

## **SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE TRATAMENTO PARA CÂNCER COM HIPERTERMIA E ESTIMATIVA DO DANO UTILIZANDO MALHA OCTREE**

**André Valente**

*andre.valente@ifrj.edu.br*

*Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro*

*Av. República do Paraguai, 120, 25050-100, Duque de Caxias-RJ, Brasil.*

**Felipe Loureiro**

*felipe.loureiro@ufsj.edu.br*

*Universidade Federal de São João del-Rei*

*Praça Frei Orlando, 170, 36307-352, São João del-Rei-MG, Brasil*

**Franciane Conceição Peters**

**Webe João Mansur**

*fran@coc.ufrj.br*

*webe@coc.ufrj.br*

*Universidade Federal do Rio de Janeiro / COPPE / LAMEMO*

*Av. Pedro Calmon s/no. – Prédio Anexo ao Centro de Tecnologia – Ilha do Fundão, 21941-596, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*

**Resumo.** Tratamentos com hipertermia para câncer estão se tornando cada vez mais objeto de pesquisas. Nestes tratamentos o aumento correto da temperatura no tecido vivo deve ser eficiente para causar um dano irreversível apenas ao tecido doente, mantendo íntegro o saudável. Este trabalho apresenta o desenvolvimento de uma formulação baseada no MVF usando malhas OcTree que visa simular o tratamento com hipertermia por injeção de nanopartículas diretamente no tumor e estimar o dano causado. Um modelo 3D com o uso da equação não linear de Pennes é empregado para simular a transferência de calor em tecidos vivos com a presença de um tumor. A malha OcTree é utilizada devido à sua simplicidade e capacidade de refinamento local. Um exemplo numérico simples é analisado, validando o algoritmo proposto e mostrando a eficiência do esquema.

**Palavras chave:** Equação de Pennes, Método dos Volumes Finitos, OcTree, Hipertermia, Nanopartículas.

## 1 Introdução

Os tratamentos com o uso de nanotecnologia estão emergindo como uma nova fronteira em tratamentos de câncer (Minkowycz et al., 2012; Huang and Hainfeld, 2013). Os procedimentos de hipertermia têm um fator limitante principal: o aumento correto da temperatura no tecido vivo, que em alguns casos pode causar efeitos indesejáveis, como danos irreversíveis ao tecido saudável. O sucesso deste tipo de tratamento depende do aumento da temperatura no tecido cancerígeno a altas temperaturas por um período de tempo específico de forma segura e suficiente para causar danos irreversíveis ao tecido canceroso. Assim, ferramentas numéricas e computacionais podem ser utilizadas em simulações de tratamento com hipertermia com o objetivo de prever o campo de temperatura e estimar o dano causado pelo procedimento. Estas simulações teriam como principal intuito a orientação de um especialista para um procedimento médico seguro e eficiente.

Com frequência, os modelos para o estudo destes fenômenos envolvem geometrias complexas e necessitam da adoção de métodos capazes de lidar com malhas não estruturadas. Os métodos mais utilizados são o método de elementos finitos (MEF) (Zienkiewicz and Morgan, 1983) e o método de volume finito (MVF) (Barth, 1992). Os procedimentos de geração de malhas não estruturadas para geometrias complexas ainda são muito demorados e um tema de pesquisa intensiva. Esta dificuldade, no entanto, pode ser minimizada em partes pelo uso de malhas OcTree, que possuem várias vantagens em relação ao uso de recursos computacionais e estrutura de dados. Nas malhas OcTree, a descrição de geometrias complexas é realizada por cubos e o refinamento ocorre apenas em certas regiões que precisam de maior resolução (volumes menores), enquanto outras podem ser descritas com volumes maiores. Esta abordagem é amplamente utilizada para modelar diversos fenômenos, tais como, dinâmica dos fluidos (Popinet, 2003), eletromagnetismo (Haber and Heldmann, 2007; Horesh and Haber, 2011) e ondas sísmicas (Valente et al., 2015).

