

# APLICACIÓN DE UN MODELO DE CAMBIO DE FASE A LA SIMULACIÓN DE CRIOCIRUGÍAS PARA MELANOMAS

Vargas Vázquez, José Carlos (1), Paniagua Guerra, Luis Enrique (2), Hernández Guerrero, Abel (3), Luviano Ortiz, José Luis (4), Luna, José Manuel (5)

1 [Licenciatura en Ingeniería Mecánica, Universidad de Guanajuato] | [jc.vargasvazquez@ugto.mx]

2 [Licenciatura en Ingeniería Mecánica, Universidad de Guanajuato] | [le.paniaguaguerra@ugto.mx]

3 [Departamento de Ingeniería Mecánica, División de Ingenierías, Campus Irapuato Salamanca, Universidad de Guanajuato] | [abel@ugto.mx]

4 [Departamento de Ingeniería Mecánica, División de Ingenierías, Campus Irapuato Salamanca, Universidad de Guanajuato] | [j\_luviano@yahoo.com.mx]

5 [Departamento de Ingeniería Mecánica, División de Ingenierías, Campus Irapuato Salamanca, Universidad de Guanajuato] | [jm.luna@gruposscc.com]

## Resumen

La criocirugía es el uso de temperaturas de enfriamiento por debajo de los 0° C para lograr efectos específicos sobre los tejidos de interés, y se ha usado en el tratamiento de una amplia variedad de lesiones cutáneas. Este artículo reporta un estudio numérico del proceso de transferencia de calor con cambio de fase en cáncer de piel para un melanoma Clark nivel II sometido a criocirugía. El dominio para el análisis computacional fue construido como un modelo 2D axi-simétrico de 5 capas: epidermis, dermis papilar, dermis reticular, grasa y músculo. Las ecuaciones gobernantes se resuelven por medio del método de elemento finito para el dominio de interés con ayuda de un software comercial. Los resultados obtenidos muestran el comportamiento térmico de la piel durante el congelamiento y el tiempo requerido para lograr la destrucción de las células cancerígenas; reportes clínicos han afirmado que temperaturas entre -40° C y -50° C deben ser inducidas con el objetivo de asegurar la muerte celular.

## Abstract

Cryosurgery is the use of freezing temperatures colder than 0° C to elicit specific effects on the tissue of interest, and it has been used in the treatment of a wide variety of cutaneous lesions. This paper reports a numerical study of phase change heat transfer processes in skin cancer for a Clark's level II melanoma undergoing cryosurgery. The domain for the computational analysis was built like a 2D axisymmetric model composed by five layers: epidermis, papillary dermis, reticular dermis, fat layer and muscle layer. The governing equations are solved by the finite element method for the interest domain with the help of a commercial software. The obtained results show the skin thermal behavior during the freezing and the time required to achieve the carcinogenic cells destruction; clinical reports have stated that temperatures in the 40° C to -50° C range must be reached to be certain of cell death.

## Palabras Clave

Temperatura de enfriamiento; Cáncer de piel; Ecuación de Pennes; Biotransferencia de calor.

## INTRODUCCIÓN

### Melanomas

El cáncer se desarrolla cuando las células del cuerpo comienzan a crecer sin control, por lo que se convierten en células cancerígenas y comienzan a dispersarse hacia otras áreas del cuerpo. El melanoma es el cáncer que comienza en los melanocitos (células productoras de melanina, el pigmento responsable del color de la piel y cabello). Este tipo de cáncer puede desarrollarse en cualquier parte de la piel, pero es más común verlo aparecer en el pecho y espalda en los hombres y en las piernas para el caso de las mujeres [1].

### Criocirugía

La criocirugía utiliza el enfriamiento con temperaturas por debajo de los 0°C para lograr efectos específicos sobre los tejidos de interés. Durante la segunda mitad del siglo XX la popularidad de la criocirugía, o también llamada crioterapia, ganó popularidad, lográndose varios avances en este campo.

Por muchos años, los crio-cirujanos utilizaron una temperatura de -20°C como la temperatura meta a alcanzar en la base de la lesión. Sin embargo, evidencia más reciente ha mostrado que esta temperatura es adecuada solamente para tumores benignos. Las técnicas hoy en día requieren que se alcance una temperatura de al menos -50 °C para tratar lesiones malignas [2].

