



Universidad Carlos III de Madrid

INGENIERÍA EN TECNOLOGÍAS DE  
TELECOMUNICACIONES

HIGH PERFORMANCE OF A  
TERAGNOSIS SYSTEM FOR  
PROSTATE CANCER

Autores:

JAVIER CUENCA GENTO

CARMEN LÓPEZ CABEZAS

ALEJANDRO DOBARCO NÚÑEZ DE ARENAS

Abril 2021

# Contents

<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Introducción y referencias</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Motivación</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Objetivos</b>	<b>8</b>
4.1	Tumor a tratar . . . . .	9
4.2	Detección del tumor . . . . .	10
4.3	Potencia óptica . . . . .	11
4.4	Monitorización de temperatura . . . . .	12
<b>5</b>	<b>Concepción y diseño del Sistema</b>	<b>14</b>
5.1	Diseño del láser y nanopartículas . . . . .	14
5.2	Uso de partículas . . . . .	15
5.2.1	Nanopartículas de oro (GNP) y su uso . . . . .	15
5.2.2	Laser excited gold nanoshells (GSN) y su uso . . . . .	16
5.2.3	Efecto EPR . . . . .	17
5.3	Potencia óptica y sus características . . . . .	18
5.4	Monitorización de temperatura . . . . .	20
5.5	Incremento de temperatura . . . . .	22
5.6	Balance de potencias . . . . .	24
<b>6</b>	<b>Implementación del Sistema</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Trabajo futuro</b>	<b>34</b>
<b>9</b>	<b>Anexo</b>	<b>35</b>
<b>10</b>	<b>Referencias</b>	<b>37</b>

# 1 Resumen

La teragnosis ofrece una alternativa a las terapias convencionales para la lucha contra el cáncer. Se basa en la fototerapia para la eliminación del tejido tumoral. Concretamente, mediante el aumento de la temperatura, se induce la apoptosis y necrosis en las células cancerosas, provocando una respuesta inmunitaria que libera péptidos antígenos asociados al tumor y preservando las células sanas del sujeto. Esta temperatura, sin embargo, debe ser controlada durante todo el desarrollo del tratamiento, para evitar la destrucción de la células sanas, así como de los antígenos previamente mencionados. Para ello, hacemos uso de un láser encargado de irradiar el tejido tumoral con nanopartículas de oro, cuya potencia óptica quedará dividida en un número de haces para poder ejercer una potencia y temperatura homogéneas, acordes con las características del tejido en cada zona, evitando efectos adversos como la hipertermia de tejido sano circundante. Los métodos de imagen, por su parte, desempeñan un papel cada vez más importante en el diagnóstico, la estadificación y la terapia contra el cáncer. En el caso del cáncer de próstata, el uso combinado de mpMRI y MR/US es clave en este aspecto.

## 2 Introducción y referencias

La terapia fototérmica es un tipo de terapia muy novedosa para el tratamiento de cánceres de próstata, mama o útero que está ganando adeptos debido a su mínima invasividad y al reducido daño que genera a los tejidos sanos circundantes gracias, principalmente, a la alta sensibilidad que tienen las células cancerosas al aumento de la temperatura. La interacción fototérmica selectiva provoca un gradiente de temperatura en el tejido a tratar para inducir diferentes respuestas biológicas, [10] que van desde aumentar el estrés celular hasta provocar la muerte celular que puede llegar a exponer antígenos tumorales en caso de ser células cancerígenas. Sin embargo, un aumento desmesurado de la temperatura durante un gran periodo de tiempo puede provocar la destrucción total del tejido sin generar esos antígenos y, además, puede dañar el tejido sano circundante y obstaculizar la respuesta inmune del usuario. Por ello, el funcionamiento de esta técnica consiste en la monitorización correcta de la temperatura para evitar esos daños al tejido sano.[5]

Este tipo de terapia se combina normalmente con la inyección de algún agente que propicie la eliminación de este tipo de tejido, normalmente nanopartículas de oro biocompatibles y diseñadas para absorber luz esta luz emitida, buscando la hipertermia fototérmica de tejido vivo que se consigue aumentando la temperatura corporal hasta los 42<sup>o</sup> o 44<sup>o</sup> para mejorar el suministro de portadores de fármacos específicos, así como para mejorar la eficacia de la terapia de los agentes terapéuticos. Las nanopartículas localizadas en el tejido objetivo se pueden utilizar para convertir la radiación de una onda electromagnética en calor debido a sus propiedades fototérmicas, y es que las nanopartículas de oro son las nanopartículas plasmónicas más utilizados para la terapia de hipertermia inducida por luz (también conocida como terapia fototérmica plasmónica).[14] Entre estas partículas, las nanovarillas de oro (GNR) ofrecen varias ventajas, entre ellas: versatilidad de funcionalización, características ópticas ajustables en tamaño, imágenes en tiempo real y biocompatibilidad. Los GNR hacen que la terapia fototérmica plasmónica (PPTT) sea más prometedora que otras especies ópticas debido a sus capacidades de bio-focalización precisa con la inyección de estas partículas, fácil asimilación y grandes capacidades de absorción. Los GNR han sido ampliamente explorados como agentes fototérmicos no citotóxicos con características ópticas en la ventana biológica infrarroja, ventana en la cual es más fácil que la luz atraviese el tejido epitelial.

