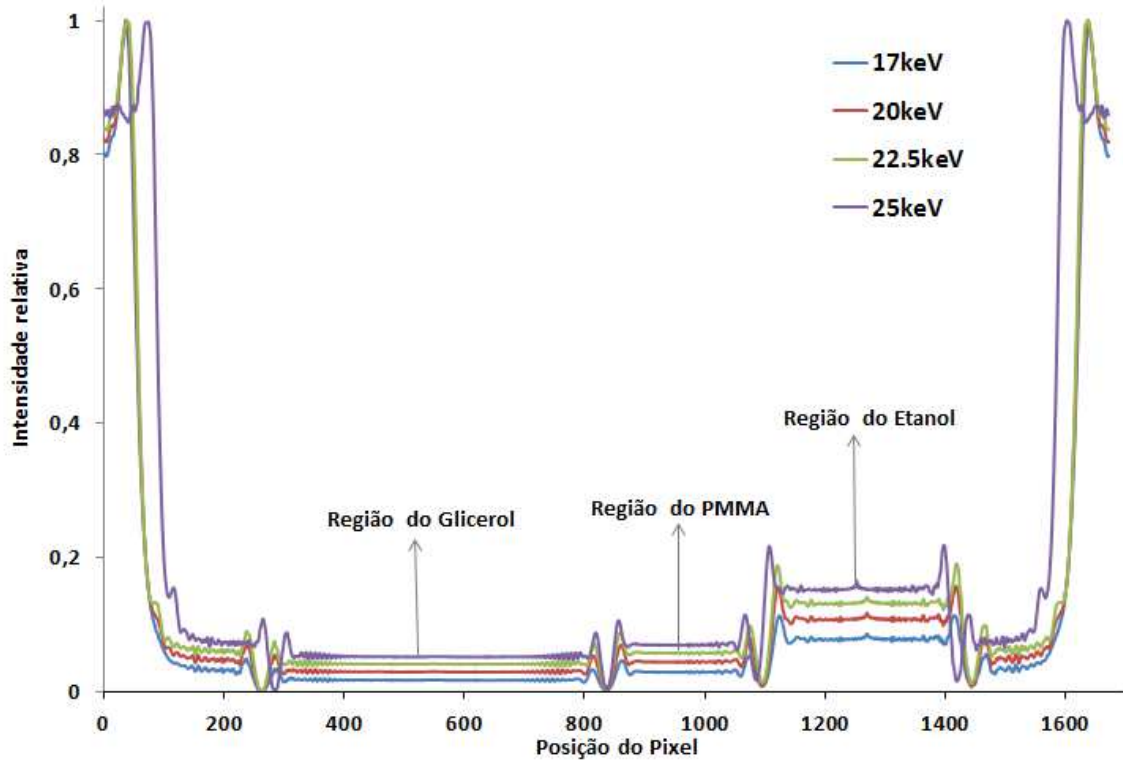


Gráfico 6 - Análise do contraste de fase em diferentes energias para região selecionada acima.

No Gráfico 6 é possível observar as diferentes regiões de materiais do phantom e as bordas dos cilindros compostos de glicerol e etanol. A região composta do PMMA também é bem evidenciada neste gráfico.

Ainda, para uma análise mais específica foi traçado o perfil (Gráfico 7) da área de seleção mostrada na Figura 32 para o cilindro preenchido de Glicerol. Novamente os aspectos radiográficos das imagens radiográficas a seguir mostram melhor nitidez nos limites do cilindro e realce do contraste do glicerol.

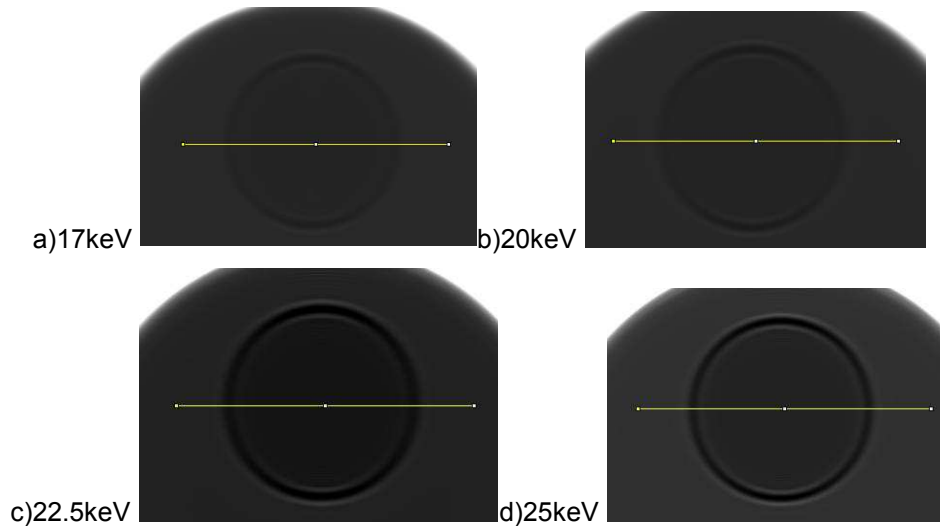


Figura 32 - Região selecionada no phantom simulado para região do glicerol para efeitos de análise do contraste de fase em diferentes energias. $Z1=4m$, $Z2=4m$ com $M=2$.

Para energia efetiva de 25 keV o efeito de contraste de fase é melhor evidenciado e desta maneira todas as simulações realizadas de tecidos de mama, materiais equivalentes da mama e neoplasias foram realizadas utilizando o espectro de energia efetivo para 25 keV. Experimentalmente não foi possível utilizar essa faixa de energia, pois ocorria saturação do detector na máxima corrente. Se o valor da corrente fosse reduzido o tempo de exposição deveria ser aumentado, consequentemente o artefato de anel e ruído nas imagens aumentaria.

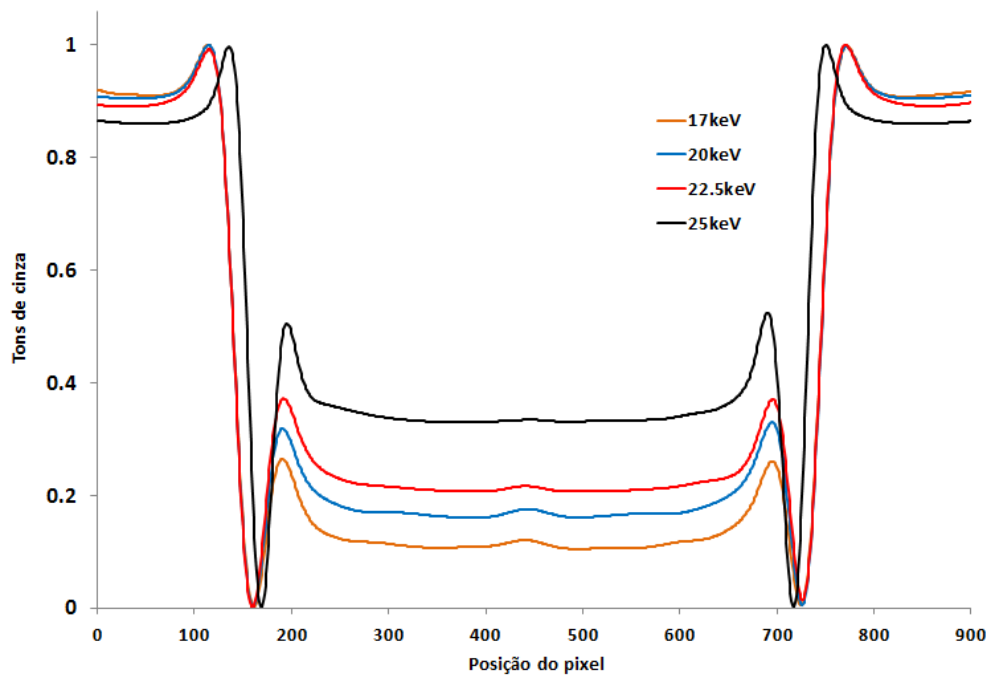


Gráfico 7 - Análise do contraste de fase em diferentes energias para região do glicerol selecionado acima.