El nitrógeno líquido es el agente criogénico más utilizado y efectivo en el tratamiento de lesiones malignas. Temperaturas entre -25°C a -50°C pueden ser obtenidas en lapsos de 30 segundos con una correcta aplicación del aerosol o la probeta [3].

Para la simulación de una terapia criogénica, es necesario apoyarse de un modelo de cambio de fase, ya que las propiedades termo físicas de las capas que conforman la piel varían considerablemente por debajo de los 0°C. Es necesario por tanto acoplar un modelo de cambio de fase a la ecuación de biotransferencia de calor

que rige el comportamiento térmico de los tejidos biológicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

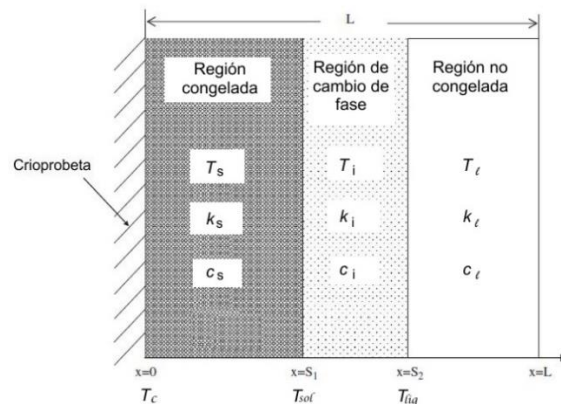
### Modelo Matemático

Para el modelado del sistema biológico se parte de la conocida ecuación de Pennes para biotransferencia de calor [4]:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m \quad (1)$$

donde los subíndices  $t$  y  $b$  se utilizan en referencia a las propiedades del tejido biológico de interés y de la sangre, respectivamente.

Sin embargo, puesto que es de interés simular un proceso criogénico donde se ve involucrado el fenómeno de cambio de fase, es necesario ajustar esta ecuación básica. Dicho proceso de cambio de fase no es isotérmico [5], presentándose tres regiones en el tejido: región congelada, región de cambio de fase (la cual se encuentra entre los límites de la temperatura del liquidus ( $T_{liq}$ ) y la temperatura del solidus ( $T_{sol}$ ) y la región no congelada. Las fases presentes durante el proceso de cambio de fase se muestran en el esquema de la Imagen 1.



**IMAGEN 1:** Regiones presentes en el proceso de cambio de fase de un tejido biológico periférico.

### Región congelada

Las fuentes de calor por efectos de la perfusión sanguínea y el metabolismo se encuentran ausentes en la región congelada [6], por ello la ecuación de Pennes en esta zona se simplifica a la Ecuación (2):

$$\rho_s c_s \frac{\partial T}{\partial t} = k_s \nabla^2 T \quad (2)$$

donde el subíndice  $s$  hace referencia a las propiedades del tejido congelado.

### Región de cambio de fase

Ya que el tejido biológico no es una sustancia simple, su cambio de fase sucede en un rango de temperaturas, similar a una aleación. Por ello, el cambio de fase se modela de forma semejante al modelo desacoplado para solidificación de aleaciones [7], agregando el término  $\rho L \frac{\partial f_s}{\partial t}$  a la ecuación de biotransferencia, tal como se muestra en la Ecuación (3).

$$\rho_m c_m \frac{\partial T}{\partial t} = k_m \nabla^2 T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m + \rho_l L \frac{\partial f_s}{\partial t} \quad (3)$$

donde el subíndice  $m$  hace referencia a las propiedades del tejido que se encuentra en medio del proceso de cambio de fase.

La propiedad  $f_s$  se define a continuación:

$$f_s = \begin{cases} 0 & T \geq T_{liq} \\ \frac{T - T_{liq}}{T_{sol} - T_{liq}} & T_{sol} < T < T_{liq} \\ 1 & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (4)$$

Para la región del tejido biológico en cambio de fase ( $T_{sol} < T < T_{liq}$ ):

$$\frac{\partial f_s}{\partial t} = \frac{1}{T_{sol} - T_{liq}} \frac{\partial T}{\partial t} \quad (5)$$

Sustituyendo (5) en (4) y realizando un acomodo:

$$\rho_m \left( c_m + \frac{L}{T_{sol} - T_{liq}} \right) \frac{\partial T}{\partial t} = k_m \nabla^2 T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m \quad (6)$$