Este tipo de nanopartículas han resultado de gran interés debido a que la capacidad de tales nanopartículas para convertir la luz infrarroja absorbida en calor e inducir estas células cancerosas en hipertermia de forma localizada se ha demostrado que es muy eficaz para la terapia fototérmica contra el cáncer, [2] que provoca la muerte celular y la remisión del tumor en una multitud de modelos animales preclínicos como hizo Félix Rodríguez en su trabajo, el cual nos ha sido de gran utilidad a la hora realizar nuestra investigación. [1]

Sin embargo, es necesario que sean estimuladas hasta el espectro infrarrojo para realizar su función, ya que la transparencia de los tejidos a la luz alcanza su máximo en el infrarrojo cercano (near infrared, NIR). En el infrarrojo cercano los tejidos no tienen filtros importantes, es decir, la absorción óptica de los constituyentes de los tejidos es mucho menor en ese rango de longitudes de onda que en el resto del espectro electromagnético. Por este motivo, la luz penetra en el tejido unos cuantos centímetros, lo que permite la transiluminación, es decir, el paso de luz a través de un tejido para su examen de órganos humanos como el cerebro o el pecho de una mujer. [15]

Una vez hecho esto, debemos monitorizar la temperatura por igual en toda la zona del tumor a tratar, y es que si usamos un único láser es posible que la temperatura del área tratada se distribuya de manera no uniforme. Por tanto, debemos generar un grupo de haces de luz del láser, separados de manera equidistante, de tal manera que tengamos en todo momento zonas donde la distribución de la temperatura se haga de forma uniforme para que así se destruya todo el tumor por igual sin dañar otros tejidos como ocurre en otras terapias y sin tener zonas más frías donde no se destruya el tejido canceroso. Para ello debemos buscar formas de poder tener varios haces a la vez focalizados en el mismo punto, así como los diversos cálculos teóricos a la hora de la realización e implementación de nuestro sistema. [7]

### 3 Motivación

Pese a que hay grandes avances en la medicina todos los días debido al uso de nuevas tecnologías y tratamientos cada vez más vanguardistas, el cáncer es la enfermedad con mayor mortalidad en la época actual en los países desarrollados, principalmente porque no existe un tratamiento fijo y universal que sea capaz de curar a todos los afectados por la misma enfermedad. Es por ello que, al ver que un campo como el nuestro (la ingeniería), pueda ser clave en el desarrollo de una cura efectiva para esta enfermedad, nos hacía inclinar la balanza hacia este tema.

La Teragnosis es un método que combina tecnología y diagnósticos médicos con el fin de atacar a las células cancerígenas a través de útiles menos invasivos a los comunes, como puede ser el uso de láseres capaces de destruir esas células mediante terapias fototermales, o la inserción de nanoburbujas creadas a través de pequeñas partículas de oro (los denominados nanorods) en vez de las comunes radioterapia, quimioterapia o cirugías; métodos que pueden llegar a tener efectos secundarios no deseados, puesto que muchas veces eliminan tejido sano a la vez que destruyen las células cancerosas. Y es que esta técnica no solo busca introducir pequeñas nanopartículas a la hora de tratar esas células cancerígenas, sino que también debe eliminar dichas partículas posteriormente, lo que hace que el equipo necesario para este tipo de tratamientos sea muy específico y no puedan realizarse en todos los países, pues se trata de una terapia todavía experimental y disponible en pocos lugares, únicamente accesible de forma privada.

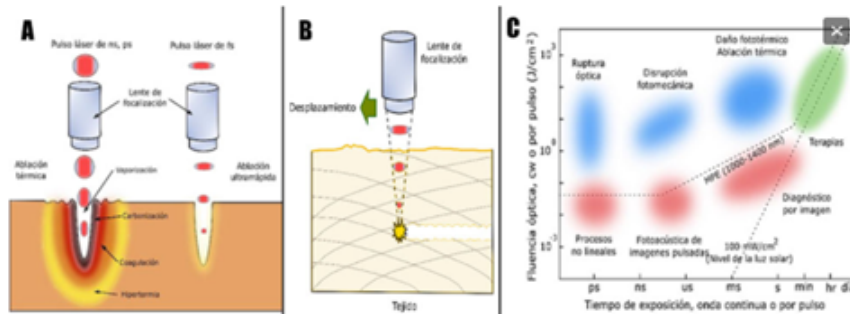


Figure 1: A. Tiempo vs duración del pulso laser generando ablaciones en un tejido; B. Generar cortes internos en los tejidos desde el exterior; C. Efectos y usos potenciales de la luz [11].

La interacción de la radiación electromagnética coherente con los tejidos humanos da lugar a la dispersión, absorción y fluorescencia, proporcionando una emisión secundaria de señales fotónicas que pueden ser útiles en el proceso de detección. En consecuencia, los métodos de diagnóstico óptico basados en el láser se utilizan para permitir la detección y el seguimiento tempranos del cáncer y otras enfermedades, siendo estos no invasivos, localizados y con posibilidad de repetición. A la hora de realizar diagnóstico, controlamos sobre todo la influencia del tejido en la propagación del haz de luz, mientras que en la terapia lo importante es el efecto del haz de luz en la integridad del tejido, teniendo en cuenta posibles perjuicios por factores fotoquímicos, fotomecánicos o fototérmicos [12].

