



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Modelo matemático del procedimiento por hipertermia para el tratamiento oncológico

María Carolina Quintero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Matemáticas
Bogotá, Colombia
2011

Modelo matemático del procedimiento por hipertermia para el tratamiento oncológico

María Carolina Quintero

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Matemática Aplicada

Director:
Dr. rer. nat. Hernán Estrada Bustos

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Matemáticas
Bogotá, Colombia
2011

Al alma de Hernán

*por usar su voz para llenar el aire de honestidad
y de valentía.*

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia por abrirme sus puertas como estudiante.

A Hernán Estrada y Jorge Mauricio Ruiz por su ejemplo.

A Alina Fedosova por orientarme y acompañarme al final del proceso.

A Juan Cordovez por motivarme con su ayuda y su comprensión.

A Daniel Arbeláez por su apoyo y su paciencia.

A Ciro y María por la confianza con que me impulsan.

Resumen

Con el fin de predecir la distribución de temperatura en el interior de un tumor superficial sometido a un tratamiento por hipertermia, se estudia un modelo en ecuaciones diferenciales parciales que caracteriza los procesos de transferencia de calor en el tejido, incluyendo el cálculo de la distribución de la luz absorbida, la distribución espacio-temporal de la temperatura resultante, el volumen de tejido efectivamente tratado y el grado de daño térmico alcanzado. Para esto, se formula un problema de valor en la frontera que modela la distribución de la temperatura en el tiempo para un tumor tratado con calor y se soluciona numéricamente mediante el método de líneas. Adicionalmente, se investiga el efecto de algunos parámetros físicos y se encuentran los valores que conducen a soluciones que maximizan el efecto terapéutico y a la vez minimizan el daño causado al tejido sano. Los resultados de este trabajo y sus conclusiones son de utilidad en la parte clínica del procedimiento en cuanto al monitoreo del tratamiento y la escogencia de parámetros que minimicen los efectos secundarios no deseados.

Palabras clave: hipertermia, aproximación por difusión, ecuación de Pennes, modelo de Arrhenius.

Abstract

In order to predict the temperature distribution within a superficial tumour that is being treated with hyperthermia, we study a partial differential equations based model that characterize the heat transfer processes in the tissue, including the distribution of the absorbed light, the spatial and temporal distribution of the temperature, the volume of tissue effectively treated and the degree of thermal damage reached. For this, a boundary value problem that models the temperature distribution for a tumour treated with heat is formulated and numerically solved using the method of lines. In addition, the effect of some physical parameters is investigated and a set of these values, which lead to solutions that maximize the therapeutic effect while minimizing damage to healthy tissues, is founded. The results of this study and its findings are useful in the clinical part of the proceedings with regard to the monitoring of treatment and the choice of parameters that minimize unwanted side effects.

Keywords: hyperthermia, diffusion approximation, Pennes equation, Arrhenius model.

Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	ix
1. Introducción	2
2. Modelación del procedimiento por hipertermia	7
2.1. Geometría del modelo	7
2.2. Propagación de la luz	7
2.3. Distribución de temperatura	9
2.4. Daño acumulado y optimización del tratamiento	10
3. Modelación numérica	12
3.1. Implementación del modelo	12
3.2. Solución del problema opto-térmico	13
3.3. Cálculo del daño térmico durante el tratamiento	16
4. Experimentación numérica	18
4.1. Propagación de la luz	18
4.2. Distribución de la temperatura	19
4.3. Daño térmico	20
5. Discusión de resultados	21
6. Conclusiones y recomendaciones	22
A. Anexo: Derivación de la aproximación por difusión	24
B. Anexo: Derivación de la ecuación de biocalor	26
C. Anexo: Derivación del modelo de Arrhenius	28
D. Anexo: El método numérico de líneas	29
Bibliografía	31

1. Introducción

En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad y el número total de casos está aumentando en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, se prevé que a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45 % entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. Esta enfermedad, que puede ser iniciada tanto por agentes externos como por factores genéticos heredados, comienza con una modificación en una sola célula y en la mayoría de los casos evoluciona hacia la formación de tejidos cancerosos o tumores. Debido a que el crecimiento de dichos tejidos puede invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo, se han desarrollado diversos tratamientos que apuntan a eliminar dichas formaciones tumorales.

Los tipos de tratamiento más comunes y aceptados por la medicina convencional son usados en combinación, ya sea simultáneamente o secuencialmente con el fin de contrarrestar las dificultades que se presentan cuando se aplican por separado. Entre ellos está la quimioterapia, en la que se utilizan drogas que por lo general tienen un grado de especificidad muy bajo; la cirugía, que solo se recomienda en casos excepcionales de tumores aislados y desligados del tejido sano; y la radioterapia, que presenta el problema de recurrencia del cáncer en sitios que han sido irradiados con dosis tumorisidas [3]. Debido a la necesidad de aplicar dosis de radioterapia y/o quimioterapia cuyas restricciones en la dosis total no limiten la eficacia del tratamiento escogido, estos se complementan con procedimientos que consisten en la inducción de calor sobre el tejido canceroso.

Hipertermia en el tratamiento oncológico

En la cirugía moderna, una multitud de técnicas de calentamiento están basadas en un procedimiento conocido como *hipertermia*; tratamiento en el que el tumor es calentado por radiación aplicada desde el exterior o el interior del cuerpo. Es común en la práctica médica usar métodos de calentamiento aéreos en los cuales se utilizan aplicadores de radiación electromagnética que son ubicados a cierta distancia del tumor desde el exterior del cuerpo (Figura 1-1). El calor es aplicado por un periodo de aproximadamente 30 minutos, lo cual se repite varias veces a la semana. En combinación con terapias de radiación ionizante, el tratamiento de calentamiento local ha sido aplicado desde hace varias décadas para tratar cáncer de mama, metástasis nodales en cabeza y cuello, así como melanomas superficiales

recurrentes [21].

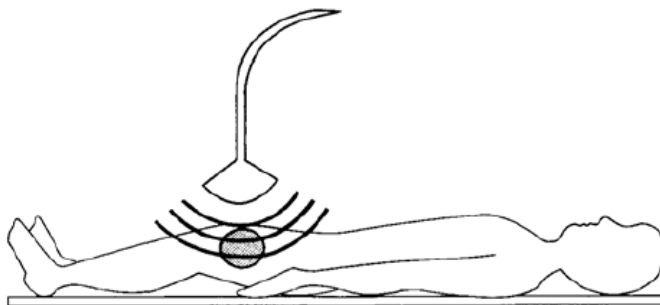


Figura 1-1.: Esquema del tratamiento por hipertermia para un tumor superficial.

La hipertermia, que consiste en llevar el tejido canceroso hasta temperaturas entre 41 y 47°C, actúa de diferentes maneras sobre el tejido para producir un efecto terapéutico. Por un lado, el aumento en la temperatura contribuye a disminuir o interrumpir parcialmente el crecimiento del tumor al potenciar el efecto de otros tratamientos [9][12]. Debido a que el calor sensibiliza el tejido a ciertas drogas e inhibe la reparación de las lesiones ocasionadas por la radiación ionizante, la hipertermia ofrece la posibilidad de transformar dosis de quimioterapia y/o radiación no tumorisidas en dosis tumorisidas [3].

Además de sensibilizar el tejido canceroso, la hipertermia puede causar la muerte celular indirecta debida a la destrucción de la microvasculatura del tumor. Una vascularización insuficiente dentro del tejido es capaz de generar un efecto citotóxico celular que se produce durante el tratamiento a causa de una combinación de diversos efectos microambientales. Entre ellos, la hipoxia, la disminución del pH y la reducción de nutrientes, hacen a los tejidos cancerosos más sensibles al calor que los tejidos normales.

Por otra parte, el tratamiento de tumores mediante la inducción de hipertermia se puede lograr sin riesgo gracias a la respuesta fisiológica del organismo a la aplicación del calor; en los tejidos circundantes los vasos sanguíneos se dilatan localmente permitiendo que el calor se disipe, mientras que el interior del tumor es más fácilmente calentado hasta la temperatura deseada que las regiones externas. Esto se debe a que la densidad de vasos y capilares en la periferia del tumor es mayor que en su interior, asegurando que los tejidos circundantes puedan mantenerse a una temperatura corporal normal durante el tratamiento.

Fundamentos biofísicos de la hipertermia

En el tratamiento del cáncer por hipertermia se aumenta la temperatura de la zona tratada para producir un efecto terapéutico dentro de un intervalo de temperaturas que va desde 41 hasta 47 °C [21]. En general, durante el proceso se reconocen tres mecanismos físicos distintos que contribuyen al resultado: la interacción entre la luz láser y el tejido, la transferencia de calor dentro del tejido, y el daño térmico causado por la desnaturalización de las proteínas.

Interacción Luz-Tejido

Las técnicas de irradiación de tejidos biológicos mediante fuentes de luz laser han sido ampliamente usadas en la aplicación de ciertos tratamientos médicos. En el procedimiento por hipertermia para el tratamiento oncológico, con frecuencia se utiliza la luz laser como fuente de inducción de calor debido a que ésta constituye una forma de radiación electromagnética que comparada con otras fuentes, tiene una mayor intensidad, coherencia, monocromaticidad, y la posibilidad de aplicarse en modo de onda continua [18][13].

En el tejido, la luz puede ser considerada como una corriente de fotones, cada uno con una cantidad discreta de energía. Así, la propagación de la luz dentro del tejido usualmente se describe considerando el balance de energía de los fotones absorbidos y emitidos que entran y salen de un elemento de volumen infinitesimal en el medio. Siguiendo la teoría de transporte, los fotones se mueven en todas las direcciones interactuando con el tejido principalmente a través de la absorción y la dispersión. Durante esta interacción, la absorción de la luz no solo interrumpe su propagación, sino que también genera un aumento en la temperatura del tumor debido a que la mayor parte de la luz absorbida por el tejido se transforma en calor. Esta interacción térmica, en la cual se fundamenta el procedimiento por hipertermia inducida por radiación, es el efecto principal de la luz sobre el tejido cuando la irradiancia varía entre 1 - 10³ W/cm², y el tiempo de exposición es del orden de minutos [5]. Dependiendo de la duración de la exposición a la radiación y la temperatura alcanzada por el tejido, los efectos varían entre coagulación, vaporización, carbonización y fusión, siendo la temperatura el parámetro que gobierna todas estas interacciones térmicas.

