



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020015757-0 A2



(22) Data do Depósito: 01/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/12/2020

(54) Título: DISPOSITIVOS, SISTEMAS, E MÉTODOS PARA VISUALIZAÇÃO E REMOÇÃO DE TUMOR

(51) Int. Cl.: A61B 5/00; A61K 49/00; G06T 7/90; G16H 50/20.

(30) Prioridade Unionista: 02/02/2018 US 62/625,967; 03/02/2018 US 62/625,983; 17/01/2019 US 62/793,843.

(71) Depositante(es): UNIVERSITY HEALTH NETWORK.

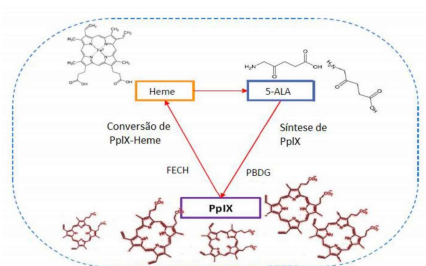
(72) Inventor(es): RALPH DACOSTA; CHRISTOPHER GIBSON; KATHRYN OTTOLINO-PERRY; NAYANA THALANKI ANANTHA; SUSAN JANE DONE; WEY-LIANG LEONG; ALEXANDRA M. EASSON.

(86) Pedido PCT: PCT CA2019000015 de 01/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/148268 de 08/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 31/07/2020

(57) Resumo: É revelado um método de avaliação de margens cirúrgicas. O método inclui, subsequente à administração de um composto configurado para induzir emissões entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma margem cirúrgica. O método também inclui, com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido em células de tecido da margem cirúrgica. E, com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido detectado nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites. O composto pode ser um composto não ativado, não alvejado, tal como ALA.



## **DISPOSITIVOS, SISTEMAS, E MÉTODOS PARA VISUALIZAÇÃO E REMOÇÃO DE TUMOR**

[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório nº 62/625.967, depositado em 2 de fevereiro de 2018, para o Pedido Provisório nº 62/625.983, depositado em 3 de fevereiro de 2018, e para o Pedido Provisório nº 62/793.843, depositado em 17 de janeiro de 2019, todo o conteúdo de cada um dos quais é incorporado a título de referência na presente invenção.

### **CAMPO DA TÉCNICA**

[002] A presente revelação se refere a dispositivos, sistemas, e métodos para visualização e remoção de tumor. Os dispositivos, sistemas, e métodos revelados podem ser usados também para estadiar tumores e avaliar margens cirúrgicas e espécime como margens de tecido, espécime de tecido excisados e fatias de tecido de tumores excisados e margens nos leitos de tecido/leito cirúrgico dos quais um tumor e/ou tecido foi removido. Os dispositivos, sistemas, e métodos revelados podem ser usados também para identificar uma ou mais de células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas e lesões satélites e fornecer orientação para remoção e/ou tratamento do mesmo. Os dispositivos revelados podem ser usados para obter materiais a serem usados com os propósitos de diagnóstico e planejamento.

### **INTRODUÇÃO**

[003] A cirurgia é um dos tipos mais antigos de terapia de câncer e é um tratamento eficaz para muitos tipos de câncer. A cirurgia oncológica pode assumir diferentes formas dependendo dos objetivos da cirurgia. Por exemplo, a cirurgia oncológica pode incluir biópsias para diagnosticar ou determinar um tipo ou estágio de câncer, remoção de tumor para remover algum ou todo um tumor ou tecido cancerígeno, cirurgia exploratório para localizar ou identificar um tumor ou tecido cancerígeno, cirurgia de depuração para reduzir o tamanho ou

remover tanto quanto possível de um tumor sem afetar adversamente outras estruturas corporais, e cirurgia paliativa para tratar condições causadas por um tumor como dor ou pressão em órgãos do corpo.

[004] Em cirurgias nas quais o objetivo consiste em remover o tumor (ou tumores ou tecido cancerígeno, cirurgiões encontram frequentemente incertezas em determinar se todo o câncer foi removido. O leito cirúrgico ou leito de tecido do qual um tumor é removido pode conter células cancerígenas residuais, isto é, células cancerígenas que permanecem na margem cirúrgica da área da qual o tumor é removido. Se as células cancerígenas residuais permanecerem no corpo, a probabilidade de recorrência e metástase aumenta. Frequentemente, a presença suspeita das células cancerígenas residuais, com base no exame de margens cirúrgicas do tecido excisado durante a análise patológica do tumor leva a uma cirurgia secundária para remover tecido adicional de uma margem cirúrgica.

[005] Por exemplo, câncer de mama, o câncer mais prevalente em mulheres, é tratado comumente por cirurgia de conservação de mama (BCS), por exemplo, uma lumpectomia, que remove o tumor enquanto deixa tanto tecido mamário saudável quanto possível. A eficácia de tratamento de BCS depende da remoção completa de tecido maligno enquanto deixa tecido mamário saudável suficiente para garantir reconstrução mamária adequada, o que pode ser ruim se muito tecido mamário for removido. A visualização de margens de tumor sob condições padrão de sala de operação com luz branca (WL) é desafiadora devido ao baixo contraste de tecido normal para tumor, resultando na reoperação (isto é, cirurgia secundária) em aproximadamente 23% de pacientes com câncer de mama invasivo em estágio precoce e 36% de pacientes com carcinoma ductal *in situ*. A re-excisão é associada a um risco maior de recorrência, a resultados piores de paciente incluindo cosmese mamária reduzida e custos com a saúde

aumentados. As margens cirúrgicas positivas (isto é, margens contendo células cancerígenas) após a BCS são associadas também a uma sobrevida específica de doença diminuída.

[006] A melhor prática atual em BCS envolve palpação e/ou radiografia de espécime e, raramente, histopatologia intraoperativa para guiar ressecção. A radiografia de espécime avalia margens excisadas com o uso de imagens de raios X e a histopatologia intraoperativa (preparada por toque ou congelada) avalia pequenas amostras de tecido de espécime para células cancerígenas, tanto as quais são limitadas pelo atraso de tempo que causam (~ 20 min) quanto colocação imprecisa de uma margem positiva no tecido excisado para o leito cirúrgico. Assim, há uma necessidade clínica urgente de uma tecnologia de imageamento intraoperativa para avaliar o espécime excisado e as margens de leito cirúrgico e fornecer orientação para visualização e remoção de uma ou mais de células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas e lesões satélites.

#### SUMÁRIO

[007] A presente revelação pode resolver um ou mais dos problemas mencionados acima e/ou pode demonstrar uma ou mais das características desejáveis mencionadas acima. Outras características e/ou vantagens podem se tornar evidentes a partir da descrição a seguir.

[008] De acordo com um aspecto da presente revelação, um método de avaliação de margens cirúrgicas e /ou espécimes é revelado. O método compreende, subsequente à administração de um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma margem cirúrgica. O método inclui também, com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de

fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica. E, com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites.

[009] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de visualização de um tecido de interesse em um paciente é revelado. O método compreende administrar ao paciente, em uma dosagem de diagnóstico, um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em tecido cancerígeno. O método compreende adicionalmente, entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas após administrar o composto, remover tecido contendo as porfirinas induzidas do paciente, em que a remoção do tecido cria uma cavidade cirúrgica. O método inclui também, com um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca, visualizar uma margem cirúrgica de pelo menos uma das células de tecido removidas, uma ou mais seções das células de tecido removidas e a cavidade cirúrgica para visualizar quaisquer porfirinas induzidas contidas em tecidos da margem cirúrgica.

[010] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas é revelado. O dispositivo compreende um corpo que tem uma primeira porção de extremidade configurada para ser segurada em uma mão do usuário e uma segunda porção de extremidade configurada para direcionar luz sobre uma margem cirúrgica. O corpo contém pelo menos uma fonte de luz de excitação configurada para excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência de porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica. O corpo

contém também um filtro configurado para prevenir passagem de luz de excitação refletida e permitir passagem de emissões que têm um comprimento de onda que corresponde a emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido. O corpo contém ainda uma lente de imageamento, um sensor de imagem configurado para detectar as emissões filtradas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica, e um processador configurado para receber o emissões detectadas e para emitir dados a respeito das emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica. De acordo com uma modalidade exemplificativa, o filtro no corpo pode ser movido mecanicamente para dentro e para fora do sensor de imagem.

[011] De acordo com um aspecto adicional da presente revelação, um kit para visualização com base em luz branca e fluorescência de células cancerígenas em uma margem cirúrgica é revelado. O kit compreende um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas e um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas.

[012] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, um sistema multiespectral para visualização células cancerígenas em margens cirúrgicas é revelado. O sistema compreende um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas, um dispositivo de exibição configurado para exibir saída de dados pelo processador do dispositivo portátil; e um dispositivo sem fio de pré-

processamento e armazenamento de dados em tempo real.

[013] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um kit para visualização com base em luz branca e fluorescência de células cancerígenas em uma margem cirúrgica inclui um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas, e lesões satélites em margens cirúrgicas e uma pluralidade de pontas configurada para ser trocável com uma porção de ponta no dispositivo portátil, em que cada ponta inclui pelo menos uma fonte de luz.

[014] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas é revelado. O dispositivo compreende um corpo que tem uma primeira porção de extremidade configurada para ser segurada em uma mão do usuário e uma segunda porção de extremidade configurada para direcionar luz sobre uma margem cirúrgica. O corpo contém pelo menos uma fonte de luz de excitação configurado para excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência que têm um comprimento de onda entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites da margem cirúrgica após a exposição a um agente de imageamento ou contraste. O corpo contém também um filtro configurado para prevenir passagem de luz de excitação refletida e permitir passagem de emissões que têm um comprimento de onda que corresponde a emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da margem cirúrgica. O corpo contém ainda uma lente de imageamento, um sensor de imagem configurado para detectar as emissões

filtradas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da margem cirúrgica, e um processador configurado para receber o emissões detectadas e para emitir dados a respeito de as emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da margem cirúrgica.

[015] De acordo com um aspecto adicional da presente revelação, um método de avaliação de margens cirúrgicas é revelado. O método compreende, subsequente à administração de um composto configurado para induzir emissões entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma margem cirúrgica. O método inclui também, com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido em células de tecido da margem cirúrgica. E, com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido detectada nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas, e lesões satélites.

[016] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de avaliação de margens cirúrgicas é revelado. O método compreende, subsequente à administração a um paciente de um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, e com uma luz branca e dispositivo de imageamento com base em fluorescência para visualização de pelo menos uma de células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas, iluminar células de tecido

de uma margem cirúrgica no paciente com um luz de excitação. O método inclui ainda detectar emissões de fluorescência de células de tecido na margem cirúrgica que contêm porfirinas induzidas e exibir em tempo real as células de tecido a partir das quais emissões de fluorescência foram detectadas para guiar avaliação e/ou tratamento cirúrgico da margem cirúrgica.

[017] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de avaliação de linfonodos é revelado. O método compreende, subsequente à administração de um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de um linfonodo-alvo. O método inclui ainda com base em uma quantidade de fluorescência das porfirinas induzidas detectada nas células de tecido do linfonodo-alvo determinar se o linfonodo é substancialmente livre de células cancerígenas.

[018] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de predição de uma quantidade de fibrose em uma amostra de tecido é revelado. O método compreende receber dados de RGB de fluorescência da amostra de tecido responsiva à iluminação com luz de excitação; e com base em uma presença ou uma quantidade de fluorescência emitida pela amostra de tecido, calcular uma porcentagem de fluorescência verde, uma densidade da fluorescência verde e uma intensidade de canal média de verde da fluorescência verde na amostra de tecido.

[019] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de método de correlacionar tipos de tecido identificado em uma amostra é revelado. O método compreende receber uma seção digitalizada de uma amostra de tecido de um leito cirúrgico, uma margem cirúrgica ou um espécime de tecido excisado que foi exposto a uma mancha histológica e a um

composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido. O método compreende ainda selecionar uma categoria de tecido para analisar a amostra de tecido, determinar um primeiro valor de área para uma ou mais porções manchadas na amostra de tecido, determinar um segundo valor de área com base em fluorescência emitida pela amostra de tecido quando iluminada pela luz de excitação, em que o primeiro valor de área e o segundo valor de área correspondem à categoria de tecido selecionada, e comparar o primeiro valor de área com o segundo valor de área.

[020] Ainda de acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de quantificação de contraste de cor em uma emissão de fluorescência de uma amostra de tecido é revelado. O método compreende inserir uma imagem RGB da amostra de tecido, a amostra de tecido sendo exposta anteriormente a um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido. O método compreende ainda converter a imagem RGB em um conjunto de dados, calcular uma primeira intensidade de cor média na amostra de tecido e valores correspondentes no conjunto de dados, calcular uma segunda intensidade de cor média na amostra de tecido e valores correspondentes no conjunto de dados, plotar coordenadas x e y em um diagrama de cromaticidade para a primeira intensidade de cor média e para a segunda intensidade de cor média, e conectar as coordenadas a um vetor.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[021] A presente revelação pode ser entendida a partir da descrição detalhada a seguir sozinha ou juntamente com os desenhos anexos. Os desenhos são incluídos para fornecer um entendimento adicional, e são incorporados e constituem uma parte deste relatório descritivo. Os desenhos ilustram uma ou mais modalidades exemplificativas da presente revelação e juntamente com a descrição servem para explicar vários princípios e operações.

[022] A Figura 1A é uma ilustração da conversão de ALA em PpIX em uma célula tumoral;

[023] A Figura 1B mostra absorção e emissão de pico para PpIX;

[024] A Figura 2A é um gráfico que mostra bandas exemplificativas de um filtro mCherry configurado para detectar emissões excitadas por luz de excitação de 405 nm e incorporadas em uma modalidade exemplificativa de dispositivo multiespectral portátil de acordo com a presente revelação;

[025] A Figura 2B é uma vista transversal de uma cavidade cirúrgica exemplificativa exposta à luz de excitação de 405 nm;

[026] A Figura 3A é um gráfico que mostra bandas exemplificativas de um filtro mCherry configurado para detectar emissões excitadas por uma luz de excitação de 405 nm e por uma luz de excitação de 572 nm e incorporadas em uma modalidade exemplificativa de dispositivo multiespectral portátil de acordo com a presente revelação;

[027] A Figura 3B é uma vista transversal de uma cavidade cirúrgica exemplificativa exposta à luz de excitação de 405 nm e à luz de excitação de 572 nm, e mostra as profundidades variadas de penetração dos diferentes comprimentos de onda de luz de excitação de acordo com os presentes ensinamentos;

[028] A Figura 4A é um gráfico que mostra bandas exemplificativas de um filtro mCherry configurado para detectar emissões excitadas por uma luz de excitação de 760 nm assim como os comprimentos de onda de absorção e emissão do IRdye 800, e incorporadas em uma modalidade exemplificativa do dispositivo multiespectral portátil de acordo com a presente revelação;

[029] A Figura 4B é um gráfico que mostra os comprimentos de onda de absorção e emissão do IRdye 800 assim como uma banda exemplificativa de um filtro de passagem longa para detectar emissões excitadas por uma luz de

excitação de 760 nm e incorporados em uma modalidade exemplificativa de dispositivo multiespectral portátil de acordo com a presente revelação;

[030] As Figuras 5A a 5C mostra uma vista lateral, uma vista em perspectiva e uma vista ampliada, respectivamente, de uma primeira modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[031] As Figuras 5D e 5E mostram modalidades alternativas de uma ponta para uso com o dispositivo de Figuras 5A e 5B;

[032] As Figuras 6A e 6B mostram uma vista transversal do corpo e uma vista em perspectiva da ponta do dispositivo das Figuras 5A a 5C;

[033] As Figuras 7A e 7B mostram uma vista transversal de um corpo e uma vista transversal de uma ponta removível de uma segunda modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[034] As Figuras 8A e 8B mostram uma vista transversal de um corpo e uma seção transversal de uma ponta de uma terceira modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[035] As Figuras 9A e 9B mostram uma vista transversal de um corpo e uma vista transversal de uma ponta removível de uma quarta modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[036] A Figura 10 é uma seção transversal de uma quinta modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[037] A Figura 11 é uma seção transversal de uma sexta modalidade de um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes

ensinamentos;

[038] As Figuras 12A e 12B são vistas em perspectivas de uma central sem fio a ser usada com um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[039] A Figura 13 é uma vista em perspectiva de um sistema para visualização intraoperativa de tumor e margens cirúrgicas de acordo com os presentes ensinamentos;

[040] A Figura 14 é uma vista em perspectiva de um sistema esterilização para uso com um dispositivo multiespectral portátil de imageamento de acordo com os presentes ensinamentos;

[041] A Figura 15 mostra uma série imagens fotográficas e gráficos que ilustram um perfil de autofluorescência de tecido normal;

[042] A Figura 16 mostra uma série de imagens fotográficas e gráficos que ilustram fluorescência 5-ALA em espécimes de lumpectomia de carcinoma de mama invasivo/mastectomia representativos;

[043] A Figura 17 mostra imagens de WL e FL de nódulos removido durante a cirurgia mamária;

[044] A Figura 18 mostra imagens de WL e FL de espécimes de mastectomia;

[045] A Figura 19 é uma imagem fluorescente de tecido mamário tomado durante o estudo de mama de ALA que mostra tecido mamário compreendendo 5% de fibrose;

[046] A Figura 20 é uma imagem fluorescente de tecido mamário tomado durante o estudo de mama de ALA que mostra tecido mamário compreendendo 40% de fibrose;

[047] A Figura 21 é uma imagem fluorescente de tecido mamário tomado durante o estudo de mama de ALA que mostra tecido mamário compreendendo 80% de fibrose;

[048] A Figura 22 é um fluxograma que retrata um método para quantificar a fluorescência verde em uma imagem e correlacionar a quantidade de fluorescência verde em uma imagem a uma porcentagem de fibrose em um espécime de lumpectomia;

[049] A Figura 23 é um fluxograma que retrata um método de determinar a composição relativa de uma amostra de tecido fixada com formalina manchada com H & E;

[050] A Figura 24 é um fluxograma que retrata um método de determinar contraste de cor de FL de tecido normal para tumor; e

[051] A Figura 25 é um diagrama de cromaticidade para um grupo de controle, um grupo de baixa dose e um grupo de alta dose.

#### DESCRIÇÃO DE VÁRIAS MODALIDADES EXEMPLIFICATIVAS

[052] As tecnologias de avaliação de margem existentes focam na amostra excisada para determinar se margens cirúrgicas incluem células cancerígenas residuais. Essas tecnologias são limitadas por suas capacidades de localizar precisa e espacialmente uma margem positiva detectada na amostra excisada para o leito cirúrgico, uma limitação que a presente revelação supera por imageamento direto da cavidade cirúrgica.

[053] Outras técnicas não alvejadas para reduzir re-excisões incluem estudos que combinam incisão de margem não alvejada com BCS padrão de atendimento. Embora essa técnica possa reduzir o número geral de re-excisões, a abordagem inclui várias desvantagens potenciais. Por exemplo, resseções maiores são associadas a piores resultados cosméticos e a remoção não alvejada de tecidos adicionais é contraditória à intenção de BCS. Além disso, o resultado final de uso de tal técnica parece estar em conflito com as diretrizes ASTRO/SSO recentemente atualizadas que definem margens positivas com 'tumor a tinta' e não constatou nenhum benefício de margens mais amplas. Moran MS, Schnitt

SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J *et al.*, “Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer,” *Ann Surg Oncol.* 2014. 21(3):704-716. Um estudo retrospectivo recente não constatou nenhuma diferença significativa em re-excisões após incisões de cavidade relativas à BCS padrão. Pata G, Bartoli M, Bianchi um, Pasini M, Roncali S, Ragni F., “Additional Cavity Shaving at the Time of Breast-Conserving Surgery Enhances Accuracy of Margin Status Examination”, *Ann Surg Oncol.* 2016. 23(9):2802-2808). Caso a incisão de margem seja finalmente eficaz, a cirurgia guiada por FL pode ser usada para refinar o processo ao adicionar a capacidade de alvejar áreas específicas em uma margem cirúrgica para incisão, transformando, assim, uma abordagem não alvejada que remove indiscriminadamente tecido adicional em uma abordagem alvejada que está mais alinhada com a intenção de BCS.

[054] O presente pedido revela dispositivos, sistemas e métodos para visualização de tumores com base em fluorescência incluindo visualização e/ou avaliação de tumores *in vivo* e *ex vivo*, doença multifocal, e margens cirúrgicas e orientação intraoperativa para remoção de tumor residual, lesões satélites, células pré-cancerígenas e/ou células cancerígenas em margens cirúrgicas. Em certas modalidades, os dispositivos revelados no presente documento são portáteis e são configurados para estarem pelo menos parcialmente posicionados no interior de uma cavidade cirúrgica. Em outras modalidades, os dispositivos são portáteis sem conexões não cabeadas. Entretanto, está contido no escopo da presente revelação que os dispositivos podem ser maiores que um dispositivo portátil, e, em vez disso, podem incluir um componente portátil. Em tais modalidades, contempla-se que o componente portátil pode estar conectado a um alojamento ou sistema de dispositivo maior por uma conexão

cabeada.

[055] São revelados também métodos para imageamento intraoperativo, *in vivo* com o uso do dispositivo e/ou sistema. O dispositivo de imageamento pode ser multiespectral. Contempla-se também que o dispositivo pode ser hiperespectral. Além de fornecer informações a respeito do tipo de célula contido em uma margem cirúrgica, os dispositivos e sistemas revelados fornecem também informações a respeito de localização (isto é, contexto anatômico) de células contidas em uma margem cirúrgica. Além disso, os métodos de fornecimento de orientação para tratamento intraoperativo de margens cirúrgicas com o uso do dispositivo são revelados, por exemplo, orientação de imagem com base em fluorescência de ressecção de uma margem cirúrgica. Os dispositivos, sistemas e métodos revelados no presente documento podem ser usados em indivíduos que incluem seres humanos e animais.

[056] De acordo com um aspecto da presente revelação, alguns métodos revelados combinam o uso dos dispositivos e/ou sistemas revelados com a administração de um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirina em tumor/células cancerígenas, células pré-cancerígenas e/ou lesões satélites. Por exemplo, o indivíduo pode receber uma dose de diagnóstico (isto é, não uma dose terapêutica) de um composto (agente de imageamento/contraste) como o ácido aminolevulínico pró-fármaco (ALA). Como é entendido por elementos de habilidade comum na técnica, as dosagens de ALA menores que 60 mg/kg são, em geral, consideradas diagnósticas enquanto dosagens maiores que 60 mg/kg são, em geral, consideradas terapêuticas. Conforme revelado no presente documento, a dosagem de diagnóstico de ALA pode ser maior que 0 mg/kg e menor que 60 mg/kg, entre cerca de 10 mg/kg e cerca de 50 mg/kg, entre cerca de 20 mg/kg e 40 mg/kg, e pode ser administrada ao indivíduo em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg, cerca

de 10 mg/kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 35 mg/kg, cerca de 40 mg/kg, cerca de 45 mg/kg, cerca de 50 mg/kg ou cerca de 55 mg/kg. O ALA pode ser administrado oral, intravenosamente, através de aerossol, através de imersão, através de lavagem e/ou topicamente. Embora uma dosagem de diagnóstico seja contemplada para visualização das células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas, e lesões satélites, a mesma está contida no escopo da presente revelação para usar os dispositivos, sistemas e métodos revelados para fornecer orientação durante o tratamento e/ou remoção dessas células e/ou lesões. Em tal caso, o método de tratamento preferencial do cirurgião pode variar com base nas preferências do cirurgião individual. Tais tratamentos podem incluir, por exemplo, terapia fotodinâmica (PDT). Nos casos em que a PDT ou outras terapias com base em luz são contempladas como uma possibilidade, a administração de uma dosagem de ALA superior, isto é, uma dosagem terapêutica em vez de uma dosagem de diagnóstico pode ser desejável. Nesses casos, o indivíduo pode ser prescrito com uma dosagem de ALA superior a cerca de 60 mg/kg.

[057] O ALA induz formação de porfirina (protoporfirina IX (PpIX)) em tumor/células cancerígenas (a Figura 1A mostra a conversão ALA em PpIX em uma célula tumoral) que, quando excitadas pela luz de excitação apropriada, resulta em uma emissão de fluorescência vermelha de células contendo a PpIX, o que melhora o contraste entre fluorescência verde para vermelha entre o tumor/células de tecido cancerígeno e células de tecido normal (por exemplo, colágeno) imageadas com o dispositivo. ALA é não fluorescente por si só, mas PpIX é fluorescente a cerca de 630 nm, cerca de 680 nm e cerca de 710 nm, com a emissão de 630 nm sendo a mais forte. A Figura 1B ilustra a emissão de fluorescência de PpIX quando excitada com luz de excitação que tem um comprimento de onda de 405 nm. Alternativamente, a diferença fluorescente

endógena entre tumor/células cancerígenas ou células pré-cancerígenas e células normais/saudáveis pode ser usada sem um agente de imageamento/contraste.

[058] Em modalidades exemplificativas, o composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirina in tumor/células cancerígenas, células pré-cancerígenas e/ou lesões satélites é administrado a um indivíduo entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas antes da cirurgia, cerca de 1 hora e cerca de 5 horas antes da cirurgia, entre cerca de 2 horas e cerca de 4 horas antes da cirurgia, ou entre cerca de 2,5 horas e cerca de 3,5 horas antes da cirurgia. Esses quadros de tempo exemplificativos permitem tempo suficiente para o ALA ser convertido em porfirinas em tumor/células cancerígenas, células pré-cancerígenas e/ou lesões satélites. O ALA ou outro composto adequado pode ser administrado oral, intravenosa, através de aerossol, através de imersão, através de lavagem e/ou topicamente.

[059] Nos casos em que a administração do composto é fora do quadro de tempo desejado ou preferencial, é possível que PpIX possa ser induzida ainda (ou induzido pela primeira vez se o composto não foi administrado antes da cirurgia) ao, por exemplo, aplicar o composto através de uma composição de aerossol, isto é, aspergir o mesmo na cavidade cirúrgica ou sobre o tecido excisado (antes ou após o seccionamento para exame). Adicionalmente ou alternativamente, o composto pode ser administrado em uma forma líquida, por exemplo, como uma lavagem da cavidade cirúrgica. Adicionalmente ou alternativamente, em relação ao espécime removido, PpIX pode ser induzida no espécime excisado se o mesmo for imerso no composto líquido, como ALA líquido, quase imediatamente após a excisão. Quanto antes o tecido excisado for imerso, melhor a chance de que PpIX ou PpIX adicional seja induzida no tecido excisado.

[060] Durante a cirurgia, o tumor é removido pelo cirurgião se possível.

Então, o dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca é usado para identificar, localizar e guiar tratamento de quaisquer células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas e/ou lesões satélites no leito cirúrgico do qual o tumor foi removido. O dispositivo pode ser usado também para examinar o tumor/espécime de tecido excisado para determinar se qualquer tumor/células cancerígenas e/ou células pré-cancerígenas estão presentes na margem externa do espécime excisado. A presença de tais células podem indicar uma margem positiva a ser considerada pelo cirurgião para determinar se a ressecção adicional do leito cirúrgico deve ser realizada. A localização de qualquer tumor/células cancerígenas identificadas na margem externa do espécime excisado pode ser usada para identificar uma localização correspondente no leito cirúrgico que pode ser alvejada para ressecção e/ou tratamento adicional. Isso pode ser particularmente útil em situações nas quais a visualização do próprio leito cirúrgico não identifica qualquer tumor/células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas ou lesões satélites.

[061] De acordo com um aspecto da presente revelação, é fornecido um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de tumor/células cancerígenas. O dispositivo de imageamento com base em fluorescência e luz branca pode incluir um corpo dimensionado e conformado para ser segurado e manipulado por uma única mão de um usuário. Uma modalidade exemplificativa do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca é mostrada nas Figuras 5A a 5C. Conforme mostrado, em algumas modalidades exemplificativas, o corpo pode ter um formato em geral alongado e incluir uma primeira porção de extremidade configurada para ser segurada em uma mão do usuário e uma segunda porção de extremidade configurada para direcionar luz sobre uma margem cirúrgica em uma superfície externa de um tumor excisado, em uma ou mais seções do tumor

excisado, em uma cavidade cirúrgica da qual o tumor/tecido foi excisado, ou em um leito cirúrgico exposto. A segunda extremidade pode ser configurada ainda para estar posicionada em uma cavidade cirúrgica contendo uma margem cirúrgica. O corpo do dispositivo pode compreender um ou mais materiais que são adequados para esterilização de modo que o corpo do dispositivo pode ser o indivíduo para esterilização, como em uma autoclave. Exemplos de um material adequado incluem polipropileno, polissulfona, polieterimida, polifenilsulfona, etileno clorotrifluoroetileno, etileno tetrafluoroetileno, etileno propileno fluorado, policlorotrifluoroetileno, polieteretercetona, perfluoroalcóxi, polissulfona, polifenilsulfona e polieterimida. Os elementos de habilidade comum na técnica estarão familiarizados com outros materiais adequados. Os componentes contidos no corpo do dispositivo que podem não ter capacidade de suportar as condições de uma autoclave, como eletrônicos, podem ser presos ou, de outro modo, contidos em um alojamento para proteção, por exemplo, um alojamento metálico ou cerâmico.

[062] O dispositivo pode ser configurado para ser usado com um caimento ou escudo cirúrgico. Por exemplo, os inventores constataram que a qualidade de imagem se aprimora quando as luzes ambiente e artificial são reduzidas na área de imageamento. Isso pode ser alcançado ao reduzir ou eliminar a fontes de luz ambiente e/ou artificial em uso. Alternativamente, um caimento ou escudo pode ser usado para bloquear pelo menos uma porção de luz ambiente/artificial do sítio cirúrgico quando o imageamento está ocorrendo. Em uma modalidade preferencial, o escudo pode ser configurado para se encaixar na segunda extremidade do dispositivo e ser movido no dispositivo na direção e para longe da cavidade cirúrgica para variar a quantidade de luz ambiente/artificial que pode entrar na cavidade cirúrgica. O escudo pode ser em formato cônico ou guarda-chuva. Alternativamente, o próprio dispositivo pode ser encerrado em

um caimento, com uma porção de bainha clara que cobre a extremidade do dispositivo configurado para iluminar o sítio cirúrgico com luz branca e luz de excitação.

[063] Em algumas modalidades, o dispositivo pode incluir provisões para facilitar a fixação de um caimento para sustentar esterilidade do dispositivo. Por exemplo, o caimento pode fornecer uma barreira estéril entre o dispositivo não estéril contido no caimento e o campo estéril de cirurgia, permitindo, desse modo, que o dispositivo não estéril completamente contido no caimento estéril seja usado em um ambiente estéril. O caimento pode cobrir o dispositivo e pode fornecer também um escudo de escurecimento que se estende a partir de uma extremidade distal do dispositivo e cobre a área adjacente à cavidade cirúrgica para proteger a área de cavidade cirúrgica de infiltração de luz de fontes de luz diferentes do dispositivo.

[064] O caimento ou escudo pode compreender um material polimérico, como polietileno, poliuretano ou outros materiais poliméricos. Em algumas modalidades, o caimento ou escudo pode ser acoplado ao dispositivo com um dispositivo de retenção. Por exemplo, o dispositivo pode incluir um ou mais sulcos que são configurados para interagir com um ou mais recursos no caimento ou escudo a fim de reter o caimento ou escudo no dispositivo. Adicionalmente ou alternativamente, o caimento ou escudo pode incluir um anel ou banda de retenção para manter o caimento ou escudo no dispositivo. O anel ou banda de retenção pode incluir uma banda resiliente, um anel de encaixe ou um componente similar. Em algumas modalidades, o caimento ou escudo pode ser adequado para uso único.

[065] O caimento ou escudo pode incluir também ou ser acoplado a uma janela óptica rígida que cobre uma extremidade distal do dispositivo para garantir transmissão precisa de luz emitida do dispositivo. A janela pode incluir

um material como metacrilato de polimetila (PMMA) ou outros polímeros ópticamente transparentes e rígidos, vidro, silicone, quartzo ou outros materiais.

[066] O caimento ou escudo pode não influenciar ou alterar a luz de excitação do dispositivo. A janela do caimento ou escudo pode não autofluorescer sob excitações de 405 nm ou IR/NIR. Adicionalmente, o material do caimento ou escudo pode não interferir com a transferência de sinal sem fio para ou a partir do dispositivo.

[067] Outras variações de um caimento ou escudo configurado para reduzir ou remover luz ambiente/artificial podem ser usadas conforme será entendido por aqueles elementos de habilidade comum na técnica.

[068] Adicionalmente ou alternativamente, o dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca pode incluir um sensor configurado para identificar se as condições de iluminação são satisfatórias para imageamento. Por exemplo, o dispositivo pode incluir um sensor de luz ambiente que é configurado para indicar quando as condições de iluminação ambiente forem suficientes para permitir o imageamento fluorescente, pois o imageamento por fluorescência pode apenas ser eficaz em um ambiente adequadamente escuro. O sensor de luz ambiente pode fornecer retroalimentação para o médico no nível de luz ambiente. Adicionalmente, um nível de luz ambiente antes do sistema entrar em modo de imageamento fluorescente pode ser armazenado nos metadados da imagem. O nível de luz poderia ser útil durante a pós-análise. O sensor de luz ambiente poderia ser útil também durante o modo de imageamento de luz branca para habilitar o LED de luz branca ou controlar sua intensidade.

[069] O dispositivo pode incluir ainda, contida no interior do corpo do dispositivo, pelo menos uma fonte de luz de excitação configurada para excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência

de porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica, leito cirúrgico ou espécime de tecido excisado. Embora o uso do dispositivo seja discutido no presente documento com os propósitos de exame de margens e/ou leitos cirúrgicos após tecido ter sido excisado e para examinar espécimes de tecido excisado, é contemplado pelos inventores e está contido no escopo do presente pedido que os dispositivos podem ser usados durante a excisão do tumor primário, por exemplo, como um guia para distinguir entre tumor e tecido não cancerígeno. Adicionalmente ou alternativamente, os dispositivos do presente pedido poderiam ser usados também para guiar remoção de lesões satélites e/ou tumores. Assim, o dispositivo pode ser usado também para fazer ajustes em tempo real durante um procedimento cirúrgico.

[070] Conforme mostrado nas Figuras 5A a 5C, a pelo menos uma fonte de luz de excitação pode estar posicionada em, em torno e/ou adjacente a uma extremidade do dispositivo. Cada fonte de luz pode incluir, por exemplo, um ou mais LEDs configurado para emitir luz no comprimento de selecionado. Em algumas modalidades exemplificativas, os LEDs configurados para emitir luz no mesmo comprimento de onda podem estar posicionados de modo que o dispositivo emita luz em múltiplas direções. Isso fornece uma iluminação melhor e mais consistente no interior de uma cavidade cirúrgica.