5.3 DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

O uso do *phantom* de PMMA se mostrou efetivo na avaliação da técnica de contraste de fase como modelo comparativo de mama.

A utilização do método de propagação permitiu adquirir imagens com qualidade e resolução superior em relação às imagens obtidas pelo método convencional de absorção. Foi possível observar realce de contraste nas bordas dos cilindros dispostos no simulador de mama.

Os resultados evidenciaram aumento de definição nos limites dos cilindros do *phantom*. Ou seja, houve observação de contraste de fase nas imagens adquiridas experimentalmente.

Na Figura 33 a encontra-se a reconstrução da μ TC-CF a uma magnificação de $M=7,68$ e letra b a μ TC por transmissão. Melhor na intensidade do contraste e menor ruído são perceptíveis na imagem por contraste de fase quando comparada a imagem do *phantom* adquirida por transmissão. Nos limites do cilindro de etanol o contraste de fase é pouco evidenciado. Isto pode ser devido a degradação ocorrida no cilindro menor após utilização do dimetilformamida. Desta maneira foi traçado o perfil apenas dos limites do cilindro de glicerol e do cilindro de PMMA para análise dos efeitos de contraste de fase.

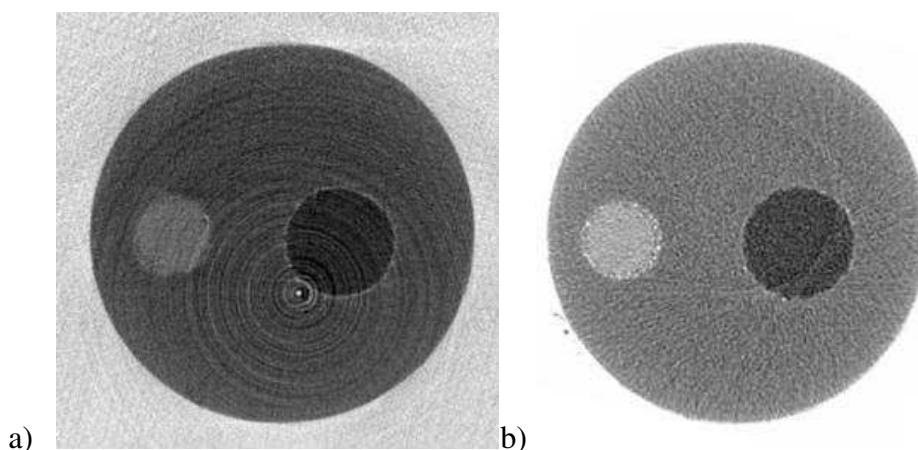


Figura 33 - a) μ TC-CF, com distância de $R_1=16\text{cm}$ e $R_2=107\text{cm}$ ($M=7,68$); b) μ TC por transmissão.

A análise destas imagens mostra que mesmo utilizando uma distância amostra-detector menor é possível realizar imagens por contraste de fase com uso de uma fonte microfoco. Alguns trabalhos também fizeram uso de um arranjo

experimental com pequenas distâncias de amostra-detector e obtiveram bons resultados (RIBEIRO, 2008; SOUZA, 2011; VESCOVI, 2014).

Para análise dos efeitos de contraste de fase sobre o PMMA foi traçado um perfil em uma das regiões da borda do cilindro como evidenciado na Figura 34. É possível observar as áreas de baixa e alta densidade (Gráfico 8).

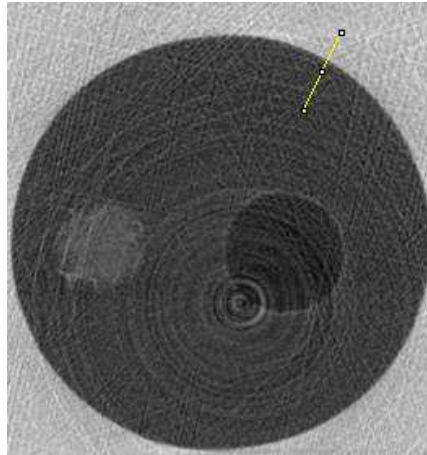


Figura 34 - Área de seleção na μ TC-CF, com distância de $R1=16\text{cm}$ e $R2=107\text{cm}$ ($M=7,68$) para análise dos efeitos de contraste de fase no PMMA.

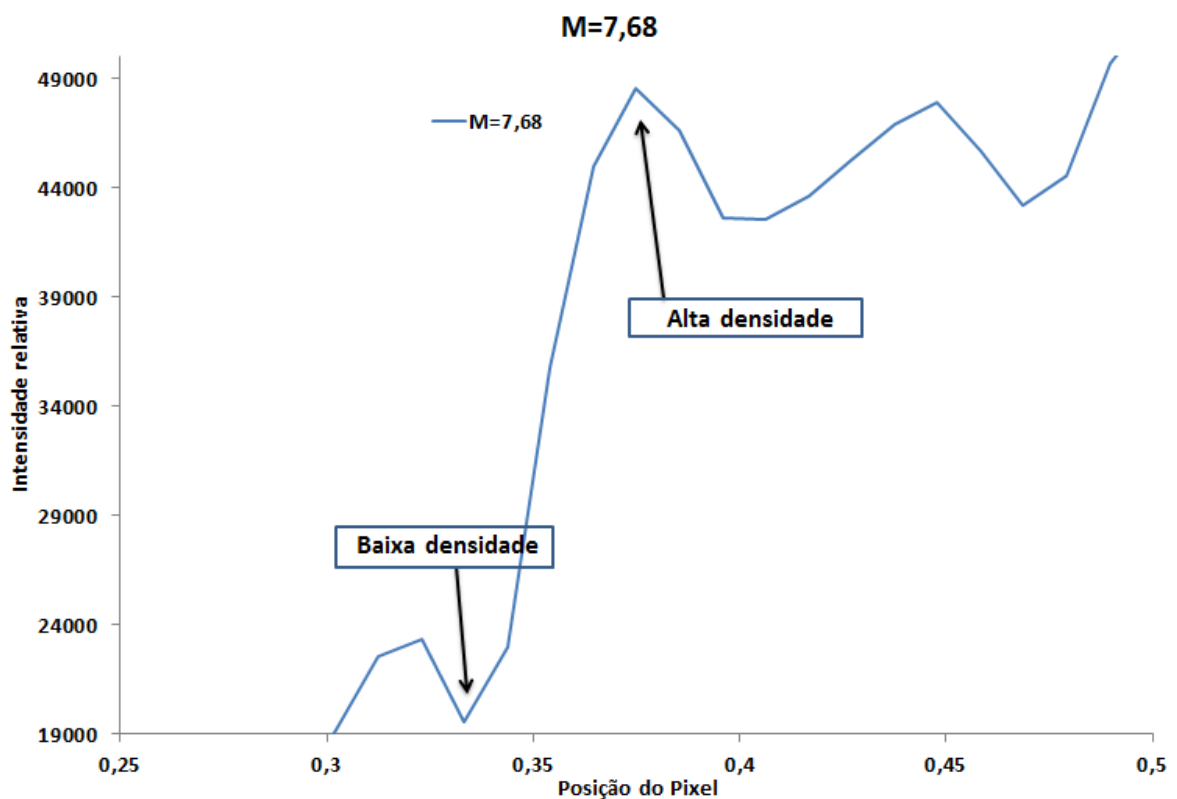


Gráfico 8 - Perfil da região selecionada no cilindro de PMMA para análise dos efeitos de contraste de fase.

Segue a seguir na Figura 35-a μ TC-CF e a μ TC por transmissão na Figura 35-b. Foi selecionado uma área no cilindro composto de Glicerol para análise dos efeitos de contraste de fase.

