

**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA**

Escuela de Ingenierías

Departamento de Computación, Electrónica y Mecatrónica

**UDLAP**®

Estimación del incremento de dosis en la Terapia Fotodinámica para el  
tratamiento de carcinomas cutáneos no-melanomas mediante el  
fotosensibilizador Protoporfirina IX

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta la  
estudiante

Andrés Munguía Siu

157437

Ingeniería Biomédica

Dr. Juan Horacio Espinoza Rodríguez

San Andrés Cholula, Puebla.

Primavera 2020

Hoja de firmas

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta el  
estudiante Andrés Munguía Siu 157437

**Director de Tesis**

---

**Dr. Juan Horacio Espinoza Rodríguez**

**Presidente de Tesis**

---

**Dra. Rocío Salazar Varas**

**Secretario de Tesis**

---

**Dr. Gibran Etcheverry Doger**

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Agradezco mucho la ayuda del futuro doctor Gabriel Solana Lavalle, por la ayuda y aportaciones durante el desarrollo de este trabajo, sus conocimientos en programación fueron de gran utilidad para resolver los problemas que se iban presentando. De igual manera, al Dr. Juan Horacio Espinoza Rodríguez por compartir sus conocimientos en Biofotónica y brindar apoyo constante a cualquier duda que fuera surgiendo.

Agradezco a mis sinodales la Dra. Rocio Varas Salazar y al Dr. Gibran Etcheverry Doger por sus comentarios y correcciones a este trabajo de tesis.

## **ABSTRACT**

*Photodynamic therapy (PDT) is a modern therapeutic method, which uses light activated drug that can be used topically to treat a number of non-melanoma skin cancers (NMSC) and precancers. PDT key components include the presence of a photosensitizer, oxygen, and light (within the absorption spectrum of the photosensitizer). Current clinical practice utilizes topical photosensitizers that are precursors of protoporphyrin IX (PpIX). The purpose of this work is to report quantitatively the effect of using Protoporphyrin IX as a photosensitizer on tumor dose enhancement when the skin tissue is irradiated by a typical 630 nm red light laser source. For this, the transport of light in turbid biological media such as human skin was modeled using the stochastic method called Monte Carlo. It was used a custom Monte Carlo simulation algorithm of a multi-layered skin model in the presence of a superficial tumor volume. The results of such simulations indicate dose improvement factor increases linearly with concentration and decreases with doubling of tumor volume.*

## **RESUMEN**

La terapia fotodinámica (PDT) es un tratamiento moderno, el cual utiliza la luz para activar un agente fotosensibilizador, este tratamiento es utilizado para tratar los carcinomas cutáneos no-melanoma (NMSC) y precánceres. Los componentes claves de la PDT son el fotosensibilizador, el oxígeno y la luz (dentro del espectro de absorción del fotosensibilizador). La práctica clínica actual utiliza fotosensibilizadores que son precursores de la Protoporfirina IX (PpIX). El propósito de este trabajo es reportar cuantitativamente el incremento de dosis en tumor con el fotosensibilizador PpIX cuando el tejido de la piel es irradiado con una fuente láser de luz roja a 630 nm. De este modo, el transporte de luz en tejido biológico turbio, como es el caso de la piel humana, fue modelado usando el método estocástico de Monte Carlo. Se utilizó un código genérico de Monte Carlo para simular un modelo multicapas de tejido biológico en presencia de un tumor superficial. Los resultados de las simulaciones indican un aumento lineal en el factor de incremento de dosis con la concentración de PpIX y una reducción al duplicar el volumen del tumor.

## TABLA DE ABREVIATURAS

PDT	Terapia Fotodinámica	NIR	Cerca de Infrarrojo
NMSC	Carcinoma Cutáneo no-melanoma	UV	Ultravioleta
PpIX	Protoporfirina IX	h	Constante de Planck ( $6.63 \times 10^{-34}$ J/s)
BCC	Carcinoma Basocelular	E	Energía
AK	Queratosis actínica	I	Intensidad de la radiación
BD	Enfermedad de Bowen	N	Número de fotones
ROS	Especie Reactiva de Oxígeno	$\mu_a$	Coeficiente de absorción
MCRT	Transferencia de Radiación Monte Carlo	$\mu_s$	Coeficiente de dispersión
nm	Nanómetros	g	Parámetro de anisotropía
SCC	Células Escamosas	n	Índice de Refracción
PS	Fotosensibilizador	W	Watts
$\vec{E}$	Vector de Campo Eléctrico	3D	Tridimensional
$\vec{B}$	Vector de Campo Magnético	T	Transmitancia
$\mu\text{M}$	Micromolar	A	Absorbancia
$\lambda$	Longitud de onda	$\epsilon$	Coeficiente de Extinción
c	Velocidad de la luz en el vacío ( $3 \times 10^8$ m/s)	M	Molar
cm	Centímetros	C	Concentración
		mm	Milímetros
		k	Factor de Incremento de Dosis

$R^2$	Ajuste de correlación	ns	Nanosegundos
s	Paso del fotón	t	Tiempo
$\xi$	Número aleatorio con distribución uniforme de 0 a 1	$P_\theta$	Función de probabilidad de densidad
		RND	Número aleatorio

## ÍNDICE

1. Introducción .....	1
2. Planteamiento del problema.....	4
3. Objetivos.....	5
3.1. Objetivo General.....	5
3.2. Objetivos Particulares.....	5
4. Marco teórico .....	6
4.1. Cáncer de piel no melanoma.....	6
4.2. La Terapia Fotodinámica.....	7
4.3. Interacción de la luz con la materia.....	8
4.3.1. Teoría de Planck.....	10
4.3.2. Ley de Beer-Lambert.....	11
4.3.3. Propiedades ópticas del tejido cutáneo.....	11
4.4. Método Monte Carlo para el Transporte de Luz en Tejido.....	14
4.4.1. Principio de muestreo en Monte Carlo.....	15
4.4.2. Función Henyey-Greenstein.....	16
5. Materiales y métodos.....	18
5.1. Materiales.....	18
5.1.1. Hardware.....	18



5.1.2. Software.....	18
5.2. Metodología.....	18
5.2.1. Coeficiente de absorción de PpIX.....	19
5.2.2. Coeficiente de dispersión de PpIX.....	20
5.2.3. Coeficiente de anisotropía del tejido.....	21
5.2.4. Índice de Refracción del tejido.....	21
5.2.5. Modelo de capas para la simulación.....	21
5.2.6. Paso del fotón.....	26
5.2.7. Albedo.....	26
5.2.8. Lanzamiento de fotones.....	28
5.2.9. Posición y dirección de fotones.....	29
5.2.10. Terminación de fotones.....	32
5.2.11. Estructura general del código.....	33
6. Resultados y discusión.....	34
6.1. Factor de incremento de dosis.....	34
6.2. Cuantificación de fotones por simulación Monte Carlo.....	36
7. Conclusiones.....	40
8. Índice de figuras.....	41
9. Índice de tablas.....	43
10. Perspectivas y trabajo a futuro.....	44
11. Bibliografía.....	45
12. Anexos.....	48

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel no melanoma (NMSC) es el carcinoma más común en individuos de piel blanca en todo el mundo. La incidencia está aumentando y creando más problemas para los servicios de salud (Lomas *et al* 2012). Estos cánceres rara vez ponen en peligro la vida, pero si no se tratan pueden ser localmente invasivos y causar dolor, sangrado y desfiguración. De hecho, una detección temprana asegura el 99% de supervivencia a los 5 años por lo que es esencial que todos los casos sean tratados (Skin Cancer Foundation, 2020).

Hoy en día, existen diferentes técnicas de tratamiento para los cánceres de piel no melanoma y de lesiones precancerosas, como el carcinoma basocelular (BCC), la queratosis actínica (AK) y la enfermedad de Bowen (BD) que utilizan extirpación quirúrgica, crioterapia, radioterapia y cremas tópicas quimioterapéuticas (Cohen, Lee 2016).

Sin embargo, un tratamiento alternativo que ha captado el interés de varios grupos de investigación en los últimos años, es la terapia fotodinámica (PDT). Actualmente, en la práctica clínica esta terapia es implementada por la aplicación tópica de un fotosensibilizador que es precursor de la Protoporfirina IX (PpIX). Esta molécula se acumula predominantemente dentro de las células tumorales, y posteriormente se irradia con luz visible para activar el fotosensibilizador en presencia de oxígeno, dando como resultado una producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan la muerte celular, y por consiguiente la destrucción de tejido tumoral. (Hamblin, Huang 2014, Cohen, Lee 2016, Tampa *et al* 2019).

Por lo que, la longitud de onda apropiada de la luz, la concentración de sensibilizador y el nivel de oxígeno molecular en el tejido son los tres principales factores críticos para la efectividad de la PDT (Ericson *et al* 2008). Hoy en día, los tratamientos de PDT generalmente utilizan luz roja (630 nm) con una profundidad de penetración en el tejido de aproximadamente 3 mm. (Jeynes *et al* 2019). Ver Figura 1.

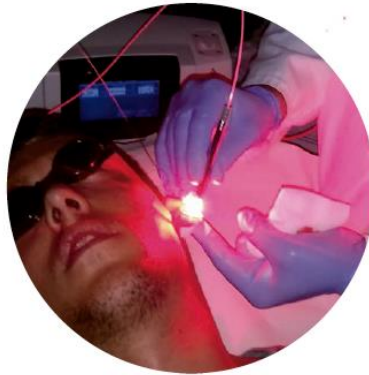


Figura 1. Tratamiento clínico para lesiones oncológicas. (INTERmedic 2020).

A pesar de haber demasiada evidencia en la efectividad de la terapia fotodinámica, tanto en el ámbito clínico, como en la experimentación preclínica, debemos asegurarnos que la dosis de luz recibida por los pacientes sea una cantidad crítica medible para predecir el resultado de la PDT (Dimofte *et al* 2009). Esta cantidad comúnmente es referida como dosis fotodinámica, la cual es proporcional al número de fotones absorbidos por el fotosensibilizador en una unidad de volumen de tejido tumoral (Farrell *et al* 1998).

Por lo que, esta dosis fotodinámica es de suma importancia para asegurar el éxito de dicho tratamiento, la cual debe medirse de manera práctica e implementarse clínicamente en protocolos de tratamiento de PDT de rutina (Valentine *et al* 2013).

Sin embargo, para investigar a detalle la interacción de la luz con el tejido biológico en cuestión previo al tratamiento, comúnmente se adoptan modelos teóricos. A esto se le denomina dosimetría predictiva, y en el caso particular de la PDT, se considera que es una estimación multifactorial (propagación de luz, distribución de fotosensibilizadores y concentración de oxígeno) que calcula el impacto en los tejidos, y por lo tanto en la dosis fotodinámica alcanzada en ellos (Dupon 2017). Para lo anterior, el modelo de transferencia de radiación Monte Carlo (MCRT) es el estándar de oro cuando se desea simular la propagación de la luz a través de medios heterogéneos, como lo es el tejido cutáneo (Campbell 2016). Por lo que, cuanto más exacto se describa el tejido en términos de propiedades ópticas, más precisos serán los resultados calculados de la MCRT.

La mayoría de los modelos MCRT que simulan PDT asumen distribuciones uniformes de tejido de la piel. Algunos modelos introducen capas de diferentes tipos de tejido y/o tumores representados por formas geométricas (Campbell 2016, Dipon 2017).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dado que la Protoporfirina IX (PpIX) es el fotosensibilizador más utilizado en la terapia fotodinámica (PDT) dermatológica, es importante explorar los incrementos de dosis generados por esta molécula durante tratamientos de rutina en lesiones cutáneas autorizadas, ya que solo se ha estudiado su eficiencia a partir de casos clínicos. Para ello, se plantea la necesidad de proporcionar un modelo teórico como primera instancia que pueda inferir la efectividad de los fotones absorbidos por el PpIX suministrado al paciente en un volumen de tejido tumoral de interés (en este caso, tumores cutáneos superficiales), lo que debería facilitar las aplicaciones clínicas reguladoras de tratamiento con PDT.

