Análisis predictivo de Terapia Láser de Baja Intensidad aplicada a tumores dermatológicos

F. Fanjul Vélez, I. Salas García, C. Torre Celeizábal, M. Zverev, J. L. Arce Diego

Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento de Tecnología Electrónica, Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Cantabria, Santander, España, fanjulf@unican.es; isalas@teisa.unican.es; arcedj@unican.es

Resumen

La Terapia Láser de Baja Intensidad, como complemento de la Terapia Fotodinámica, constituye una alternativa mínimamente invasiva y con alta especificidad para el tratamiento de tumores cutáneos. La eficacia del tratamiento, sobremanera la ausencia de recurrencia, depende en gran medida del tipo de tumor, así como de los parámetros de la fuente óptica. En la práctica clínica es importante disponer de herramientas predictivas para la adecuada planificación de la terapia. En este trabajo se propone el uso de un modelo predictivo complejo, que incluye el mallado tridimensional de la geometría del tumor considerado, así como la consideración de la propagación óptica en el mismo mediante el método de Monte Carlo tridimensional. La herramienta se aplica a tres tipos de tumores cutáneos, carcinoma basocelular nodular, carcinoma basocelular infiltrativo, y carcinoma de células escamosas. El volumen de tratamiento estimado, en función del tipo de tumor y de los parámetros de la fuente, permite la adecuada planificación de la terapia, sobremanera con objeto de evitar recurrencia tumoral.

1. Introducción

Las técnicas basadas en radiación óptica, tanto para el tratamiento como el diagnóstico de patologías, son cada vez más utilizadas debido a su carácter no o mínimamente invasivo, la no necesidad de contacto, la especificidad y la alta resolución, entre otras [1]. Una de las aplicaciones más relevantes en la práctica médica actual es la lucha contra el cáncer. En particular, el cáncer de piel, con sus diferentes modalidades, es uno de los más comunes, con una tasa anual en 2012 de 1.6 millones de tumores cutáneos malignos diagnosticados [2].

Las técnicas ópticas pueden contribuir al tratamiento de estas patologías. Una de estas terapias ópticas es la Terapia Fotodinámica [3]. Esta técnica consiste principalmente en el uso de un cromóforo receptor como catalizador de reacciones de transferencia de energía intramoleculares. Dicha sustancia se eliminada con mayor rapidez en el tejido sano, teniendo por tanto la posibilidad de atacar únicamente los tejidos tumorales, causando mínima destrucción de tejido sano. Además, esta técnica permite la posibilidad de realizar tratamiento y monitorización simultáneamente [3]. Uno de los inconvenientes de este tratamiento, además de la limitada profundidad de penetración, es que las reacciones que se originan como consecuencia de la interacción entre el cromóforo y la luz consumen oxígeno, y esta hipoxia hace que el tratamiento no tenga toda la efectividad que podría.

Una posible solución es combinar el tratamiento mediante terapia fotodinámica con otro que aumente la cantidad de oxígeno. Con este fin se puede utilizar otro de los tratamientos que utiliza la interacción fotoquímica, la Terapia Láser de Baja Intensidad [1]. Además, al aplicar esta terapia sobre tejidos biológicos causa múltiples efectos beneficiosos para el mismo, entre ellos la mejora del riego sanguíneo en la zona [4].

En este trabajo se trata de desarrollar una herramienta de análisis predictivo de la Terapia Láser de Baja Intensidad aplicada a tumores dermatológicos. Para ello se requiere un adecuado modelado de la propagación óptica de la radiación en tejidos biológicos. En concreto, en el trabajo se utiliza un mallado tridimensional de la lesión, y se aplica un método de Monte Carlo apto para resolver la propagación en el interior de la malla. Estas características hacen que la precisión de los resultados se incremente en gran medida. El análisis se aplica a varios tipos de tumores cutáneos, tales como carcinoma basocelular (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC), para diferentes tipos de fuentes y orientaciones. Finalmente se estima el volumen del tejido susceptible de recibir el efecto beneficioso de la terapia.

