TRATAMENTO DE CARCINOMAS DE PELE VIA FORMULAÇÃO E RESOLUÇÃO DE UM PROBLEMA INVERSO

Natália Cristina da Silva Tiago, FEQUI-UFU, Brasil, natcristinaeq@gmail.com
Daniela Gontijo Ferreira Franco, FEQUI-UFU, Brasil, danielagontijo87@hotmail.com
Fran Sérgio Lobato, FEQUI-UFU, Brasil, fslobato@feq.ufu.br
Valder Steffen Jr, FEMEC-UFU, Brasil, vsteffen@mecanica.ufu.br

Resumo. *A análise de problemas de engenharia via formulação e resolução de problemas diretos e inversos constitui uma área da ciência de grande aplicabilidade nos dias atuais. Esse interesse se deve aos modelos matemáticos cada vez mais realísticos associados aos sofisticados métodos numéricos empregados para a sua simulação. Por outro lado, no cenário da medicina, a aplicação de análise inversa para a determinação de regiões que apresentam células cancerígenas constitui uma tarefa de grande relevância, já que um dos tipos de tratamentos existentes consiste em bombardear estas regiões através da radioterapia. Diante do que foi apresentado, o presente trabalho tem por objetivo determinar regiões que apresentam carcinomas de pele através da formulação e resolução de um problema inverso pela modelagem matemática do processo de transferência de calor em tecidos associado ao Algoritmo de Evolução Diferencial. Os resultados obtidos indicam que a metodologia proposta configura-se como uma interessante alternativa para esta finalidade.*

Palavras chave*:Transferência de Calor em Tecidos, Problema Inverso, Evolução Diferencial.*

1. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento de doenças do nosso cotidiano é tema de pesquisas no mundo todo. O uso de modelos matemáticos para a caracterização da evolução de tais doenças e, consequentemente, o estudo de estratégias para o tratamento das mesmas, configura-se como uma área de grande importância entre matemáticos e engenheiros, com a colaboração indispensável de profissionais da área de saúde. Neste contexto, dentre as inúmeras aplicações desenvolvidas atualmente, o estudo de novas estratégias para o tratamento de carcinomas representa um tema relevante atualmente (Lima, 2006; Agnelli, 2011). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a ocorrência de câncer em território brasileiro será de aproximadamente 576 mil casos novos em 2014. Dentre os tipos de câncer, o de pele do tipo não melanoma será o mais incidente na população brasileira, com estimativa prevista de 182 mil casos novos (http://saudeweb.com.br/).

Apesar de sua baixa letalidade em relação a outros tipos de tumores malignos, o câncer de pele é de grande incidência na população humana, sendo desta forma considerado um problema de saúde pública no mundo. O câncer de pele é provocado pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele. Estas células se dispõem formando camadas e, de acordo com a camada afetada, são definidos os diferentes tipos de câncer. O seu surgimento está diretamente relacionado à exposição solar exagerada, ao uso de câmaras de bronzeamento artificial, à tonalidade da pele, ao avanço da idade da população e apresenta um padrão de distribuição geográfica. O câncer de pele é dividido em dois grandes grupos: o melanoma e o não melanoma. O primeiro é considerado uma entidade à parte, tem uma baixa incidência (cerca de 3 casos por 100.000 pessoas/ano) e história natural bastante diferente, sendo muito mais agressivo, de crescimento rápido e com grande potencial de disseminação para outros órgãos. Já os tumores de pele não melanomas são doenças muito mais comuns (cerca de 70 casos por 100.000 habitantes/ano), possuem um curso clínico mais indolente, lento crescimento e raramente disseminam para órgãos a distância (2 a 5% dos casos) (http://www.sbd.org.br/).

O tratamento deste tipo de câncer depende de uma série de fatores, dentre os quais pode-se citar: idade, localização e profundidade da lesão, questões estéticas e econômicas. Normalmente é feita a retirada cirúrgica da lesão, mas a crioterapia (congelação) ou eletrocauterização (queimadura) podem sem indicadas em casos selecionados. Além das modalidades citadas, a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia e as medicações orais e tópicas são outras opções de tratamento para os carcinomas (http://www.oncomedbh.com.br/). Para o caso específico da radioterapia, onde a radiação ionizante (processo de produção química com espécies eletricamente carregadas, através da perda ou ganho de elétrons, atuando sobre moléculas neutras ou átomos) é empregado para destruir, eliminar ou impedir que as células de um tumor aumentem seu tamanho, é de extrema importância para que o tumor (ou a região correspondente) seja localizado. O sistema termo-regulatório humano tem a capacidade de manter a temperatura média interna em torno de 37^{o}C sob uma ampla faixa de condições ambientais externas e durante tensões térmicas (Pennes, 1948). Neste contexto, informações sobre variações de temperatura na pele podem ser empregadas para a localização de regiões que contém células cancerígenas e, desta forma, propiciar um tratamento mais eficiente e menos agressivo para os pacientes.

