

# Hipertermia magnética

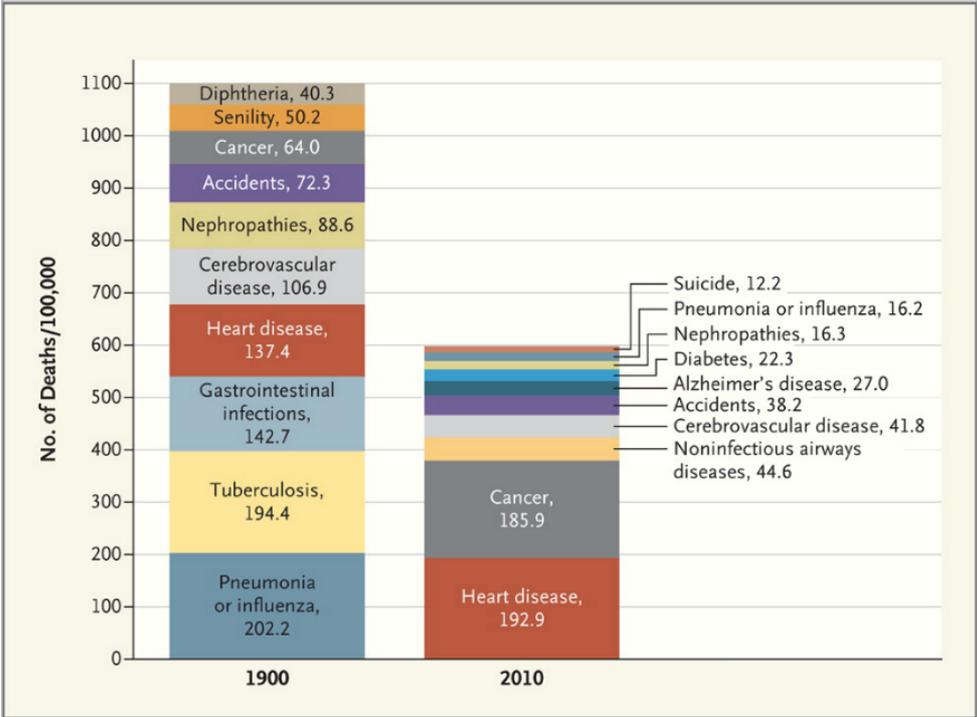
*Gabriel Teixeira Landi*

UFABC - 01/07/2014

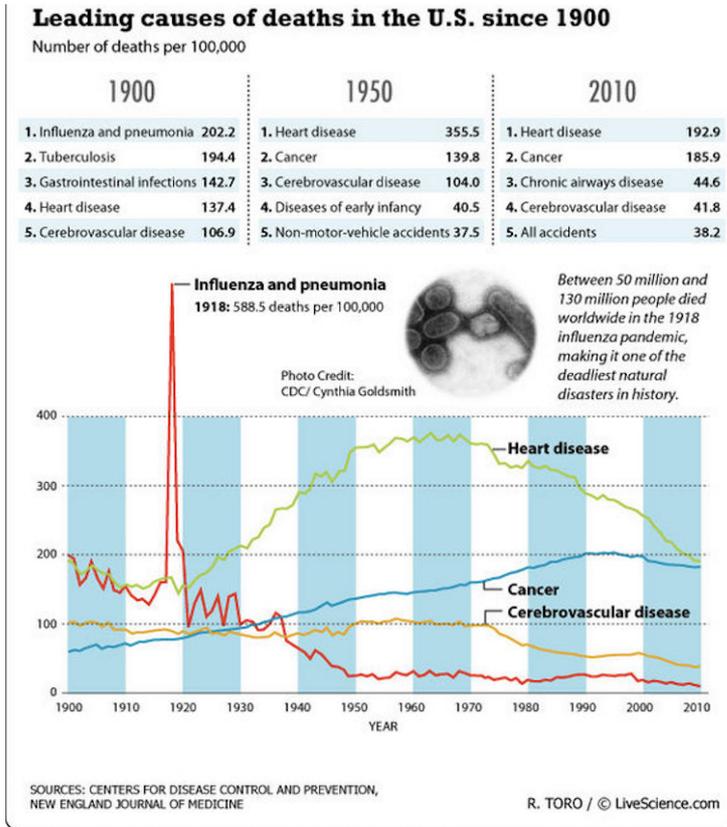
# Motivação

---

# Principais causas de morte



## Principais causas de morte



## Motivação

- ◆ Certos tumores não são acessíveis a procedimentos cirúrgicos.
- ◆ O objetivo é buscar uma técnica de tratamento *local*, que seja capaz de acessar regiões não acessíveis a procedimentos cirúrgicos.

## Magneto-hipertermia

---

## Idéia: o forno microondas

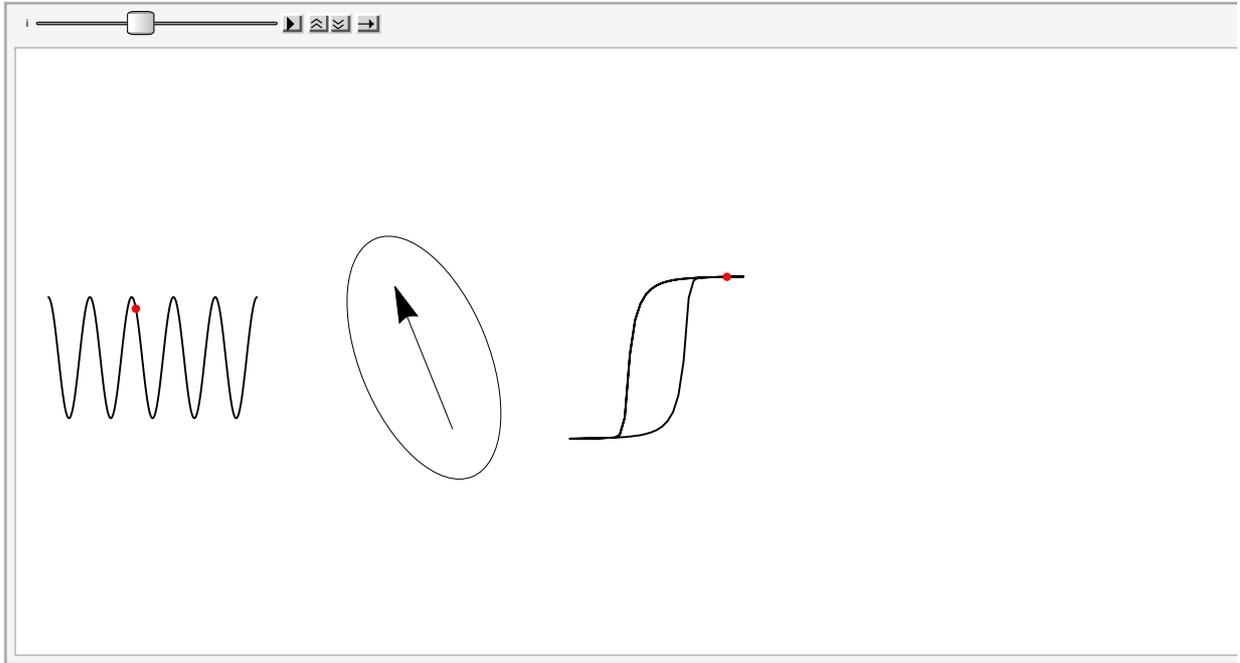
- ◆ Em um forno de microondas excitamos as moléculas de água com radiação eletromagnética.
- ◆ Isso faz com que as moléculas se agitem, liberando calor.
- ◆ Se fizermos o mesmo em um paciente, todo o seu corpo irá esquentar.
  - ◆ Isso claramente não funciona...

### *O que buscamos é uma técnica que esquite somente as células cancerígenas*

- ◆ Queremos um aquecimento local, que não afete as células saudáveis.
- ◆ Não precisamos esquentar muito: células tumorais já possuem naturalmente uma resistência menor à temperatura.