### **3. OBJETIVOS**

#### *3.1. Objetivo General*

Evaluar los incrementos de dosis fotodinámica mediante una fuente monocromática de luz en tejido tumoral de piel, debido a la presencia de diversas concentraciones del agente fotosensibilizador PpIX.

#### *3.2. Objetivos Particulares*

- Establecer las propiedades ópticas del tejido normal y tumoral de la piel, particularmente los coeficientes de absorción y dispersión.
- Modelar mediante Simulación Monte Carlo el transporte de luz a través de un volumen tumoral esférico en presencia de PpIX, el cual es incrustado y rodeado de tejido normal.
- Determinar el factor de incremento de dosis fotodinámica dictaminado por la presencia del PpIX en el tejido tumoral.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. Cáncer de piel no melanoma

El cáncer de piel no melanoma (NMSC) se origina en células distintas de los melanocitos. La mayoría de estos surgen de los queratinocitos, que constituyen la gran mayoría de las células en la epidermis, o capa externa, de la piel (Hamblin, Huang 2014). Este grupo de cáncer comprenden carcinomas de células basales (abreviación en inglés, BCC) y carcinomas de células escamosas (SCC), ver Figura 2.

El cáncer de piel no melanoma es causado principalmente por la exposición a la radiación solar y es tratado tradicionalmente con extirpación quirúrgica. Los métodos no quirúrgicos como la crioterapia y la quimioterapia tópica, entre otros tratamientos, son otras opciones. (Cohen, Lee 2016).

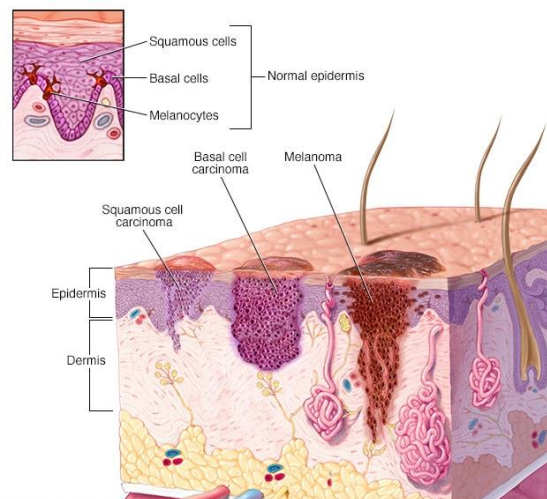


Figura 2. Capas de la piel y sus células asociadas en el cáncer cutáneo. (Mayo Clinic 2020).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO 2020), la incidencia de los cánceres de piel no melanoma y melanoma ha aumentado en las últimas décadas. De hecho, uno de cada tres cánceres diagnosticados es un cáncer de piel. Actualmente, entre 2 y 3 millones de cánceres de piel no melanoma y 132,000 cánceres de piel melanoma ocurren a nivel mundial cada año. Finalmente, esta neoplasia maligna es la más común en las poblaciones caucásicas debido a su relativa falta de pigmentación cutánea (Staples *et al* 2006, WHO 2020).

#### 4.2. La Terapia Fotodinámica

La terapia fotodinámica (PDT) se puede definir como la administración de un fármaco no tóxico conocido como fotosensibilizador (PS), ya sea de forma sistémica o local (tópica) a un paciente con una lesión tumoral (ver Figura 3), seguido después de un tiempo por la iluminación de la lesión con luz visible (con longitud de onda correspondiente al pico de absorción del fotosensibilizador), que, en presencia de oxígeno, conduce a la generación de especies citotóxicas y, en consecuencia, a la muerte celular y la destrucción de tejido tumoral.

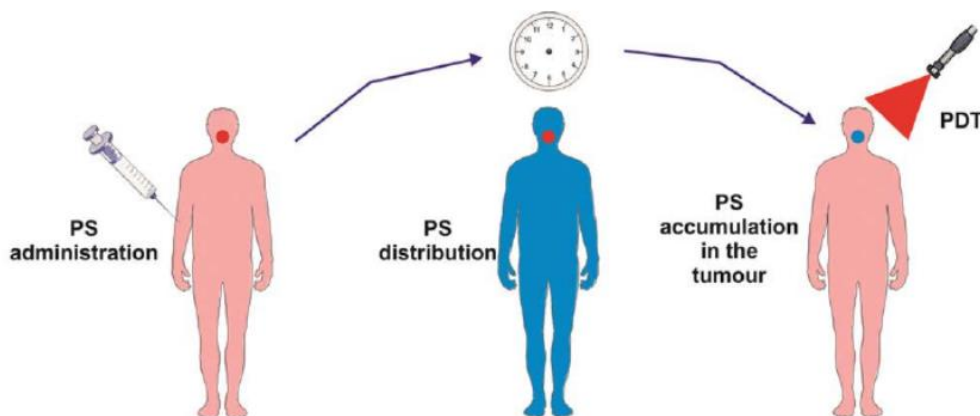


Figura 3. Proceso de la Terapia Fotodinámica. (Agostinis *et al* 2011).



### 4.3. Interacción de la luz con la materia

Gracias a las ecuaciones de Maxwell, se ha podido estudiar la relación entre la electricidad y el magnetismo a través de las ondas electromagnéticas, las cuales se propagan, interactúan y son influenciados por la materia (átomos, moléculas, etc.). Estas ondas transversales se obtienen de las vibraciones oscilantes de los campos eléctrico y magnético, siendo perpendiculares entre sí, al mismo tiempo que estas dos oscilan en la misma dirección de propagación de la onda viajera. Tal como podemos observar en las Figura 4, en donde el campo eléctrico se representa como el vector **E**, este oscila en el eje  $z$ , a la vez que el campo magnético se representa como el vector **B** y oscila en el eje  $x$ .

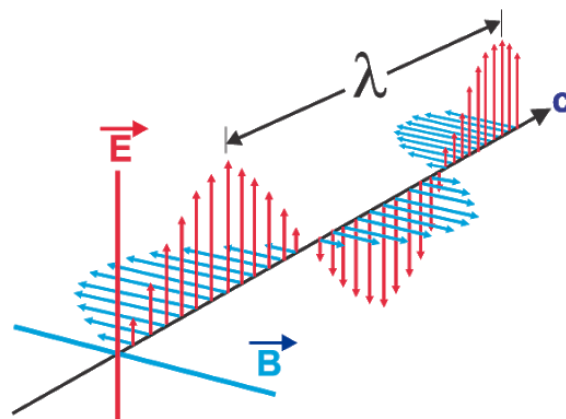


Figura 4. Propagación de una onda electromagnética con longitud y velocidad de onda,  $\lambda$  y  $c$ , respectivamente (Tipler *et al* 2008).

Debido a que hay una gran cantidad de ondas electromagnéticas distintas, según su frecuencia y longitud de onda ( $\lambda$ ), entonces existe un espectro electromagnético. Este espectro determina si la onda electromagnética es luz, rayos X, rayos gamma, microondas,

etc. Por ejemplo, el ojo humano generalmente tiene un campo de visión en la longitud de onda de 400 a 780 nm aproximadamente, y este rango es denominado como luz visible. Los rayos X, por su parte, tienen una longitud de onda más pequeña (entre 0.01 y 10 nm), mientras que las microondas llegan a tener valores grandes de 30 cm. (Vo-Dinh 2013). En la Figura 5 se puede apreciar gran parte del espectro electromagnético.

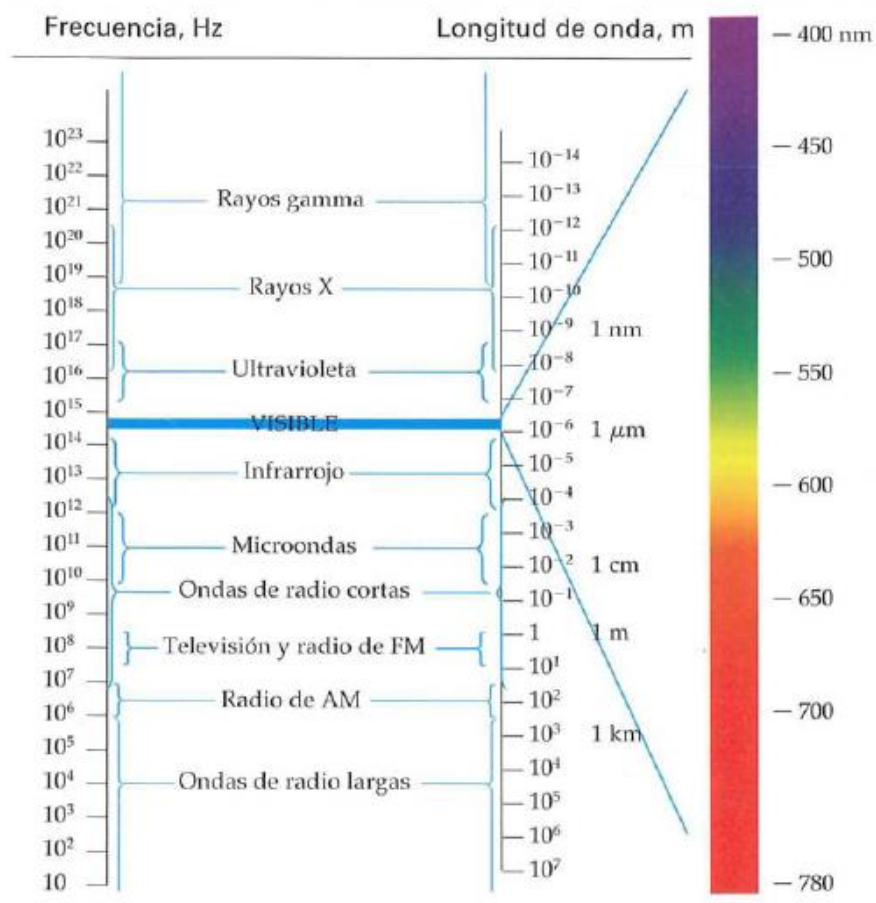


Figura 5. Frecuencia y longitud de onda en el espectro electromagnético (Tiple *et al* 2008).

Notar que, para todas las ondas electromagnéticas, cuanto mayor es la frecuencia, menor es la longitud de onda asociada. Con lo anterior, la luz tiene varias definiciones, sin embargo, Von-Dinh (2013) lo define como “La porción del espectro electromagnético con longitudes de onda en el vacío  $\lambda_{vac}$  en el rango de 1  $\mu\text{m}$  a 100 nm”, este espectro contiene rangos desde ondas cercanas al infrarrojo (NIR), visible y hasta el ultravioleta del tipo UV-A, UV-B, y UV-C.

#### *4.3.1. Teoría de Planck*

La interacción de la luz con la materia permite un intercambio de energía a través de los fotones, para determinar esta energía se puede utilizar la ecuación de Planck. La cual nos dice que, la energía es calculada a través de  $E = Nhc/\lambda$ , donde  $N$  es el número de fotones,  $h$  es la constante de Planck con una magnitud de  $6.63 \times 10^{-34}$  J s,  $c$  es la velocidad de la luz en el vacío ( $3 \times 10^8$  m/s) y  $\lambda$  es la longitud de onda (usualmente expresada en nanómetros). La cuantificación de esta energía ayuda a describir las propiedades de absorción, emisión y dispersión de la luz en la materia (Prasad 2003, Vo-Dinh 2013).

La energía es inversamente proporcional a la longitud de onda, por lo que, mientras mayor sea la  $\lambda$ , menor energía habrá en su interacción con la materia, así pues, la luz roja es la menos dañina del espectro de luz visible en los tejidos biológicos, debido a que no contienen fuertes cromóforos intrínsecos (moléculas que absorben luz a una longitud de onda específica), lo que permite el paso de la luz varias decenas de milímetros sobre estos tejidos (Vo-Dinh 2013).

#### 4.3.2. Ley de Beer-Lambert

La ley de Beer-Lambert sirve para calcular la atenuación de un haz de luz incidente con intensidad  $I_0$  sobre un medio no dispersante, está descrito como  $I = I_0 e^{-\mu z}$ , donde  $\mu$  es el coeficiente de atenuación de la materia y  $z$  es la longitud del medio a atravesar (ver Figura 6).