Do ponto de vista prático, a localização de tumores se dá por meio da formulação e resolução de um problema inverso. Este consiste da definição da função objetivo, isto é, a partir do uso de informações sobre o perfil de

temperatura e do emprego de um dado método de otimização, minimizar um determinado funcional. A determinação do perfil de temperatura em tecidos se dá por meio da modelagem da transferência de calor em tecidos. Esta caracteriza-se por ser um fenômeno complexo por envolver múltiplos mecanismos fenomenológicos, dentre os quais pode-se citar: condução, convecção, radiação, metabolismo, evaporação e mudança de fase. Como comentado anteriormente, o sistema termo-regulatório humano é capaz de manter a temperatura média interna em torno de 37^{o}C sob uma ampla faixa de condições ambientais externas e durante tensões térmicas (Pennes, 1948). Neste caso, uma pequena diferença de temperatura na pele pode implicar a presença de células cancerígenas que, a partir da formulação e resolução de um problema inverso, pode auxiliar na identificação das regiões com células cancerígenas, possibilitando um tratamento mais eficaz. É importante ressaltar que a determinação de tais regiões é de suma importância, visto que esta identificação pode auxiliar os tratamentos tradicionais de modo a evitar ou minimizar prováveis danos térmicos à região sadia circunvizinha, para os casos onde o tratamento cirúrgico não é recomendável ou possível (Lima, 2006).

Diante do que foi apresentado, este trabalho tem por objetivo propor e resolver um problema inverso de transferência de calor em tecidos. Para essa finalidade, são empregados o Método das Diferenças Finitas (para resolver o problema direto) e o algoritmo de Evolução Diferencial (para resolver o problema inverso). A função objetivo é definida a partir de imagens de carcinomas de pele extraídas da literatura especializada. Este trabalho é estruturado conforme segue. A Seção 2 apresenta aspectos gerais sobre o câncer de pele, ressaltando os tipos mais comuns e a forma de tratamento. As Seções 3 e 4 apresentam a modelagem matemática do problema de interesse e uma breve descrição do algoritmo de Evolução Diferencial e a formulação do problema inverso. Na Seção 5 são apresentados os resultados obtidos com a aplicação em dois estudos de caso. Finalmente, as conclusões e perspectivas para trabalhos futuros são descritas na última seção.

2. CÂNCER DE PELE

Nos últimos anos, a incidência de câncer de pele no Brasil tem aumentado significativamente. Como acontece em outros tipos de carcinomas, se este for detectado no início, isto é, antes de atingir as camadas mais profundas da pele, a probabilidade de cura aumenta significativamente. De forma geral, são três os tipos mais frequentes de câncer de pele, que se originam de diferentes células que compõem pele (http://www.sbd.org.br/): *i*) Basocelular: originado das células da camada basal, é o tipo de câncer de pele mais frequente (cerca de 70% dos casos) e apresenta menor potencial de malignidade. Apresenta crescimento lento e, muito raramente, se dissemina à distância (metástases), mas pode destruir os tecidos à sua volta, atingindo até cartilagens e ossos. *ii*) Espinocelular: tem origens nas células da camada espinhosa, apresenta crescimento mais rápido do que o basoceluar, podendo enviar metástases à distância para gânglios linfáticos e outros órgãos. É o segundo tipo mais comum de câncer de pele, sendo bem menos frequente que o basocelular. Este carcinoma surge em áreas da pele que sofrem exposição prolongada ao sol e a partir de ceratoses actínicas (lesões decorrentes da exposição solar acumulada durante a vida e consideradas pré-cancerosas). *iii*) Melanoma: originado das células que produzem o pigmento da pele (melanócitos), é o câncer de pele mais perigoso. Isto se deve a frequência com que envia metástases para outros órgãos e que podem levar o paciente ao óbito. Este tipo de carcinoma pode surgir a partir da pele sadia ou a partir de regiões com pigmentação diferenciada. Apesar de ser mais frequente nas áreas da pele comumente expostas ao sol, o melanoma também pode ocorrer em áreas de pele não expostas.

