

Hipertermia aplicada em Algoritmo Genético para otimização do tratamento de câncer**Gustavo R. FATIGATE¹; Eliezer M. MAFRA²; Rafael F. C. NEVES³; Ruy F. REIS⁴****RESUMO**

O câncer foi responsável por cerca de 8,8 milhões de mortes em 2015, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018). A hipertermia é um tratamento contra o câncer que consiste em injetar nanopartículas magnéticas e aplicar um campo magnético alternado de baixa frequência gerando aquecimento. Esta pesquisa propõe um método que otimiza a morte celular do tecido tumoral e minimiza a do tecido saudável através da hipertermia. É utilizado um simulador que calcula a porcentagem de tecido tumoral e saudável morto. As informações geradas são utilizadas no algoritmo genético formando o valor da fitness. A fitness é responsável por classificar as posições de injeções mais adequadas. O método numérico utilizado no simulador foi o das diferenças finitas. Apresentando convergência quadráticas no espaço, $O(\Delta_x^2)$ e linear no tempo, $O(\Delta_t)$. A discretização espacial utilizou uma diferença centrada e a temporal usou uma diferença progressiva.

Palavras-chave: Pennes; Biofísica; Biotransferência de Calor; Método das Diferenças Finitas.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a OMS (2018) cerca de 8.8 milhões de pessoas morreram no mundo devido ao câncer em 2015. A hipertermia, um tratamento auxiliar, consiste no superaquecimento das células até o limiar de temperatura de 43° causando uma necrose celular ao tecido. O calor é gerado pela exposição das nanopartículas magnéticas ao campo magnético de baixa frequência. Um modelo que descreve a biotransferência é proposto por Pennes (1948). Foi simulada a hipertermia com nanopartículas magnéticas através de equações diferenciais parciais (EDPs), obtendo a solução com o do método das diferenças finitas. Para se encontrar a melhor posição para a injeção de nanopartículas, foi utilizado o Algoritmo Genético (AG), para otimizar a morte do tecido tumoral.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O modelo foi baseado na abordagem de Pennes (1948), conforme Reis et al. (2016), devido à proximidade entre os resultados teóricos e experimentais no fenômeno de biotransferência de calor em tecidos vivos. E é dado pela seguinte equação.

$$\begin{cases} \rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \omega_b \rho_b c_b (T_a + T) + Q_m + Q_r & \text{em } \Omega \times I \\ k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 & \text{em } \partial \Omega \times I \\ T(\cdot, 0) = T_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (1)$$

onde $\Omega \in R$ é o domínio espacial da equação, $I \in R^+$ é o domínio do tempo, $T: \Omega \times I \rightarrow R^+$ é a

¹ Bolsista PIBIC, IFSULDEMINAS – Campus Poços de Caldas. E-mail: gustavoresende2010@gmail.com.

² Voluntário, IFSULDEMINAS – Campus Poços de Caldas. E-mail: eliezermmafra@live.com.

³ Coorientador, UFJF. E-mail: ruyfreis@gmail.com.

⁴ Orientador, IFSULDEMINAS – Campus Poços de Caldas. E-mail: rafael.neves@ifsuldeminas.edu.br.

temperatura do tecido simulado; ρ , c e k são, respectivamente, densidade, calor específico e condutividade térmica do tecido; ρ_b , c_b e ω_b são, respectivamente, densidade do sangue, calor específico do sangue e perfusão sanguínea; T_a e T_0 são temperatura do sangue arterial e inicial, respectivamente; Q_m e Q_r são, respectivamente, quantidade de calor metabólico gerado e quantidade de calor externo adicionado. A taxa de absorção específica “SAR” é a equação que modela o calor produzido por cada injeção (Salloum et al., 2008). Esse calor gerado é modelado através da seguinte equação:

$$Q_r = \sum_{i=1}^n A e^{\{r(\vec{x})_i^2 / r_0^2\}} \quad (2)$$

em que n é o número de injeções; A é a energia total gerada pela injeção; r é o raio de ação calculado a partir de:

$$r = \{((x - x_0)^2)^{0,5}\} \quad (3)$$

onde x e x_0 são, respectivamente, o local do espaço e a posição da injeção; r_0 é o raio de ação. Para o SAR foi utilizado os valores de $A = 0,19 \times 10^6 W$, $r_0 = 1,7 \times 10^{-3} m$. O AG é composto por: uma seleção elitista responsável por classificar os indivíduos mais aptos; um crossover utilizando uma estratégia de media ponderada e outro utilizando a média aritmética; e uma mutação gerando um valor aleatório que será o indivíduo a ter seu valor alterado. E pode ser representado pelo seguinte Pseudocódigo:

```

Inicialização da população P
Declaração do número de gerações N
repeat
|   selection(P, N);
|   crossover(P, N);
|   mutation(P, N);
until N ou Chegar no critério de parada
return posição das injeções de P

```

3. MATERIAL E MÉTODOS

O método numérico utilizado foi o método das diferenças finitas (MDF) com convergência quadrática no espaço $O(\Delta x^2)$, a discretização no domínio do tempo foi Euler explícito com convergência linear $O(\Delta t)$. Utilizou-se uma discretização uniforme das coordenadas no espaço $x_{\square} = n\Delta x$, onde Δx é a distância da grade no eixo x . Assim como no domínio do tempo representado por $t_m = m\Delta t$, onde Δt é a janela de tempo da discretização. A discretização da Eq. (1) por meio do método das diferenças finitas é dado por:

$$T_i^{n+1} = \frac{\Delta t}{\rho c} \left[\frac{k_{i+\frac{1}{2}}(T_{i+1}^n - T_i^n) - k_{i-\frac{1}{2}}(T_i^n - T_{i-1}^n)}{\Delta x^2} + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_i^n) + Q_m + Q_r \right] + T_i^n \quad (4)$$

Foi utilizada a linguagem C/C++, com o compilador GNU-GCC. O domínio foi de $0.1m$ com dois tipos de tecidos distintos: tecido tumoral situado entre $x_1 \in [0,028; 0,032]$ e $x_2 \in [0,078; 0,082]$ e o restante do tecido foi considerado como saudável. Para condições iniciais foi considerado que $T_0 = 37,0^\circ C \forall x \in \Omega$ e para as condições de contorno adotou-se $k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega \times I$. As simulações do modelo de Pennes tiveram o tempo fixado em $t = 3000s$. A discretização no espaço foi de $\Delta x = 0,001m$ e no tempo de $\Delta t = 0,0001s$. Cada tecido apresenta diferentes características e os parâmetros foram retirados da literatura (Salloum et al., 2009, 2008; Reis et al., 2015). O valor associado a k apresenta o valor de $0,51 W/m^\circ C$ para tecidos saudáveis e $0,64 W/m^\circ C$ para tecidos tumorais. ω_b foi utilizado $5,0 \times 10^{-4} s^{-1}$ para tecidos saudáveis e $1,25$ para tumorais. ρ e ρ_b apresentam o valor de $1000,0 Kg/m^3$ tanto para tecidos saudáveis quanto tumorais. O valor de Q_m para tecido saudável foi de $420,0 W/m^3$ e $4200,0 W/m^3$ para tumoral. c e c_b apresentam o mesmo valor de $4200,0 J/K g^\circ C$ tanto para tecidos saudáveis quanto tumoral.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O simulador encontrou a solução de morte completa de todo o tecido tumoral, entre 1 a 38 iterações utilizando a média ponderada, e entre 1 a 67 iterações para a média aritmética. Para cada método de crossover foram coletados de 16 testes. O valor de desvio padrão foi de 1,74 para a média ponderada e 3,56 para a aritmética. As tabelas apresentam o melhor e o primeiro indivíduo a apresentar a fitness superior a duzentos, as posições das injeções e sua fitness.