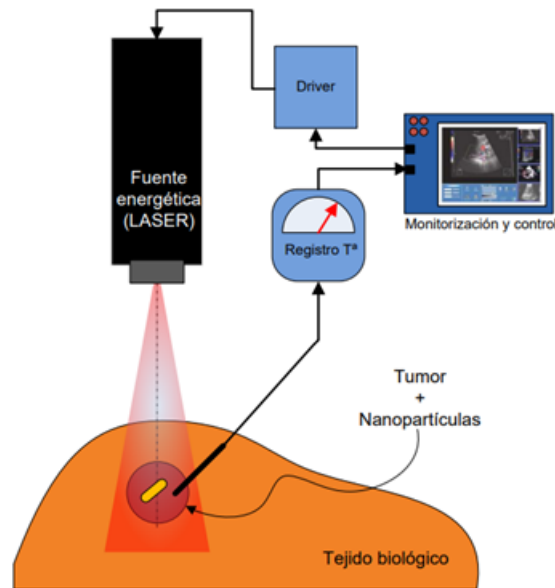


Figure 2: Esquema de un sistema de regulación de la potencia del láser en base a la temperatura monitorizada durante la aplicación de la terapia hipotérmica.[1]

Para diseñar un sistema basado en técnicas láser, una de las principales características a considerar es la heterogeneidad en la distribución en profundidad de los diferentes cromóforos, puesto que influye directamente en la distribución espacial del láser. A su paso por el tejido humano, los fotones no llevan una trayectoria recta, sino que se desplazan aleatoriamente en zig

zag. Esto dificulta notablemente la reconstrucción de las imágenes, pero con un sistema de un diodo láser con fibra óptica esto tiene fácil solución. Por otra parte, para evitar dañar el tejido que rodea la zona, debe tenerse en cuenta una densidad de energía, así como la duración adecuada del tiempo de exposición y el tiempo de relajación térmica del tejido.

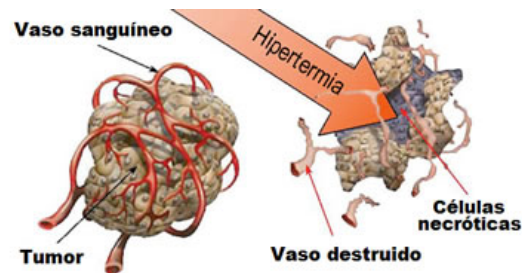


Figure 3: Representación del ataque de la hipertermia a célula cancerosa [2]

El objetivo de nuestro trabajo principalmente es saber cómo funcionan los láseres a la hora de introducir esas nanopartículas, es decir, cómo es posible que emitiendo la luz de un láser al tejido epitelial, este sea capaz de insertar esos nanorods de oro mencionados anteriormente, así como descubrir cómo se expulsan esas nanopartículas una vez el cáncer está eliminado. También, investigar si hay algún otro tipo de técnica parecida, ya que sabemos que existen técnicas similares que pretenden usar, por ejemplo, ondas sonoras para este tipo de tratamientos, pero aún desconocemos si existen también métodos similares distintos a los ya mencionados.



## 4 Objetivos

Quizá el objetivo que nos parece más complicado pero a la vez es el que más nos podría interesar es ver si nosotros, con el conocimiento que obtengamos realizando este trabajo y con el trabajo diario de la asignatura, podríamos llegar a simular un láser capaz de emular las características de aquellos láseres que se usan en este ámbito, aunque sinceramente creemos que es una meta quizá un tanto ambiciosa.

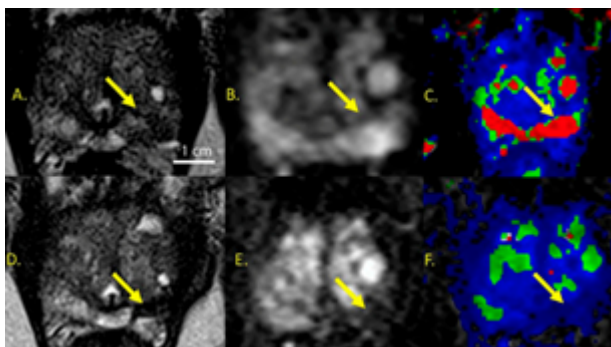


Figure 4: Caso representativo de tratamiento focalizado al cáncer de próstata con excitación láser con GSN a un hombre de 70 años

Para llevar a cabo nuestro proyecto, estudiaremos el tipo de tumor para el cual hemos desarrollado nuestro sistema y cómo detectarlo, el láser que usaremos para tratarlo, así como el análisis de la temperatura y su correspondencia con la potencia que debemos administrar.

Finalmente, uno de los objetivos que teníamos cuando empezamos el trabajo era poder llegar a encontrar la relación existente entre nuestra carrera y el tema que habíamos elegido, pero eso es algo que ya hemos conseguido y por eso nos parecía bien incluirlo aquí.

## 4.1 Tumor a tratar

El cáncer de próstata es el segundo más frecuente entre los hombres. Según datos recogidos por el Observatorio del cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer, unos 1.276.106 casos nuevos son diagnosticados en el mundo cada año. [8]

La mayor parte de los cánceres de próstata se desarrollan sobre las células glandulares, encargadas de producir el líquido prostático y lo hace, generalmente, de tres posibles formas diferentes. Una de ellas, por crecimiento tumoral e invasión de la cápsula prostática, la cual podría llegar a romperse, permitiendo la invasión de los tejidos y órgano periprostáticos; así como por diseminación linfática, o por diseminación hematológica, es decir, a través de los vasos sanguíneos.

Una de las principales medidas para poder determinar el tratamiento más adecuado en cada caso, es poder clasificar en qué fase se encuentra. Así, existen cuatro fases diferenciadas: fase 1, cuando el cáncer no es palpable ni visible; fase 2, cuando el tumor es palpable o visible dentro de la próstata; fase 3, una vez el cáncer ha sobrepasado la cápsula, afectando a tejidos que envuelven la próstata; y, por último, la fase 4 en la que invade los tejidos y órganos circundantes, como el recto o el esfínter externo.