Basicamente, o tratamento do carcinomas de pele restringem-se a procedimentos cirúrgicos, da destruição das lesões por radioterapia ou criocirurgia com nitrogênio líquido (Agnelli, 2011). Independentemente da estratégia adotada, é importante ressaltar que a eficácia do tratamento depende da precocidade da identificação do câncer, isto é, quanto antes a lesão for identificada e o tratamento implementado, maior é a chance de obter a cura, evitando desta forma a disseminação de células cancerígenas outros órgãos (metástases).

3. FORMULAÇÃO MATEMÁTICA DO PROBLEMA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR EM TECIDOS

Matematicamente, o processo de transferência de calor em tecidos pode ser modelado pela equação de Pennes (1948). Esta equação descreve o mecanismo de perfusão sanguínea no balanço de energia em tecidos. Em estado estacionário, a equação de Pennes é dada como segue (Agnelli, 2011):

$$\lambda_e \nabla^2 T_e + k_e \left(T_b - T_e\right) + Q_{me} = 0 \tag{1}$$

em que o subscrito e=1,2 identifica os subdomínios de tecido sadio e com tumor, respectivamente, λ_e é a condutividade térmica, k_e=$G_{be}c_b$ é o coeficiente de perfusão (G_{be} é a taxa de perfusão sanguínea e c_b é taxa volumétrica específica do sangue), Q_{me} é o termo fonte metabólico, T_b é a temperatura do sangue e T_e é a temperatura do tecido onde e=1,2 identifica os subdomínios de tecido sadio e com tumor, respectivamente. O primeiro termo do lado esquerdo da equação acima representa a condução global de calor. Já o segundo termo representa a transferência de calor convectiva que ocorre devida a diferença de temperatura entre o sangue e o tecido. O último termo representa o calor gerado por unidade de volume.

As condições de contorno associados ao problema estudado são descritas a seguir (Agnelli, 2011):

$$T_1\big|_{y=0} = T_b \tag{2}$$

$$-\lambda_1 \left.\frac{\partial T_1}{\partial x}\right|_{x=0} = 0 \tag{3}$$

$$-\lambda_1 \left.\frac{\partial T_1}{\partial x}\right|_{x=x^{\max}} = 0 \tag{4}$$

onde λ_1 é a condutividade térmica do tecido sadio.

Finalmente, na superfície da pele, a seguinte condição de convecção é imposta:

$$-\lambda_1 \left.\frac{\partial T_1}{\partial y}\right|_{y=y^{\max}} = \alpha\left(T_1 - T_a\right) \tag{5}$$

onde α é o coeficiente de transferência de calor e T_a é a temperatura ambiente.

Para resolver este problema (direto) é empregado o Método das Diferenças Finitas com malhas igualmente espaçadas, isto é, para o mesmo tamanho de elementos de discretização. O sistema algébrico resultante da aplicação do método é resolvido utilizando o Método de Gauss-Siedel.

4. ALGORTIMO DE EVOLUÇÃO DIFERENCIAL

Dentre os vários algoritmos de otimização não determinísticos propostos na literatura, o algoritmo de Evolução Diferencial (ED), proposto por Storn e Price (1995), se configura como uma das principais abordagens para a resolução de problemas de otimização. A principal idéia por trás desta técnica é o esquema proposto para atualização do vetor de variáveis de projeto de uma população. Basicamente, a diferença ponderada, através da taxa de perturbação *F*, entre dois indivíduos ($\vec{x}_{r_2}$ e $\vec{x}_{r_3}$) é adicionada a um terceiro indivíduo ($\vec{x}_{r_1}$). O indivíduo gerado por meio deste esquema ($\vec{v}_i$) é avaliado pela função objetivo e pode inclusive substituir indivíduos mal sucedidos nas gerações seguintes. Desta forma, nenhuma distribuição de probabilidade em separado deve ser usada, o que torna este esquema completamente auto-ajustável.

O algoritmo implementado por Storn e Price (1995) possibilita ao usuário a escolha do tipo de estratégia que será utilizada durante o processo evolutivo. Tais estratégias dependem do vetor escolhido para ser perturbado, do número de vetores que serão considerados para a perturbação e do tipo de cruzamento que será utilizado. Tais autores normalmente aconselham, para os parâmetros do algoritmo de Evolução Diferencial, o uso de uma população igual a 10 vezes o número de variáveis do problema, *F* como sendo um valor entre 0,4 a 1,0 e a probabilidade de cruzamento como sendo um valor entre 0 a 1.