Si se define un calor específico equivalente ( $c_e$ ) como:

$$c_e = c_i + \frac{L}{T_{sol} - T_{liq}} \quad (7)$$

Sustituyendo (7) en (6)

$$\rho_m c_e \frac{\partial T}{\partial t} = k_m \nabla^2 T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m \quad (8)$$

### Región no congelada

En la región no congelada, la ecuación de Pennes no sufre modificación alguna:

$$\rho_l c_l \frac{\partial T}{\partial t} = k_l \nabla^2 T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m \quad (9)$$

donde el subíndice  $l$  hace referencia a las propiedades del tejido no congelado

### Modelo de cambio de fase

Se puede observar que las ecuaciones gobernantes en cada una de las regiones se reducen a la Ecuación (1) con ciertas consideraciones:

$$\rho_t = \begin{cases} \rho_l & T \geq T_{liq} \\ \rho_m & T_{sol} < T < T_{liq} \\ \rho_s & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (10)$$

$$c_t = \begin{cases} c_l & T \geq T_{liq} \\ c_m + \frac{L}{T_{liq} - T_{sol}} & T_{sol} < T < T_{liq} \\ c_s & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (11)$$

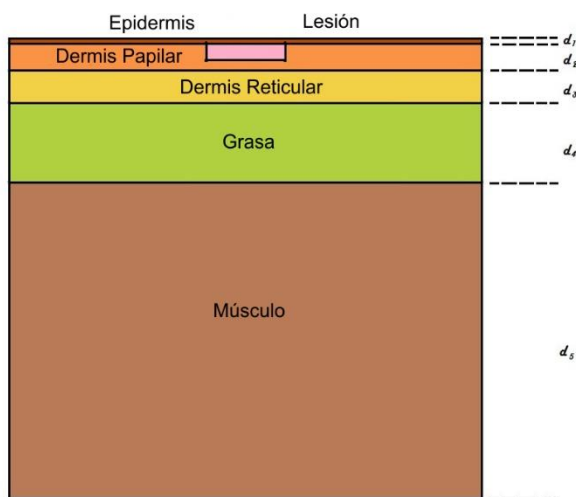
$$k_t = \begin{cases} k_l & T \geq T_{liq} \\ k_m & T_{sol} < T < T_{liq} \\ k_s & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (12)$$

$$\omega_b = \begin{cases} \omega_b & T > T_{sol} \\ 0 & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (13)$$

$$Q_m = \begin{cases} Q_m & T > T_{sol} \\ 0 & T \leq T_{sol} \end{cases} \quad (14)$$

## Modelo Computacional

El dominio para el análisis computacional es construido como un modelo 2D axi-simétrico de 5 capas: epidermis, dermis papilar, dermis reticular, grasa y músculo, cuyos espesores se presentan en la Tabla 1. El melanoma se modela como un cilindro corto de 0.44 mm de espesor y 2 mm de diámetro. El grosor de cada una de las capas componentes de la piel, así como la geometría del melanoma, se obtuvieron a partir del modelo 3D propuesto por Pirtini [8]. Un esquema bidimensional del modelo propuesto se muestra en la Imagen 2.



**IMAGEN 2. Vista bidimensional del modelo axi-simétrico utilizado para la simulación de la criocirugía.**

Se considera un dominio semi-infinito de 12 mm de ancho, aislado en los extremos, y con una temperatura fija de 37 °C en la superficie inferior (debajo de la capa de músculo), correspondiente a la temperatura corporal.

Para obtener una condición inicial del sistema, se considera que la superficie superior de la piel (en la epidermis) está expuesta a convección natural con  $h_{\infty} = 10 \text{ W}/(\text{m}^2\text{K})$  y  $T_{\infty} = 22.4 \text{ °C}$  [8].

Para el proceso criogénico se considera el uso de un aerosol de enfriamiento criogénico, el cual durante su aplicación alcanza temperaturas promedio mínimas de entre -55 °C a -62 °C [9]. Durante el presente análisis se modela la aplicación

del aerosol de enfriamiento criogénico, como un proceso de convección forzada a  $T_c = 60 \text{ °C}$ , con un coeficiente convectivo relativamente grande,  $h_c = 40 \text{ kW}/(\text{m}^2\text{K})$  [10].

