

Projeto de Antenas Pontuais para Tratamento por Hipertermia

Raquel Mattoso ¹

Laboratório Nacional de Computação Científica

Antônio André Novotny ²

Laboratório Nacional de Computação Científica

Resumo. Este trabalho tem como objetivo projetar antenas pontuais para serem utilizadas em tratamentos por Hipertermia. Objetiva-se calcular o valor ótimo de corrente que deve passar em cada antena para que um alvo, formado por células cancerosa, seja aquecido de forma seletiva. Um funcional que mede a diferença entre as temperatura alvo e a calculada numericamente é minimizado em relação à corrente, utilizando conceito de Derivada Topológica. Propõe-se a solução do problema através apenas da derivada de primeira ordem, buscando-se de forma iterativa a solução ótima.

Palavras-chave. Hipertermia, Equação de Bioheat, Equação de Helmholtz, Derivada Topológica.

1 Introdução

A Hipertermia visa a tornar tratamentos como a quimioterapia mais efetivos e, por conta disto, ministrados em doses menores. Essa é um tratamento de câncer pouco invasivo, que tem por objetivo aquecer o tumor a uma determinada temperatura - entre 40°C e 46°C. A eficácia da Hipertermia se baseia na diferença das características elétricas entre as células cancerosas e as saudáveis no corpo humano [3]. Este cenário é motivação para este trabalho cujo objetivo é aquecer seletivamente uma parte do corpo, como é feito na Hipertermia, utilizando o conceito de Derivada Topológica. Ou seja, medindo a sensibilidade de um funcional, vinculado a um domínio geométrico, quando sofre uma perturbação, tão pequena quanto se queira [6]. Supõe-se uma quantidade finita (N) de indutores verticais fixos distribuídos uniformemente ao redor de um corpo, e quer-se calcular a intensidade de corrente que deve passar por tais antenas para que o tumor seja aquecido a 42°C e o resto do corpo mantenha a temperatura do sangue, em torno de 36°C.

¹rmattoso@lncc.br

²aanovotny@lncc.br

2 Descrição do Problema

O modelo estacionário considera a seção transversal do descrito anteriormente de modo que é bidimensional. O tecido biológico do corpo é isotrópico e as antenas pontuais representam a seção transversal dos indutores. O funcional do problema é definido como:

$$\mathcal{J}(\theta) = \beta_1 \int_{\mathcal{D}} (\theta - \theta^*)^2 + \beta_2 \int_{\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}} (\theta - \theta_b)^2, \quad (1)$$

em que $\beta_1 = \frac{\beta}{|\mathcal{D}|}$, $\beta_2 = \frac{1 - \beta}{|\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}|}$, com $0 < \beta < 1$ e $|\cdot|$ representando a área de (\cdot) . As regiões \mathcal{B} (corpo) e \mathcal{D} (doença) estão contidas no \mathbb{R}^2 , $\theta^*(x) \in \mathbb{R}$ é a temperatura alvo e $\theta_b(x) \in \mathbb{R}$ a temperatura do sangue. A função temperatura, θ , é solução do problema de calor para tecidos vivos, também conhecida como equação de *bioheat* [7]:

$$\theta \in \mathcal{V} : \int_{\Omega} K \nabla \theta \cdot \nabla \eta + \int_{\Omega} cw(\theta - \theta_b)\eta = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma |u|^2 \eta, \quad \forall \eta \in \mathcal{V}_0 \quad (2)$$

na qual Ω é um domínio fechado com fronteira $\partial\Omega$ e contém \mathcal{B} e \mathcal{D} ; K é a condutividade térmica [$\text{Wm}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$], c o calor específico [$\text{J Kg}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$], σ é a condutividade elétrica [Sm^{-1}], w é a taxa de perfusão do sangue [$\text{kg m}^{-3} \text{ s}^{-1}$] e por fim, u é solução da equação de Helmholtz [1], ou seja,

$$u \in W^{1,p}(\Omega) : \int_{\Omega} (\nabla u \cdot \nabla \bar{\eta} - k^2 u \bar{\eta}) + \mathbf{i} \int_{\partial\Omega} k u \bar{\eta} = \int_{\Omega} f \bar{\eta}, \quad \forall \bar{\eta} \in W^{1,q}(\Omega) \quad (3)$$