## Histerese dinâmica

- ◆ Quando um material magnético (um ímã) é submetido a um campo *magnético* de alta frequência, ele *libera calor*.

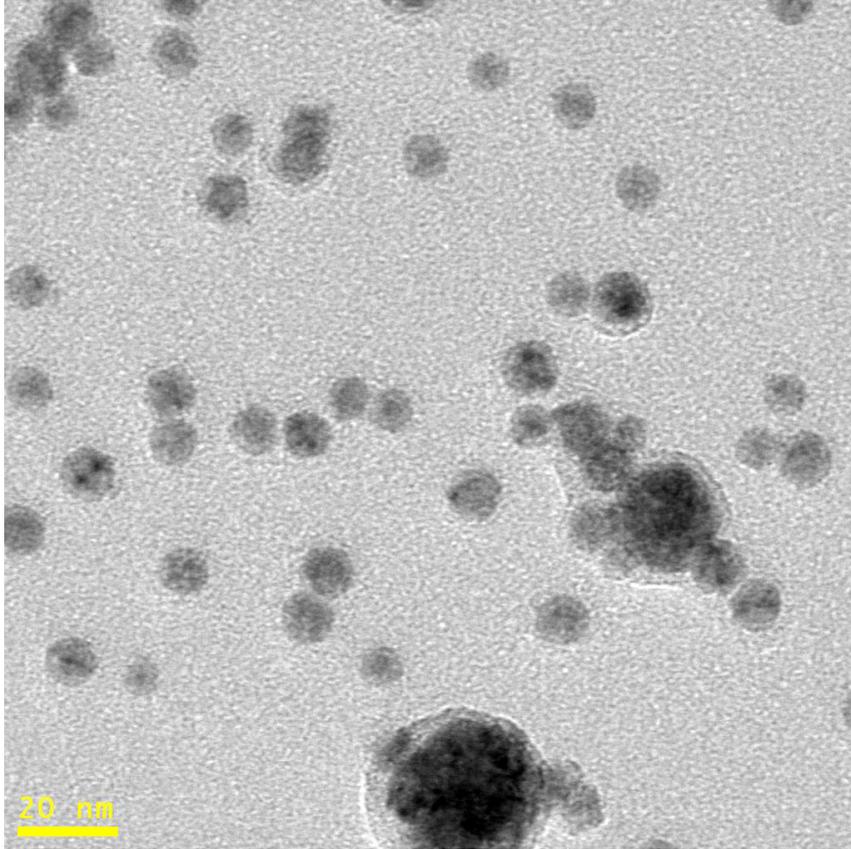


- ◆ Medimos a magnetização  $M(t)$  vs. o campo magnético  $H(t)$ .
- ◆ O calor é liberado por atrito.
- ◆ Este fenômeno se chama **histerese dinâmica**.

*Importante: campos magnéticos afetam somente materiais magnéticos!*

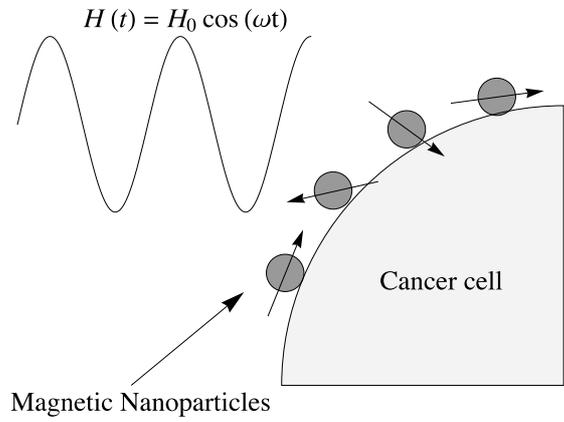
## Magneto-hipertermia: idéia

- ◆ Utiliza o calor liberado por **nanopartículas magnéticas** para matar as células cancerígenas.



## A aplicação é dividida em duas etapas:

1. Aderir as nanopartículas magnéticas às células cancerígenas.
2. Aplicar um campo magnético externo de alta frequência.



- ◆ Neste caso as partículas esquentarão somente as células cancerígenas, deixando as células saudáveis intactas.

## Primeira etapa: aderir as partículas ao tumor

- ◆ A idéia é *funcionalizar* a superfície das nanopartículas com moléculas que tenham forte aderência a células cancerígenas.
- ◆ Ao injetarmos a solução na corrente sanguínea, as nanopartículas irão se depositar somente nas células que queremos.

## Segunda etapa: aplicação do campo magnético

- ◆ Em seguida utilizamos uma fonte de campo magnético externo de alta frequência.
- ◆ O campo excita as nanopartículas, fazendo com que elas liberem calor matando as células tumorais.

## Esforço multi-disciplinar

- ◆ Começou com Gilchrist em 1957.

### Selective Inductive Heating of Lymph Nodes \*

R. K. GILCHRIST, M.D., RICHARD MEDAL, B.S., \*\* WILLIAM D. SHOREY, M.D.,  
RUSSELL C. HANSELMAN, M.D., JOHN C. PARROTT, M.D.,  
C. BRUCE TAYLOR, M.D.

*From the Surgical Research Laboratories, Presbyterian-St. Luke's Hospital,  
Chicago, Illinois*

- ◆ Envolve a colaboração de físicos, químicos, biólogos, engenheiros, médicos, &c.
- ◆ Já existe um lugar no mundo fazendo testes clínicos em humanos:

Charité Medical School, Clinic of Radiation Therapy in Berlin. Andreas Jordan's

## Contribuição da física

---

## Efeitos colaterais

- ◆ A aplicação de um campo magnético de alta frequência não é isenta de efeitos colaterais.
- ◆ Se a frequência do campo, ou a intensidade, forem muito altas, pode-se induzir *correntes eddy* no corpo.
- ◆ Isso é altamente danoso, levando a problemas no coração e no cérebro.
- ◆ (frequências altas é pior que intensidades altas.)
- ◆ Aquecer com altíssima frequência é fácil: você queima tudo, inclusive o que não devia!

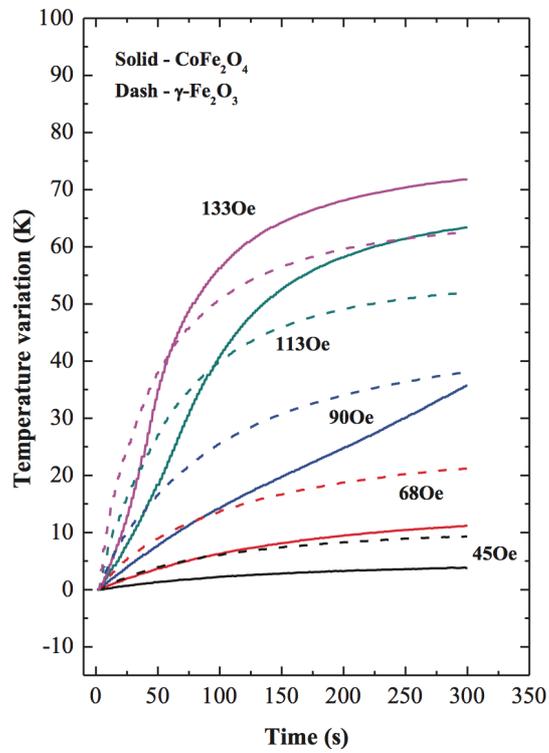
## Desafio:

*Aquecer o máximo possível com a menor frequência possível.*

- ◆ Este é um problema de **otimização**: maximizar algo sujeito a alguma restrição.

## Curvas de aquecimento

- ◆ Amostra em pó
- ◆ Diferentes intensidades do campo.