## Propiedades térmicas

Las propiedades térmicas son un tema de importancia en cambio de fase, puesto que es necesario hacer un ajuste de las propiedades para el material al momento de cambiar entre cada una de sus fases. El caso de los tejidos biológicos no es de excepción.

Las propiedades térmicas de los tejidos no congelados se encuentran bien caracterizadas en la literatura, sin embargo, este no es el caso para las propiedades de los tejidos congelados. Las propiedades de los tejidos biológicos no congelados se tomaron de acuerdo con Pirtini [8], y se muestran en la Tabla 1 y 2.

Varias fuentes han reportado la existencia de un incremento abrupto de conductividad térmica para los tejidos congelados. Duck [11] reporta conductividades 3 veces mayor para tejido muscular congelado respecto a tejido muscular no congelado. Los estudios de Spells [12] muestran que las conductividades térmicas de una gran cantidad de materiales biológicos son proporcionales a su contenido de agua. Basado en este supuesto, Staub [13] calcula una conductividad térmica 2.5 veces mayor entre tejido pulmonar congelado y no congelado, realizando un ajuste con el contenido de aire dentro de los pulmones. De igual manera Lee [14] presenta una relación de 3.5 entre las conductividades de tejido hepático congelado y no congelado. Basado en la recopilación de propiedades térmicas para tejidos biológicos de Chato [15], para su estudio, Rabin [16] considera una relación de 3.4 a 4 entre la conductividad térmica para un tejido biológico periférico congelado y no congelado. Para el presente trabajo, la relación entre las conductividades térmicas de los tejidos biológicos congelados y no congelados se establece en 3.5.

Respecto a los calores específicos de los tejidos congelados, la literatura coincide en considerar una relación de 0.5 entre el calor específico del tejido biológico congelado y no congelado [13] [14] [16].

Esta misma relación se utiliza en el presente trabajo.

Para la entalpía de cambio de fase de fusión, se considera como un porcentaje del calor latente de fusión del agua en función del porcentaje en contenido de agua en cada tejido biológico, de acuerdo con lo presentado por Staub [13]. Los porcentajes en contenido de agua se tomaron de la información recopilada por Duck [17].

La densidad de los tejidos biológicos, por otro lado, muestra poca variación entre su fase congelada y no congelada, por lo que en el presente trabajo se considera constante a lo largo de todo el proceso.

Los valores de las propiedades térmicas durante el proceso de cambio de fase se consideran un promedio de las propiedades térmicas del tejido congelado y no congelado. Las temperaturas de solidus y liquidus, consideradas como temperaturas límite para el proceso de cambio de fase, son 265 K y 272 K respectivamente [16][18].

**Tabla 1: Propiedades termofísicas y espesores de las capas de tejido biológico.**

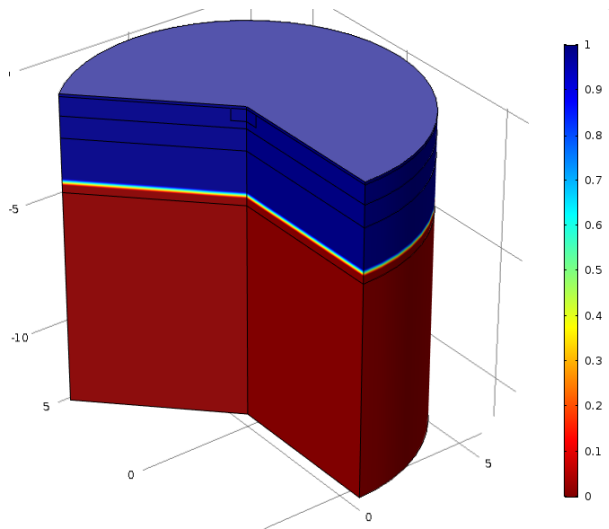
Tejido	$d$ (mm)	$c_l$ $(\frac{J}{kgK})$	$c_s$ $(\frac{J}{kgK})$	$k_l$ $(\frac{W}{mK})$	$k_s$ $(\frac{W}{mK})$
Epidermis	0.1	3589	1794.5	0.235	0.8225
Dermis papilar	0.7	3300	1650	0.445	1.5575
Dermis reticular	0.8	3300	1650	0.445	1.5575
Grasa	2	2674	1337	0.185	0.6475
Músculo	8	3800	1900	0.51	1.785