[071] A fonte de luz de excitação pode fornecer um único comprimento de onda de luz de excitação escolhido para excitar emissões de autofluorescência de tecido, autofluorescência de outros componentes biológicos como fluidos, e emissões de fluorescência de porfirinas induzidas em tumor/células cancerígenas contidas em uma margem cirúrgica do tumor/tecido excisado e/ou em uma margem cirúrgica de um leito cirúrgico do qual tumor/células de tecido foi excisado. Em um exemplo, a luz de excitação pode ter comprimentos de onda na faixa de cerca de 350 nm a cerca de 600 nm, ou cerca de 350 nm a cerca de

450 nm e cerca de 550 nm a cerca de 600 nm, ou, por exemplo, 405 nm, ou, por exemplo, 572 nm. Consulte as Figuras 2A e 2B. A fonte de luz de excitação pode ser configurada para emitir luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 350 nm a cerca de 400 nm, cerca de 400 nm a cerca de 450 nm, cerca de 450 nm a cerca de 500 nm, cerca de 500 nm a cerca de 550 nm, cerca de 550 nm a cerca de 600 nm, cerca de 600 nm a cerca de 650 nm, cerca de 650 nm a cerca de 700 nm, cerca de 700 nm a cerca de 750 nm, cerca de 750 nm a cerca de 800 nm, cerca de 800 nm a cerca de 850 nm, cerca de 850 nm a cerca de 900 nm e/ou combinações dos mesmos.

[072] A fonte de luz de excitação pode ser configurada para fornecer dois ou mais comprimentos de onda de luz de excitação. Os comprimentos de onda da luz de excitação podem ser escolhidos com diferentes propósitos conforme será entendido por elementos versados na técnica. Por exemplo, ao variar o comprimento de onda da luz de excitação, é possível variar a profundidade na qual a luz de excitação penetra no leito cirúrgico. À medida que a profundidade de penetração aumenta com um aumento correspondente em comprimento de onda, é possível usar diferentes comprimentos de onda de luz para excitar tecido abaixo da superfície do leito cirúrgico/margem cirúrgica. Em um exemplo, a luz de excitação que tem comprimentos de onda na faixa de 350 nm a 450 nm, por exemplo, cerca de 405 nm  $\pm$ 10 nm, e a luz de excitação que tem comprimentos de onda na faixa de 550 nm a 600 nm, por exemplo, cerca de 572 nm  $\pm$  10 nm, pode penetrar no tecido que forma o leito cirúrgico/margem cirúrgica em diferentes profundidades, por exemplo, cerca de 500 $\mu$ m a cerca de 1 mm e cerca de 2,5 mm respectivamente. Isso permitirá que o usuário do dispositivo, por exemplo, um cirurgião ou um patologista visualize tumor/células cancerígenas na superfície do leito cirúrgico/margem cirúrgica e na subsuperfície do leito cirúrgico/margem cirúrgica. Consulte as Figuras 3A e 3B. Cada uma das fontes de

luz de excitação pode ser configurada para emitir luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 350 nm a cerca de 400 nm, cerca de 400 nm a cerca de 450 nm, cerca de 450 nm a cerca de 500 nm, cerca de 500 nm a cerca de 550 nm, cerca de 550 nm a cerca de 600 nm, cerca de 600 nm a cerca de 650 nm, cerca de 650 nm a cerca de 700 nm, cerca de 700 nm a cerca de 750 nm, cerca de 750 nm a cerca de 800 nm, cerca de 800 nm a cerca de 850 nm, cerca de 850 nm a cerca de 900 nm e/ou combinações dos mesmos.

[073] Adicionalmente ou alternativamente, uma luz de excitação que tem um comprimento de onda em uma faixa próxima ao infravermelho/infravermelha pode ser usada, por exemplo, a luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 760 nm e cerca de 800 nm, por exemplo, cerca de 760 nm  $\pm$ 10 nm ou cerca de 780 nm  $\pm$ 10 nm pode ser usada. Além disso, para penetrar o tecido em um nível mais profundo, o uso desse tipo de fonte de luz pode ser usado em conjunto com um segundo tipo de agente de imageamento/contraste, como corante infravermelho (IR) (por exemplo, IRDye 800, verde indocianina (ICG)). Consulte as Figuras 4A e 4B. Isso habilitará, por exemplo, a visualização de vascularização, perfusão vascular e acúmulo sanguíneo no interior das margens cirúrgicas/leito cirúrgico, e essas informações podem ser usadas pelo cirurgião em uma determinação da probabilidade de o tumor/células cancerígenas residuais permanecerem no leito cirúrgico. Além disso, a utilidade de visualização de perfusão vascular de aprimorar anastomose durante a reconstrução seria benéfica.

[074] Assim, a luz de excitação pode compreender uma ou mais fontes de luz configuradas para emitir luz de excitação fazendo com que tecido-alvo contendo porfirinas induzidas fluoresçam, permitindo que um usuário do dispositivo, como um cirurgião, identifique o tecido-alvo (por exemplo, tumor, células cancerígenas, lesões satélites, etc.) pela cor de sua fluorescência. Os

componentes de tecido adicionais podem fluorescer em resposta à iluminação com a luz de excitação. Em pelo menos alguns exemplos, componentes de tecido adicionais fluorescerão diferentes cores que o tecido-alvo contendo as porfirinas induzidas, permitindo que o usuário do dispositivo (por exemplo, cirurgião) distinga entre o tecido-alvo e outros tecidos. Por exemplo, quando a luz de excitação emite luz que tem comprimentos de onda de cerca de 405 nm, o tecido-alvo contendo porfirinas induzidas fluorescerá uma cor vermelho brilhante. O tecido conjuntivo (por exemplo, colágeno, elastina, etc.) contido no mesmo sítio cirúrgico, margem, leito ou espécime excisado que circunda e/ou é adjacente ao tecido-alvo, quando iluminado pela mesma luz de excitação, fluorescerá uma cor verde. Adicionalmente, o tecido adiposo contido no mesmo sítio cirúrgico, margem, leito ou espécime excisado que circunda e/ou é adjacente ao tecido-alvo e/ou ao tecido conjuntivo, quando iluminado pela mesma luz de excitação, fluorescerá uma castanho-rosado. A adição de outros comprimentos de onda de luz de excitação pode fornecer o usuário (por exemplo, cirurgião) com ainda mais informações a respeito do sítio cirúrgico, margem, leito cirúrgico ou espécime excisado. Por exemplo, a adição de uma fonte de luz de excitação configurada para emitir luz de excitação a cerca de 572 nm revelará os tecidos acima nas mesmas cores, mas uma profundidade abaixo da superfície do sítio cirúrgico, margem cirúrgica, leito cirúrgico ou espécime excisado. Alternativamente ou além disso, a adição de uma outra luz de excitação, a luz de excitação que é configurada para emitir luz de excitação a cerca de 760 nm, permitirá que o usuário (por exemplo, cirurgião) identifique áreas de vascularização no interior do sítio cirúrgico, margem cirúrgica, leito cirúrgico ou espécime cirúrgico. Com o uso de um corante de NIR (por exemplo, IRDye800 ou ICG), a vascularização parecerá fluorescente na banda de comprimento de onda próximo ao infravermelho (NIR), em contrapartida,

circundando tecidos que não contêm o corante de NIR. Por exemplo, a vascularização pode parecer branco brilhante, cinza ou roxo em contraste com um fundo preto escuro. O dispositivo pode incluir fontes de luz adicionais, como uma fonte de luz branca para imageamento de luz branca (WL) da amostra de margem cirúrgica/leito cirúrgico/espécime de tecido/lumpectomia. Em pelo menos alguns exemplos, como, por exemplo, durante uma BCS como uma lumpectomia, a remoção do tumor criará uma cavidade que contém o leito cirúrgico/margem cirúrgica. O imageamento de WL pode ser usado para obter uma imagem ou vídeo do interior da cavidade e/ou da margem cirúrgica e fornecer a visualização da cavidade. O imageamento de WL pode ser usado também para obter imagens ou vídeo da amostra de leito cirúrgico ou tecido excisado. As imagens e/ou vídeo de WL fornecem pontos de referência anatômicos e topográficos para o usuário (por exemplo, cirurgião). No imageamento de WL, o leito cirúrgico ou tecidos excisados fornecem informações úteis para o usuário (por exemplo, cirurgião e/ou patologista). Por exemplo, a imagem de WL pode indicar áreas do tecido que contêm tecido adiposo (gordo) que parece amarelo, tecido conjuntivo que parece tipicamente branco, assim como áreas de sangue que parecem vermelho brilhante ou vermelho escuro. Adicionalmente, umidade, carbonização por cauterização, manchamento com corantes cromogênicos, objetos intraoperativos ou outros objetos exógenos (por exemplo, margens de marcação, colocação de guias cabeados) podem ser visualizados nas imagens de WL. Adicionalmente, a imagem de WL pode fornecer contexto a fim de interpretar imagens de FL correspondentes. Por exemplo, uma imagem de FL pode fornecer 'contexto anatômico' (isto é, autofluorescência de tecido de fundo), e a imagem de WL correspondente pode permitir que o usuário entenda melhor o que é mostrado na imagem de FL (por exemplo, imagem de uma cavidade cirúrgica em oposição

a um espécime excisado). A imagem de WL também. A mesma leva o usuário a localizar um recurso fluorescente em uma imagem de FL para localização anatômica sob iluminação de luz branca.

[075] A fonte de luz branca pode incluir um ou mais LEDs de luz branca. Outras fontes de luz branca podem ser usadas quando apropriado. Como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica, fontes de luz branca devem ser estáveis e confiáveis, e não produzirem calor excessivo durante o uso prolongado.

[076] O corpo do dispositivo pode incluir controles para permitir comutar/alternar entre imageamento de luz branca e imageamento por fluorescência. Os controles podem habilitar também o uso de várias fontes de luz de excitação em conjunto ou separadamente em várias combinações e/ou sequencialmente. Os controles podem ser submetidos a ciclos através de uma variedade de diferentes combinações de fonte de luz, podem controlar sequencialmente as fontes de luz, pode submeter a estroboscopia as fontes de luz ou, de outro modo, controlar a temporização e duração de uso de fonte de luz. Os controles podem ser automáticos, manuais ou uma combinação dos mesmos como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica.

[077] O corpo do dispositivo pode conter também um filtro espectral configurado para prevenir passagem de luz de excitação refletida e permitir passagem de emissões que têm comprimentos de onda que correspondem a emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido. Em uma modalidade exemplificativa, um filtro mCherry pode ser usado, o que permite passagem de emissões que têm comprimentos de onda que correspondem a emissões de fluorescência vermelha (tanto emissões de autofluorescência quanto de porfirina induzidas) e emissões de autofluorescência verde, em que a banda

vermelha captura emissões de autofluorescência e emissões de PpIX de tecido adiposo e a banda verde captura emissões de autofluorescência de tecido conjuntivo. Conforme mostrado nas Figuras 2A a 2B e 3A a 3B, a banda verde pode permitir passagem de emissões que têm um comprimento de onda entre cerca de 500 nm a cerca de 550 nm e a banda vermelha podem permitir passagem de emissões que têm um comprimento de onda entre cerca de 600 nm e 660 nm (é possível também que a banda vermelha possa se estender entre cerca de 600 nm e cerca de 725 nm). O filtro mCherry pode compreender ainda uma banda configurada para permitir passagem de emissões responsiva à excitação por luz de excitação infravermelha, por exemplo, emissões que têm um comprimento de onda de cerca de 790 nm e mais. Consulte a Figura 4A. Alternativamente, em vez de um filtro mCherry, uma pluralidade de filtros pode ser usada, em que cada filtro é configurado para permitir passagem de uma ou mais bandas de emissões. Em um exemplo, um filtro de passagem longa de 800 nm pode ser usado para capturar emissões que têm um comprimento de onda de 800 nm ou maior. Consulte a Figura 4B. Adicional ou alternativamente, uma roda de filtro pode ser usada. Como será entendido por elementos versados na técnica, o filtro pode ser ainda personalizado para permitir detecção de outros componentes de tecido de interesse, como fluidos.

[078] O dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca inclui também uma lente de imageamento e um sensor de imagem. A lente ou conjunto de lentes de imageamento pode ser configurado para focar nas emissões filtradas de autofluorescência e nas emissões de fluorescência no sensor de imagem. Uma lente de imageamento grande angular ou uma lente de imageamento de olho de peixe são exemplos de lentes adequados. Uma lente grande angular pode fornecer uma vista de 180 graus. A lente pode fornecer também ampliação óptica. Uma resolução muito alta (por exemplo, nível de

micrômetro) é desejável para o dispositivo de imageamento, de modo que seja possível distinguir entre grupos de células muito pequenas. É desejável alcançar o objetivo de maximizar a quantidade de tecido saudável retida durante uma cirurgia enquanto maximiza o potencial de remover substancialmente todas as células cancerígenas residuais, células pré-cancerígenas, lesões satélites. O sensor de imagem é configurado para detectar as emissões filtradas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica, e o sensor de imagem pode ser ajustado para representar precisamente a cor espectral da fluorescência de porfirina e autofluorescência de tecido. O sensor de imagem pode ter capacidade de vídeo de 4K assim como capacidades de foco automático e zoom óptico. Sensores de imageamento de CCD ou CMOS podem ser usados. Em um exemplo, um sensor de CMOS combinado com um filtro pode ser usado, isto é, um sensor de imagem hiperespectral, como esses vendidos por Ximea Company. Filtros exemplificativos incluem um filtro de luz visível (<https://www.ximea.com/en/products/hyperspectral-cameras-based-on-usb3-xispec/mq022hg-im-sm4x4-vis>) e um IR filtro (<https://www.ximea.com/en/products/hyperspectral-cameras-based-on-usb3-xispec/mq022hg-im-sm5x5-nir>). O dispositivo portátil pode conter também um processador configurado para receber as emissões detectadas e para emitir dados a respeito das emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica. O processador pode ter a capacidade de executar continuamente programas simultâneos (incluindo, mas não limitado a, monitoramento de sinal sem fio, monitoramento e controle de bateria, monitoramento de temperatura, aceitação/compreensão de imagem e monitoramento de pressionamento de botão). O processador se interliga com

armazenamento interno, botões, elementos ópticos e o módulo sem fio. O processador tem também a capacidade de ler sinais análogos.

[079] O dispositivo pode incluir também um módulo sem fio e ser configurado para operação completamente sem fio. Pode utilizar um sinal sem fio de taxa de transferência alta e tem a capacidade de transmitir vídeo de alta definição com latência mínima. O dispositivo pode ser habilitado tanto para Wi-Fi quanto para *Bluetooth*, Wi-Fi para transmissão de dados, *Bluetooth* para conexão rápida. O dispositivo pode utilizar uma operação de banda de transmissão sem fio 5 GHz para isolamento de outros dispositivos. Adicionalmente, o dispositivo pode ter capacidade de executar como um ponto de acesso flexível que elimina a necessidade de uma conexão com a internet e mantém o dispositivo e modula conectado em isolamento de outros dispositivos, o que é relevante para a segurança de dados de paciente.

[080] O dispositivo pode ser configurado para carregamento sem fio e inclui bobinas de carregamento indutivo. Adicionalmente ou alternativamente, o dispositivo pode incluir uma porta configurada para receber uma conexão de carregamento.

[081] De acordo com um aspecto da presente revelação, uma modalidade exemplificativa de um dispositivo de imageamento multiespectral portátil 100, de acordo com os presentes ensinamentos é mostrado nas Figuras 5A a 5C. O dispositivo 100 inclui um corpo 110 que tem uma primeira porção de extremidade 112 e uma segunda porção de extremidade 114. A primeira porção de extremidade 112 é dimensionada e conformada para ser segurada em uma mão por um usuário do dispositivo. Embora não seja ilustrada, a primeira porção de extremidade pode incluir controles configurados para atuar o dispositivo, alternar e/ou, de outro modo, controlar diferentes fontes de luz, e manipular a segunda porção de extremidade 114 quando a segunda porção de extremidade

é incorporada como uma estrutura articulável.

[082] Conforme ilustrado nas Figuras 5A a 5C, a segunda porção de extremidade 114 do dispositivo 100 pode ser cônica e/ou alongada para facilitar inserção de uma extremidade ou ponta 116 da segunda porção de extremidade através de um incisão cirúrgica de 2 a 3 cm em tamanho e em uma cavidade cirúrgica da qual um tumor ou tecido cancerígeno foi removido. A extremidade ou ponta 116 inclui fontes de luz em torno de um perímetro ou circunferência da extremidade e/ou em uma face de extremidade 118 do dispositivo 100. A face de extremidade 118 inclui, por exemplo, uma lente angular ampla 162. Em uma modalidade exemplificativa, uma primeira fonte de luz branca 120 compreendendo LEDs de luz branca 122 está posicionada na ponta 116 e na face de extremidade 118 do dispositivo. Uma segunda fonte de luz 124 compreendendo, por exemplo, uma fonte de luz de excitação de 405 nm na forma de LEDs 126 está posicionada também na ponta 116 e na face de extremidade 118 do dispositivo 100. Em algumas modalidades, os LEDs 122 e 126 podem ser dispostos em um padrão de alternância. Em uma outra modalidade exemplificativa mostrada na Figura 5D, uma terceira fonte de luz 128 compreendendo, por exemplo, uma fonte de luz de excitação de 575 nm na forma de LEDs 130 está posicionada também na ponta 116 e na face de extremidade 118. Ainda em uma outra modalidade alternativa mostrada na Figura 5E, uma quarta fonte de luz na forma de uma fonte de luz infravermelha 132 compreendendo LEDs 134 configurados para emitir luz de excitação de 760 nm está posicionada na ponta 116 e na face de extremidade 118 do dispositivo 100. Como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica, essas várias fontes de luz podem ser fornecidas em combinações variadas, e nem todas as fontes de luz precisam ser fornecidas. Em uma modalidade exemplificativa, a porção de ponta 116 do dispositivo é destacável e é configurada para ser trocável

com outras pontas. Em tal modalidade, as pontas mostradas nas Figuras 5C a 5E podem constituir diferentes pontas que são trocáveis em um único dispositivo. As pontas adicionais compreendendo outras combinações de fontes de luz e filtros são contempladas também por esta revelação. As pontas exemplificativas podem incluir as combinações de fontes de luz e filtros a seguir: luz de 405 nm e filtro mCherry; luz branca sem filtro; luz de IR/NIR e filtro de passagem longa de 800 nm; luz de IR/NIR e filtro mCherry; luz de 405 nm, luz de IR/NIR e filtro de mCherry; luz de 572 nm e filtro mCherry; luz de 405 nm, luz de 572 nm e filtro mCherry ; luz de 405 nm, 572 nm luz, luz de IR/NIR e filtro mCherry ; e luz de 572 nm, luz de IR/NIR e filtro mCherry . O uso de pontas trocáveis elimina o desafio de projeto de alternar entre os filtros. Outras combinações podem ser criadas com base na presente revelação como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica.

[083] Em modalidades do dispositivo 100 nas quais a ponta 116 é removível e trocável, prevê-se que os kits contendo pontas de substituição poderiam ser vendidos. Tais kits podem ser fornecidos em combinação com o próprio dispositivo, ou podem incluir um ou mais compostos ou corantes a serem usados com os tipos de fontes de luz incluídos nas pontas contidos no kit. Por exemplo, um kit com uma ponta de fonte de luz de 405 nm pode incluir ALA, enquanto um kit com uma fonte de luz de 405 nm e uma ponta de fonte de luz de 760 nm inclui tanto ALA quanto IRdye 800 e/ou ICG. Outras combinações de fontes de luz e compostos estarão evidentes para elementos de habilidade comum na técnica.

[084] As Figuras 6A e 6B mostram uma vista transversal do dispositivo da modalidade das Figuras 5A a 5C assim como uma ponta 616 e a face de extremidade 618 do dispositivo 600. A face de extremidade 618 inclui, por exemplo, uma lente angular ampla 662. Conforme mostrado na Figura 6A, o dispositivo 600 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 610 que contém

bobinas de carregamento indutivo 640, uma placa eletrônica 642, uma bateria 644 para alimentar as várias fontes de luz e placa eletrônica, conexão(ões) elétrica(s) 646 para conectar a placa eletrônica 642 a um módulo de câmera/sensor de imagem 648 e qualquer uma das fontes de luz 120, 124, 128, e 132 que pode estar presente na ponta fixa ao corpo do dispositivo. As fontes de luz são cobertas por uma janela clara óptica 650. Os dissipadores de calor 654 são fornecidos também para as fontes de luz. Um filtro espectral/filtro de imageamento 652 está posicionado na frente do módulo de câmera/sensor de imagem 648. O filtro 652 pode ser mecânica ou manualmente móvel.

[085] Em algumas modalidades, o dispositivo pode incluir um filtro polarizado. O recurso de polarização pode ser parte do filtro espectral ou um filtro separador incorporado no filtro espectral. O filtro espectral/filtro de imageamento pode ser um filtro polarizado, por exemplo, um filtro polarizado linear ou circular combinado com placas de onda óptica. Isso pode prevenir o imageamento de tecido com reflexões especulares minimizadas (por exemplo, brilho de imageamento de luz branca) assim como habilita a polarização de imageamento de fluorescência e/ou alterações dependentes de anisotropia no tecido conjuntivo (por exemplo, colágeno e elastina). Adicionalmente, o filtro polarizado pode permitir que um usuário visualize melhor o contraste entre diferentes cores fluorescentes, e, assim, visualize melhor o limite entre diferentes componentes de tecido (por exemplo, conjuntivo *versus* adiposo *versus* tumor). Em uma outra forma apresentada, o filtro de polarização pode ser usado para melhor definição de limite em imageamento de FL. O filtro polarizado pode aprimorar também contraste de imagem entre os componentes de tecido para imagens de WL e FL.

[086] As Figuras 7A e 7B mostram uma vista transversal do corpo de uma segunda modalidade alternativa do dispositivo e sua porção de ponta, dispositivo

700 e face de extremidade 718. A face de extremidade 718 inclui, por exemplo, uma lente angular ampla 762 conforme mostrado na Figura 7A, o dispositivo 700 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 710 que contém bobinas de carregamento indutivo 740 ou uma porta de carregamento (não mostrada), uma placa eletrônica 742, uma bateria 744 para alimentar as várias fontes de luz e placa eletrônica, conexão (ou conexões) elétricas 746 para conectar a placa eletrônica 742 a um módulo de câmera/sensor de imagem 748 e qualquer uma das fontes de luz 120, 124, 128, e 132 que pode estar presente na ponta fixa ao corpo do dispositivo. As fontes de luz são cobertas por uma ou mais janelas óticamente claras 750. Um filtro espectral filtro de imageamento removível 752 está posicionado na frente do módulo de câmera/sensor de imagem 748 que forma parte da porção de ponta removível de modo que seja trocável com as pontas 116 descritas acima. Cada ponta inclui um fonte de luz separada 720, 724, 728, e 732 e o filtro associado 752a, 752b, 752c, 752d é configurado para prevenir passagem de luz de excitação refletida (com base na fonte de luz contida na ponta), e para permitir passagem de emissões responsivas aos comprimentos de onda de luz de excitação particulares associados à ponta específica. Além disso, um dissipador de calor 754 é fornecido para cada LED na ponta do corpo 710. A ponta do corpo 710 inclui ainda um contato elétrico 756a configurado para estar em contato com um contato elétrico 756b correspondente no corpo 710 do dispositivo 700. Contempla-se também que, em alguns exemplos, uma única fonte de luz é incluída em cada ponta, e, em tais exemplos, a ponta pode não incluir um filtro.

[087] As Figuras 8A e 8B mostra uma vista transversal do corpo de uma terceira modalidade alternativa do dispositivo e sua porção de ponta, dispositivo 800 e face de extremidade 818. Conforme mostrado na Figura 8A, o dispositivo 800 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 810 que contém bobinas de

carregamento indutivo 840 ou uma porta de carregamento (não mostrada), uma placa eletrônica 842, uma bateria 844 para alimentar as várias fontes de luz e placa eletrônica, conexão (ou conexões) elétricas 846 para conectar a placa eletrônica 842 a um módulo de câmera/sensor de imagem 848. Em vez de serem fornecidas em torno de uma periferia do alojamento 810 e/ou em uma extremidade da ponta do dispositivo 800, as fontes de luz são contidas no interior do alojamento 810 do dispositivo 800. Nessa modalidade, cada fonte de luz pode utilizar um único LED 120', 124', 128' e/ou 132'. Cada fonte de luz é associada a um dissipador de calor. Além disso, cada fonte de luz é associada a um respectivo tubo de luz 860 para transportar a luz da fonte de luz para a face de extremidade 818 do dispositivo 800. A ponta do dispositivo inclui uma janela opticamente clara 850, uma lente angular grande 862, um anel de tubo de luz interno 864a e um anel de tubo de luz externo 864b. O tubo de luz sólido se conectaria ao anel é conforme a seguir: metade do anel (por exemplo, a metade esquerda) seria conectada à parte sólida de modo que um outro anel de tubo de luz menor se encaixe concentricamente no interior. A extremidade sólida desse outro tubo de luz, por exemplo, seria conectada à metade direita do anel interno. Todo o anel projetaria uniformemente luz, mas a luz seria entregue essencialmente a uma porção do anel com difusão adequada de modo que o anel emita uniformemente. Esse projeto poderia ser modificado para fontes de luz adicionais (nesse modelo, cada tubo de luz transmite apenas luz de uma fonte) ao adicionar mais anéis concêntricos. Um filtro espectral/imageamento filtro 852 está posicionado na frente do módulo de câmera/sensor de imagem 848 que forma parte da porção de ponta do corpo 810. O filtro 852 pode ser mecânica ou manualmente móvel.

[088] As Figuras 9A e 9B mostram uma vista transversal do corpo de uma quarta modalidade alternativa do dispositivo e sua porção de ponta, dispositivo

900 e face de extremidade 918. Conforme mostrado na Figura 9A, o dispositivo 900 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 910 que contém bobinas de carregamento indutivo 940 ou uma porta de carregamento (não mostrada), uma placa eletrônica 942, uma bateria 944 para alimentar as várias fontes de luz e placa eletrônica, conexão (ou conexões) elétricas 946 para conectar a placa eletrônica 942 a um módulo de câmera/sensor de imagem 948. Em vez de serem fornecidas em torno de uma periferia do alojamento 910 e/ou em uma extremidade da ponta do dispositivo 900, as fontes de luz são contidas no interior do alojamento 910 do dispositivo 900. Nessa modalidade, cada fonte de luz pode utilizar múltiplos LEDs 122, 126, 130, 134. Um LED para cada fonte de luz está posicionado adjacente a um LED para cada outra fonte de luz presente para formar um grupo de LEDs representativo de todas as fontes de luz presentes. Os dissipadores de calor 954 são fornecidos para cada LED. Cada grupo de LEDs é associado a um respectivo tubo de luz 960 para transportar a luz das fontes de luz para a ponta do dispositivo 900. A ponta do dispositivo inclui uma janela opticamente clara 950, uma lente angular grande 962 e uma extremidade distal de cada tubo de luz, por exemplo, extremidades 964a, 964b, 964c e 964d. Um filtro espectral/imageamento filtro 952 está posicionado na frente do módulo de câmera/sensor de imagem 948 que forma parte da porção de ponta do corpo 910. O filtro 652 pode ser mecânica ou manualmente móvel.

[089] A Figura 10 mostra uma vista transversal do corpo de uma quinta modalidade alternativa do dispositivo e sua porção de ponta, dispositivo 1000 e sua face de extremidade 1018. Conforme mostrado na Figura 10, o dispositivo 1000 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 1010 que contém uma lente angular ampla 1062, bobinas de carregamento indutivo 1040 ou uma porta de carregamento (não mostrada), uma placa eletrônica 1042, uma bateria 1044 para alimentar as várias fontes de luz e placa eletrônica, conexão (ou conexões)

elétricas 1046 para conectar a placa eletrônica 1042 a um módulo de câmera/sensor de imagem 1048 e qualquer uma das fontes de luz 120, 124, 128 e 132 que pode estar presente na ponta fixa ao corpo do dispositivo. As fontes de luz são cobertas por uma janela clara óptica 1050. Além disso, um dissipador de calor 1054 é fornecido para cada LED na ponta do corpo 1010. Nessa modalidade, o módulo de câmera/sensor de imagem 1048 é separado da ponta do dispositivo 1000. Uma fibra preservadora de imagem 1070 está posicionada na frente do módulo de câmera/sensor de imagem 1048 e entre o módulo de câmera/sensor de imagem 1048 e um filtro espectral/filtro de imageamento 1052. A fibra preservadora de imagem 1070 é usada para entregar a luz emitida a partir da extremidade distal do dispositivo para a câmera enterrada no interior de onde a imagem é formada. O filtro 1052 pode ser mecânica ou manualmente móvel.

[090] A Figura 11 mostra uma vista transversal do corpo de uma sexta modalidade alternativa do dispositivo e sua porção de ponta, dispositivo 1100 e face de extremidade 1118. Conforme mostrado na Figura 11, o dispositivo 1100 inclui o corpo do dispositivo ou alojamento 1110 que contém bobinas de carregamento indutivo 1140 ou uma porta de carregamento (não mostrada), uma placa eletrônica 1142, um bateria 1144 para alimentar as várias fontes de luz, conexão (ou conexões) elétrica 1146 para conectar a placa eletrônica 1142 a dois módulos de câmera/sensores de imagem 1148a e 1148b assim como qualquer uma das fontes de luz 120, 124, 128 e 132 que pode estar presente na ponta no corpo do dispositivo. Cada fonte de luz é associada a um dissipador de calor 1154. As fontes de luz são cobertas por uma janela clara óptica 1150. Similar à modalidade da Figura 10, essa sexta modalidade usa uma guia de luz/fibra preservadora da imagem 1170. Conforme mostrado, a guia de luz/fibra preservadora de imagem 1170 se estende a partir da lente de imageamento

angular ampla 1162 até um divisor de feixe 1172. Em um lado oposto do divisor de feixe 1172 da guia de luz 1170, e diretamente adjacente ao divisor de feixe está o primeiro módulo de câmera/sensor de imagem 1148a. Em um segundo lado do divisor de feixe 1170, entre o primeiro módulo de câmera/sensor de imagem 1148a e a guia de luz 1170, um filtro espectral/filtro de imageamento 1152 está posicionado diretamente adjacente ao divisor de feixe 1172. O segundo módulo de câmera/sensor de imagem 1148b está adjacente ao filtro espectral/filtro de imageamento 1152 e separado do divisor de feixe 1172 pelo filtro espectral/filtro de imageamento 1152. O filtro espectral/imageamento filtro 1152 posicionado na frente do segundo segunda módulo de câmera/sensor de imagem 1148b é configurado para permitir passagem de emissões de fluorescência responsivas às fontes de luz de excitação. O filtro 1152 pode ser mecânica ou manualmente móvel.

[091] Essa modalidade permite a comutação fácil entre imageamento por fluorescência (com filtro) e de luz branca (sem filtro). Além disso, ambos os sensores podem capturar imagens do mesmo campo de visão exato ao mesmo tempo e podem ser exibidas lado a lado no visor. O imageamento estereoscópico 3D é possível com o uso de ambos os sensores de imagem ao mesmo tempo com o filtro do segundo sensor removido, possibilitando que seja possível fornecer uma representação 3D da cavidade cirúrgica. Além disso, outras funções como imageamento Monocrômico e colorido são possíveis com o filtro do segundo sensor removido. As imagens monocrômicas e coloridas podem ser combinadas com o benefício de um sensor monocrômico fornecendo detalhe melhorado quando combinado com a imagem colorida.

[092] Em cada uma das modalidades acima, o módulo de câmera/sensor de imagem pode ser associado a um *firmware* de câmera contido em um processador do dispositivo. O processador é incorporado na placa eletrônica do

dispositivo assim como um módulo sem fio conforme descrito acima. O *firmware* de câmera coleta dados do sensor de imageamento, realiza compressão e reamostragem sem perda de dados conforme exigido, empacota dados de imagem e vídeo apropriados ao protocolo de transmissão definido pelo ponto de acesso flexível, marca os carimbos de data e hora nos pacotes de dados para sincronização com dados de anotação de áudio quando aplicáveis, e transmite os dados a serem recebidos por uma central sem fio em tempo real.

[093] O dispositivo de imageamento multiespectral portátil é configurado para ser acoplado operativamente a uma central sem fio 1200. Conforme mostrado na Figura 11A, a central sem fio 1200 é configurada para receber dados do dispositivo 100 e transmite os dados através de uma conexão cabeada para um dispositivo de exibição 1280 posicionável para visualização por um operador do dispositivo ou por outros próximos. A central sem fio 1200 inclui memória para armazenar imagens e áudio. A central sem fio pode incluir um microfone para registrar áudio durante o uso do dispositivo 100 e marcar carimbos de data e hora no áudio para sincronização posterior com os dados de imagem/vídeo transmitidos pelo dispositivo. A central sem fio 1200 inclui firmware configurado para receber dados do módulo de câmera em tempo real, descomprimir dados de imagem e vídeo, pré-processar dados (remoção de ruído, suavizar) conforme exigido, sincronizar áudio e vídeo com base nas informações de carimbo de data e hora, e preparar dados para transmissão cabeada para o visor. Contempla-se também que a central pode ser conectada com fio ao dispositivo e/ou formar uma parte do conjunto de circuitos do dispositivo quando o próprio dispositivo é sem fio. Adicionalmente, após a conclusão do procedimento cirúrgico na sala de operação, a central sem fio 1200 pode ser plugada no computador 1290 que executa o *software* de catalogação e análise para importar imagens/vídeos (consulte a Figura 12B).

[094] O visor 1280 pode ser qualquer visor que pode ser utilizado em um conjunto cirúrgico ou em um laboratório. O visor 1280 inclui *firmware* configurado para transmitir dados de imagem, vídeo e áudio através de uma conexão cabeada a um monitor de exibição externa, exibir dados de vídeo em tempo real com indicação de captura de imagem, exibir imagens de diferentes fontes de luz lado a lado de comando para cima, e se integrar com sistemas de realidade aumentada externa e realidade virtual para preparar/ajustar configurações de exibição conforme preferência do usuário.

[095] Juntamente, o dispositivo multiespectral portátil de imageamento 100, a central sem fio 1200 e o visor 1280 formam um sistema 1300 configurado para permitir visualização intraoperativa de tumor e margens cirúrgicas. O sistema pode incluir outros componentes também. Por exemplo, conforme descrito na Figura 13, um sistema 1300 configurado para permitir visualização intraoperativa de tumor e margens cirúrgicas pode incluir um dispositivo multiespectral portátil de imageamento 100, uma central sem fio 1200, um visor 1280, um ponto de carregamento sem fio 1285 e um recipiente de autoclave 1291. Embora não seja retratado, o sistema pode incluir ainda um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em tumor/células de tecido cancerígeno.

[096] Conforme mostrado na Figura 14, um recipiente de autoclave 1291 pode ser fornecido como parte de um sistema de esterilização para uso com o dispositivo 100. A Figura 14 ilustra um recipiente de autoclave cilíndrico 1291, embora recipientes de outros formatos sejam contemplados. O recipiente 1291 pode ter uma base 1292 configurada para receber e suportar uma base do dispositivo 100. Conforme anteriormente descrito acima, a base do dispositivo 100 pode incluir bobinas de carregamento indutivo para carregamento sem fio. A base 1292 do recipiente pode ser configurada para encaixar no interior do

ponto de carregamento sem fio 1285 e permitir carregamento sem fio do dispositivo 100 enquanto mantém o dispositivo 100 em condição estéril pronta para uso. Por exemplo, o recipiente pode formar um invólucro transparente de modo que o dispositivo 100 e uma faixa indicadora possam ser vistos sem abrir o invólucro e, assim, sem comprometer a esterilidade. Em um exemplo, o dispositivo 100 é utilizado para imageamento, então, suas superfícies são sanitizadas e o mesmo é colocado em um estojo de autoclave com faixa indicadora de autoclave. O estojo com o dispositivo 100 é colocado na autoclave e esterilizado, então, o estojo é removido da autoclave e vedado, colocado no ponto de carregamento 1285 onde fica pronto para a próxima cirurgia. Esse processo de esterilização e carregamento integrado garantirá a conformidade com os requisitos de biossegurança nos ambientes hospitalares globais.