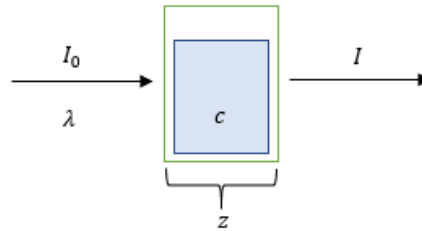


Figura 6. Modelo de la ley de Beer-Lambert. (Hamblin, Huang 2014).

En un medio dispersante, se puede considerar  $\mu$  como la suma del coeficiente de absorción  $\mu_a$  y el coeficiente de dispersión  $\mu_s$ . Como los fotones son dispersantes en un medio biológico, estos cambian su dirección de propagación, causando mayor atenuación de luz (Hamblin, Huang 2014).

#### 4.3.3. Propiedades ópticas del tejido cutáneo

Cuando un haz de luz interacciona con un tejido biológico, este es reflejado, transmitido, dispersado o absorbido en este medio. Todas estas características dependen de las propiedades ópticas de: absorción, dispersión y reflexión (Hamblin, Huang 2014).

Cuando un tejido absorbe energía, ocurren cambios irreversibles sobre la materia como generar calor o causar fluorescencia, por lo tanto, es utilizado en efectos terapéuticos con una dosis adecuada. La absorción del tejido depende de la longitud de onda del espectro

electromagnético, por ejemplo, si la luz es ultravioleta (UV), el ADN y las proteínas del tejido absorben gran parte de esta, mientras que, la luz NIR tiene más absorción sobre la melanina y la hemoglobina del mismo. Por otro lado, la absorción en agua se vuelve significativa a partir de los 1000 nm de longitud de onda, en cambio, arriba de los 2000 nm se vuelve dominante. Por lo que, al haber una gran variedad de estas moléculas sobre un tejido, la absorción es determinada por el promedio absorbido de todos los componentes en la longitud de onda de interés. Para que la luz pueda interactuar a una mayor profundidad del tejido, se utilizan longitudes de onda mayores a 650 nm y menores a 2000 nm, ya que en este rango la absorción en tejido es baja (Hamblin, Huang 2014)

La propiedad óptica de dispersión impide el paso de fotones a la dirección de propagación, resultando en una pérdida de luz, además, existe la probabilidad que esta misma dispersión regrese el fotón a la dirección original. Como se puede ver en la Figura 7, el grado de dispersión depende de la distribución angular (función de fase), este no muestra algún efecto sobre el plano del campo magnético, sin embargo, en el plano eléctrico se puede determinar su ángulo de dispersión (Hamblin, Huang 2014).

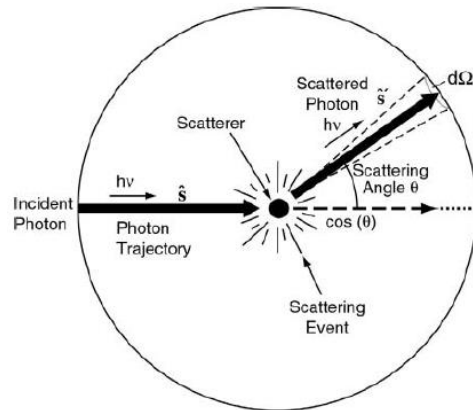


Figura 7. Dispersión de un ángulo incidente (Vo-Dinh 2013).

El primer paso del fotón sobre un tejido tendrá una función de fase igual al coseno promedio del ángulo de dispersión, a este valor se le denomina parámetro de anisotropía ( $g$ ), y oscila entre los valores de  $-1$  a  $+1$ . Si  $g = 0$ , significa que su dispersión será isotrópica, si  $g = +1$ , la dispersión es la misma a la dirección de propagación y si  $g = -1$ , la dirección será en contra del fotón incidente. Los valores para un tejido biológico varían entre  $0.7$  a  $0.99$ , depende de la estructura y longitud de onda del órgano a estudiar (Hamblin, Huang 2014).

El índice de refracción ( $n$ ) es la razón de la velocidad de la luz en el vacío, con respecto a la velocidad de la luz en un medio, y se puede interpretar como la resistencia del material al paso de luz. Mientras mayor sea la  $n$  menor será la velocidad de propagación en el medio. Este índice sirve para determinar la refracción que tendrá un fotón entre el límite de dos materiales (digamos tejidos, ver Figura 8), la relación del ángulo de incidencia y el ángulo de refracción de un haz de luz es explicado por la ley de Snell;  $n_1 \text{sen } \theta_1 = n_2 \text{sen } \theta_2$ ,

donde  $n_1$  es el índice de refracción en el tejido 1,  $n_2$  es el índice de refracción del tejido 2,  $\theta_1$  es el ángulo incidente y  $\theta_2$  es el ángulo de refracción (Prasad 2003, Vo-Dinh 2013).

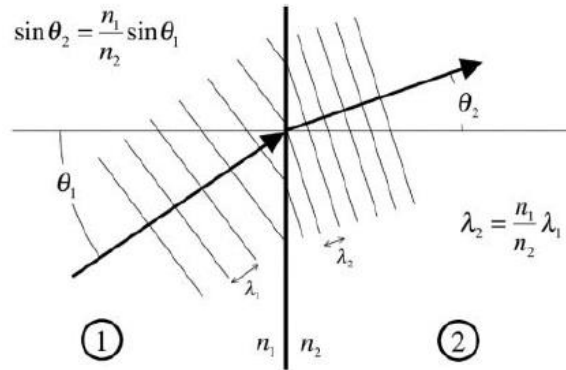


Figura 8. Refracción de un haz de luz dictaminada por la ley de Snell (Vo-Dinh 2013).

#### 4.4. Método Monte Carlo para el Transporte de Luz en Tejido

El método Monte Carlo es un algoritmo computacional que utiliza el proceso de muestreo aleatorio repetido para realizar estimaciones numéricas de parámetros desconocidos (cantidades físicas) mediante sus distribuciones de probabilidad. Una de las aplicaciones emergentes de Monte Carlo, es en el área de la Biofotónica para simular el proceso de propagación de fotones en el tejido biológico. Esto se hace a través de un algoritmo donde los “fotones” son posicionados en las coordenadas  $(x, y, z)$  de un tejido y avanzan en una dirección basada en cosenos directores. Su paso está determinado por un número aleatorio con distribución uniforme en el rango  $[0, 1]$ , después se reduce un porcentaje del peso del fotón dependiendo de la propiedad óptica de absorción y dispersión. Finalmente, el peso restante del fotón es re-direccionado por la función en fase de Henyey-Greenstein para obtener la nueva dirección que tomará en su siguiente paso (Jacques 2011).

En resumen, los fotones se dispersan de manera múltiple por el tejido y la función de fase se muestrea rápidamente, jugando así un papel importante en el transporte de energía. El algoritmo de simulación registra la densidad de energía de luz acumulada [ $\text{W}/\text{cm}^3$ ] que se deposita en un volumen de tejido local (Zeng 2014).

#### 4.4.1. Principio de muestreo Monte Carlo

Las simulaciones de Monte Carlo se basan en propiedades ópticas macroscópicas que se extienden uniformemente sobre pequeñas unidades de volumen de tejido, por lo cual basta conocer la distribución de fotones que ocurren en el tejido, de esta manera podemos generar una función de densidad de probabilidad y muestrearla aleatoriamente para simular la interacción luz-tejido.

El muestreo Monte Carlo puede simular una gran cantidad de fotones lanzados en un tejido para obtener resultados cercanos a la realidad. Si son pocos, se podrá determinar la reflectancia del tejido, en cambio, una gran cantidad de fotones permite conocer su comportamiento en un modelo tridimensional, al igual que la profundidad que penetra el fotón sobre el medio dispersante. (Vo-Dinh 2013).

Este método requiere una selección de números aleatorios para determinar el paso del fotón, ángulo de dispersión, reflexión y transmisión sobre la materia. La función de distribución  $F(x)$  depende de la función de densidad  $p(x)$ , donde  $F(x)$  es el valor de este número aleatorio.

$$F(x_1) = \int_0^{x_1} p(x)dx = \text{function}(x_1) \quad (1)$$



De esta manera se pueden obtener dos histogramas, en la Figura 9 se puede apreciar esta distribución donde la densidad tiene una mayor concentración en valores cercanos a 0.5, mientras que los valores de 0 y 1 tienen una baja probabilidad de ser este número aleatorio, simulando de una manera realista el paso del fotón (Jacques 2011).

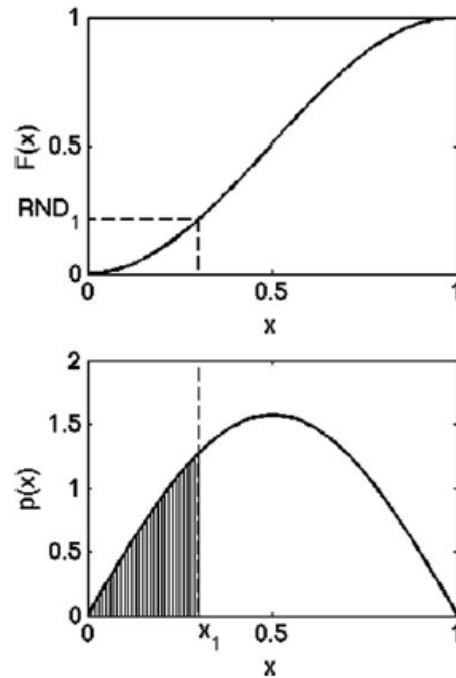


Figura 9. Función de distribución y función de densidad de números aleatorios (Jacques 2011).

#### 4.4.2. Función Henyey-Greenstein

Para las simulaciones Monte Carlo es necesario definir la nueva dirección de un fotón después de cada dispersión, es muy diferente generar el coseno del ángulo, a usar la función de fase de Henyey-Greenstein (HG). Este método se aproxima a la dispersión de un haz de luz *in vivo* donde hay un medio anisotrópico, ya que el tejido biológico tiene valores altos de

g. Para el caso de un medio isotrópico, se establece que la función de densidad para determinar la dirección del ángulo que tomará el fotón debe de ser plana, es decir, tiene la misma probabilidad de tomar cualquier dirección entre los ángulos de  $0^\circ$  a  $180^\circ$ . En la Figura 10 se muestra la función de densidad cuando se genera un ángulo directamente de coseno (azul), como se puede ver, no tiene la misma distribución de eventos para cada ángulo, en cambio, al utilizar la función de HG (rojo), la curva se “aplana” y puede tomar cualquier dirección. De la misma manera, al estudiar un medio anisotrópico con un valor alto de  $g$ , implica una reducción en este ángulo de dispersión. En la Figura 10 se puede ver la alta probabilidad de obtener un ángulo pequeño cuando se utiliza la función de HG (rojo), en cambio, el generador de coseno reduce la densidad y la convierte en un valor casi nulo para la obtención de estos ángulos de dispersión (azul), reduciendo así la similitud con el comportamiento real (Binzoni *et al* 2006).

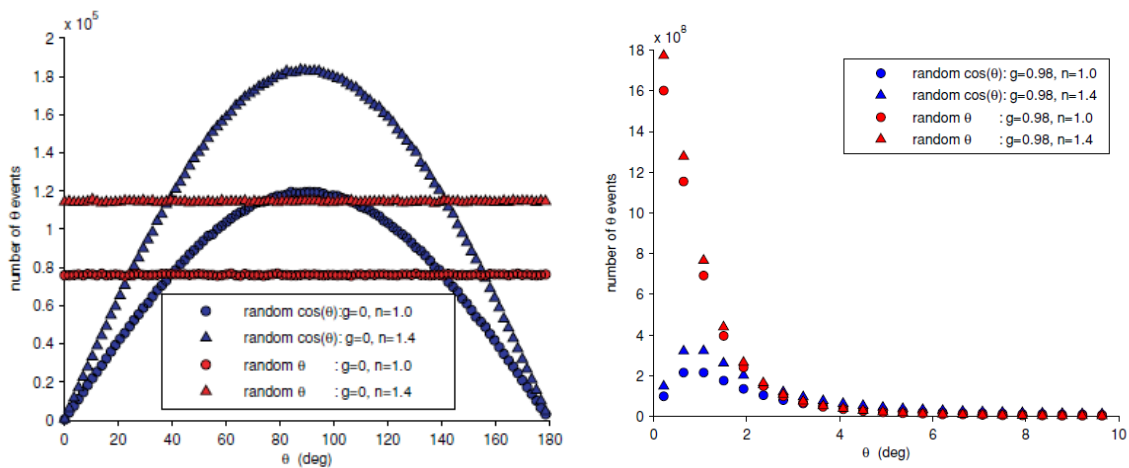


Figura 10. Izquierda, histograma de un medio isotrópico utilizando un generador de  $\cos(\theta)$  y la función en fase de Henyey-Greenstein y, derecha, histograma de un medio anisotrópico con  $g = 0.98$  utilizando un generador de  $\cos(\theta)$  y la función en fase de Henyey-Greenstein (Benzoni *et al*, 2006).