em que \mathbf{i} é a unidade imaginária, tal que $\mathbf{i} = \sqrt{-1}$, k é a constante de onda, dada por: $k = k_0 \sqrt{\epsilon_r \mu_r}$ onde ϵ_r e μ_r são a permissividade elétrica [Fm^{-1}] e a permeabilidade magnética [Hm^{-1}] relativas do meio, respectivamente, e k_0 é a constante de onda no vácuo. As antenas pontuais são responsáveis pela fonte $f \in C_\delta(\Omega)$ na equação de Helmholtz e $W^{1,p}(\Omega)$ é um espaço de Sobolev definido no campo dos complexos, tal que:

$$\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1, \quad \text{com } 1 \leq p < 2 \quad (4)$$

Os diferenciais das integrais acima foram omitidos para simplificar a notação. Os espaços anteriormente utilizados são definidos por:

$$\mathcal{V} = \{\varphi \in H^1(\Omega) : \varphi|_{\partial\Omega} = \theta_\Gamma\} \quad (5)$$

$$\mathcal{V}_0 = \{\varphi \in H_0^1(\Omega) : \varphi|_{\partial\Omega} = 0\} \quad (6)$$

$$C_\delta(\Omega) = \{f \in \mathcal{M}(\Omega) : f = \sum_i \alpha_i \delta(x - x_i)\} \quad (7)$$

em que $\delta(x - x_i)$ é uma massa de Dirac com polo em $x_i \in \Omega$ e $\mathcal{M}(\Omega)$ é o dual do conjunto das funções contínuas com suporte compacto, $C_0(\Omega)$. Por fim, o problema de minimização é escrito como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Minimize } \mathcal{J}(\theta) \\ f \in C_\delta(\Omega) \\ \text{Sujeito à (2) e (3)} \end{array} \right. \quad (8)$$

3 Análise de Sensibilidade

Uma vez que a solução da equação de Helmholtz é fonte no problema de *bioheat*, basta que se crie uma perturbação no termo fonte da primeira, para se obter uma solução perturbada para o segundo. Desta forma, enuncia-se a fonte perturbada como:

$$f_\delta(x) = f(x) + \sum_i \alpha_i \delta_i(x), \tag{9}$$

em que $\alpha_i \in \mathbb{R}$ é proporcional a corrente em cada indutor numa posição $x_i \in \Omega \setminus \mathcal{B}$, $\delta_i(x) := \delta(x - x_i)$ são massas de Dirac e $f_\delta \in C_\delta(\Omega)$. O funcional perturbado vinculado a f_δ é dado por:

$$\mathcal{J}(\theta_\delta) = \beta_1 \int_{\mathcal{D}} (\theta_\delta - \theta^*)^2 + \beta_2 \int_{\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}} (\theta_\delta - \theta_b)^2. \tag{10}$$

Neste contexto, são propostos os seguintes *ansätze* como soluções das equações de Helmholtz e calor perturbadas:

$$u_\delta = u + \sum_i \alpha_i u_i, \tag{11}$$

$$\theta_\delta = \theta + \sum_i \alpha_i \theta_i + \sum_{ij} \alpha_i \alpha_j \theta_{ij}. \tag{12}$$

Por construção, $u_i \in W^{1,p}(\Omega)$ é solução do problema de Helmholtz com fonte δ_i . Já θ_i e θ_{ij} são soluções do problema de calor e pertencem a \mathcal{V}_0 . Substituindo-se em (10), o *ansätz* (12), chega-se ao funcional de sensibilidade desejado,