[097] De acordo com os presentes ensinamentos, um método exemplificativo de uso do dispositivo 100 será descrito agora. Antes da cirurgia, o paciente é prescrito com uma dosagem de diagnóstico de um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em tumor/câncer células de tecido, como ALA. A dosagem pode compreender, por exemplo, cerca de 5 mg/kg, cerca de 10 mg/kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 35 mg/kg, cerca de 40 mg/kg, cerca de 45 mg/kg, cerca de 50 mg/kg ou cerca de 55 mg/kg. Conforme é discutido também acima, é possível administrar uma dosagem maior que cerca de 60 mg/kg. O paciente é dotado de instruções para consumir o composto entre cerca de 15 min e cerca de 6 horas antes da cirurgia, entre cerca de 1 e cerca de 5 horas antes da cirurgia ou entre cerca de 2 e cerca de 4 horas antes da cirurgia. Se o paciente não tiver capacidade de tomar o composto oralmente, o mesmo pode ser administrado intravenosamente. Adicionalmente ou alternativamente, conforme discutido anteriormente, é possível administrar o composto como um

aerossol ou uma lavagem durante a cirurgia.

[098] O ácido aminolevulínico pró-fármaco (ALA) induz a formação de porfirina em tumor/câncer células de tecido através do processo ilustrado na Figura 1. Um exemplo de uma formulação de ALA apropriada está comercialmente disponível sob o nome Gliolan (cloridrato de ácido aminolevulínico) fabricado por Photonamic GmbH e Co. Esse composto é chamado comumente de 5-ALA. Uma outra fonte exemplificativa de ALA é Levulan® Kerastick® fabricado por Dusa Pharmaceuticals Inc. Conforme discutido acima, o uso de dose de diagnóstico de ALA ou 5-ALA pode induzir formação de PpIX no tumor/células de tecido cancerígeno e, por conseguinte, pode aumentar a emissão de fluorescência vermelha que pode melhorar o contraste de fluorescência de vermelho para verde entre as células tumorais/de tecido cancerígeno e tecido saudável imageados com o dispositivo.

[099] Em um exemplo, o 5-ALA oral foi dissolvido em água e administrado por uma enfermeira do estudo entre 2 a 4 h antes da cirurgia em pacientes em dosagens de 15 ou 30 mg/kg de 5-ALA. O dispositivo PRODIGI usado em testes clínicos descritos no presente documento é descrito também na Patente US nº 9,042,967, intitulada "Device and method for wound imaging and monitoring", que é incorporada em sua totalidade a título de referência pelo presente documento.

[0100] Aproximadamente 2 a 4 horas após 5-ALA ou um composto similar ser administrado, a cirurgia começa. Nesse pedido, os processos cirúrgicos são descritos em relação à BCS. Entretanto, o escopo do presente pedido não é assim limitado e é aplicável a cirurgias e análises patológicas para todos os tipos de câncer incluindo, por exemplo, câncer de mama, câncer cerebral, câncer colorretal, carcinoma de célula escamosa, câncer de pele, câncer de próstata, melanoma, câncer de tireoide, câncer ovariano, linfonodos cancerígenos, câncer

cervical, câncer pulmonar, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço ou câncer de esôfago. Adicionalmente, os métodos e sistemas revelados no presente documento pode ser usado em relação a cânceres em animais excluindo seres humanos, por exemplo, em caninos ou felinos. Os métodos e sistemas podem ser aplicáveis a, por exemplo, tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea, e sarcomas de tecido mole em caninos e felinos.

[0101] O cirurgião começa localizando o tumor e remove subsequentemente o tumor. Conforme discutido acima, o cirurgião pode usar o dispositivo de imageamento para localização do tumor, especialmente, em casos nos quais o tumor compreende muitos nódulos tumorais. Adicionalmente, o cirurgião pode usar também o dispositivo de imageamento durante a ressecção do tumor para observar as margens quando a excisão está ocorrendo (de uma maneira substancialmente igual à maneira descrita abaixo). Após o cirurgião remover o tumor/tecido cancerígeno, a extremidade distal 114 do dispositivo 100 incluindo pelo menos a ponta 116 e a face de extremidade 118 são inseridas através da incisão cirúrgica na cavidade cirúrgica da qual o tumor/tecido cancerígeno foi removido. O cirurgião opera os controles na porção proximal do dispositivo, segurada na mão do cirurgião para atuar a fonte de luz branca e iniciar o imageamento de luz branca (imageamento de WL) da cavidade cirúrgica e do leito cirúrgico. Durante o imageamento de WL, o filtro espectral não está envolvido e a luz refletida a partir das superfícies da cavidade cirúrgica passa através da lente de imageamento angular grande e é focada no módulo de câmera/sensor de imagem no corpo 110 do dispositivo 100. O processador e/ou

outro conjunto de circuitos na placa eletrônica transmite os dados de imagem (ou dados de vídeo) para a central sem fio 1200, em que os dados são armazenados e/ou pré-processados e transmitidos para o visor 1280. O cirurgião/operador de dispositivo pode mover a ponta do dispositivo em torno da cavidade cirúrgica conforme necessário para imagear toda a cavidade (ou tanto quanto da cavidade conforme o cirurgião deseja imagear). Em algumas modalidades, a porção de extremidade distal do dispositivo pode ser articulável e é controlada para articular a porção de extremidade distal, alterando, desse modo, o ângulo e direção da incidência de luz branca na cavidade conforme necessário para imagear toda a cavidade. A articulação da porção de extremidade distal pode ser alcançada por vários meios como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica. Por exemplo, a extremidade distal pode ser manualmente articulável ou pode ser articulável por mecânica, eletromecânica ou outros meios.

[0102] Subsequente ao imageamento de WL, o cirurgião/operador de dispositivo alterna um comutador ou, de outro modo, usa controles para desligar a fonte de luz branca e atuar uma ou mais das fontes de luz de excitação no dispositivo 100. A(s) fonte(s) de luz de excitação pode(m) estar envolvida(s) individualmente, em grupos ou todas de uma vez. A(s) fonte(s) de luz de excitação pode(m) estar envolvida(s) sequencialmente de uma maneira temporizada ou de acordo com um padrão predeterminado. À medida que a(s) fonte(s) de luz de excitação é(são) atuada(s), a luz de excitação é direcionada sobre o leito cirúrgico da cavidade cirúrgica, excitando emissões de autofluorescência do tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em tumor/células de tecido cancerígeno localizadas na margem cirúrgica. A lente de imageamento na face de extremidade 118 do dispositivo 100 foca nas emissões e essas emissões que estão contidas nas faixas de comprimento de

onda permitiram que a passagem pelo filtro espectral passe através do filtro a ser recebido pelo módulo de câmera/sensor de imagem contido no corpo do dispositivo 110. O processador e/ou outro conjunto de circuitos na placa eletrônica transmite os dados de imagem (ou dados de vídeo) para a central sem fio 1200, em que os dados são armazenados e/ou pré-processados e transmitidos para o visor 1280. Assim, o cirurgião pode observar as imagens de fluorescência capturadas no visor em tempo real à medida que a cavidade cirúrgica é iluminada com a luz de excitação. É possível devido à excitação e detecção substancialmente simultâneas das emissões de fluorescência. Enquanto o cirurgião observa as imagens de fluorescência, é possível comandar a exibição da imagem de luz branca da mesma localidade em uma apresentação lado a lado no visor. Dessa forma, é possível para o cirurgião conhecer a localização/porção da cavidade cirúrgica/leito cirúrgico ou margem que está sendo vista. Isso permite que o cirurgião identifique a localização de qualquer fluorescência vermelha na cavidade/margem que pode ser também atribuível a células cancerígenas residuais na cavidade/margem. Além da fluorescência vermelha, o imageamento de FL pode capturar também fluorescência verde representativa de tecido conjuntivo como colágeno. Em alguns casos, as emissões de autofluorescência que formam tecido conjuntivo muito denso na mama fluorescerão uma cor verde brilhante. Isso permite que o cirurgião identifique áreas de tecido conjuntivo denso, diferencie de áreas escuras que podem representar a vasculatura/vascularização (escuras devido à absorção de luz), pois um tecido mais altamente vascularizado pode representar potencialmente a vascularização associada a células cancerígenas. Adicionalmente, ao visualizar a autofluorescência do tecido conjuntivo em conjunto com qualquer fluorescência vermelha, o cirurgião recebe um contexto a respeito da localização da fluorescência vermelha que pode representar células

cancerígenas residuais. Esse contexto pode ser usado para informar a decisão do cirurgião a respeito de tratamento e/ou ressecção adicional do leito cirúrgico/margem cirúrgica assim como para decisões a respeito de procedimentos de reconstrução.

[0103] Como com imageamento de WL, durante o imageamento de FL, o cirurgião/operador de dispositivo pode mover a ponta do dispositivo em torno da cavidade cirúrgica conforme necessário para imagear toda a cavidade (ou tanto quanto da cavidade conforme o cirurgião deseja imagear). Em algumas modalidades, a porção de extremidade distal do dispositivo pode ser articulável e é controlada para articular a porção de extremidade distal, alterando, desse modo, o ângulo e direção da incidência de luz branca na cavidade conforme necessário para imagear toda a cavidade. A articulação da porção de extremidade distal pode ser alcançada por vários meios como será entendido por elementos de habilidade comum na técnica. Por exemplo, a extremidade distal pode ser manualmente articulável ou pode ser articulável por mecânica, eletromecânica ou outros meios.

[0104] Embora esse processo seja descrito com imageamento de WL que ocorre antes de imageamento de FL, é possível reverter o processo e/ou realizar imageamento de FL sem imageamento de WL.

[0105] Além de visualizar as margens cirúrgicas de uma cavidade cirúrgica, o dispositivo multiespectral portátil de imageamento revelado pode ser usado também para observar linfonodos que podem ser expostos durante o procedimento cirúrgico. Ao visualizar linfonodos antes da remoção do corpo do indivíduo, é possível observar com o uso do dispositivo 100 emissões de fluorescência vermelha de células contendo porfirinas induzidas que estão no interior do linfonodo. Tal observação é uma indicação de que o tumor/células cancerígenas sofreram metástase indicando que os linfonodos devem ser

removidos e que o tratamento adicional pode ser necessário. Dessa maneira, o uso do dispositivo de imageamento permite que o dispositivo atue como uma ferramenta de estadiamento para verificar o estágio do câncer e/ou estadiar o câncer dependendo da presença ou ausência de emissões de fluorescência vermelha devido às porfirinas induzidos no linfonodo. Tal processo pode ser usado também nos linfonodos que já foram removidos do indivíduo para determinar se o tumor/células cancerígenas estão contidos nos linfonodos removidos. Independentemente do processo usado, *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, as informações obtidas podem ser usadas para informar as decisões do cirurgião a respeito de tratamento e/ou intervenções adicionais. A Figura 17 mostra imagens de WL e FL de nódulos removidos durante a cirurgia mamária; Na FIGURA 17, as imagens de WL (topo) e FL (fundo) de linfonodos excisados: **a)** FL de PpIX detectada em nódulos sentinelas positivos para tumor de 3 pacientes de ALA em alta dose (painel esquerdo: grosseiramente óbvio; painéis central/direito: grosseiramente oculto); **b)** Nódulos negativos para tumor de pacientes de 5-ALA que mostram assinaturas de FL verde e rosa características de tecido conjuntivo e adiposo normais respectivamente. *Barra de escala = 0,5 cm.*

[0106] Além de observar a cavidade cirúrgica e os linfonodos, há também valor no imageamento do tumor removido. A superfície externa (margem cirúrgica) do tumor pode ser imageada, procurando identificar células cancerígenas, células pré-cancerígenas e lesões satélites. O tecido removido pode ser visto também com o dispositivo de imageamento após o seccionamento. A Figura 18 mostra imagens de WL e FL de espécimes de mastectomia removidos durante a cirurgia de câncer de mama. Na FIGURA 18, são mostradas imagens de WL (esquerda) e FL (direita) de espécime de mastectomia (a) intacto e (b) gravemente seccionado de um paciente

administrado com 30 mg/kg de 5-ALA. A linha azul demarca a borda de tumor palpável.

[0107] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, contempla-se que a intensidade das porfirinas induzidas detectadas pode ser usada como um guia para determinar um quadro de tempo ideal para PDT. Por exemplo, é possível monitorar a intensidade da fluorescência emitida pelas porfirinas e determinar quando a mesma está no pico, e realizar PDT nesse momento para resultados ideais.

[0108] Sob WL padrão, a diferenciação entre regiões de tecidos adiposos e conjuntivos mamários é desafiadora. O imageamento de FL revela características autofluorescentes (AF) consistentes de tecidos adiposos e conjuntivos histologicamente validados que parecem rosa pálido e verde brilhante respectivamente sob excitação de 405 nm. Quando combinados com FL vermelha de 5-ALA, os diferentes espectros de emissão de tecido normal AF e PpIX são de forma fácil distinguíveis visualmente (consulte as Figuras 15 e 16). Colágeno e elastina, principais componentes de tecido conjuntivo mamário, são bem conhecidos por suas propriedades AF e mostraram emitir na faixa verde (490 a 530 nm) do espectro de luz visível quando excitados a 405 nm. Os LEDs de excitação de 405 nm e o filtro de emissão de banda dupla dual (500 a 545 nm e 600 a 660 nm) são adequados para imageamento de tumor de mama com o uso de 5-ALA devido aos mesmos fornecerem uma imagem compósita compreendida de FL de PpIX vermelho e tecido conjuntivo verde, e FL vermelha para verde ampla de tecido adiposo (parece rosa). Embora secundária ao objetivo primário de diferenciar tecido cancerígeno de normal, a localização espacial de tecido adiposo de conjuntivo fornece orientação de imagem com contexto anatômico durante a ressecção cirúrgica de câncer residual, poupando, assim, tecido saudáveis para preservar cosmese.

[0109] A ductoscopia mamária de AF com o uso de iluminação de luz azul pode diferenciar espectralmente entre tecido luminal AF saudável (verde brilhante) e tecido tumoral de mama invasivo. Os dados de imageamento dos médicos demonstram verde brilhante AF em áreas de tecido mamário saudável. Além disso, as constatações clínicas com 5-ALA demonstram que tanto o imageamento em face de FL quanto o imageamento de FL endoscópico são clinicamente viáveis.

[0110] Durante um teste clínico, a intensidade AF de tumor e a distribuição foram heterogêneas. Qualitativamente, a intensidade variou de visualmente mais brilhante, mais escura ou com baixo contraste em comparação ao tecido mamária normal circundante. Além disso, FL de verde manchado foi comum entre os espécimes tanto no tumor demarcado assim como nas áreas de tecido normal provavelmente devido ao tecido conjuntivo intercalado. O tumor AF endógeno foi inconsistente em diferentes espécimes de ressecção de paciente e, por conseguinte, não é um biomarcador de FL intrínseco para identificação visual de tumores contidos em espécimes de tumor de mama cirúrgicos (isto é, nem todos os tumores são mais brilhantes em comparação aos tecidos normais circundantes).

[0111] No geral, as diferenças em sinais de tumor AF podem representar diferenças na composição de cada tumor e as regiões normais circundantes. É possível que tumores mais brilhantes contêm mais tecido conjuntivo fibroso e, como um resultado, teve uma assinatura verde brilhante AF característica. Entretanto, em casos nos quais o tecido circundante saudável era altamente fibroso com tecido conjuntivo denso, os sinais AF de tumor e normal foram similares e não poderiam ser distinguidos um do outro, resultando em baixo contraste do tumor em relação ao tecido normal.

[0112] O sangue é conhecido por aumentar absorção de luz de 405 nm

resultando na emissão diminuída. Os espécimes intactos foram lavados com solução salina antes do imageamento para remover sangue superficial, entretanto, uma vez em corte fino em série, o sangue nos vasos tumorais pode afetar a intensidade AF de seções tumorais. Portanto, é possível que tumores mais escuros tenham tido teor de tecido conjuntivo inferior e vascularidade superior.

[0113] Em pacientes que receberam 5-ALA, a FL de PpIX foi inferior nas áreas de tecido conjuntivo e adiposo normal em relação ao tecido tumoral. Embora as medidas diagnósticas para detectar tumor não foram aprimoradas significativamente no grupo com 5-ALA superior, os inventores notaram um aumento na concentração mediana de PpIX de tumor em relação ao grupo com 5-ALA inferior.

[0114] Os inventores constataram que o tecido conjuntivo (colágeno) foi caracterizado por verde AF (pico de 525 nm) quando excitado pela luz de 405 nm. Consequentemente, áreas necróticas que foram também altamente fibróticas foram caracterizadas por verde AF. Adicionalmente, o colágeno e a elastina encontrados nas camadas íntima e adventícia de vasculatura associada ao tumor exibiram verde brilhante AF. A emissão AF ampla entre 500 nm e 600 nm foi observada adipócitos localizados tanto em tecidos saudáveis quanto em tecidos tumorais. Isso ocorre provavelmente devido ao espectro de emissão ampla de lipopigmentos. Sob imageamento macroscópico com uma modalidade alternativa do dispositivo de imageamento, a característica de emissão de FL de 500 a 600 nm ampla de adipócitos é espectral e visualmente distinta da característica de emissão de FL vermelha estreita (pico de 635 nm) de PpIX localizada no tumor. Assim, células tumorais contendo PpIX são distinguíveis de um fundo de tecidos mamários gordurosos.

[0115] As imagens de fluorescência multiespectrais ou com múltiplas

bandas com o uso de excitação de 405 nm (por exemplo, +/- 5 nm), e ao detectar FL de porfirina induzida por ALA entre 600 a 750 nm podem ser usadas para diferenciar entre tecidos conjuntivos, tecido adiposo, músculo, osso, sangue, nervos, tecidos com doença, pré-cancerígenos e cancerígenos.

[0116] O dispositivo e método podem ser usados para visualizar focos tumorais microscópicos e macroscópicos (de um coleção de células a lesões de tamanho mm ou maiores) na superfície ou imediatamente abaixo da superfície de um espécime ressecado (lumpectomia, mastectomia, linfonodo) e/ou cavidade cirúrgica, e isso pode levar a:

Melhor visualização de focos/lesões tumorais contra um fundo de tecidos saudáveis ou inflamados ou com sangue;

Detecção mais rápida de focos/lesões tumorais microscópicos com o uso de imageamento de FL em comparação aos métodos convencionais;

Orientação visual em tempo real de imagens/vídeo de FL para o médico remover os focos/lesões tumorais de FL durante a cirurgia;

Confirmação de remoção de tumor mais completa após imageamento de FL (redução de FL de porfirina ou sua ausência após a cirurgia guiada por FL pode indicar que mais (ou todo) do tumor foi removido;

As imagens de FL podem ser usadas para alvejar biopsia de tecidos pré-malignos ou malignos suspeitos em tempo real;

O imageamento de FL pode identificar também focos/lesões tumorais macroscópicos e microscópicos em tecidos linfáticos durante a cirurgia incluindo linfonodos;

A área de fluorescência vermelha de PpIX indica a extensão da carga tumoral em linfonodo;

Detectar lesões tumorais subsuperficiais durante ou após um procedimento cirúrgico;

Diferenciação entre lesões tumorais de índice mitótico baixo, moderado e alto com base intensidade e cor de FL de porfirina;

As imagens e vídeo de FL com anotação de áudio para documentar a integridade de remoção de tumor;

Pode estar correlacionado com o relatório de patologia e usado para planejar a re-excisão, cirurgia reconstrutiva;

As imagens/vídeo de FL podem ser usados para planejar tratamento de radiação focal de raios X ou implantação de tratamento de sementes de braquiterapia em câncer de mama ou em outros tipos de câncer;

Aprimora a avaliação de margem ao detectar focos/lesões tumorais residuais microscópicos; e

Tecidos conjuntivos de FL verde, tecidos pré-malignos e malignos (vermelho).

[0117] O imageamento de FL pode ser usado em combinação com espectroscopia de ponto de FL, espectroscopia e imageamento de Raman, medições de espectrometria de massa, imageamento hiperespectral, histopatologia, MRI, CT, ultrassom, imageamento fotoacústico, imageamento de teraHertz, imageamento de FL infravermelho, imageamento de OCT, imageamento de luz polarizada, imageamento com tempo de voo, imageamento de bioluminescência, microscopia de FL para examinar *ex vivo* tecidos e/ou a cavidade cirúrgica com o propósito de detectar tecido com doença, diagnosticar o dito tecido com doença, confirmando a presença de tecidos saudáveis, guiar cirurgia (ou radiação ou quimioterapia ou terapias celulares no caso de pacientes com câncer).

#### VALOR E USO PREDITIVO DE DADOS DE IMAGEM

[0118] Além da capacidade de identificar câncer ou células pré-cancerígenas, os dados de imagem obtidos através do uso dos dispositivos e

métodos revelados no presente documento podem ser usados para vários propósitos.

### Fibrose

[0119] De acordo com um aspecto da presente revelação, os dados de imagem obtidos com o uso dos dispositivos e métodos revelados no presente documento podem ser úteis na identificação de fibrose. A fibrose se refere a um espessamento ou aumento na densidade de tecido conjuntivo mamário. Os tecidos mamários fibrosos incluem ligamentos, tecidos de sustentação (estroma) e tecidos de cicatriz. A fibrose mamária é causada por flutuações hormonais, particularmente, em níveis de estrogênio, e pode ser mais aguda logo antes do ciclo menstrual começar. Às vezes esses tecidos fibrosos se tornam mais proeminentes que os tecidos gordurosos em uma área da mama, resultando possivelmente em um inchaço firme ou emborrachado. A fibrose pode se desenvolver também após a cirurgia mamária ou terapia de radiação. A mama reage a esses eventos se tornando inflamada, vazando proteínas, limpando células mamárias mortas e depositando tecido fibroso extra. O tecido fibroso se torna de mais fino com a idade e alterações fibrocísticas recuam após a menopausa.

[0120] Nas imagens RGB de fluorescência coletadas com a câmera PRODIGI no estudo com ALA de mama, o tecido conjuntivo na mama parece como fluorescência de cor verde. Isso é esperado, pois reflete os comprimentos de onda emitidos por colágeno quando excitado com luz de 405 nm, e, colágeno é o componente primário de tecido conjuntivo. Portanto, ao caracterizar e quantificar a autofluorescência verde nas imagens, uma correlação com a fibrose de tecido conjuntivo pode ser realizada.

[0121] A Figura 19 é uma primeira imagem exemplificativa tomada durante o tratamento de um paciente durante o estudo da mama com ALA. Os médicos

no estudo relataram uma quantidade de cinco por cento (5%) de fibrose correspondendo à porcentagem de fibrose encontrada no espécime com lumpectomia mostrado na Figura 19. Conforme pode ser visto na Figura 19, a quantidade de fluorescência verde visível se correlaciona aproximadamente a cerca de 5% por cento do tecido na imagem.

[0122] A Figura 20 é uma segunda imagem exemplificativa tomada durante o tratamento de um paciente durante o estudo da mama com ALA. Os médicos no estudo relataram uma quantidade de quarenta por cento (40%) de fibrose correspondendo à porcentagem de fibrose encontrada no espécime com lumpectomia mostrado na Figura 20. Conforme pode ser visto na Figura 20, a quantidade de fluorescência verde visível se correlaciona aproximadamente a cerca de 40% por cento do tecido na imagem.

[0123] A Figura 21 é uma segunda imagem exemplificativa tomada durante o tratamento de um paciente durante o estudo da mama com ALA. Os médicos no estudo relataram uma quantidade de oitenta por cento (80%) de fibrose correspondendo à porcentagem de fibrose encontrada no espécime com lumpectomia mostrado na Figura 21. Conforme pode ser visto na Figura 21, a quantidade de fluorescência verde visualmente observável na imagem de fluorescência se correlaciona aproximadamente a cerca de 80% por cento do tecido na imagem.

[0124] Com base na correlação observada acima entre o exame médico dos espécimes com lumpectomia e na fluorescência verde no tecido imageado, é possível utilizar imagens de tecido mamário para prever uma quantidade de fibrose nos tecidos. O fluxograma na Figura 22 descreve um método para quantificar a fluorescência verde em uma imagem e correlacionar a quantidade de fluorescência verde em uma imagem para uma porcentagem de fibrose em um espécime com lumpectomia. O programa de cliente/proprietário foi

executado em MATLAB. O método inclui determinar uma porcentagem de autofluorescência verde, densidade de autofluorescência verde e intensidade de canal média de verde na imagem para prever a porcentagem de fibrose conforme discutido ainda abaixo. Esse método pode ser realizado com o uso de *software* que executa em um dispositivo de imageamento portátil de acordo com a presente revelação ou, alternativamente, pode ser realizado em um dispositivo separado do dispositivo de imageamento em momento posterior.

[0125] De acordo com os presentes ensinamentos, uma imagem RGB de interesse é inserida. A seguir, conforme mostrado em azul, o *software* converte a imagem RGB em formato de HSV (Matiz, Saturação e Valor). Contempla-se também que outros espaços de cor poderiam ser usados, por exemplo, CMYK e HSL. Os elementos versados na técnica entenderão que outros espaços de cor são possíveis também. Conforme discutido ainda, o formato de HSV pode ser usada para determinar a porcentagem de autofluorescência verde e a densidade de autofluorescência verde na imagem. Então, os canais de Matiz, Saturação e Valor são separados da imagem de HSV. Todos os valores no canal de Matiz são multiplicados por 360 para obter valores radiais de matizes de 0 grau a 360 graus. Na imagem RGB, uma região de interesse (ROI) pode ser identificada com o uso de uma ferramenta de desenho à mão livre em MATLAB. Um usuário pode desenhar a região de interesse que cobre toda a fatia de espécime na imagem menos o fundo e as fatias adjacentes. Então, o *software* pode criar uma máscara binária da região de interesse. A seguir, o *software* pode calcular a área da região de interesse em mm<sup>2</sup> ao calibrar a área absoluta de cada pixel nessa imagem com o uso de uma etiqueta de régua na imagem a fim de determinar uma Área de toda a fatia. Então, o *software* pode localizar todos os pixels com cor verde autofluorescente ao limitar os valores de matiz ( $70 < \text{Matiz} < 170$ ), que é a faixa de matizes observada com o tecido conjuntivo autofluorescente.

[0126] A seguir, conforme mostrado em amarelo na Figura 22, o *software* pode calcular o número de pixels com o limite de Matiz contido na imagem, e calcular a área em  $\text{mm}^2$  dos pixels verdes detectados a fim de determinar uma Área de fluorescência verde. Então, o *software* pode calcular uma razão da área verde para a área de fatia de espécime total ao calcular uma razão da Área de fluorescência verde com a Área de toda a fatia. Essa razão fornece a porcentagem de autofluorescência verde que corresponde ao número de pixels na amostra e pode ser usada para determinar a porcentagem de fibrose na amostra.

[0127] Conforme mostrado em rosa na Figura 22, o sistema pode calcular também o número de pixels verdes (limite de matiz) contido em cada  $\text{mm}^2$  da região definida de interesse. Então, o sistema pode calcular a média dos pixels verdes por área de unidade em toda a região de interesse a fim de obter a densidade de autofluorescência verde. A densidade de autofluorescência verde corresponde à densidade dos pixels verdes na amostra e pode ser usada para determinar a porcentagem de fibrose na amostra.

[0128] Alternativamente, em vez de usar HSV, conforme mostrado em verde na Figura 22, a imagem de fluorescência RGB inserida pode ser separada em seus canais Vermelho, Verde e Azul correspondentes. Então, o *software* pode usar a máscara binária da região de interesse para definir a ROI no canal de verde da imagem. A seguir, o *software* pode mapear o histograma de intensidade da região de interesse de canal de verde, e calcular a distribuição de intensidade média da região de interesse de canal de verde a fim de determinar uma intensidade de canal média de verde. Então, o *software* pode repetir essa última etapa para calcular a distribuição de intensidade média do canal de verde apenas na localização dos pixels limitados como autofluorescência verde a fim de determinar a intensidade de canal média de verde de autofluorescência verde. A intensidade de canal média de verde de autofluorescência verde pode

corresponder à intensidade dos pixels verdes na amostra e pode ser usada para determinar a porcentagem de fibrose na amostra.

[0129] Conforme mostrado em cinza na Figura 22, o *software* pode correlacionar a porcentagem de autofluorescência de verde, a densidade da autofluorescência de verde e a intensidade de canal média de verde de autofluorescência de verde com a porcentagem de fibrose no espécime conforme avaliado pelo médico. Isso pode ser usado para prever e determinar a porcentagem de fibrose em um paciente a fim de fornecer um diagnóstico apropriado ao paciente. Por exemplo, mulheres com uma porcentagem superior de fibrose podem ter resultados de cosmese piores após a BCS.

[0130] Além da fibrose, as determinações preditivas a respeito da composição de tecidos ou porcentagens de outros tipos de tecidos nas imagens podem ser feitas com base na cor nas imagens.

### Cor

[0131] As imagens coletadas pelo dispositivo são exibidas como uma imagem colorida compósita. Quando o imageamento é realizado no modo de fluorescência (iluminação de 405 nm com captura de luz emitida na faixa de 500 a 550 nm e 600 a 660 nm), as imagens compósitas contêm um espectro de cores resultante da emissão de luz verde (500 a 550 nm) e luz vermelha (600 a 660 nm) ou uma combinação das mesmas. O comprimento (ou comprimentos) de onda (que corresponde à cor) de luz emitida do alvo é um resultado da presença de moléculas fluorescentes específicas. Por exemplo, a PpIX (um produto de metabolismo de 5-ALA) presente em tumores parece vermelho fluorescente enquanto colágeno, um componente de tecido normal conjuntivo, parece verde fluorescente. Quando uma mistura de diferentes moléculas fluorescentes está presente no tecido, a cor resultante na imagem compósita ocorre devido a uma combinação dos diferentes comprimentos de onda emitidos. A

concentração/densidade e propriedades fluorescentes intrínsecas (algumas moléculas fluorescentes têm intensidade fluorescente intrínseca mais forte) de cada tipo de molécula fluorescente presente no tecido-alvo afetarão a cor fluorescente resultante.

[0132] A cor pode ser usada para assistir na classificação dos diferentes tipos de tecidos contidos nas imagens coletadas.

#### Classificação de Tecido

[0133] A análise da cor fluorescente (incluindo recursos como matiz, luminosidade, saturação) pode fornecer informações sobre o tipo e quantidade relativa de diferentes tecidos no tecido-alvo (isto é, qual proporção do tecido-alvo é tumor versus tecido conjuntivo). A luminosidade, em particular, é útil na interpretação de imagens de fluorescência, dado que os tecidos com um matiz similar podem ser diferenciados visualmente (e através de análise de imagem) por diferenças na luminosidade. Por exemplo, em espécimes de tecido mamário, a gordura parece rosa pálido enquanto tumores fluorescentes de PpIX pode parecer como uma faixa de intensidades de vermelho. Em alguns casos, fluorescência de tumor de PpIX terá o mesmo matiz como tecido gorduroso normal de fundo, entretanto, diferenças na luminosidade farão com que a PpIX em tumores pareça 'mais brilhante'. Além disso, diferenças sutis nas características de cor que não são visualmente perceptíveis nas imagens compósitas podem ser calculadas também com o *software* de análise de imagem para interpretar diferenças na composição de tecido ou identificar a presença de componentes de tecido específicos.

#### Interpretação de Imagem

[0134] A relação entre cor de fluorescência e a composição de tecido permite que o usuário interprete a imagem/vídeo colorido compósito (isto é, o usuário saberá qual tipo de tecido está observando) assim como fornece para o

usuário informações adicionais que não são, de outro modo, óbvias sob exame em luz branca para guiar decisões clínicas. Por exemplo, se o tecido-alvo parecer vermelho brilhante fluorescente para o usuário (por exemplo, cirurgião), o usuário entenderá que isso significa que há uma alta densidade de células tumorais nessa área e pode escolher atuar sobre as informações ao remover tecido adicional da cavidade cirúrgica. Por outro lado, se o tecido parecer fracamente vermelho fluorescente, o usuário pode decidir não remover tecido adicional mas retirar um pedaço pequeno de tecido para confirmar microscopicamente a presença de tumor.

[0135] Assim, nesse sentido, a vermelhidão da fluorescência pode ser considerada preditiva do tipo de tecido e da presença de doença. Além de observar a cor contida na imagem, o médico, cirurgião ou outra equipe médica que observa as imagens pode observar também o padrão ou “textura” da imagem. Adicionalmente, não apenas a intensidade de uma única cor é relevante, mas combinações de cores em conjunto fornecem também informações para o médico. Por exemplo, a identificação de verde na imagem pode ser um identificador de tecido conjuntivo normal e saudável na imagem, como colágeno ou elastina. O padrão que a cor faz fornece também uma indicação a respeito da densidade do tecido. Por exemplo, verde irregular ou manchado pode indicar tecido conjuntivo difuso enquanto verde sólido pode ser indicativo de tecido conjuntivo denso. Similarmente, uma grande massa sólida de vermelho pode indicar tumor ou doença focal enquanto pontos vermelhos espalhados através de toda a imagem podem ser indicativos de doença multifocal.

[0136] Conforme observado acima, ver a interação ou a posição das cores uma em relação a outra pode fornecer também informações para o médico. Quando a fluorescência vermelha e fluorescência verde estão em uma imagem

em conjunto, é possível visualizar a extensão de doença (fluorescência vermelha) no tecido saudável (fluorescência verde). Adicionalmente, o posicionamento do vermelho (doença) em relação ao verde (tecido saudável) pode guiar um médico durante a intervenção para remover ou ressecar a doença. Vermelho e verde juntos podem delinear também o limite entre o tecido com doença e saudável e fornece contexto da anatomia de tecido saudável para guiar ressecção. A combinação dessas cores em conjunto fornece também retroalimentação para o cirurgião/médico durante as intervenções como ressecção. Ou seja, à medida que tecido com doença é removido ou, de outro modo, destruído, a representação visual em vermelho e verde se altera. Como o vermelho desaparece e verde se torna mais prevalente, o cirurgião receberá retroalimentação afirmativa de que a doença está sendo removida, permitindo que o cirurgião avalie a eficácia da intervenção em tempo real. Isso é aplicável a muitos tipos de intervenções guiadas por imagem incluindo, por exemplo, laparoscopia, ressecção, biopsia, curetagem, braquiterapia, ablação ultrassônica de alta frequência, ablação por radiofrequência, terapia de próton, vírus oncolítico, terapia de campo elétrico, ablação térmica, terapia fotodinâmica, radioterapia, ablação e/ou crioterapia.