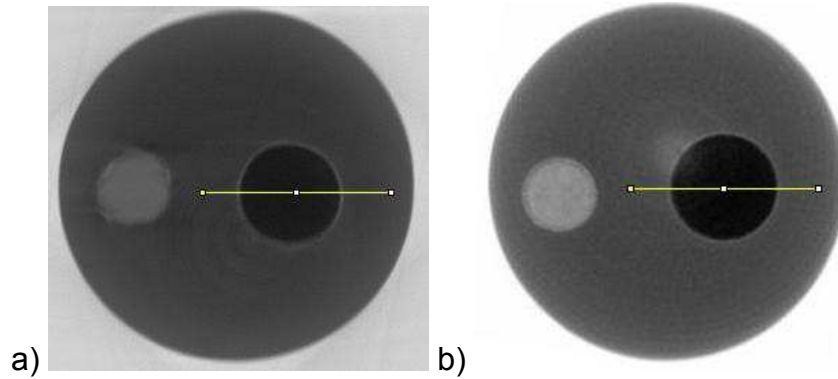


Figura 35 - Região selecionada para análise do contraste de fase nas microtomografias com filtro shadow projection .a) μ TC-CF , com distância de $R_1=16\text{cm}$ e $R_2=107\text{cm}$ ($M=7,68$); b) μ TC por transmissão.

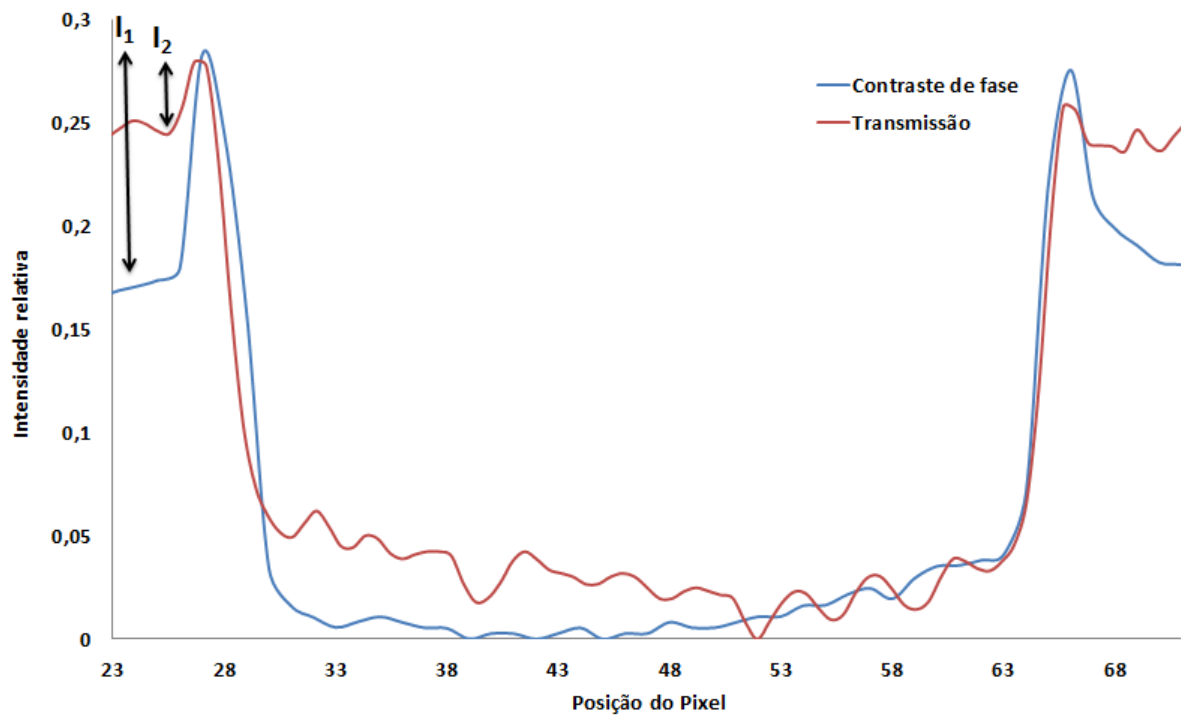


Gráfico 9 - Comparativo da intensidade do contraste no cilindro de glicerol na μ TC experimental. A I_1 é referente a intensidade do contraste na borda do cilindro μ TC-CF com $M=7,68$ e a I_2 é referente a intensidade do contraste na borda do cilindro.

A propagação dos raios X causa mudanças de intensidade no feixe que atravessa a amostra. O Gráfico 9 ilustra as diferenças de intensidade entre imagens por contraste de fase (I_1) e imagens por absorção (I_2). O maior realce de intensidade se encontra nas bordas dos cilindros. Há diferença de contraste entre as duas

imagens, devido ao fato de que as fontes microfocadas utilizadas para aquisição das imagens são distintas. Com espectros de energia distintos.

Os resultados obtidos de visibilidade das bordas dos materiais utilizados como simuladores dos tecidos mamários seguindo a disposição da Figura 35 se encontram na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores de Visibilidade para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.

Visibilidade (V)		
Materiais	Absorção	Contraste de fase (M=7,68)
Glicerol	0,60	0,80
Etanol	0,23	0,25
PMMA	0,32	0,40

As imagens obtidas por contraste de fase apresentam uma visibilidade das bordas superior comparada com a imagem por absorção. O aumento nos valores de visibilidade nas imagens por contraste de fase são devido a sensibilidade maior que a técnica apresenta em regiões onde há uma maior variação do índice de refração. Os resultados encontrados para SNR_{borda} podem ser encontrados na Tabela 5 a seguir.

Tabela 5 - Valores de SNR_{borda} para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.

SNR_{borda}		
Materiais	Absorção	Contraste de fase (M=7,68)
Glicerol	15,05	247,30
Etanol	13,50	208,14
PMMA	8,660	364,50

O SNR_{borda} mostrou valores muito altos para a tomografia por contraste de fase à uma magnificação de 7,68 que deve-se ao fato de a técnica ser mais sensível

na detecção de bordas dos objetos. Mas também deve ser levado em consideração que para este comparativo acima, foram utilizadas duas fontes de raios X com espectros de energias distintos.

Para analisar os efeitos de contraste de fase ainda mais, foram realizadas microtomografias com o gerador de raios X da Thermo Kervex em diferentes distâncias de R_1 e R_2 . Para estas imagens o phantom foi preenchido de dimetilformamida. Nestas aquisições foi utilizado o phantom integralmente, no entanto, devido aos artefatos nos cilindros laterais dificultarem a análise do efeito de contraste de fase com as magnificações, apenas a região central do phantom foi utilizada para análise como pode ser visto nas Figuras 36, 37 e 38 a seguir.

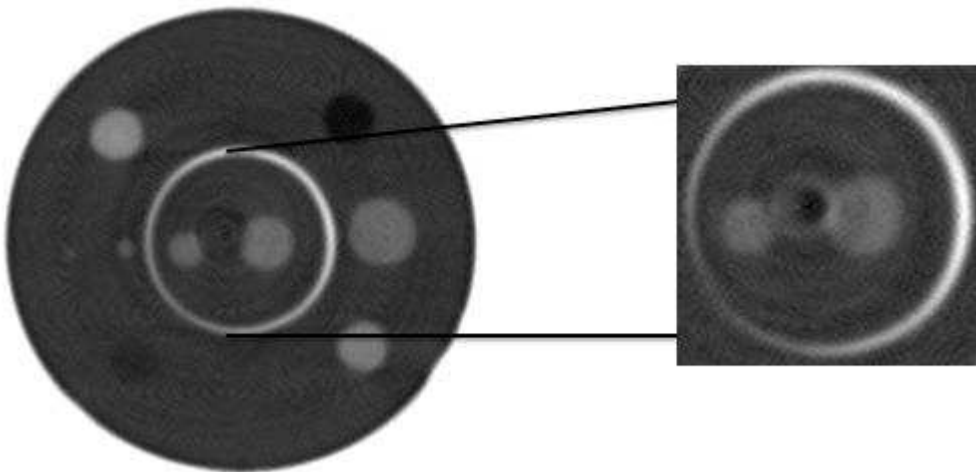


Figura 36 - Área de seleção do *phantom* para a μ TC por transmissão.