O presente trabalho desenvolve uma estratégia computacional através do uso do MVF para resolver a equação de biotransferência de calor não linear de Pennes em três dimensões aplicando malhas OcTree. A técnica apresenta uma grande redução no número de graus de liberdade no sistema final. Assim, o uso de memória computacional e o tempo de processamento são reduzidos. Além disso, as malhas OcTree, como as usadas neste trabalho, são facilmente construídas pois são tratadas como matrizes esparsas.

## 2 Modelo Matemático

A hipertermia com nanopartículas pode ser utilizada como um tratamento não-invasivo para destruir tumores em tecidos vivos. O objetivo é aquecer o tumor até um limiar de temperatura acima do normal fisiológico por determinado tempo, a fim de destruir suas células, mantendo o dano do tecido saudável tão mínimo quanto possível. Este processo pode ser modelado matematicamente considerando equações que descrevem a transferência de calor no tecido vivo. A equação de Pennes é amplamente empregada devido à sua simplicidade e ao bom acordo geral com dados experimentais (Minkowycz, 2009). A equação de Pennes pode ser escrita como:

$$-\nabla \cdot \mathbf{q} + W_b(\phi)c_b(\phi_a - \phi) + Q_m + Q_r = \rho c \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (1)$$

$$\mathbf{q} = -k \nabla \phi \quad (2)$$

$$\phi = \bar{\phi} \quad (3)$$

$$q_n = \bar{q} \quad (4)$$

$$\phi(\cdot, 0) = \phi_0 \quad (5)$$

onde  $\phi$  representa o campo de temperatura e  $\bar{\phi}$  e  $\bar{q}$  são condições de contorno apropriadas e  $\phi_0$  uma condição inicial. As propriedades térmicas são representadas por  $k$ ,  $\rho$ ,  $c$ ,  $c_b$  com índice subscrito  $b$  denotando sangue. Além disso,  $\phi_a$  denota a temperatura arterial, enquanto  $Q_m$  e  $Q_r$  representam, respectivamente, a taxa volumétrica de geração de calor metabólico e a taxa volumétrica de geração de calor

devido ao calor externo oriundo das nanopartículas. Finalmente,  $W_b(\phi)$  é a perfusão sanguínea. Este termo é responsável por modelar a transferência de calor convectivo entre o tecido e o fluxo sanguíneo sob o pressuposto de pequenos capilares e equilíbrio térmico local. As expressões para  $W_b(\phi)$  usadas neste trabalho estão expostas na Tabela 1 (Loureiro et al., 2014; Reis et al., 2016).

Table 1. Taxa de perfusão sanguínea

Tecido	Função
Saudável	$W_{saudavel} = \begin{cases} 0.45 + 3.55 \exp\left(-\frac{(\phi - 45.0)^2}{12.0}\right) & \phi \leq 45.0^\circ C \\ 4.0 & \phi > 45.0^\circ C \end{cases}$
Tumor	$W_{tumor} = \begin{cases} 0.833 & \phi < 37.0^\circ C \\ 0.833 - \frac{(\phi - 37.0)^{4.8}}{5438.0} & 37.0 \leq \phi \leq 42.0^\circ C \\ 0.416 & \phi > 42.0^\circ C \end{cases}$

Após a injeção das nanopartículas, um campo magnético externo é aplicado para excitá-las. Neste trabalho, esse mecanismo é simulado como uma fonte de calor externa descrita pela seguinte expressão (Salloum et al., 2008)

$$Q_r = \sum_{i=1}^n A_i e^{-r_i^2/r_{i0}^2}, \quad (6)$$

onde  $r_i = \|\mathbf{x}_i\|$  é a distância radial do ponto de injeção  $i$ ,  $r_{i0}$  é a distância percorrida pelo calor gerado,  $A_i$  é o valor máximo da taxa de geração de calor volumétrica e  $n$  é o número total de pontos de injeção.