[0137] Ao observar a cor/textura/padrão da imagem, é possível para o médico diferenciar componentes de tecido como tecido conjuntivo, tecido adiposo, tumor e tumor benigno (lesões hiperplásicas). Em um aspecto, o médico pode obter uma imagem geral de tecido saudável *versus* tecido com doença (verde *versus* vermelho), e, então, no tecido com doença, diferenciar potencialmente entre doença benigna e doença maligna com base na intensidade da fluorescência vermelha (benigna = intensidade fraca, maligna = intensidade forte). Exemplos não limitantes de doença benigna que podem ser identificados incluem adenoma fibroide, hiperplasia, carcinoma lobular *in situ*,

adenose, necrose gordurosa, papiloma, doença fibrocística e mastite.

[0138] Observar a fluorescência vermelha e verde em conjunto pode assistir também os médicos no alvejamento de biópsias e curetagem.

[0139] Ao observar os linfonodos, pode ser possível identificar doença subclínica e/ou doença explícita. A imagem de fluorescência pode ser usada para identificar doença metastática no sistema linfático, no vascular sistema e no espaço intersticial incluindo doença infiltrada.

[0140] Com base nos exemplos acima, os recursos presentes em uma imagem multiespectral podem ser usados para classificar tecido e para determinar a eficácia de intervenções. Em particular, é possível fazer o seguinte com o uso dos recursos encontrados em uma imagem multiespectral:

- Classificar diferentes tipos de tecido;
- Determinar a extensão de doença presente ou ausente nos tecidos imageados;
- Guiar amostragem de uma determinada área;
- Fazer diagnósticos;
- Fazer prognósticos a respeito da resposta à intervenção (Tumor primário fluorescente removido? Nenhum envolvimento no linfonodo? Identificar anteriormente o envolvimento no linfonodo desconhecido)
- Planejar o tratamento
- Usar para guiar o tratamento (por exemplo, plantar sementes radioativas para câncer de próstata, alvejar tumor para tratamento de radiação)
- Predizer a doença (densidade de tecido mamário (por exemplo, colágeno))
- Triar/estratificar pacientes para tratamento, determinar tratamentos de acompanhamento com base nas imagens

[0141] A análise das imagens obtidas no presente documento pode ser

realizada por *software* que executa nos dispositivos descritos no presente documento ou em processadores separados. Exemplos de análise de imagem e *software* apropriado podem ser encontrados, por exemplo, no Pedido de Patente Provisório US nº 62/625,611, depositado em 2 de fevereiro de 2018 e intitulado “Wound Imaging and Analysis” e no pedido de patente internacional nº PCT/CA2019/000002, depositado em 15 de janeiro de 2019 e intitulado “Wound Imaging and Analysis”, cujo todo o conteúdo de cada um dos quais é incorporado a título de referência no presente documento.

[0142] As imagens multiespectrais coletadas pelos dispositivos revelados neste pedido de acordo com os métodos descritos neste pedido podem levar à capacidade de fazer o seguinte:

1. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser usadas para diferenciar entre diferentes componentes de tecido para determinar a quantidade relativa de um determinado componente de tecido versus outros componentes em um campo de visão de imageamento.

2. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser usadas para classificar qualitativa ou quantitativamente (por exemplo, com base nos recursos de fluorescência relativos) tecidos saudáveis versus anormais assim como classificar/caracterizar vários tipos de tecido.

3. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser usadas para propósitos de treinamento ou educação para aprimorar interpretação de imagem de fluorescência de um alvo por usuários.

4. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser usadas para treinar algoritmos de computador (por exemplo, aprendizado de máquina, redes neurais, inteligência artificial) para alcançar automaticamente em tempo real os itens 1 e 2 acima.

5. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem

ser usadas para determinar a concentração (semiquantitativamente) de PpIX.

6. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas de tumores fluorescentes de PpIX podem ser usadas para dosimetria (por exemplo, terapia fotodinâmica) ou no planejamento de tratamentos de tumores.

7. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser usadas para identificar fibrose na mama. O padrão, a intensidade, a distribuição, difusibilidade, etc. do tecido conjuntivo AF é um indicador de fibrose, rigidez e resistência à tração de tecido. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas reveladas no presente documento podem fornecer informações sobre a luminosidade de um determinado recurso fluorescente a partir do qual um usuário poderia diferenciar o tumor FL de PpIX de tecido gorduroso com matizes similares, mas sem luminescência.

8. Imageamento de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas (com 5-ALA) tem capacidade de detectar doença (de outro modo, clinicamente oculta) que está a, por exemplo, cerca de 2,6 mm ou menos abaixo da superfície de tecido imageado (consulte a figura 4 do manuscrito).

9. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas fornecem diferenças de cor entre tecido com doença e normal de modo que o limite entre esses tecidos possa ser definido e visualizado.

10. Fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas pode ser usada para biopsia guiada por imagem, ressecção cirúrgica ou ablação ou crioterapia.

11. Fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas pode ser usada para excisão guiada por imagem em tempo real do espécime de tumor primário (por exemplo, lumpectomia) para minimizar a necessidade de excisão de tecido adicional e o risco de dissecar o tumor primário. Correlacionar espacial/anatomicamente um espécime de tumor primário com excisões de tecido adicionais é desafiador. A remoção de um único espécime pode aprimorar

o correto registro de uma superfície de lumpectomia com a superfície de cavidade. Adicionalmente, a disseção do tumor primário pode contribuir para a disseminação de células tumorais na cavidade cirúrgica e um risco aumentado de recorrência.

12. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem identificar componentes de não tecido no campo de visão (por exemplo, retratores, presilhas cirúrgicas/vasculares, ferramentas cirúrgicas) que fornece retroalimentação visual de contexto espacial durante o imageamento e ressecção guiada por fluorescência (por exemplo, em um ambiente escurecido).

13. Um método para o qual as imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas são usadas para extrair canais de cor (por exemplo, RGB), componentes espectrais (por exemplo, histograma de comprimento de onda) em uma base de pixel, ROI ou campo de visão.

14. Um método em que os canais de cor extraídos são processados aritmeticamente (por exemplo, razão de canal de vermelho para o canal de verde, redução de artefato/ruído, melhoramento de histograma) para visualizar e/ou quantificar recursos biológicos (por exemplo, estruturas, diferenças de concentração, bordas de diferenciação de tecido, profundidade) não perceptíveis de outro modo na imagem bruta.

15. Um método em que as imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas podem ser convertidas em espaços de cor alternativos (por exemplo, espaço de laboratório CIE 1931) para o propósito de visualização e/ou quantificação de recursos biológicos (por exemplo, estruturas, diferenças de concentração, bordas de diferenciação de tecido, profundidade) não perceptíveis de outro modo na imagem bruta. Por exemplo, ao converter em cores de espaço de Laboratório que não foram diferenciáveis na imagem RGB, mas podem ser diferenciáveis tanto visual quanto aritmeticamente o espaço de Laboratório.

16. Imagens de fluorescência multiespectral ou com múltiplas bandas

podem ser usadas para medir quantitativamente o tamanho, incluindo área, de ROIs manual/automaticamente definidas (por exemplo, todo o espécime, área de verde AF) ou distância entre as ROIs manual/automaticamente definidas ou bordas de diferenciação de tecido (por exemplo, distância entre focos tumorais de fluorescência vermelha e margem de espécime no espécime seccionado em série) em qualquer distância focal contida na faixa focal especificada do dispositivo.

17. Um método em que uma etiqueta de calibração física ou óptica é colocada no campo de visão da câmera.

[0143] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de quantificação das imagens de fluorescência obtidas com o dispositivo multiespectral portátil revelado (primeiro método da Figura 23) é revelado. Além disso, um método de determinação da precisão das imagens de fluorescência obtidas com o dispositivo multiespectral portátil revelado (segundo método da Figura 23) é também revelado. Os métodos são ilustrados no fluxograma da Figura 23. Os métodos são executados, por exemplo, no *software* de imageamento HALO. Contempla-se também que outro *software* bem conhecido pode ser usado.

[0144] O método de quantificação das imagens de fluorescência (chamado de primeiro método no presente documento) será discutido primeiramente e referenciará várias etapas identificadas na Figura 23. O primeiro método conforme mostrado na Figura 23 inclui a etapa de inserir no *software* de imageamento seções digitalizadas de uma biópsia de tecido de um paciente de modo que o seja manchado com um mancha histológica, por exemplo, uma mancha de hematoxilina e eosina (mancha de H&E) e que o paciente receba 5-ALA antes da cirurgia (etapa 1).

[0145] Por exemplo, no primeiro método da Figura 23, em um paciente que

recebeu 5-ALA antes de uma lumpectomia, uma biópsia de tumor é removida primeiramente do espécime de lumpectomia. A biópsia, por exemplo, uma biópsia nuclear, é tomada de uma área na qual, por exemplo, fluoresceu vermelho durante o imageamento com o dispositivo portátil indicando que tecido contendo porfirinas (isto é, tumor) está presente. Então, uma ou mais porções da biópsia de tumor são manchadas com a mancha de H&E e processadas em uma ou mais imagens digitais. Conforme discutido ainda abaixo, o *software* de imageamento analisa as imagens digitais a fim de quantificar a biópsia de tumor. Por exemplo, o *software* pode determinar que a biópsia de tumor inclui 40% de tecido tumoral, 10% de tecido adiposo, 10% de tecido conjuntivo e 40% de outro tecido. Isso pode permitir que um usuário quantifique a biópsia de tumor ao determinar as quantidades específicas de cada tipo de tecido contido na biópsia. Isso permite a confirmação de que o tumor estava presente na área (ou áreas) que fluoresceu vermelho quando imageada com o dispositivo portátil.

[0146] Conforme mostrado na Figura 23, nas etapas 2 e 3 do primeiro método, um usuário abre o arquivo desejado no *software* de imageamento e, então, abre, por exemplo, um módulo classificador de tecido no *software* de imageamento. No módulo classificador de tecido, uma ou mais categorias de tecido específicas podem ser selecionadas (etapa 4). Categorias de tecido exemplificativas incluem, por exemplo, tecido tumoral, tecido adiposo, tecido conjuntivo, não tecido de fundo e tecido inflamatório. Então, o *software* de imageamento avaliará a amostra de tecido com base na categoria de tecido selecionada.

[0147] Conforme mostrado nas etapas 5 a 8 da Figura 23, o *software* de imageamento pode ser refinado/aprimorado a fim de fornecer um programa mais preciso. Por exemplo, um usuário pode destacar áreas específicas da

amostra de tecido manchada com H&E que corresponde a cada uma das categorias de tecido selecionadas (etapa 5). Isso pode ajudar a treinar o *software* de imageamento para identificar tipos de tecido específicos. Por exemplo, um usuário pode destacar tecido conjuntivo na amostra de tecido manchada com H&E a fim de ajudar o *software* de imageamento a identificar qualquer e todo o tecido conjuntivo.

[0148] O *software* de imageamento pode permitir também que um usuário modifique a classificação do *software* de imageamento da amostra de tecido através de ajuste em tempo real. Por exemplo, um usuário pode visualizar a classificação do *software* de imageamento da amostra de tecido (etapa 6). Em um exemplo, o *software* de imageamento pode classificar áreas na amostra de tecido como incluindo tecido conjuntivo e as áreas remanescentes como sendo não tecido de fundo. Então, o usuário pode criar uma região de interesse (ROI) em torno de quaisquer estruturas histologicamente normais que são desclassificadas (etapa 7). Por exemplo, o usuário pode identificar uma ou mais porções das áreas classificadas como tecido conjuntivo que são realmente não tecidos de fundo. Assim, o usuário pode identificar uma ou mais áreas nas quais o dispositivo de imageamento desclassificou as porções como tecido conjuntivo. Tal identificação pode ser usada para refinar/aprimorar o dispositivo de imageamento a fim de aprimorar sua precisão na identificação correta de tecido. O usuário pode destacar também áreas adicionais de interesse na amostra de tecido a fim de refinar/aprimorar ainda a precisão de cada categoria de tecido (etapa 8).

[0149] Na etapa 9 do primeiro método da Figura 23, um usuário pode executar no *software* de imageamento o módulo classificador de tecido. Portanto, o *software* de imageamento pode analisar imagem digital (do tecido manchado com, por exemplo, H&E) a fim de quantificar os diferentes

componentes de tecido. Conforme discutido acima, isso pode permitir que um usuário determine os diferentes de componentes de tecido na biópsia de tumor. Assim, por exemplo, uma biópsia de tumor pode ser removida de um espécime de tecido excisado. Uma ou mais porções da biópsia de tumor podem ser manchadas com a mancha de H&E e processadas nas imagens digitais. Essas uma ou mais porções podem ter como base as áreas detectadas das emissões fluorescentes do dispositivo multiespectral revelado. Por exemplo, uma porção da biópsia de tumor que tem uma porcentagem maior de vermelho fluorescente (tecido cancerígeno) pode ser processada para as imagens de seção digital. Então, o *software* (na etapa 9 da Figura 23) pode analisar as imagens digitais a fim de determinar os componentes de tecido específicos (e sua quantidade) contidos na porção da biópsia de tumor. Assim, o *software* pode determinar que a porção do tumor que tem uma porcentagem maior de vermelho fluorescente tem mais que uma quantidade média de tecido adiposo. Ao quantificar os diferentes componentes de tecido na biópsia de tumor, um usuário pode ter capacidade melhor de estudar e entender o tumor (por exemplo, como o tumor estava afetando a saúde do paciente).

[0150] Contempla-se também que o dispositivo de imageamento pode realizar a análise na etapa 9 (para o primeiro método) em apenas uma porção específica da amostra de tecido, por exemplo, em uma região específica de interesse na amostra de tecido. Em algumas modalidades, a região de interesse pode ser uma área particular da amostra de tecido que tem, por exemplo, cerca de um terço do tamanho da amostra de tecido total. Em outras modalidades, a região de interesse pode ser uma área da amostra de tecido que está em uma distância específica da superfície imageada.

[0151] O *software* de imageamento pode extrair valores de área (por exemplo, mm<sup>2</sup>) para cada uma das categorias de tecido selecionadas (etapa 10)

da Figura 23. Por exemplo, para o primeiro método, o *software* pode determinar os valores de área de cada uma das categorias de tecido selecionadas na amostra de tecido. Então, o *software* pode calcular a porcentagem relativa de um componente de tecido específico na amostra de tecido (etapa 11).

[0152] No segundo método da Figura 23, e conforme discutido ainda abaixo, o *software* de imageamento pode ser usado também para comparar tecido detectado pela mancha de H&E com o tecido detectado pelo dispositivo multiespectral revelado. Então, o *software* de imageamento pode determinar a precisão do dispositivo multiespectral revelado com base nessa comparação. Nesse caso, o tipo de amostra usada para as seções de imagem digital pode ser diferente. Por exemplo, em vez de coletar uma amostra principal, toda uma montagem de processo pode ser usada. Isso permite uma comparação um a um ou pixel por pixel entre a amostra de tecido manchada e a amostra de tecido que foi imageada com o uso do dispositivo de imageamento portátil. Por exemplo, o *software* de imageamento compara, na mesma amostra de tecido, o tecido conjuntivo manchado em rosa com a mancha de H&E e a autofluorescência verde detectada pelo dispositivo multiespectral revelado. Conforme discutido acima, a presença e quantidade de autofluorescência verde podem representar a presença e quantidade de tecido conjuntivo na amostra de tecido. Então, o *software* de imageamento pode determinar a precisão do dispositivo multiespectral revelado ao comparar a mancha rosa (da mancha de H&E) com a autofluorescência verde (do dispositivo multiespectral revelado).

[0153] Um método de determinação da precisão das imagens de fluorescência obtidas com o dispositivo multiespectral portátil revelado (segundo método da Figura 23) será discutido agora com referência a várias etapas identificadas na Figura 23. O segundo método conforme mostrado na Figura 23 inclui a etapa de inserir no *software* de imageamento seções

digitalizadas de uma biópsia de tecido de um espécime de tecido excisado como um espécime de tecido de lumpectomia removido durante a cirurgia câncer de mama. Conforme observado acima, todo um manchamento de montagem pode ser usado. As seções de tecido digitalizadas são de tecido que foram manchados com uma mancha histológica, por exemplo, uma mancha de hematoxilina e eosina (mancha de H&E). Adicionalmente, as seções de tecido digitalizadas são de biópsias coletadas do tecido imageado com o dispositivo de imageamento portátil revelado no presente documento, em que o paciente recebeu 5-ALA antes da cirurgia (etapa 1).

[0154] Conforme mostrado na Figura 23, nas etapas 2 e 3 do segundo método, um usuário abre o arquivo desejado no *software* de imageamento e, então, abre, por exemplo, um módulo classificador de tecido no *software* de imageamento. No módulo classificador de tecido, uma ou mais categorias de tecido específicas podem ser selecionadas (etapa 4). Categorias de tecido exemplificativas incluem, por exemplo, tecido tumoral, tecido adiposo, tecido conjuntivo, não tecido de fundo e tecido inflamatório. Então, o *software* de imageamento avaliará a amostra de tecido com base na categoria de tecido selecionada.

[0155] Conforme mostrado nas etapas 5 a 8 da Figura 23, o *software* de imageamento pode ser refinado/aprimorado a fim de fornecer um programa mais preciso. Por exemplo, um usuário pode destacar áreas específicas da amostra de tecido manchada com H&E que corresponde a cada uma das categorias de tecido selecionadas (etapa 5). Isso pode ajudar a treinar o *software* de imageamento para identificar tipos de tecido específicos. Por exemplo, um usuário pode destacar tecido conjuntivo na amostra de tecido manchada com H&E a fim de ajudar o *software* de imageamento a identificar qualquer e todo o tecido conjuntivo.

[0156] O *software* de imageamento pode permitir também que um usuário modifique a classificação do *software* de imageamento da amostra de tecido através de ajuste em tempo real. Por exemplo, um usuário pode visualizar a classificação do *software* de imageamento da amostra de tecido (etapa 6). Em um exemplo, o *software* de imageamento pode classificar áreas na amostra de tecido como incluindo tecido conjuntivo e as áreas remanescentes como sendo não tecido de fundo. Então, o usuário pode criar uma região de interesse (ROI) em torno de quaisquer estruturas histologicamente normais que são desclassificadas (etapa 7). Por exemplo, o usuário pode identificar uma ou mais porções das áreas classificadas como tecido conjuntivo que são realmente não tecidos de fundo. Assim, o usuário pode identificar uma ou mais áreas nas quais o dispositivo de imageamento desclassificou as porções como tecido conjuntivo. Tal identificação pode ser usada para refinar/aprimorar o dispositivo de imageamento a fim de aprimorar sua precisão na identificação correta de tecido. O usuário pode destacar também áreas adicionais de interesse na amostra de tecido a fim de refinar/aprimorar ainda a precisão de cada categoria de tecido (etapa 8).

[0157] Na etapa 9 do segundo método da Figura 23, o *software* pode comparar a amostra de tecido em relação à mancha de H&E e em relação à autofluorescência verde no contexto das categorias de tecido selecionadas. Nesse método, o *software* compara a amostra de tecidos a fim de determinar a precisão das imagens de fluorescência obtidas com o dispositivo multiespectral portátil revelado. Em um exemplo, se um usuário selecionar a categoria de tecido de tecido conjuntivo, a quantidade de tecido conjuntivo detectada pelo *software* no tecido manchado com H&E é comparada com a quantidade de tecido conjuntivo detectada pelo *software* no tecido fluorescente (na etapa 9 de Figura 23). Então, essa comparação é usada para determinar se o dispositivo

multiespectral portátil revelado capturou adequadamente o tecido conjuntivo na amostra de tecido, ou dito de outra forma, se a quantidade de fluorescência de uma determinada cor, que se entende como correspondendo a um tipo de tecido particular, pode estar correlacionada ao determinar os tipos de tecido na mesma amostra (em uma análise pixel por pixel) quando manchado com a mancha de H&E.

[0158] Contempla-se também que o dispositivo de imageamento pode realizar a análise na etapa 9 (para o segundo método) em apenas uma porção específica da amostra de tecido, por exemplo, em uma região específica de interesse na amostra de tecido. Em algumas modalidades, a região de interesse pode ser uma área particular da amostra de tecido que tem, por exemplo, cerca de um terço do tamanho da amostra de tecido total. Em outras modalidades, a região de interesse pode ser uma área da amostra de tecido que está em uma distância específica da superfície imageada.

[0159] O *software* de imageamento pode extrair valores de área (por exemplo, mm<sup>2</sup>) para cada uma das categorias de tecido selecionadas (etapa 10) no segundo método de Figura 23. Para o segundo método, o *software* de imageamento pode calcular um primeiro valor de área para o tecido conjuntivo identificado com a mancha de H&E e um segundo valor de área para o tecido conjuntivo identificado com o dispositivo multiespectral revelado. O *software* de imageamento pode calcular ainda um terceiro valor de área para o tecido tumoral identificado com a mancha de H&E e um quarto valor de área para o tecido tumoral identificado com o dispositivo multiespectral revelado. Com o uso dos valores de área, então, o *software* de imageamento pode determinar a precisão do dispositivo multiespectral revelado (etapa 11). Por exemplo, o *software* de imageamento pode usar os primeiro e segundo valores de área para determinar a porcentagem de tecido conjuntivo identificado pela mancha de

H&E e identificado pelo dispositivo multiespectral revelado. Assim, o *software* de imageamento pode, por exemplo, determinar que a mancha de H&E mostra que a amostra de tecido inclui 45% de tecido conjuntivo e que o dispositivo multiespectral revelado mostra que a amostra de tecido inclui 45% de tecido conjuntivo. Nesse exemplo, então, o *software* de imageamento pode determinar que o dispositivo multiespectral revelado é preciso na sua determinação de identificação de tecido conjuntivo (devido ao primeiro valor de área ser igual ao segundo valor de área).

[0160] Em um outro exemplo, o *software* de imageamento pode determinar, por exemplo, que a mancha de H&E mostra que a amostra de tecido inclui 35% de tecido conjuntivo enquanto o dispositivo multiespectral revelado mostra que a amostra de tecido inclui 25% de tecido conjuntivo. Nesse exemplo, então, o *software* de imageamento pode determinar que o dispositivo multiespectral não é preciso na sua determinação de identificação de tecido conjuntivo e precisa de refinamento, ou que o próprio *software* de imageamento precisa de refinamento na sua determinação de identificação de tecido conjuntivo (devido ao primeiro valor de área não ser igual ao segundo valor de área).

[0161] A fim de determinar a porcentagem de cada categoria de tecido na amostra de tecido, o dispositivo de imageamento pode usar os valores de área conforme discutido acima. Por exemplo, a fim de calcular a porcentagem relativa de uma determinada categoria de tecido, o dispositivo de imageamento pode dividir o valor de área dessa categoria de tecido pela área classificada como tecido normal. A área classificada como tecido normal pode incluir também qualquer região de interesse especificamente identificada pelo usuário como sendo tecido normal conforme discutido acima.

[0162] O dispositivo de imageamento pode usar também os valores de área

conforme discutido acima para determinar uma razão de dois componentes. Por exemplo, para determinar uma razão de tecido tumoral para tecido conjuntivo. Assim, o dispositivo de imageamento pode dividir o valor de área do tecido classificado como tecido tumoral com o valor de área do tecido classificado como tecido conjuntivo.

[0163] Conforme discutido, os dados da mancha de H&E são comparados/correlacionados com as imagens de fluorescência (etapa 12). Isso pode ser usado para determinar a precisão do dispositivo multiespectral revelado. Assim, um usuário pode determinar que o dispositivo multiespectral detecta precisamente a presença e quantidade de tecido tumoral, não detecta precisamente a presença e/ou quantidade de tecido conjuntivo. Isso pode ser útil para refinar o dispositivo multiespectral.

[0164] O dispositivo multiespectral revelado pode ser refinado ao alterar o filtro óptico do dispositivo. Por exemplo, a banda de transmissão do filtro óptico pode ser variada a fim de alterar a fluorescência detectada. Isso pode permitir, por exemplo, que menos fluorescência verde seja vista, o que pode se correlacionar mais precisamente com a presença real de tecido conjuntivo na biópsia.

[0165] Em algumas modalidades, o dispositivo de imageamento revelado pode ser usado com tecido adiposo que produz, por exemplo, uma emissão de fluorescência marrom rosado. Nesse exemplo, um usuário selecionaria a categoria de tecido de tecido adiposo. Em outras modalidades, as categorias de tecido como tecido sanguíneo e anormal (por exemplo, tumor, células cancerígenas, lesões, tumor benigno e lesões hiperplásticas) podem ser selecionadas.

[0166] Após uma primeira categoria de tecido ser selecionada, então, um usuário pode selecionar uma segunda categoria de tecido. Então, o *software* de

imageamento criaria um novo primeiro valor de área e um novo segundo valor de área para a segunda categoria de tecido. Então, o *software* pode comparar o novo primeiro valor de área e o novo segundo valor de área conforme discutido acima em relação aos primeiro e segundo valores de área.

[0167] Contempla-se também que o *software* de imageamento revelado permite que um usuário determine se o dispositivo multiespectral precisa de refinamento sem um alto nível de experiência pelo usuário. Assim, o dispositivo de imageamento fornece um sistema fácil e automatizado para determinar se o dispositivo multiespectral precisa de refinamento.

[0168] O *software* de imageamento pode ser usado com outros dispositivos diferentes do dispositivo multiespectral revelado. Assim, o dispositivo de imageamento pode ser usado com uma variedade de dispositivos a fim de determinar a precisão do dispositivo, e se o mesmo precisa de refinamento.

[0169] Contempla-se que as etapas da Figura 23 podem ser intercambiadas e aplicadas em qualquer uma outra ordem diferente da ordem revelada no presente documento. Adicionalmente, uma ou mais etapas podem ser omitidas.

[0170] De acordo com um outro aspecto da presente revelação, um método de quantificação de contraste de cor é revelado. Por exemplo, o método pode ser usado para quantificar o contraste de cor de fluorescência entre tecido tumoral e tecido normal. Assim, a intensidade de cor média do tecido tumoral é comparada com a intensidade de cor média do tecido normal. Em algumas modalidades, o método pode ser usado para quantificar o contraste de cor de fluorescência entre diferentes intensidades de tecido conjuntivo. Assim, a intensidade de cor média de uma primeira área do tecido conjuntivo é comparada com a intensidade de cor média de uma segunda área do tecido conjuntivo. Tais contrastes de cor podem não ser confiáveis quando percebidos pelos olhos de um usuário. Por exemplo, tanto a primeira quanto a segunda áreas

podem ter uma autofluorescência verde que é similar, os olhos de um usuário podem não ter capacidade de discernir a diferença na cor entre essas duas áreas. Assim, o método da Figura 24 fornece um processo preciso para identificar tais contrastes de cor. O método da Figura 24 pode ser usado também para quantificar o contraste de cor com a amostra de tecidos manchada com H&E.

[0171] O método é ilustrado no fluxograma da Figura 24. O método pode ser executado no *software* do proprietário/cliente com o uso de, por exemplo, *software* de MATLAB. Contempla-se também que os outros *softwares* bem conhecidos podem ser usados no lugar de MATLAB.

[0172] Conforme mostrado na etapa 1 da Figura 24, o método inclui inserir no *software* de imageamento uma imagem RGB, por exemplo, uma imagem de fluorescência RGB. Assim, a imagem de fluorescência RGB pode ser uma imagem de uma amostra de tecido que inclui fluorescência verde e/ou vermelha conforme discutido acima. A seguir, na etapa 2, o *software* de imageamento pode converter a imagem RGB em um conjunto de dados para obter valores de triestímulos para a imagem. Por exemplo, o *software* de imageamento pode converter a imagem RGB em valores de XYZ em um diagrama de cromaticidade (sistema de cor CIE) a fim de fornecer uma localização espacial de cada pixel na imagem RGB.

[0173] O *software* de imageamento pode exibir também a região de interesse (ROI) na amostra de tecido (etapa 3). Por exemplo, a região de interesse pode ser demarcada pelo usuário em uma imagem de luz branca correspondente do tecido. Então, o *software* de imageamento pode exibir essa mesma região de interesse na imagem RGB. Em um exemplo, a região de interesse pode ser uma área específica que inclui um alto nível de tecido conjuntivo ou tecido tumoral. Em um outro exemplo, a região de interesse pode incluir tanto tecido tumoral quanto tecido normal. Contempla-se também que mais de uma região de

interesse pode ser usada.

[0174] Conforme mostrado na etapa 4 da Figura 24, um usuário pode definir/redefinir manualmente a região de interesse com uma ferramenta de desenho à mão livre no *software* de imageamento. Isso pode permitir que um usuário modifique e adapte a região de interesse para uma aplicação específica.

[0175] Na etapa 5, o *software* de imageamento pode criar uma máscara binária da imagem RGB. Conforme discutido ainda abaixo, a máscara binária pode ser usada para determinar os valores de XYZ da imagem RGB. A máscara binária pode ser criada apenas para a área (ou áreas) especificada pela região de interesse. A seguir, o *software* de imageamento pode calcular um valor de RGB médio e um valor de XYZ médio (etapa 6). Por exemplo, o *software* de imageamento pode criar um valor de RGB médio em uma porção de fluorescência verde do tecido conjuntivo e um valor de XYZ correspondente. O valor médio pode ser, por exemplo, uma intensidade de verde média na região de interesse, e o valor de XYZ médio pode ser, por exemplo, um valor de triestímulos correspondente.

[0176] A seguir, na etapa 7, o *software* de imageamento pode derivar os parâmetros 'x' e 'y' médios dos valores de triestímulos calculados na etapa 6. O valor de 'x' pode ser calculado de acordo com a fórmula a seguir:  $x=X/(X+Y+Z)$ , e o valor de 'y' pode ser calculado de acordo com a fórmula a seguir:  $y=Y/(X+Y+Z)$ . Na etapa 8, um usuário pode plotar as coordenadas de 'x' e 'y' em um diagrama de cromaticidade para representar a cor média da amostra de tecido especificada. Por exemplo, a amostra de tecido especificado pode ter uma cor de fluorescência verde com um comprimento de onda de 520 nm no diagrama de cromaticidade.

[0177] Em algumas modalidades, o *software* de imageamento pode criar duas coordenadas de 'x' e 'y' no diagrama de cromaticidade. As duas

coordenadas podem se originar da mesma amostra de tecido de modo que uma coordenada se correlacione com o tecido tumoral e a outra coordenada se correlacione com o tecido normal. Em outras modalidades, uma coordenada pode se correlacionar com o tecido tumoral em uma primeira área do tumor e a outra coordenada se correlaciona com o tecido tumoral em uma segunda área do mesmo tumor.

[0178] Conforme mostrado na etapa 9, então, o *software* de imageamento pode conectar as duas coordenadas com um vetor. Em um exemplo, uma primeira coordenada tem um comprimento de onda de 520 nm (verde) e uma segunda coordenada tem um comprimento de onda de 640 nm (vermelho) no diagrama de cromaticidade (de modo que as coordenadas representem tecido saudável e tumoral respectivamente). Um vetor pode conectar essas duas coordenadas. Então, na etapa 10, o *software* de imageamento pode medir o vetor de distância Euclidiano entre as primeira e segunda coordenadas. O vetor de distância Euclidiano pode fornecer uma indicação para o contraste de cor entre as cores de fluorescência verde e vermelha na imagem RGB. Assim, o vetor de distância Euclidiano fornece um método/sistema para quantificar o contraste de cor entre o verde (tecido normal) e o vermelho (tecido tumoral). Isso pode permitir que um usuário determine facilmente o tecido normal no espécime em comparação ao tecido saudável. Adicionalmente, isso pode permitir que um usuário quantifique a diferença. Uma diferença maior pode ser indicativa de tecido tumoral com um alta densidade, enquanto uma pequena diferença pode ser indicativa de um tecido tumoral com uma densidade inferior. Adicional ou alternativamente, uma diferença maior pode ser indicativa de uma dose de ALA superior no paciente.

[0179] Em algumas modalidades, tanto a primeira quanto a segunda coordenadas podem representar tecido tumoral. Assim, a primeira coordenada

pode ter um comprimento de onda de 640 nm no diagrama de cromaticidade e a segunda coordenada pode ter um comprimento de onda de 700 nm no diagrama de cromaticidade. Portanto, a segunda coordenada pode se correlacionar com o tecido que tem uma aparência vermelho mais escuro que a primeira coordenada. O vetor de distância Euclidiano entre essas duas coordenadas pode permitir que um usuário confirme que um contraste de cor existe, de fato, entre as duas amostras (o que pode ser difícil de verificar apenas com base na visão de um usuário). Mais especificamente, o vetor de distância Euclidiano pode confirmar que as duas amostras de tecido são, de fato, diferentes sombras de vermelho. Adicionalmente, com base no vetor de distância Euclidiano, o *software* de imageamento pode determinar que a amostra de tecido com a sombra de vermelho mais escura (a segunda coordenada) tem uma densidade maior de células tumorais que a amostra de tecido com a sombra de vermelho mais clara (a primeira coordenada). Isso pode permitir que um usuário determine quantitativamente as densidades relativas de células tumorais em uma ou mais áreas especificadas. Em alguns exemplos, a amostra de tecido com a sombra de vermelho mais clara pode corresponder ao tecido, enquanto a amostra de tecido com a sombra de vermelho mais escura corresponde ao tecido maligno. Assim, o imageamento sistema pode permitir que um usuário determine quantitativamente se uma amostra de tecido é benigna ou maligna.

[0180] Conforme mostrado na etapa 11 da Figura 24, o método pode incluir ainda repetir todas as etapas para um grupo de controle, um grupo de ALA de baixa dose e um grupo de ALA de alta dose. Então, o *software* de imageamento pode calcular os valores de 'x' e 'y' médios para, como um exemplo, tecido tumoral e normal com cada grupo conforme discutido acima (etapa 12). Então, o *software* de imageamento pode calcular o vetor de distância Euclidiano entre

o tecido tumoral intermediário e o tecido normal intermediário conforme discutido acima.

[0181] Na etapa 13, o sistema de imageamento pode gerar um diagrama de cromaticidade para cada um dos três grupos (grupo de controle, de ALA de baixa dose e de ALA de alta dose) conforme mostrado na Figura 25. Cada diagrama de cromaticidade pode incluir dois pontos conectados por um vetor que retratam a distância entre cor de tumor média e a cor de tecido normal média em cada grupo. Então, um usuário pode comparar os diagramas de cromaticidade para os três grupos para avaliar quantitativamente as diferenças.

[0182] Contempla-se que as etapas da Figura 24 podem ser intercambiadas e aplicadas em qualquer uma outra ordem diferente da ordem revelada no presente documento. Adicionalmente, uma ou mais etapas podem ser omitidas.

[0183] Será observado por elementos de habilidade comum na técnica que tem o benefício desta revelação que a presente revelação fornece vários dispositivos, sistemas e métodos exemplificativos para visualização intraoperativa ou *ex vivo* de tumores e/ou células cancerígenas residuais em margens cirúrgicas. Modificações adicionais e modalidades alternativas da presente revelação estarão evidentes para elementos versados na técnica tendo em vista essa descrição.

[0184] Adicionalmente, os dispositivos e métodos podem incluir componentes ou etapas adicionais que foram omitidos dos desenhos a título de clareza de ilustração e/ou operação. Consequentemente, essa descrição deve ser interpretada como ilustrativa apenas e tem o propósito de ensinar aos elementos versados na técnica uma maneira geral de executar a presente revelação. Deve ser entendido que as várias modalidades mostradas e descritas no presente documento devem ser consideradas como exemplificativas. Elementos e materiais, e disposições desses elementos e materiais, podem ser substituídos

por elementos e materiais ilustrados e descritos no presente documento, partes e processos podem ser revertidos, e certos recursos da presente revelação podem ser utilizados independentemente, como estaria evidente para elemento versado na técnica após ter o benefício da descrição no presente documento. Alterações podem ser feitas nos elementos descritos no presente documento sem se afastar do espírito e escopo da presente revelação e das reivindicações a seguir incluindo seus equivalentes.