Tabela 1: Resultados utilizando ponderada

Simulação	Iterações	X_1	X_2	Fitness
1	2	0.0785526	0.0281825	286,813
2	2	0.0291899	0.0801819	287,912
3	2	0.0294094	0.079932	287,912
4	3	0.0277684	0.0793408	285,714
5	3	0.0293219	0.0778602	289,011
6	4	0.0812241	0.0329322	287,912
7	5	0.030781	0.0781919	286,813
8	6	0.0282022	0.0784127	287,912
9	7	0.0803671	0.0297426	287,912
10	8	0.0786285	0.0290976	292,308
11	9	0.082215	0.0286703	285,714
12	17	0.0304891	0.0803722	287,912
13	20	0.0774088	0.0279031	287,912
14	38	0.0303671	0.0803971	286,813

Tabela 2: Resultados utilizando média aritmética

Simulação	Iterações	X_{\square}	X_{\square}	Fitness
1	2	0.0298525	0.0808859	286,813
2	3	0.0293617	0.0818258	276,923
3	5	0.0829263	0.0302636	282,418
4	5	0.0794702	0.030697	287,912
5	12	0.0826519	0.0312327	283,516
6	16	0.0773536	0.0319475	284,615
7	16	0.0830505	0.0305806	279,121
8	17	0.081575	0.0306399	286,813
9	17	0.0292306	0.0785307	286,813
10	20	0.0319498	0.0796271	286,813
11	23	0.029775	0.0782001	287,912
12	36	0.0290074	0.0775253	289,011
13	47	0.0794567	0.0289119	289,011
14	67	0.078375	0.0282236	289,011

Ao observar as Tabelas 1 e 2 observar-se a morte total do tecido cancerígeno pela fitness superior a duzentos. O percentual de tecido saudável morto é a fitness subtraída do valor trezentos.

5. CONCLUSÕES

O simulador apresenta a resposta em porcentagem de tecidos necrosados, tumoral e saudável, esses valores são usados para calcular o valor da fitness de cada indivíduo. Os indivíduos com as injeções que causam morte completa do tecido tumoral recebem uma bonificação somando o valor de cem a sua fitness elevando o valor ao um mínimo de duzentos. O valor máximo de trezentos só seria possível se o tecido saudável não fosse afetado pelo processo. A utilização da média ponderada fez com que a convergência desse crossover fosse mais eficaz. A eficácia se deve ao uso do estado estacionário, que por não apresentar nenhuma fonte geradora de calor, além do metabólito, eleva a temperatura do tumor e auxilia a injeção a ir para ao seu centro, que representa o pico de calor devido a sua alta condutividade térmica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições FAPEMIG, IFSULDEMINAS, CNPq e CAPES.

REFERÊNCIAS

Jiji L.M.2009, Heat Conduction. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-01266-2.

OMS. World health organization. Published Electronically - <http://www.who.int/>. Acessado em 8 de Maio de 2018, 2018.

Pennes H.H., 1948. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the restind human forearm. Journal of Applied Phisiology, v. 1, pp. 93–122.

Reis R.F., dos Santos Loureiro F., e Lobosco M., 2015. Parameters analysis of a porous medium model for treatment with hyperthermia using openmp. Journal of Physics: Conference Series, v. 633, n. 1, pp. 012087.

Reis R.F., dos Santos Loureiro F., e Lobosco M., 2016. 3d numerical simulations on gpus of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. Journal of Computational and Applied Mathematics, v. 295, pp. 35–47.

Salloum M., Ma R., e Zhu L., 2008. An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. International Journal of Hyperthermia, v. 24, n. 7, pp. 589–601.

Salloum M., Ma R., e Zhu L., 2009. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: Optimization of the heat absorption pattern. International Journal of Hyperthermia, v. 25, n. 4, pp. 309–321.