O dano em um tecido vivo pode ser entendido como o fim das funções biológicas das moléculas das células e de fluidos extracelulares deste tecido, que pode ocorrer por consequência da elevação da temperatura (Diller, 1992). Uma equação usada para simulação do dano do tecido em função da temperatura e do tempo de exposição é derivada da equação de Arrhenius (Welch, 1985) e pode ser expressa como:

$$\Omega = A \int_{t_i}^{t_f} \exp(-E/RT) \quad (7)$$

onde  $t_i$  é o instante inicial de exposição,  $t_f$  o instante final de exposição,  $A$  é uma constante ( $3 \times 10^{98} \text{s}^{-1}$ ),  $E$  é a energia de ativação para a reação ( $6,27 \times 10^5 \text{ J/mol}$ ),  $R$  é a constante universal dos gases ( $8,314 \text{ J/mol K}$ ),  $T$  é a temperatura (K) em função da posição e do tempo e  $\Omega$  é o critério de dano. Para um dano irreversível, a partir de experiência com animais, concluiu que o valor  $\Omega = 1$  é um limite adequado Welch (1985).

### 3 A Malha OcTree

Uma malha OcTree é representada por uma matriz tridimensional esparsa  $\mathbf{M}$ , com dimensões  $n_x \times n_y \times n_z = 2^a \times 2^b \times 2^c$ , onde os valores diferentes de zero também são potências de 2 (Haber and Heldmann, 2007; Valente et al., 2015). Definimos  $h$  como a medida do lado da menor unidade da malha. Os valores não-zero da malha representam volumes cúbicos com bordas dadas pelo produto desses valores por  $h$ . Neste trabalho, é necessário que a malha OcTree seja balanceada, ou seja, a relação entre os lados de dois volumes vizinhos deve ser 1/2 ou 1. Figura 1 ilustra uma pequena malha com dimensões  $2^3 \times 2^2 \times 2^2$  e a matriz  $\mathbf{M}$ .

No que se refere à geração de malhas OcTree, é utilizado um critério que considera a proximidade com interfaces, limites de tumores e fontes. Devido a propósitos práticos, é considerado primeiro uma malha regular fina que será usada como entrada para a geração da malha OcTree. Maiores detalhes da



Figure 1. Pequena malha OcTree.

construção e propriedades da malha OcTree podem ser encontrados em Horesh and Haber (2011) e em Valente et al. (2017).

#### 4 Discretização dos Operadores Diferenciais

Para a construção dos operadores diferenciais discretos para malhas OcTree foi usada a abordagem de balanço de fluxo (Dormy and Tarantola, 1995) usada no MVF. Os operadores divergente e gradiente foram construídos por Valente et al. (2015) e se apresentam como:

$$\mathbf{DIV} = \frac{1}{h} \mathbf{V}_o^{-1} \mathbf{N} \mathbf{F}_o^2, \quad (8)$$

$$\mathbf{GRAD} = -\frac{1}{h} \mathbf{F}_o^{-1} \mathbf{N}^T, \quad (9)$$

onde  $\mathbf{V}_o$  é uma matriz diagonal  $n_v \times n_v$  com cada um de seus valores correspondente ao volume de  $V_i$ ,  $\mathbf{F}_o$  é uma matriz diagonal  $n_f \times n_f$  com cada um de seus valores correspondente ao lado da face  $F_i$ ,  $\mathbf{N}$  é uma matriz esparsa  $n_v \times n_f$  que conecta cada volume as suas faces, isto considerando  $n_v$  é o número de volumes e  $n_f$  o número de faces da malha OcTree  $M$ .

O calor metabólico e a fonte térmica gerada a partir das nanopartículas serão representados pelos vetores  $\mathbf{q}_m$  e  $\mathbf{q}_r$  com dimensões  $n_v \times 1$ , obtidos considerando seus valores médios em cada volume de controle. Também definimos matrizes diagonais  $\mathbf{C}$  e  $\bar{\mathbf{C}}(\phi)$  com dimensões  $n_v \times n_v$ , onde  $C_{i,i} = (\rho_i c_i)^{-1}$  e  $\bar{C}_{i,i} = W(\phi_i)(c_b)_i / (\rho_i c_i)$  para cada  $V_i$ . Ainda, defini-se a matriz diagonal  $\mathbf{L}$  com dimensões  $n_f \times n_f$ , tal que  $L_{i,i}$  é a média harmônica das condutividades térmicas dos volumes vizinhos que têm  $F_i$  como face. Finalmente, usando os operadores discretos e estas matrizes, pode-se discretizar a equação de Pennes por

$$(\mathbf{C} \mathbf{V}_o^{-1} \mathbf{N} \mathbf{F}_o^2 \mathbf{L} \mathbf{F}_o^{-1} \mathbf{N}^t) \phi + \bar{\mathbf{C}}(\phi)(\phi_a - \phi) + \mathbf{C} \mathbf{q}_m + \mathbf{C} \mathbf{q}_r = \frac{\partial \phi}{\partial t}. \quad (10)$$