Una representación exacta de cómo se propaga la luz en el tumor requiere de un modelo que caracterice la distribución espacial y el tamaño de la distribución sobre las estructuras del tejido, sus propiedades de absorción y sus índices de refracción. Sin embargo, debido a la dificultad de medir estas propiedades en los tejidos reales, normalmente se hacen un gran número de suposiciones y simplificaciones. Para este problema, en el cual la hipertermia es inducida por una corriente de luz laser aplicada en dirección normal a la superficie, solo una pequeña fracción de la luz es reflejada y se asume que la totalidad de la luz emitida se atenúa en el tejido por absorción y dispersión [18]. Durante la propagación, el exceso

de calor producido de esta manera es almacenado o disipado, conduciendo a cambios en la temperatura local dentro del tumor.

Transferencia de calor dentro del tejido

En cuanto a la distribución de la temperatura, entre los mecanismos principales por los cuales se da el flujo de calor dentro del tejido tratado están la transferencia de calor por conducción, en la cual el flujo se da por un gradiente de temperatura, y la transferencia de calor por convección, en la que el flujo de la energía térmica está determinado por la perfusión sanguínea. Por lo tanto, un fenómeno que también se considera en el problema es el efecto de los pequeños vasos sanguíneos (capilares) que son responsables del flujo sanguíneo. En consecuencia, el transporte de calor durante el tratamiento está caracterizado por las propiedades térmicas del tejido; entre ellas, la capacidad que tienen tanto el tejido como la sangre circulante de almacenar calor (capacidad calorífica), de conducirlo (conductividad térmica) y la densidad que los caracteriza.

Daño térmico del tejido

La disipación de calor debida a la conducción es considerada como el principal determinante del daño celular. En particular, el daño térmico, producido por el aumento en la temperatura de un tejido tratado con calor, normalmente se describe mediante ecuaciones termoquímicas en las que la historia de la temperatura determina el daño. Bajo esta descripción, el daño es considerado como un proceso unimolecular en el que las moléculas nativas cambian de un estado activo a un estado inactivo irreversible, pasando a través de un estado activo intermedio mediado por el cambio de temperatura. Se ha encontrado que dentro de un rango de temperatura entre 43 y 47°C, este estado de inactivación de las moléculas, que ocasiona la muerte celular, requiere de una energía de activación que está dentro del rango observado para la denaturación de las proteínas [16][11]. En consecuencia, se plantea que la muerte celular ocasionada por la inducción de calor terapéutico en el tratamiento de tumores, está dirigida principalmente por la desnaturalización de las proteínas.

Estado del arte de la modelación de terapias térmicas

Durante el monitoreo del tratamiento se hace necesario conocer completamente la distribución de la temperatura dentro del tejido. Para lograrlo, por lo común se realizan mediciones que involucran métodos invasivos mediante sondas termosensibles que se implantan dentro del tumor para registrar su temperatura interna [2]. Aunque este método permite obtener varias temperaturas a lo largo de la longitud del catéter (radio del tumor), solamente pueden proporcionar información acerca de la temperatura del tejido en puntos discretos. Además el

número de sondas que pueden ser implantadas está restringido por la tolerancia del paciente y por aspectos prácticos, lo cual limita el conocimiento de la temperatura exacta del tejido.

Con el fin de hacer predicciones de temperatura y mediciones de parámetros que complementen las mediciones que se realizan mediante sondas, se han desarrollado herramientas computacionales que se basan en la modelación de problemas de transferencia de calor para cuerpos biológicos en 3D, mediante sistemas de ecuaciones que describen el intercambio de calor entre un organismo y una fuente [15][1][24]. Otros trabajos, que buscan cuantificar la distribución de temperatura dentro de un tumor sujeto al tratamiento por hipertermia [13], describen la evolución de la temperatura del tejido en el tiempo mediante la ecuación clásica de biocalor, la cual es comúnmente resuelta mediante el método de elementos finitos [14][25][20].

Estudios previos sobre las propiedades físicas de tejidos específicos han señalado que tanto el coeficiente de absorción como la tasa de perfusión sanguínea afectan considerablemente la distribución de temperatura [14]. Sin embargo, en los últimos años no se han realizado estudios teóricos o experimentales que permitan conocer aún más sus efectos, ni tampoco su relación con otros parámetros cuyos valores también pudieran jugar un papel importante en la optimización el tratamiento.

Debido a la necesidad de estudiar la evolución de la distribución de temperatura en un tumor que está siendo sometido un tratamiento de hipertermia, el objetivo de este trabajo es proponer y solucionar numéricamente un modelo que caracterice los procesos de transferencia de calor en el tejido, incluyendo el cálculo de la distribución de la luz absorbida, la distribución espacio-temporal de la temperatura resultante, el volumen de tejido efectivamente tratado y el grado de daño celular alcanzado. Para esto, se formula un problema de valor en la frontera que modela la distribución de la temperatura en el tiempo para un tumor tratado con calor, se investiga el efecto de algunos parámetros y se encuentran los valores que conducen a soluciones que maximizan el efecto terapéutico y a la vez minimizan el daño causado a los tejidos circundantes.

2. Modelación del procedimiento por hipertermia

Para modelar el caso de la hipertermia superficial inducida por laser se consideran tanto el efecto óptico como el térmico. El modelo propuesto en este trabajo está basado en el cálculo de la distribución de la luz usando la aproximación por difusión de la teoría de transporte; el aumento en la temperatura usando la ecuación de calor en tejidos biológicos, acoplada a la ecuación que describe el problema óptico, y el cálculo de la fracción de tejido tratado mediante una integral de daño que depende de la historia de la temperatura durante el tratamiento.

2.1. Geometría del modelo

Se utiliza una geometría cilíndrica con simetría angular para modelar un tumor de seno rodeado de tejido adiposo, en un dominio computacional Ω definido como una grilla bidimensional que representa la sección de tejido tratado.

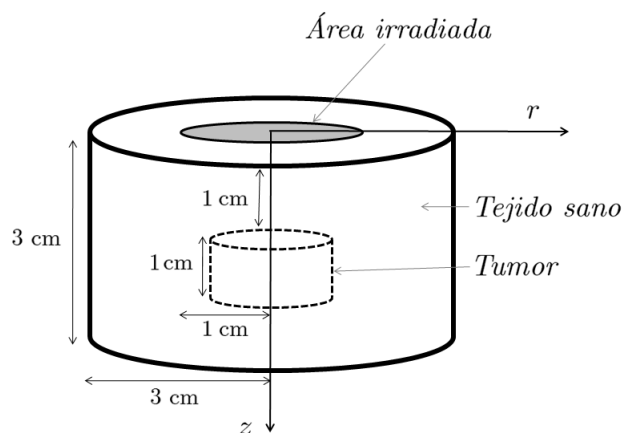


Figura 2-1.: Geometría del modelo.

La Figura 2-1 muestra el tumor y el área circundante, los cuales se asumen como dos tipos de tejido homogéneo con diferencias en sus propiedades opto-térmicas. El cilindro de menor tamaño representa un tumor de 2 cm de diámetro y 1 cm de profundidad, situado a 1 cm por

debajo de la piel; el cilindro de mayor tamaño representa un corte de tejido sano de 3 cm de profundidad y 6 cm de diámetro. El área gris definida en la parte superior del diagrama representa la superficie sobre la cual incide la luz laser proveniente de un aplicador cilíndrico de 3 cm de diámetro.

2.2. Propagación de la luz

La radiación emitida a través del aplicador actúa como una fuente volumétrica de calor en el tejido del tumor. El transporte por radiación dentro del tejido puede ser descrito matemáticamente utilizando las ecuaciones de Maxwell o mediante la ecuación de radiación. Sin embargo, debido a que en la mayoría de los tejidos tanto la absorción como la dispersión están presentes simultáneamente, se puede hacer una descripción matemática de las características ópticas mediante la teoría de transporte, la cual ha sido frecuentemente usada para describir las interacciones entre el tejido y el laser [25]. Bajo la suposición de que la luz incidente interactúa con el tejido de tal modo que el proceso de dispersión domina sobre la absorción en el medio, y usando una longitud de onda lo suficientemente grande para alcanzar una penetración profunda de la luz inducida, el transporte por radiación a través del tejido puede ser aproximado, de acuerdo con [26], mediante la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial \phi(r, z, t)}{\partial t} - D \nabla^2 \phi(r, z, t) + c_t \mu_a \phi(r, z, t) = 0 \quad (r, z) \in \Omega, \quad t > 0 \quad (2-1)$$

donde ϕ es la tasa de flujo de la luz o irradiancia [W/m^2], c_t es la velocidad de la luz en el tejido y μ_a es el coeficiente de absorción [m^{-1}]. El coeficiente de difusión, D , depende de las propiedades ópticas del tejido y está dado por:

$$D = c_t [3(\mu_a + (1 - g)\mu_s)]^{-1} \quad (2-2)$$

donde μ_s es el coeficiente de dispersión, que mide el grado de esparcimiento de la luz, y g es el factor anisotrópico, que se relaciona con el grado de dependencia entre la conducción de calor y la dirección en que se propaga. La derivación de la aproximación por difusión para modelar la propagación de la luz se encuentra descrita en el anexo 1.

Tanto el coeficiente de absorción como el coeficiente de dispersión dependen del tejido y varían con el tiempo durante un tratamiento real debido al efecto de la temperatura sobre sus propiedades ópticas. Sin embargo, esta variación aparece a temperaturas por encima de 45° , las cuales exceden las alcanzadas en el tratamiento por hipertermia (entre 41 y 47°C). Por esta razón, los coeficientes que describen las propiedades ópticas del tejido se tratan como constantes en este modelo y sus valores son tomados de la literatura para un tumor superficial de seno rodeado de tejido adiposo (ver Tabla 2-1).

Con respecto a las fronteras del dominio computacional, se asume continuidad para el flujo

Propiedades opto-térmicas en IRC		Tejido sano	Tumor	Sangre	
μ_a	(cm^{-1})	^{a)} coeficiente de absorción	0.07	0.07	
μ_s	(cm^{-1})	^{a)} coeficiente de dispersión	33	33	
n		^{b)} índice de refracción	1.4	1.4	
g		^{c)} factor anisotrópico	0.97	0.97	
k	($\text{W cm}^{-1}\text{oC}^{-1}$)	^{d)} conductividad térmica	0.0022	0.0057	0
ρ	(kg cm^{-3})	^{d)} densidad	0.9	1.04	1.06
C_p	($\text{J kg}^{-1}\text{oC}^{-1}$)	^{d)} capacidad calorífica	2.3	3.9	3.96
v_B	($\text{cm}^3\text{kg}^{-1}\text{s}^{-1}$)	^{d)} perfusión sanguínea	0.0083	0.0083	

Tabla 2-1.: Parámetros físicos. Parámetros ópticos sacados de a) [23]; b) [6]; c) [8]. Parámetros térmicos sacados de d) [10]

en las interfaces laterales del tejido modelado, lo cual es una suposición razonable dado que cualquier camino de dispersión lateral reduciéndose dentro del tejido es mucho menor que el ancho del dominio, e incluso menor que el radio del aplicador. Del mismo modo, se asume continuidad para el flujo en la parte inferior de la frontera puesto que la profundidad del tejido modelado es mucho mayor que la distancia vertical que alcanza a penetrar la luz dentro del tejido. Así, tomando Γ_{apl} como la parte de la frontera $\partial\Omega$ a través de la cual la radiación es emitida, se obtienen las siguientes condiciones de frontera para la irradiancia:

$$\begin{aligned} -D \frac{\partial \phi(r, z, t)}{\partial n} &= P c_t \quad \text{sobre } \Gamma_{apl} \\ -D \frac{\partial \phi(r, z, t)}{\partial n} &= 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega \setminus \Gamma_{apl} \end{aligned}$$

donde P es la irradiancia del láser (W m^{-2}) y n es la dirección normal a la superficie.