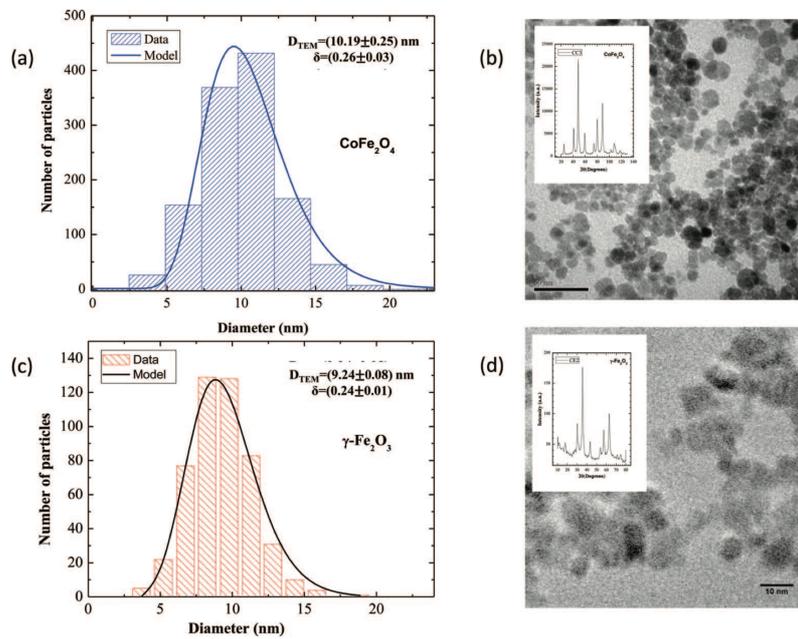


## Propriedades dos materiais

- ◆ Para otimizar o calor liberado devemos modificar as propriedades das nanopartículas:
  - ◆ Tamanho
  - ◆ Composição química
  - ◆ Forma
  - ◆ Estrutura cristalina
- ◆ Para cada conjunto destes parâmetros existe uma frequência e uma amplitude ideal.

## Todas as grandezas possuem distribuições.

◆ Por exemplo: distribuição de tamanhos.



E. L. Verde, *et. al.* AIP Advances, **2** 032120 (2012)  
 Colaboração com o Prof. Andris Bakuzis da UFG.

## Desafio experimental

- ◆ Ajustar as propriedades do material para maximizar a dissipação.
- ◆ **Composição:** é preciso ficar atento para materiais bio-compatíveis
  - ◆ O mais comum é magnetita  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .
  - ◆ Já foi aprovada pelo FDA (é usada em ressonância nuclear).
- ◆ **Distribuição de tamanhos:** em geral é preferível uma distribuição estreita (veremos isso explicitamente daqui a pouco).

### *SAR - Specific Absorption Rate*

- ◆ Quantificamos o calor liberado pela SAR
- ◆  $\text{SAR} = S = \text{calor liberador por segundo por grama de material} = \text{W/s}$

Minha contribuição:  
simulações computacionais

---

## Motivação e objetivo

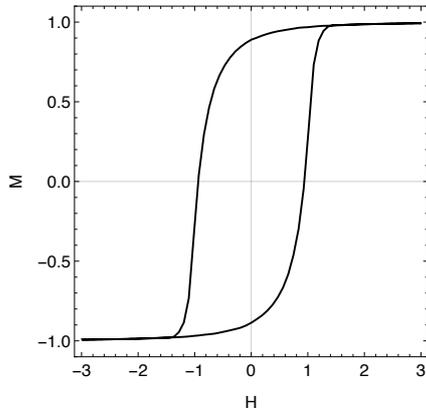
- ◆ Há um número enorme de parâmetros envolvidos.
- ◆ Não é óbvio como cada uma afeta a dissipação.
- ◆ As interações são altamente não-lineares → mudar um parâmetro pode afetar o outro, &c.

### *Objetivo:*

- ◆ Deixar claro a contribuição de cada variável no processo de aquecimento.
- ◆ Fornecer diretrizes para os experimentais produzirem amostras melhores.

## Histerese dinâmica

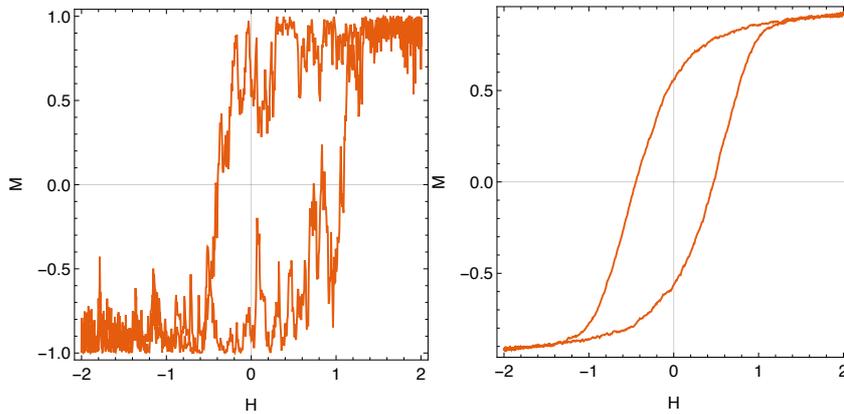
- ◆ Microscopicamente cada partícula está traçando uma curva de  $M(t)$  vs.  $H(t)$



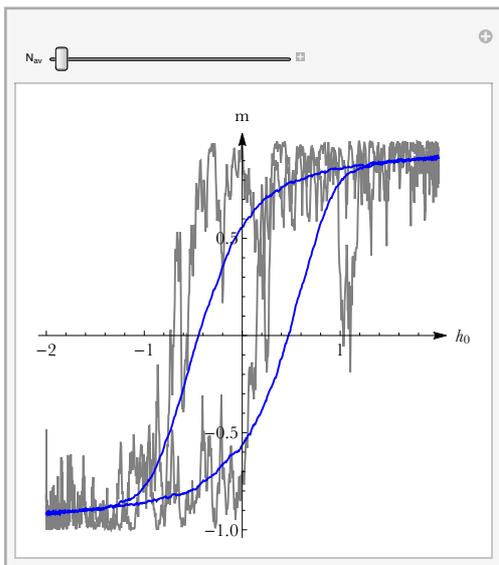
- ◆ Como o campo opera em alta frequência, em 1s isso se repete diversas vezes.
- ◆ A **área** desta curva fornece o calor liberado.
  - ◆ Isso segue da 1ª lei da termodinâmica.
- ◆  $SAR = \text{frequência} \times \text{área}$ .
- ◆ É assim que eu faço a conexão com o experimento.

## Flutuações térmicas

- ◆ Como as partículas são muito pequenas, as flutuações térmicas se tornam importantes.
- ◆ Isso configura um **processo estocástico**.
- ◆ Um único *ciclo de histerese* de uma única partícula será algo ruidoso.
- ◆ Se olharmos somente para a resposta média depois de vários ciclos, obtemos uma curva lisa:



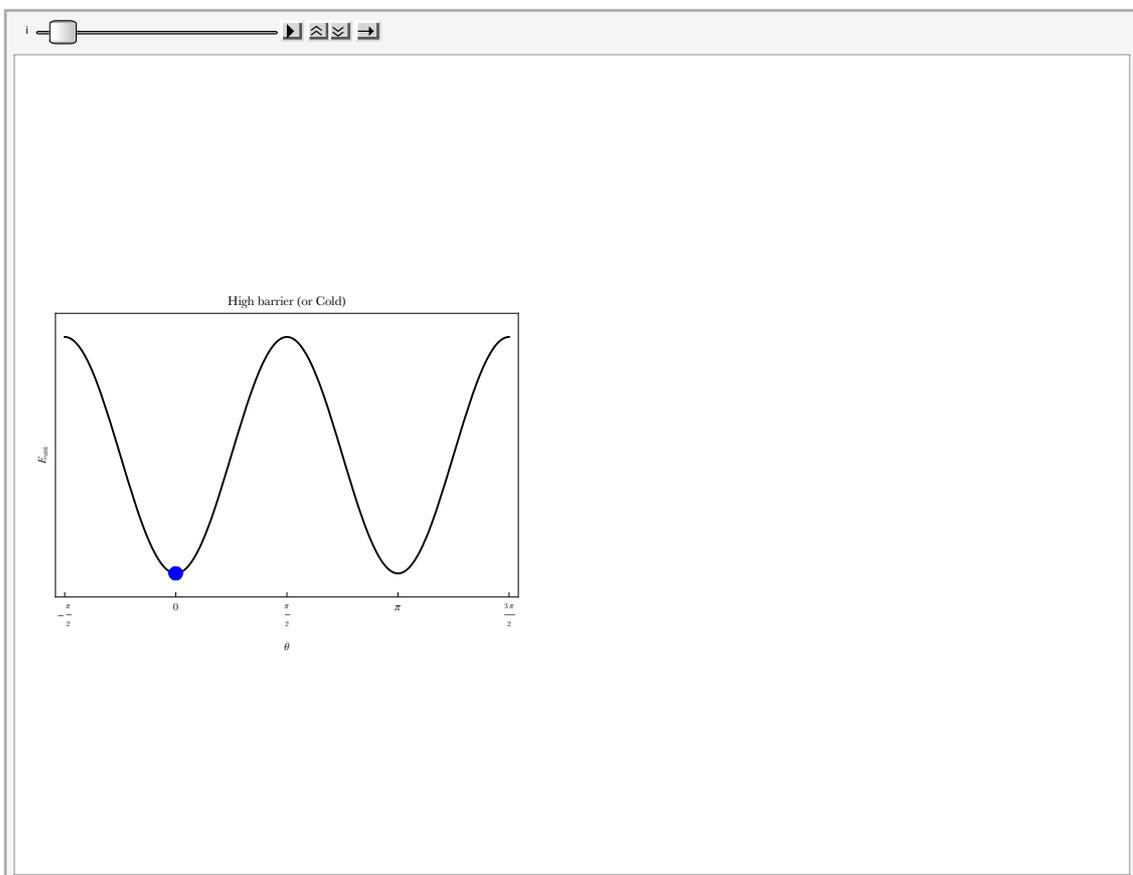
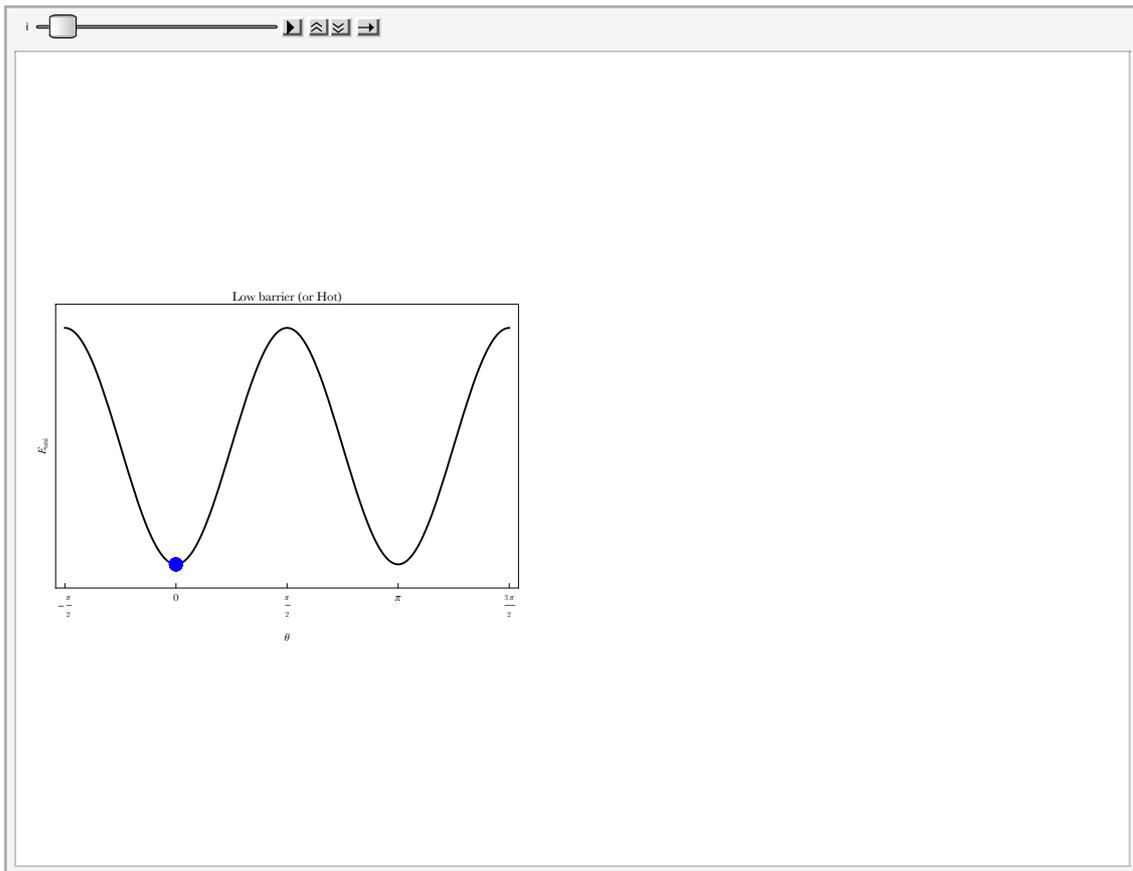
- ◆ Podemos ver como as curvas ruidosas convergem para a média.



## Modelo: barreira de potencial

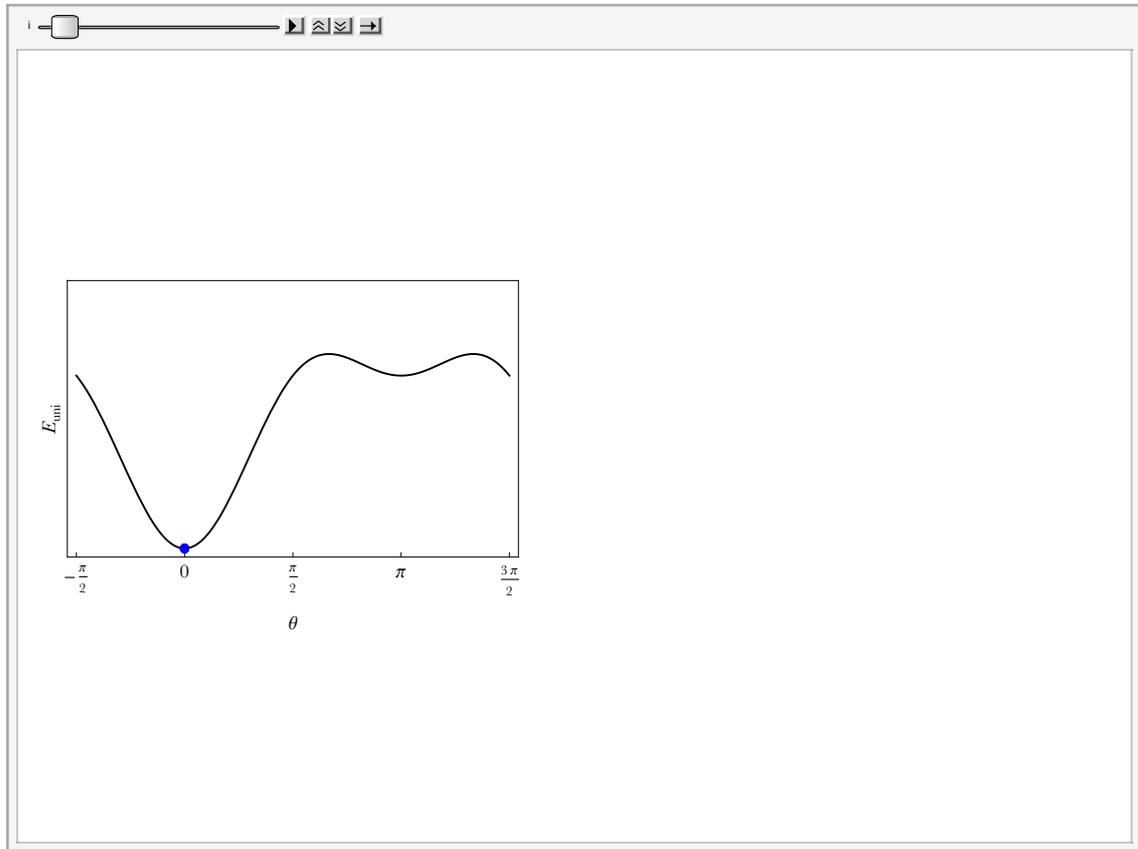
- ◆ Sem campo magnético, energia  $\propto m_z^2$ .
- ◆ Barreira de energia =  $Kv$  onde  $K$  é uma constante e  $v$  é o volume.
- ◆ Quando a partícula é pequena, a barreira de energia será pequena.
- ◆ Importante: razão entre a barreira de energia e a flutuação térmica.