Escrevendo  $\mathbf{C} \mathbf{V}_o^{-1} \mathbf{N} \mathbf{F}_o^2 \mathbf{L} \mathbf{F}_o^{-1} \mathbf{N}^t = \mathbf{Y}$  e considerando os produtos  $\mathbf{C} \mathbf{q}_m = \mathbf{m}$  e  $\mathbf{C} \mathbf{q}_r = \mathbf{r}$ , a Equação (10) pode ser reescrita como:

$$\mathbf{Y} \phi + \bar{\mathbf{C}}(\phi)(\phi_a - \phi) + \mathbf{m} + \mathbf{r} = \frac{\partial \phi}{\partial t}, \quad (11)$$

Neste trabalho um esquema explícito de diferenças finitas (método de Euler) foi usado para a marcha no tempo (Zienkiewicz and Morgan, 1983; Reddy, 2014).

$$\phi^{k+1} = \left( \mathbf{I} + \Delta t \mathbf{Y} - \Delta t \bar{\mathbf{C}}(\phi^k) \right) \phi^k + \Delta t \mathbf{R}^k \quad (12)$$

onde  $\mathbf{R}^k = \bar{\mathbf{C}}(\phi^k) \phi_a + \mathbf{m} + \mathbf{r}^k e \phi^k \equiv \phi(t_k)$ .

Devido à estabilidade condicional da abordagem explícita, o tamanho do passo de tempo usando foi estimado considerando o critério do método de diferenças finitas. Sob o pressuposto de um meio isotrópico temos,  $\frac{\Delta t}{\rho c} \left( \frac{3k}{h_{min}^2} + \frac{W_b c_b}{4} \right) \leq \frac{1}{2}$ , onde  $h_{min}$  é o tamanho mínimo da borda de toda a malha (Reis et al., 2016).

## 5 Exemplo Numérico

O processo de hipertermia será simulado em um domínio computacional de comprimento  $0,05 \times 0,1 \times 0,1$  m, com uma camada de tecido saudável e um tumor esférico interno com  $0,25$  m de diâmetro no centro do domínio, conforme descrito na Figura 2(a). A malha OcTree é mostrada nas Figuras. 2(b) e 2(c).

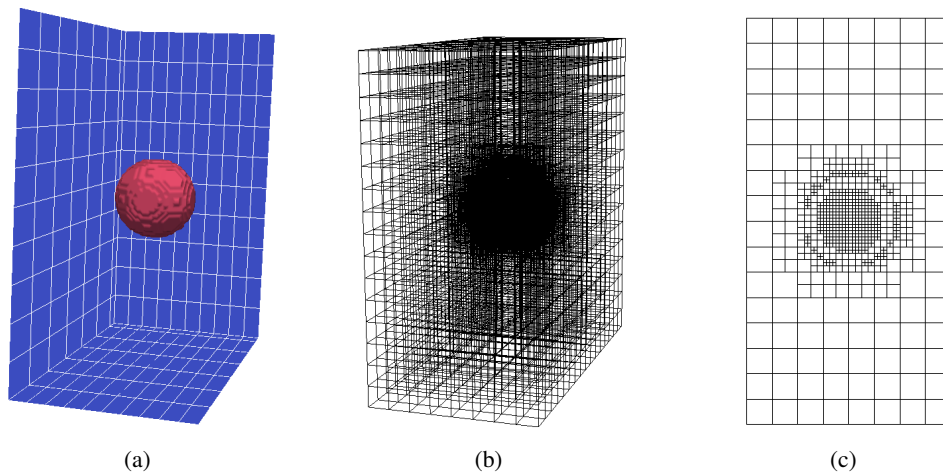


Figure 2. Domínio do modelo e malha OcTree com 68,839 volumes com quatro diferentes tamanhos:(a) Modelo; (b) Malha 3D; (c) Corte em  $y = 0.05m$ .