**Tabla 2: Propiedades termofísicas de las capas de tejido biológico.**

Tejido	$\rho$ $(\frac{kg}{m^3})$	$W_p$ (%)	$L$ $(\frac{kJ}{kg})$	$\omega_b$ $(\frac{1}{s})$	$Q_m$ $(\frac{W}{m^3})$
Epidermis	1200	65.3	218.102	0	0
Dermis papilar	1200	65.3	218.102	0.0002	368.1
Dermis reticular	1200	65.3	218.102	0.0013	368.1
Grasa	1000	21.2	70.808	0.0001	368.3
Músculo	1085	75.9	253.506	0.0027	684.2

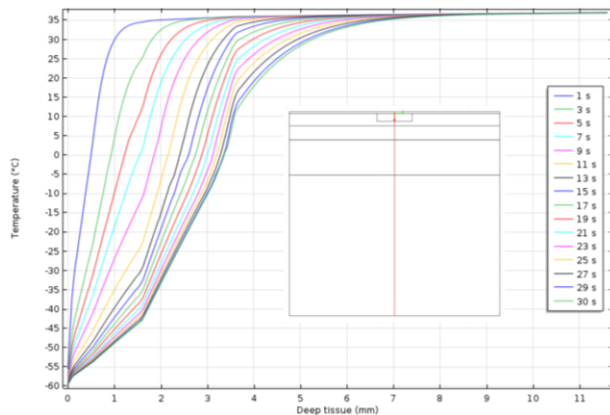
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se muestran los resultados numéricos obtenidos para la ecuación de biotransferencia de calor acoplada al cambio de fase durante la criocirugía para melanoma. En la imagen 3 se examina el tejido biológico después de 30 s de enfriamiento, tomando como condiciones iniciales la piel después de estar en contacto con el medio ambiente bajo convección natural. Para este tiempo se han congelado el melanoma, la epidermis, la dermis papilar, la dermis reticular y gran parte de la capa de grasa, por otro lado, la región de cambio de fase se encuentra en la parte inferior de la capa de grasa, mientras que el músculo permanece como la región aún sin congelar.



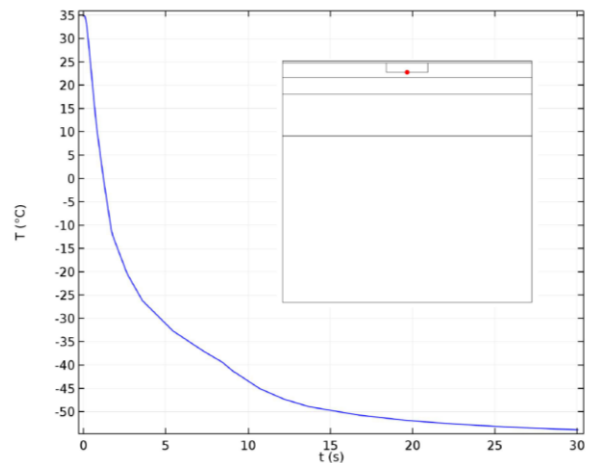
**IMAGEN 3: Regiones presentes en el tejido biológico después de 30 s de enfriamiento.**

En la imagen 4 se muestra una gráfica de la distribución de temperatura a lo largo del eje central que corta el dominio a la mitad a lo largo del eje z, para distintos tiempos de exposición al spray criogénico. En dicha figura se observan mayores gradientes de temperatura en la zona que va desde la epidermis hasta solamente una pequeña sección de la capa de músculo, comportamiento que se presenta independientemente del tiempo de exposición al spray criogénico. Se puede percibir que la muerte celular alcanzó las primeras 3 capas de la piel (epidermis, dermis papilar y la dermis reticular), puesto que en la literatura se reporta que dicho efecto comienza a partir de los  $-40^{\circ}\text{C}$  aproximadamente.



**IMAGEN 5: Temperatura en la base del melanoma.**

En la imagen 5 se muestra la temperatura de un punto en la base del melanoma en función del tiempo de exposición al spray criogénico. Durante los primeros 3 segundos se muestra un brusco decaimiento térmico que comprende desde los  $35^{\circ}\text{C}$  hasta  $-23^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. Se puede observar que alrededor de los 15 s se alcanza la temperatura necesaria para la criocirugía de  $-50^{\circ}\text{C}$  en la base del melanoma.