[0185] Deve ser entendido que os exemplos e modalidades particulares apresentados no presente documento são não limitantes, e as modificações na estrutura, dimensões, materiais e metodologias podem ser feitas sem se afastar do escopo da presente revelação.

[0186] Adicionalmente, não se pretende que essa terminologia de descrição limite a presente revelação. Por exemplo, termos espacialmente relativo, como “sob”, “abaixo”, “inferior”, “acima”, “superior”, “fundo”, “direito”, “esquerdo”, “proximal”, “distal”, “frontal” e similares, podem ser usados para descrever a relação de um elementos ou recurso com um outro elemento ou recurso conforme ilustrado na figuras. Pretende-se que esses termos espacialmente relativos abranjam diferentes posições (isto é, locais) e orientações (isto é, colocações rotacionais) de um dispositivo em uso ou operação além da posição e orientação mostradas nos desenhos.

[0187] Para os propósitos deste relatório descritivo e das reivindicações anexas, salvo se indicado de outro modo, todos os números que expressam quantidades, porcentagens ou proporções, e outros valores numéricos usados no relatório descritivo e nas reivindicações, devem ser entendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo “cerca de” se os mesmos já não estiverem. Consequentemente, salvo se indicado de modo contrário, os parâmetros numéricos apresentados no relatório descritivo e nas reivindicações

anexas a seguir são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se deseja ser obtida pela presente revelação. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve pelo menos ser interpretado à luz do número de dígitos significativos relatados e aplicando técnicas de arredondamento comuns.

[0188] Não obstante as faixas e parâmetros numéricos que estabelecem o amplo escopo da presente divulgação serem aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos específicos são relatados com a maior precisão possível. Entretanto, qualquer valor numérico contém inerentemente certos erros que resultam necessariamente do desvio padrão encontrado em suas respectivas medições de teste. Além disso, todas as faixas reveladas no presente documento devem ser entendidas como abrangendo qualquer e todas as subfaixas incluídas no mesmo.

[0189] Observa-se que, conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas no singular “um”, “uma” e “o”, e qualquer uso no singular de qualquer palavra, incluem elementos referentes no plural salvo se expressa e inequivocamente limitado a um elemento referente. Conforme usado no presente documento, pretende-se que o termo “incluir” e suas variantes gramaticais sejam não limitantes de modo que a recitação de itens em uma lista não exclua os outros termos semelhantes que podem ser substituídos ou adicionados aos itens listados.

[0190] Deve ser entendido que, embora a presente revelação tenha sido descrita em detalhe em relação a várias modalidades exemplificativas da mesma, não deve ser considerada limitada às mesmas, pois inúmeras modificações são possíveis sem se afastar do escopo amplo das reivindicações anexas incluindo os equivalentes que as mesmas abrangem.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de avaliação de margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

subsequente à administração de um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma margem cirúrgica;

com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica; e

com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é um agente de contraste não ativado, não alvejado, um agente de contraste de modo único ou um agente de contraste multimodal.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 5-aminolevulínico.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a extremidade distal do dispositivo portátil inclui posicionar a extremidade distal do dispositivo portátil adjacente à margem cirúrgica sem entrar em contato com a margem cirúrgica.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda, antes de excitar e detectar

de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de uma margem cirúrgica, escurecer o ambiente que circunda a margem cirúrgica.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que escurecer o ambiente inclui reduzir luz ambiente, eliminar luz artificial e/ou bloquear ou, de outro modo, prevenir que luzes ambiente e artificial alcancem uma área predeterminada que circunda a margem cirúrgica.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que bloquear ou, de outro modo, prevenir que luzes ambiente e artificial alcancem uma área predeterminada que circunda a margem cirúrgica inclui posicionar uma estrutura em torno da margem cirúrgica.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que a estrutura inclui um caimento, um escudo ou outra estrutura configurada para bloquear a passagem de luz.

9. Método de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a estrutura inclui posicionar a estrutura em uma porção do dispositivo portátil.

10. Método de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a estrutura inclui posicionar a estrutura para circundar ou abranger pelo menos parcialmente o dispositivo portátil e a margem cirúrgica sem entrar em contato com o dispositivo e/ou a margem cirúrgica.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir uma imagem ou vídeo das emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que a detecção e/ou a exibição ocorrem em tempo real.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda iluminar as células de tecido da margem cirúrgica com luz branca e capturar uma imagem ou vídeo de luz branca da margem cirúrgica.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir a sobreposição de pelo menos uma parte das emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica na imagem ou vídeo de luz branca para formar uma imagem compósita da margem cirúrgica com base na imagem de luz branca e nas emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica em tempo real.

15. Método de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir uma primeira imagem ou vídeo compreendendo a imagem de luz branca e exibir uma segunda imagem ou vídeo compreendendo as emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica, em que a primeira e segunda imagens ou vídeos são exibidas de uma maneira lado a lado.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda transmitir dados a respeito da imagem ou vídeo de luz branca, as emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido, e as emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em

células de tecido da margem cirúrgica do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para um dispositivo de exibição.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que transmitir os dados compreende transmitir os dados do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para um dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real e subsequentemente transmitir os dados da central para o dispositivo de exibição.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda o pré-processamento dos dados no dispositivo de armazenamento e pré-processamento de dados em tempo real antes de transmitir os dados para o dispositivo de exibição.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que pré-processar os dados inclui descompactar os dados, remover ruído dos dados, melhorar os dados e/ou suavizar os dados.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, **caracterizado** pelo fato de que os dados são dados de vídeo ou dados de imagem.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas depois que o composto foi administrado.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada entre cerca de 2 horas e 4 horas depois que o composto foi administrado.

23. Método de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada

entre cerca de 2,5 horas e 3,5 horas depois que o composto foi administrado.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado oralmente, intravenosamente, via aerossol, via lavagem, via imersão, via instilação e/ou topicamente.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem maior que 0 mg/kg e menor que 60 mg/kg.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 15 mg/kg e cerca de 45 mg/kg.

27. Método de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 20 mg/kg e cerca de 30 mg/kg.

28. Método de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 30 mg/kg e cerca de 55 mg/kg.

29. Método de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg, cerca de 10 mg/kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 35 mg/kg, cerca de 40 mg/kg, cerca de 45 mg/kg, cerca de 50 mg/kg ou cerca de 55 mg/kg.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem maior que 60 mg/kg.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, **caracterizado** pelo fato de que o composto é administrado antes da cirurgia,

durante a cirurgia e/ou depois da cirurgia.

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda identificar uma porção da margem cirúrgica para ação adicional com base na quantidade de emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido da margem cirúrgica.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que a ação adicional inclui a remoção das células identificadas na margem cirúrgica.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que a remoção é alcançada através de ressecção cirúrgica, aplicação de luz, ablação térmica, cauterização, sucção, radiação ionizante alvejada e/ou aplicação ou remoção de calor.

35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado** pelo fato de que excitar as emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica inclui direcionar luz a partir de pelo menos uma fonte de luz de excitação em uma cavidade cirúrgica contendo a margem cirúrgica, sobre uma superfície externa de um tumor ou tecido excisado, ou sobre uma ou mais seções do tumor ou tecido excisado.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite luz que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm e/ou um comprimento de onda entre cerca de 550 nm to 600 nm.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite uma luz que tem um comprimento de onda de cerca de 405 nm.

38. Método de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite uma luz que tem um comprimento de onda de cerca de 572 nm.

39. Método de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui uma primeira fonte de luz de excitação que emite uma primeira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm ou de cerca de 405 nm e uma segunda fonte de luz de excitação que emite uma segunda luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 550 nm e cerca de 600 nm ou de cerca de 572 nm.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que a primeira fonte de luz de excitação e a segunda fonte de luz de excitação são operadas de modo simultâneo ou sequencial.

41. Método de acordo com a reivindicação 39 ou 40, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda excitar e detectar fluorescência de corante próximo ao infravermelho e/ou corante infravermelho absorvido por, alvejado para, contido no interior de células de tecido da margem cirúrgica.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que o corante próximo ao infravermelho e/ou o corante infravermelho é configurado para ser absorvido por células de tecido e/ou vasos sanguíneos cancerígenos.

43. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma terceira fonte de luz de excitação que emite uma terceira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 700 nm e cerca de 850 nm, entre cerca de 760 nm e cerca de 800 nm ou de cerca de 760 nm.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 43,

**caracterizado** pelo fato de que direcionar luz a partir de pelo menos uma fonte de luz de excitação em uma cavidade cirúrgica inclui inserir a extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca na cavidade cirúrgica.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 44, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda posicionar um dispositivo configurado para proteger a cavidade cirúrgica e a extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca contra luzes ambiente e artificial.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que posicionar o dispositivo de proteção ocorre subsequente à inserção da extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca na cavidade cirúrgica.

47. Método de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda emitir luz de excitação a partir de pelo menos uma fonte de luz na cavidade cirúrgica em múltiplas direções.

48. Método de acordo com a reivindicação 44 ou 45, **caracterizado** pelo fato de que a extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca inclui pelo menos uma fonte de luz de excitação posicionada para direcionar luz na cavidade cirúrgica em múltiplas direções.

49. Método de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda atuar uma primeira fonte de luz de excitação posicionada em torno de um perímetro da extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para iluminar a cavidade cirúrgica.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado** pelo fato de

que compreende ainda atuar uma segunda fonte de luz de excitação posicionada em torno de um perímetro da extremidade distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para iluminar a cavidade cirúrgica.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda atuar uma terceira fonte de luz de excitação posicionada em uma porção distal do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para iluminar a cavidade cirúrgica.

52. Método de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que cada uma dentre a primeira, a segunda e a terceira fontes de luz de excitação são atuadas de modo substancial e simultâneo.

53. Método de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que a primeira, segunda e terceira fontes de luz de excitação são atuadas sequencialmente ou são atuadas sequencialmente de uma maneira repetida.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda filtrar emissões da margem cirúrgica, as emissões sendo responsivas à iluminação por pelo menos uma fonte de luz de excitação direcionada na cavidade cirúrgica contendo a margem cirúrgica, sobre uma superfície externa de um tumor ou tecido excisado, ou sobre uma ou mais seções do tumor ou tecido excisado.

55. Método de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que filtrar emissões inclui prevenir a passagem de luz de excitação refletida e permitir a passagem de emissões que têm um comprimento de onda que corresponde a emissões de autofluorescência de células de tecido e fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica através de pelo menos um mecanismo de filtração de comprimento de onda espectral do dispositivo portátil.

56. Método de acordo com a reivindicação 54 ou 55, **caracterizado** pelo fato de que filtrar emissões compreende ainda permitir emissões que têm um comprimento de onda que corresponde à fluorescência próxima ao infravermelho ou infravermelha induzida.

57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 56, **caracterizado** pelo fato de que filtrar emissões compreende ainda permitir a passagem de emissões que têm comprimentos de onda de cerca de 450 nm a cerca de 500 nm, cerca de 500 nm a cerca de 550 nm, cerca de 550 nm a cerca de 600 nm, cerca de 600 nm a cerca de 660 nm e/ou cerca de 660 nm a cerca de 710 nm.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 57, **caracterizado** pelo fato de que filtrar emissões compreende ainda permitir a passagem de emissões que têm comprimentos de onda de cerca de 700 nm a cerca de 1 micrón ou de cerca de 700 nm a cerca de 750 nm e cerca de 800 nm a cerca de 1 micrón.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, **caracterizado** pelo fato de que detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de uma margem cirúrgica inclui detectar emissões filtradas da margem cirúrgica contidas em uma cavidade cirúrgica, uma superfície externa de um tumor ou tecido excisado, ou uma superfície de uma ou mais seções do tumor ou tecido excisado, as emissões filtradas detectadas sendo responsivas à iluminação por pelo menos uma fonte de luz de excitação direcionada sobre a margem cirúrgica.

60. Método de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de uma margem

cirúrgica compreende ainda detectar as emissões filtradas com um sensor de imagem do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir as emissões filtradas detectadas em um visor remoto do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca.

62. Método de acordo com a reivindicação 59 ou 60, **caracterizado** pelo fato de que as emissões filtradas detectadas são exibidas de uma maneira que facilita uma determinação a respeito de intervenção cirúrgica adicional.

63. Método de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de uma margem cirúrgica inclui detectar emissões responsivas a uma primeira luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 405 nm.

64. Método de acordo com a reivindicação 59 ou 63, **caracterizado** pelo fato de que detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de uma margem cirúrgica inclui detectar emissões responsivas a uma segunda luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 575 nm.

65. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 59 a 64, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda detectar a presença de corante infravermelho ou corante próximo ao infravermelho em células de tecido da margem cirúrgica.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a detecção da presença de corante infravermelho ou corante próximo ao infravermelho é indicativa de vascularização do tecido, perfusão vascular e/ou

acúmulo sanguíneo.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, **caracterizado** pelo fato de que detectar a presença de corante infravermelho em células de tecido da margem cirúrgica inclui detectar emissões responsivas a uma terceira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 760 nm e cerca de 800 nm.

68. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica inclui posicionar a porção distal do dispositivo portátil em uma cavidade cirúrgica contendo a margem cirúrgica e mover a porção distal do dispositivo portátil para iluminar diferentes porções da margem cirúrgica.

69. Método de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que mover a porção distal do dispositivo portátil inclui atuar uma ponta articulável do dispositivo portátil.

70. Método de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que mover a porção distal do dispositivo portátil inclui mover uma extremidade proximal do dispositivo portátil para alterar um ângulo de iluminação da extremidade distal do dispositivo portátil.

71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, **caracterizado** pelo fato de que determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de células cancerígenas inclui determinar se a quantidade de porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido da margem cirúrgica excede um valor limítrofe.

72. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 71, **caracterizado** pelo fato de que exibir uma imagem ou vídeo das emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência

das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica inclui exibir a imagem ou vídeo em 2D ou em 3D e inclui ainda exibir a imagem ou vídeo em uma televisão, um monitor, um visor montado na cabeça, um tablet, em óculos, em um fone de ouvido 3D, em um fone de ouvido de realidade virtual, em um fone de ouvido de realidade aumentada e/ou como uma imagem impressa em papel ou outra matéria-prima.

73. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 72, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica compreende uma ou mais margens cirúrgicas.

74. Método de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado** pelo fato de que uma das margens cirúrgicas forma uma superfície externa de tecido excisado contendo um tumor.

75. Método de acordo com a reivindicação 73 ou 74, **caracterizado** pelo fato de que uma das margens cirúrgicas é um leito de tecido cirúrgico do qual o tecido contendo um tumor e/ou células cancerígenas foi excisado.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 75, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica são vermelhas.

77. Método de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de autofluorescência de células de tecido conjuntivo da margem cirúrgica são verdes.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de autofluorescência de células de tecido adiposo da margem cirúrgica são rosas acastanhadas.

79. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, **caracterizado** pelo fato de que as células de tecido cancerígenas compreendem tecido de câncer de mama, tecido de câncer cerebral, tecido de câncer

colorretal, tecido de carcinoma de célula escamosa, tecido de câncer de pele, tecido de câncer de próstata, tecido de melanoma, tecido de câncer de tireoide, tecido de câncer de ovário, tecido de linfonodo cancerígeno, tecido de câncer cervical, tecido de câncer pulmonar, tecido de câncer pancreático, tecido de câncer de cabeça e pescoço, tecido de câncer gástrico, tecido de câncer hepático ou tecido de câncer esofágico.

80. Método de visualização de um tecido de interesse em paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) administrar ao paciente, em uma dosagem de diagnóstico, um composto não ativado, não alvejado configurado para induzir porfirinas em tecido cancerígeno;

(b) entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas depois de administrar o composto, remover tecido contendo as porfirinas induzidas do paciente, em que remover o tecido cria uma cavidade cirúrgica; e

(c) com um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca, visualizar uma margem cirúrgica de pelo menos uma das células de tecido removidas, uma ou mais seções das células de tecido removidas, e a cavidade cirúrgica para visualizar quaisquer porfirinas induzidas contidas em tecidos da margem cirúrgica.

81. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tecido de câncer de mama, tecido de câncer cerebral, tecido de câncer colorretal, tecido de carcinoma de célula escamosa, tecido de câncer de pele, tecido de câncer de próstata, tecido de melanoma, tecido de câncer de tireoide, tecido de câncer de ovário, tecido de linfonodo cancerígeno, tecido de câncer cervical, tecido de câncer pulmonar, tecido de câncer pancreático, tecido de câncer de cabeça e pescoço, tecido de câncer gástrico, tecido de câncer hepático, ou tecido de câncer esofágico.

82. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno removido é tecido de câncer de mama.

83. Método de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado** pelo fato de que o tecido de câncer de mama é um dentre carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular invasivo e doença multifocal.

84. Método de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é tecido de linfonodo cancerígeno.

85. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda remover cirurgicamente os quaisquer tecidos contendo porfirinas induzidas na margem cirúrgica.

86. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda preparar uma amostra de tecido do tecido removido.

87. Método de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda estadiar e/ou diagnosticar o tecido cancerígeno removido.

88. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a visualização é usada para guiar a cirurgia, para estadiar o tecido cancerígeno ou para estadiar linfonodos.

89. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a visualização permite que um cirurgião minimize a remoção de tecido saudável.

90. Método de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido aminolevulínico.

91. Método de acordo com a reivindicação 90, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 5-aminolevulínico.

92. Dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualização de pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas,

células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um corpo que tem uma primeira porção de extremidade configurada para ser segurada em uma mão do usuário e uma segunda porção de extremidade configurada para direcionar luz sobre uma margem cirúrgica, em que o corpo contém:

pelo menos uma fonte de luz de excitação configurada para excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência de porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica;

um filtro configurado para prevenir a passagem de luz de excitação refletida e permitir a passagem de emissões que têm um comprimento de onda que corresponde a emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido;

uma lente de imageamento;

um sensor de imagem configurado para detectar as emissões filtradas de autofluorescência de células de tecido e as emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica; e

um processador configurado para receber as emissões detectadas e para emitir dados a respeito das emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica.

93. Dispositivo de acordo com a reivindicação 92, **caracterizado** pelo fato de que o corpo do dispositivo compreende um material esterilizável e o dispositivo é configurado para ser esterilizado.

94. Dispositivo de acordo com a reivindicação 92 ou 93, **caracterizado** pelo fato de que a porção de extremidade distal é configurada para ser posicionada adjacente à margem cirúrgica sem entrar em contato com a margem cirúrgica.

95. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 94, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite luz que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 800 nm.

96. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 95, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm a cerca de 600 nm.

97. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 96, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite uma luz que tem um comprimento de onda entre cerca de 550 nm e 600 nm.

98. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 96, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui uma primeira fonte de luz de excitação que emite uma primeira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm e uma segunda fonte de luz de excitação que emite uma segunda luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 550 nm e cerca de 600 nm.

99. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 98, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma terceira fonte de luz de excitação, em que a terceira fonte de luz de excitação emite uma terceira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 700 nm e cerca de 850 nm.

100. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 99, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz é posicionada em uma porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

101. Dispositivo de acordo com a reivindicação 100, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz é posicionada em torno de um perímetro

da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo e/ou em uma face de extremidade da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

102. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 101, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui uma primeira fonte de luz compreendendo uma pluralidade de LEDs configurados para emitir luz em um primeiro comprimento de onda.

103. Dispositivo de acordo com a reivindicação 102, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui uma segunda fonte de luz compreendendo uma segunda pluralidade de LEDs configurados para emitir luz em um segundo comprimento de onda, diferente do primeiro comprimento de onda.

104. Dispositivo de acordo com a reivindicação 103, **caracterizado** pelo fato de que a primeira pluralidade de LEDs é posicionada em torno de um perímetro da porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

105. Dispositivo de acordo com a reivindicação 104, **caracterizado** pelo fato de que a segunda pluralidade de LEDs é posicionada em torno do perímetro da porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

106. Dispositivo de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado** pelo fato de que a primeira pluralidade de LEDs é posicionada de maneira alternada com a segunda pluralidade de LEDs em torno do perímetro da porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

107. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 106, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma fonte de luz branca para facilitar o imageamento de luz branca da cavidade cirúrgica.

108. Dispositivo de acordo com a reivindicação 107, **caracterizado** pelo fato de que a fonte de luz branca é posicionada na porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

109. Dispositivo de acordo com a reivindicação 108, **caracterizado** pelo fato de que a fonte de luz branca inclui uma pluralidade de LEDs configurados para emitir luz branca, e em que a pluralidade de LEDs de luz branca é posicionada em torno do perímetro da porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo e/ou em uma face de extremidade da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

110. Dispositivo de acordo com a reivindicação 109, **caracterizado** pelo fato de que a pluralidade de LEDs de luz branca é posicionada de maneira alternada com a pelo menos uma fonte de luz de excitação.

111. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102 a 110, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui ainda uma terceira fonte de luz de excitação que emite luz em um terceiro comprimento de onda, diferente do primeiro comprimento de onda e do segundo comprimento de onda.

112. Dispositivo de acordo com a reivindicação 111, **caracterizado** pelo fato de que a terceira fonte de luz de excitação é posicionada adjacente às primeira e segunda fontes de luz de excitação.

113. Dispositivo de acordo com a reivindicação 112, **caracterizado** pelo fato de que a terceira fonte de luz de excitação é configurada para excitar células de tecido da margem cirúrgica que contêm corante infravermelho ou próximo ao infravermelho.

114. Dispositivo de acordo com a reivindicação 112, **caracterizado** pelo fato de que a terceira fonte de luz de excitação é configurada para identificar vascularização ou acúmulo sanguíneo na margem cirúrgica.

115. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 114, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma fonte de energia.

116. Dispositivo de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado** pelo fato

de que a fonte de energia é configurada para fornecer energia a pelo menos uma fonte de luz de excitação.

117. Dispositivo de acordo com a reivindicação 116, **caracterizado** pelo fato de que a fonte de energia é configurada para fornecer energia a todas as fontes de luz.

118. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 117, **caracterizado** pelo fato de que cada fonte de luz é individualmente atuável.

119. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 118, **caracterizado** pelo fato de que duas ou mais fontes de luz são simultaneamente atuáveis.

120. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 119, **caracterizado** pelo fato de que duas ou mais fontes de luz são sequencialmente atuáveis.

121. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 120, **caracterizado** pelo fato de que a segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo é alongada e configurada para ser pelo menos parcialmente posicionada no interior de uma cavidade cirúrgica contendo a margem cirúrgica.

122. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 121, **caracterizado** pelo fato de que o corpo do dispositivo tem um eixo longitudinal e a segunda porção de extremidade do corpo se curva em relação ao eixo longitudinal.

123. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 122, **caracterizado** pelo fato de que a primeira porção de extremidade do dispositivo tem uma primeira periferia e a segunda porção de extremidade do dispositivo tem uma segunda periferia, em que a primeira periferia é maior que a segunda periferia.

124. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 123,

**caracterizado** pelo fato de que a primeira porção de extremidade do dispositivo é configurada para sustentar o dispositivo em uma posição vertical.

125. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 124, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda bobinas de carregamento indutivo para carregar o dispositivo.

126. Dispositivo de acordo com a reivindicação 125, **caracterizado** pelo fato de que a primeira porção de extremidade do corpo do dispositivo forma uma base do dispositivo, e em que as bobinas de carregamento indutivo são posicionadas na base do dispositivo para carregamento sem fio do dispositivo.

127. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 126, **caracterizado** pelo fato de que o filtro é configurado ainda para permitir a passagem de emissões que têm comprimentos de onda de cerca de 600 nm a cerca de 660 nm.

128. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 89 a 127, **caracterizado** pelo fato de que o filtro é configurado ainda para permitir a passagem de emissões que têm comprimentos de onda de cerca de 500 nm a 550 nm.

129. Dispositivo de acordo com a reivindicação 127 ou 128, **caracterizado** pelo fato de que o filtro é configurado ainda para permitir a passagem de emissões que têm comprimentos de onda de cerca de 660 nm a cerca de 800 nm.

130. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 126, **caracterizado** pelo fato de que o filtro compreende bandas de filtro vermelhas, verdes e próximas ao infravermelho a infravermelhas.

131. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 130, **caracterizado** pelo fato de que a lente de imageamento é uma lente de imageamento grande-angular ou uma lente olho de peixe.

132. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 131, **caracterizado** pelo fato de que a lente de imageamento é posicionada em uma porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

133. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 132, **caracterizado** pelo fato de que o sensor de imagem tem resolução de célula única.

134. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 133, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda pelo menos um dissipador de calor.

135. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 134, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um dissipador de calor associado a cada fonte de luz ou cada LED.

136. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 135, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda controles para pelo menos um dentre ligar/desligar, modo de imagem/modo de vídeo, luz de excitação/luz branca e ligar filtro/desligar filtro.

137. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 136, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um sensor de luz ambiente configurado para indicar quando as condições de imageamento de fluorescência são apropriadas.

138. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 137, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda pelo menos uma porta configurada para receber um cabo de carregamento ou configurada para receber um cabo de conexão.

139. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 138, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos uma parte da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo é articulável para alterar um ângulo de

imageamento e/ou um ângulo de luz de excitação (ângulo de incidência).

140. Dispositivo de acordo com a reivindicação 139, **caracterizado** pelo fato de que a articulação da segunda porção de extremidade é mecânica ou eletronicamente atuada.

141. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 140, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo é configurado para transmitir sem fio os dados a respeito das emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica.

142. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 141, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo compreende ainda sensores associados a diferentes funções e/ou componentes do dispositivo e configurados para fornecer uma indicação de se a função ou componente está atualmente ativo, em que os sensores incluem um ou mais dentre um sensor de temperatura, um sensor de umidade, um acelerômetro e um sensor de luz ambiente.

143. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 142, **caracterizado** pelo fato de que o sensor de imagem é posicionado em uma porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

144. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 143, **caracterizado** pelo fato de que o sensor de imagem é posicionado no corpo do dispositivo e separado de uma porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

145. Dispositivo de acordo com a reivindicação 144, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma ou mais fibras de conservação de imagem ou agrupamentos de fibra posicionados no corpo para transmitir luz e/ou dados de imagem da lente de imagem para o sensor de imagem.

146. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 145, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos uma fonte de luz de excitação é posicionada no corpo do dispositivo e separada de uma porção de ponta da segunda porção de extremidade do corpo do dispositivo.

147. Dispositivo de acordo com a reivindicação 146, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um ou mais tubos de guiamento de luz posicionados no corpo do dispositivo e configurados para guiar luz de excitação a partir da pelo menos uma fonte de luz de excitação para uma ou mais faces de extremidade da segunda extremidade do corpo do dispositivo.

148. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 147, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo é habilitado para comunicações sem fio.

149. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 148, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo é habilitado para uso com Bluetooth® e ou Wi-Fi.

150. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 149, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo inclui um microfone.

151. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 150, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo é configurado para detectar células cancerígenas contendo porfirinas induzidas através da administração de uma dosagem terapêutica de um composto não ativado, não alvejado, configurado para induzir porfirinas em tecido cancerígeno.

152. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 150, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo é configurado para detectar células cancerígenas contendo porfirinas induzidas através da administração de uma dosagem de diagnóstico de um composto não ativado, não alvejado, configurado para induzir porfirinas em tecido cancerígeno.

153. Dispositivo de acordo com a reivindicação 151 ou 152, **caracterizado** pelo fato de que o composto não ativado, não alvejado é administrado antes, durante ou depois do procedimento cirúrgico.

154. Sistema multiespectral para visualização de células cancerígenas em margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um dispositivo portátil definido em qualquer uma das reivindicações 92 a 153;

um dispositivo de exibição configurado para exibir dados emitidos pelo processador do dispositivo portátil; e

um dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real.

155. Sistema de acordo com a reivindicação 154, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um estojo de esterilização configurado para receber o dispositivo portátil.

156. Sistema de acordo com a reivindicação 154 ou 155, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um ponto de carregamento para carregar sem fio o dispositivo portátil.

157. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 154 a 156, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real é configurado para receber dados de vídeo e/ou imagem transmitidos a partir do dispositivo portátil.

158. Sistema de acordo com a reivindicação 157, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real é configurado ainda para gravar áudio.

159. Sistema de acordo com a reivindicação 158, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real é configurado para sincronizar o áudio gravado com dados de vídeo

e/ou dados de imagem recebidos do dispositivo portátil.

160. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 154 a 159, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real é configurado para pré-processar os dados recebidos do dispositivo portátil.

161. Sistema de acordo com a reivindicação 160, **caracterizado** pelo fato de que o pré-processamento inclui descompactar os dados, remover ruído dos dados, melhorar os dados e/ou suavizar os dados.

162. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 154 a 161, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real é configurado para transmitir os dados recebidos do dispositivo portátil para o dispositivo de exibição através de uma conexão cabeada.

163. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 154 a 162, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de exibição é configurado para exibir imagens de diferentes fontes de luz em um formato de lado a lado ou em um formato de sobreposição no qual os dados de fluorescência são sobrepostos em dados de luz branca.

164. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 155 a 163, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo portátil e o estojo de autoclave são configurados para cooperar com um ponto de carregamento para permitir o carregamento sem fio do dispositivo portátil subsequente à esterilização.

165. Kit para visualização com base em luz branca e fluorescência de células cancerígenas em uma margem cirúrgica, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um dispositivo portátil definido em qualquer uma das reivindicações 92 a 153; e

um composto não alvejado, não ativado configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas.

166. Kit de acordo com a reivindicação 165, **caracterizado** pelo fato de que o composto não alvejado, não ativado é configurado para ser administrado topicamente, oralmente, intravenosamente, via aerossol, via imersão e/ou via lavagem.

167. Kit de acordo com a reivindicação 165 ou 166, **caracterizado** pelo fato de que o composto não alvejado, não ativado é configurado para ser administrado em uma dosagem de diagnóstico maior que 0 mg/kg e menor que 60 mg/kg ou em uma dosagem terapêutica de 60 mg/kg ou mais.

168. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 165 a 167, **caracterizado** pelo fato de que o composto não alvejado, não ativado é configurado para ser administrado entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas antes da visualização de margens cirúrgicas.

169. Kit de acordo com a reivindicação 168, **caracterizado** pelo fato de que o composto não alvejado, não ativado é configurado para ser administrado entre cerca de 2 horas e cerca de 4 horas antes da visualização de margens cirúrgicas.

170. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 165 a 169, **caracterizado** pelo fato de que o composto não alvejado, não ativado é ácido aminolevulínico.

171. Método de avaliação de margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

subsequente à administração a um paciente de um composto não ativado, não alvejado, configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, e com o dispositivo definido em qualquer uma das reivindicações 92 a 153:

iluminar células de tecido de uma margem cirúrgica no paciente com uma

luz de excitação;

detectar emissões de fluorescência de células de tecido na margem cirúrgica que contêm porfirinas induzidas; e

exibir em tempo real as células de tecido das quais as emissões de fluorescência foram detectadas para guiar a avaliação e/ou tratamento cirúrgico da margem cirúrgica.

172. Método de acordo com a reivindicação 171, **caracterizado** pelo fato de que exibir em tempo real as células de tecido das quais as emissões de fluorescência foram detectadas compreende exibir locais de células de tecido cancerígenas.

173. Método de acordo com a reivindicação 171, **caracterizado** pelo fato de que iluminar as células de tecido da margem cirúrgica compreende iluminar linfonodos do paciente.

174. Método de acordo com a reivindicação 173, **caracterizado** pelo fato de que a detecção de emissões de fluorescência induzidas por porfirina de um linfonodo é uma indicação de que as células cancerígenas foram metastizadas.

175. Método de acordo com a reivindicação 173, **caracterizado** pelo fato de que a falha para detectar emissões de fluorescência induzidas por porfirina de um linfonodo é uma indicação de que as células cancerígenas não foram metastizadas.

176. Método de acordo com a reivindicação 171, **caracterizado** pelo fato de que iluminar células de tecido da margem cirúrgica compreende iluminar uma superfície exterior de tecido excisado do paciente.

177. Método de acordo com a reivindicação 176, **caracterizado** pelo fato de que a falha para detectar emissões de fluorescência induzidas por porfirina na superfície exterior do tecido excisado é uma indicação de que a margem cirúrgica pode estar sem células cancerígenas.

178. Método de acordo com a reivindicação 176, **caracterizado** pelo fato de que a detecção de emissões de fluorescência induzidas por porfirina na superfície exterior do tecido excisado é uma indicação de que as células cancerígenas podem permanecer na cavidade cirúrgica da qual o tecido foi excisado.

179. Método de acordo com a reivindicação 171, **caracterizado** pelo fato de que iluminar as células de tecido da margem cirúrgica compreende iluminar tecido de uma cavidade cirúrgica da qual o tecido foi excisado.

180. Método de acordo com a reivindicação 179, **caracterizado** pelo fato de que a falha para detectar emissões de fluorescência induzidas por porfirina na cavidade cirúrgica é uma indicação de que a margem cirúrgica pode estar sem células cancerígenas.

181. Método de acordo com a reivindicação 179, **caracterizado** pelo fato de que a detecção de emissões de fluorescência induzidas por porfirina na cavidade cirúrgica é uma indicação de que nem todas as células cancerígenas foram excisadas e que as células cancerígenas podem permanecer na cavidade cirúrgica.

182. Método de avaliação de linfonodos, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

subsequente à administração de um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido cancerígenas, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo a fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de um linfonodo-alvo;

com base em uma quantidade de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido do linfonodo-alvo, determinar se o linfonodo é substancialmente livre de células cancerígenas.

183. Método de acordo com a reivindicação 182, **caracterizado** pelo fato

de que compreende ainda usar a quantidade de emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas no linfonodo para estadiar células cancerígenas em um tumor associado ao linfonodo.

184. Método de acordo com a reivindicação 182 ou 183, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido na margem cirúrgica.

185. Kit para visualização com base em luz branca e fluorescência de células cancerígenas em uma margem cirúrgica, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um dispositivo portátil definido em qualquer uma das reivindicações 92 a 153; e

uma pluralidade de pontas configuradas para serem trocáveis com uma porção de ponta no dispositivo portátil, em que cada ponta inclui pelo menos uma fonte de luz.

186. Kit de acordo com a reivindicação 185, **caracterizado** pelo fato de que uma primeira ponta inclui uma primeira fonte de luz de excitação e uma segunda ponta inclui uma segunda fonte de luz de excitação, em que a primeira e segunda fontes de luz de excitação emitem diferentes comprimentos de onda de luz.

187. Kit de acordo com a reivindicação 186, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos uma das primeira e segunda pontas inclui ainda um filtro espectral.

188. Método de avaliação de margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

subsequente à administração de um composto configurado para induzir emissões entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma

margem cirúrgica;

com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido em células de tecido da margem cirúrgica; e

com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido detectadas nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites.

189. Dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para visualizar pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites em margens cirúrgicas, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um corpo que tem uma primeira porção de extremidade configurada para ser segurada em uma mão do usuário e uma segunda porção de extremidade configurada para direcionar luz sobre uma margem cirúrgica, em que o corpo contém:

pelo menos uma fonte de luz de excitação configurada para excitar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência que têm um comprimento de onda entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites da margem cirúrgica depois da exposição a um agente de imageamento ou contraste;

um filtro configurado para prevenir a passagem de luz de excitação refletida e permitir a passagem de emissões que têm um comprimento de onda que corresponde a emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da

margem cirúrgica;

uma lente de imageamento;

um sensor de imagem configurado para detectar as emissões filtradas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da margem cirúrgica; e

um processador configurado para receber as emissões detectadas e para emitir dados a respeito das emissões filtradas detectadas de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido da margem cirúrgica.

190. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

191. Método de acordo com a reivindicação 190, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

192. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 80 a 91, **caracterizado** pelo fato de que o paciente é um animal excluindo humanos.

193. Método de acordo com a reivindicação 192, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e

sarcomas de tecido mole.

194. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 153, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

195. Dispositivo de acordo com a reivindicação 194, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

196. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 154 a 164, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

197. Dispositivo de acordo com a reivindicação 196, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

198. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 165 a 170, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

199. Kit de acordo com a reivindicação 198, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de

folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

200. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 171 a 181, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

201. Método de acordo com a reivindicação 200, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

202. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 182 a 184, **caracterizado** pelo fato de que as células de tecido estão em um animal excluindo humanos.

203. Método de acordo com a reivindicação 202, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

204. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 a 187, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

205. Kit de acordo com a reivindicação 204, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

206. Método de acordo com a reivindicação 188, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

207. Método de acordo com a reivindicação 206, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

208. Método de acordo com a reivindicação 189, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica está em um animal excluindo humanos.

209. Método de acordo com a reivindicação 208, **caracterizado** pelo fato de que o tecido cancerígeno é: tumores de mastócito, melanoma, carcinoma de célula escamosa, tumores de célula basal, tumores de glândulas cutâneas, tumores de folículo capilar, linfoma epiteliotrópico, tumores mesenquimais, tumores fibroblásticos benignos, tumores de vaso sanguíneo, lipomas, lipossarcomas, tumores linfoides da pele, tumores de glândula sebácea e sarcomas de tecido mole.

210. Método de visualização de doença em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

subsequente à administração de um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido doentes, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a um sítio cirúrgico;

com o dispositivo portátil, excitar e detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido do sítio cirúrgico; e

receber as emissões detectadas em um processador do dispositivo de imageamento portátil e emitir uma imagem fluorescente inicial do sítio cirúrgico, com base nas emissões detectadas, em que a imagem fluorescente contém indicações visuais da presença ou ausência de doença no sítio cirúrgico.

211. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda analisar a cor, o padrão e a textura da imagem para determinar se a doença está presente, em que a doença é indicada por fluorescência vermelha na imagem inicial.

212. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda analisar a cor, o padrão e a textura da imagem para determinar se a doença focal está presente, em que a doença focal é indicada por uma área grande e sólida de fluorescência vermelha na imagem inicial.

213. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda analisar a cor, o padrão e a textura da imagem para determinar se a doença multifocal está presente, em que a doença multifocal é indicada por uma pluralidade de áreas pequenas de fluorescência vermelha brilhosa na imagem inicial.

214. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda analisar a cor, o padrão e a textura da imagem para determinar uma extensão de doença presente, em que a extensão de doença

presente é indicada por uma quantidade geral de fluorescência vermelha na imagem inicial em comparação com uma quantidade de fluorescência não vermelha na imagem.

215. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda guiar uma intervenção no sítio cirúrgico subsequente a emitir a imagem fluorescente inicial do sítio cirúrgico, em que guiar a intervenção compreende identificar áreas de fluorescência vermelha na imagem inicial como áreas para intervenção.

216. Método de acordo com a reivindicação 215, **caracterizado** pelo fato de que a intervenção compreende um ou mais dentre radioterapia, ablação, crioterapia, terapia fotodinâmica, laparoscopia, ressecção, biópsia, curetagem, braquiterapia, ablação ultrassônica de alta frequência, ablação por radiofrequência, terapia de próton, vírus oncolítico, terapia de campo elétrico e ablação térmica.

217. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda determinar uma eficácia de uma intervenção, compreendendo:

subsequente à ou durante a intervenção, com o dispositivo portátil, excitar e detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido do sítio cirúrgico; e

receber as emissões detectadas subsequentes à ou durante a intervenção no processador do dispositivo de imageamento portátil e emitir uma nova imagem fluorescente do sítio cirúrgico, com base nas emissões detectadas, em que a nova imagem fluorescente contém indicações visuais da presença ou ausência de doença no sítio cirúrgico; e

comparar a nova imagem com base fluorescente com a imagem inicial para determinar uma eficácia da intervenção.

218. Método de acordo com a reivindicação 217, **caracterizado** pelo fato de que comparar a nova imagem com base fluorescente com a imagem inicial para determinar uma eficácia da intervenção inclui comparar uma quantidade de fluorescência vermelha na nova imagem com uma quantidade de fluorescência vermelha na imagem inicial.

219. Método de acordo com a reivindicação 218, **caracterizado** pelo fato de que uma redução na quantidade de fluorescência vermelha na nova imagem quando comparada com a imagem anterior é uma indicação de eficácia da intervenção.

220. Método de acordo com a reivindicação 219, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda guiar uma biopsia ou curetagem no sítio cirúrgico subsequente a emitir a imagem fluorescente do sítio cirúrgico, em que guiar a biopsia ou curetagem compreende identificar áreas de fluorescência vermelha na imagem como áreas para biopsia ou curetagem.

221. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda guiar braquiterapia no sítio cirúrgico subsequente a emitir a imagem fluorescente inicial do sítio cirúrgico, em que guiar a braquiterapia inclui identificar locais potenciais para implantação de sementes radioativas adjacentes à áreas de fluorescência vermelha na imagem inicial.

222. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 221, **caracterizado** pelo fato de que o composto é um agente de contraste não ativado, não alvejado, um agente de contraste de modo único ou um agente de contraste multimodal.

223. Método de acordo com a reivindicação 210 ou 211, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 5-aminolevulínico.

224. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a extremidade distal do dispositivo portátil inclui posicionar a

extremidade distal do dispositivo portátil adjacente ao sítio cirúrgico sem entrar em contato com o sítio cirúrgico.

225. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 224, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda antes de excitar e detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido de um sítio cirúrgico, escurecer o ambiente que circunda o sítio cirúrgico.

226. Método de acordo com a reivindicação 225, **caracterizado** pelo fato de que escurecer o ambiente inclui reduzir luz ambiente, eliminar luz artificial e/ou bloquear ou, de outro modo, prevenir que luzes ambiente e artificial alcancem uma área predeterminada que circunda o sítio cirúrgico.

227. Método de acordo com a reivindicação 226, **caracterizado** pelo fato de que bloquear ou, de outro modo, prevenir que luzes ambiente e artificial alcancem uma área predeterminada que circunda o sítio cirúrgico inclui posicionar uma estrutura em torno do sítio cirúrgico.

228. Método de acordo com a reivindicação 227, **caracterizado** pelo fato de que a estrutura inclui um caimento, um escudo ou outra estrutura configurada para bloquear a passagem de luz.

229. Método de acordo com a reivindicação 227 ou 228, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a estrutura inclui posicionar a estrutura em uma porção do dispositivo portátil.

230. Método de acordo com a reivindicação 227 ou 228, **caracterizado** pelo fato de que posicionar a estrutura inclui posicionar a estrutura para circundar ou abranger pelo menos parcialmente o dispositivo portátil e o sítio cirúrgico sem entrar em contato com o dispositivo e/ou o sítio cirúrgico.

231. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 230, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir uma imagem ou vídeo

das emissões de autofluorescência detectadas de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido do sítio cirúrgico.

232. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 231, **caracterizado** pelo fato de que a detecção e/ou a exibição ocorrem em tempo real.

233. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 232, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda iluminar as células de tecido do sítio cirúrgico com luz branca e capturar uma imagem ou vídeo de luz branca do sítio cirúrgico.

234. Método de acordo com a reivindicação 233, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir a sobreposição de pelo menos uma parte das emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas em células de tecido do sítio cirúrgico na imagem ou vídeo de luz branca para formar uma imagem compósita do sítio cirúrgico com base na imagem de luz branca e nas emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas em células de tecido do sítio cirúrgico em tempo real.

235. Método de acordo com a reivindicação 234, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda exibir uma primeira imagem ou vídeo compreendendo a imagem de luz branca e exibir uma segunda imagem ou vídeo compreendendo as emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas em células de tecido do sítio cirúrgico, em que as primeira e segunda imagens ou vídeos são exibidas de uma maneira lado a lado.

236. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 235, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda transmitir dados a respeito da imagem ou vídeo de luz branca, das emissões de autofluorescência detectadas

de células de tecido e das emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido do sítio cirúrgico do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para um dispositivo de exibição.

237. Método de acordo com a reivindicação 236, **caracterizado** pelo fato de que transmitir os dados compreende transmitir os dados do dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca para um dispositivo sem fio de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real (por exemplo, central) e subsequentemente transmitir os dados da central para o dispositivo de exibição.

238. Método de acordo com a reivindicação 237, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda pré-processar os dados no dispositivo de pré-processamento e armazenamento de dados em tempo real antes de transmitir os dados para o dispositivo de exibição.

239. Método de acordo com a reivindicação 238, **caracterizado** pelo fato de que pré-processar os dados inclui descompactar os dados, remover ruído dos dados, melhorar os dados e/ou suavizar os dados.

240. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 236 a 239, **caracterizado** pelo fato de que os dados são dados de vídeo ou dados de imagem.

241. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 240, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada entre cerca de 15 minutos e cerca de 6 horas depois que o composto foi administrado.

242. Método de acordo com a reivindicação 241, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada entre cerca de 2 horas e 4 horas depois que o composto foi administrado.

243. Método de acordo com a reivindicação 241, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de excitar e detectar de modo substancial e simultâneo é realizada entre cerca de 2,5 horas e 3,5 horas depois que o composto foi administrado.

244. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 243, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado oralmente, intravenosamente, via aerossol, via lavagem, via imersão, via instilação e/ou topicamente.

245. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 244, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem maior que 0 mg/kg e menor que 60 mg/kg.

246. Método de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 15 mg/kg e cerca de 45 mg/kg.

247. Método de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 20 mg/kg e cerca de 30 mg/kg.

248. Método de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem entre cerca de 30 mg/kg e cerca de 55 mg/kg.

249. Método de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg, cerca de 10 mg/kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 35 mg/kg, cerca de 40 mg/kg, cerca de 45 mg/kg, cerca de 50 mg/kg ou cerca de 55 mg/kg.

250. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 244, **caracterizado** pelo fato de que o composto foi administrado em uma dosagem

maior que 60 mg/kg.

251. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 250, **caracterizado** pelo fato de que o composto é administrado antes da cirurgia, durante a cirurgia e/ou depois da cirurgia.

252. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 251, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda identificar uma porção do sítio cirúrgico para ação adicional com base na quantidade de emissões de fluorescência das porfirinas induzidas detectadas nas células de tecido do sítio cirúrgico.

253. Método de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que a ação adicional inclui a remoção das células identificadas no sítio cirúrgico.

254. Método de acordo com a reivindicação 253, **caracterizado** pelo fato de que a remoção é alcançada através de ressecção cirúrgica, aplicação de luz, ablação térmica, cauterização, sucção, radiação ionizante alvejada e/ou aplicação ou remoção de calor.

255. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 210 a 254, **caracterizado** pelo fato de que excitar as emissões de autofluorescência de células de tecido e as emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido do sítio cirúrgico inclui direcionar luz a partir de pelo menos uma fonte de luz de excitação em uma cavidade cirúrgica contendo o sítio cirúrgico, sobre uma superfície externa de um tumor ou tecido excisado ou sobre uma ou mais seções do tumor ou tecido excisado.

256. Método de acordo com a reivindicação 255, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite luz que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm e/ou um comprimento de onda entre cerca de 550 nm to 600 nm.

257. Método de acordo com a reivindicação 255, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite uma luz que tem um comprimento de onda de cerca de 405 nm.

258. Método de acordo com a reivindicação 255, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação emite uma luz que tem um comprimento de onda de cerca de 572 nm.

259. Método de acordo com a reivindicação 255, **caracterizado** pelo fato de que a pelo menos uma fonte de luz de excitação inclui uma primeira fonte de luz de excitação que emite uma primeira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm ou de cerca de 405 nm e uma segunda fonte de luz de excitação que emite uma segunda luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 550 nm e cerca de 600 nm ou de cerca de 572 nm.

260. Método de acordo com a reivindicação 259, **caracterizado** pelo fato de que a primeira fonte de luz de excitação e a segunda fonte de luz de excitação são operadas de modo simultâneo ou sequencial.

261. Método de acordo com a reivindicação 259 ou 260, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda excitar e detectar a fluorescência de corante próximo ao infravermelho e/ou corante infravermelho absorvido por, alvejado para, contido no interior de células de tecido do sítio cirúrgico.

262. Método de acordo com a reivindicação 261, **caracterizado** pelo fato de que o corante próximo ao infravermelho e/ou o corante infravermelho é configurado para ser absorvido por, alvejado para ou contido no interior de células de tecido e/ou vasos sanguíneos cancerígenos.

263. Método de acordo com a reivindicação 259, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda uma terceira fonte de luz de excitação que emite uma terceira luz de excitação que tem um comprimento de onda entre cerca de 700

nm e cerca de 850 nm, entre cerca de 760 nm e cerca de 800 nm ou de cerca de 760 nm.

264. Método de acordo com a reivindicação 210, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda quando a imagem fluorescente contém indicações visuais da presença de doença no sítio cirúrgico na forma de imagens fluorescentes de PpIX em tumor, usar a fluorescência na imagem que é representativa de fluorescência PpIX de tumor dosimetricamente para determinar uma quantidade de PpIX que está no tumor para terapia fotodinâmica e para determinar o tempo apropriado de entrega de luz de terapia fotodinâmica.

265. Método de predição de uma quantidade de fibrose em uma amostra de tecido, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

receber dados de RGB de fluorescência da amostra de tecido responsiva à iluminação com luz de excitação; e

com base em uma presença ou uma quantidade de fluorescência emitida pela amostra de tecido, calcular uma porcentagem de fluorescência verde, uma densidade da fluorescência verde e uma intensidade de canal média de verde da fluorescência verde na amostra de tecido.

266. Método de acordo com a reivindicação 265, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento de onda da luz de excitação é entre cerca de 350 nm e 450 nm.

267. Método de acordo com a reivindicação 266, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento de onda é entre cerca de 375 nm e cerca de 430 nm e/ou entre cerca de 550 nm e 600 nm.

268. Método de acordo com a reivindicação 266, **caracterizado** pelo fato de que o comprimento de onda é cerca de 405 nm.

269. Método de acordo com a reivindicação 266, **caracterizado** pelo fato

de que o comprimento de onda é cerca de 572 nm.

270. Método de acordo com a reivindicação 265, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda correlacionar a porcentagem de fluorescência verde, a densidade da fluorescência verde e a intensidade de canal média de verde da fluorescência verde na amostra de tecido para predizer a quantidade de fibrose na amostra de tecido.

271. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 265 a 270, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda aumentar um plano de tratamento do paciente com base na quantidade predita de fibrose na amostra de tecido.

272. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 265 a 271, **caracterizado** pelo fato de que o tecido foi anteriormente exposto a um agente de contraste não ativado, não alvejado, um agente de contraste de modo único ou um agente de contraste multimodal.

273. Método de acordo com a reivindicação 272, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 5-aminolevulínico.

274. Método de acordo com a reivindicação 265, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda classificar o tecido com base na porcentagem calculada de fluorescência verde, de densidade da fluorescência verde e da intensidade de canal média de verde da fluorescência verde na amostra de tecido.

275. Método de acordo com a reivindicação 274, **caracterizado** pelo fato de que o tecido é classificado como tecido de fibrose.

276. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 265 a 275, **caracterizado** pelo fato de que a fluorescência emitida pela amostra de tecido inclui emissões autofluorescentes.

277. Método de correlação de tipos de tecido identificados em uma amostra, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

receber uma seção digitalizada de uma amostra de tecido de um leito

cirúrgico, uma margem cirúrgica ou um espécime de tecido excisado que foi exposto a uma mancha histológica e a um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido;

selecionar uma categoria de tecido para analisar a amostra de tecido;

determinar um primeiro valor de área para uma ou mais porções manchadas na amostra de tecido;

determinar um segundo valor de área com base em fluorescência emitida pela amostra de tecido quando iluminada por luz de excitação, em que o primeiro valor de área e o segundo valor de área correspondem à categoria de tecido selecionada; e

comparar o primeiro valor de área com o segundo valor de área.

278. Método de acordo com a reivindicação 277, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro valor de área corresponde a uma quantidade da categoria de tecido selecionada identificada nas uma ou mais porções manchadas da amostra de tecido.

279. Método de acordo com a reivindicação 277 ou 278, **caracterizado** pelo fato de que o segundo valor de área corresponde a uma quantidade da categoria selecionada de tecido identificado na amostra de tecido através de emissões de fluorescência.

280. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 279, **caracterizado** pelo fato de que a amostra de tecido foi excitada com luz de excitação emitida por um dispositivo de imageamento portátil a fim de produzir as emissões fluorescentes.

281. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 280, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda determinar uma precisão de uma correlação entre a categoria de tecido selecionada e uma cor de emissões de fluorescência detectadas pelo dispositivo de imageamento portátil com base na

comparação do primeiro valor de área com o segundo valor de área.

282. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 281, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tecido conjuntivo e a cor de emissões de fluorescência é verde.

283. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 281, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tumor, células cancerígenas, células pré-cancerígenas, lesões benignas ou linfonodos e a cor de emissões de fluorescência é vermelha.

284. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 281, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tecido adiposo e a cor das emissões de fluorescência é rosa, marrom rosado ou marrom.

285. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 281, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é sangue, e a cor das emissões de fluorescência é vermelho escuro, borgonha ou marrom.

286. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 281, **caracterizado** pelo fato de que selecionar uma categoria de tecido inclui selecionar uma dentre tecido conjuntivo, tecido adiposo, sangue e tecido anormal.

287. Método de acordo com a reivindicação 285, **caracterizado** pelo fato de que tecido anormal inclui tecidos inflamados, tumor, células cancerígenas, lesões, tumor benigno e lesões hiperplásicas.

288. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 287, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda criar uma região de interesse em torno de uma ou mais porções na seção digitalizada a fim de refinar o primeiro valor de área ou o segundo valor de área.

289. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 288,

**caracterizado** pelo fato de que inclui ainda aumentar ou diminuir o primeiro valor de área ou o segundo valor de área.

290. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 280 a 289, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda, com o dispositivo de imageamento portátil, excitar e subsequentemente detectar emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas nas células de tecido da margem cirúrgica.

291. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 290, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de fluorescência das porfirinas induzidas correspondem a tecido cancerígeno.

292. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 291, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de fluorescência da amostra de tecido são excitadas por luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 400 nm a cerca de 450 nm.

293. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 277 a 292, **caracterizado** pelo fato de que determinar o primeiro valor de área para as uma ou mais porções manchadas na amostra de tecido compreende determinar uma área das uma ou mais porções manchadas que correspondem à categoria de tecido selecionada.

294. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 280 a 293, **caracterizado** pelo fato de que, se o primeiro valor de área for igual ao segundo valor de área, determinar que o dispositivo de imageamento determina precisamente o segundo valor de área.

295. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 280 a 294, **caracterizado** pelo fato de que, se o primeiro valor de área não for igual ao segundo valor de área, determinar que o dispositivo de imageamento não determina precisamente o segundo valor de área.

296. Método de acordo com a reivindicação 280, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda:

selecionar uma segunda categoria de tecido;

determinar um novo primeiro valor de área para uma ou mais porções manchadas na amostra de tecido;

determinar um novo segundo valor de área com base em fluorescência emitida pela amostra de tecido quando iluminada por luz de excitação, em que o novo primeiro valor de área e o novo segundo valor de área correspondem à segunda categoria de tecido selecionada;

comparar o novo primeiro valor de área com o novo segundo valor de área;

e

determinar uma precisão de uma correlação entre o segundo tipo de tecido selecionado e uma cor de emissões de fluorescência detectadas pelo dispositivo de imageamento portátil com base na comparação do novo primeiro valor de área com o novo segundo valor de área.

297. Método de acordo com a reivindicação 296, **caracterizado** pelo fato de que a segunda categoria de tecido selecionada é tecido conjuntivo e a cor de emissões de fluorescência é verde.

298. Método de acordo com a reivindicação 296, **caracterizado** pelo fato de que a segunda categoria de tecido selecionada é tumor, células cancerígenas ou lesões, e a cor de emissões de fluorescência é vermelha.

299. Método de acordo com a reivindicação 296, **caracterizado** pelo fato de que a segunda categoria de tecido selecionada é tecido adiposo e a cor das emissões de fluorescência é rosa, marrom rosado ou marrom.

300. Método de acordo com a reivindicação 296, **caracterizado** pelo fato de que a segunda categoria de tecido selecionada é sangue, e a cor das emissões de fluorescência é vermelho escuro, borgonha ou preto.

301. Método de acordo com a reivindicação 296, **caracterizado** pelo fato de que selecionar uma segunda categoria de tecido inclui selecionar uma dentre tecido conjuntivo, tecido adiposo, sangue e tecido anormal.

302. Método de acordo com a reivindicação 301, **caracterizado** pelo fato de que tecido anormal inclui tecido inflamado, tumor, células cancerígenas, lesões, tumor benigno e lesões hiperplásicas.

303. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 296 a 302, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de fluorescência da amostra de tecido são excitadas por luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 400 nm a cerca de 450 nm.

304. Método de quantificação de contraste de cor em uma emissão de fluorescência de uma amostra de tecido, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

inserir uma imagem RGB da amostra de tecido, a amostra de tecido sendo anteriormente exposta a um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido;

converter a imagem RGB em um conjunto de dados;

calcular uma primeira intensidade de cor média na amostra de tecido e valores correspondentes no conjunto de dados;

calcular uma segunda intensidade de cor média na amostra de tecido e valores correspondentes no conjunto de dados;

calcular coordenadas x e y para a primeira intensidade de cor média;

calcular coordenadas x e y para a segunda intensidade de cor média;

plotar as coordenadas x e y em um diagrama de cromaticidade para a primeira intensidade de cor média e a segunda intensidade de cor média; e

conectar as coordenadas com um vetor.

305. Método de acordo com a reivindicação 304, **caracterizado** pelo fato

de que inclui ainda determinar a distância do vetor a fim de quantificar o contraste de cor entre a primeira intensidade de cor média e a segunda intensidade de cor média.

306. Método de acordo com a reivindicação 304 ou 305, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda definir uma região de interesse na margem cirúrgica, a primeira intensidade de cor média e a segunda intensidade de cor média sendo, cada uma, intensidades de cor médias de cores na região de interesse.

307. Método de acordo com a reivindicação 306, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda definir manualmente a região de interesse.

308. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 307, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda repetir o processo para um grupo de controle, um grupo de ALA de baixa dose e um grupo de ALA de alta dose.

309. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 308, **caracterizado** pelo fato de que a margem cirúrgica tem emissões de fluorescência das porfirinas induzidas de um dispositivo de imageamento.

310. Método de acordo com a reivindicação 309, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de imageamento é um dispositivo portátil que excita e detecta de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência das porfirinas induzidas em células de tecido da margem cirúrgica.

311. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média corresponde a tecido cancerígeno na margem cirúrgica, e a segunda intensidade de cor média corresponde a tecido normal na margem cirúrgica.

312. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média corresponde a tecido cancerígeno na margem cirúrgica, e a segunda intensidade de cor média

corresponde a tecido cancerígeno na margem cirúrgica.

313. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média corresponde a tecido conjuntivo na margem cirúrgica, e a segunda intensidade de cor média corresponde a tecido conjuntivo na margem cirúrgica.

314. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média é uma primeira sombra de verde e a segunda intensidade de cor média é uma segunda sombra de verde.

315. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média é uma primeira sombra de vermelho e a segunda intensidade de cor média é uma segunda sombra de vermelho.

316. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 304 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a primeira intensidade de cor média é uma sombra de verde e a segunda intensidade de cor média é uma sombra de vermelho.

317. Método de quantificação de tipos de tecido em uma amostra, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

receber uma seção digitalizada de uma amostra de tecido de um leito cirúrgico, uma margem cirúrgica ou um espécime de tecido excisado que foi exposto a uma mancha histológica e a um composto configurado para induzir porfirinas em células de tecido;

selecionar uma categoria de tecido para analisar a amostra de tecido; e

determinar a quantidade do tecido que corresponde à categoria de tecido selecionada na amostra de tecido.

318. Método de acordo com a reivindicação 317, **caracterizado** pelo fato

de que a amostra de tecido foi excitada com luz de excitação emitida por um dispositivo de imageamento portátil a fim de produzir emissões fluorescentes.

319. Método de acordo com a reivindicação 317 ou 318, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda selecionar uma segunda categoria de tecido e determinar a quantidade do tecido que corresponde à segunda categoria de tecido na amostra de tecido.

320. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 319, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tecido conjuntivo.

321. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 320, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tumor, células cancerígenas, células pré-cancerígenas, lesões benignas ou linfonodos.

322. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 321, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é tecido adiposo.

323. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 322, **caracterizado** pelo fato de que a categoria de tecido selecionada é sangue.

324. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 323, **caracterizado** pelo fato de que selecionar a categoria de tecido inclui selecionar uma dentre tecido conjuntivo, tecido adiposo, sangue e tecido anormal.

325. Método de acordo com a reivindicação 324, **caracterizado** pelo fato de que tecido anormal inclui tecido inflamado, tumor, células cancerígenas, lesões, tumor benigno e lesões hiperplásicas.

326. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 325, **caracterizado** pelo fato de que inclui ainda criar uma região de interesse em torno de uma ou mais porções na seção digitalizada a fim de refinar a quantidade determinada de tecido.

327. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 317 a 326, **caracterizado** pelo fato de que as emissões de fluorescência da amostra de tecido são excitadas por luz de excitação que tem um comprimento de onda de cerca de 400 nm a cerca de 450 nm.

328. Dispositivo de acordo com a reivindicação 151 ou 152, **caracterizado** pelo fato de que o composto não ativado, não alvejado é ácido aminolevulínico.

329. Invenção de produto, processo, sistema, kit ou uso, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais elementos descritos no presente pedido de patente.

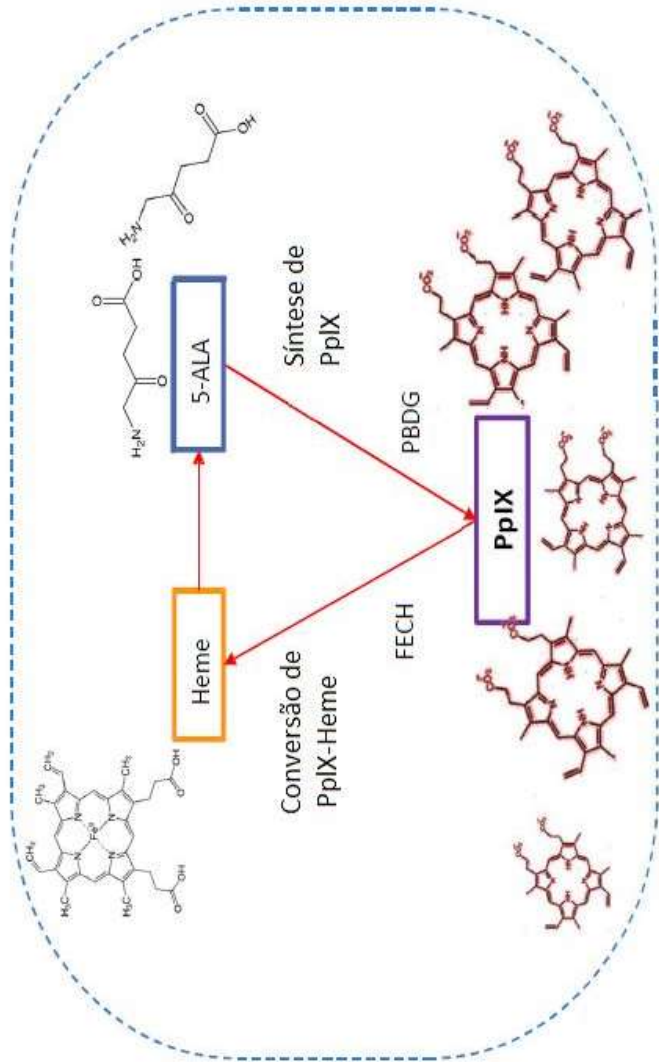
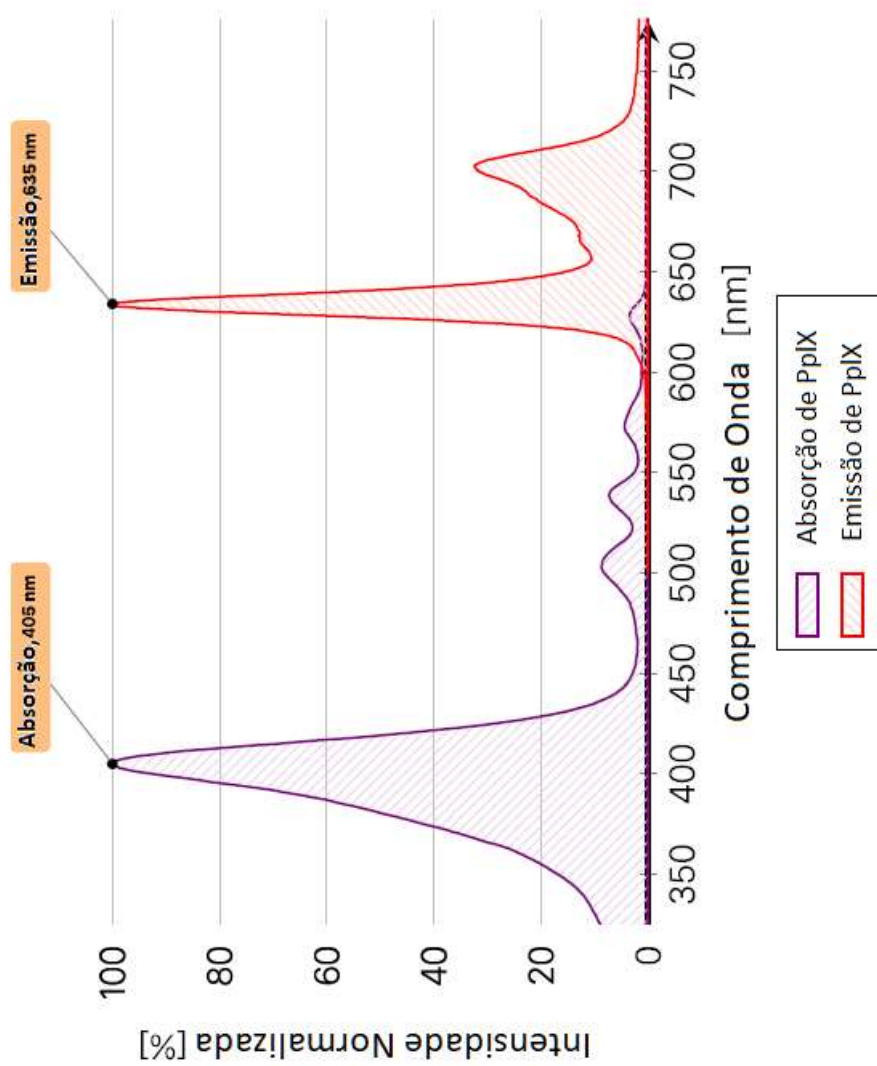