Os resultados da modelagem com o esquema numérico proposto foram comparados aos resultados obtidos com o método das diferenças finitas, usando malha regular, em Valente et al. (2017) e foram satisfatórios.

A malha OcTree construída tem 14.018 volumes cúbicos de tamanhos de lado  $0.00078125$  m,  $0.0015625$  m,  $0.003125$  m e  $0.00625$  m. A malha é capaz de descrever a geometria do tumor com boa resolução e, ao mesmo tempo, reduz muito o número de volumes. Nesse sentido, uma malha regular para representar essa mesma geometria com resolução equivalente exigiria 1.048.576 volumes de controle com tamanho de lado  $0.00078125$  m, que é mais de 70 vezes o número de graus de liberdade apresentado na malha OcTree. Foi usado  $\Delta t = 0.75s$  para a análise transiente.

Em relação às condições de contorno, na fronteira que representa o interior do corpo, é prescrita uma temperatura de  $\phi = 37^\circ$  C, enquanto os fluxos de calor nulo são prescritos nos limites restantes. A temperatura arterial  $\phi_a$  também é definida como  $37^\circ$ C. Os demais parâmetros foram retirados da literatura (Lang et al., 1999; Minkowycz, 2009; Loureiro et al., 2014; Reis et al., 2016) e são apresentados na Tabela 2. Quanto à fonte de calor, a posição para a injeção de nanopartículas é  $(0,025$  m ,  $0,05$  m ,  $0,05$  m ) e os parâmetros  $A = 0.65 \times 10^6$  W/m<sup>3</sup> e  $r_0 = 9,0 \times 10^{-3}$ . Para determinar a condição inicial, o problema em regime permanente foi resolvido sem  $Q_r$  e com o valor médio  $W_b^*$  de perfusão sanguínea. O sistema de equações obtido foi resolvido com gradiente biconjugado estabilizado. Para o solução deste sistema e também para a marcha no tempo foi utilizado a ferramenta CUSP (Bell and Garland, 2012), que realiza as operações em paralelo com o uso de GPU.

As Figuras 3(a) e 3(b) mostram o campo de temperaturas em um corte 2D em  $y = 0.05m$  em dois instantes da simulação, 1000s e 3000s. Nestas figuras a linha preta representa uma isotérmica em  $43^\circ$ C

Table 2. Parâmetros do Modelo

Símbolo	Unidade	Saudável	Tumor
$Q_m$	W/m <sup>3</sup>	420.0	4200.0
$c$	J/Kg°C	3800.0	4200.0
$c_b$	J/Kg°C	4200.0	4200.0
$\kappa$	W/m°C	0.45	0.55
$\rho$	Kg/m <sup>3</sup>	1000.0	1000.0
$W_b^*$	Kg/s/m <sup>3</sup>	1.8789	0.7579

e a linha vermelha o limite do tumor. As figuras 3(c) e 3(d) mostram o dano nos mesmos cortes e nos mesmos instantes. Já nestas figuras, a linha preta representa uma curva onde o dano é igual a 1 e a linha vermelha o limite do tumor.

A simulação do monitoramento da temperatura e do dano em um ponto interior ao tumor com posição (0,018m , 0,05m , 0,05m) é apresentado nas figuras 4(a) e 4(b). Observe que o regime estacionário em tal ponto é alcançado acima de 48°C, temperatura acima da requerida nos tratamentos de hipertermia necessária para ocorrer dano ao tecido quando exposto por um determinado tempo.

## 6 Conclusões

Foi apresentado um esquema para simulação numérica 3D de um tratamento por hipertermia com nanopartículas. Este processo foi modelado matematicamente considerando a equação de Pennes que descreve a transferência de calor no tecido vivo. O MVF foi aplicado usando malhas OcTree para discretização espacial. O esquema desenvolvido tem algumas vantagens em comparação com aqueles que usam malha regular e malha não estruturada, pois a malha OcTree é relativamente fácil de se gerar em comparação a malhas não estruturadas e, ao mesmo tempo, permite o refinamento local.