2.3. Distribución de temperatura

La distribución de temperatura dentro del tejido durante la aplicación de calor, se modela con base en la formulación general de la ecuación de biocalor (ver anexo B para la derivación de la ecuación):

$$\rho(r, z, t) c_p(r, z) \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} = \nabla(k(r, z, t) \nabla T(r, z, t)) + Q \quad (r, z) \in \Omega, \quad t > 0 \quad (2-3)$$

donde k es el coeficiente de conductividad térmica, ρ la densidad del tejido, y c_p su capacidad calorífica específica. De acuerdo a [7], c_p y ρ varían menos del 1% y k varía mucho menos de un 5% en el intervalo de temperatura relevante entre 37 y 47°C. De este modo, las

propiedades térmicas mencionadas se toman como constantes en el problema y sus valores se muestran en la tabla 2-1.

La fuente de calor Q es la suma de la radiación laser absorbida Q_L y el intercambio de calor debido a la perfusión sanguínea y los cambios metabólicos Q_B . La cantidad de radiación absorbida por el tejido está dada por el producto de la irradiancia y el coeficiente de absorción:

$$Q_L(r, z, t) = \mu_a(r, z, t)\phi(r, z, t).$$

El término Q_B describe el intercambio de calor debido a la perfusión sanguínea en el tejido sin considerar los cambios metabólicos. El efecto de perfusión se modela mediante la ecuación usada por [7], la cual ha mostrado ser una buena aproximación si se asume un flujo de sangre isotrópico y un tejido cuya vascularización consiste solo de vasos capilares. Esta ecuación, conocida como ecuación de Pennes anzatz, está dada por:

$$Q_B(r, z, t, T) = v_B(r, z, t)\rho\rho_s c_{p,s}(T_a - T(r, z, t)).$$

donde $v_B(r, z, t)$ [$\text{m}^3\text{kg}^{-1}\text{s}^{-1}$] es la tasa de perfusión sanguínea, ρ_s es la densidad de la sangre, $c_{p,s}$ es la capacidad calorífica específica de la sangre, y T_a es la temperatura arterial. Para el tejido canceroso se usa el mismo modelo con diferentes tasas de perfusión sanguínea. Debido a que el tumor no tiene un sistema vascular eficiente a causa de su estructura caótica [21], se asumen bajas tasas de perfusión.

En el tratamiento real, un proceso de enfriamiento de la piel se lleva a cabo usando una almohadilla refrigerante para mantener una baja temperatura en la superficie de la piel y así evitar tanto quemaduras de la piel como daños del tejido sano. Para simular este efecto refrigerante, se utiliza una condición de frontera especial para la superficie de la piel. En este modelo, esto se lleva a cabo manteniendo la temperatura corporal fija en la superficie de la piel ($T=35^\circ\text{C}$).

Al dilatarse los vasos y capilares en los bordes del tejido canceroso, el calor se disipa rápidamente evitando que el tejido sano sufra lesión alguna. Debido a que el gradiente de calor se desvanece en la superficie del tumor de acuerdo a la respuesta fisiológica del organismo al calor, se asume continuidad en las superficies laterales e inferior del volumen considerado. Esta condición de frontera representa adecuadamente la situación en la que la superficie se mantiene a cierta temperatura debido a la alta vascularización de los tejidos circundantes. Así, en la frontera el gradiente de flujo de calor está dado por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial n} = 0,$$

donde n es la dirección del vector unitario normal a la superficie.

2.4. Daño acumulado y optimización del tratamiento

Con base en la ley de Arrhenius (ver anexo C), el daño del tejido se puede cuantificar usando una función ζ , exponencialmente dependiente de la temperatura y linealmente dependiente del tiempo de exposición [22]:

$$\frac{\partial \zeta(r, z, t)}{\partial t} = A \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT(r, z, t)}\right) \quad (r, z) \in \Omega, \quad t > 0$$

donde R es la constante de los gases. Tanto la energía de activación E_a como el factor de frecuencia A , derivan de variables que describen termodinámicamente el proceso de denaturación de las proteínas.

La ecuación anterior, propuesta por [17] para cuantificar el daño térmico en el tejido, puede ser expresada en términos del logaritmo del cociente entre la concentración inicial de tejido nativo y la concentración de tejido nativo luego de haberse acumulado cierta cantidad de daño en el intervalo de tiempo $0 < t < \tau$:

$$\zeta(r, z, \tau) = \ln\left(\frac{C_0}{C_\tau}\right) = \int_0^\tau A \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT(r, z, t)}\right) dt \quad 0 < t < \tau \quad (2-4)$$

Escrita de esta manera [25], la medida del daño ζ está relacionada con la fracción de tejido nativo $\frac{C_\tau}{C_0}$ en el tiempo $t = \tau$, por lo que se define un umbral arbitrario para el daño térmico irreversible. Como punto final para indicar necrosis completa del tejido se elige $\zeta = 1$, que corresponde a la desnaturalización del 63% de las proteínas nativas para un sistema unimolecular, lo cual implica un daño irreversible del 100% de las células afectadas [17]. Para ciertas aplicaciones, los valores de ζ han sido cuantificados y un valor de $\zeta = 0,53$ usualmente se asocia a un daño térmico de primer grado [22].

Tanto para el factor de frecuencia como para la energía de activación, se ha demostrado que ambos factores son linealmente dependientes de la temperatura [25]; sin embargo, esta dependencia es muy débil y su efecto es insignificante para propósitos prácticos. En este estudio el daño del tejido es calculado mediante la integral descrita anteriormente con $A = 1.0 \times 10^{40}$ y $E_a = 2.49 \times 10^5$. Estos valores son tomados de [25].

Para encontrar los valores de los parámetros físicos que conducen a soluciones que maximizan el efecto terapéutico y a la vez minimizan el daño causado al tejido sano, se define el problema de optimización

$$\text{mín } f(X) \quad (2-5)$$

$$X = [\mu_{a,t}, \nu_{B,t}, \mu_{a,s}, \nu_{B,s}, P, T_r]^T$$

cuya función objetivo esta dada por el cociente

$$f(x) = \frac{\zeta_s}{\zeta_c}$$

donde ζ_s es la fracción de daño térmico acumulado para el tejido sano y ζ_c es la fracción de daño térmico acumulado en el tumor. El vector de decisión \mathbf{X} se define a con base en algunos de los parámetros físicos para los cuales se considera que tiene sentido tomar decisiones acerca de la planeación del tratamiento clínico (ver tabla 3-1).

3. Modelación numérica

En este capítulo se analizan, mediante métodos numéricos, el problema opto-térmico asociado a la distribución de la temperatura y el daño térmico ocasionado en el tejido. Primero se discretizan las ecuaciones que describen el problema opto-térmico para ser resueltas mediante el método de líneas, luego se resuelve numéricamente la integral que describe el daño en el tejido y finalmente se encuentran los valores de los parámetros que optimizan el tratamiento.

3.1. Implementación del modelo

Para realizar la simulación del proceso se define una grilla bidimensional que representa la sección de tejido de 3cm de profundidad descrita anteriormente. El flujo de la simulación consiste en 3 partes principales y su esquema general se ilustra en la Figura 2-2. Las componentes del proceso consisten en (I) el cálculo de la distribución espacial de la energía depositada, $\phi(r, z)$, en el cual entran como parámetros las propiedades ópticas de cada tipo de tejido (coeficiente de absorción μ_a , coeficiente de dispersión μ_s , índice de refracción n y factor anisotrópico g); (II) el cálculo de la distribución espacio temporal de la temperatura alcanzada $T(r, z, t)$, en el cual entran como parámetros las propiedades térmicas de cada tipo de tejido (conductividad térmica k , tasa de perfusión sanguínea w_B , capacidad calorífica C_p y densidad ρ); y (III) la cuantificación del de daño celular $\zeta(r, z, t)$ acumulado en todo el tejido durante el tratamiento. Luego de estimar la distribución de calor y el estado de daño del tejido, se repite el ciclo y se continúa con la siguiente iteración.

3.2. Solución del problema opto-térmico

Las dos ecuaciones (2-1) y (2-3) que gobiernan la distribución de temperatura dentro de un tumor sometido a hipertermia se resueven numéricamente debido a la dificultad de encontrar su solución analítica. En esta sección se presenta una aproximación al problema opto-térmico mediante un sistema acoplado de ecuaciones diferenciales parciales que determina la distribución de la luz y la temperatura en un tumor cilíndrico tridimensional con simetría angular.