El artículo se divide en varias secciones. En la sección 2 se muestran las generalidades de la Terapia Láser de Baja Intensidad. La sección 3 está dedicada a la descripción de la propagación óptica en tejidos biológicos, y en particular de la aproximación utilizada en este trabajo. La sección 4 aborda las generalidades del cáncer de piel y los tumores cutáneos. En la sección 5 se presentan los resultados del análisis predictivo. La sección 6 contiene las principales conclusiones de este trabajo.

2. Terapia Láser de Baja Intensidad

Los láseres de baja potencia terapéuticos son aquellos que no provocan daño celular y que se utilizan como tratamiento principal o complementario para curar enfermedades de muy diversa índole. Estos tratamientos se conocen con el nombre de Terapia Láser de Baja Intensidad, mediante la cual se inducen reacciones químicas en los tejidos a base de exposiciones largas de luz de baja intensidad [4]. Existe una gran variedad de campos de la medicina en las que este tipo de tratamientos se pueden aplicar. En general, las moléculas

sensibles a la radiación de la luz la absorben, pasando a un estado activado. Esta energía posteriormente desencadena una serie de cambios en la estructura de las membranas y otros elementos supramoleculares y activa el metabolismo celular, lo que provocará un aumento del trifosfato de adenosina (ATP) en las células y la estimulación el crecimiento celular. Estos tratamientos aumentan por tanto el trofismo celular y la microcirculación local, pudiéndose conseguir un efecto analgésico, antiinflamatorio y bioestimulante.

La radiación utilizada en estos tratamientos suele ser láser HeNe a 633 nm. El efecto producido dependerá de la cantidad de energía aplicada, luego a la hora de llevar a cabo la terapia láser de baja intensidad habrá que ajustar la densidad de potencia de la fuente en función del resultado que se desee obtener. Las densidades de energía bajo las que se produce cada efecto son las siguientes: antiinflamatorio: 1 a 6 J/cm²; eutrófico: 3 a 6 J/ cm²; circulatorio: 1 a 3 J/ cm²; antiálgico: 2 a 4 J/ cm². En todo tratamiento después del diagnóstico adecuado se efectuará un plan predictivo de aplicación de la energía.

Por sus propiedades y sus ventajas, el láser de baja potencia ha sido utilizado con gran éxito terapéutico en muchas especialidades de la medicina, ya sea como tratamiento único o en combinación con otros, como por ejemplo en: otorrinolaringología, ginecología, neurología, angiología, estomatología, ortopedia, traumatología, urología o dermatología.

Dada la poca profundidad de penetración del tipo de luz utilizada, las lesiones menos profundas serán las que se podrán tratar con éxito mediante esta técnica. Es por ello que el campo de la Dermatología es donde más resalta el uso de la misma. La importancia de la Terapia Láser de Baja Intensidad en los tratamientos contra los tumores dermatológicos reside en su efecto circulatorio, pues al mejorar el riego sanguíneo, llega más sangre al tejido y por tanto se obtiene el efecto deseado al aplicar la terapia Fotodinámica. El efecto buscado es, por tanto, el circulatorio, empleándose unas dosis de entre 1 y 3 J/cm^2.

3. Propagación óptica en tejidos biológicos

Uno de los aspectos fundamentales para el desarrollo de un modelo predictivo de la Terapia Láser de Baja Intensidad es la propagación óptica en medios turbios, como los tejidos biológicos. Existen diversas aproximaciones para el estudio de esta problemática, desde las analíticas a las numéricas [1]. Una de las aproximaciones más utilizadas se basa en el método de Monte Carlo [5]. El método de Monte Carlo consiste en estimar el valor de una o varias variables aleatorias calculando la media de muestras independientes de las variables en cuestión.