En nuestro caso, el sistema desarrollado estaría focalizado en el tratamiento de pacientes cuyo cáncer se encuentre en las fases menos avanzadas (fase 1 o fase 2), donde el tumor se encuentra únicamente dentro de la próstata. Esta decisión es clave ya que tendrá incidencia en qué potencia se usará y de qué manera se radiaran las nanopartículas. Se estudiará la terapia in-vivo frente a la ex-vivo en las investigaciones.

## 4.2 Detección del tumor

En los últimos años, se han realizado multitud de avances tecnológicos que han permitido mejorar y facilitar la identificación de células tumorales. Para el caso del cáncer de próstata en particular, se está trabajando combinando mpMRI (multi-parametric magnetic resonance imaging) con la técnica de biopsia guiada por fusión transperineal de imagen mediante resonancia magnética y ecografía transrectal (MR/US) mostrada en la figura 2 que permite unificar los puntos fuertes de cada modalidad.

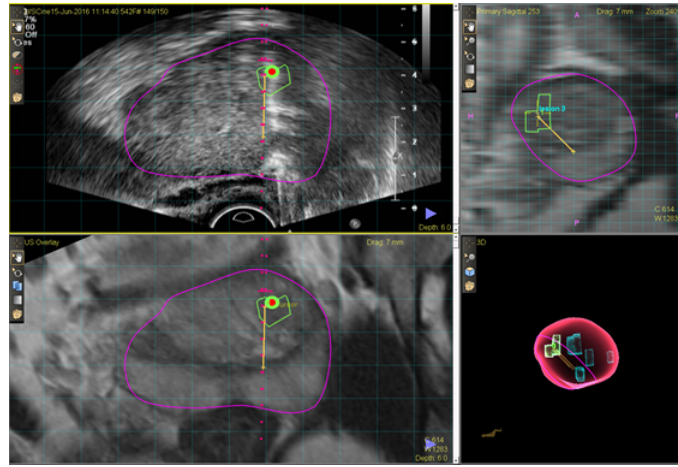


Figure 5: MR/US de una zona sospechosa de la próstata.

Por una parte, la resonancia magnética multiparamétrica es un tipo especial de exploración que crea imágenes más detalladas que una resonancia magnética estándar, combinando cuatro tipos diferentes de imagen, haciendo uso de un agente de contraste a base de gadolinio.

La técnica de biopsia guiada por fusión, por su parte, permite que la información de la resonancia magnética previa al procedimiento guíe la toma de muestras en tiempo real. En primer lugar, sobre la imagen de la resonancia magnética previa, se perfila la lesión y, a continuación, se realiza una ecografía transrectal. Al fusionar ambas imágenes y superponer las lesiones delineadas en vivo, con las imágenes de ultrasonido, se hace posible biopsiar con precisión las zonas sospechosas de la próstata.

### 4.3 Potencia óptica

Como hemos comentado anteriormente, es clave poder saber la potencia óptica ideal para llevar a cabo la terapia del tumor en cuestión. Para ello se pueden usar las siguientes tablas y fórmulas

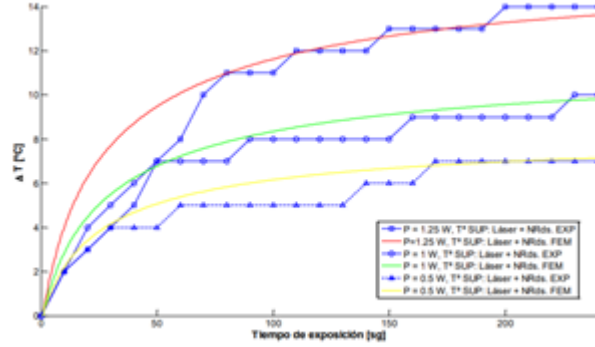


Figure 6: Gradiente térmico superficial registrado experimentalmente (EXP) y simulado (FEM) en las muestras in-vivo frente a la potencia óptica aplicada. [1]

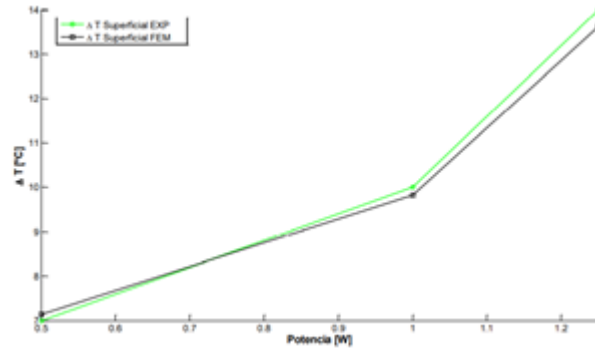


Figure 7: Gradiente térmico superficial registrado experimentalmente (EXP) y simulado (FEM) en las muestras in-vivo frente a la potencia óptica aplicada al final del tiempo de exposición (equilibrio térmico). [1]

Con esta información podremos hacer en el apartado 5.3 una estimación de cuál es la potencia óptica ideal para esta terapia y tendremos una base para el siguiente punto, la monitorización de temperatura.

## 4.4 Monitorización de temperatura

Esta tecnología, al igual que otro tipo de terapias para el tratamiento del cáncer como la quimioterapia o la radioterapia, entrañan peligros por su dificultad. La terapia fototérmica tiene como uno de sus inconvenientes o aspectos a mejorar la posible hipertermia que inducen en la zona tratada, que puede volverse una situación peligrosa si no es perfectamente monitorizada.

Es importante monitorizar y controlar tanto la temperatura como el incremento de esta y podemos seguir una serie de tablas y figuras para esto, combinado con los análisis que haremos tanto en el apartado 5.4 como en el 5.5.