$$\sigma = \frac{Kv}{k_B T}$$

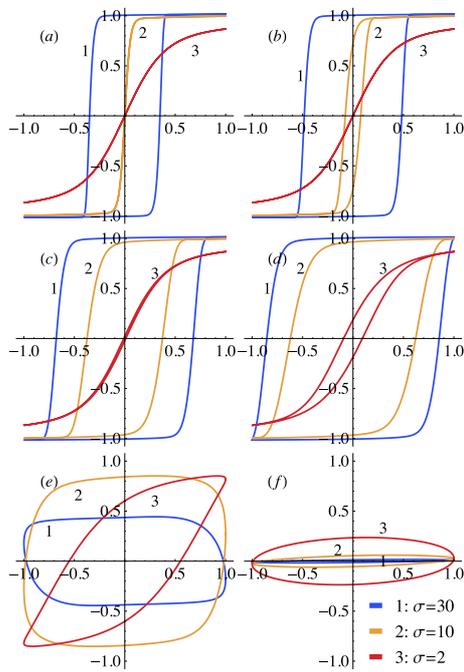


## Efeito do campo magnético

- ◆ O campo magnético distorce o perfil energético e causa transições entre os níveis.
- ◆ É devido a estas transições que calor é dissipado.



## Curvas de histerese para diferentes barreiras de energia e diferentes frequências



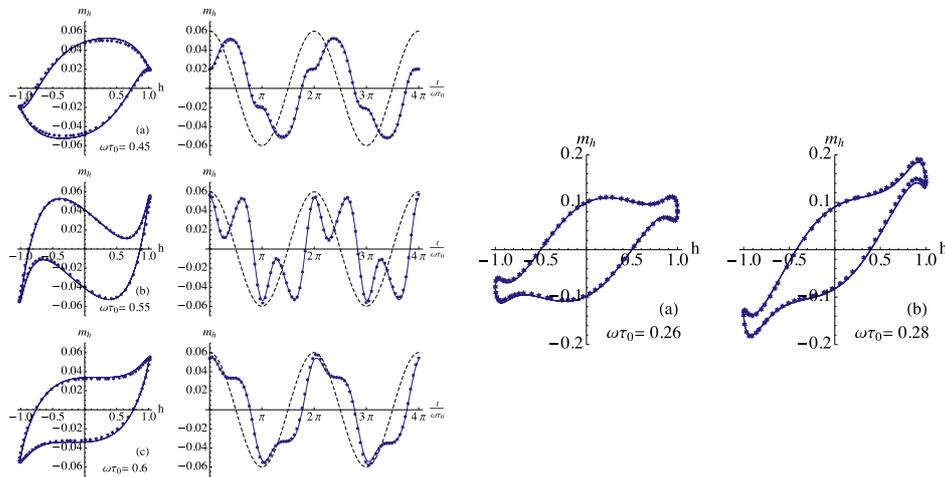
O que importa é  $\sigma = \frac{Kv}{k_B T}$

Azul = frio/grande

Vermelho = quente/grande

## Fenômenos ressonantes

- ◆ Quando a frequência é alta, ocorre a **ressonância ferromagnética**.
- ◆ Interessante do ponto de vista fundamental: fenômenos não-lineares.
- ◆ Inútil do ponto de vista da hipertermia.



## Resposta linear: campos pequenos

- ◆ O **regime linear** ocorre quando a amplitude  $H_0$  do campo externo é pequena.
- ◆ Neste caso podemos obter uma formula para a SAR:

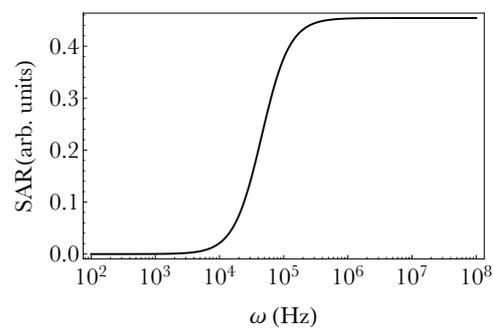
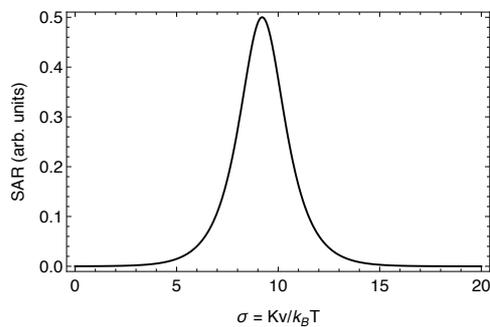
$$S = \pi H_0^2 \omega \frac{\omega \tau_0 e^\sigma}{1 + (\omega \tau_0 e^\sigma)^2},$$

$$\omega = 2 \pi f$$

$$\sigma = K_V / k_B T$$

$$\tau_0 = 10^{-9} \text{ s}$$

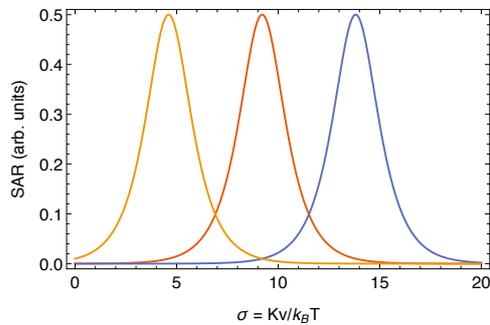
- ◆ Aqui vemos a SAR vs.  $\sigma$  e vs.  $\omega$



- ◆ SAR vs.  $\omega$ : a SAR cresce com a frequência.
- ◆ Mas lembre-se: devemos buscar frequências baixas.

## Como ajustar o tamanho

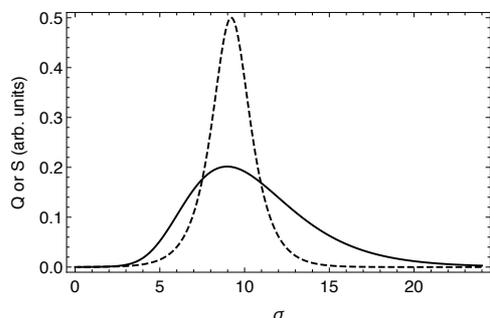
- ◆ Vemos que a SAR vs.  $\sigma$  possui um pico.
- ◆ A posição desse pico depende da frequência.



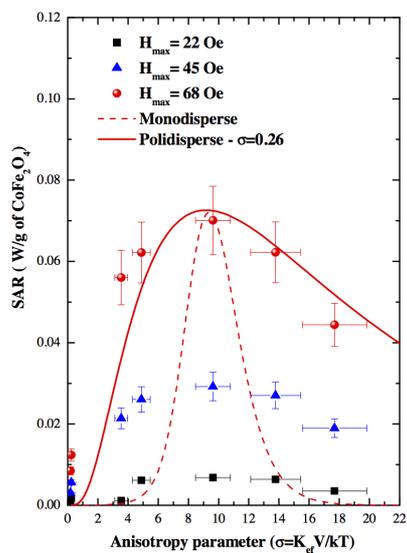
- ◆ Lembremos também que  $\sigma = Kv/k_B T$
- ◆ Não podemos controlar a temperatura  $T$ .
- ◆ A constante  $K$  depende da composição do material.
- ◆ Mas podemos controlar o volume  $v$ .
- ◆ Portanto, dada uma frequência, existe um volume ótimo que as partículas devem ter para maximizar a dissipação.