Una de las implementaciones más utilizadas del método de Monte Carlo es la llamada MCML (Monte Carlo *Multi-Layered*) [5]. Esta aproximación permite tratar problemas con simetría cilíndrica, incidencia perpendicular, y tejidos conformados por capas plano-paralelas. El uso de mallas 3D para representar los tejidos solventa estas limitaciones, permitiéndonos representar estructuras heterogéneas complejas. Por lo tanto, en este trabajo nos basaremos en un algoritmo que combine la precisión del método de Monte Carlo y la flexibilidad para representar formas arbitrarias, de manera que no solo podremos modelar dominios con interfases lisas, sino también simular medios que varían continuamente de forma aleatoria. El programa Monte Carlo basado en Malla (MMC) [6] está basado en un método de Monte Carlo que modela los tejidos mediante mallado tridimensional por tetraedros, y que utiliza un algoritmo de trazado rápido de rayos basado en la representación en coordenadas Plücker. Éste nos permite además realizar simulaciones tanto en estado estacionario como resueltas en el tiempo.

Se puede determinar la dirección de un haz de fotones por medio de dos puntos: p=(x_1,y_1,z_1) y q=(x_2,y_2,z_2). Las coordenadas Plücker nos permiten expresar un haz 3D, R(**d**:**m**), por medio de los vectores **d** y **m**, que indicarán el desplazamiento y el momento, respectivamente:

$$\boldsymbol{d} = \boldsymbol{q} - \boldsymbol{p} \tag{1}$$

$$\boldsymbol{m} = \boldsymbol{p}\ x\ \boldsymbol{q} \tag{2}$$

La principal ventaja de usar este sistema de coordenadas es la facilidad que ofrece para calcular las intersecciones haz-polígono, ya que simplemente calculando el producto interno permutado w_i, podemos determinar si el haz **r**(U_r:V_r) entra, sale o no atraviesa la superficie del triángulo de vértices $\boldsymbol{e_1}(U_{e1}: V_{e1}), \boldsymbol{e_2}(U_{e2}: V_{e2}), \boldsymbol{e_3}(U_{e3}: V_{e3})$:

$$w_i = U_r . V_{e_i} + V_r . U_{e_i} \tag{3}$$

$$\begin{aligned} &si\ w_i \geq 0\ para\ todo\ i \rightarrow r\ entra\ en\ el\ triángulo \\ &si\ w_i \leq 0\ para\ todo\ i \rightarrow r\ sale\ del\ triángulo \\ &si\ w_i = 0\ para\ todo\ i \rightarrow r\ es\ coplanar\ al\ triángulo \\ &en\ otro\ caso \rightarrow r\ no\ intersecta\ el\ triángulo \end{aligned}$$

Además de determinar el índice de las caras por las que el haz entra y sale del tetraedro, también permite calcular de forma sencilla las coordenadas de estos puntos. Este test no sólo es válido para tetraedros, sino que también es aplicable para otros elementos poliédricos.

4. Cáncer de piel

El cáncer de piel se clasifica en melanoma maligno y cáncer de piel no melanoma (*NonMelanoma Skin Cancer*, NMSC), cuyos principales tipos son a su vez el carcinoma basocelular (*Basal Cell Carcinoma*, BCC) y el carcinoma de células escamosas (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC) [2,7]. El melanoma maligno es el caso de cáncer de piel más atroz y menos predecible, particularmente cuando se detecta en un estadio avanzado. La mayoría de los casos de cáncer de piel son NMSC, y como ya se comentó anteriormente, tienen gran probabilidad de ser tratados con éxito, especialmente si se diagnostican en un estadio inicial [7].

El BCC es el tipo de cáncer de piel más común, surge en la capa basal de la epidermis y aparece normalmente sin

lesiones previas. La mayoría de los casos ocurren al ser dañadas las células basales por radiación UV. Entre los subtipos del BCC encontramos el superficial, el nodular, infiltrativo y basoescamoso. Su origen está relacionado con la exposición habitual y acumulativa a la luz solar, aunque también pueden contribuir la presencia de metales pesados (arsénico), carcinógenos químicos, cicatrices, traumatismos crónicos e inflamación.