O algoritmo desenvolvido foi aplicado a um domínio simples composto por um tecido vivo homogêneo saudável com um tumor esférico. O esquema proposto é muito promissor especialmente devido à possibilidade de refinamento local, importante para uma boa representação geométrica do tumor, bem como para capturar com maior precisão as variações de temperatura e o dano causado pelo procedimento.

O exemplo apresentado neste trabalho leva a uma grande redução no número de graus de liberdade em comparação com as malhas regulares. E pelo fato da eficiência computacional ser uma questão crucial a ser considerada ao resolver problemas de otimização, o esquema numérico desenvolvido pode ser útil em simulações em tempo real para monitoramento do tratamento com hipertermia por exemplo, observando o campo de temperaturas na superfície da pele e usando algoritmos de inversão para prever a temperatura interna e o dano causado.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer o apoio à pesquisa da CAPES, da FAPEMIG, do CNPq (423794/2016-7, 306.933/2014-4, 423114/2018-2, 306191/2018-0 e 151474/2018-4), e da FAPERJ (203.021/2017, 203.234/2016 e 210.210/2016).

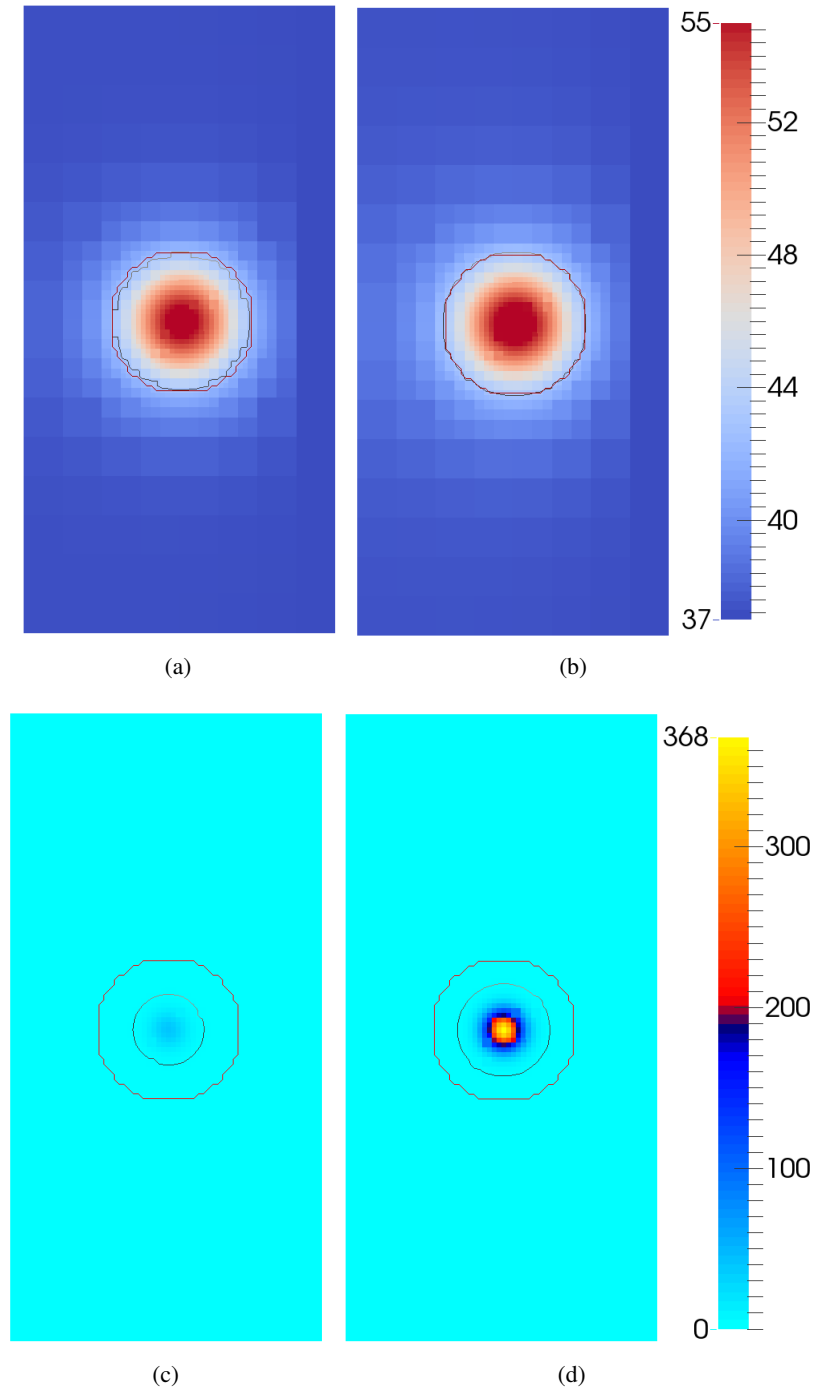
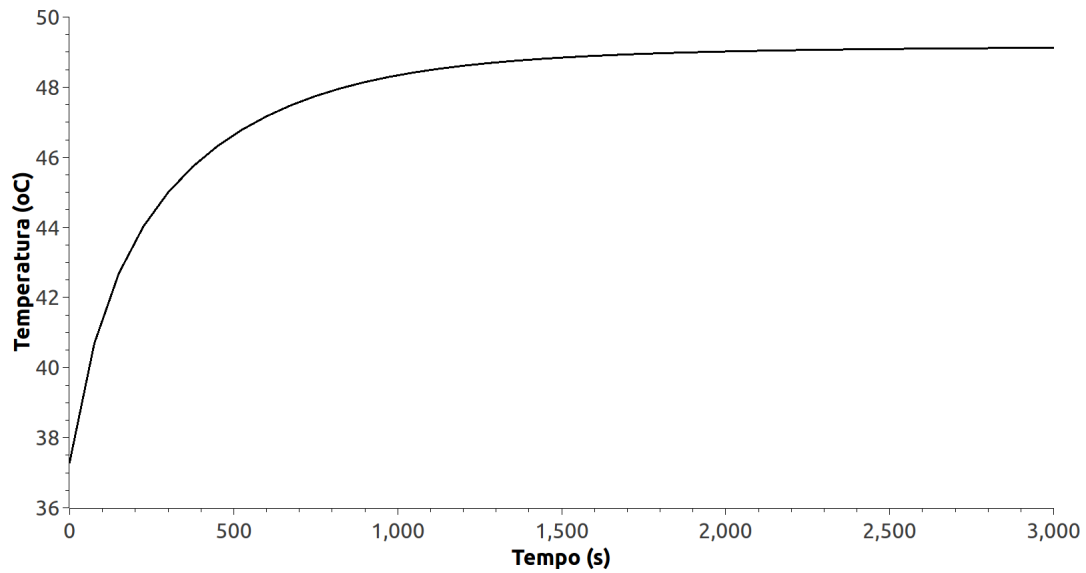
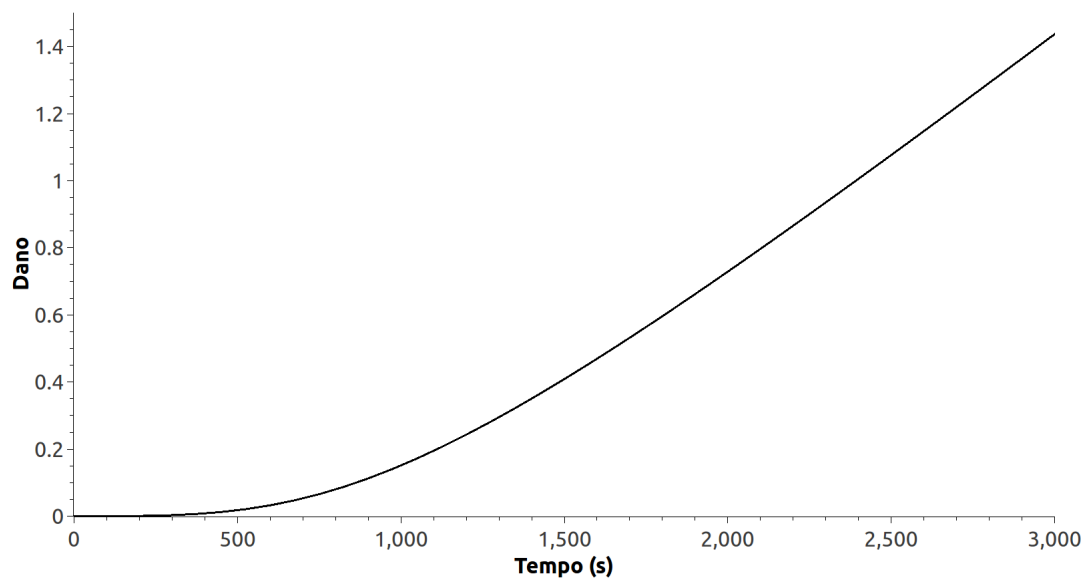