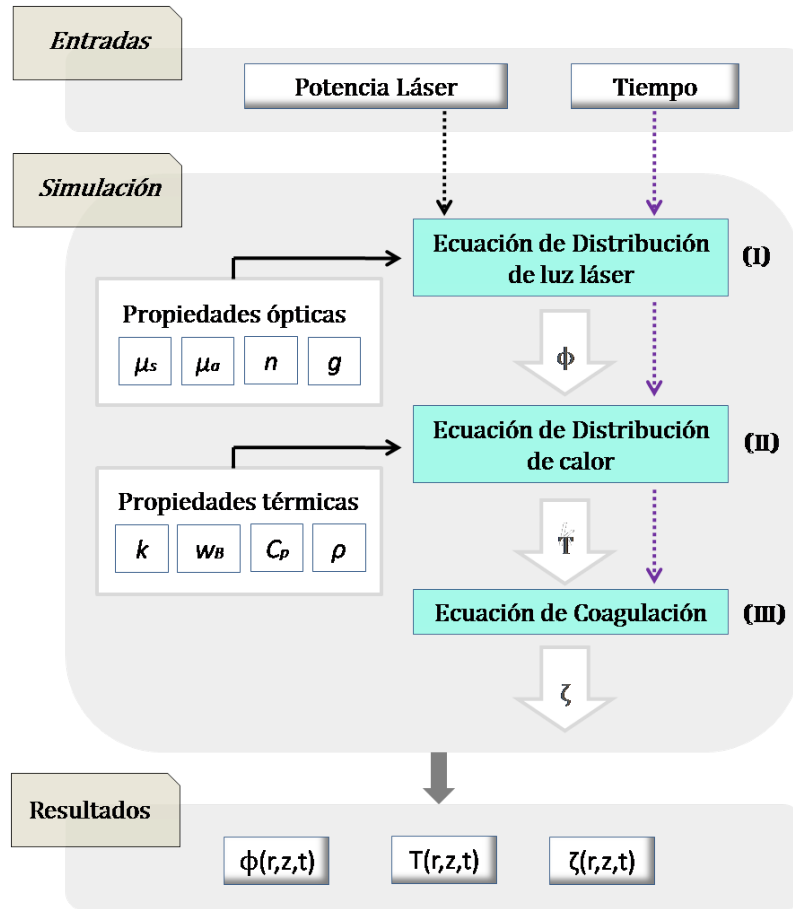


Figura 3-1.: Diagrama de la simulación.

Formulación del problema en coordenadas cilíndricas

Teniendo en cuenta tanto la geometría cilíndrica como la simetría radial del problema, se formulan las ecuaciones que constituyen el problema opto-térmico en coordenadas cilíndricas. Dado que el operador diferencial laplaciano es independiente del sistema de coordenadas, las ecuaciones de difusión y de bio-calor se replantean usando el operador ∇^2 en coordenadas cilíndricas para para llegar a las mismas EDPs en este sistema coordenado. Tomando el operador Laplaciano en un sistema (r, z, θ) ,

$$\nabla^2 = \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right), \quad (3-1)$$

y asumiendo simetría angular de acuerdo a las condiciones iniciales y de frontera del problema, se sustituye (3-1) en las ecuaciones (2-1) y (2-3) para llegar a que:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \phi}{\partial t} &= D \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right) - c_t \mu_a \phi \\
\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} &= k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + Q
\end{aligned} \tag{3-2}$$

$$(r, z) \in \Omega, \quad t > 0$$

Ambas ecuaciones son de primer orden en t , y de segundo orden en r y z ; por lo tanto, para que constituyan un problema bien propuesto, cada una de ellas debe tener una condición inicial y 4 condiciones de frontera. Se toman como condiciones iniciales (para $t = 0$):

$$\begin{aligned}
\phi(r, z) &= 0 \\
T(r, z) &= 35
\end{aligned} \tag{3-3}$$

Las condiciones de frontera en r son de tipo Neumann:

$$\frac{\partial \phi(0, z, t)}{\partial r} = 0 \quad \frac{\partial \phi(r_0, z, t)}{\partial r} = 0, \tag{3-4}$$

$$\frac{\partial T(0, z, t)}{\partial r} = 0 \quad \frac{\partial T(r_0, z, t)}{\partial r} = 0, \tag{3-5}$$

$$(r, z) \in \partial\Omega, \quad t > 0$$

donde r_0 es el radio externo del sistema cilíndrico. En la superficie de la piel y la parte interna del tejido las condiciones de frontera en z son de tipo Neumann para ϕ :

$$\begin{aligned}
-D \frac{\partial \phi(r, z = 0, t)}{\partial r} &= \begin{cases} 0 & \text{si } r > r_a \\ P c_0 & \text{si } r \leq r_a \end{cases} \\
\frac{\partial \phi(r, z = z_0, t)}{\partial r} &= 0,
\end{aligned} \tag{3-6}$$

$$(r, z) \in \partial\Omega, \quad t > 0$$

y de tipo Dirichlet y Neumann para T :

$$\begin{aligned}
T(r, 0, t) &= 35 \\
\frac{\partial T(r_0, z, t)}{\partial r} &= 0,
\end{aligned} \tag{3-7}$$

$$(r, z) \in \partial\Omega, \quad t > 0$$

donde z_0 y r_a son la profundidad interna del sistema cilindrico y el radio del aplicador, respectivamente.

En particular, en el segundo término de las ecuaciones que componen el sistema (3-2) se presentan singularidades para $r = 0$ debido al factor $1/r$. En otras palabras, en el grupo radial de cada ecuación, el segundo término que contiene la primera derivada es indeterminado cuando $r = 0$; esto es,

$$\frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} = \frac{1}{r} \frac{\partial T}{\partial r} = \frac{0}{0} \quad (3-8)$$

como consecuencia de las condiciones de frontera de Neumann (3-4) y (3-5). En este caso, para regularizar la forma indeterminada, se aplica la regla de L'Hopital de tal modo que :

$$\lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} = \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} \quad (3-9)$$

Así, cuando $r = 0$, el término que contiene al grupo radial completo en las ecuaciones (3-2) se aproxima mediante:

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} \approx 2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} \quad (3-10)$$

y el sistema se convierte en:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} &= \begin{cases} D \left(2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right) + c_t \mu_a \phi & si \quad r = 0 \\ D \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right) + c_t \mu_a \phi & si \quad r \neq 0 \end{cases} \\ \frac{\partial T}{\partial t} &= \begin{cases} \frac{k}{\rho c_p} \left(2 \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + \frac{Q}{\rho c_p} & si \quad r = 0 \\ \frac{k}{\rho c_p} \left(\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + \frac{Q}{\rho c_p} & si \quad r \neq 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (3-11)$$

Discretización del sistema EDP mediante el método de líneas

El sistema de ecuaciones (3-11) formulado en la sección anterior es el punto de partida para el análisis del problema opto-térmico mediante el método numérico de líneas (ver descripción del método en el anexo D). En general, el objetivo de este método consiste en reemplazar las derivadas espaciales mediante aproximaciones algebraicas, de tal manera que las ecuaciones en derivadas parciales queden expresadas únicamente en términos de la variable de valor inicial (tiempo). Así, se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) que

aproxima cada ecuación diferencial parcial (EDP) original, y que puede ser resuelta mediante un algoritmo de integración convencional.

Para ilustrar el proceso, primero se discretiza el sistema de ecuaciones. Sea Ω un dominio acotado $\Omega = [0, r_h] \times [0, z_l]$. Se define una malla espacial 2D equidistante

$$\Omega_{h,l} = \{(z_i, r_j) \in \Omega : z_i = i\Delta z (i = 2, \dots, m-1) \wedge r_j = j\Delta r (j = 2, \dots, n-1)\}, \quad (3-12)$$

donde i, j designan la posición a lo largo de la grilla en z y r respectivamente, y $\Delta z, \Delta r$ son el paso de discretización a lo largo de z y r . Tomando $u \in \{\phi, T\}$, se aproximan las derivadas de las variables espaciales mediante diferencias finitas de segundo orden:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_{i,j}}{\partial r} &\approx \frac{u_{i,j} - u_{i,j-1}}{2\Delta r} \\ \frac{\partial^2 u_{i,j}}{\partial r^2} &\approx \frac{u_{i,j+1} - 2u_{i,j} + u_{i,j-1}}{(\Delta r)^2} \\ \frac{\partial^2 u_{i,j}}{\partial z^2} &\approx \frac{u_{i,j+1} - 2u_{i,j} + u_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \end{aligned} \quad (3-13)$$

Así, la aproximación por el método de líneas del sistema de ecuaciones (3-11) en $\Omega_{h,l}$ es

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_{i,j}}{\partial t} &= D \left(2 \frac{\phi_{i,j+1} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i,j-1}}{(\Delta r)^2} + \frac{\phi_{i,j+1} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) + c_t \mu_a \phi_{i,j} \\ \frac{\partial T_{i,j}}{\partial t} &= \frac{k}{\rho c_p} \left(2 \frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta r)^2} + \frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) + \frac{Q}{\rho c_p} \end{aligned} \quad (3-14)$$

siempre que $j = 1$ ($r = 0$). En caso contrario,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_{i,j}}{\partial t} &= D \left(\frac{\phi_{i,j+1} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i,j-1}}{(\Delta r)^2} + \frac{1}{r_j} \frac{\phi_{i,j} - \phi_{i,j-1}}{2\Delta r} + \frac{\phi_{i,j+1} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) + c_t \mu_a \phi_{i,j} \\ \frac{\partial T_{i,j}}{\partial t} &= \frac{k}{\rho c_p} \left(\frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta r)^2} + \frac{1}{r_j} \frac{T_{i,j} - T_{i,j-1}}{2\Delta r} + \frac{T_{i,j+1} - 2T_{i,j} + T_{i,j-1}}{(\Delta z)^2} \right) + \frac{Q}{\rho c_p} \end{aligned} \quad (3-15)$$

Para completar las especificaciones del problema original, la solución en la frontera $\partial\Omega$ del dominio se aproxima teniendo en cuenta las condiciones de frontera especificadas en (3-4) y (3-5). Cuando se presentan condiciones de Neumann, las derivadas se aproximan por

diferencias finitas centradas para obtener $u_{i,j+1} = u_{i,j-1}$ en la parte de la frontera donde el flujo es cero ($\partial u/\partial n = 0$). Del mismo modo, en la parte de la frontera a través de la cual la radiación es emitida se obtiene $u_{i-1,j} = u_{i+1,j} + Pc_0\Delta z/D$. Por último, para satisfacer la condición de Dirichlet en la ecuación de bio-calor, se toma $\partial T_{1,j}/\partial t = 0$ cuando $r = 0$. Así, cada una de las ecuaciones del sistema original queda escrita como un sistema de $m \times n$ ecuaciones dependientes de la variable t , de tal modo que el sistema de EDPs original queda aproximado a dos sistemas EDOs determinados por (3-14) y (3-15). Ambos sistemas se resuelven simultáneamente mediante integración numérica en t , la cual se lleva a cabo mediante el método Runge-Kutta haciendo uso del integrador de Matlab ode15s debido a la rigidez del problema.

3.3. Cálculo del daño térmico durante el tratamiento

La integral de Arrhenius 2-4 con la cual se modela el daño térmico es resuelta mediante integración numérica utilizando la regla del trapecio. Con base en estos resultados se encuentran las fracciones de tejido dañado tanto para la zona donde se encuentra el tumor como para la zona del tejido sano. Debido a que se busca encontrar los valores de los parámetros que conduzcan a una solución en la que la fracción de daño de tejido sano es mucho menor que el daño acumulado en el tumor, el problema de optimización 2-5 se resuelve numéricamente utilizando un algoritmo de minimización multidimensional no lineal con restricciones, haciendo uso de la función fmincon implementada en matlab, Los resultados de esta optimización se muestran en la tabla 3-1.