**IMAGEN 4: Comportamiento térmico a lo largo del eje central del tejido de la piel en distintos tiempos.**

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el modelo 2D axi-simétrico se puede concluir que para alcanzar la temperatura requerida de  $-50^{\circ}\text{C}$  en la base del tumor es necesario un enfriamiento de aproximadamente 15 s utilizando un spray criogénico con las características anteriormente mencionadas, esto asegura una terapia satisfactoria para el tratamiento del melanoma. Para poder validar el modelo correctamente, es necesario trabajar con nuevos tiempos y temperaturas de enfriamiento (otro tipo de spray criogénico), así como revisar la literatura a fondo en búsqueda de casos clínicos similares. Un aspecto importante aún por analizar más a fondo (además de los tiempos de enfriamiento) es el área de aplicación del spray criogénico sobre la piel, dependiendo del tamaño y tipo de melanoma, con el fin de evitar posibles daños térmicos en tejidos sanos.

## REFERENCIAS

- [1] American Cancer society, What is Melanoma Skin Cancer?. Atlanta, GA: American Cancer society; 2016.
- [2] Kuflik, E. G., 1994. "Cryosurgery updated". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31(6), pp. 925 – 944.
- [3] Andrews, M. D., 2004. "Cryosurgery for common skin condition". *American family physician*, 69(10), pp. 2365–72.
- [4] SHIH, T.-C., KOU, H.-S., LIAUH, C.-T., and LIN, W.-L., 2002. "Thermal models of bioheat transfer equations in living tissue and thermal dose equivalence due to hyperthermia". *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 14(02), pp. 86–96.
- [5] Hafid, M., and Lacroix, M., 2017. "Fast inverse prediction of the freezing front in cryosurgery". *Journal of Thermal Biology*, 69, pp. 13 – 22.
- [6] Chua, K., Chou, S., and Ho, J., 2007. "An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction". *Journal of Biomechanics*, 40(1), pp. 100 – 116.
- [7] Alexiades, V., 1992. *Mathematical Modeling Of Melting And Freezing Processes*. Taylor & Francis.
- [8] C, eting`ul, M. P., and Herman, C., 2011. "Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion". *International Journal of Thermal Sciences*, 50(4), pp. 421 – 431.
- [9] Aguilar, G., D'iaz, S. H., Lavernia, E. J., and Nelson, J. S., 2002. "Cryogen spray cooling efficiency: Improvement of port wine stain laser therapy through multiple-intermittent cryogen spurts and laser pulses". *Lasers in Surgery and Medicine*, 31(1), pp. 27–35.
- [10] Anvari, B., Milner, T. E., Tanenbaum, B. S., Kimel, S., Svaasand, L. O., and Nelson, J. S., 1995. "Selective cooling of biological tissues: application for thermally mediated therapeutic procedures". *Physics in Medicine and Biology*, 40(2), p. 241.
- [11] Duck, F. A., 1990. "Chapter 2 - thermal properties of tissue". In *Physical Properties of Tissues*, F. A. Duck, ed. Academic Press, London, pp. 9 – 42.
- [12] Spells, K. E., 1960. "The thermal conductivities of some biological fluids". *Physics in Medicine and Biology*, 5(2), p. 139.
- [13] Staub, N. C., and Storey, W. F., 1962. "Relation between morphological and physiological events in lung studied by rapid freezing". *Journal of Applied Physiology*, 17(3), pp. 381–390.
- [14] Lee, C. Y., and Bastacky, J., 1995. "Comparative mathematical analyses of freezing in lung and solid tissue". *Cryobiology*, 32(4), pp. 299 – 305.
- [15] c. Chato, J., 1985. "Selected thermophysical properties of biological materials". *Heat Transfer in Medicine and Biology*, 2, pp. 413 – 418.
- [16] Rabin, Y., and Shitzer, A., 1995. "Exact solution to the one-dimensional inverse-stefan problem in nonideal biological tissues". *Journal of Heat Transfer*, 117(2), pp. 425–431.
- [17] Duck, F. A., 1990. "Chapter 9 - tissue composition". In *Physical Properties of Tissues*, F. A. Duck, ed. Academic Press, London, pp. 319 – 328.
- [18] Chua, K., and Chou, S., 2009. "On the study of the freeze–thaw thermal process of a biological system". *Applied Thermal Engineering*, 29(17), pp. 3696 – 3709.