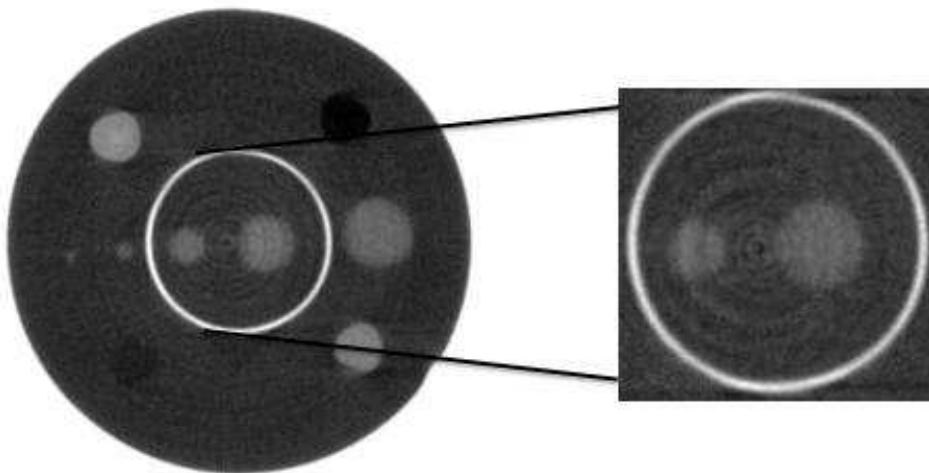


Figura 37 - Área de seleção do *phantom* para μ TC-CF à $M=1,95$.

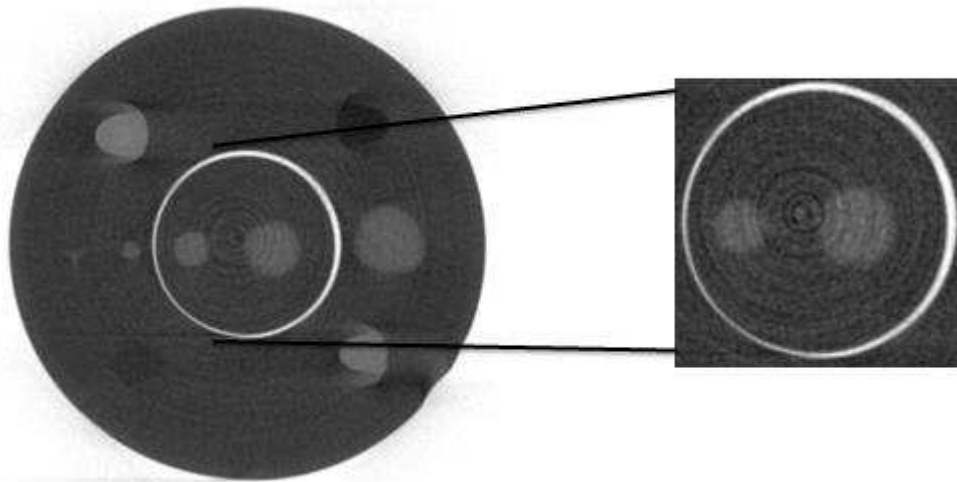


Figura 38 - Área de seleção do *phantom* na μ TC-CF a $M=3,73$.

A Figura 39 traz o comparativo de uma μ TC por transmissão (Figura 41a) com uma μ TC-CF á magnificação $M=3,73$ e distâncias de $R_1= 33$ cm e $R_2= 90$ cm. Mostra a área de seleção no cilindro de 4 mm para mostrar os efeitos do contraste de fase.

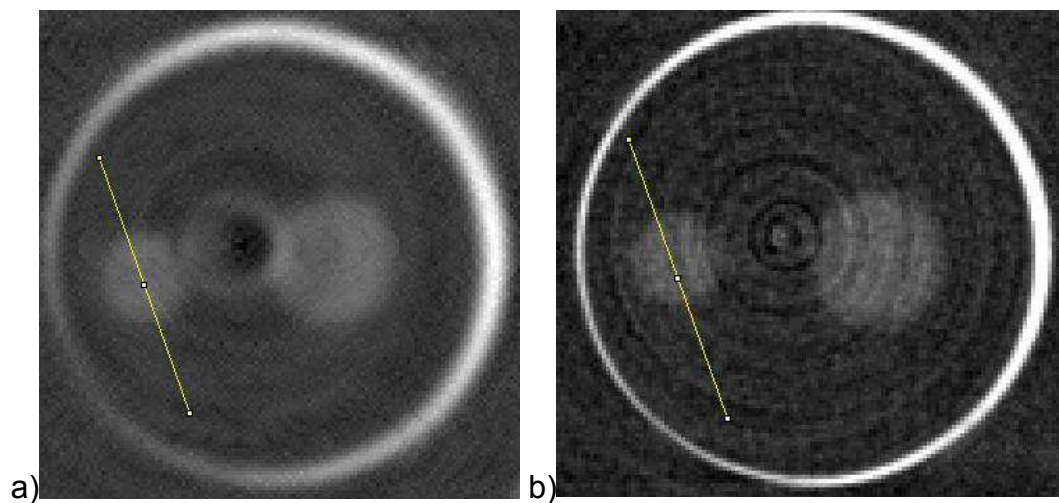


Figura 39 - Área de seleção do *phantom* para análise dos efeitos de contraste de fase. Cilindro de 4 mm com dimetilformamida. Em (a) μ TC por transmissão e em (b) μ TC-CF com $M=3,73$.

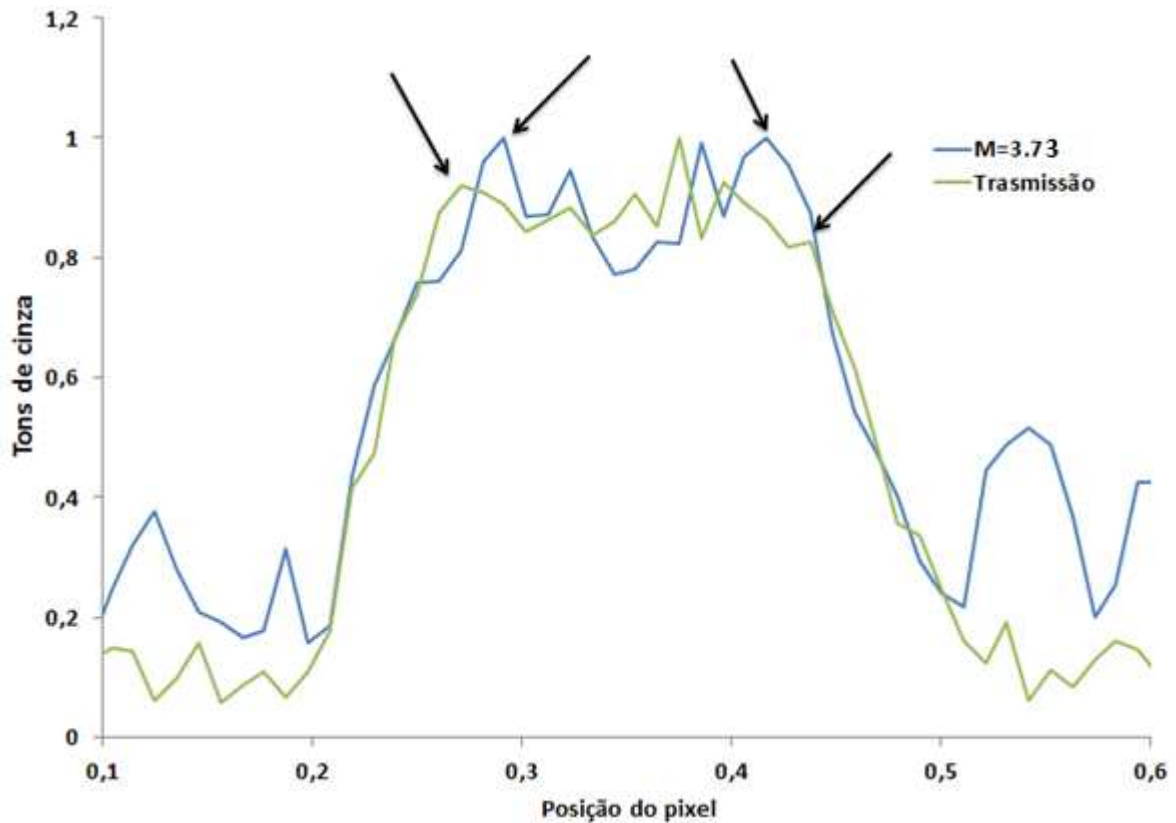


Gráfico 10 - Análise dos efeitos de contraste de fase em cilindro com dimetilformamida. Medida do cilindro de 4 mm. As setas indicam as regiões de máxima intensidade.