	Parámetro	inferior	superior	inicial	óptimo
$\mu_{a,t}$	Coefficiente de absorción (tumor)	0.025	0.07	0.07	0.07
$\nu_{B,t}$	Perfusión sanguínea (tumor)	10^{-3}	6×10^{-3}	1.67×10^{-3}	10^{-3}
$\mu_{a,s}$	Coefficiente de absorción (tejido sano)	0.025	0.07	0.035	0.25
$\nu_{B,s}$	Perfusión sanguínea (tejido sano)	6×10^{-3}	9×10^{-3}	8.3×10^{-3}	9×10^{-3}
P	Irradiancia inicial	1	2	1.5	1.2
T_r	Temperatura refrigerante	30	42	36	35

Tabla 3-1.: Parámetros usados como variables de decisión para la optimización del tratamiento.

4. Experimentación numérica

Los experimentos numéricos fueron llevados a cabo para modelar una sección de tejido de 3 cm de profundidad irradiado desde la superficie mediante un aplicador láser de 1.5 cm de radio a una potencia de $P = 1,2 \text{ W/cm}^2$. Para encontrar la distribución de la luz y de la temperatura en el tejido en un tumor de seno rodeado de tejido adiposo, las propiedades opto-térmicas y sus valores fueron obtenidos de estudios previos (Tabla 1). El modelo propuesto se utilizó para simular un tratamiento típico de hipertermia superficial inducida por radiación láser utilizando los valores óptimos de los parámetros físicos encontrados. En este capítulo se presenta una comparación entre los resultados de las simulaciones obtenidas usando los parámetros físicos reportados en la literatura y los resultados obtenidos con los valores óptimos encontrados en este estudio (ver Tabla 3-1).

4.1. Propagación de la luz

La solución de la ecuación de difusión 2-1 en estado estacionario se obtuvo tanto para un tejido cilíndrico homogéneo para sus propiedades opto-térmicas como para uno con propiedades heterogéneas. Al comparar la distribución de energía lumínica absorbida obtenida en ambos casos, se observa que hay concordancia con lo que se esperaba encontrar de acuerdo con estudios previos [26]. Para la densidad de energía lumínica absorbida por el tejido tratado con laser, se encontró una distribución gaussiana tanto transversal como longitudinal (Figura 4-1). Este resultado se visualiza claramente en el caso de un tejido que se considera homogéneo con respecto a sus propiedades ópticas (Figura 4-1 A), al no presentarse ningún cambio en la penetración de la luz dentro del tumor.

En contraste, cuando se tiene un tejido con diferencias entre las propiedades ópticas de ambos tipos de tejido se presenta un cambio en la penetración de la luz dentro del tumor y, en consecuencia, una mayor absorción de la luz (Figura 4-1 B). En este caso particular, el aumento en la absorción de la luz dentro del tumor se debe a que el coeficiente de absorción del tejido sano es 2.8 veces menor que el del tejido canceroso ($\mu_{a,t} = 0,07$; $\mu_{a,s} = 0,025$).

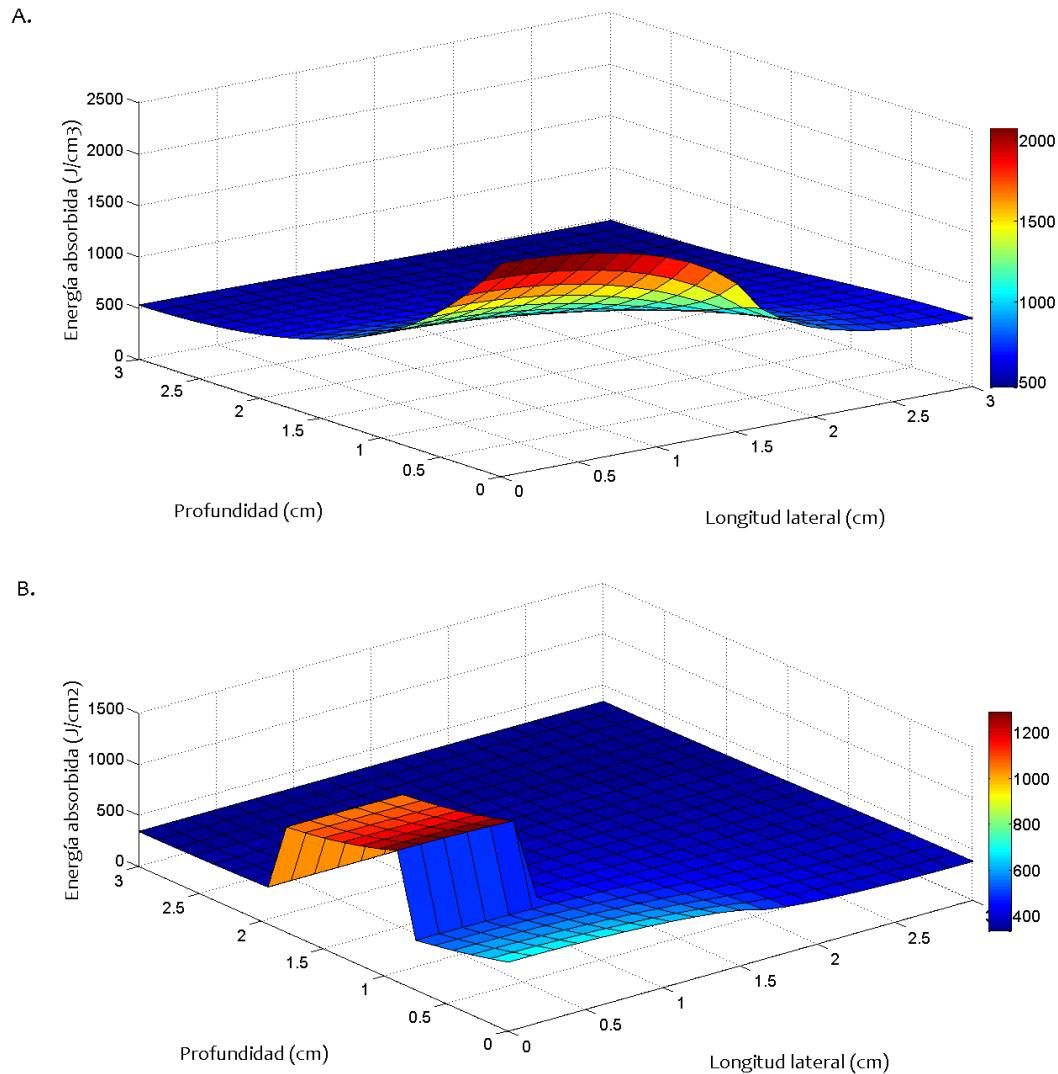


Figura 4-1.: Solución de la ecuación de difusión. A. Energía absorbida por un tejido homogéneo. Tanto el tejido sano como el tejido canceroso tienen las mismas propiedades ópticas. B. Energía absorbida para un tejido sano con diferentes propiedades ópticas a las de un tumor ubicado a 1 cm de profundidad.

4.2. Distribución de la temperatura

La dinámica de la distribución espacial de la temperatura dentro del tejido se estudió tanto para los valores obtenidos de la optimización como para los valores reportados en la literatura (Figura 4-2). En ambos casos la distribución de temperatura tiende a un valor estacionario cuando el tiempo de exposición se acerca a los 20 segundos.

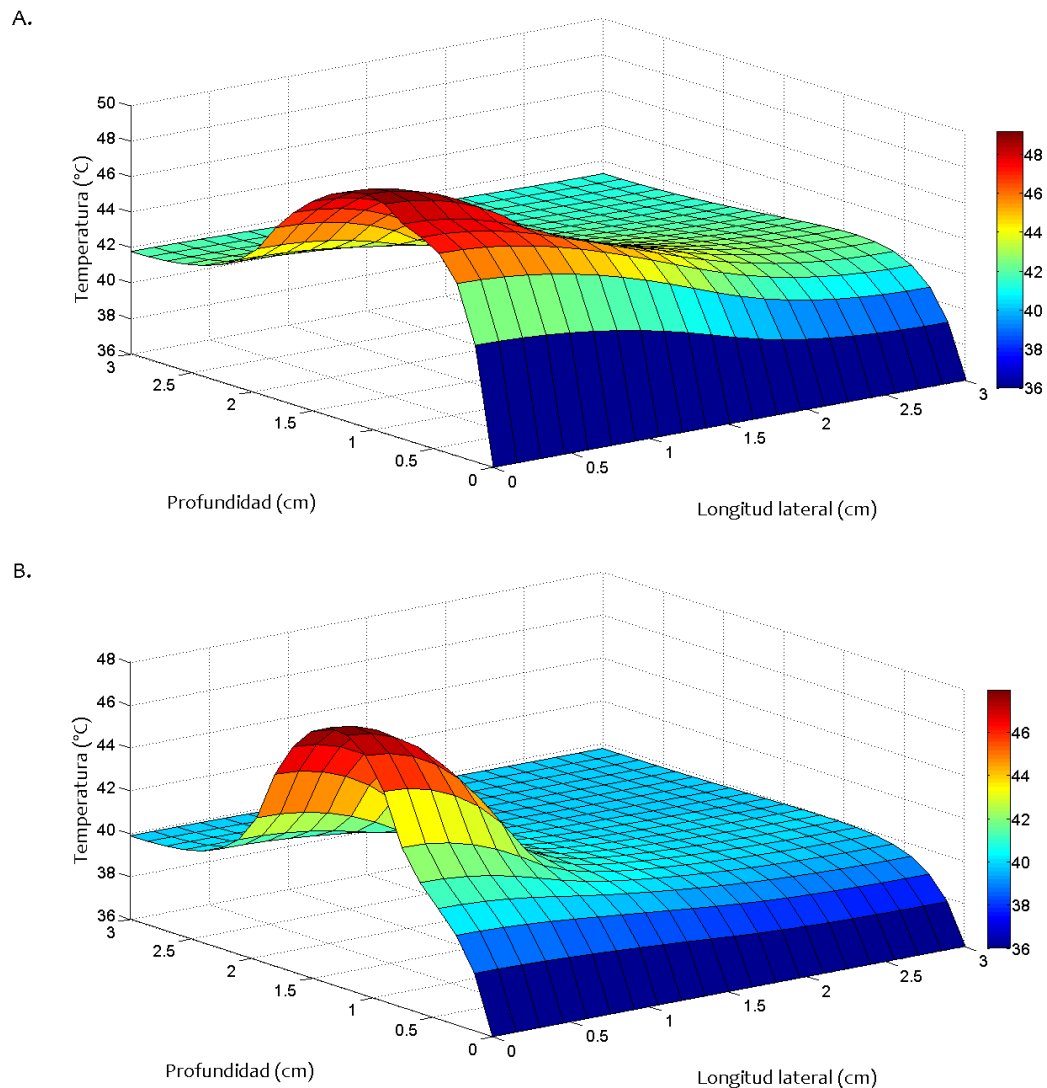


Figura 4-2.: Distribución de temperatura para una sección de tejido heterogéneo de 3 cm de profundidad en estado estacionario luego de 20 min de recibir radiación. A. Distribución obtenida usando los parámetros físicos reportados en la literatura. B. Distribución obtenida usando los parámetros óptimos encontrados en este estudio.