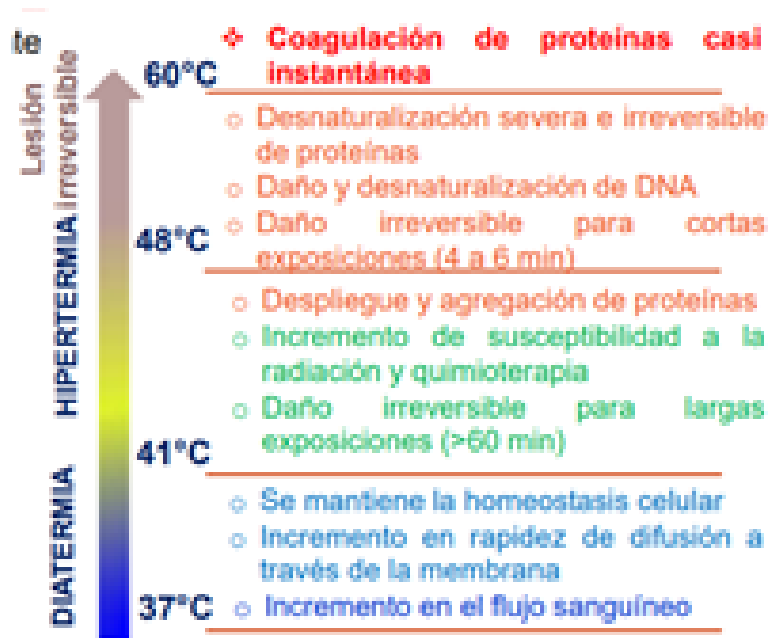


Figure 8: Efectos de la hipertermia, en las células y en el cuerpo humano. [2]

La hipertermia, entre 42 y 60°C, puede provocar daños severos e irreversibles, por lo que respalda la importancia de esta investigación en una monitorización y control preciso de la temperatura, para de evitar daños en células sanas.

A lo hora de monitorizar la temperatura, se pueden considerar técnicas de tipo diagnóstico fotoacústico, o bien monitorizar la temperatura con un

sensor de tipo electrónico que permita medir con precisión la temperatura necesaria para la terapia fototérmica.

## 5 Concepción y diseño del Sistema

En este apartado se estudiarán más a fondo todos los aspectos discutidos en motivación y objetivos para completar el diseño del sistema, a parte de los posibles temas que se deberán abordar a medida de que aparezcan dudas y problemas en la concepción del mismo.

### 5.1 Diseño del láser y nanopartículas

Se debe diseñar el láser utilizado así como las nanopartículas que permitan realizar la terapia fototérmica. Esto significa decidir la longitud de onda del láser utilizado para dicha terapia. Dadas las características espectroscópicas del tejido biológico es fundamental emplear una longitud de onda que, sumado al uso de una irradiancia suficiente, asegure que la penetración de la energía óptica en el tejido sea suficiente para alcanzar los objetivos de la técnica de hipertermia. Para ello se ha de emplear una longitud de onda dentro de la ventana óptica biomédica por motivos de transparencia de los tejidos biológicos. Se debe buscar en el espectro de emisión, que va desde el infrarrojo hasta el ultravioleta, una longitud de onda de aproximadamente 800 nm, donde el tejido biológico permite máxima transmisión. A esta zona se la denomina ventana óptica biomédica [1].

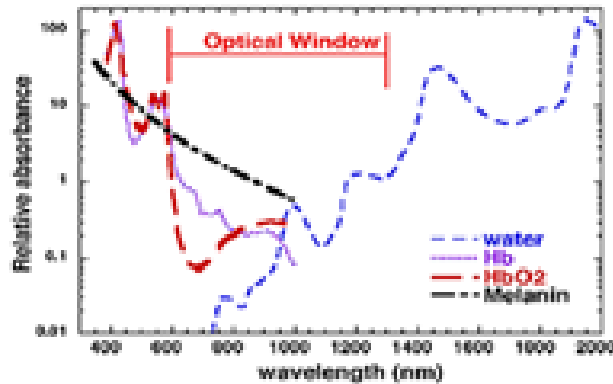


Figure 9: Espectro de absorción del tejido biológico. [6]

Los diodos láser son los dispositivos más útiles para esta función combinado con las ya mencionadas nanopartículas de oro. Como veremos más

adelante, usaremos la técnica laser interstitial thermal therapy (LITT), apoyado en GSN (laser excited gold nanoshells) o GNP (gold nanoparticles), para la ablación de los tumores [7]. Una vez pensado el diodo láser, se deben estudiar las características principales que sacaremos en los próximos apartados.

## 5.2 Uso de partículas

### 5.2.1 Nanopartículas de oro (GNP) y su uso

Las nanopartículas utilizadas que son más eficaces para la absorción plasmónica de la luz suelen ser nanopartículas de oro (GNP). En estas nanopartículas, la longitud de onda utilizada corresponde a la primera ventana de transmisión de señales ópticas.