As bordas dos cilindros de dimetilformamida ficam melhores definidas na imagem por contraste de fase da Figura 39. O artefato de anel é realçado devido a magnificação realizada, porém é evidenciado melhora de visualização do limites dos cilindros. Para a área de seleção evidenciada na Figura 39 foi gerado o Gráfico 10 que mostra o realce na intensidade do contraste nas bordas do cilindro.

Foi realizado μ TC utilizando 3 distâncias diferentes de amostra-detector, como já detalhado no item Arranjo Experimental deste trabalho. Para estas diferentes magnificações o resultado foram as imagens mostradas na Figura 40.

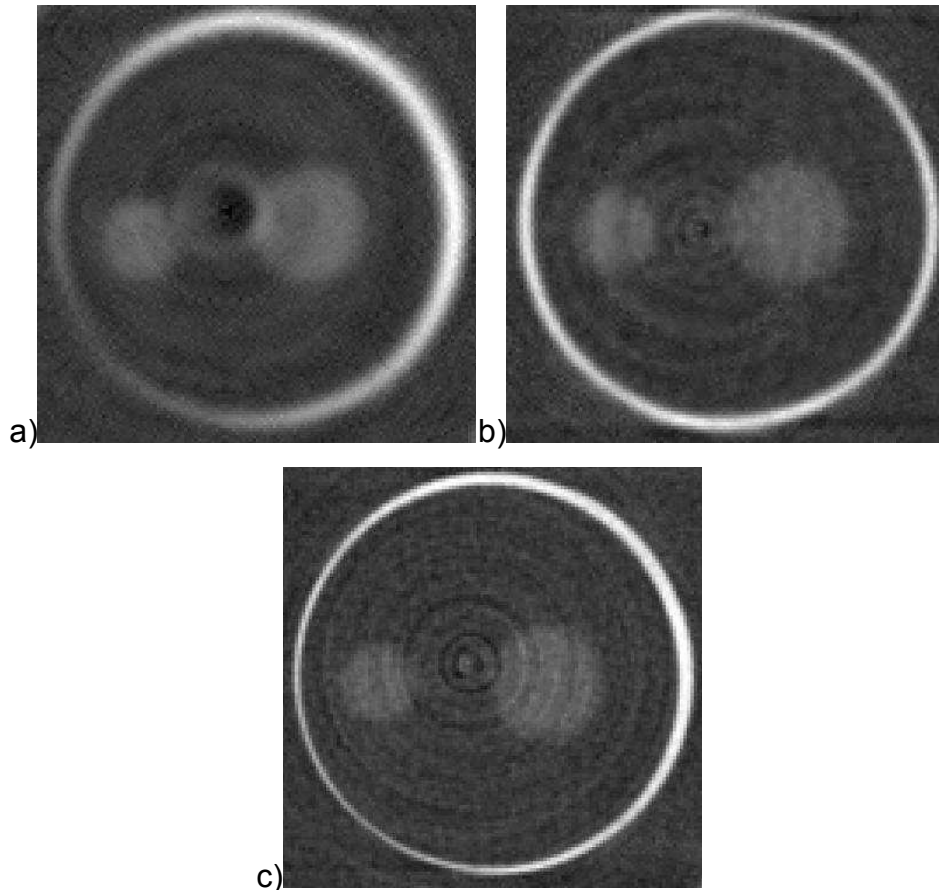


Figura 40 - μ TC por contraste de fase e por absorção. Em (a) projeção adquirida por transmissão. Em (b) projeção por contraste de fase com $M=2$. Em (c) projeção por contraste de fase com $M=3.71$.

Com o aumento das magnificações é observado melhora na definição das bordas dos cilindros e otimização do contraste devido aos efeitos de contraste de fase. O uso da magnificações aumenta o caminho de propagação dos raios X, causando desvios de fase que podem ser melhor observados em uma resolução espacial maior. Para a $M=1.95$ a resolução foi de $100\ \mu\text{m}$ e para a $M=3,73$ a resolução foi de $54\ \mu\text{m}$.

Para melhor análise dos efeitos de contraste de fase foi selecionada uma área no cilindro de $6\ \text{mm}$ (Figura 41) e traçado seu perfil.

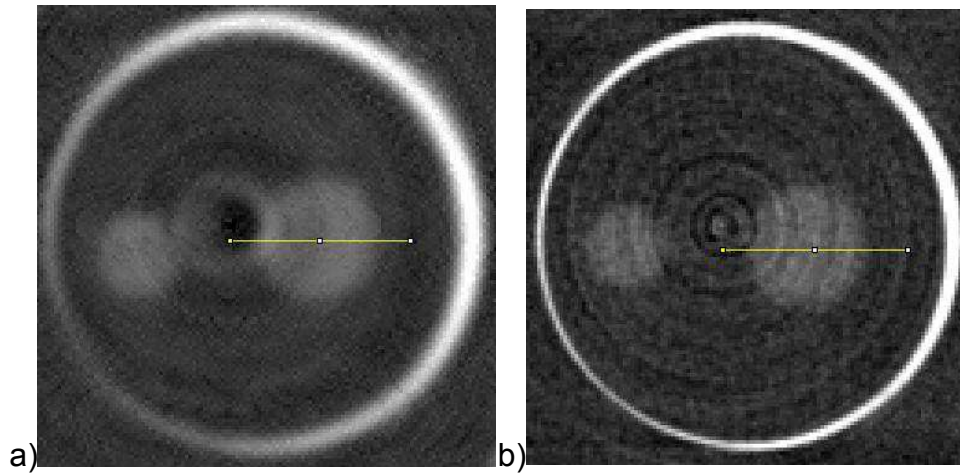


Figura 41 - Área de seleção do *phantom* para análise dos efeitos de contraste de fase. Cilindro de 6 mm com dimetilformamida. Em (a) μ TC por transmissão e em (b) μ TC-CF com $M=3,73$.

O resultado da análise da região acima selecionada é mostrado no Gráfico 11 a seguir. Onde é visto uma ligeira melhora na intensidade das bordas do cilindro.