## Distribuição de tamanhos

- ◆ Não podemos esquecer, no entanto, que toda a amostra real possui uma distribuição de tamanhos.



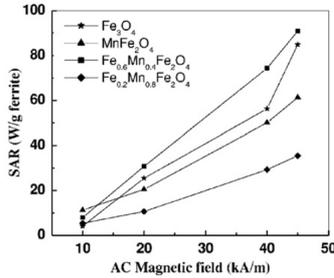
- ◆ Isso diminui a SAR e deixa o pico mais amplo.
- ◆ Portanto é recomendado usar uma distribuição estreita de tamanhos.
- ◆ Dados experimentais em colaboração com Andris Bakuzis da UFG



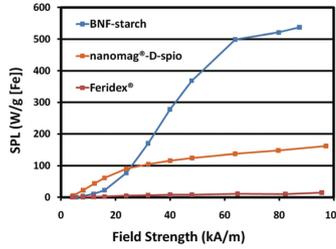
E. L. Verde, et. al., JAP, **111** 123902 (2012)

# Regime não-linear

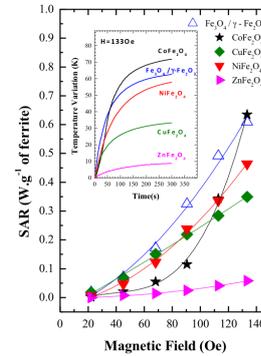
◆ Vejamos alguns dados experimentais da SAR vs.  $H_0$ :



I. Sharifi, H. Shokrollahi and S. Amiri, JMMM 324 (2012)



D. E. Bordelon, et. al. JAP 109 (2011) E. L. Verde, et. al. AIP Advances 2 (2012)



- ◆ O que vemos é intuitivo:
  - ◆ aumento  $H_0 \rightarrow$  aumenta a SAR
- ◆ Mas o que significam essas curvas?

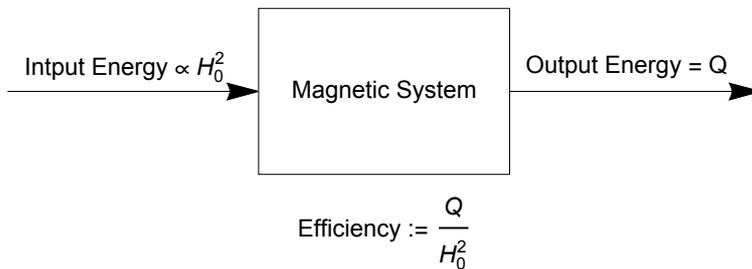
## Conceito novo: eficiência na conversão de energia

G. T. Landi and A. F. Bakuzis, JAP, 111 083915 (2012)

- ◆ Quando eu digo “eficiência” você pode pensar na “eficiência em matar células cancerígenas.”
  - ◆ Se este é o caso, então a eficiência é maior quanto maior é  $H_0$ .
- ◆ Mas também podemos interpretar isso de outra maneira.

*Hypertermia é uma máquina térmica*

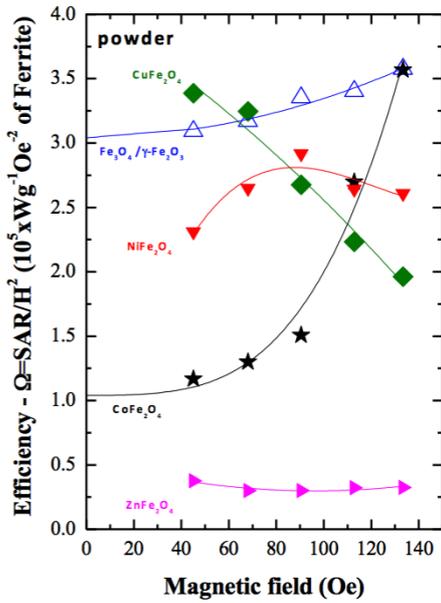
- ◆ A energia que entra é  $\propto H_0^2$  (sabemos isso da teoria do eletromagnetismo).
- ◆ A energia que sai é a SAR.
- ◆ Podemos definir a **eficiência** em converter energia magnética em energia térmica.



◆ No regime linear  $\Omega$  é independente de  $H_0$ :

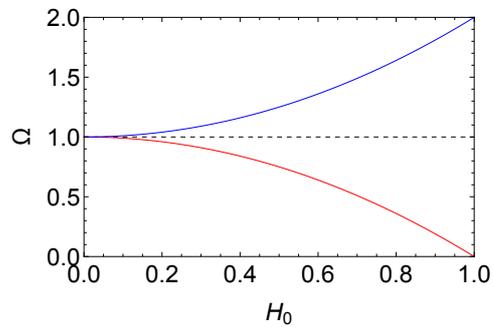
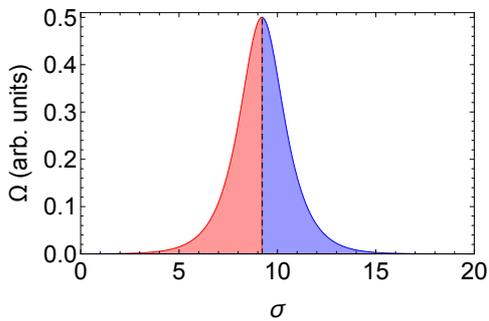
$$\Omega = \pi \frac{\omega^2 \tau_0 e^\sigma}{1 + (\omega \tau_0 e^\sigma)^2}$$

*Exemplo de “E. L. Verde, et. al. AIP Advances 2 (2012)”*



- ◆ Quando aumentamos  $H_0$ , a SAR sempre aumenta.
- ◆ Mas a eficiência pode tanto aumentar quanto diminuir.
- ◆ O que significa isso?

*Heuristic approach: the answer is in the linear response.*



- ◆ Para  $\sigma < \sigma_{max}$  é fácil inverter os spins devido à elevada agitação térmica.
  - ◆ Portanto aumentar  $H_0$  não melhora a eficiência.
- ◆ Para  $\sigma > \sigma_{max}$  os spins estão congelados.
  - ◆ Portanto, ao aumentar  $H_0$  descongelamos os spins e permitimos que eles “flipem”.

## Conclusões

---

- ◆ Eu busquei discutir com vocês uma técnica bastante promissora de tratamento de câncer.
- ◆ A grande vantagem dela é permitir acesso a tumores muitas vezes difíceis de serem acessados cirurgicamente.
- ◆ A idéia é baseada no calor liberador por pequenas partículas magnéticas quando submetidas a um campo magnético de alta frequência.
- ◆ O que eu fiz nos últimos dois anos foi buscar **entender** os processos físicos envolvidos...
- ◆ ... e com isso buscar formas de maximizar o calor liberado, enquanto minimizando a frequência necessária.
- ◆ Hipertermia magnética ou magneto-hipertermia: nunca me decido! Qual vocês preferem?

## Perspectivas futuras

- ◆ Eu acredito que hoje a hipertermia magnética seja um desafio experimental.
- ◆ As principais contribuições teóricas já foram dadas.
- ◆ O desafio agora é melhorar as técnicas de produção de amostras
  - ◆ Menor distribuição de tamanhos, &c.
- ◆ Atualmente, meu objetivo é usar este fenômeno para estudar questões mais fundamentais da física:
  - ◆ **Mecânica estatística fora do equilíbrio.**
  - ◆ **Mecânica estatística de sistemas microscópicos.**

## Agradecimentos

- ◆ Agradeço ao prof. Andris Bakuzis da Universidade Federal do Goiânia pelo apoio e também pelo auxílio na preparação deste seminário.