Figure 3. Cortes em  $y = 0.05$  m do campo de temperaturas em 1000s (a), 3000s (b), função dano em 1000s (c) e 3000s (d).



(a)



(b)

Figure 4. Temperatura (a) e Dano (b) em relação ao tempo em um ponto na posição (0, 018m , 0, 05m , 0, 05m) no interior do tumor.



## Referências

- T. J. Barth. *Aspects of unstructured grids and finite-volume solvers for the Euler and Navier-Stokes equations*. Agard repo edition, 1992.
- N. Bell and M. Garland. Cusp: Generic parallel algorithms for sparse matrix and graph computations, 2012. URL <http://cusp-library.googlecode.com>. Version 0.3.0.
- K. R. Diller. Modeling of bioheat transfer processes at high and low temperatures. *Advances in heat transfer*, 22:157–357, 1992.
- E. Dormy and A. Tarantola. Numerical simulation of elastic wave propagation using a finite volume method. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth (1978–2012)*, 100(B2):2123–2133, 1995.
- E. Haber and S. Heldmann. An octree multigrid method for quasi-static Maxwell’s equations with highly discontinuous coefficients. *J. Comput. Phys.*, 223(2):783–796, 2007.
- L. Horesh and E. Haber. A second order discretization of maxwell’s equations in the quasi-static regime on octree grids. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 33(5):2805–2822, 2011.
- S. Huang and J. Hainfeld. Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia. *International Journal of Nanomedicine*, pages 2521–2532, 2013.
- J. Lang, B. Erdmann, and M. Seebass. Impact of nonlinear heat transfer on temperature control in regional hyperthermia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(9):1129–1138, 1999.
- F. Loureiro, W. Mansur, L. Wrobel, and J. Silva. The explicit green’s approach with stability enhancement for solving the bioheat transfer equation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 76: 393–404, 2014.
- W. Minkowycz. *Advances in numerical heat transfer*, volume III. CRC press, 2009.
- W. Minkowycz, E. M. Sparrow, and J. P. Abraham. *Nanoparticle heat transfer and fluid flow*. CRC press, 2012.
- S. Popinet. Gerris: A tree-based adaptive solver for the incompressible Euler equations in complex geometries. *J. Comput. Phys.*, 190(2):572–600, 2003.
- J. N. Reddy. *An Introduction to Nonlinear Finite Element Analysis: with applications to heat transfer, fluid mechanics, and solid mechanics*. OUP Oxford, 2014.
- R. F. Reis, F. S. Loureiro, and M. Lobosco. 3D numerical simulations on GPUs of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. *J. Comput. Appl. Math.*, 295:35–47, 2016. ISSN 03770427.
- M. Salloum, R. Ma, and L. Zhu. An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. *Int. J. Hyperth.*, 24(7):589–601, 2008.
- A. Valente, F. Loureiro, L. Di Bartolo, and W. Mansur. Hyperthermia treatment simulation using 3d octree meshes. In *Anais do 38 Cilamce*, Florianópolis, Brasil, November 2017.
- A. G. Valente, L. Di Bartolo, and W. J. Mansur. 3D seismic modeling using staggered-grid OcTree mesh. In *SEG Tech. Progr. Expand. Abstr. 2015*, pages 3754–3758, 2015.
- A. Welch. Laser irradiation of tissue. *Heat transfer in medicine and biology*, 2:135–179, 1985.
- O. C. Zienkiewicz and K. Morgan. *Finite Element and Approximation*. John wiley edition, 1983.