La distribución de temperatura dentro del tejido muestra ser una función no monotónica de la profundidad y la longitud lateral, debido a que el tejido tratado consiste en dos tipos de tejido con propiedades opto-térmicas diferentes. En la figura 4-2 se observa claramente que las diferencias en ambos tipos de tejido, en cuanto a parámetros ópticos y térmicos como el coeficiente de absorción y la perfusión sanguínea, conducen a un calentamiento no uniforme

dentro del volumen del tejido con un pico que corresponde a la zona del tumor.

La figura 4-3 muestra la evolución de la distribución de la temperatura en un intervalo de tiempo de 30 minutos. Se observa que durante todo el tratamiento se previene el sobrecalentamiento del tejido circundante, debido al hecho de que los coeficientes de absorción y conductividad térmica del tejido sano son menores que los del tumor. Adicionalmente, durante este proceso se produce un incremento simultáneo de la temperatura en todo el tejido, lo cual hace que con el tiempo la conducción de calor entre los dos tipos de tejido tienda a suavizar significativamente la no homogeneidad de la distribución de temperatura.

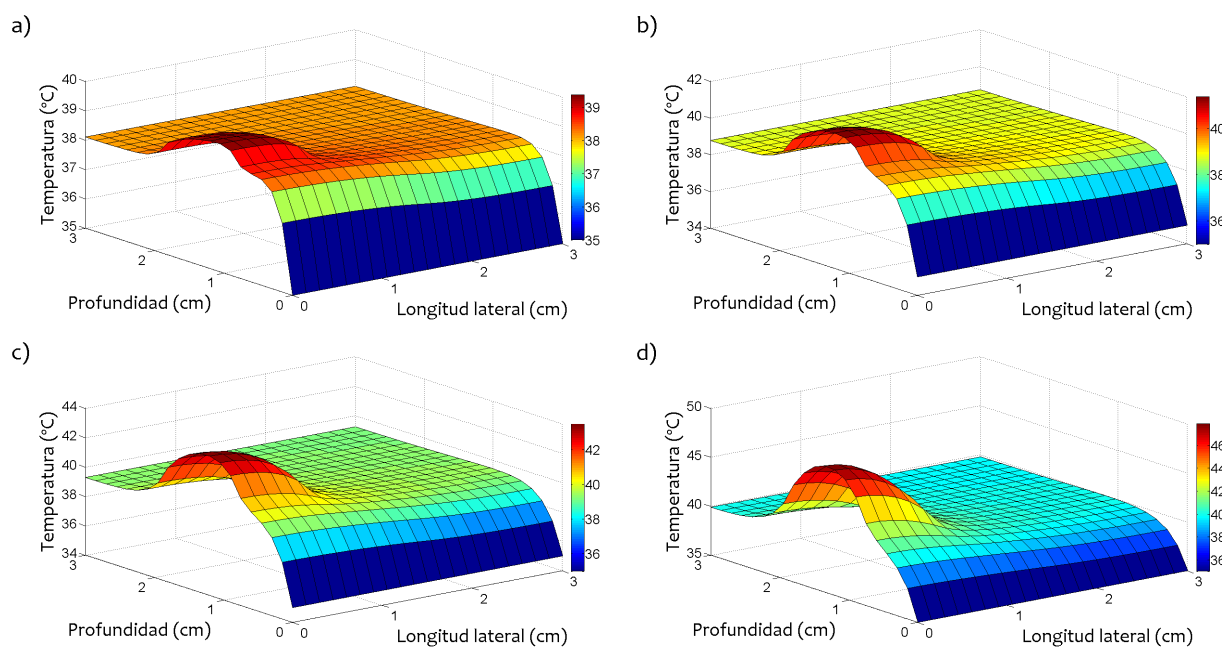


Figura 4-3.: Evolución de la temperatura para un tratamiento típico de 30 minutos. Se muestra la distribución de temperatura obtenida a partir de los parámetros óptimos para diferentes tiempos, a) 9 seg; b) 1 min; c) 1.5 min y d) 30 min.

4.3. Daño térmico

Finalmente se calcula la integral de daño térmico ocasionado durante el tratamiento, y su evolución se puede ver en la figura 4-4. Esta gráfica muestra el grado de daño térmico durante el calentamiento para 6, 12, 18, 24, y 30 minutos, en función de la profundidad dentro del tejido. El eje vertical representa el grado de daño acumulado, ζ , y el eje horizontal representa la profundidad desde la superficie de la piel. El punto de corte de cada curva con la línea $\zeta = 0,53$ ó $\zeta = 1$, representan los puntos que definen la zona del tumor que alcanza un daño

reversible o irreversible.

Dentro de las regiones donde $\zeta = 0,53$ el tejido sufre un daño de primer grado, el cual es el menos severo ya que solo involucra una incomodidad temporal [22]. Para regiones por encima de $\zeta = 1$, el tejido sufre una necrosis completa debido a que se alcanza un daño irreversible del 100 % de las células. En la figura 4-4A se observa que el daño irreversible que se obtiene a partir de simulaciones con los parámetros físicos reportados en la literatura, es considerable en el tejido sano entre 0 y 1 cm de profundidad. En contraste, el daño irreversible que se alcanza dentro del tejido tratado, usando los parámetros físicos óptimos encontrados en este estudio, es mucho mayor en el tumor y es considerablemente menor para el tejido sano puesto que solo se presenta en el tejido canceroso entre 0.8 y 1 cm de profundidad (figura 4-4B).

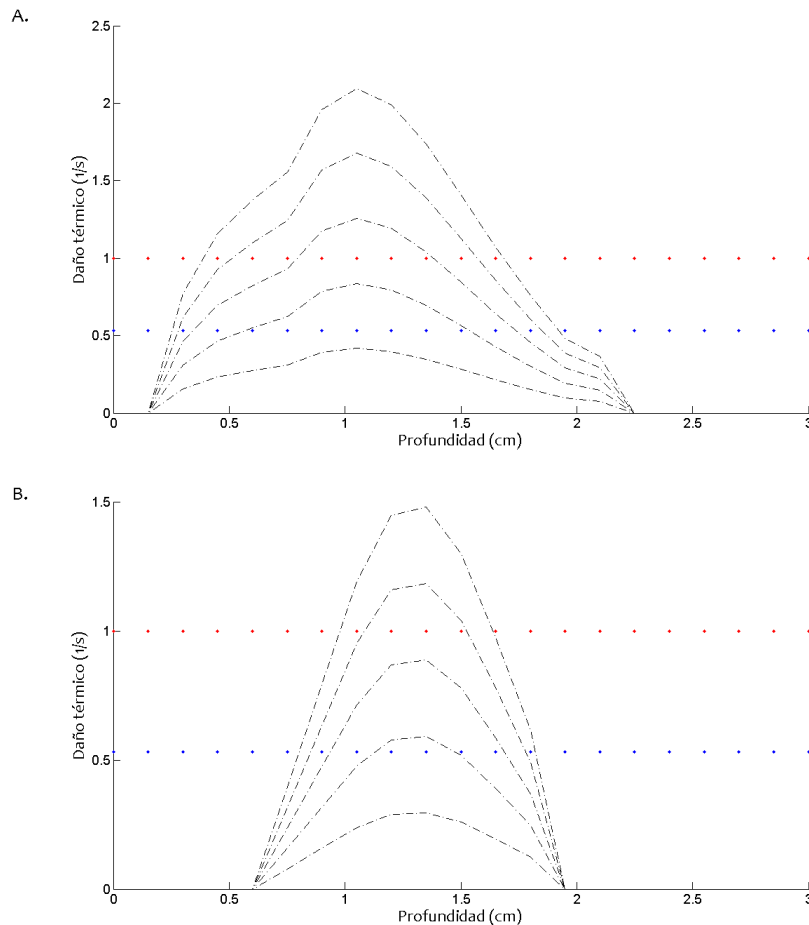


Figura 4-4.: Evolución del daño térmico. Se muestra el daño en función de la profundidad para diferentes tiempos (cada 6 min) en una sesión típica de media hora. A. Parámetros físicos reportados en la literatura. B. Valores óptimos.

5. Discusión de resultados

En general, aunque los resultados numéricos obtenidos concuerdan con la distribución de temperatura que se esperaba observar, no es posible saber si el modelo es capaz de reproducir con precisión las distribuciones de temperatura obtenidas experimentalmente en un tratamiento por hipertermia real. Más aún, teniendo en cuenta que el modelo planteado constituye tan solo una aproximación numérica al problema de la determinación de la distribución de temperatura durante el tratamiento por hipertermia, los errores que pudieran aparecer como resultado de las consideraciones y simplificaciones hechas en la modelación del proceso deben ser considerados en estudios posteriores.

Específicamente, una de las implicaciones del trabajo sobre la parte clínica, es que los resultados encontrados dejan abierta la posibilidad de investigar nuevas estrategias previas al tratamiento que permitan realizar cambios en las propiedades de los tejidos y así conseguir efectos terapéuticos localizados. Ya que el calor causa la muerte celular a través de la desnaturalización de las proteínas y enzimas en función de la dosis térmica, se esperaría obtener un efecto positivo en la respuesta terapéutica luego de aplicar calor a los tejidos que convenientemente hayan experimentado un cambio en las propiedades ópticas y / o térmicas. Es así que, dada la importancia de encontrar tratamientos cuyos efectos secundarios sean mínimos, cobra relevancia la investigación de la hipertermia en combinación con otras alternativas que complementen el tratamiento de manera localizada, con miras a evitar los efectos severos de las prácticas convencionales.

En cuanto a las mediciones de la temperatura del tejido obtenidas mediante las simulaciones y su relación con el daño térmico alcanzado, es posible reconocer la utilidad del modelo en la determinación del tamaño o la fracción de la zona afectada durante un tratamiento real. Sin embargo, esta aproximación tiene la limitante de no proporcionar información precisa acerca del daño celular alcanzado durante la radiación ni tampoco de su grado de reversibilidad. Teniendo en cuenta que la reversibilidad del daño ocasionado a las células determina en gran parte la efectividad del tratamiento, se requiere un estudio histológico detallado que correlacione la cantidad de energía absorbida, el aumento de la temperatura y el grado de daño celular.