4.1. Formulação do Problema Inverso

O problema inverso de bio-tranferência de calor considerado neste trabalho consiste na estimativa da região Ω_1 (definida pelo contorno Γ) que contém o tumor, de modo que $\Omega_2+\Omega_1= \Omega$ (ver a Fig. 1), por meio da minimização do funcional *Q*, definido como sendo a diferença entre a temperatura experimental ($T^{\exp}$) e calculada pelo modelo matemático (T^{cal}):

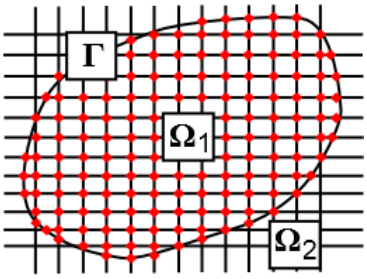

Figura 1. Domínio do problema de interesse (a região Ω_1 contém as células canceerígenas e a região Ω_2 contém apenas células sadias).

$$Q_\Gamma = \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{M}\left(T_{ij}^{cal} - T_{ij}^{\exp}\right)^2 \tag{6}$$

onde $N \times M$ é o número de dados experimentais considerados.

Para a caracterização das duas regiões (sadia e doente), define-se diferentes parâmetros (λ, k e Q_m) para cada uma delas de modo que o perfil de temperatura na região que contém células cancerígenas apresente um pequeno incremento de temperatura em relação a região sadia. Como dados experimentais reais para a temperatura não estão disponíveis, serão gerados dados experimentais sintéticos, computados a partir da seguinte equação:

$$T_{ij}^{\exp} = T_{ij}^{cal} + \kappa\zeta \tag{7}$$

onde T_{ij}^{cal} representa o perfil de temperatura conhecendo-se a região que contém as células cancerígenas, κ é o desvio padrão dos erros de medida e ζ é um número pseudo-aleatório que pertence ao intervalo de [-1, 1] (necessário para inserir a aleatoriedade ao processo de geração de dados experimentais sintéticos). É importante ressaltar que a região que apresenta as células cancerígenas (Ω_1) é delimitada pelo contorno Γ (ver a Fig. 1). Este é computado a partir do uso de *splines* cúbicas definidas por elementos de controle a partir da geração de candidatos obtidos com a aplicação do algoritmo de ED. Para cada região definida pelo algoritmo de otimização, resolve-se o problema direto e compara-se o perfil de temperatura simulado com o experimental sintético. Neste caso, objetiva-se minimizar o funcional a partir da determinação do contorno Γ.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para ilustrar a metodologia proposta neste trabalho é considerado um estudo de caso colhido da literatura. Assim, para esta aplicação são considerados os seguintes parâmetros (Agnelli, 2011): λ_1=0,5 (W/m K), λ_2=0,75 (W/m K), k_1=1998,1 (W/m^3 K), k_2=7992,4 (W/m^3 K), Q_{m1}=4200 (W/m^3), Q_{m2}=42000 (W/m^3), T_b=37^{o}C, T_a=25^{o}C, α=10 (W/m^2 K) e n_x=n_y=50 pontos (selecionados a partir de testes de independência de malha). Os subscritos 1 e 2 representam os tecidos sadio e com doente, respectivamente. Para a determinação de cada contorno via aplicação de *splines* cúbicas são considerados 50 elementos de controle. Além disso, para os estudos de caso com ruído, foram gerados pontos cuja magnitude do erro não ultrapassa 7%. Os parâmetros utilizados no algoritmo ED são os seguintes (Storn e Price, 1995): tamanho da população igual a 50, taxas de cruzamento e perturbação iguais a 0,8, e estratégia DE/1/rand para gerar candidatos em potencial para a resolução do problema inverso. O critério de parada considerado foi o número máximo de gerações (500). Neste caso, para os parâmetros definidos são necessárias 25050 avaliações da função objetivo em cada uma das 10 execuções realizadas para a obtenção dos valores médios que serão apresentados (são consideradas sementes iniciais diferentes para cada execução do algoritmo). Para resolver o sistema linear obtido com a discretização, foi empregado o Método de Gauss-Siedel com condição inicial igual a 37^{o}C (para todas as incógnitas).

A Figura 2 apresenta o carcinoma definido pelo contorno Γ considerado nesta aplicação.