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\theta_\delta) - \mathcal{J}(\theta) &= \beta_1 \int_{\mathcal{D}} \left[2(\theta - \theta^*) \sum_i \alpha_i \theta_i + 2(\theta - \theta^*) \sum_{ij} \alpha_i \alpha_j \theta_{ij} \right. \\ &\quad \left. + \sum_{ij} \alpha_i \alpha_j \theta_i \theta_j + 2 \sum_{ijk} \alpha_i \alpha_j \alpha_k \theta_{ij} \theta_k + \sum_{ijkl} \alpha_i \alpha_j \alpha_k \alpha_l \theta_{ij} \theta_{kl} \right] \\ &\quad + \beta_2 \int_{\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}} \left[2(\theta - \theta_b) \sum_i \alpha_i \theta_i + 2(\theta - \theta_b) \sum_{ij} \alpha_i \alpha_j \theta_{ij} \right. \\ &\quad \left. + \sum_{ij} \alpha_i \alpha_j \theta_i \theta_j + 2 \sum_{ijk} \alpha_i \alpha_j \alpha_k \theta_{ij} \theta_k + \sum_{ijkl} \alpha_i \alpha_j \alpha_k \alpha_l \theta_{ij} \theta_{kl} \right]. \end{aligned} \tag{13}$$

O lado direito da equação (13) é a derivada exata, aparecendo em primeira, segunda, terceira e quarta ordens - conforme relação com α . Sabendo do grande esforço computacional para resolver as derivadas de mais alta ordem, propõe-se a solução do problema utilizando apenas a derivada de primeira ordem desprezando arbitrariamente os termos de ordem superior.

4 Método de Resolução do Problema de Otimização

Daqui por diante a diferença entre os funcionais perturbado e não perturbado será chamada de Ψ . Seja

$$\Psi(\alpha) = d \cdot \alpha, \tag{14}$$

o problema de primeira ordem, em que $d = (d_1, d_2, \dots, d_N)^T$ é a derivada de primeira ordem, tal que:

$$d_i = 2\beta_1 \int_{\mathcal{D}} (\theta - \theta^*)\theta_i + 2\beta_2 \int_{\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}} (\theta - \theta_b)\theta_i. \quad (15)$$

Visto que θ_{ij} não aparece em d , isenta-se deste cálculo. Por outro lado, é necessário calcular u_i para que seja possível encontrar θ_i e, por consequência, d_i . Com o intuito de não realizar o cálculo de tais problemas são introduzidas as equações adjuntas de calor e de Helmholtz, que seguem:

$$\varphi \in \mathcal{V}_0 : \int_{\Omega} K \nabla \varphi \cdot \nabla \eta + \int_{\Omega} c \omega \varphi \eta = 2\beta_1 \int_{\mathcal{D}} (\theta - \theta^*)\eta + 2\beta_2 \int_{\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}} (\theta - \theta_b)\eta, \quad \forall \eta \in \mathcal{V}_0 \quad (16)$$

$$v \in W^{1,q}(\Omega) : \int_{\Omega} (\nabla v \cdot \nabla \bar{\eta} - k^2 v \bar{\eta}) - \mathbf{i} \int_{\partial\Omega} k v \bar{\eta} = - \int_{\Omega} \sigma \varphi u \bar{\eta}, \quad \forall \eta \in W^{1,p}(\Omega) \quad (17)$$

Estas equações são provenientes do Lagrangeano aumentado [2] e através delas é encontrada a igualdade que segue:

$$- \int_{\Omega} \sigma \varphi \operatorname{Re}\{u \bar{u}_i\} = \operatorname{Re}\{\bar{v}(x_i)\}. \quad (18)$$

De modo que escreve-se d_i como:

$$d_i = -\operatorname{Re}\{\bar{v}(x_i)\}. \quad (19)$$

4.1 Algoritmo

Como o problema é não linear, usa-se um método iterativo para buscar a solução ótima. Escolhe-se a própria derivada como direção de descida de modo que $\alpha := -\gamma d$, em que γ é um peso dado através da substituição de $\alpha = -\gamma d$ no funcional de sensibilidade, tal que:

$$\gamma = \frac{\mathcal{J}(\theta)}{d \cdot d}. \quad (20)$$

Assim, o passo do método iterativo é dado por:

$$\alpha = \alpha_{old} - \gamma d. \quad (21)$$

São necessários dois laços: o externo para garantir que a diferença entre o funcional perturbado e o não perturbado seja tão pequena quanto se queira, e o interno para buscar o melhor α em cada iteração. São utilizados $\epsilon_J = \epsilon_\gamma = 10^{-3}$ como critérios de parada. O algoritmo para solução do problema é apresentado a seguir e foi implementado em MatLab.