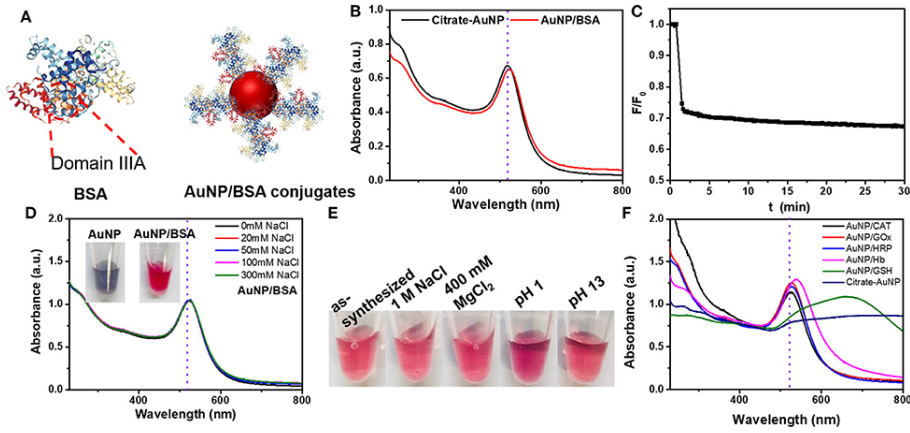


Figure 10: A. Estructura AuNP. B. Espectro UV de AuNP. C. Absorción cinética de AuNP. D. Espectro UV de AuNP con NaCl. E. Distintas disoluciones de AuNP. F. Espectro UV AuNP con proteínas NaCl

En la actualidad, se ha producido un gran aumento del número de técnicas en la teragnosis que pretenden usar estas partículas de oro junto con nitrógeno y fósforo (AuNP) debido a la gran cantidad de beneficios y características propias de este tipo de partículas, que las hacen muy versátiles a la hora de aplicarlas en técnicas biomédicas, como son la biocompatibilidad con el cuerpo humano (debido a que no son tan intrusivas como métodos convencionales), las propiedades ópticas que nos ofrecen, la permeabilidad para ser transmitidas a través de los tejidos con mayor facilidad y las propiedades



fototérmicas que poseen. Esto las convierte en un gran aliado a la hora de tratar el cáncer debido a que ofrecen muy buenos resultados a la hora de realizar fototerapia y de obtener imágenes fotográficas del tejido canceroso. Aquí tenemos distintas informaciones de estas mezclas.

La ventaja principal es su biocompatibilidad: el principal inconveniente a la hora de realizar trasplantes e inyecciones en estos tratamientos consiste en que los nanomateriales que se van a usar deben ser biocompatibles con el usuario que los va a recibir. Dado que los nanomateriales van a interactuar con células y tejidos, su potencial toxicidad sigue siendo un tema controvertido, debido a la capacidad para formar cationes metálicos que dañan la membrana celular. Sin embargo, el oro es relativamente estable en el cuerpo humano y es menos probable que se ionice en comparación con otros metales.

### 5.2.2 Laser excited gold nanoshells (GSN) y su uso

Otra opción en el uso del oro pueden ser las partículas GSN o gold nanoshells. Estas partículas son clave en la ablación focal de los tumores de próstata mediante la excitación de estas GSN eligiendo y focalizando precisamente el objetivo del tumor. Con las propiedades de distribución de tejidos de los GSN, esta tecnología tiene el potencial de curación con un índice de destrucción de tejidos mínimo.

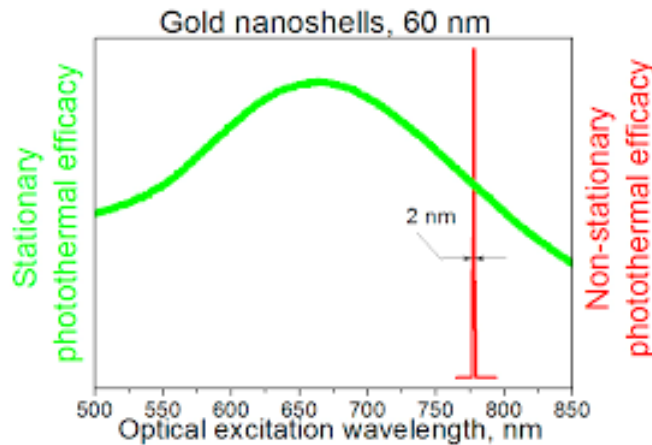


Figure 11: Eficiencia de los GSN respecto a la longitud de onda de su excitación óptica

Los resultados iniciales de los experimentos con estas partículas han sido

prometedores y los investigadores coinciden en que la ablación láser mediante GSN es un proyecto de terapia eficaz [7] como vemos en la figura 4. Pero de todos modos aún es necesario ahondar más en la investigación, tener en cuenta la eficiencia, la eficacia o la potencia total usada. Pese a todo esto el uso de gold nanoshells por medio de excitación láser y ablación es una terapia segura y asequible para el futuro de los tumores de próstata.

### 5.2.3 Efecto EPR

Estas técnicas con nanorods funcionan gracias al efecto EPR que poseen este tipo de partículas, un efecto de Mejora en la Permeabilidad y Retención. Consiste en que los liposomas y los fármacos moleculares se acumulan en los tejidos cancerosos más tiempo que en los tejidos sanos debido al aumento de basculación de la sangre con un exceso de factores de permeabilidad, lo que provoca que las moléculas entorno a los  $1,2 \mu\text{m}$  y  $200 \text{ nm}$  tienden a acumularse más en los tumores. En consecuencia a esto, las partículas de oro inyectadas pueden permanecer más tiempo y se retienen específicamente en el tumor debido a su alta permeabilidad característica, por lo que se pueden usar para localizar el tumor si no se está seguro de su localización, ya que varios estudios han demostrado que la dispersión de partículas de AuNP sin ningún tumor objetivo están mucho más concentradas en esos tejidos cancerosos debido al efecto EPR.