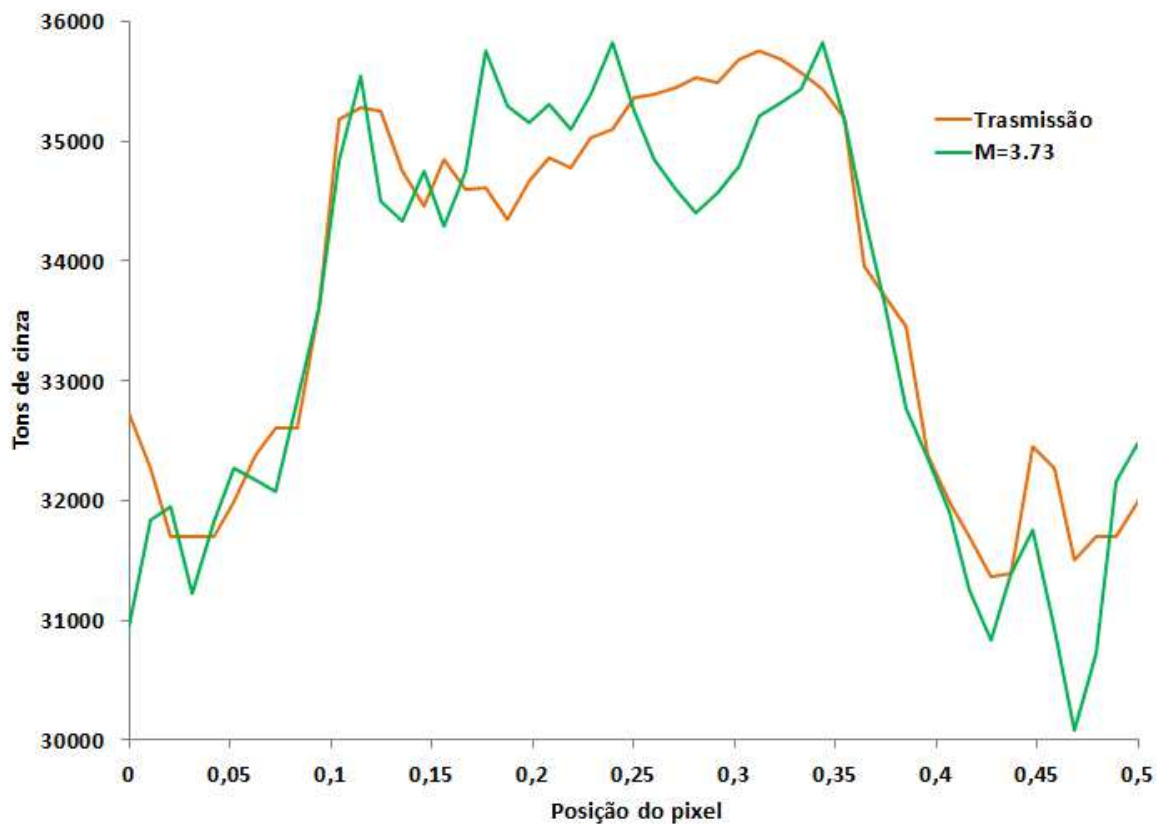


Gráfico 11 - Análise dos efeitos de contraste de fase em cilindro com dimetilformamida. Medida do cilindro de 6 mm.

Foram calculados os valores de visibilidade das bordas dos cilindros para a disposição da Figura 41. Estes valores podem ser encontrados na Tabela 6 a seguir.

Tabela 6 – Valores de Visibilidade para região das bordas mediais dos cilindros do phantom.

Visibilidade (V)			
Materiais	Absorção	Contraste de fase (M=1,95)	Contraste de fase (M=3,73)
Dimetilformamida	0,020	0,029	0,031
PMMA	0,026	0,033	0,036

As imagens obtidas por contraste de fase apresentam maior visibilidade das bordas comparadas as imagens por transmissão, tanto para a dimetilformamida, como para o PMMA. Mostrando novamente que a técnica de imagens por contraste de fase tem maior sensibilidade aos pontos de maior variação do índice de refração, como as bordas dos cilindros.

SNR_{borda}			
Materiais	Absorção	Contraste de fase (M=1,95)	Contraste de fase (M=3,73)
Dimetilformamida	3,62	3,77	4,32
PMMA	3,55	4,44	4,57

O SNR_{borda} para a dimetilformamida e para o PMMA na configuração da Figura 42 mostrou valores mais para as imagens por contraste de fase. O que pode ser explicado pela sensibilidade da técnica as bordas dos objetos. É importante ressaltar que para este comparativo acima foi utilizada a mesma fonte de raios X em todos as magnificações e também para aquisição da tomografia por absorção.

Fontes de raios X não pontuais não adquirem imagens com alto contraste. Para mostrar a distorção causada por fontes não microfocadas foi realizado uma tomografia com uma fonte milifoco e comparada com uma microtomografia de uma fonte microfocada por contraste de fase e o resultado pode ser visto na Figura 42.

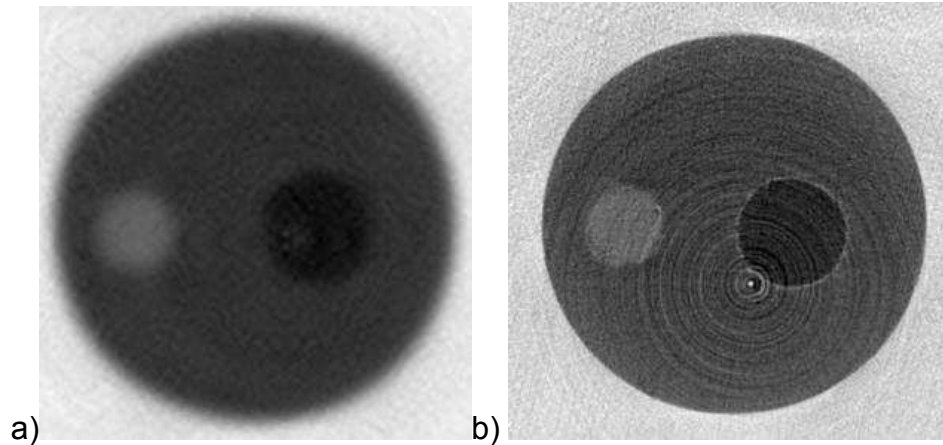


Figura 42 - Comparativo de tomografia adquirida com fonte milifoco (a) e com fonte microfoco (b). Em (b) esta uma imagem com contraste de fase em $M= 7,68$.

5.4 CORRELAÇÕES COM A MAMOGRAFIA

O aspecto radiográfico dos materiais equivalentes foi um fator importante, pois além das similaridades de atenuação, espalhamento e composição os materiais utilizados no *phantom* como simuladores dos tecidos de mama apresentam aspecto radiográfico similar ao encontrado na mamografia. Na mamografia, exame utilizado como técnica primária no rastreamento de câncer de mama os tecidos adiposos se apresentam mais radiopacos e os tecidos fibroglandulares mais radiodensos como pode ser observado na Figura 43 a seguir.

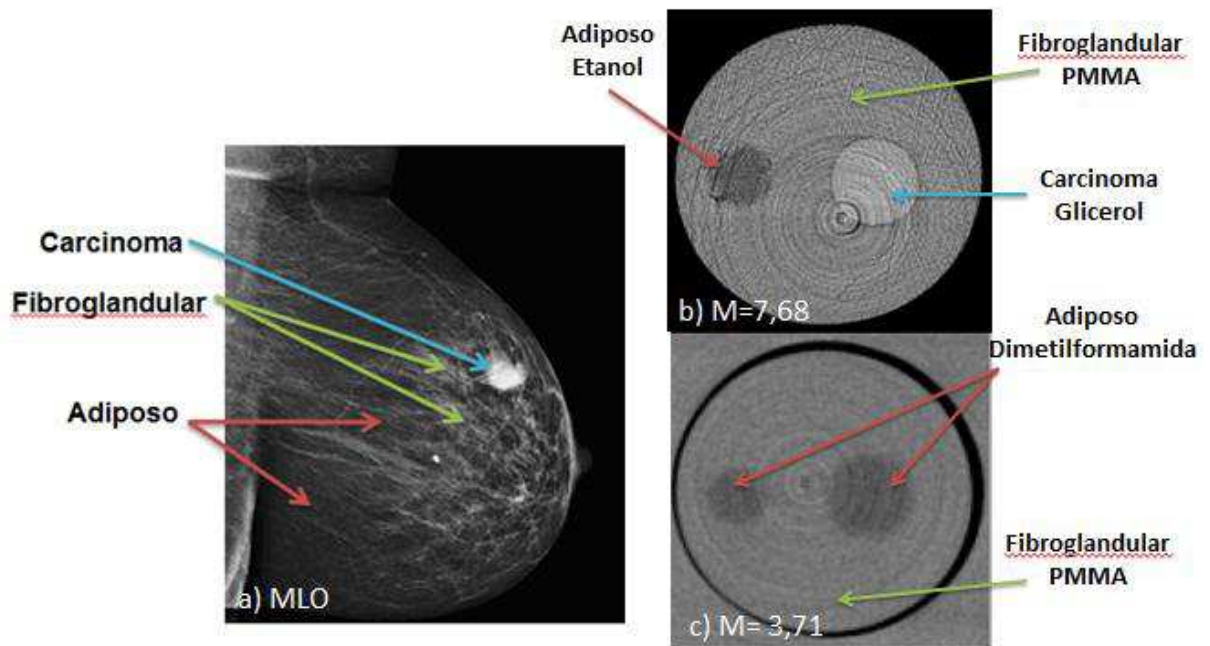


Figura 43 – Comparativo entre a mamografia e a μ TC – CF. Em (a) mamografia em uma incidência médio lateral oblíqua (MLO) (Costa, 2008.). Em (b) tomografia por contraste de fase do phantom a magnificação M= 7,68. Em (c) tomografia por contraste de fase do phantom a magnificação M=3,73.