## Lista de publicações

- ◆ G. T. Landi, *JMMM*, **324**, 466–470 (2012).
- ◆ G. T. Landi, *JMMM*, **326**, 14-21 (2012).
- ◆ G. T. Landi, *JAP*, **111**, 043901 (2012).
- ◆ G. T. Landi and A. F. Bakuzis, *JAP*, **111**, 083915 (2012).
- ◆ G. T. Landi and A. D. Santos, *JAP*, **111**, 07D121 (2012).
- ◆ E. L. Verde, *et. al.*, *JAP*, **111**, 123902 (2012).
- ◆ E. L. Verde, *et. al.*, *AIP Advances*, **2**, 032120 (2012).
- ◆ G. T. Landi, *JAP*, **113**, 163908 (2013).
- ◆ G. T. Landi, *PRE*, **89**, 014403 (2014).

# Technical functions

---

## Style definitions and other stuff

```
SetDirectory[NotebookDirectory[]];
<< "LinLib`";
<< "CustomTicks`";
load[filename_, size_] := Show[Import[filename], ImageSize -> Scaled[size]];

SetOptions[Plot, Frame -> True, Axes -> False,
  BaseStyle -> 20, ImageSize -> 400, PlotStyle -> {Black}];

SetOptions[InputNotebook[],
  DefaultNewCellStyle -> "Item",
  ShowCellLabel -> "False",
  CellGrouping -> Manual,
  FontFamily -> "Times",
  DefaultNewCellStyle -> {"Text", FontFamily -> "Times"},
  BaseStyle -> {FontFamily -> "Times"},
  MultiLetterItalics -> False,
  SingleLetterItalics -> Automatic
]
```

## Stochastic Landau-Lifshitz simulations

```

Clear[SLL];
SLL = Compile[{{h0, _Real, 1}, {f, _Real}, {λ, _Real},
  {m0, _Real, 1}, {α, _Real}, {θ, _Real}, {tf, _Real}, {dt, _Real}},
Module[{s, n, m, r, F, G, x, mp, v, FF, GG, ts, hs, R},

  s = N[Sqrt[2 θ α dt / (1 + α²)]];
  n = Floor[tf / dt];
  m = ConstantArray[0., {n, 3}];
  m[[1]] = m0;
  R = RandomVariate[NormalDistribution[0, s], {n, 3}];
  Do[
    (* Partial step *)
    x = m[[i]];
    r = R[[i]];
    v = dt (h0 Cos[2 π f (i - 1) dt] + {0, 0, λ x[[3]]});

    F = - 1/α x × v - x × (x × v);
    G = - 1/α x × r - x × (x × r);
    mp = x + F + G;

    (* Full Step *)
    x = mp;
    v = dt (h0 Cos[2 π f i dt] + {0, 0, λ x[[3]]});

    FF = - 1/α x × v - x × (x × v);
    GG = - 1/α x × r - x × (x × r);
    m[[i + 1]] = m[[i]] + 0.5 (F + FF + G + GG) // Normalize;

    , {i, 1, n - 1}];

  ts = dt Range[0, n - 1];
  hs = Norm[h0] Cos[2 π f ts];

  {ts, hs, m[[All, 1]], m[[All, 2]], m[[All, 3]],
  (h0.#) / If[Norm[h0] > 10-12, Norm[h0], 1] & /@m} // Transpose

], CompilationTarget → "C"];
<< "Simulations.mx"
DumpSave["Simulations.mx", {HYST, HYST2, HYST2M, OW1, OW2, OWF1, OWFtime}];

```

*Magnet following the field*

```

ha = 3 {Sin[30. °], 0., Cos[30. °]};
f = 0.01;
λ = 1.;
α = 1.;
θ = 0.00001;
tf = 5 × 10.02;
dt = 0.05;

HYST = Drop[SLL[ha, f, λ, {0, 0, 1}, α, θ, tf, dt], 20][[1 ;; -1 ;; 20]];

```

*Stochastic processes*

```

ha = 2 {Sin[30. °], 0., Cos[30. °]};
f = 0.01;
λ = 1.;
α = 1.;
θ = 0.2;
tf = 10.02;
dt = 0.05;

Clear[HYST2];
Do[HYST2[i] = SLL[ha, f, λ, {0, 0, 1}, α, θ, tf, dt], {i, 103]];

HYST2MEAN = Drop[Transpose[
  {HYST2[1][[All, 2]], Mean/@Transpose@Table[HYST2[i][[All, 6]], {i, 1000}]}], 20];

Do[HYST2M[k] = Drop[Transpose[{HYST2[1][[All, 2]],
  Mean/@Transpose@Table[HYST2[i][[All, 6]], {i, k}]}], 20], {k, 1, 1000}]

```

*Oscillations in the well - zero field*

```

Clear[h, f, λ, α, θ, tf, dt];
ha = {0., 0., 0.};
f = 0.;
λ = 1.;
α = 1.;
tf = 2 × 10.03;
dt = 0.05;

θ = 0.09;
OW1 = Table[
  tmp = SLL[ha, f, λ, {0, 0, 1}, α, θ, tf, dt];
  tmp2 = Sign[#[[3]]] ArcCos[#[[5]]] & /@ tmp;
  Map[If[# < - $\frac{\pi}{2}$ , # + 2 π, #] &, tmp2]
  , {10}];

θ = 0.01;
OW2 = Table[
  tmp = SLL[ha, f, λ, {0, 0, 1}, α, θ, tf, dt];
  tmp2 = Sign[#[[3]]] ArcCos[#[[5]]] & /@ tmp;
  Map[If[# < - $\frac{\pi}{2}$ , # + 2 π, #] &, tmp2]
  , {10}];

```

*Oscillations in the well - zero field*

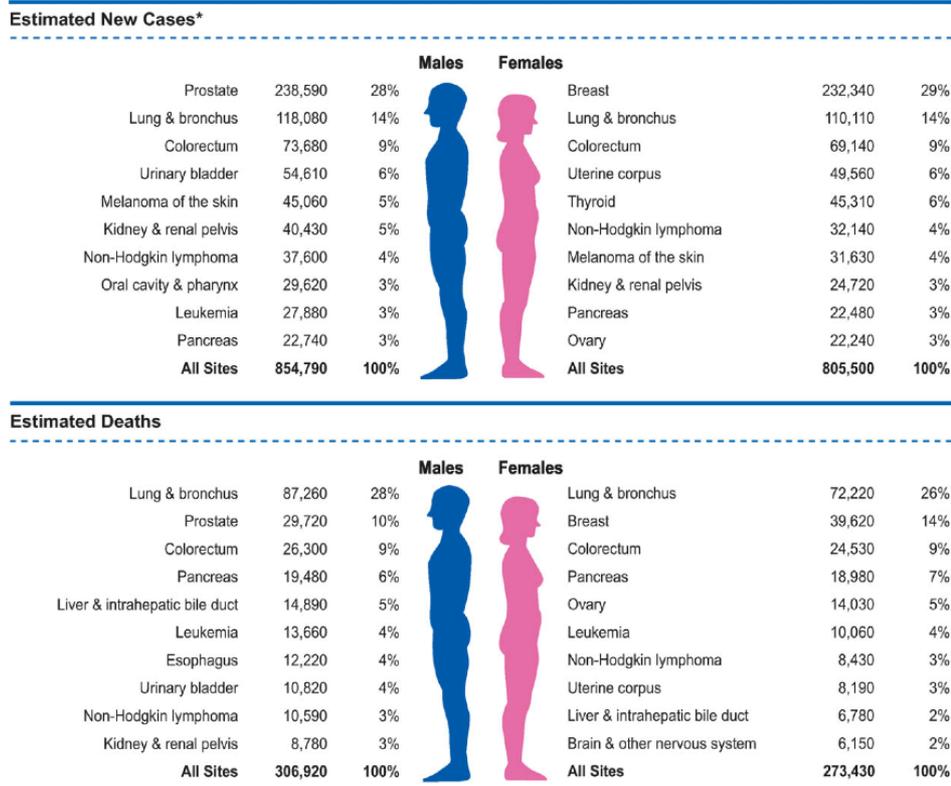
```

Clear[ha, f, λ, α, θ, tf, dt];
ha = {0., 0., 1.};
f = 0.005;
λ = 1.;
α = 1.;
tf = 2 × 10.03;
dt = 0.05;

θ = 0.02;
OWF1 = Table[
  tmp = SLL[ha, f, λ, {0, 0, 1}, α, θ, tf, dt][[1 ;; -1 ;; 10]];
  tmp2 = Sign[#[[3]]] ArcCos[#[[5]]] & /@ tmp;
  OFWtime = tmp[[All, 1]];
  Map[If[# < - $\frac{\pi}{2}$ , # + 2 π, #] &, tmp2]
, {300}];