## 5. MATERIALES Y METODOS

### 5.1. Materiales

#### 5.1.1. Hardware

- Laptop Lenovo IdeaPad 330S
  - Procesador: i5-8250U
  - Memoria RAM: DDR4-SDRAM 8 GB
  - Tarjeta de video: NVIDIA GeForce GTX1050

#### 5.1.2. Software

- MATLAB<sup>®</sup> versión R2019a
- PhotochemCAD<sup>™</sup>

### 5.2. Metodología

Se desarrolló un código en MATLAB que utiliza una simulación genérica de Monte Carlo (*mc321.c*) para calcular la dispersión y absorción de la interacción de fotones tanto en tejido sano, como en tejido tumoral con el fotosensibilizador PpIX (Jacques 2011). La longitud de onda que se utilizó fue de 630 nm., tal como se reporta en la literatura (Campbell, Wood, Brown, y Moseley 2016). Se obtuvieron los coeficientes de absorción, dispersión, coeficiente de anisotropía e índice de refracción a través del trabajo de Jacques (2013) y la base de datos de coeficiente de extinción de la Protoporfirina IX obtenida de PhotochemCAD (Lindsey, 2017). Con estos valores se asignaron las propiedades ópticas del tumor y tejido biológico.

Finalmente se hizo un arreglo de 9 capas en 3D para estimar la dosis que se deposita en el tejido tumoral con PpIX.

### 5.2.1. Coeficiente de absorción de PpIX

La ecuación de Beer-Lambert (Ecuación 2) relaciona la intensidad de un haz de luz antes y después de atravesar una celdilla con muestra para determinar la fracción que está transmitiendo.

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu_a L} = T \quad (2)$$

Donde:

- $I$  es la intensidad del haz de luz saliente
- $I_0$  es la intensidad del haz de luz incidente
- $\mu_a$  es el coeficiente de absorción [ $\text{cm}^{-1}$ ]
- $L$  es la longitud de la celdilla [cm]
- $T$  es la transmitancia

La absorción relaciona esta misma longitud de celdilla con la concentración de la muestra y su coeficiente de extinción, justo como lo reporta Jacques (2013). En la ecuación 3 se puede ver la relación que hay entre la absorción y la transmisión del haz de luz incidente en la celdilla.

$$A = \varepsilon CL = -\log T \quad (3)$$

Donde:

- $A$  es la absorbancia
- $\epsilon$  es el coeficiente de extinción [ $M^{-1}cm^{-1}$ ]
- $C$  es la concentración de muestra dentro de la celdilla [ $M$ ]

Para obtener el coeficiente de absorción de la Protoporfirina IX, se debe igualar la ecuación 2 y 3 respecto a la transmitancia, para que posteriormente se despeje dicho coeficiente y así calcular los valores dada la concentración.

$$e^{-\mu_a L} = 10^{-\epsilon CL} \quad (4)$$

Por lo tanto, el coeficiente de absorción se calcula como

$$\mu_a = \epsilon * c * \ln 10 \quad (5)$$

El coeficiente de extinción molar se obtuvo a través del software PhotochemCAD, el cual tiene valores registrados a diferentes longitudes de onda, desde 300 nm hasta 800 nm para la protoporfirina IX (Lindsey, 2017), el valor del coeficiente de extinción utilizado es de  $5121 M^{-1}cm^{-1}$  ya que es el valor cuando es irradiado a una longitud de onda de 630 nm (Campbell *et al* 2016).

Para la concentración de Protoporfirina IX, se hizo un barrido de 0 a  $1000 \mu M$  con incrementos de  $20 \mu M$  para determinar el factor de incremento de dosis a diferentes concentraciones del PpIX.

### 5.2.2. Coeficiente de dispersión de PpIX

El coeficiente de dispersión es aproximadamente 10 veces menor que el coeficiente de absorción, esto para mantener la relación predominante de atenuación de fotones ante agentes fotosensibles o fototérmicos, tal como los reportado por (Jeynes *et al* 2019).

### 5.2.3. Coeficiente de anisotropía

El coeficiente de anisotropía está dado por la ecuación 6 (Campbell *et al* 2016):

$$g(\lambda) = 0.62 + 0.29 * 10^{-3} * \lambda \quad (6)$$

Donde:

- $\lambda$  es la longitud de onda de la luz emitida [nm]
- $g$  es el coeficiente de anisotropía

La longitud de onda que se utilizó para obtener el coeficiente de anisotropía del fotosensibilizador PpIX es de 630 nm, debido a la  $\lambda$  que estimula su estructura molecular (Campbell *et al* 2016).

### 5.2.4. Índice de refracción

El valor utilizado para el índice de refracción oscila entre los siguientes valores para la piel a 630 nm de longitud de onda:

$$1.35 \leq n \leq 1.55 \quad (7)$$

Con el fin de obtener resultados de dosis para la piel, se utiliza un índice de refracción de 1.38 (Bolin, Preuss, Taylor y Ference, 1989).

### 5.2.5. Modelo de capas para la simulación

El arreglo de capas utilizado tiene dimensiones en 3D con dimensiones de  $20 \times 20 \times 20$  mm (x, y, z). Los primeros 8 mm del eje z son para una capa de aire, hay un tumor con centro ubicado a 9.5 mm del punto de origen y un radio de 0.5 mm, el resto del arreglo es tejido sano justo como se hizo en el trabajo de Jeynes *et al* (2019) con nanopartículas de oro.

Para poder calcular de una manera más exacta la energía que se está depositando en cada capa, se crearon 2 modelos diferentes. Estos están definidos con las siguientes dimensiones:

- Capas planas:

<b>Estructura</b>	<b>Longitudes [mm]</b>			<b>Alturas [mm]</b>	
	<b>Eje X</b>	<b>Eje Y</b>	<b>Eje Z</b>	<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
Aire	20	20	8	0	8
Capa plana 1	20	20	3	8	11
Capa plana 2	20	20	3	11	14
Capa plana 3	20	20	3	14	17
Capa plana 4	20	20	3	17	20

Tabla 1. Dimensión y posición de capas planas.

- Capas esféricas:

El origen de estas capas se ubica a una altura de 9.5 mm, además, las capas esféricas 1-4 representan tejido sano. Las dimensiones se pueden ver en las tablas 2 y 3.

- Modelo 1:

<b>Estructura</b>	<b>Radio mín. [mm]</b>	<b>Radio máx. [mm]</b>	<b>Volumen [mm<sup>3</sup>]</b>
Tumor	-	0.5	0.5236
Capa esférica 1	0.5	0.625	0.4991
Capa esférica 2	0.625	0.75	0.7445
Capa esférica 3	0.75	0.875	1.0390
Capa esférica 4	0.875	1	1.3826

Tabla 2. Dimensión y volumen de capas esféricas y tumor del modelo 1.

- Modelo 2:

Estructura	Radio mín. [mm]	Radio máx. [mm]	Volumen [mm <sup>3</sup> ]
Tumor	-	1	4.1888
Capa esférica 1	1	1.125	1.7753
Capa esférica 2	1.125	1.25	2.2171
Capa esférica 3	1.25	1.375	2.7080
Capa esférica 4	1.375	1.5	3.2479

Tabla 3. Dimensión y volumen de capas esféricas y tumor del modelo 2.

El radio del tumor se duplicó en el modelo 2 para comparar el factor de incremento de dosis cuando el tumor aumenta su tamaño, de hecho, este valor coincide con el volumen realista mínimo de los carcinomas de piel observados en pacientes, según lo reportado por Tarallo *et al.* (2011).

Ahora bien, para determinar la capa esférica donde está ubicado el fotón, será a través de la ecuación de una esfera, en esta se calcula la distancia que hay del centro del tumor, hasta la posición del fotón actual.

$$r = \sqrt{(x - a)^2 + (y - b)^2 + (z - c)^2} \quad (8)$$

Donde:

- $r$  es la distancia con referencia en el origen [mm]
- $a$  es el origen en el eje x [mm]
- $b$  es el origen en el eje y [mm]
- $c$  es el origen en el eje z [mm]



Si la distancia  $r$  es mayor que el radio de la capa esférica más externa no habrá interacción con ninguna de estas. De otra manera, si es menor o igual, se comparará el radio con la capa esférica que cumpla los rangos para calcular la capa donde está interaccionando el fotón.

Las capas esféricas están concentradas en la capa plana 1, el uso de estas es para determinar cuánta energía se está depositando alrededor del tumor. Además, las capas planas servirán para determinar la profundidad del fotón una vez haya terminado de interaccionar con la primera capa.

Los modelos se pueden ver en las siguientes imágenes (Figura 11 y 12):

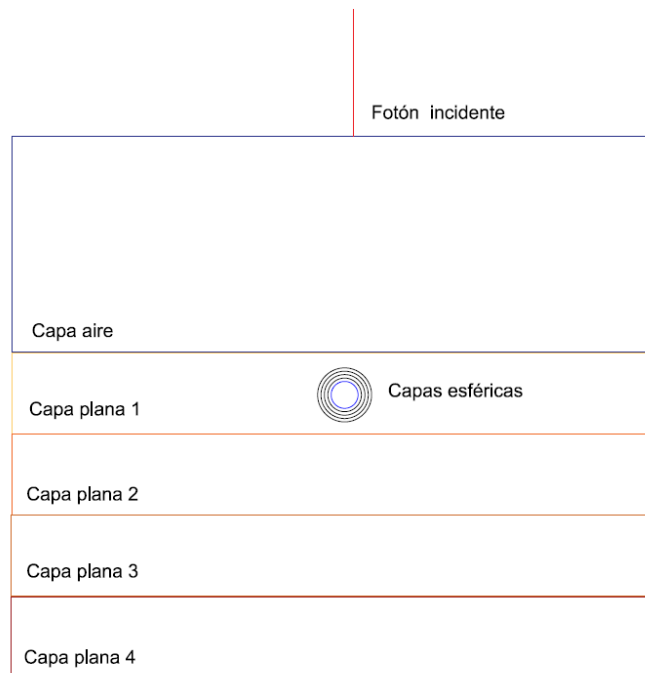


Figura 11. Arreglo dimensional del modelo 1.

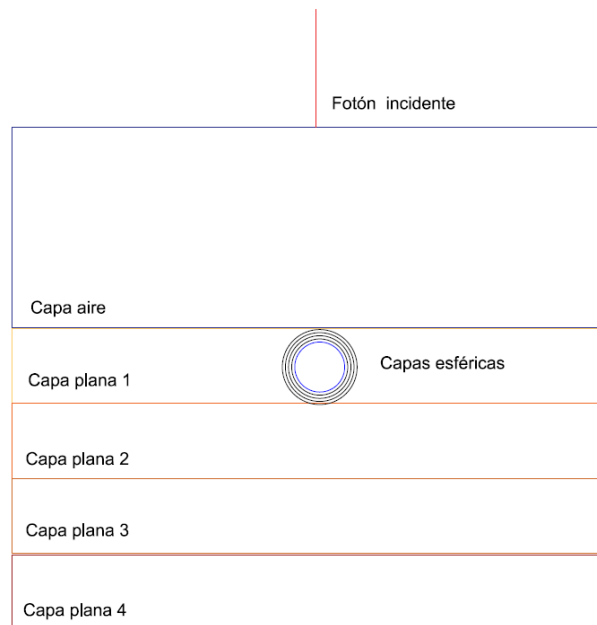


Figura 12. Arreglo dimensional del modelo 2.