Algoritmo 1: PRIMEIRA ORDEM

Input: α
Output: α^*

```

1 begin
2   Compute:  $u, \theta$  and  $\mathcal{J}(\theta)$ 
3    $\gamma \leftarrow 1, \delta_J \leftarrow \mathcal{J}(\theta), J_{old} \leftarrow \mathcal{J}(\theta)$ 
4   while  $\delta_J > \epsilon_J$  and  $\gamma > \epsilon_\gamma$  do
5     Compute:  $\varphi, v, d$  and  $\gamma$ 
6      $J_{new} \leftarrow J_{old} + 1, \alpha_{old} \leftarrow \alpha$ 
7     while  $J_{new} > J_{old}$  and  $\gamma > \epsilon_\gamma$  do
8        $\alpha = \alpha_{old} - \gamma d$ 
9       Compute:  $u, \theta$  and  $\mathcal{J}(\theta)$ 
10       $J_{new} \leftarrow \mathcal{J}(\theta), \gamma = \gamma/2$ 
11     end
12      $\delta_J \leftarrow J_{old} - J_{new}, J_{old} \leftarrow J_{new}$ 
13   end
14 end

```

5 Experimentos

O domínio Ω foi definido com medidas de $[0.5 \times 0.5]$ m. O corpo \mathcal{B} foi representado por um círculo com centro em $(0.25, 0.25)$ e raio de 0.1m. Para garantir que a solução da equação de Helmholtz seja confiável, ou seja, não degradada, foi utilizada a condição de *Babuska-Brezzi* dada por $k^2 h < 1$ [4], em que k é a constante de onda e h é a medida do maior lado do elemento utilizado para solução. Assim foi calculado o número de elementos para que a condição fosse estritamente menor do que um, gerando uma malha com pouco mais de 400mil elementos finitos triangulares iguais, através da função *poimesh* do MatLab. Foram usadas 168 antenas pontuais fixas em torno do corpo \mathcal{B} e dentro do domínio Ω , utilizou-se $\beta = 0.5$, $\theta_\Gamma = 36^\circ\text{C}$ e frequência de 300MHz, escolhida por gerar melhores resultados e estar na faixa de frequências usadas na literatura [1, 8, 9].

Nos dois experimentos realizados considera-se que o corpo \mathcal{B} está cercado por água deio-

Tabela 1: Propriedades físicas utilizadas nos experimentos

Propriedade	Região	K	c	w	ϵ_r	σ
Água	\mathcal{W}	0.598	4178	0.0	76.5	10^{-4}
Corpo Sadio	$\mathcal{B} \setminus \mathcal{D}$	0.22	2387	1.1	20.0	0.12
Câncer	\mathcal{D}	0.56	3639	1.8	58.2	0.82

nizada [1, 9]. No primeiro, com a intenção de apenas testar o método, marcou-se o tumor como um alvo, i.e, a região \mathcal{D} foi especificada. Entretanto, considerou-se todo o corpo \mathcal{B} como corpo sadio, utilizando os dados reais [1, 5, 9], para tecido mamário, contidos na

Tabela 1. O tumor para este experimento possui raio de 0.02m e centro em (0.28, 0.28).
 Para o segundo experimento foram usadas as características físicas específicas do tu-

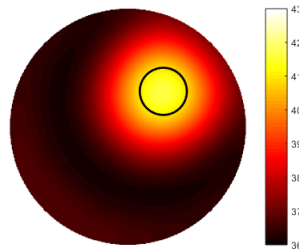


Figura 1: Resultado da distribuição de temperatura para o primeiro experimento que convergiu após 11 iterações e 17min e 53s, obtendo valor final para o funcional de 1.798

mor, também contidas na Tabela 1. Em um primeiro caso, usou-se o mesmo tumor do experimento um e em um segundo caso foram adicionados outros dois tumores, com raios 0.015m e 0.01m com centros em (0.22, 0.2), (0.2, 0.28), respectivamente. O método se mostrou sempre convergente para qualquer valor inicial diferente de zero.