```

## Incidência de cancer em homens e mulheres

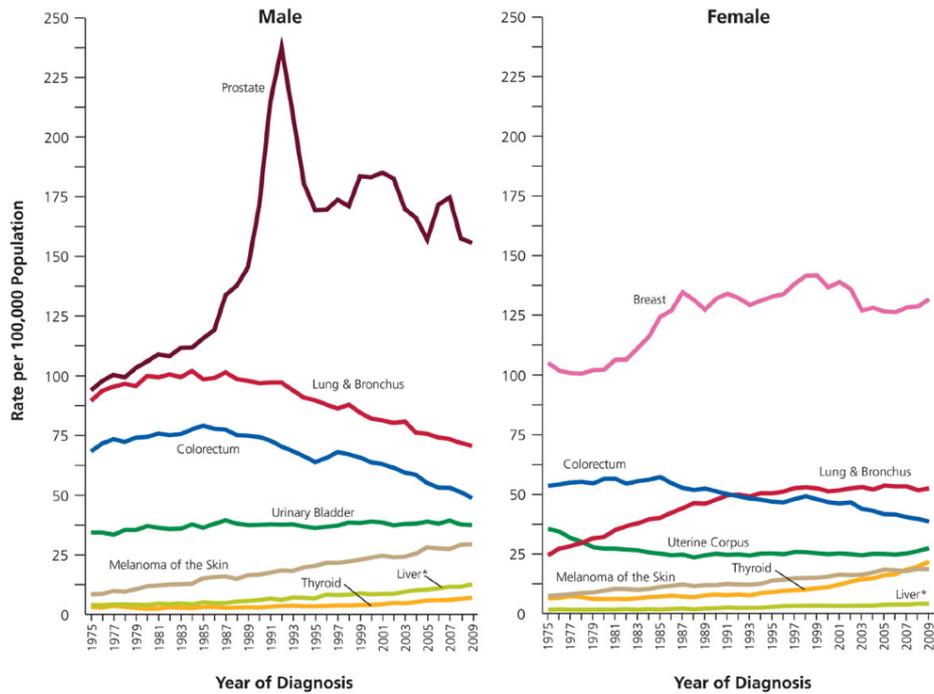


**FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2013.**

\*Estimates are rounded to the nearest 10 and exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

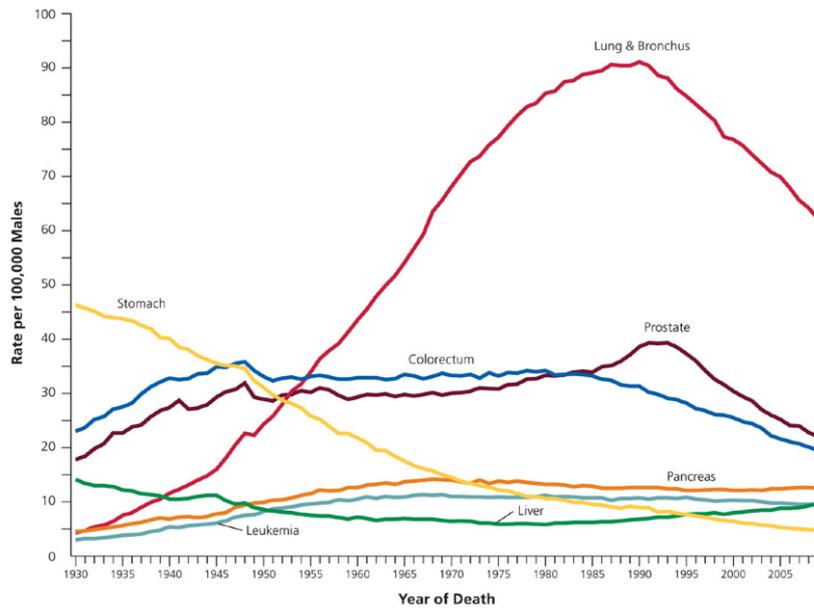
Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *Cancer Journal for Clinicians*, 63(1), 11–30. doi:10.3322/caac.21166.

## Incidência de cancer nos últimos 35 anos



**FIGURE 3. Trends in Incidence Rates for Selected Cancers by Sex, United States, 1975 to 2009.**  
 Rates are age adjusted to the 2000 US standard population and adjusted for delays in reporting.  
 \*Liver includes intrahepatic bile duct.

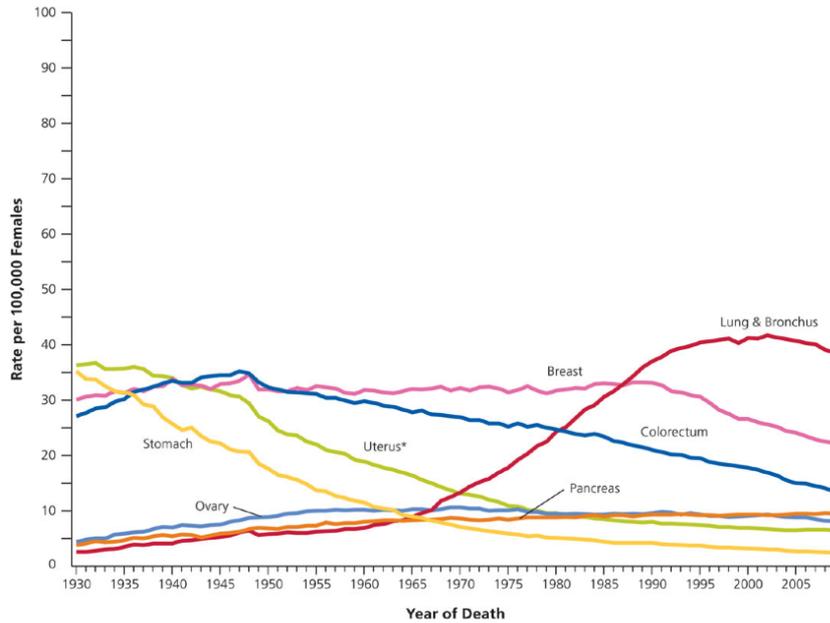
## Número de mortes nos últimos 35 anos em homens



**FIGURE 4. Trends in Death Rates Among Males for Selected Cancers, United States, 1930 to 2009.**

Rates are age adjusted to the 2000 US standard population. Due to changes in International Classification of Diseases (ICD) coding, numerator information has changed over time. Rates for cancers of the lung and bronchus, colorectum, and liver are affected by these changes.

## Número de mortes nos últimos 35 anos em mulheres



**FIGURE 5. Trends in Death Rates Among Females for Selected Cancers, United States, 1930 to 2009.** Rates are age adjusted to the 2000 US standard population. Due to changes in International Classification of Diseases (ICD) coding, numerator information has changed over time. Rates for cancers of the uterus, ovary, lung and bronchus, and colorectum are affected by these changes. \*Uterus includes uterine cervix and uterine corpus.