Com o intuito de observar a similaridade no aspecto radiográfico dos materiais equivalentes do *phantom*, foi invertida a escala de tons de cinza. E desta maneira é possível observar que o aspecto radiográfico do etanol é bem semelhante a de tecidos adiposos da mama e o do glicerol ao do carcinoma, assim como do PMMA a dos tecidos fibroglandulares da mama para faixa de energia utilizada.

CAPÍTULO 6

6. CONCLUSÕES

Dos resultados obtidos com essa pesquisa, pode-se concluir que os efeitos de contraste de fase em um arranjo por propagação podem ser utilizados no estudo de tecidos e neoplasias mamárias.

Os materiais de referência utilizados se mostraram radiograficamente similares aos tecidos da mama e todos apresentaram coeficientes de atenuação próximos aos dos tecidos mamários. Desta maneira foi possível desenvolver um simulador de mama com características de similaridade a dos tecidos mamários e neoplásicos.

Com as simulações computacionais foi evidenciado o efeito de contraste de fase quando utilizados detectores de alta resolução, mas houve limitação na visualização dos mesmos efeitos para detectores com número de pixel maior e baixa resolução. Os padrões utilizados nas simulações mostraram otimização do contraste de fase no estudo do *phantom* de mama associado a tomografia.

O arranjo experimental se mostrou eficaz para visualização dos efeitos de contraste, embora um arranjo que propicie maiores distâncias amostra-detector aumentariam os efeitos de contraste de fase no *phantom* estudado. E a dificuldade encontrada experimentalmente foi o tamanho do pixel do detector de 200 μ m que limitou a visualização dos efeitos de contraste de fase. No entanto com o aumento da resolução espacial foi otimizado a visualização dos efeitos de contraste de fase.

A reconstrução tomográfica das imagens proporcionou visualização do *phantom* com todas as correções de ruídos e filtros necessárias a otimização do contraste nas imagens.

As comparações realizadas entre imagens por contraste de fase com as adquiridas pelo método convencional evidenciaram as vantagens da técnica de imagens por contraste de fase por propagação no estudo do simulador de mama.

6.1 Sugestões para trabalhos futuros

Com base nesta pesquisa, sugere-se a realização de novos estudos, com aprimoramento do *phantom* de mama. Sugerindo que sejam encontrados materiais simuladores de neoplasias mamárias, como cistos, fibroadenomas e carcinomas que possam ser utilizados para análise dos efeitos de contraste de fase nestas neoplasias.

Também se sugere realizar experimentalmente microtomografias pelo método de propagação com distâncias fonte-detector maiores e utilizando detectores com menor tamanho de pixel. Isto possibilitaria aumentar o efeito de contraste de fase nas imagens pois permitiria maiores ampliações dos objetos de estudo e melhor resolução. Ainda com a utilização de fontes de raios X de menor tamanho focal, improvisando a visualização dos efeitos de contraste de fase.

Diante dos resultados envolvendo as simulações computacionais recomenda-se a realização de novos estudos utilizando detectores com maior tamanho de pixel, para se comparar com detectores utilizados nos métodos convencionais de imagem e se testar outros softwares de simulação de imagens por contraste de fase.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-BAHRI, J. S.; SPYROU, N. M. Electron density of normal and pathological breast tissues using a Compton scattering technique. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 49, n., p. (12): 1677-1684., 1998.

ALBUQUERQUE, L. M. D.; IKEDA, M. S. S.; FIGUEIRÊDO, B. L. T. **Manual de exame das mamas**. Biblioteca de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará,, Fortaleza, 2015. 15 p.

ARFELLI, F.; ASSANTE, M.; BONVICINI, V.; BRAVIN, A.; CANTATORE, G.; CASTELLI, E.; DALLA PALMA, L.; DI MICHIEL, M.; LONGO, R.; OLIVO, A.; PAGOT, E. Low-dose phase contrast X-ray medical imaging. **Phys. Med. Biol.** **42** **2015**, v. Vol. 43, n., p. pp.2845–2852., 1998.

ARNDT, U. W., ET AL. **X- Ray Generator**,; secondary title. United States, Agosto de 2001. Patent nº US 6.282.263.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E.; GEBRIM, L.; ANELLI A; FIGUEIRA FILHO A; DEL GIGLIO A; GUSMÃO CB; PELIZON C; MARTELLA E; MOTTA E; FERNANDES JL; PINOTTI JA; RIBEIRO LCB; SANTOS MO; ARAÚJO MB; ABREU E LIMA MC; MOURÃO NETO M; YAMAGUCHI NH; CARMO PAO; R, M. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2001.

BARTELS, M. **Cone-beam x-ray phase contrast tomography of biological samples - Optimization of contrast, resolution and field of view**. Göttingen Series in X-ray Physics, Universitätsverlag Göttingen, 2013.

BLINOV, N. N.; VASIL'EV, A. Y.; SEROVA, N. S.; GRYAZNOV, A. Y.; POTRAKHOV, N. N. A Microfocal Method for Phase-Contrast X-Ray Imaging. **Biomedical Engineering**, v. 43, n. 4, p. 156-160, 2009.

BORGHESAN, D. H.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. D. B. CÂNCER DE MAMA E FATORES ASSOCIADOS. **Cienc Cuid Saude** **7(Suplem. 1):62-68**, v., n., p., 2008.

BRADLEY, D.; OZCAN, G.; JENNESON, P.; ELEFThERIA, N.; CHE ISMAIL, E. H. Review of X-ray Phase Contrast Imaging Techniques and Propagation Based Imaging Using a Benchtop Microfocal Source. **2007**, v. 5, n. 1, p., 2007.

CHAPMAN; W THOMLINSON; R E JOHNSTON; D WASHBURN; E PISANO; GM, N.; Z ZHONGX, R. M.; SAYERS, F. A. A. D. Diffraction enhanced x-ray imaging. **Phys. Med. Biol.** **42** **2015**, v., n., p., 1997.

CHEN, R. C.; XIE, H. L.; RIGON, L.; LONGO, R.; CASTELLI, E.; XIAO, T. Q. Phase retrieval in quantitative x-ray microtomography with a single sample-to-detector distance. **Optics Letters**, v. 36, n. 9, p. 1719-1721, 2011.

CLOETENS, P.; PATEYRON-SALOMÉ, M.; BUFFIÈRE, J. Y.; PEIX, G.; BARUCHEL, J.; PEYRIN, F.; SCHLENKER, M. Observation of microstructure and damage in materials by phase sensitive radiography and tomography. **Journal of Applied Physics**, v. 81, n. 9, p. 5878-5886, 1997.

DAVIS, T. J.; GAO, D.; GUREYEV, T. E.; A.W STEVENSON, A. W.; WILKINS, S. W. Phase-contrast imaging of weakly absorbing materials using hard X-rays'. **Nature**, v. Vol. 373, n., p. pp.595–598 1995.

DULLIN, C.; LARSSON, E.; TROMBA, G.; MARKUS, A. M.; ALVES, F. Phase-contrast computed tomography for quantification of structural changes in lungs of asthma mouse models of different severity. **Journal of Synchrotron Radiation**, v. 22, n. 4, p. 1106-1111, 2015.

FITZGERALD, R. Phase-Sensitive X-Ray Imaging. **Physics Today**, v. 53, n. 7, p. 23-26, 2000.

GOLOSIO, B.; SCHOONJANS, T.; BRUNETTI, A.; OLIVA, P.; MASALA, G. L. Monte Carlo simulation of X-ray imaging and spectroscopy experiments using quadric geometry and variance reduction techniques. **Computer Physics Communications**, v. 185, n. 3, p. 1044-1052, 2014.

GOLOSIO, B.; SCHOONJANS, T.; BRUNETTI, A.; MASALA, G. L.; OLIVA, P. **The definitive manual**. Università degli Studi di Sassari, 2015.

GOLOSIO, B. **Códigos X-Ray Monte Carlo**, 2016. Disponível em: <<https://github.com/golosio/xrmc/tree/master/examples/phasecontrast>>. Acesso em Outubro, 2016.