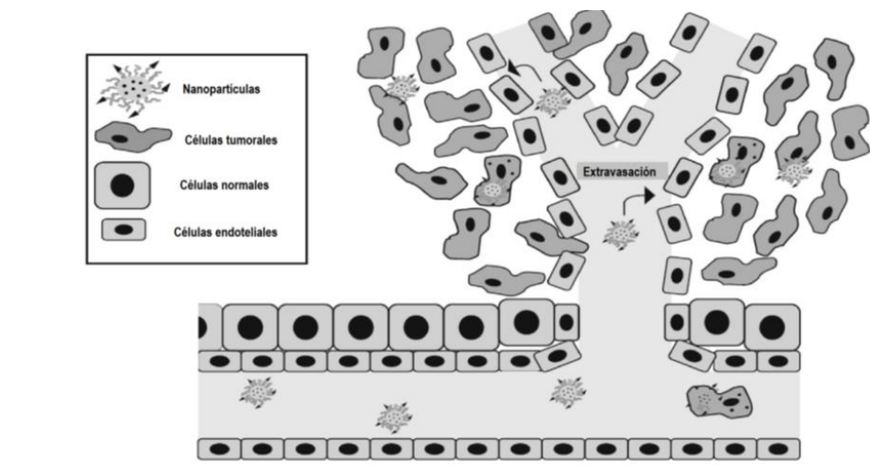


Figure 12: Esquema de ataque a un tumor con efecto EPR [3]

En cuanto al funcionamiento en fototerapia, se basa en el EPR. Para ello, se usa una sustancia orgánica (tintes fluorescentes) en la superficie que es capaz de reaccionar con las partículas de AuNP alojadas en el tejido canceroso. De esta manera, podemos apreciar la formación de imágenes de tejidos in vivo o el análisis hematológico, por lo que tenemos entre manos un método de detección de cáncer no invasivo que podría ser comúnmente utilizado. Sin embargo, el uso de tintes fluorescentes tiene varias limitaciones. La obtención de imágenes de tejido más profundo ( $> 500 \mu\text{m}$ ) requiere luz NIR; sin embargo, hay relativamente pocos colorantes fluorescentes adecuados que presenten absorción y emisión en esta región NIR mencionada. Para superar estas desventajas, se está probando una herramienta sintetizada a través de una sonda con linfocitos que parece estar dando resultados prometedores mediante la absorción electrostática de esos linfocitos a través de las partículas de AuNP, lo que proporciona una gran capacidad de selección y direccionamiento muy específicas a la hora de encontrar y mapear los tumores.

Aquí podemos ver una serie de técnicas usadas para mapear y crear imágenes con distintos métodos y espectroscopias usando nanorods de oro:

### 5.3 Potencia óptica y sus características

Se debe obtener la potencia óptica necesaria para irradiar la zona de cáncer de manera homogénea en cuanto a su área de iluminación. En este caso, como ya hemos mencionado anteriormente, el láser que usaremos será de una longitud de onda de fuente de 808 nm, en el infrarrojo próximo y dentro de la ventana óptica biomédica.

El primer motivo por el cual la potencia es un parámetro fundamental en este tipo de terapias es que de ella depende la profundidad de penetración de la energía óptica en el tejido. La distancia que recorre la luz en el tejido viene determinada por las propiedades ópticas del mismo y por la irradiancia a la que el tejido sea expuesto. De esta forma, una variación en la potencia óptica aplicada influirá notablemente en el alcance de la terapia, determinando el límite máximo de profundidad al que puede tratarse un tejido. El segundo es que dado que la base tecnológica empleada se basa en el efecto del mantenimiento de una temperatura constante como consecuencia de la interacción de la energía óptica con las nanoestructuras, es de vital importancia emplear un dispositivo láser cuya potencia de emisión sea la suficiente para

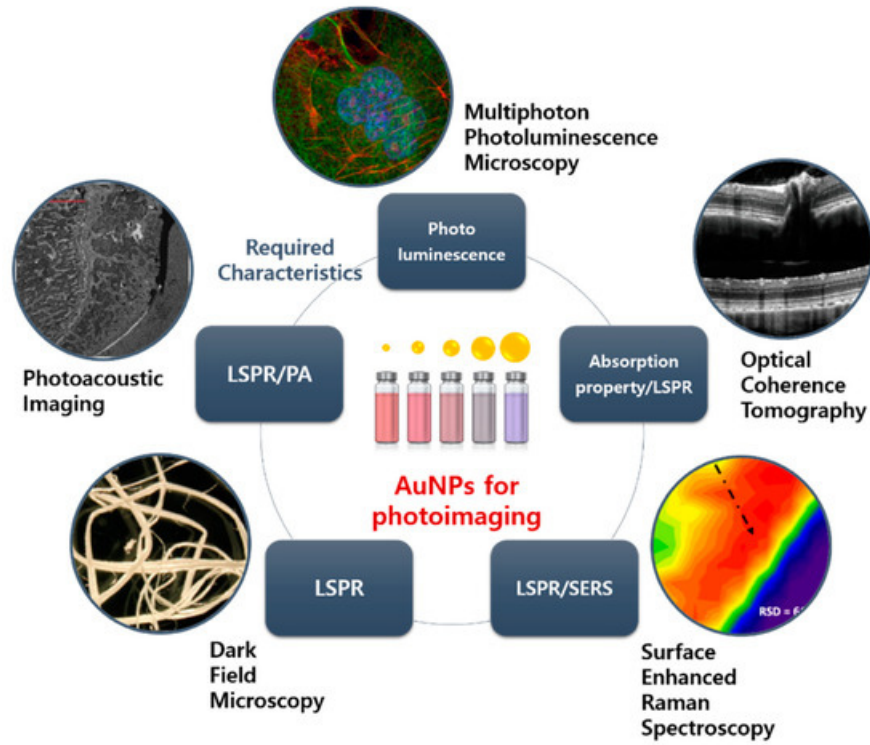


Figure 13: Principales métodos usados a la hora de fotografiar tejido canceroso. El método que se suele usar es la espectroscopia de Raman, basada en EPR, y actualmente el LSPR de absorción Tomográfica de Coherencia Óptica. [4]

conseguir una irradiancia que asegure el gradiente de temperatura necesario para someter el tejido a temperaturas de hipertermia.