6. Conclusiones y recomendaciones

En este trabajo se investigó un modelo matemático opto-térmico para la hipertermia superficial inducida por láser y se realizó un estudio numérico para determinar la propagación de la luz en el tejido y la distribución de la temperatura. Los resultados numéricos obtenidos en las simulaciones fueron usados para calcular otras cantidades físicas como el daño térmico asociado al calentamiento del tejido.

Las comparaciones entre los resultados de las simulaciones obtenidas usando los parámetros físicos reportados en la literatura y los resultados obtenidos con los valores óptimos encontrados en este estudio, claramente demuestran la importancia de realizar predicciones que sirvan como base para la evaluación de un posible tratamiento de hipertermia, con el fin de identificar los valores de los parámetros fisiológicos que conduzcan a soluciones que maximicen el efecto terapéutico y a la vez minimicen los efectos secundarios no deseados.

En este estudio se encontró que un aumento en el coeficiente de absorción del tejido canceroso tiene un efecto importante en la distribución de temperatura, en las características de la transferencia de calor, y por lo tanto, en la efectividad del tratamiento. También se encontró que aquellos valores que representan cambios significativos en las propiedades físicas de ambos tipos de tejido (canceroso y sano) conducen a gradientes de temperatura mayores que los que se presentan en tejidos con características físicas similares. Adicionalmente, los resultados de la optimización muestran que el control de la tasa de perfusión sanguínea, tanto del tumor como del tejido circundante, podría ser bastante útil en la planificación de un tratamiento de hipertermia ideal.

Para resumir, este trabajo muestra que tanto los valores de los parámetros fisiológicos que tienen un efecto significativo sobre la distribución de la temperatura, como los valores que podrían ser manipulados en un tratamiento real, pueden ser optimizados con el fin de reducir el daño en el tejido sano y deben ser tenidos en cuenta en la planeación previa al tratamiento por hipertermia.

Recomendaciones para futuras investigaciones

En los últimos años se han utilizado diferentes modelos para evaluar los daños inducidos tanto a nivel del tejido en su conjunto como a nivel celular, en los cuales se ha demostrado que el modelo de Arrhenius no debe ser utilizado para ilustrar cualitativamente el grado de

daño del tumor sin tener en cuenta el daño celular [22]. Con base en estas consideraciones, se sugiere realizar una optimización del daño haciendo que la función objetivo incluya el nivel de daño celular para dar cuenta del efecto bioquímico con mayor precisión.

Otra dirección para investigaciones futuras es el estudio de problemas de control relacionados no solo con los parámetros opto-térmicos sino con la dosis de calor aplicada, así como también, la geometría y la posición del tumor. En particular, debido a que el modelo debe ser útil en la evaluación de tratamientos para tumores con geometrías específicas, se hace necesario incluir el uso de herramientas imagenológicas que permitan visualizar la evolución del tratamiento en cortes anatómicos, tomados de imágenes de resonancia magnética o tomografía axial computarizadas.

Por último, se debe resaltar que para realizar un estudio completo de la respuesta térmica del tejido tratado por hipertermia, los resultados numéricos deben ser comparados con datos medidos en experimentos reales, de tal manera que se puedan hacer correcciones al modelo matemático.

A. Anexo: Derivación de la aproximación por difusión

La cantidad fundamental en la teoría de transporte es llamada radiancia $J(r, s)$ y es expresada en unidades de $\text{W m}^{-2}\text{sr}^{-1}$. Esta cantidad denota la densidad de flujo de energía (potencia) dentro de un material en una dirección específica s a un ángulo $d\omega$. La ecuación diferencial que gobierna la radiancia se conoce como la ecuación de transferencia radiativa y está dada por:

$$\frac{dJ(r, s)}{ds} = -\alpha_t J(r, s) + \frac{\alpha_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(s, s') J(r, s') d\omega', \quad (\text{A-1})$$

donde $p(s, s')$ es la función de fase de un fotón que se dispersa desde la dirección s' en s , ds es una longitud de trayecto infinitesimal, y $d\omega'$ es el ángulo elemental del sólido sobre la dirección de s . En la realización de las mediciones de las propiedades ópticas, la cantidad observable es la intensidad que deriva de la radiancia por la integración sobre el ángulo del sólido:

$$I(r) = \int_{4\pi} J(r, s) d\omega \quad (\text{A-2})$$

Por otra parte, la radiancia puede ser expresada en términos de intensidad mediante la expresión

$$J(r, s) = I(r) \delta(\omega - \omega_s), \quad (\text{A-3})$$

donde $\delta(\omega - \omega_s)$ es una función delta del ángulo elemental, que apunta en la dirección dada por s . Cuando una corriente laser incide sobre un medio turbio, la radiancia dentro del medio puede se divide en los término coherente y difuso de acuerdo a la relación:

$$J = J_c + J_d. \quad (\text{A-4})$$

Cuando la dispersión sobrepasa la absorción, la parte difusa de $I(r)$ tiende a ser casi isotrópica. De acuerdo a Ishimaru (1989), se puede expandir la radiancia difusa J_d en la serie:

$$J_d = \frac{1}{4\pi} (I_d + 3\mathbf{F}_d s + \dots), \quad (\text{A-5})$$

donde I_d es la intensidad difusa, y el vector de flujo \mathbf{F}_d está determinado por:

$$\mathbf{F}_d(r) = \int_{4\pi} J_d(r, s) d\omega \quad (\text{A-6})$$

Los dos primeros términos de la expansión para J_d constituyen la aproximación por difusión. Por último, la intensidad difusa I_d por si misma satisface la siguiente ecuación de difusión:

$$(\nabla^2 - D^2)I_d(r) = -Q(r), \quad (\text{A-7})$$

donde D^2 es el parámetro de difusión, y Q representa la fuente de fotones dispersados.

B. Anexo: Derivación de la ecuación de biocalor

El transporte por conducción de calor en el interior del tejido se explica mediante la ley de conducción de calor de Fourier. Esta ley establece que la cantidad de energía térmica Q , conducida a través de un medio, es inversamente proporcional a la longitud, ΔL , que atraviesa, y es proporcional a la sección de área transversal A , a la diferencia de temperatura ΔT y al tiempo Δt . Esta ley se expresa mediante la ecuación:

$$Q = \frac{-kA\Delta T\Delta t}{\Delta L}, \quad (\text{B-1})$$

con k el coeficiente de proporcionalidad, que se conoce como coeficiente de conductividad térmica y es una característica del material (tejido en este caso).

Como aproximación a la distribución de temperatura dentro del tejido, considerar el flujo de calor en algún punto equivale a tomar un fragmento de tejido lo suficientemente pequeño. Es decir, que si se toma la tasa de calor conducido por unidad de área por unidad de tiempo, para una longitud infinitesimalmente pequeña se tiene que $\Delta T/\Delta L \rightarrow \nabla T$ cuando $\Delta L \rightarrow 0$. Por lo tanto, el flujo de calor \mathbf{f} debido a la conducción térmica puede ser expresado como:

$$\mathbf{f} = -k\nabla T, \quad (\text{B-2})$$

donde k es el factor que relaciona la tasa de cambio con el gradiente térmico, conocido como la conductividad térmica, y el vector de cantidad $-\nabla T$ representa el máximo cambio de temperatura por unidad de distancia.

Teniendo en cuenta que la tasa de cambio de la temperatura con respecto al tiempo en cualquier punto debe ser directamente proporcional al gradiente de temperatura e inversamente proporcional a la cantidad de calor que es capaz de almacenar el tejido, se tiene que la transferencia de calor por conducción se puede expresar mediante la ecuación:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T), \quad (\text{B-3})$$

donde ρ es la densidad (kg/m^{-3}) y c_p es el calor específico ($\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}$).

En cuanto a la transferencia de calor por convección, se considera el efecto de los pequeños vasos sanguíneos (capilares) que son responsables de la perfusión sanguínea. Como el flujo sanguíneo disipa el calor para un punto dado, la ecuación anterior debe incluir un término de pérdida de calor en el lado derecho, puesto que el cambio de temperatura también debe ser directamente proporcional a la capacidad que tiene la sangre circulante de almacenar calor (densidad y calor específico), la tasa v a la que fluye la sangre, y la diferencia de temperatura entre ese punto y la temperatura arterial T_a . De este modo, una ecuación que incluya tanto la conducción térmica como la convección por el flujo sanguíneo está dada por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho \rho_s c_s v (T_a - T) \quad (\text{B-4})$$

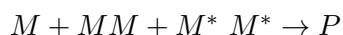
Por último, con base en la ley de la conservación de la energía, se plantea que la calor almacenado por el tejido para un volumen control en cualquier instante de tiempo debe estar dado por el calor emitido por la fuente Q (que será la suma del calor absorbido por la radiación y el calor producido por la actividad metabólica), la pérdida o ganancia de calor por difusión (conducción) y la pérdida de calor por perfusión sanguínea. De este modo, se tiene que:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho \rho_s c_s v (T_a - T) + Q \quad (\text{B-5})$$

La ecuación anterior, conocida como la ecuación de bio-calor, ha sido usada repetidamente para describir el intercambio de calor en tejidos biológicos sometidos a algún tipo de calentamiento mediante radiación electromagnética (Zhang et al. 2005; Fasano et al. 2008; Sun et al. 2008; Dai et al. 2008).