FIG. 1A



**FIG. 1B**

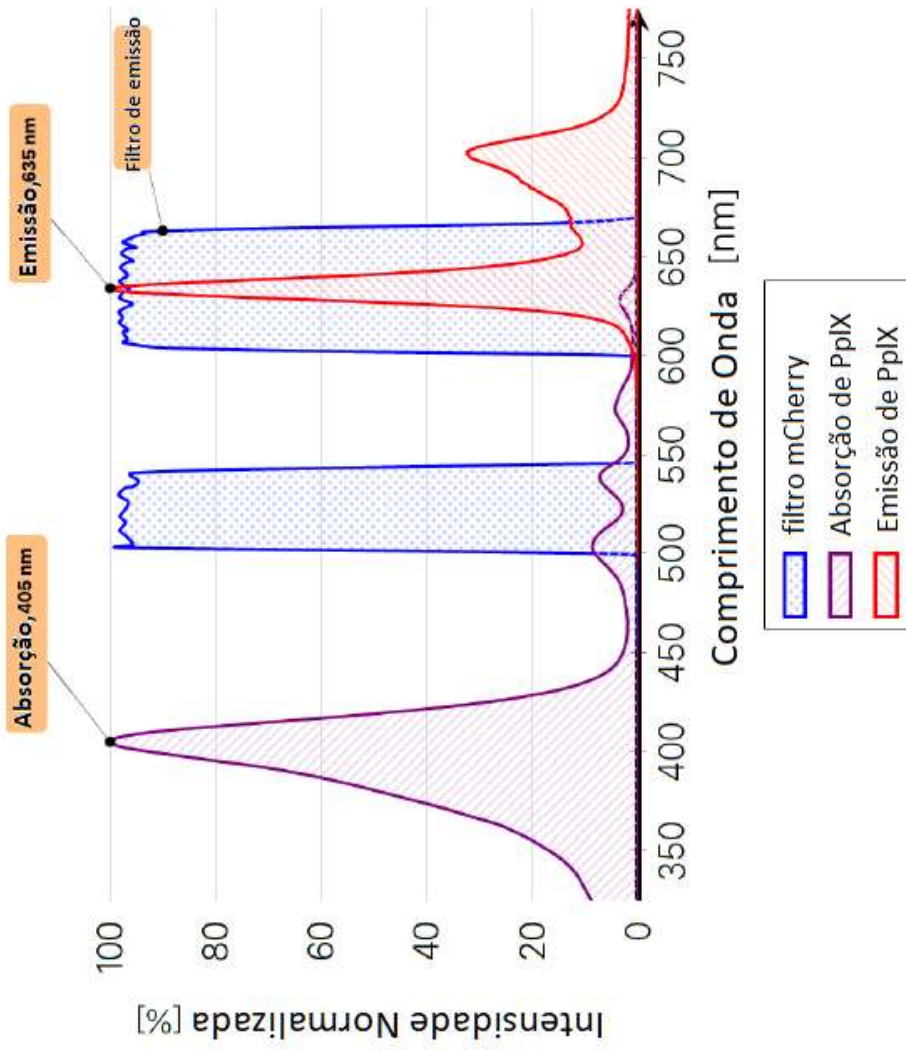


FIG. 2A

### Cavidade cirúrgica

Profundidade de subsuperfície clinicamente relevante: 1mm

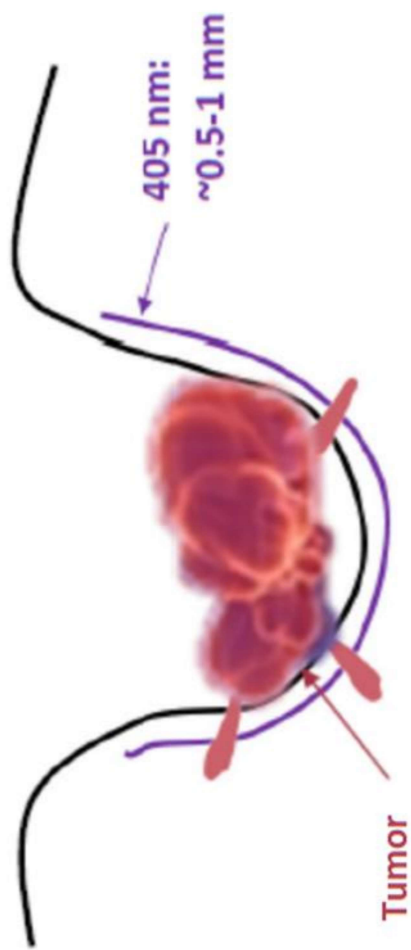


FIG. 2B

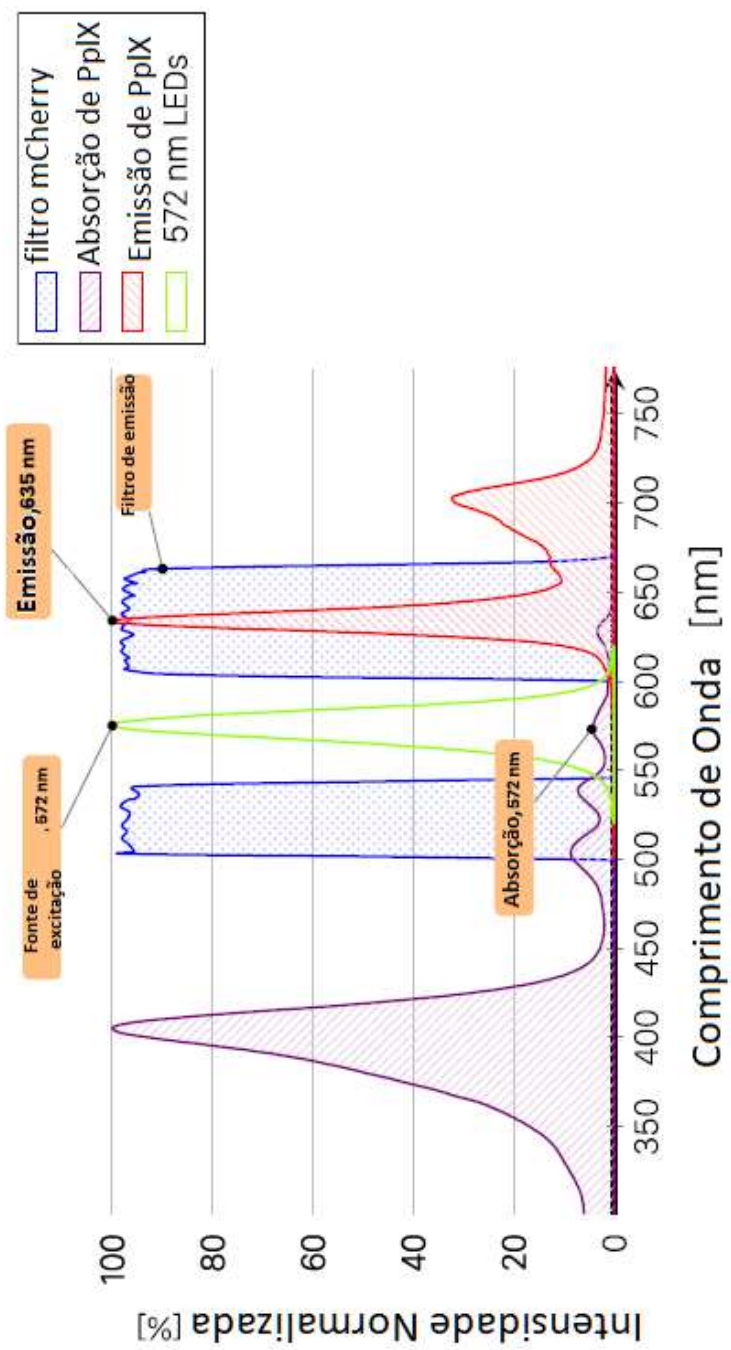


FIG. 3A

### Cavidade cirúrgica

Profundidade de subsuperfície clinicamente relevante: 1mm

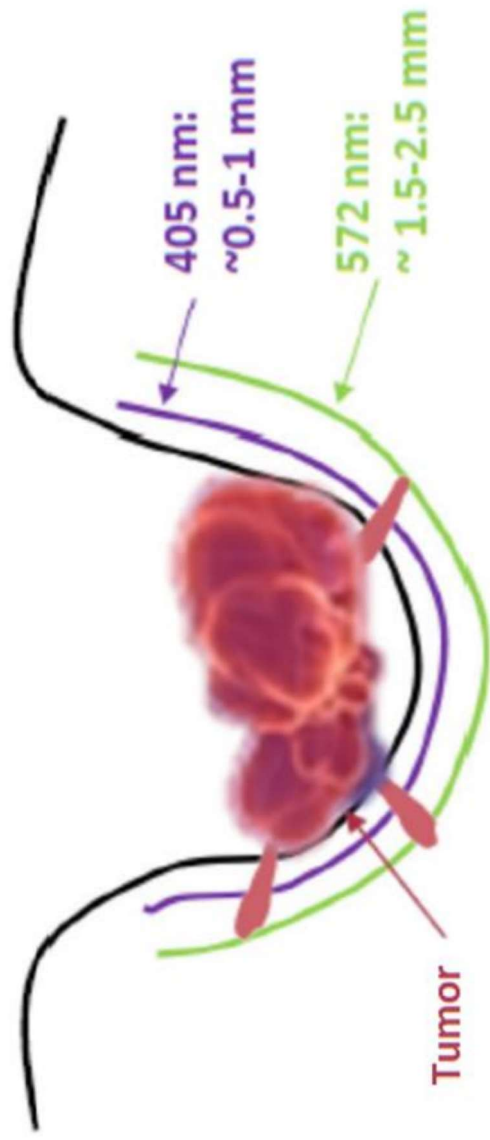


FIG. 3B

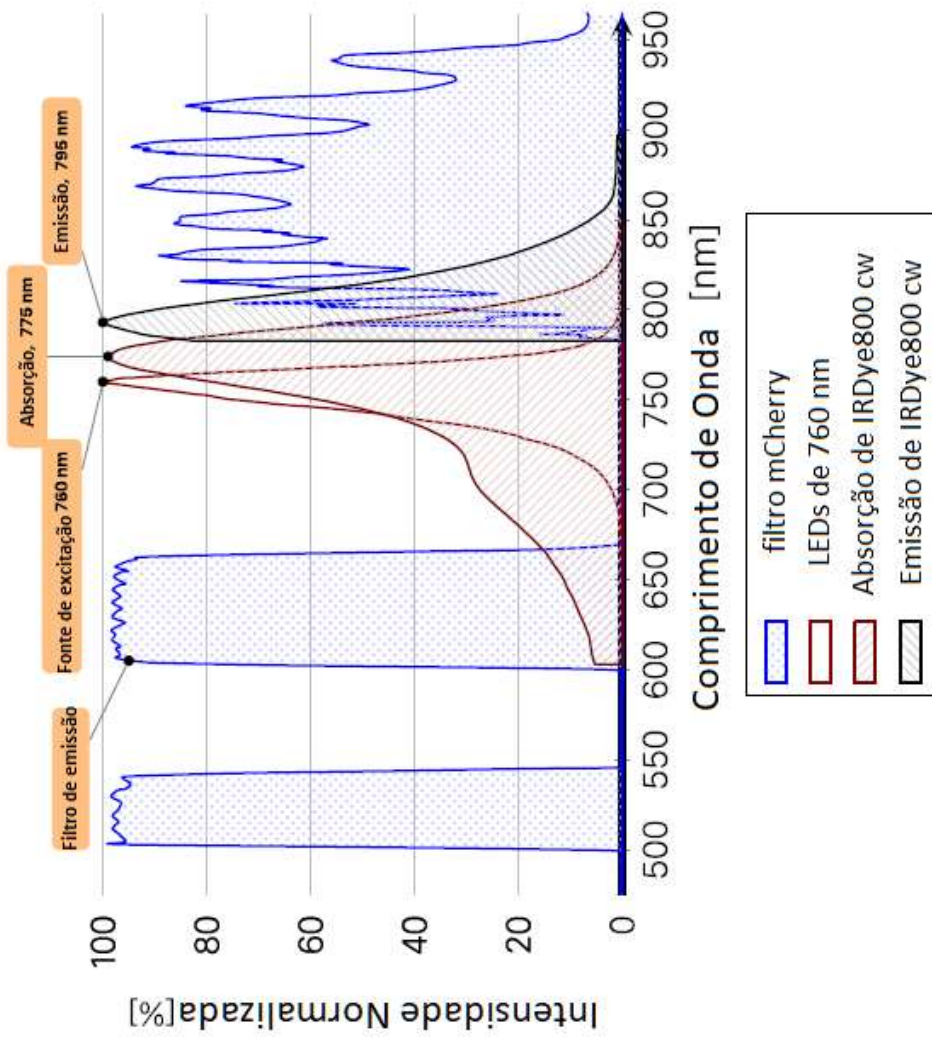


FIG. 4A

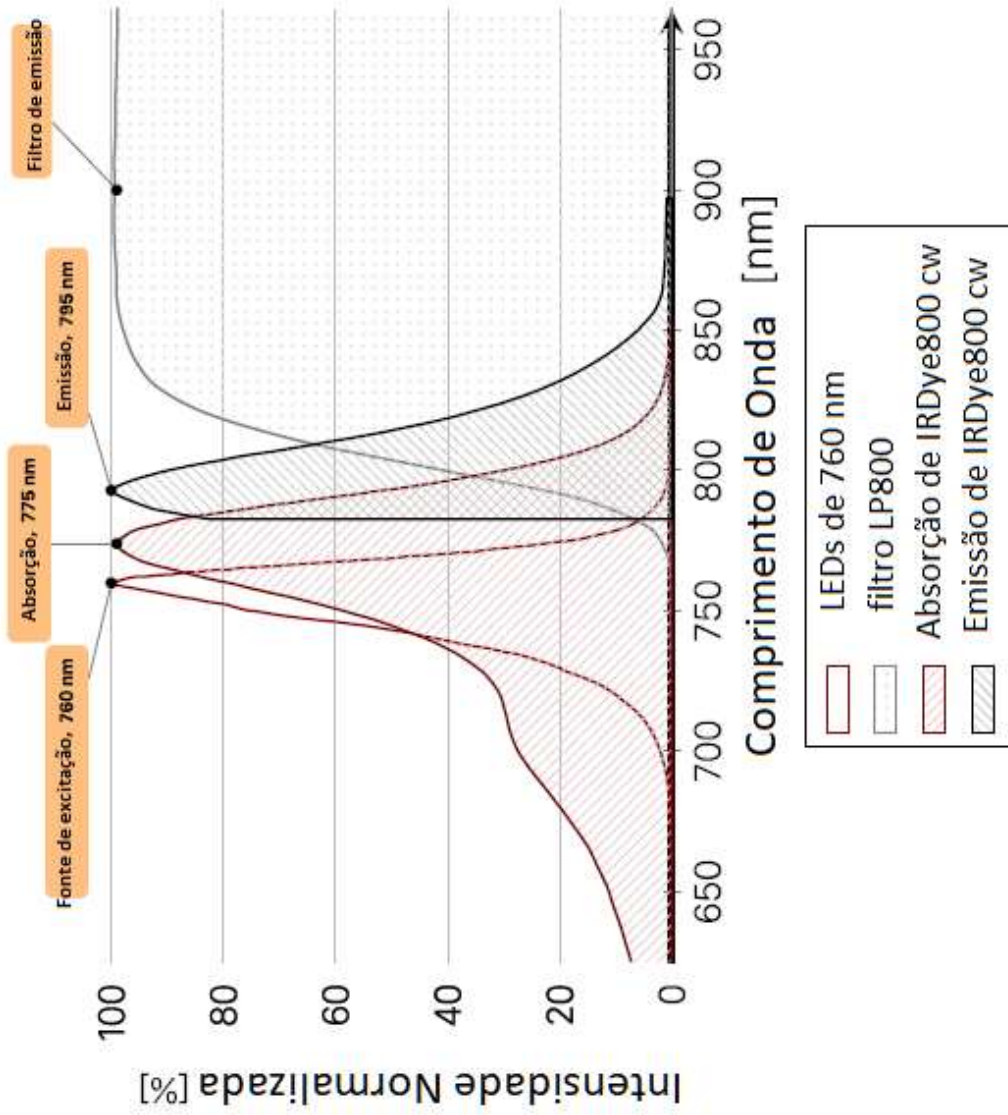


FIG. 4B

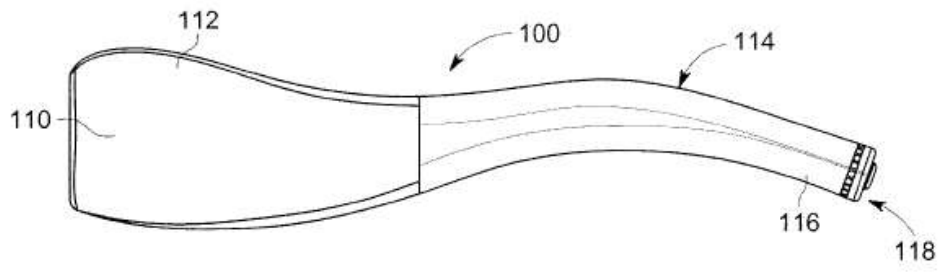


FIG. 5A

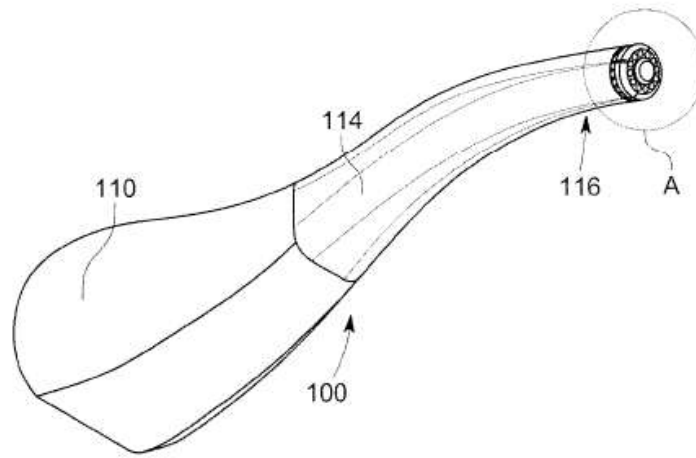


FIG. 5B

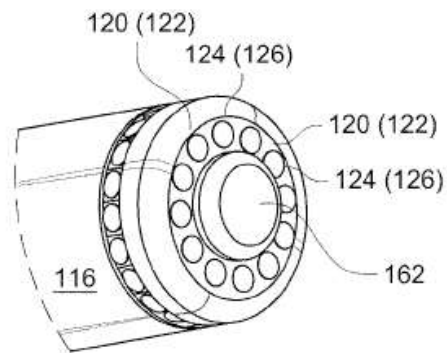


FIG. 5C

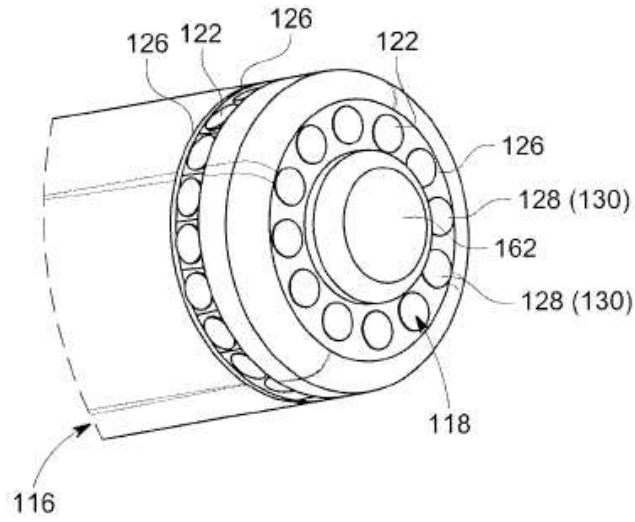


FIG. 5D

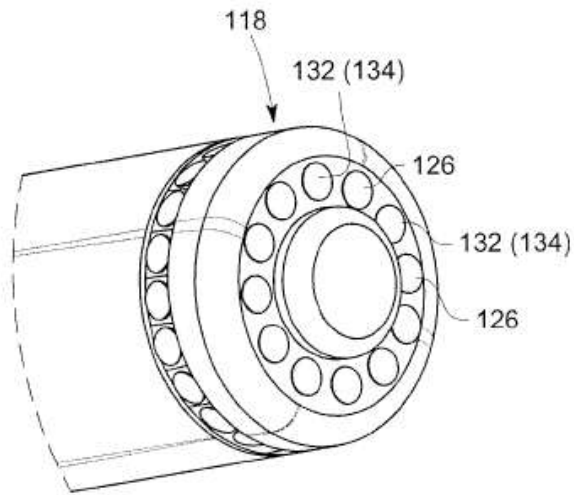


FIG. 5E

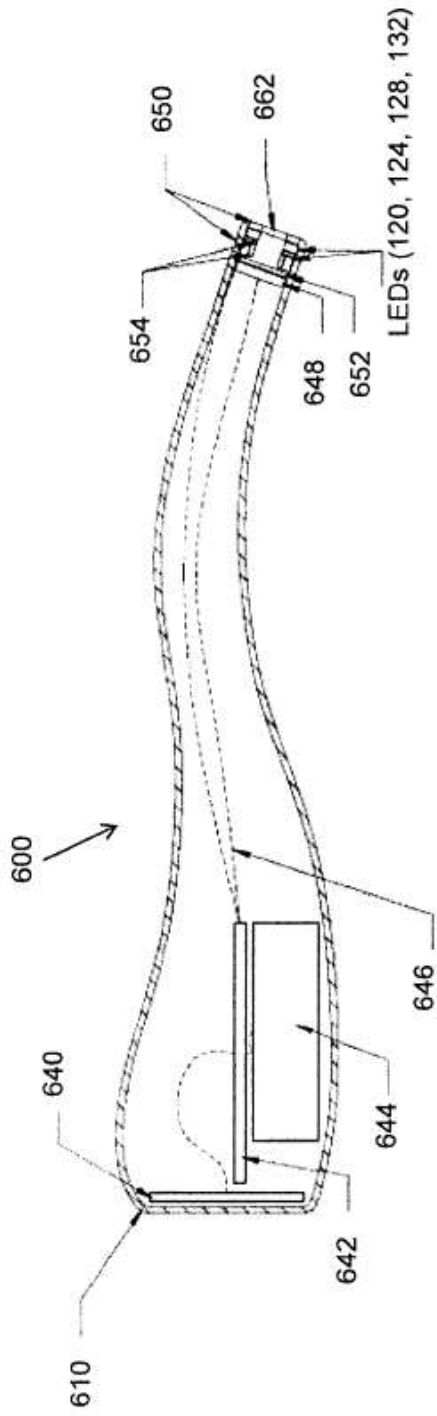


FIG. 6A

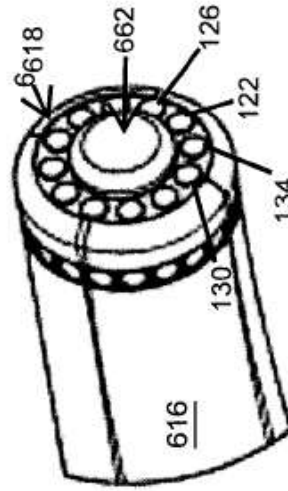


FIG. 6B

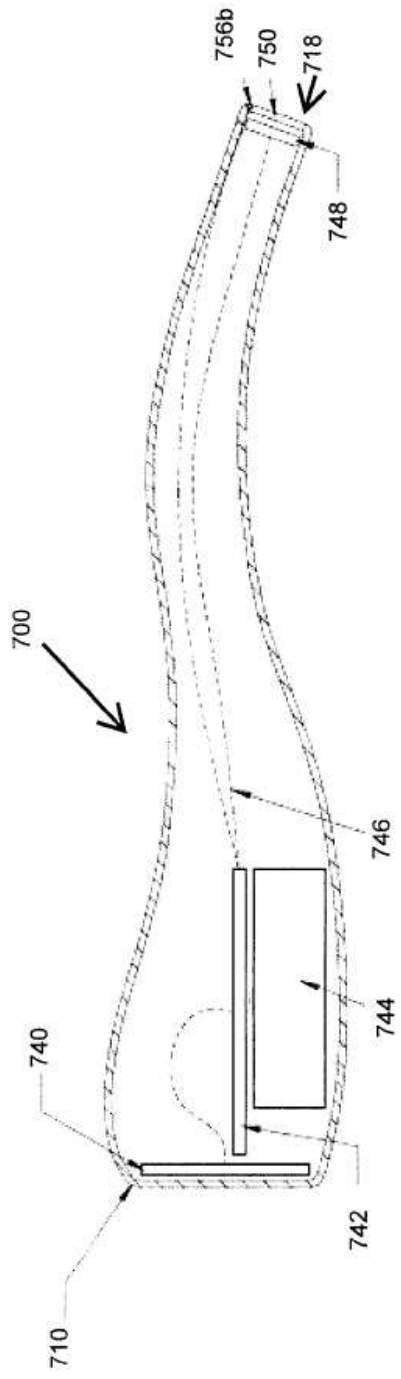


FIG. 7A

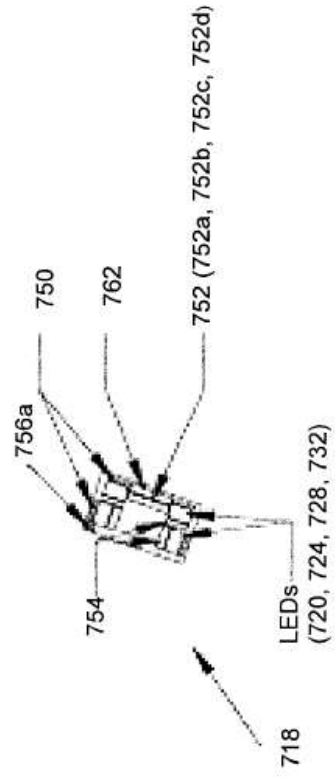


FIG. 7B

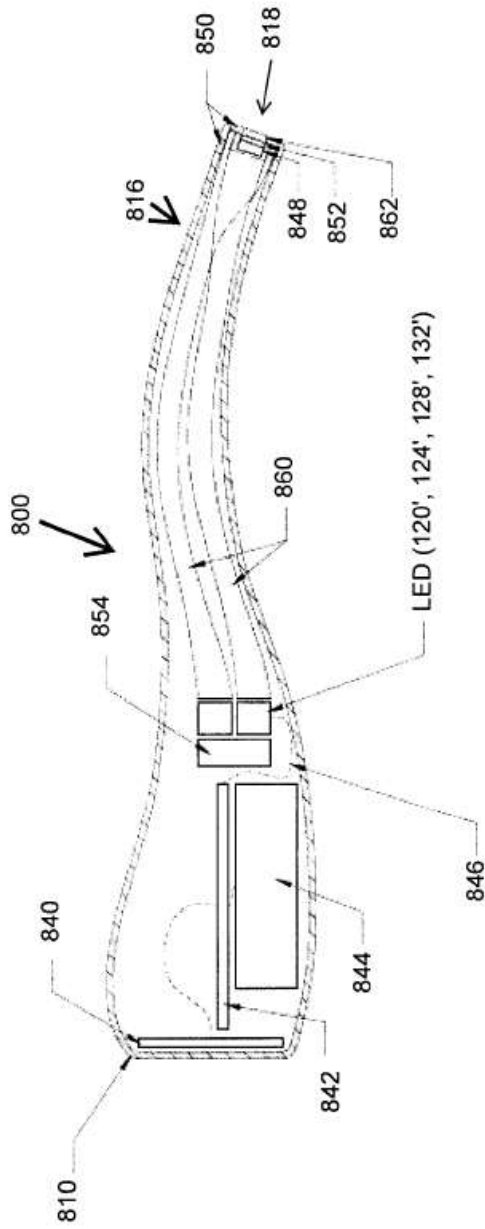


FIG. 8A

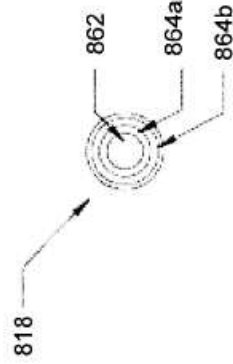


FIG. 8B

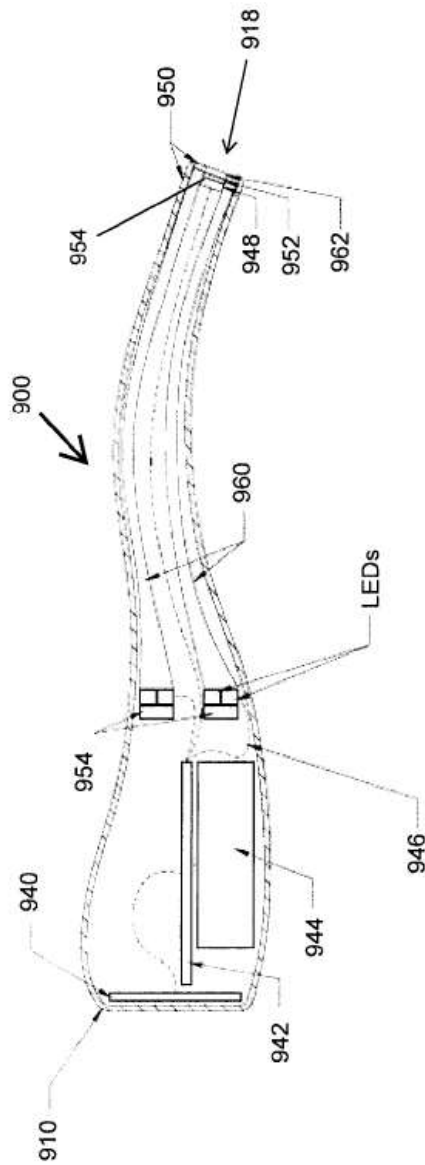


FIG. 9A

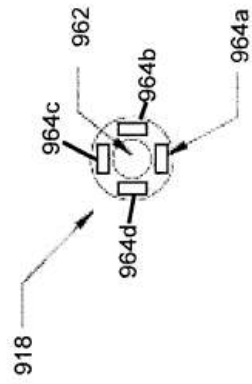


FIG. 9B

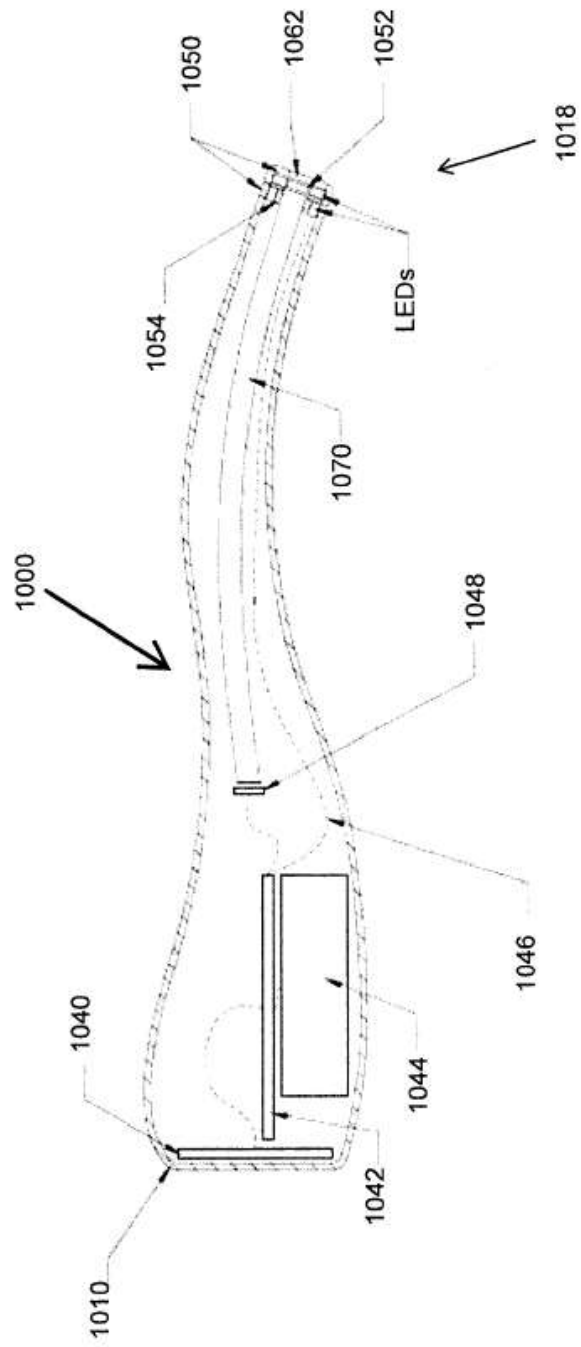


FIG. 10

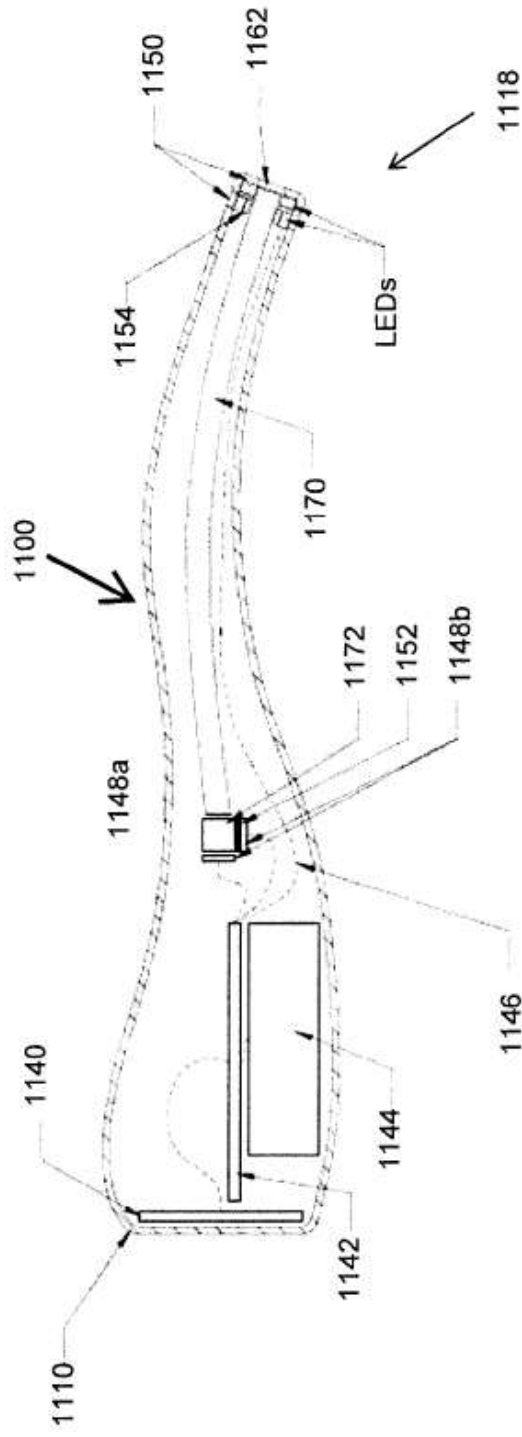


FIG. 11

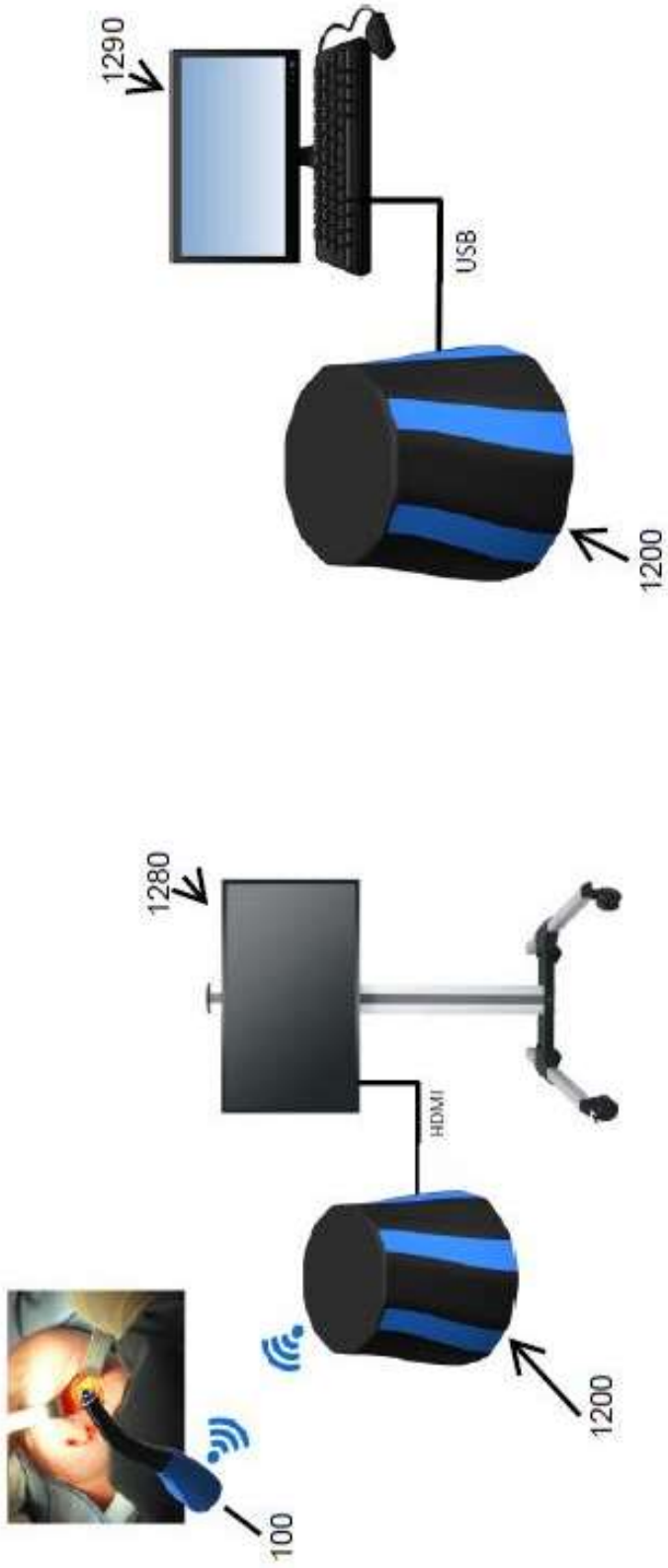


FIG. 12B

FIG. 12A



FIG. 13

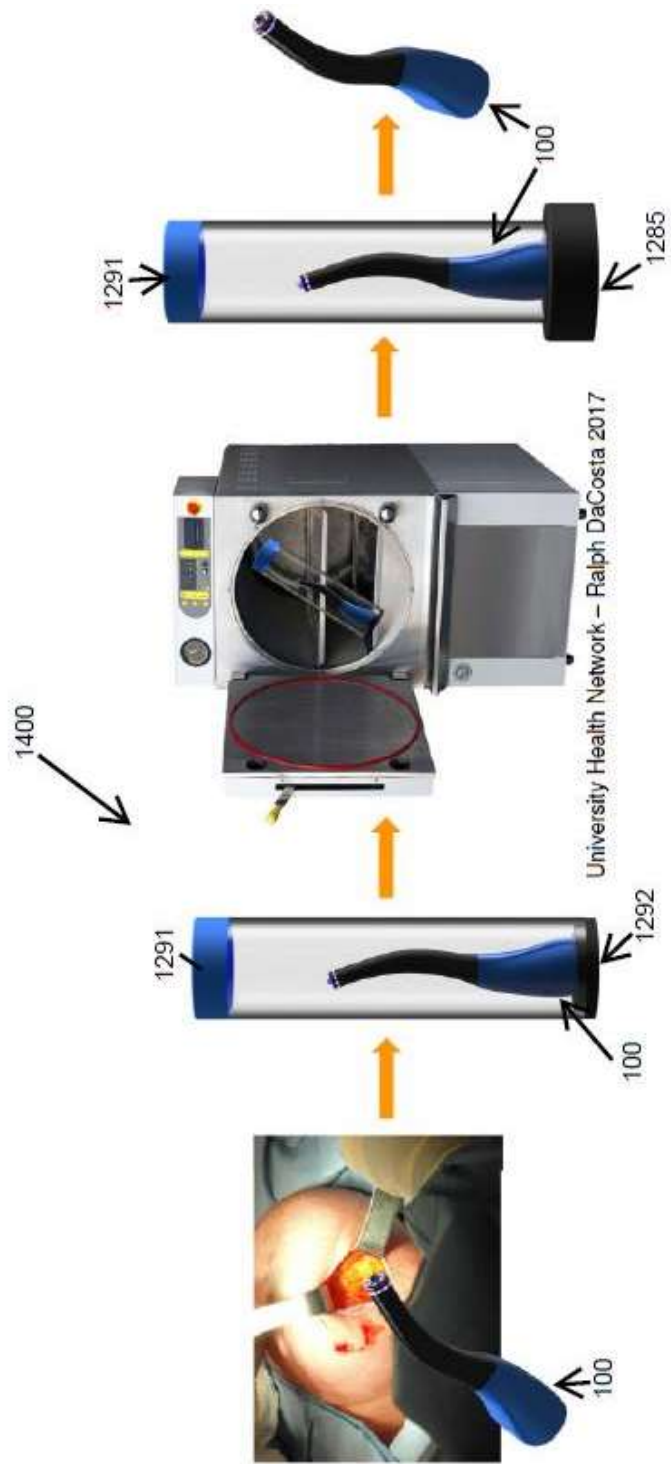


FIG. 14

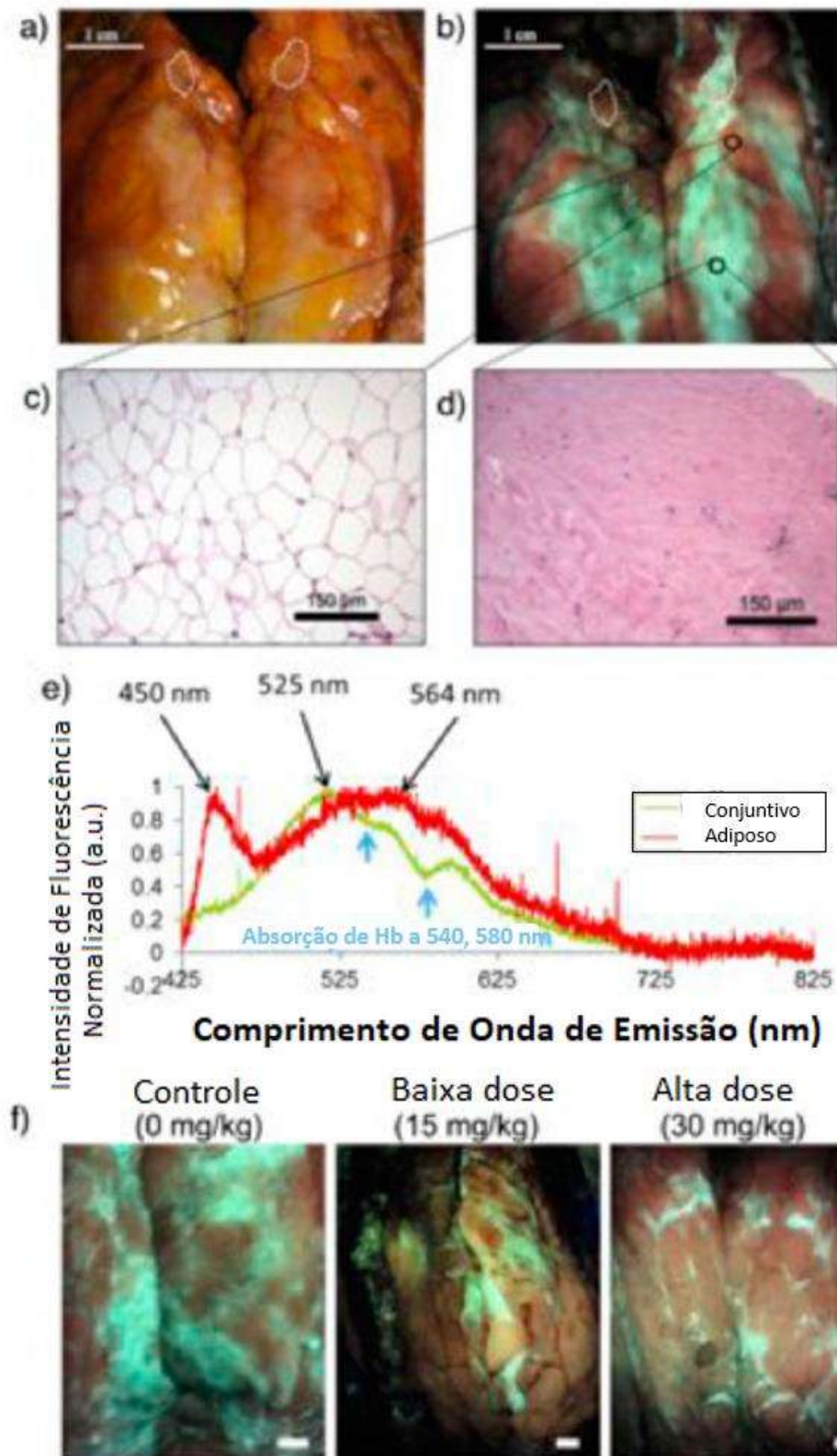


FIG. 15

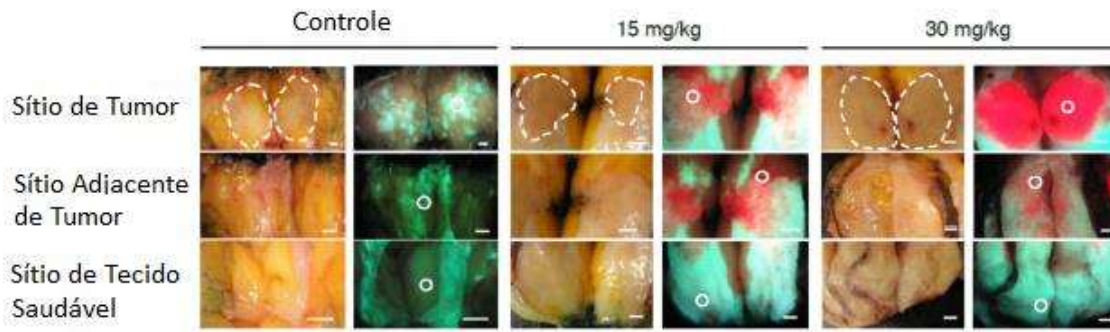


FIG. 16

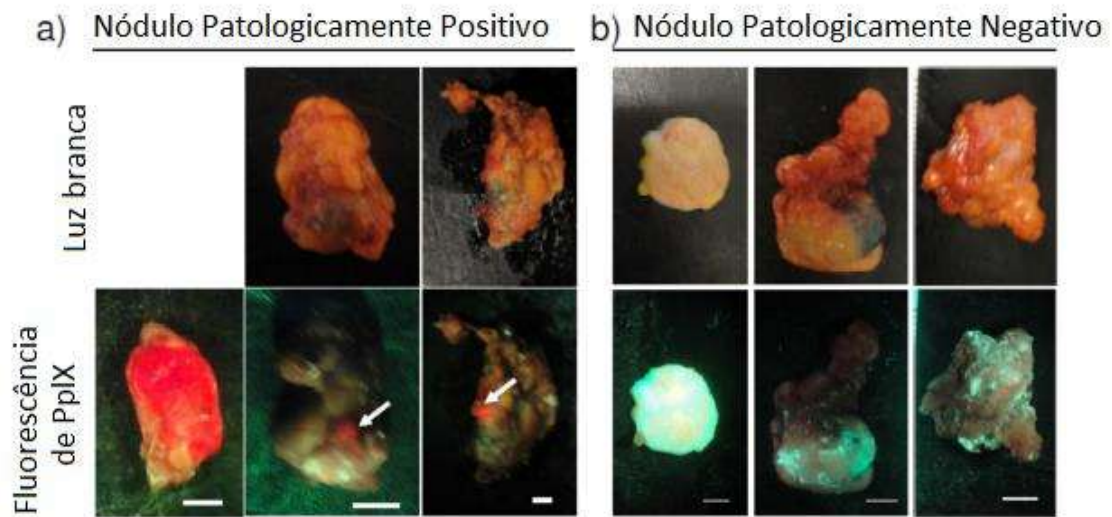


FIG. 17