Las propiedades ópticas del tejido sano y tumoral fueron reportadas por el trabajo de Campbell *et al* (2016), las cuales se resumen en la tabla 4.

<b>Estructura</b>	<b><math>\mu_a</math></b>	<b><math>\mu_s</math></b>	<b><math>g</math></b>	<b><math>n</math></b>
Tejido normal	0.7	36.7	0.8027	1.38
Tejido tumoral	2.3	21.2	0.8027	1.38

Tabla 4. Propiedades ópticas del tejido sano y tumoral.

En la tabla 5 se pueden apreciar los diferentes valores de  $\mu_a$  y  $\mu_s$  del fotosensibilizador PpIX a concentraciones de 0 a 1000  $\mu\text{M}$  con incrementos de 250  $\mu\text{M}$ , aunque en la simulación se esté haciendo con un barrido de 20  $\mu\text{M}$ . Esto es para demostrar el incremento significativo de estos coeficientes dado el incremento de concentración. Una vez obtenidos los valores, se suman al tejido tumoral para obtener  $\mu_a$  y  $\mu_s$  totales.

Concentración [ $\mu\text{M}$ ]	$\mu_a$	$\mu_s$
0	-	-
250	2.9479	0.2948
500	5.8958	0.5896
750	8.8436	0.8844
1000	11.7915	1.1792

Tabla 5. Coeficientes de absorción y dispersión a diferentes concentraciones de PpIX.

### 5.2.6. Paso del fotón.

Para determinar la magnitud de cuánto atravesará el fotón sobre el tejido, se utilizará un generador de números aleatorios con una distribución uniforme para simular la transmisión del fotón sobre el medio (Jacques 2013), al despejar la ecuación de Beer-Lambert para la longitud de celdilla, se obtiene la ecuación 9.

$$s = -\frac{\ln(\xi)}{\mu} \quad (9)$$

Donde:

- $s$  es el tamaño del paso [cm]
- $\xi$  es un número aleatorio con una distribución uniforme de 0 a 1
- $\mu$  es la suma de los coeficientes de absorción y dispersión [ $\text{cm}^{-1}$ ]

### 5.2.7. Albedo

El Albedo sirve para determinar cuál es el porcentaje de peso perdido de fotón cada vez que da un paso el fotón sobre el tejido (Jacques 2011). Este valor está definido como:

$$A \equiv \frac{\mu_s}{\mu} = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} \quad (10)$$

Al momento de obtener el complemento unitario de Albedo, se obtiene la fracción absorbida, este es multiplicado por el peso actual del fotón para calcular el peso de fotón absorbido y depositar esa fracción en la capa donde esté ubicado.

#### 5.2.8. Duración de la simulación

La duración de la simulación fue obtenida por el trabajo de Jacques (2013), donde se reporta que el tiempo de corrida depende de cuántos fotones son lanzados y cuánto tarda la simulación en procesar las operaciones, generalmente son de  $10^4$  -  $10^8$ . El tiempo de corrida también varía por las propiedades ópticas al estar avanzando un tamaño de paso promedio de  $1/(\mu_a + \mu_s)$ . Cuando el peso del fotón es menor que el umbral debido a las interacciones de cada capa, se puede determinar su número de pasos antes de morir. El UMBRAL tiene un valor de  $10^{-4}$  y la manera para obtener el número de pasos es a través de la ecuación:

$$N_{pasos} = \frac{\ln(UMBRAL)}{\ln\left(\frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a}\right)} \quad (11)$$

Donde:

- $N_{pasos}$  es el número promedio de pasos de un fotón
- $UMBRAL$  es una constante de  $10^{-4}$  que determina la probabilidad de muerte del fotón

Los valores de  $\mu_s$  y  $\mu_a$  son los de tejido sano, ya que son los que abarcan el mayor volumen del arreglo de capas. Mientras mayor sea el valor de  $\mu_s$ , el número de pasos incrementará, en cambio, si el valor de  $\mu_a$  incrementa, el número de pasos decrementará.

La manera de calcular el tiempo para correr cierto número de fotones es

$$t = N_{fotones} t_{paso} N_{pasos} \quad (22)$$

Donde:

- $t$  es el tiempo promedio para correr todos los fotones
- $t_{paso}$  es el tiempo de cada paso de un fotón
- $N_{fotones}$  es el número total de fotones lanzados

Teniendo un valor de  $N_{fotones} = 10^6$ ,  $N_{pasos} = 487.48$  y un tiempo reportado de 249 ns por cada paso del fotón, se obtiene una simulación con un  $t$  promedio de 2 minutos y 1 segundos. Como se está haciendo un barrido de concentraciones, en total se debe de correr 50 veces el algoritmo para obtener el incremento de dosis en varios puntos, por lo que el tiempo total será 50 veces el valor de  $t$ , dando como resultado un tiempo estimado de 1 hora, 41 minutos y 9 segundos. De igual manera, se reprodujo cada modelo 3 veces con las mismas características para obtener su promedio y minimizar el error.

#### 5.2.8. Lanzamiento de fotones

Cada uno de los fotones son lanzados con un peso inicial unitario. El número total de fotones a lanzar son de  $10^6$ . Mientras mayor sea la cantidad, mayor precisión tendrá el modelo.

Cada vez que el fotón avance un paso, este interaccionará con alguno de los tejidos simulados, a la vez que su peso decrementará con relación al Albedo. El mismo peso que se decrementó es el que se sumará a la capa, dependiendo de la posición que tenga el fotón.

Para determinar el factor de incremento de dosis ( $k$ ), se estima el número de fotones absorbidos en el tumor sin el fotosensibilizador. Después, se va añadiendo pequeñas concentraciones del PpIX al tumor, en donde se corre la simulación para obtener el segundo valor de fotones absorbidos en el tumor con el fotosensibilizador, este procedimiento se repite hasta llegar a una concentración de  $1000 \mu\text{M}$ . Posteriormente, hay que dividir la cantidad de fotones depositados en el tumor con PpIX, entre el número de fotones depositados sin dicho fotosensibilizador, esto nos daría una medida del incremento de dosis obtenida ante la presencia del fotosensibilizador PpIX.

En caso de que el fotón salga de los límites de los tejidos mencionados en el apartado 5.2.5. este morirá, asignándole un peso nulo (cero), para que otro fotón sea lanzado con las propiedades iniciales asignadas.

#### 5.2.9. Posición y Dirección de fotones

Al inicializar un fotón, se necesita establecer las coordenadas de su origen  $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ , al igual que la dirección donde avanzará cada vez que de un paso sobre el arreglo de capas, justo como lo explica el trabajo de Jacques (2013). Para esto se utilizarán los cosenos directores  $(u_x, u_y, u_z)$ :

$$\begin{aligned} u_x &= \cos \theta \cos \varphi \\ u_y &= \cos \theta \sin \varphi \\ u_z &= \cos \theta \end{aligned} \tag{33a}$$

Donde  $\theta$  es el ángulo de la trayectoria con respecto al eje  $z$ , y  $\varphi$  es el ángulo de la trayectoria con respecto al eje  $x$ , ambos medidos en unidades radianes. Los valores de estos cosenos direccionales utilizan números aleatorios para determinar la dirección:

$$\begin{aligned}\cos \theta &= 2RND - 1 \\ \text{sen } \theta &= \sqrt{(1 - \cos^2 \theta)} \\ \varphi &= 2\pi RND\end{aligned}\tag{13b}$$

Donde RND es un número aleatorio con distribución uniforme entre 0 y 1.

Si el valor de  $\varphi$  es menor que  $\pi$ , entonces:

$$\text{sen } \varphi = \sqrt{1 - \cos^2 \varphi}$$

De otra manera

$$\text{sen } \varphi = -\sqrt{1 - \cos^2 \varphi}$$

Por lo que, la trayectoria aleatoria  $(ux, uy, uz)$  cumple con la condición:

$$\sqrt{ux^2 + uy^2 + uz^2} = 1\tag{44}$$

Después de haber calculado el tamaño del paso en la ecuación (9), se debe de actualizar la nueva posición del fotón

$$\begin{aligned}x &= x + s ux \\ y &= y + s uy \\ z &= z + s uz\end{aligned}\tag{55}$$

Una vez hecho la actualización del fotón, se debe obtener la nueva dirección que tomará el fotón dada cierta probabilidad. El ángulo de deflexión es determinado por el

coeficiente de anisotropía, este utiliza la función de fase de Henyey-Greenstein para calcular la nueva dirección después de muestrear las probabilidades de  $\theta$  y  $\varphi$  (Jacques 2013).

$$P_{\theta} = \frac{1}{2} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (66)$$

Donde:

- $g$  es el coeficiente de anisotropía
- $P_{\theta}$  es la función de probabilidad de densidad
- $\theta$  es el ángulo de dispersión en radianes

Para reducir el tiempo de procesamiento en realizar los cálculos de la ecuación 16, se utiliza:

$$\cos(\theta) = \frac{1 + g^2 - \left( \frac{1 - g^2}{1 - g + 2g RND} \right)^2}{2g} \quad (77)$$

En caso de que el valor  $g$  sea 0, se obtiene el coseno mencionado en la ecuación (13b).

Si su valor de  $g$  es 1, el valor de  $\cos \theta = 1$ . De otra manera se utiliza el muestreo Monte Carlo de la ecuación (17) para obtener los valores de la dirección.

Se utilizan los valores de  $\cos \theta$  y  $\varphi$  aleatorios para obtener los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned} \text{sen } \theta &= \sqrt{(1 - \cos^2 \theta)} \\ \text{temp} &= \sqrt{(1 - uz^2)} \\ \text{uxx} &= \text{sen } \theta (ux uz \cos \varphi - uy \text{sen } \varphi) / \text{temp} + ux \cos \theta \\ \text{uyy} &= \text{sen } \theta (uy uz \cos \varphi - ux \text{sen } \varphi) / \text{temp} + uy \cos \theta \\ \text{uzz} &= -\text{sen } \theta \cos \varphi \text{temp} + uz \cos \theta \end{aligned} \quad (88)$$



Finalmente se actualizan las trayectorias:

$$\begin{aligned}ux &= uxx \\uy &= uyy \\uz &= uzz\end{aligned}\tag{ 99 )}$$

#### *5.2.10. Terminación de fotones*

El fotón después haber interactuado varias veces con el modelo de capas, su peso adquiere un valor demasiado pequeño, aquí es donde entra al “Método de la Ruleta” (Jacques 2013). Una vez que este peso sea menor que el UMBRAL del apartado 5.2.8., entonces se generará un número aleatorio (RND) con una distribución uniforme entre 0 y 1. Si el valor obtenido de RND es menor que 0.1, el fotón seguirá vivo y se incrementará 10 veces el peso actual, de otra manera, este terminará y se lanzará uno nuevo. Este ciclo se repite hasta que el índice del fotón terminado sea el mismo que el número de fotones a lanzar, en este caso, de  $10^6$ .

### 5.2.11. Estructura general del código

Para resumir el código en general, se mostrará su algoritmo a través del siguiente diagrama de flujo, donde se ven las diferentes etapas desde que empieza un fotón, hasta la muerte del último.

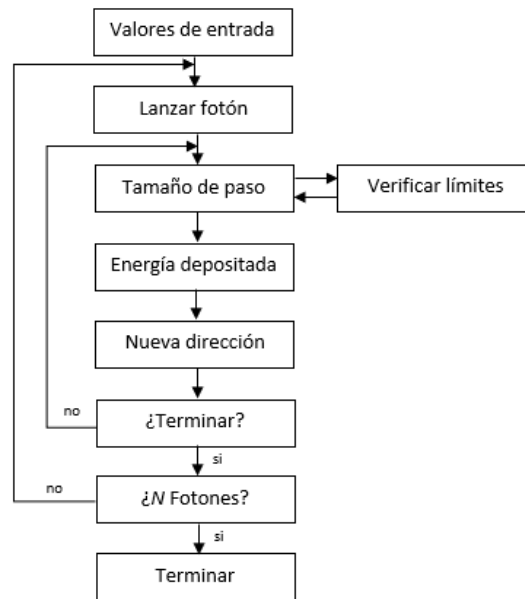


Figura 13. Diagrama de Flujo de la simulación Monte Carlo.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Factor de incremento de dosis

Las figuras 14 y 15 muestran el factor de incremento de dosis  $k$  en el volumen tumoral del modelo 1 y 2, respectivamente, desde una concentración nula del fotosensibilizador PpIX, hasta 1000  $\mu\text{M}$  en incrementos de 20  $\mu\text{M}$  de PpIX. De la misma manera, se muestran los respectivos análisis de regresión lineal de ambas curvas, esto con el fin de medir el ajuste de correlación en ambos modelos.