El SCC es un tumor maligno de los queratinocitos epidérmicos que invade la dermis. Cuando el SCC no se trata o se comienza a tratar en un estadio avanzado, el tumor penetrará en tejidos subyacentes e incluso provocará metástasis en nodos linfáticos y órganos distantes, dependiendo de la localización del tumor, las condiciones médicas, la diferenciación celular y el tamaño. Los subtipos de SCC son los carcinomas verrugosos (una variante menos común pero más invasiva) y los SCC in situ, también conocidos como la enfermedad de Bowen.

El cáncer se clasifica en función de la etapa del desarrollo en la que se encuentre. La estadificación de los tumores no-melanoma suele dividirse en tres estadios. En el estadio 0, las células alteradas se encuentran en la capa de células escamosas o de células basales de la epidermis. Estas células anormales pueden volverse cancerosas y diseminarse hasta el tejido cercano normal. El estadio 0 también se llama carcinoma in situ. En el estadio 1 el tumor ya se ha formado y se ha extendido desde la capa basal hasta la superficie, presentando una extensión en superficie de hasta 2 cm en su punto más ancho. En el estadio 2 el tumor no sólo se extiende desde la capa basal hasta la superficie, sino que también penetra en la dermis y presenta una extensión en superficie mayor de 2 cm.

Existen múltiples técnicas para tratar un tumor cutáneo, entre las que se encuentran el tratamiento tópico mediante fármacos, 5-fluoracilo e imiquimod, la criocirugía, el raspado, la cirugía y la cirugía micrográfica de Mohs. En general, el carácter altamente invasivo, los efectos secundarios o la alta tasa de recurrencia hacen que, en múltiples ocasiones, sea interesante aplicar terapias novedosas como la Terapia Fotodinámica, combinada con la Terapia Láser de Baja Intensidad.

5. Resultados y discusión

La adecuada planificación de la Terapia Láser de Baja Intensidad aplicada al tratamiento de tumores cutáneos requiere de herramientas predictivas. En este trabajo se modela la interacción luz-tejido mediante el mallado de la geometría del tumor, y el posterior cálculo de la distribución óptica mediante MMC.

Capa	μ_a (1/cm)	μ_s (1/cm)	g	n
Epidermis	2.5	48	0.79	1.5
Dermis	0.27	18.7	0.82	1.4

Tabla 1. *Propiedades ópticas de las capas de la piel [8].*

En primer lugar se modela el medio sobre el que vamos a simular el lanzamiento del haz de fotones. En nuestro caso el medio será tejido biológico turbio, más en concreto piel con diferentes tumores no melanoma. El modelo geométrico creado consta de las capas dermis y epidermis. Las propiedades ópticas de las mismas a la longitud de onda de la fuente (633 nm) se muestran en la tabla 1.

Se analizarán tumores BCC infiltrativo, BCC nodular y SCC. Sus propiedades ópticas aparecen en la tabla 2.

Capa	μ_a (1/cm)	μ_s (1/cm)	g	n
Epidermis	2.5	48	0.79	1.5
Dermis	0.27	18.7	0.82	1.4

Tabla 2. *Propiedades ópticas de los tumores [9].*

Se considerará un tumor en estadio 1 con un tamaño en superficie de 1 cm. La geometría del tumor se somete a un proceso de mallado mediante tetraedros. La figura 1 muestra un corte transversal del mallado realizado.