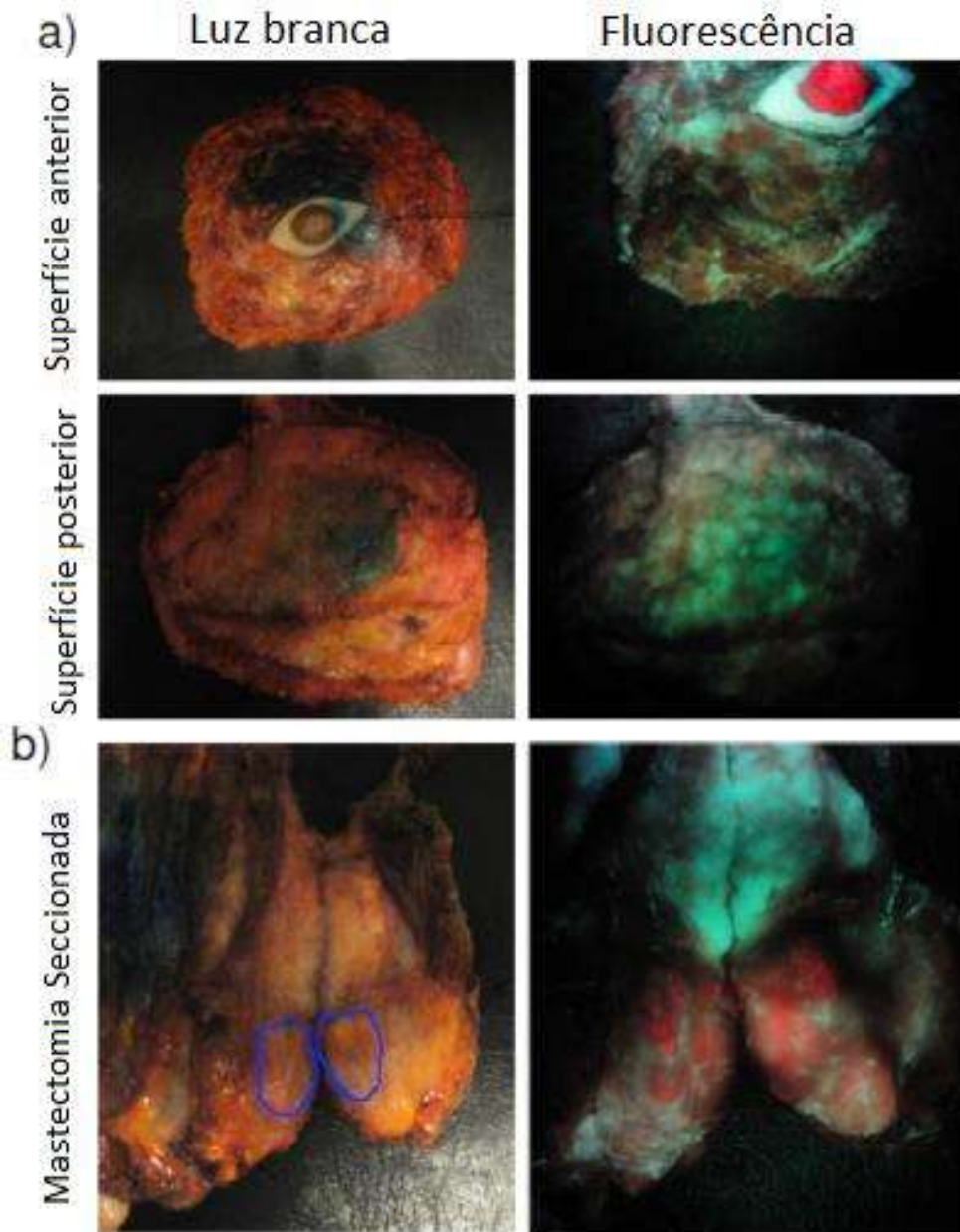


FIG. 18

FIG. 19

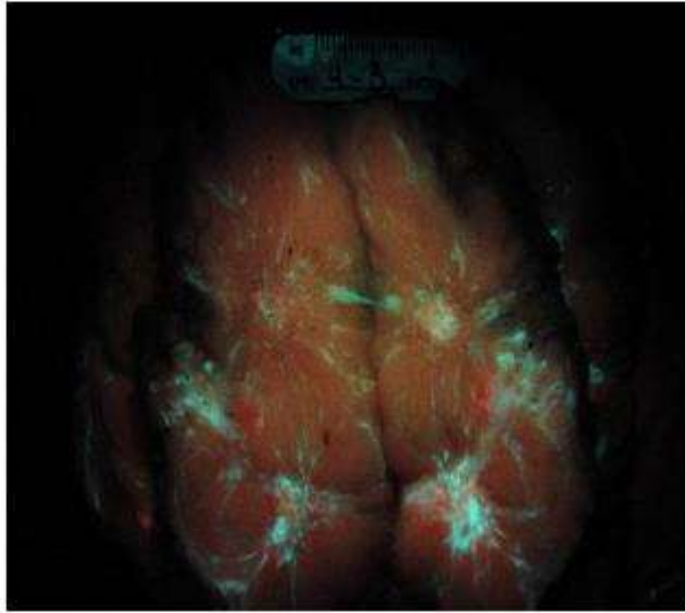


FIG. 20

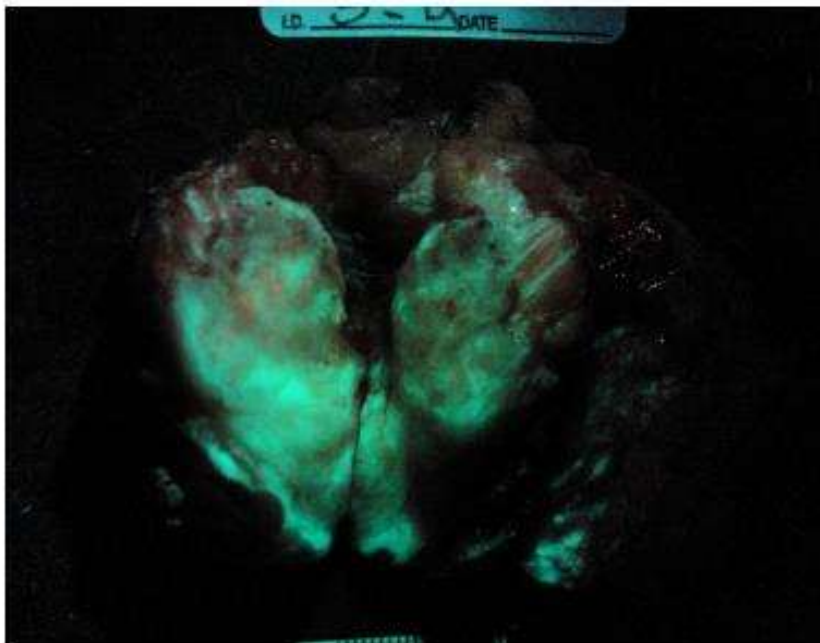
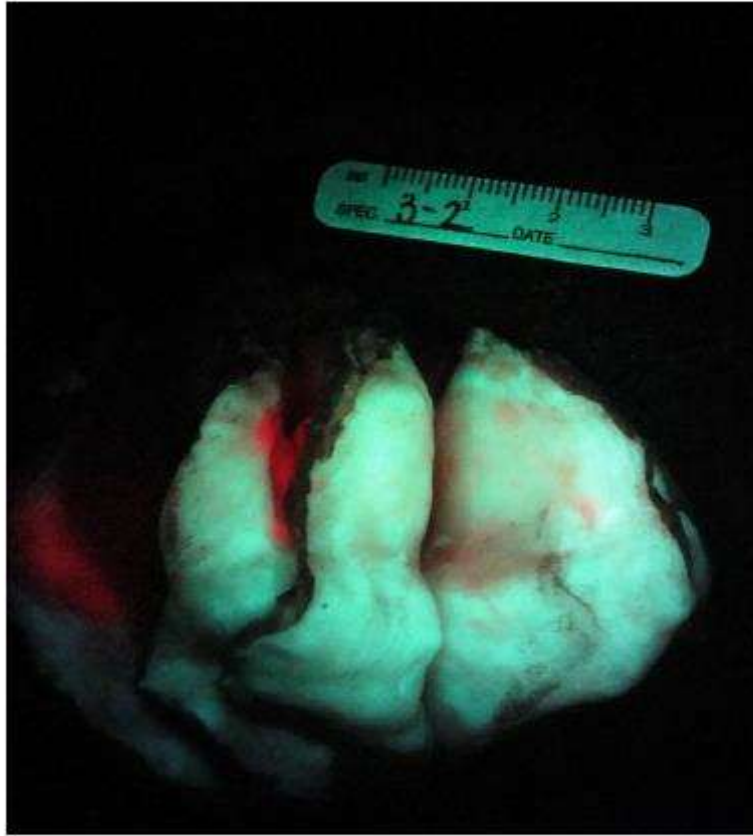


FIG. 21



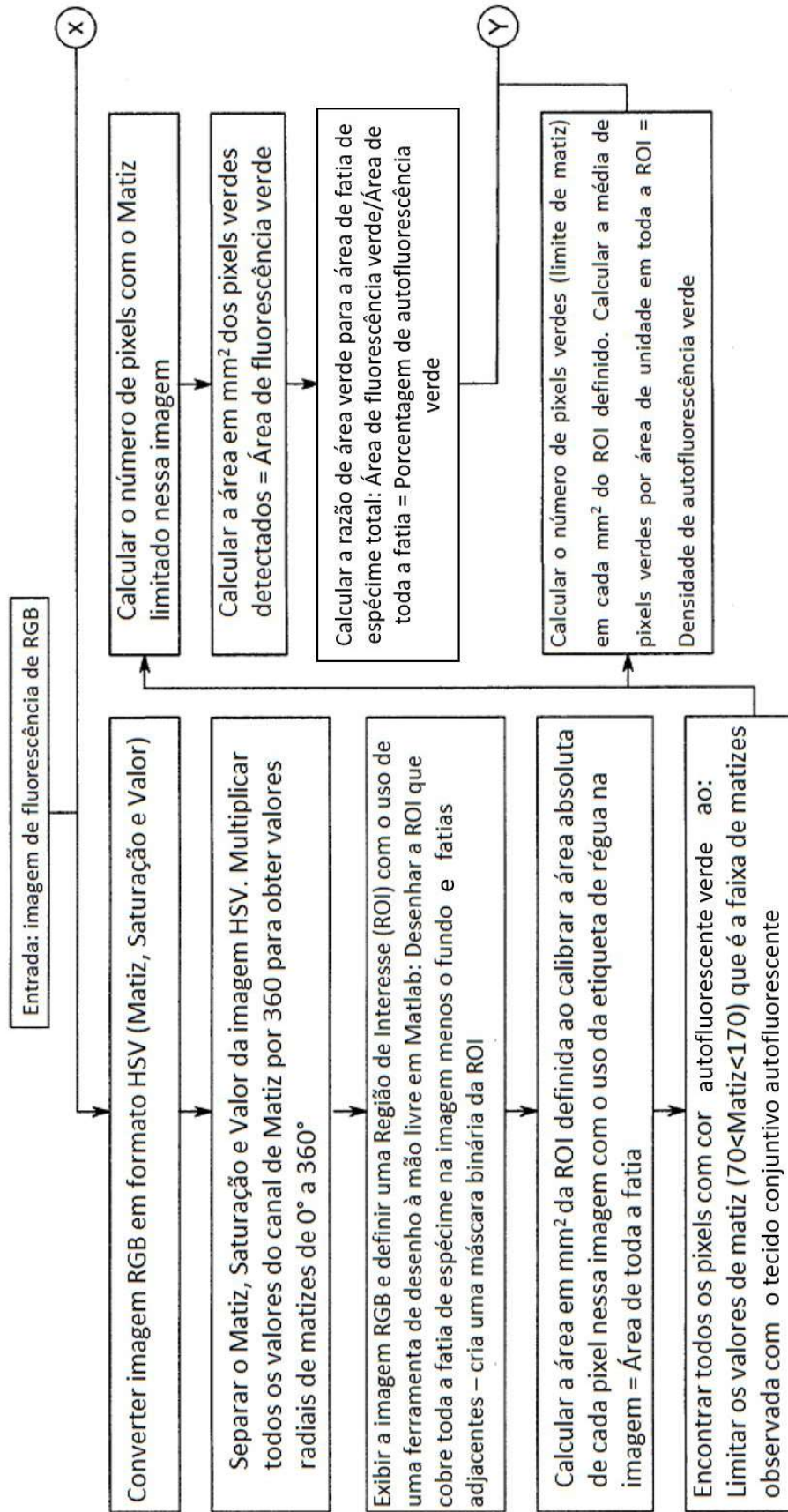


FIG. 22A

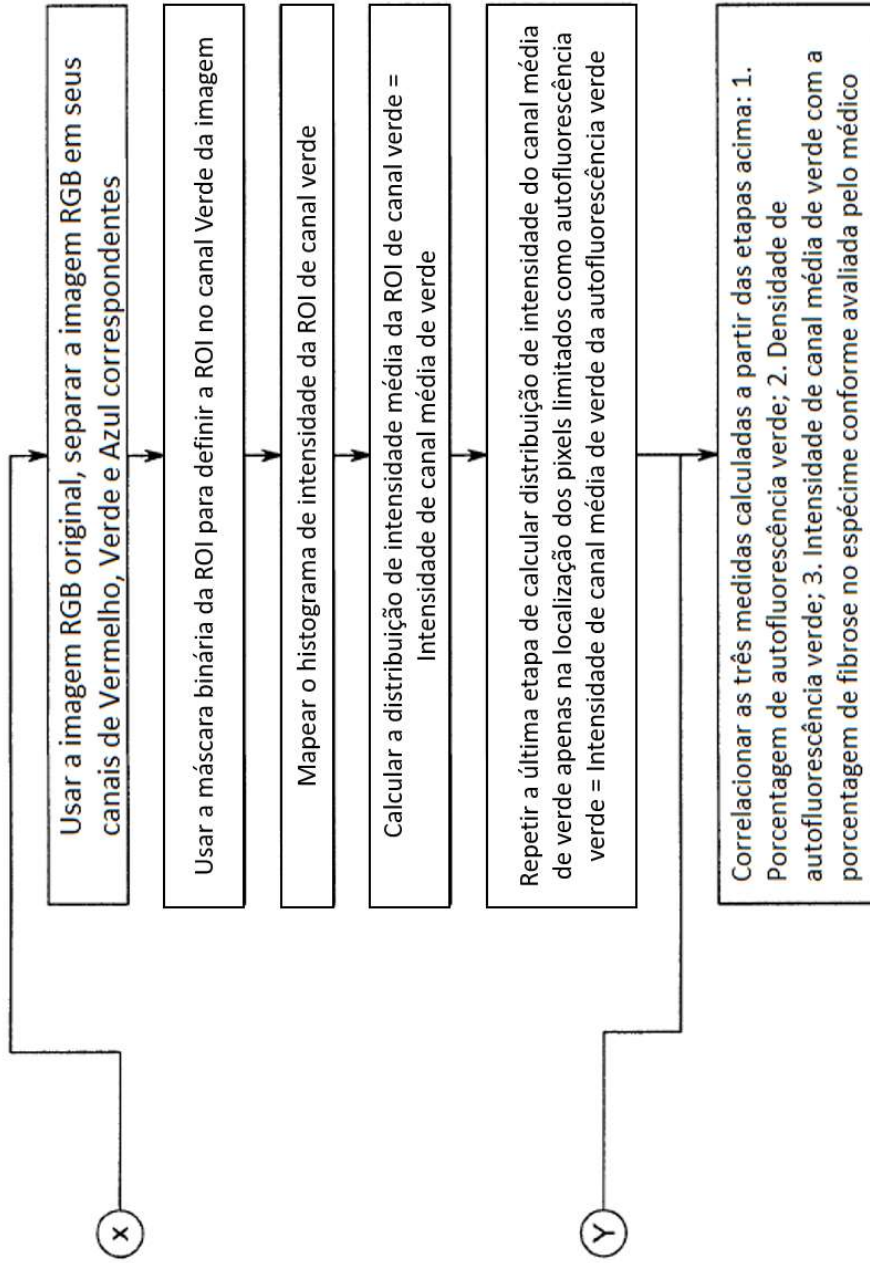


FIG. 22B

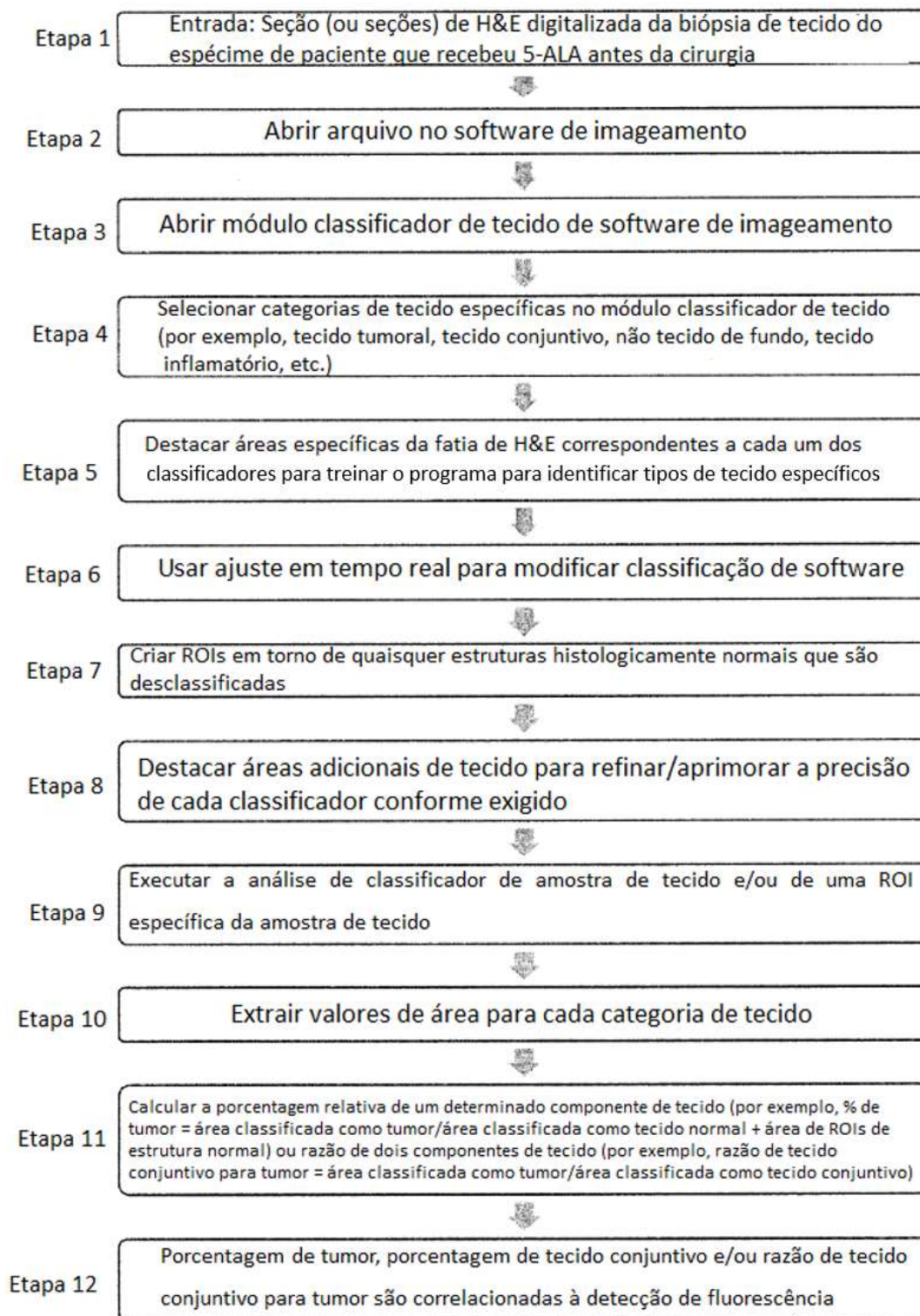


FIG. 23

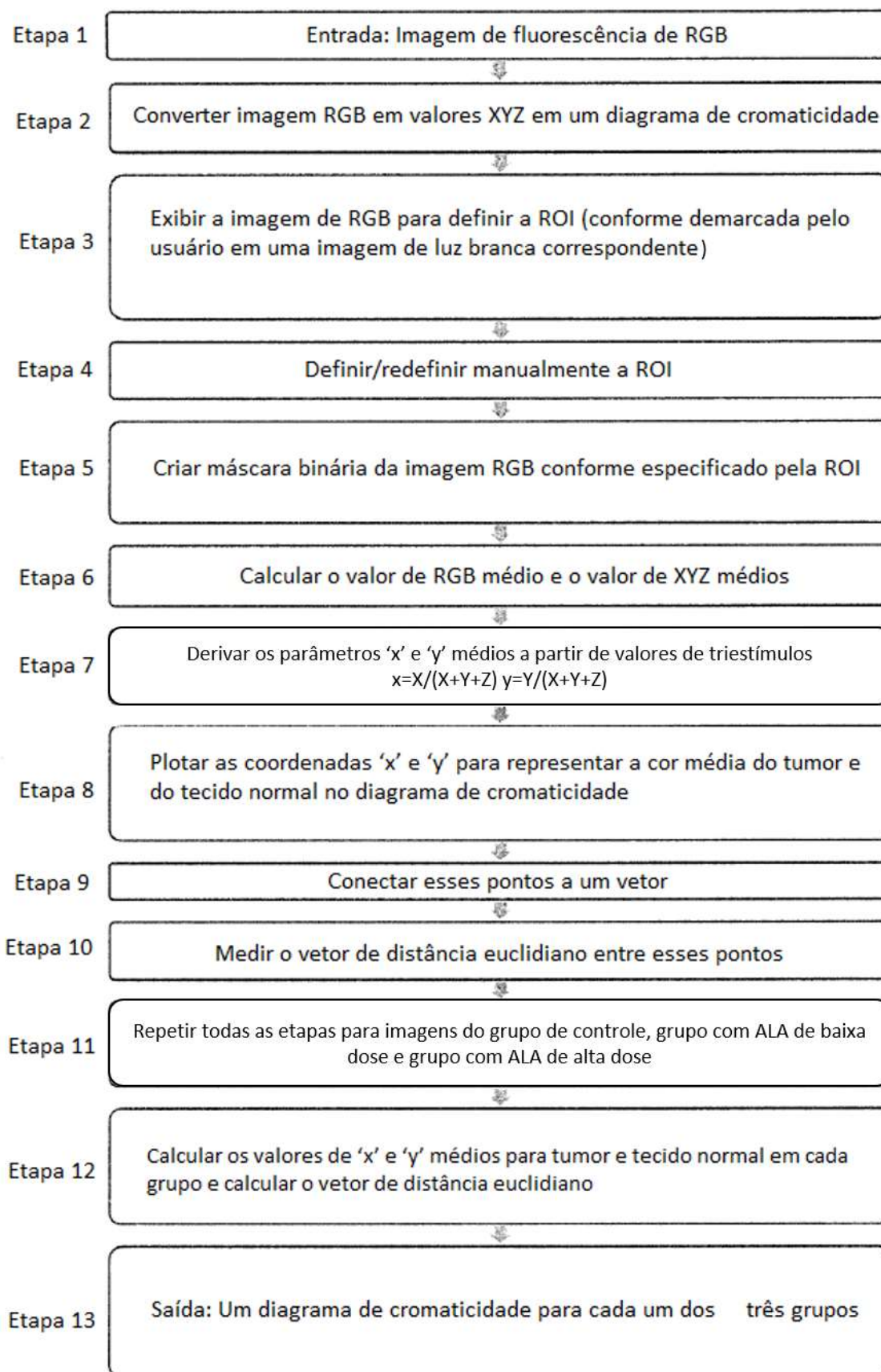


FIG. 24

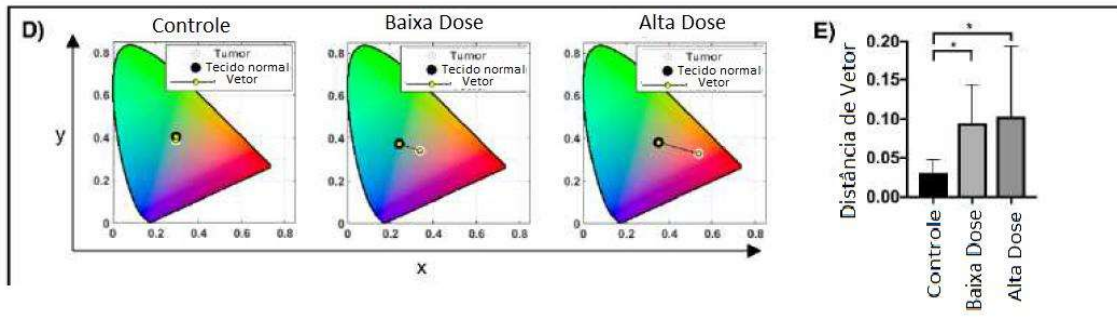


FIG. 25

RESUMO**DISPOSITIVOS, SISTEMAS, E MÉTODOS PARA VISUALIZAÇÃO E REMOÇÃO DE TUMOR**

É revelado um método de avaliação de margens cirúrgicas. O método inclui, subsequente à administração de um composto configurado para induzir emissões entre cerca de 600 nm e cerca de 660 nm em células de tecido cancerígenas, posicionar uma extremidade distal de um dispositivo de imageamento portátil com base em fluorescência e luz branca adjacente a uma margem cirúrgica. O método também inclui, com o dispositivo portátil, excitar e detectar de modo substancial e simultâneo emissões de autofluorescência de células de tecido e emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido em células de tecido da margem cirúrgica. E, com base em uma presença ou uma quantidade de emissões de fluorescência do comprimento de onda induzido detectado nas células de tecido da margem cirúrgica, determinar se a margem cirúrgica é substancialmente livre de pelo menos uma dentre células pré-cancerígenas, células cancerígenas e lesões satélites. O composto pode ser um composto não ativado, não alvejado, tal como ALA.