En el modelo 1 se puede apreciar que el incremento de dosis tiende a ser proporcional a la concentración de PpIX en el tumor, de esta manera nos indica resultados alentadores. Por otro lado, podemos observar que, el factor de incremento  $k$  sin concentración de PpIX en el tumor es igual a 1, esto significa que no hubo cambio alguno en la cuantificación de fotones depositados, mientras que el factor  $k$  a una concentración máxima (1000  $\mu\text{M}$ ) es de 3.44, lo cual indica, un incremento considerable en el número de fotones absorbidos en el tumor. Por otro lado, observemos que la curva ajustada tiene un porcentaje de correlación del 97.3%, esto significa que el modelo 1, responde muy bien al comportamiento lineal donde la  $k$  es proporcional a la concentración del fotosensibilizador.

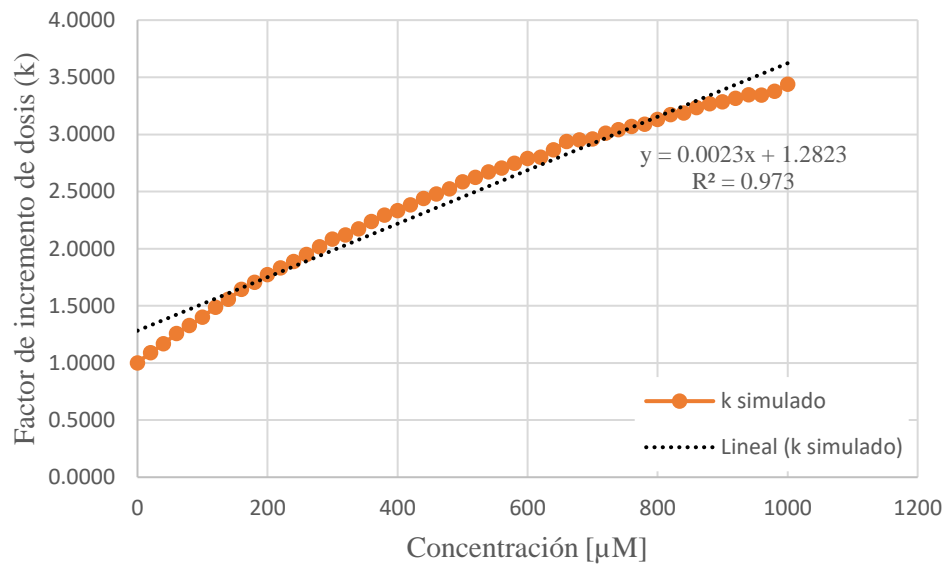


Figura 14. Factor de Incremento de Dosis contra Concentración del modelo 1.

El modelo 2 tiende a un comportamiento similar al del modelo 1 donde su incremento es proporcional a la concentración de PpIX, la diferencia es que su aumento no es tan pronunciado. Lo anterior es debido a que, a la misma concentración máxima (1000  $\mu\text{M}$ ) de PpIX en el tumor, su  $k$  alcanza un valor de 2.66, haciendo menos eficiente la absorción de fotones en el fotosensibilizador a grandes volúmenes tumorales. Los resultados *in vivo* concuerdan con los resultados obtenidos en la simulación, ya que se han reportado experimentos en ratones donde se varía el tamaño tumoral de animal, y observan claramente que, a menor volumen tumoral ( $< 50 \text{ mm}^3$ ), este puede ser tratado con PDT para reducir su tamaño e incluso erradicar por completo esta alteración del tejido. En contraste a un tumor grande (volumen tumoral  $> 50 \text{ mm}^3$ ), donde era insignificante la pérdida de tamaño después del tratamiento con PDT (Chang *et al* 2018).

De la misma manera, en el modelo 2 se observa una disminución en el ajuste de la curva (correlación del 93.9%), con respecto al modelo 1. Esto significa que, el aumento del volumen tumoral causa un ligero comportamiento no lineal del factor de incremento de dosis, en función de la concentración de PpIX, reduciendo la fiabilidad del factor y provocando una desfavorable estimación al momento de estar trabajando con tumores más grandes a mayores concentraciones. Lo cual confirma aún más, lo señalado en el párrafo anterior.

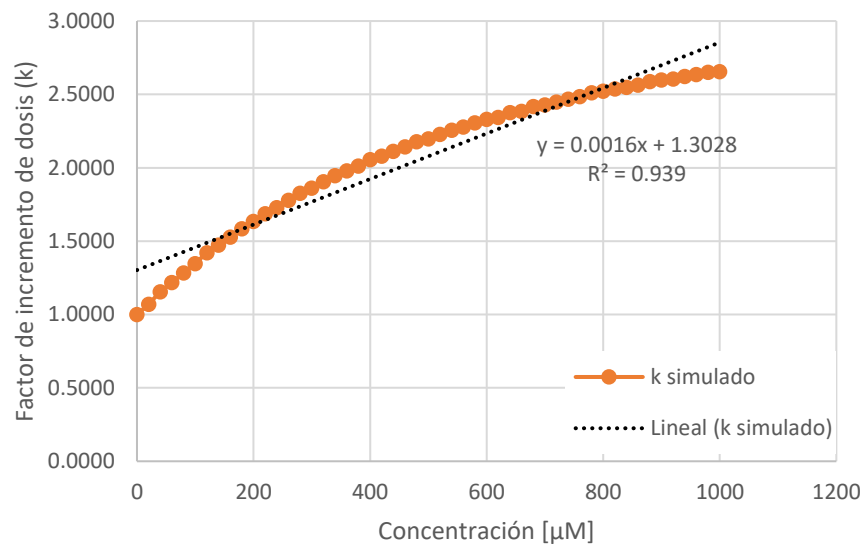


Figura 15. Factor de Incremento de Dosis contra Concentración del modelo 2.

## 6.2. Cuantificación de fotones por simulación Monte Carlo

En la figura 16 se muestra el número de fotones depositados en cada capa plana en los dos modelos (1 y 2), sin ninguna concentración de PpIX y con concentración de PpIX (la misma concentración utilizada para un agente fototérmico, en los estudios de Jeynes *et al* 2019). Como era de esperar, la capa plana 1 sería la que tendría mayor número de fotones depositados por ser la capa más cercana al haz de luz, la capa de aire no absorbe fotones debido a sus propiedades ópticas.

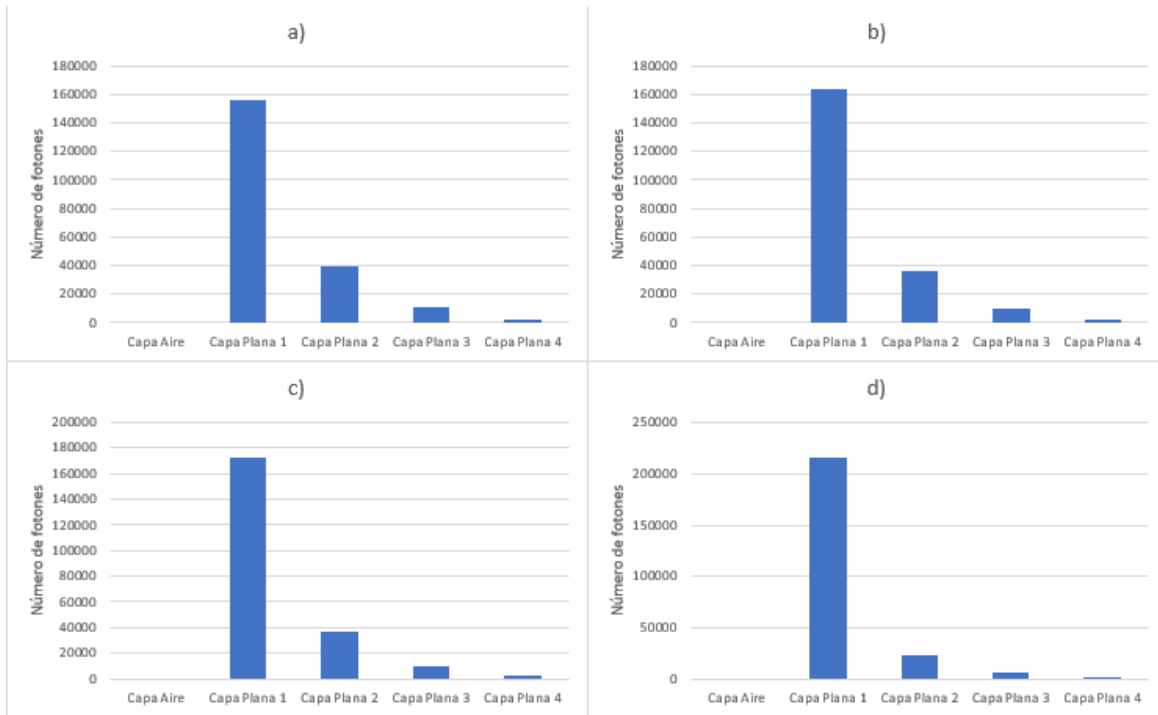


Figura 16. Número de fotones depositados en las capas planas, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, b) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.

La capa que va a cambiar significativamente en la cuantificación de fotones es la capa plana 1, debido a que es el lugar donde está posicionado el tumor, el resto de las capas determina cuántos fotones son depositados cuando alcanzan una mayor profundidad, por lo tanto, la capa plana 4 tendrá menos fotones debido a su profundidad de 1.7 cm.

El número de fotones incidentes en el tumor es mayor en el modelo 2 debido al aumento de tamaño. Ver Figura 17.

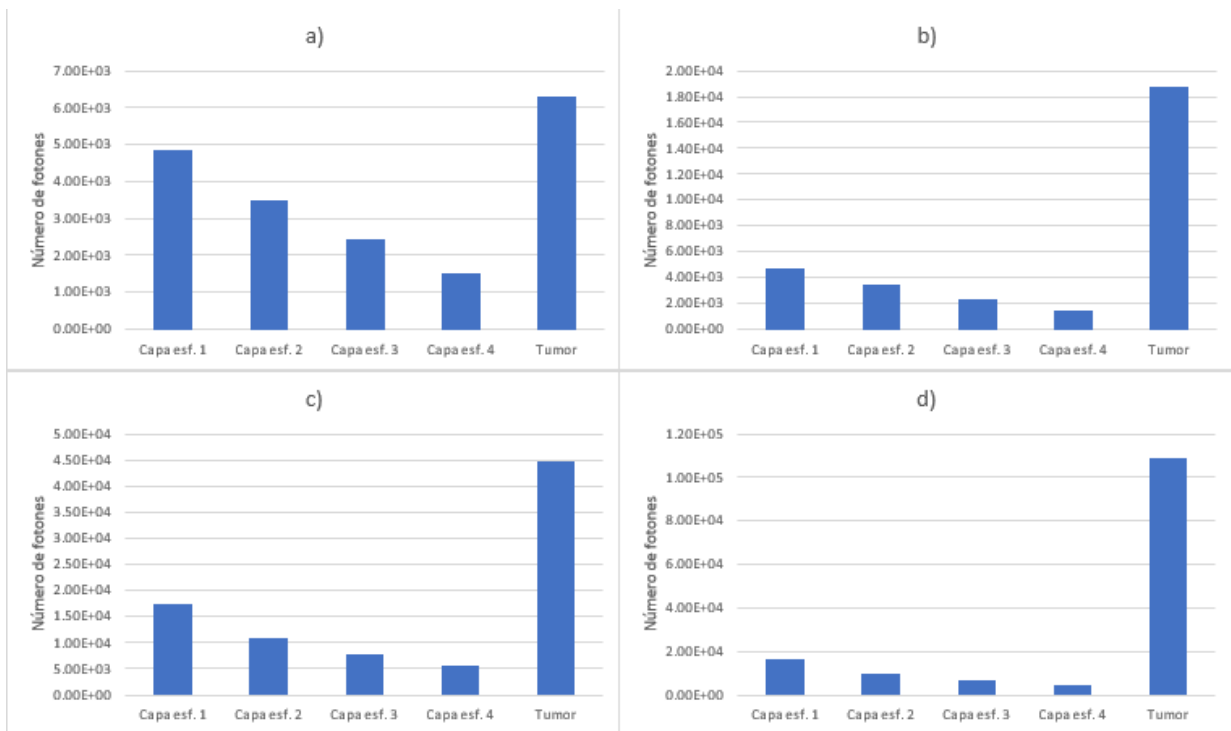


Figura 17. Número de fotones depositados en las capas esféricas, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, d) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.