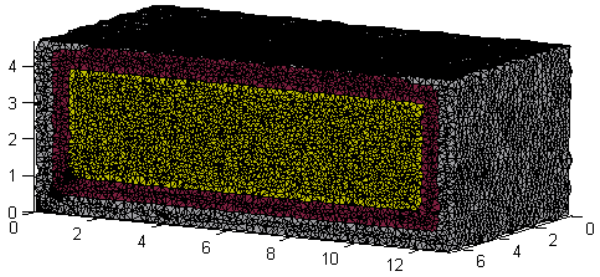

Figura 1. *Mallado para el tumor de 1 cm (ejes en mm).*

La propagación de la radiación mediante MMC utiliza 3000000 de fotones. Siguiendo el análisis de apartados anteriores, se considera un umbral de Terapia Láser de Baja Intensidad de 1 J/cm^2. La figura 2 muestra el área tratada para los diferentes tipos de tumores.

La profundidad de penetración es de 2.508 mm en el caso del SCC, 2.417 mm para el BCC nodular, y 2.368 mm para el BCC infiltrativo. Asimismo, el primero cubre 3.774 mm de tumor en superficie, frente a 4.022 mm del segundo y 3.855 mm del tercero. Por lo tanto, se hace patente la necesidad de considerar el tipo de tumor en el análisis.

De la misma manera, si se varía el punto de incidencia de la fuente, por ejemplo debido a una imperfecta percepción del tumor en superficie para el caso del SCC, se obtendrían resultados como los de la figura 3.

En el caso del SCC desplazado 4 mm, parte del área tratada en superficie queda fuera del tumor. Además, en todos los casos, para este tamaño de tumor, sería necesario llevar a cabo un barrido para tratar toda la extensión del mismo.

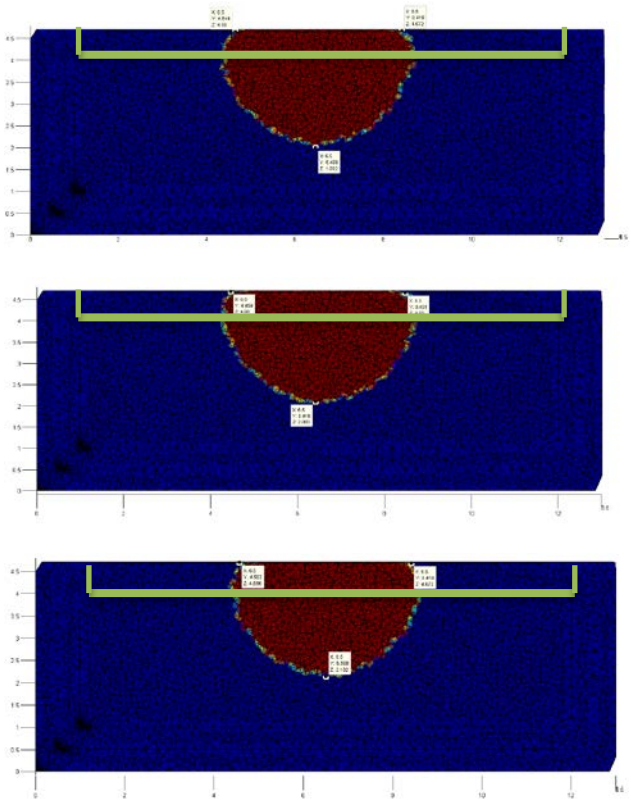

Figura 2.*Área tratada en el caso del tumor SCC (arriba), BCC nodular (intermedio) y BCC infiltrativo (abajo). El límite del tumor está marcado en verde (ejes en mm).*