C. Anexo: Derivación del modelo de Arrhenius

Este modelo establece que a través de la colisión, una molécula nativa M interactúa con otra molécula M , una de ellas quedando energéticamente más excitada que la otra y pasando a un estado de transición, M^* . A su vez, la molécula excitada puede perder energía si choca una vez más, o puede establecerse en una nueva configuración, P , que implica la inactivación o desnaturalización. :



Asumiendo que la tasa de formación de las moléculas excitadas es igual que la tasa de desaparición, y que la tasa de desactivación por colisiones $M^* + M$ es mucho mayor que la tasa de decaimiento unimolecular, se tiene que la concentración de las moléculas excitadas está dada por:

$$-\frac{dM}{dt} = r[M], \quad (\text{C-1})$$

donde los corchetes indican concentración molar y r es la tasa de reacción resultante. Una manera de encontrar una expresión para la tasa de reacción, r , se obtiene partiendo del supuesto de que en el proceso de reacción que conduce a la desnaturalización, los reactivos térmicamente excitados sobrepasan una barrera de energía, ΔE_a , para formar los productos. En este contexto, la energía del sistema se distribuye entre un agregado de moléculas en colisión, de tal modo que la distribución de la energía total es la misma que la de la energía cinética. Por lo tanto, si la concentración total de moléculas que pueden reaccionar, $[M^*]$, se escribe como el producto de la concentración total de moléculas presentes $[M]$ y la fracción que tiene una energía mayor que ΔE_a , de acuerdo a la distribución de Maxwell-Boltzmann, la tasa de formación de productos estará dada por:

$$-\frac{dM}{dt} = [M]A \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT}\right), \quad (\text{C-2})$$

donde A (s^{-1}) es el factor de frecuencia, ΔE_a (J mol^{-1}) es la energía de activación, R ($\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) es la constante universal de los gases y T (K) es la temperatura. Así, asumiendo una reacción de primer orden, la ecuación 1 conduce a la ley de Arrhenius:

$$r = A \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT}\right) \quad (\text{C-3})$$

D. Anexo: El método numérico de líneas

El método numérico de líneas (MELIN) es un procedimiento que permite obtener la solución de ecuaciones diferenciales parciales convirtiéndolas en un conjunto acoplado de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO). Este método numérico, que constituye una técnica eficiente para solucionar ecuaciones diferenciales parciales de evolución [19], consiste en la discretización de la parte espacial de las coordenadas y convierte la ecuación diferencial parcial y sus fronteras en un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) acopladas. El sistema EDO que reemplaza el problema de la ecuación diferencial parcial y sus fronteras se integra por técnicas estándar, por lo cual se hace indispensable el planteamiento del problema como un problema de valor inicial.

Para ilustrar la aplicación del método se considera la formulación de un problema de distribución planteado como una ecuación diferencial parcial unidimensional de difusión lineal [4]

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \alpha^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad \text{para } x \in (0, l), \quad t > 0, \quad (1)$$

con condiciones de frontera

$$\begin{aligned} u(0, t) &= 0 \\ \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=l} &= 0 \end{aligned} \quad (D-1)$$

y condición inicial

$$u(x, 0) = c. \quad (D-2)$$

Para encontrar numéricamente la solución de este sistema utilizando el método de líneas, se comienza por discretizar la variable x en intervalos equidistantes de longitud Δx considerando una partición de N divisiones a lo largo del eje x y designando la función u en el punto i de la partición como

$$u(x_i, t) = u_i(t) = u_i, \quad (D-3)$$

de tal modo que u en todos los puntos es u_1, u_2, \dots, u_{N+1} .

Teniendo en cuenta que u es constante respecto a la variable espacial x_i ,

$$\left. \frac{\partial u_i}{\partial t} \right|_{x_i, t} = \frac{du_i}{dt}, \quad (\text{D-4})$$

al discretizar la segunda derivada espacial usando diferencias centradas (mediante la fórmula de tres puntos), la ecuación (1) puede escribirse como

$$\frac{du_i}{dt} = \alpha^2 \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{(\Delta x)^2} \quad i = 2, 3, \dots, N$$

que representa un conjunto acoplado de ecuaciones diferenciales ordinarias.

La función u en los puntos $i = 1$ e $i = N + 1$ requiere un tratamiento especial ya que en tales puntos es necesario satisfacer las condiciones de frontera. Para el punto $i = 1$, la función es fija y según (2) su valor es 0, por lo cual $u_1 = 0$. Para la frontera $x = l$, que corresponde al punto $i = N + 1$, se puede expresar la derivada espacial por medio de diferencias finitas regresivas y así conservar el mismo orden de aproximación ($O(\Delta x)^2$):

$$\left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=l} = \frac{\partial u_{N+1}}{\partial x} = \frac{du_{N+1}}{dx} = \frac{3u_{N+1} - 4u_N + u_{N-1}}{2\Delta x}. \quad (\text{D-5})$$

Teniendo en cuenta que esta derivada es cero, se puede hallar el valor de la función u explícitamente en la frontera $x = N + 1$ como:

$$u_{N+1} = \frac{4u_N - u_{N-1}}{3}. \quad (\text{D-6})$$

Así, encontrar la solución numérica de la ecuación diferencial parcial (1-3) es equivalente a solucionar numéricamente el sistema acoplado de ecuaciones diferenciales (4) sujeto a la condición inicial $u_i(t = 0) = c$ ($i = 2, 3, \dots, N$).

Bibliografía

- [1] ARUNACHALAM, K. ; SATISH, S. ; LALITA, UPDA.: Computational feasibility of deformable mirror microwave hyperthermia technique for localized breast tumors. En: *Int. J. Hyperthermia* 23 (2007), p. 577–589
- [2] BHOWMICK, J.E. ; COAD, D.J. ; SWANLUND, J.C.: In vitro thermal therapy of AT-1 Dunning prostate tumours. En: *Int. J. Hyperthermia* 20 (2004), p. 73–92
- [3] DUBOIS, J.B. ; HAY, M. ; BORDURE, G.: Hyperthermia in the Treatment of Chest Wall Recurrences in Breast Cancer. En: *Cancer* 163 (1990), p. 848–852
- [4] ESTRADA, H.: *Física Computacional*. Colombia : Universidad Nacional de Colombia, 2005
- [5] FÁNJUL-VÉLEZA, F. ; ROMANOV, O.G. ; ARCE-DIEGO, J.L.: Efficient 3D numerical approach for temperature prediction in laser irradiated biological tissues. En: *Computers in Biology and Medicine* 39 (2009), p. 810–817
- [6] FANTINI, S. ; WALKER, S.A. ; FRANCESCHINI, M.A. ; KASCHKE, M. ; SCHLAG, P.M. ; MOESTA, K.T.: Assessment of the size, position, and optical properties of breast tumors in vivo by noninvasive optical methods. En: *Applied Optics* 37:10 (1998)
- [7] FASANO, A. ; HOMBERG, D. ; NAUMOV, D.: On a mathematical model for laser-induced thermotherapy. En: *Mathematics Subject Classification. 92C50, 76Z05, 35Q80* (2008)
- [8] FLOCK, S.T. ; PATTERSON, M.S. ; WILSON, B.C. ; WYMAN, D.R.: Monte Carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues - I: Model predictions and comparison with diffusion theory. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36:12 (1989), p. 1162–1168
- [9] FRANCKENA, M. ; FATEHIA, D. ; DE BRUIJNEA, M. ; CANTERSA, A.M. ; VAN NORDENC, Y. ; MENSA, J.W. ; VAN RHOONA, G.C. ; VAN DER ZEEA, J.: Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. En: *European Journal of Cancer* 45 (2009), p. 1969–1978
- [10] FUJITA, S. ; TAMAZAWA, M. ; KURODA, K.: Effects of Blood Perfusion Rate on the Optimization of RF-Capacitive Hyperthermia. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45 (1998)

- [11] HE, X. ; WOLKERS, W.F. ; CROWE, J.H. ; SWANLUND, D.J. ; BISCHOF, J.C.: In Situ Thermal Denaturation of Proteins in Dunning AT-1 Prostate Cancer Cells: Implication for Hyperthermic Cell Injury. En: *Annals of Biomedical Engineering* 32:10 (2004), p. 1384–1398
- [12] ISSELS, R.D.: Hyperthermia adds to chemotherapy. En: *European Journal of Cancer* 44 (2008), p. 2546–2554
- [13] JAUNICH, M. ; SHREYA, R. ; KYUNGHAN, K. ; KUNAL, M. ; ZHIXIONG, G.: Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues. En: *International Journal of Heat and Mass Transfer* 51 (2008), p. 5511–5521
- [14] KHANAFER, K. ; BULL, J.L. ; POP, I. ; BERGUER, R. ; YASUMOTO, T.: Influence of pulsatile blood flow and heating scheme on the temperature distribution during hyperthermia treatment. En: *International Journal of Heat and Mass Transfer* 50 (2007), p. 4883–4890
- [15] KINSHT, N.V. ; KINSHT, D.N.: Hemodynamics and Heat Transfer in Controlled Whole-Body Hypertemia: Model and Processes. En: *Journal of Engineering Physics and Thermophysics* 81 (2008), p. 1231–1242
- [16] LEPOCK, J.R.: Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. En: *Int. J. Hyperthermia* 19:3 (2003), p. 252–266
- [17] MORITZ, A.R. ; HENRIQUES, F.C.: Studies of thermal injury. II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. En: *Am. J. Pathol.* 23 (1947), p. 695–720
- [18] NIEMZ, M.H.: *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications*. Berlin : Springer, 1996
- [19] SCHIESSER, W.E. ; GRIFFITHS, G.W.: *A Compendium of Partial Differential Equation Models. Method of Lines Analysis with Matlab*. Cambridge University Press, 2009
- [20] SHAFIRSTEIN, G.P. ; MOROS, E.G. ; SIEGEL, E. ; HENNINGS, L. ; KAUFMANN, Y. ; FERGUSON, S. ; MYHILL, J. ; SWANEY, M. ; SPRING, P.: Conductive interstitial thermal therapy device for surgical margin ablation: In vivo verification of a theoretical model. En: *Int. J. Hyperthermia* 23:6 (2007), p. 477–492
- [21] STURESSON, C. ; ANDERSON-ENGELS, S.: A mathematical model for predicting the temperature distribution in laser-induced hyperthermia. Experimental evaluation and applications. En: *Phys. Med. Biol* 40 (1995), p. 2037–2052

-
- [22] SUN, J. ; ZHANG, A. ; XU, L.X.: Evaluation of alternate cooling and heating for tumor treatment. En: *International Journal of Heat and Mass Transfer* 51 (2008), p. 5478–5485
- [23] TROMBERG, B.J. ; SHAH, N. ; LANNING, R. ; CERUSSI, A. ; ESPINOZA, J. ; PHAM, T. ; SVAASAND, L. ; BUTLER, J: Non-Invasive In Vivo Characterization of Breast Tumors Using Photon Migration Spectroscopy. En: *Neoplasia* 2:1 (2000), p. 26–40
- [24] TUNG, M.M. ; TRUJILLO, M. ; LOPEZ, J.A. ; RIVERA, M.J. ; BEJARANO, E.J.: Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heat transfer equation. En: *Mathematical and Computer Modelling* 50 (2009), p. 665–672
- [25] YASSENE, M. ; VERHEY, J.F.: A finite element method model to simulate laser interstitial thermotherapy in anatomical inhomogeneous regions. En: *BioMedical Engineering OnLine* 4:2 (2005)
- [26] ZHANG, R. ; VERKRUYSE, W. ; AGUILAR, G. ; NELSON, J.S.: Comparison of diffusion approximation and Monte Carlo based finite element models for simulating thermal responses to laser irradiation in discrete vessels. En: *Phys. Med. Biol.* 50 (2005), p. 4075–4086