La Figura 17 presenta una mayor cantidad de fotones depositados en la capa tumoral del modelo 2, sin embargo, la concentración de fotones respecto al volumen del tumor es mayor en el modelo 1. En otras palabras, es más fuerte la dosis del PpIX cuando el volumen del tumor es más pequeño. Ver figura 18.

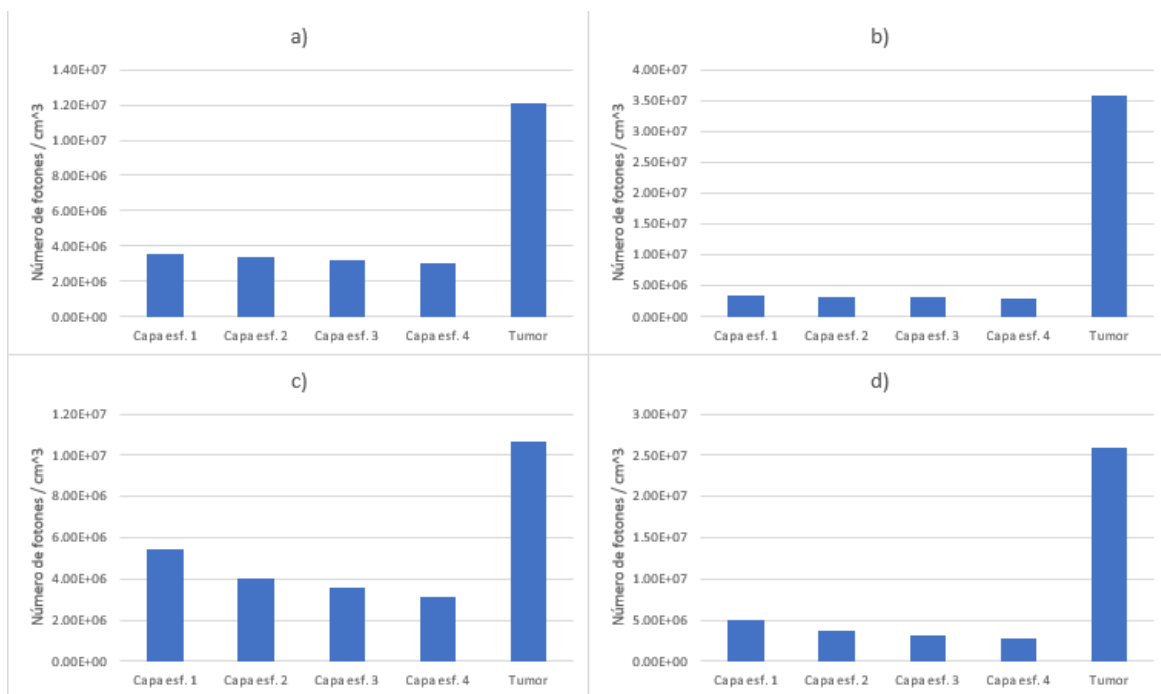


Figura 18. Concentración de fotones depositados en las capas esféricas por volumen, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, d) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.

En ambos modelos se deposita una mayor concentración de fotones en la capa esférica 1, de la misma manera, al tener un mayor volumen en la capa esférica 4 respecto a la 1, la concentración de fotones se ve reducida. El cambio en el factor de incremento de dosis es significativo cuando incrementa el volumen del tumor, este aumento se puede resumir en la Tabla 6.

Modelo	Factor k [0.695 mM]
1	2.96
2	2.43

Tabla 6. Factor de incremento de dosis de los modelos con una concentración de 0.695 mM.

El incremento es mayor en el modelo 1, esto significa que la dosis será mayor cuando el tumor es pequeño, comprobando teóricamente el trabajo de Chang (2018).



## 7. CONCLUSIONES

- En este trabajo se demostró teóricamente que el tamaño del tumor es una medida fundamental para garantizar el éxito de los fotones depositados en el volumen tumoral con diversas concentraciones del fotosensibilizador PpIX. Esta es la razón por la que se debe tratar un cáncer de piel no melanoma en etapa temprana, ya que el aumento de tamaño tumoral reduce las probabilidades de erradicarlo con terapia fotodinámica y exponerse a una metástasis de este tejido tumoral.
- La geometría de capas esféricas y de capas planas, muestran una buena aproximación del tejido tumoral y del tejido circundante, respectivamente. Lo anterior es reproducible sí se asumen concentraciones homogéneas del PpIX dentro del volumen tumoral. Por lo que, en caso de que el tumor fuera enorme y tuviera una gran concentración de moléculas PpIX, el paso del fotón se reduciría forzosamente debido a que gran parte de su peso estaría depositado en el tumor.
- Al incrementar la concentración del fotosensibilizador PpIX en el tejido tumoral, hay una proporción directa con el aumento de la dosis depositada en la región de interés. Sin embargo, concentraciones elevadas de PpIX no son físicamente admisibles debido a los estándares permitidos por la FDA.

## 8. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tratamiento clínico para lesiones oncológicas. (INTERmedic 2020).....	2
Figura 2. Capas de la piel y sus células asociadas en el cáncer cutáneo. (Mayo Clinic 2020) .....	6
Figura 3. Proceso de la Terapia Fotodinámica. (Agostinis et al 2011)......	7
Figura 4. Propagación de una onda electromagnética con longitud y velocidad de onda, $\lambda$ y $c$ , respectivamente (Tipler et al 2008)......	8
Figura 5. Frecuencia y longitud de onda en el espectro electromagnético (Tiple et al 2008). .....	9
Figura 6. Modelo de la ley de Beer-Lambert. (Hamblin, Huang 2014)......	11
Figura 7. Dispersión de un ángulo incidente (Vo-Dinh 2013)......	13
Figura 8. Refracción de un haz de luz dictaminada por la ley de Snell (Vo-Dinh 2013). .....	14
Figura 9. Función de distribución y función de densidad de números aleatorios (Jacques 2011). .....	16
Figura 10. Figura 10. Izquierda, histograma de un medio isotrópico utilizando un generador de $\cos(\theta)$ y la función en fase de Henyey-Greenstein y, derecha, histograma de un medio anisotrópico con $g = 0.98$ utilizando un generador de $\cos(\theta)$ y la función en fase de Henyey-Greenstein (Benzoni et al, 2006). .....	17
Figura 11. Arreglo dimensional del modelo 1. ....	24
Figura 12. Arreglo dimensional del modelo 2. ....	25
Figura 13. Diagrama de Flujo de la simulación Monte Carlo. ....	33
Figura 14. Factor de Incremento de Dosis contra Concentración del modelo 1. ....	35
Figura 15. Factor de Incremento de Dosis contra Concentración del modelo 2. ....	36

Figura 16. Número de fotones depositados en las capas planas, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, b) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.....37

Figura 17. Número de fotones depositados en las capas esféricas, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, b) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.....38

Figura 18. Concentración de fotones depositados en las capas esféricas por volumen, a) Modelo 1 sin PpIX, b) Modelo 1 con PpIX y una concentración de 0.695 mM, c) Modelo 2 sin PpIX, b) Modelo 2 con PpIX y una concentración de 0.695 mM.....39

## 9. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dimensión y posición de capas planas.....	22
Tabla 2. Dimensión y volumen de capas esféricas y tumor del modelo 1.....	22
Tabla 3. Dimensión y volumen de capas esféricas y tumor del modelo 2.....	23
Tabla 4. Propiedades ópticas del tejido sano y tumoral.....	25
Tabla 5. Coeficientes de absorción y dispersión a diferentes concentraciones de PpIX.....	26
Tabla 6. Factor de incremento de dosis de los modelos con una concentración de 0.695 mM. .....	39

## 10. PERSPECTIVAS Y TRABAJO A FUTURO

- Simular un modelo más realista al de un carcinoma cutáneo no-melanoma, donde se contemplen las propiedades ópticas de cada componente tisular en la región de interés.
- Repetir las simulaciones a diferentes volúmenes tumorales bajo las mismas condiciones, esto con el fin de explorar las dimensiones promedio de carcinomas cutáneos (6.1 mm de radio) reportadas en el área clínica por Tarallo *et al.* (2011).
- Determinar la concentración umbral de PpIX, antes de que el que factor de incremento de dosis no tenga un cambio significativo.
- Agregar otro parámetro a la simulación para estimar el tiempo necesario de irradiación en el tejido tumoral, debido a que la simulación Monte Carlo mantiene la misma concentración del fotosensibilizador PpIX en todo momento y nunca lo degrada el cuerpo biológico.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

Agostinis P, Berg K, Cengel Keith A, Foster Thomas H, Girotti Albert W, Gollnick Sandra O, Hahn Stephen M, Hamblin Michael R, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson Brian C, Golab J. 2011. Photodynamic Therapy of cancer: An update. *CA Cancer J Clin.*, 61: 250–281.

Binzoni, T., Leung, T. S., Gandjbakhche, A. H., Rüfenacht, D., & Delpy, D. T. 2006. The use of the Henyey–Greenstein phase function in Monte Carlo simulations in biomedical optics. *Physics in Medicine and Biology*, 51(17), N313–N322.

Bolin, F. P., Preuss, L. E., Taylor, R. C., & Ference, R. J. 1989. Refractive Index of some mammalian tissues using a fiber optic cladding method. *Applied Optics*, 28(12), 2297.

Campbell, C.L 2016. Under the skin: Monte Carlo radiation transfer modelling of photodynamic therapy. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in Physics. *University of St Andrews*, UK.

Campbell, C.L., Wood, K., Brown, C.T., & Moseley, H.N. 2016. Monte Carlo modelling of photodynamic therapy treatments comparing clustered three-dimensional tumor structures with homogeneous tissue structures. *Physics in medicine and biology*, 61 13, 4840-54.

Chang, J.-E., Liu, Y., Lee, T., Lee, W., Yoon, I., & Kim, K. (2018). Tumor Size-Dependent Anticancer Efficacy of Chlorin Derivatives for Photodynamic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1596.

Cohen DK, Lee PK. 2016. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers (Basel)*. 8(10). pii: E90. Review.

Dimofte A, Zhu T, Finlay J, Culligan M, Edmonds C, Friedberg J, Cengel K, Hahn S. 2009. In-vivo Light dosimetry for pleural PDT. *Proc. SPIE*. 7164

Dupon, Clément 2017. Photodynamic therapies of high-grade gliomas: from theory to clinical perspectives. Doctoral thesis of the school biology and health. *University of Lille*, France.

Ericson M.B, Wennberg A.M, Larkö O. 2008. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 4, 1–9.

Farrell T J, Hawkes R P, Patterson M S and Wilson B C 1998. Modeling of photosensitizer fluorescence emission and photobleaching for photodynamic therapy dosimetry *Appl. Opt.* **37** 7168–83.

Fontal, B. 2005. *El Espectro Electromagnético y sus Aplicaciones*. (Venezuela: Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química)

Hamblin Michael R. & Huang Ying-Ying 2014. *Handbook of Photomedicine* (Florida: CRC Press)

Hong, Y., Lee, E., Choi, J., Oh, S. J., Haam, S., Huh, Y-M., Yang, J. 2012. Gold Nanorod-Mediated Photothermal Modulation for Localized Ablation of Cancer Cells. *Journal of Nanomaterial*, 1-7.