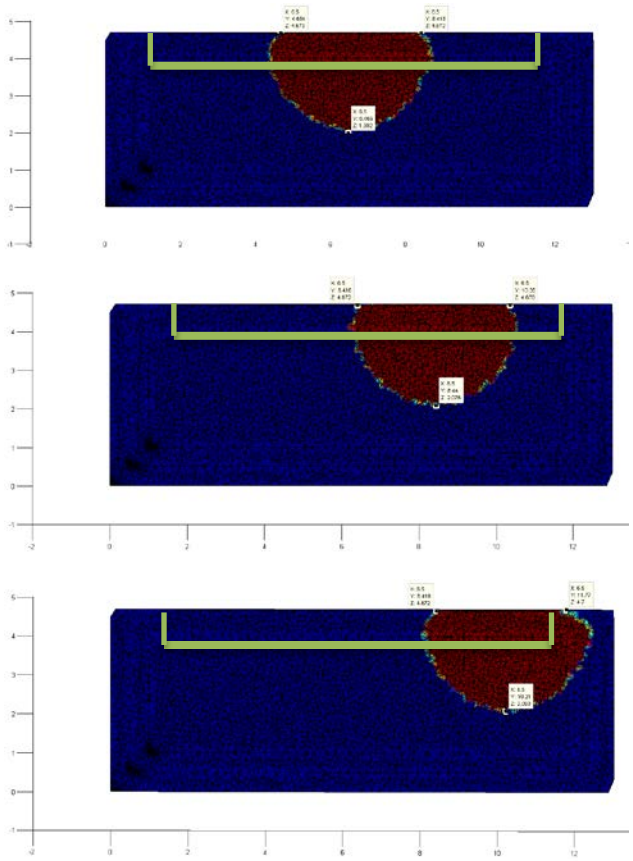

Figura 3.*Área tratada para el tumor SCC con incidencia central (arriba), desplazada 2 mm (intermedio) y 4 mm (abajo). El límite del tumor en verde (ejes en mm).*

6. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado la problemática del tratamiento de tumores cutáneos, en particular mediante Terapia Fotodinámica apoyada en Terapia Láser de Baja Intensidad. Dada la alta dependencia de la eficacia del resultado de la terapia de los parámetros del tejido y de la fuente óptica, se ha presentado una herramienta predictiva compleja. Esta herramienta está basada en el mallado tridimensional de la geometría del problema, y el posterior análisis de la propagación óptica mediante el método de Monte Carlo en tres dimensiones. Los resultados aplicados a tumores de tipo BCC nodular, BCC infiltrativo y SCC muestran cómo es posible delimitar el volumen afectado por la Terapia Láser de Baja Intensidad. De esta forma se podrían ajustar los parámetros de la fuente para conseguir que el tratamiento alcance a la mayor parte del tumor, de manera previa a la aplicación del mismo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto del Plan Nacional de I+D+i “Estudio de las propiedades ópticas y magnéticas del ZnO impurificado con metales de transición y sus aplicaciones en biomedicina” (MAT2012-38664-C02-01), y por la Fundación San Cándido.

Referencias

[1] Vo-Dinh T. Biomedical Photonics Handbook. CRC Press, 2003 (ISBN: 9780849311161).

[2] Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing*, vol 29, 2013, pp 160-9 (ISSN: 0749-2081).

[3] Salas-García I, Fanjul-Vélez F, Arce-Diego JL. Superficial radially-resolved fluorescence and three-dimensional photochemical time-dependent model for Photodynamic Therapy. *Optics Letters*, vol 39, 2014, pp 1845-48 (ISSN: 0146-9592).

[4] Karu TI. Ten Lectures on Basic Science of Laser Phototherapy. Prima Books AB, 2007 (ISBN: 9783462037869).

[5] Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 47, 1995, pp 131-46 (ISSN: 0169-2607).

[6] Fang Q. Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plücker coordinates. *Biomedical Optics Express*, vol 1, 2010, pp 165-75 (ISSN: 2156-7085).

[7] Lazareth V. Management of Non-Melanoma Skin Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, vol 29, 2013, pp 182-94 (ISSN: 0749-2081).

[8] Tuchin VV. Laser light scattering in biomedical diagnostics and therapy, *Journal of Laser Applications*, vol 5, 1993, pp 43–60 (ISSN: 1938-1387).

[9] Salas-García I, Fanjul-Vélez F, Arce-Diego JL. Influence of the Human Skin Tumor Type in Photodynamic Therapy Analysed by a Predictive Model, *International Journal of Photoenergy*, vol 2012, 2012, pp. 1-9 (ISSN: 1110-662X).