GOSS, C. M. **Gray Anatomia**. Guanabara Koogan,, 1997.

GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier 2006, 1101 p.

HAMMERSTEIN, G. R.; MILLER, D. W.; WHITE, D. R. Absorbed radiation dose in mammography. **Radiology**, v. 130, n., p. 485-491, 1979. 85

ICRU. **Tissues Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurements (Report 44)**. International Commission in Radiation Units and Measurements. Bethesda MD, 1989.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Falando sobre Câncer de Mama**: secondary title. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e

Vigilância de Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. Brasil, 2002.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativas do Câncer de Mama**. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/> >. Acesso em Setembro, 2016.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Controle do Câncer de Mama: Documento de consenso**. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. Brasil, 2004.

JAKUBEK, J.; GRANJA, C.; DAMMER, J.; HANUS, R.; HOLY, T.; POSPISIL, S.; TYKVA, R.; UHER, J.; VYKYDAL, Z. Phase contrast enhanced high resolution X-ray imaging and tomography of soft tissue. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 571, n. 1–2, p. 69-72, 2007.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KAO, T.; CONNOR, D.; DILMANIAN, F. A.; FAULCONER, L.; LIU, T.; PARHAM, C.; PISANO, E. D.; ZHONG, Z. Characterization of diffraction-enhanced imaging contrast in breast cancer. **Phys Med Biol**, v. 54, n. 10, p. 3247-3256, 2009.

KEITH A. NUGENT, D. P., AND TIM E. GUREYEV. A Phase Odyssey. **American Institute of Physics. Phys. Today**, v., n., p. 7, 2001.

KOPANS, D. B. **Breast Imaging** secondary title. Philadelphia, 2007.

KONICA MINOLTA. **Phase Contrast Technology**. Disponível em: < <https://www.konicaminolta.com/healthcare/technology/phasecontrast/> >. Acesso em Janeiro, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran - Bases Patológicas das Doenças**: secondary title. São Paulo: Elsevier, 2010. 8ª edição.

LANGER, M.; BOISTEL, R.; PAGOT, E.; CLOETENS, P.; PEYRIN, F. X-ray in-line phase microtomography for biomedical applications. in **Microscopy: Science, 86 Technology, Applications and Education, Microscopy Book Series, A. Méndez-Vilas and J. Díaz, eds. (Formatex, 2010)**, v., n., p. 391-402., 2010.

MARDEGAN, J. R. L. **Aplicações de radiografia por contraste de fase em mamografia in vitro**. Instituto de Física Gleb Wataghin (IFGW). Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil, 2009. 99 p.

MARTINEZ, M. F. **X-ray scattering and diffraction enhanced imaging studies of in vitro breast tissues**. (tese de Doutorado). Departamento de Física da Universidade de Helsinque, Universidade de Helsinque, Finlândia 2006.

MAYO, S. C.; STEVENSON, A. W.; WILKINS, S. W. In-Line Phase-Contrast X-ray Imaging and Tomography for Materials Science. **Materials**, v. 5, n. 5, p. 937, 2012.

MICHAELSON, J. S.; SILVERSTEIN, M.; WYATT, J.; WEBER, G.; MOORE, R.; HALPERN, E.; KOPANS, D. B.; HUGHES, K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. **Cancer**, v. 95, n. 4, p. 713-723, 2002.

MUSHLIN, A. I.; KOUIDES, R. W.; SHAPIRO, D. E. Estimating the accuracy of screening mammography: A meta-analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 14, n. 2, p. 143-153, 1998.

NIST. **Composições elementares**, 2016. Disponível em:< <http://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.pl?matno=174>>. Acesso em Agosto, 2016.

NIST. **Composições químicas**, 2016. Disponível em:< <http://webbook.nist.gov/chemistry/name-ser.html>>. Acesso em Agosto, 2016.

NIST. **Element/Compound/Mixture Selection**, 2016. Disponível em:< <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>>. Acesso em Agosto, 2016.

NAZÁRIO, A. C. P.; REGO, M. F.; OLIVEIRA, V. M. D. **Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta**. Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2007.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. **Física das radiações**. São Paulo: Oficina de Textos, 2010.

PAGOT, E.; FIEDLER, S.; CLOETENS, P.; BRAVIN, A.; COAN, P.; FEZZAA, K.; BARUCHEL, J.; HÄRTWIG, J. Quantitative comparison between two phase contrast techniques: diffraction enhanced imaging and phase propagation imaging. **Physics in Medicine and Biology**, v. 50, n. 4, p. 709, 2005.

POLUDNIOWSKI, G.; LANDRY, G.; DEBLOIS, F.; EVANS, P. M.; VERHAEGEN, F. SpekCalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. **Physics in Medicine and Biology**, v. 54, n. 19, p. N433, 2009. 87

RIBEIRO, S. J. **Análise da Ruptura Dielétrica em Materiais Isolantes Elétricos de Cabos Isolados Xipe E Epr Por Tomografia 2D E 3D**. Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Curitiba, Curitiba, 2008. 176 p.

RIBEIRO, S. J. **Desenvolvimento de Metodologia para Analise de Arborescências em Materiais Dielétricos por Contraste de Fase de Raios X**.

Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2013. 188 p.

ROCHA, H. D. S. **Desenvolvimento de Sistemas Radiográfico e Tomográfico com Técnicas de Contraste de Fase e Realce por Difração De Raios X.** Programas De Pós-Graduação De Engenharia Universidade Federal Do Rio De Janeiro, Rio de Janeiro, 2007. 181 p.

SEIDMAN, H.; STELLMAN, S. D.; MUSHINSKI, M. H. A different perspective on breast cancer risk factors: Some implications of the nonattributable risk. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 32, n. 5, p. 301-313, 1982.

SILVA, C. P. D.; RIBEIRO, G. M. D. N.; CAMELO, J. M.; CLEIM, I. D. M.; RODRIGUÊS, P. D. S.; SANTOS, R. B. **Mamografia um Toque Pela Vida.** São Paulo, 2012. 84 p.

SILVA, E. S. **Simulador Radiográfico Antropomórfico de Mama Humana.** Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2012.

SOUHAMI, R.; TOBIAS, J. Frontmatter. In: (Ed.). **Cancer and its Management:** Blackwell Science Ltd, 2007, p.i-x.

SOUZA, T. D. **Aplicações da radiografia por contraste de fase na visualização de articulações e cartilagens.** Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Estadual de Campinas . Instituto de Física Gleb Wataghin Campinas, SP, 2011. 97 p.

TAUHATA, L.; SALATI, I.; PRINZIO, R. D.; PRINZIO, A. R. D. Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos. **Instituto de Radioproteção e Dosimetria Comissão Nacional de Energia Nuclear**, v. n. p. 2003.

TUOHIMAA, T. **Liquid-Jet-Target Microfocus X-Ray Sources: Electron Guns, Optics and Phase-Contrast Imaging.** (Doctoral thesis). Other Engineering and Technologies Stockholm: KTH 2008. x, 91 p p. 88

UYTVEN, E. V.; PISTORIUS, S.; GORDON, R. A method for 3D electron density imaging using single scattered x-rays with application to mammographic screening **Physics in Medicine and Biology** , v., n., p., 2008.

VÅGBERG, W.; LARSSON, D. H.; LI, M.; ARNER, A.; HERTZ, H. M. X-ray phase-contrast tomography for high-spatial-resolution zebrafish muscle imaging. **Scientific Reports**, v. 5, n., p. 16625, 2015.

VESCOVI, R. F. D. C. **Estação Experimental para Imagens de Raios X obtidas por Contraste de fase por propagação.** Instituto de Física "Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - SP, 2014. 75 p.

WEON, B. M.; JE, J. H.; HWU, Y.; MARGARITONDO, G. Phase contrast X-ray imaging. **Int. J. Nanotechnology**, v. Vol. 3, Nos. 2/3, n., p. pp.280–297., 2006.

WILKINS, S. W.; GUREYEV, T. E.; GAO, D.; A, P.; A.W, S. Phase-contrast imaging using polychromatic hard X-rays. **Nature**, v. Vol. 384, n., p. pp.335–338, 1996