INTERmedic 2020. <http://www.inter-medic.net/aplicaciones/terapia-fotodinamica/>

Jacques, S.L. 2011. *Monte Carlo Modeling of Light Transport in Tissue (Steady State and Time of Flight): Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue* (pp. 109-144). (Dordrecht: Springer)

Jacques, S. 2013. Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in medicine and Biology*, 58(11), R37-R61.

Jeynes, J.C.G., Wordingham, F., Moran, L. J., Curnow, A., & Harries, T.J. 2019. Monte Carlo Simulations of Heat Deposition During Photothermal Skin Cancer Therapy Using Nanoparticles. *Biomolecules*, 9(8), 343.

Lindsey, J. 2017. “Protoporphyrin IX dimethyl ester”. *PhotochemCAD*.

Lomas, A., Leonardi-Bee, J., Bath-Hextall, F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.*, 166, 1069–1080.

Mayo Clinic 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/skin-cancer/symptoms-causes/syc-20377605>

Prasad, P. N. 2003. *Introduction to Biophotonics*. (Hoboken: John Wiley & Sons).

Staples, M. P., M. Elwood, R. C. Burton et al. 2006. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 184:6–10.

Skin Cancer Foundation: Skin Cancer Facts & Statistics. 2020. <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/>

Tampa, M., Sarbu, M.I., Matei, C., Mitran, C.I., Mitran, M.I., Caruntu, C., Constantin, C., Neagu, M., Georgescu, S.R. 2019. Photodynamic therapy: A hot topic in dermato-oncology. *Oncol. Lett.*, 17, 4085–4093.

Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. 2011. Basal Cell Carcinoma: 10 Years of Experience. *Journal of Skin Cancer*. Article ID 476362, 5 pages.

Tipler, P., & Mosca, G. 2008. Física para la ciencia y la tecnología Vol. 2, 6th ed. (Barcelona: Reverté)

Vo-Dinh, T. 2003. Biomedical Photonics. (United States: CRC Press)

Valentine RM, Ibbotson SH, Wood K, Brown CT, Moseley H. 2013. Modelling fluorescence in clinical photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 12, 203–213

World Health Organization: Health topics. 2020. [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)

Zeng H 2014. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering: *Diagnostic Endoscopy*. (Florida: CRC Press).



## 12. ANEXOS

El código en MATLAB que se creó para graficar la absorbancia respecto a la concentración dada una longitud de onda  $\lambda$  es el siguiente:

```
%GRAPH MOLAR EXTINCTION [cm-1/M] OF PPIX
E = importdata('ECoefficient.txt'); %Obtained from AutochemCAD
E = transpose(E);
EC = zeros(1,length(E));
ECX = zeros(1,length(E));
for in = 1:length(E)
    EC(in) = E(2,in);
end
for in = 1:length(E)
    ECX(in) = E(1,in);
end
f1 = figure;
plot(ECX,EC)
title('Molar extinction PPIX')
ylabel('Molar extinction [cm^{-1}/M]')
xlabel('Wavelength [nm]')

%DEFINE WAVELENGTH (nm) AND MOLAR EXTINCTION
Wavelength = 630; %CHANCE WAVELENGTH
if (Wavelength >= 300 && Wavelength <= 800)
    for in = 1:length(E)
        if (Wavelength == ECX(in))
            e = EC(in);
            break;
        end
    end
else
    e = 0;
end

%OBTAIN ABSORBANCE AND DEFINE CONCENTRATION PPIX [A = C*e*L]
C = int32((1000e-6)*10^7); %CONCENTRATION (CHANGE)
L = 1; %LENGTH OF THE PATH THROUGH THE SAMPLE [cm]
A = zeros(1,1000000);
Ax = zeros(1,length(A));
in = 0; %Index
Tc = 1e-7; %Size of each concentration
Tcm = 100e-3; %Max concentration

for c = 0:Tc:Tcm
    in = in + 1;
    A(in) = c*e*L;
    Ax(in) = c;
end
```

```

for c = 0:1:Tcm/Tc
    if (c == C)
        Absorbance = c*e*L*1e-7; %Value of absorbance
        break
    end
end

Intensidad = 10^-Absorbance;
muA = double(-log(Intensidad)/L) %Absorption Coefficient

f2 = figure;
plot(Ax,A)
title('Absorbance vs Concentration')
ylabel('Absorbance')
xlabel('Concentration [M]')

%OBTAIN THE FACTOR "G" AND REFRACTIVE INDEX
gPPiX = 0.62 + (0.29e-3)* Wavelength %Anisotropy
nPPiX = 1.38 %Refractive index

%OBTAIN SCATTERING COEFFICIENT
muS = muA/10 %Scattering coefficient

```

El código para obtener la simulación Monte Carlo donde se cuantifica la energía depositada en el tumor y las capas de tejido sano es el siguiente:

```

format long

%ESPECIFICACIONES GENERALES
ALIVE          = 1;
DEAD           = 0;
threshold      = 0.0001;
chance         = 0.1;
i_photon       = 0;
StepRand       = 0:0.001:1;
index          = 0;
factor         = zeros(1, (1000e-6/20e-6)+1);

%NUMERO DE FOTONES
Nphotons = 1e6;

%INICIALIZAR CAPAS
% RADIO (UTILIZAR EN MODELO 1)
%r1 = 0.05; r2 = 0.0625; r3 = 0.0750; r4 = 0.0875; r5 = 0.1;

% RADIO (UTILIZAR EN MODELO 2)
r1 = 0.05*2; r2 = 0.05*2 + 0.0125; r3 = 0.05*2 + 0.0250; r4 = 0.05*2 +
0.0375; r5 = 0.05*2 + 0.05;

```

```
Nc      = 9;           %NUMERO DE CAPAS
mua     = zeros(1,Nc); %COEFICIENTE DE ABSORCION
mus     = zeros(1,Nc); %COEFICIENTE DE DISPERSION
g       = zeros(1,Nc); %PARAMETRO DE ANISOTROPIA
nt      = zeros(1,Nc); %INDICE DE REFRACCION
albedo  = zeros(1,Nc);
energy  = zeros(1,Nc);
```

```
%PROPIEDADES OPTICAS DE TEJIDO SANO
```

```
mua(1)  = 0.7;
mus(1)  = 36.7;
g(1)    = 0.8027;
nt(1)   = 1.38;
```

```
mua(2)  = 0.7;
mus(2)  = 36.7;
g(2)    = 0.8027;
nt(2)   = 1.38;
```

```
mua(3)  = 0.7;
mus(3)  = 36.7;
g(3)    = 0.8027;
nt(3)   = 1.38;
```

```
mua(4)  = 0.7;
mus(4)  = 36.7;
g(4)    = 0.8027;
nt(4)   = 1.38;
```

```
mua(5)  = 0.7;
mus(5)  = 36.7;
g(5)    = 0.8027;
nt(5)   = 1.38;
```

```
mua(6)  = 0.7;
mus(6)  = 36.7;
g(6)    = 0.8027;
nt(6)   = 1.38;
```

```
mua(7)  = 0.7;
mus(7)  = 36.7;
g(7)    = 0.8027;
nt(7)   = 1.38;
```

```
mua(8)  = 0.7;
mus(8)  = 36.7;
g(8)    = 0.8027;
nt(8)   = 1.38;
```

```
%PROPIEDADES OPTICAS DE TUMOR
```

```
mua(9)  = 2.3;
```

```

mus(9) = 21.2;
g(9)   = 0.8027;
nt(9)  = 1.38;

%ALBEDO
for i = 1:Nc
    albedo(i) = mus(i)/(mus(i)+mua(i));
end

%BARRIDO DE CONCENTRACIONES
for c = 0:20e-6:1000e-6
%INCREMENTAR INDICE
index = index + 1;

L = 1; %TAMAÑO DE LA CELDILLA]
e = 5121; %COEFICIENTE DE EXTINCIÓN A 630 nm
Absorbance = c*e*L; %ABSORBANCIA
Intensidad = 10^-Absorbance; %TRANSMITANCIA
muA = double(-log(Intensidad)/L); %COEFICIENTE DE ABSORCIÓN

%COEFICIENTE DE DISPERSIÓN
muS = muA/10;

%ACTUALIZAR PROPIEDADES CON EL BARRIDO
mua(9) = 2.3 + muA;
mus(9) = 21.2 + muS;
albedo(9) = mus(9)/(mus(9)+mua(9));
i_photon = 0;
energy = zeros(1,Nc);

%INICIALIZAR UN NUEVO FOTÓN
while true
i_photon = i_photon + 1; %INCREMENTA CUENTA
W = 1.0; %PESO DEL FOTÓN
photon_status = ALIVE;

%ORIGEN DEL FOTÓN
x = 0;
y = 0;
z = 0;

%LANZAR EL FOTÓN
costheta = 2*rand-1;
sintheta = sqrt(1-costheta*costheta);
psi = 2*pi*rand;
ux = sintheta*cos(psi);
uy = sintheta*sin(psi);
uz = costheta;

while true
%PASO DE FOTÓN
s = -log(StepRand(randi([1,numel(StepRand)])))/(mua(i) + mus(i));
%Step size

```

```

x      = s * ux + x;
y      = s * uy + y;
z      = s * uz + z;

%VERIFICAR CAPA
if (abs(x) <= 1) & (abs(y) <= 1) & (0 <= z) & (z <= 1.2)
    for i = 1:4
        if (0.3*i-0.3 <= z) & (z < 0.3*i), break; end
    end
else
    W = 0;
end

r = sqrt(x^2 + y^2 + (z-0.15)^2);
if r <= r5
    if r4 < r & r <= r5, i = 5; end
    if r3 < r & r <= r4, i = 6; end
    if r2 < r & r <= r3, i = 7; end
    if r1 < r & r <= r2, i = 8; end
    if r <= r1, i = 9; end
end

%ABSORBER PESO
if W < 0
    W = 0;
end
absorb    = W*(1-albedo(i));
W         = W - absorb;
energy(i) = energy(i) + absorb;

%DIRECCION NUEVA
Random = rand;
if g(i) == 0
    costheta = 2*Random-1;
else
    temp = (1-g(i)*g(i))/(1-g(i)+(2*g(i)*Random));
    costheta = (1+(g(i)*g(i))-(temp*temp))/(2*g(i));
end
sintheta = sqrt(1-(costheta*costheta));

%PSI
psi = 2*pi*rand;
cospsi = cos(psi);
if psi < pi
    sinpsi = sqrt(1-(cospsi*cospsi));
else
    sinpsi = -sqrt(1-(cospsi*cospsi));
end

%NUEVA TRAYECTORIA
if (1 - abs(uz)) <= 1e-12
    uxx = sintheta * cospsi;
    uyy = sintheta * sinpsi;
end

```

```

    uzz = costheta * sign(uz);
else
    temp = sqrt(1-(uz*uz));
    uxx = (sintheta * ((ux * uz * cospsi) - (uy * sinpsi)) / temp) + (ux
* costheta);
    uyy = (sintheta * ((uy * uz * cospsi) + (ux * sinpsi)) / temp) + (uy
* costheta);
    uzz = (-sintheta * cospsi * temp) + (uz * costheta);
end

%ACTUALIZAR TRAYECTORIA
ux = uxx;
uy = uyy;
uz = uzz;

%RULETA RUSA
if W < threshold
    if (randi(10)/10) <= chance
        W = W/chance;
    else
        photon_status = DEAD;
        W = 0;
    end
end
if photon_status == DEAD, break; end
end
if i_photon >= Nphotons, break ; end
end

%IMPRIMIR FOTONES EN TUMOR
factor(index) = energy(9)

%IMPRIMIR FOTONES EN CADA CAPA
energy;

energyT =
energy(1)+energy(2)+energy(3)+energy(4)+energy(5)+energy(6)+energy(7)+ene
rgy(8)+energy(9);

%IMPRIMIR PERDIDA DE FOTONES
EnergyLost = (Nphotons - energyT)/Nphotons;

end

```