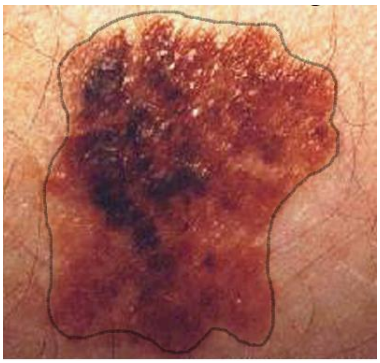

Figura 2. Contorno considerado no estudo de caso.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos pelo algoritmo ED considerando ou não a presença de ruídos nos dados experimentais.

Tabela 1. Resultados obtidos com o algoritmo de ED para o estudo de caso considerado.

Ruído (%)	Função Objetivo
0	$3{,}44\times10^{-6}$ ($3{,}87\times10^{-7}$) (*)
7	$2{,}33\times10^{-2}$ ($5{,}67\times10^{-3}$) (*)

(*)Desvio padrão obtido com as execuções do algoritmo de ED.

Nesta tabela é possível observar que a metodologia proposta foi capaz de estimar satisfatoriamente o contorno Γ, isto é, a região que contém as células cancerígenas através da formulação e resolução de um problema inverso utilizando o perfil de temperatura da pele. Como esperado, a introdução de ruído aos dados experimentais incrementa o valor da função objetivo definida. Todavia, mesmo com a magnitude de erro considerada, boas estimativas para o contorno foram obtidas.

6. CONCLUSÃO

No presente trabalho, o Algoritmo de Evolução de Diferencial associado com o Método das Diferenças Finitas foi utilizado para determinar a região que contém células cancerígenas através da formulação e resolução de um problema inverso. Fisicamente, este problema foi modelado pela equação de transferência de calor em tecidos e foi apresentado um estudo de caso considerando a imagem de um carcinoma de pele extraído da literatura especializada. De maneira geral foi possível concluir que a metodologia proposta conseguiu obter um resultado satisfatório para o estudo de caso analisado. Todavia, é importante ressaltar, apesar do problema sintético gerado, que a presente metodologia pode ser facilmente aplicada para problemas com dados experimentais reais obtidos a partir de termografia. Como trabalho futuro pretende-se analisar a presença de incerteza (otimização robusta) no procedimento de estimativa das variáveis, além de utilizar dados experimentais obtidos via termografia. Além disso, tem-se como objetivo secundário o estudo de outras técnicas para a resolução do problema direto formulado, dentre as quais pode-se citar o uso de métodos sem malha.

7. REFERÊNCIAS

Agnelli, J. P., Barrea, A., Turner, C. V., 2011. "Tumor Location and Parameter Estimation by Thermography". Mathematical and Computer Modelling, Vol. 53, pp. 1527-1534.

Lima, R. C. F., Lyar, P. R. M., Guimarães, C. S. C., Carvalho, D. K. E., Silva, G. M. L. L., 2006. "Modelagem da biotransferência de calor no tratamento por hipertermia de tumores pelo MVF". Revista Brasileira de Engenharia Biomédica, Vol. 22 (2), pp. 119-129.

Pennes, H. H., 1948. "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm". Journal of Applied Physiology, pp. 93-122.

Storn, R., Price, K., 1995. "Differential Evolution: A Simple and Efficient Adaptive Scheme for Global Optimization Over Continuous Spaces". International Computer Science Institute, Vol. 12 (1), pp. 1-16.

Storn, R., Price, K., Lampinen, J. A. 2005, "Differential Evolution - A Practical Approach to Global Optimization". Springer - Natural Computing Series.

8. AGRADECIMENTOS

Fran Sérgio Lobato agradece o suporte financeiro da FAPEMIG, Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais, e do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Valder Steffen Jr agradece o apoio do INCT-EIE, através de recursos do CNPq e da FAPEMIG.

9. ABSTRACT

The engineering problems analysis through the formulation and solution of direct and inverse problems is an area that finds many applications in the industry. This interest is due to the possibility of creating realistic mathematical models associated with sophisticated numerical methods used for their simulation. On the other hand, in the context of medical sciences, the application of inverse analysis to determine regions that presents cancerous cells is a task of great potential importance nowadays. In this contribution, the Differential Evolution Algorithm is used to determine regions with skin carcinomas by formulating and solving an inverse problem through the heat transfer equation in tissues. The results obtained indicate that the proposed methodology is configured with as an interesting alternative for solving this type of inverse problem.