Verifica-se pelo resultado obtido na Figura 1, que quando é dado apenas um alvo para

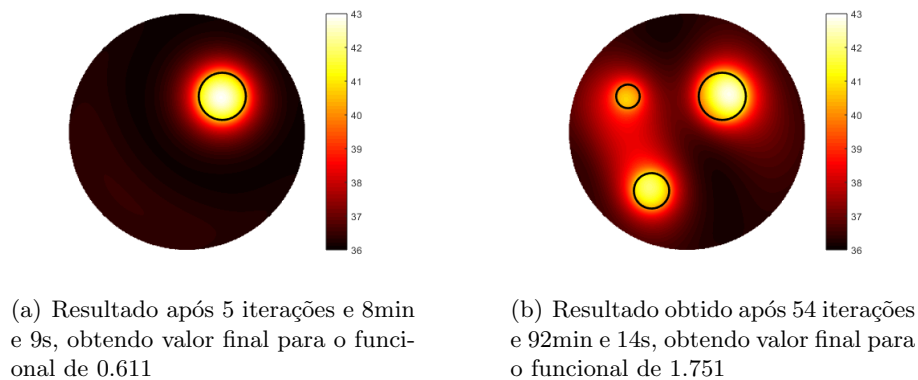


Figura 2: Distribuições de temperatura após convergência obtida como resultado para o experimento 2

o método, em um domínio homogêneo, o mesmo é capaz de focar no alvo. Porém, logo a sua volta, a temperatura não é tão baixa quanto o desejado. Quando se representa o domínio de forma heterogênea, experimento 2, o resultado é muito melhor, inclusive obtendo um valor de funcional mais próximo de zero, Figura 2(a). O resultado obtido para três tumores também é muito bom, Figura 2(b), especialmente quando comparado com um outro trabalho onde são usadas antenas concentradas [1]. O maior valor de corrente foi da ordem de 0.4A, considerando os três casos.

6 Conclusões

Uma vez que o funcional de sensibilidade apresentou derivadas de até quarta ordem e aqui foi utilizada apenas a de primeira ordem, os resultados obtidos podem ser considerados satisfatórios, visto que são provenientes de uma simplificação massiva. Espera-se a obtenção de resultados ainda melhores conforme forem adicionadas derivadas de mais alta ordem na solução do problema.

Agradecimentos

Agradecimentos a agência de fomento CAPES.

Referências

- [1] A. A. S. Amad and A. F.D. Loula and A. A. Novotny, A new method for topology design of electromagnetic antennas in hyperthermia therapy, *Appl. Math. Model.*, 42: 209-222, 2017.
- [2] D.P. Bertsekas, Constrained optimization and Lagrange multiplier methods, *Academic Press*, 2014.
- [3] G. Hegyi and G. P. Szigeti and A. Szász, Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- [4] F. Ihlenburg and I. Babuska, Finite element solution of the Helmholtz equation with high wave number Part I: The h-version of the FEM, *Comput. Math. Appl.*, Elsevier, 30:9-37, 1995.
- [5] W. T. Joines and Y. Zhang and L. Chenxing and R.L. Jirtle, The measured electrical properties of normal and malignant human tissues from 50 to 900 MHz, *J. Med. Phys.*, Wiley Online Library, 21, 4:547-550, 1994.
- [6] A.A. Novotny and J. Sokolowski, "Topological Derivatives in Shape Optimization", Springer, 2012.
- [7] H.H. Pennes, Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm, *J. Appl. Physiol.*, 1:93-123, 1948.
- [8] S. Silva and T. Melo and V. Arruda and A. Barros, Tratamento do câncer por hipertermia, *Cad. Grad. - Ci. Biol. Saúde*, 2, 3:87-98, 2016.
- [9] L. Wu and R. J. McGough and O. A. Arabe and T. V. Samulski, An RF phased array applicator designed for hyperthermia breast cancer treatments, *Phys. Med. Biol.*, 51:1-20, 2005. DOI:10.1088/0031-9155/51/1/001.