Las potencias empleadas son del orden de la unidad de Watio, oscilando en el rango de entre 1 W y 10 W en el caso máximo para terapias láser intersticiales usando varias fibras ópticas para irradiancias de entre 1 y 10 W/cm<sup>2</sup>, aunque lo normal es usar láseres entre 0 y 5 W de potencia seleccionable.

Cabe destacar que a la hora de medir la potencia debemos tener en cuenta el parámetro de la irradiancia (I), que tiene unidades de W/m<sup>2</sup>, y está relacionada con la potencia a través de las dimensiones y tamaño del haz láser empleado. Esto es útil debido a que la irradiancia nos permite saber la cantidad de potencia que atravesará el tejido epitelial en base a la profundidad

del tejido a tratar. Para nuestro caso, en el que se está empleando un haz láser cuya forma es circular y su tamaño viene definido por el radio  $r$  [m] y con una potencia total de  $P_{Haz}$  [W], calcular la irradiancia suponiendo la iluminación uniforme en todo el área supondría un error muy importante, y es que solo parte de la potencia total del haz quedará encerrada en esta región y el cálculo de la irradiancia se hará por tanto en base a dicho porcentaje de potencia. Como resultado de las medidas para la caracterización del láser empleado, se ha determinado que el perfil de emisión del mismo es de carácter Gaussiano y se tomará como área activa del haz láser la delimitada por el radio a altura mitad,  $r \times FWHM$  [cm], que encierra un porcentaje  $\eta$  de potencia sobre el total del haz láser,  $P_{haz}$  [W]. La irradiancia, en  $W/cm^2$  se calculará por tanto como se muestran en la ecuación

$$I_{FWHM} = \frac{P_{haz} \cdot \eta}{\pi \cdot r_{FWHM}^2} [W/cm^2]$$

#### 5.4 Monitorización de temperatura

La terapia fototérmica se basa principalmente en la manipulación del tejido canceroso mediante interacciones fototérmicas, fotoquímicas o fotomecánicas, de forma que induce necrosis en las células cancerosas, liberando péptidos antigénicos asociados al tumor y preservando las células sanas del paciente, mediante el aumento de la temperatura en el tejido focalizado. Es muy importante en el diseño del sistema, no la detección de luz pero sí la monitorización de la temperatura, que es un parámetro fundamental para el éxito de la terapia fototérmica, ya que como vemos en la figura 10, una temperatura un poco más alta a la adecuada durante un tiempo superior a 10 minutos puede llegar a provocar daños irreversibles no solo en los tumores, sino también en tejidos sanos.

Como se mencionó anteriormente, el objetivo principal del uso de láseres en la teragnosis es tratar tejidos con cáncer sin dañar el tejido normal. Además, el tejido canceroso debe estar expuesto a niveles específicos de daño térmico para inducir el efecto ablativo deseado y eliminar el tumor. Esto puede ser difícil porque los tejidos rara vez absorben la luz en la misma

medida, y esa medida está sujeta a cambios durante el tratamiento como resultado de los efectos fototérmicos.

Técnicas que permitan un seguimiento en tiempo real son necesarias para cuantificar y controlar la distribución de la temperatura en el tejido tumoral objetivo y el tejido sano circundante para no dañar al paciente. Además, las técnicas que pueden renderizar un perfil de distribución de temperatura a través de un modelo 3D mejora aún más la precisión del tratamiento, y es que los tratamientos con sujetos vivos, especialmente utilizando roedores, a menudo involucran áreas en las que el tejido objetivo es muy pequeño, dejando espacio solo para aquellas herramientas de tratamiento lo más precisas y selectivas posibles.

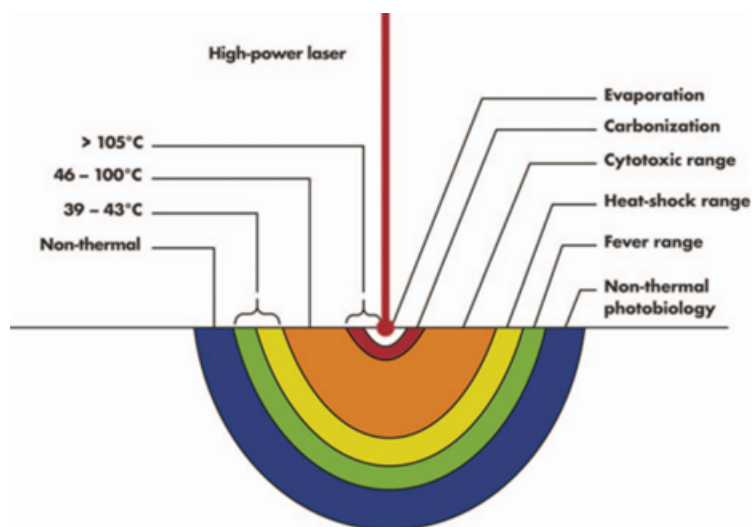


Figure 14: Importancia de la monitorización de la temperatura. Si no mantenemos las temperaturas en el rango adecuado, podemos ver que podemos crear daños irreversibles en el tejido [5]

En fototerapia interna, una fibra óptica con una lente de difusión es colocada dentro del tumor, limitando el daño térmico que se pueda causar dentro del volumen del propio tumor. Además, estos métodos para determinar la distribución de la temperatura de forma precisa y de manera interna se han desarrollado y han demostrado ser muy eficaces como alternativa en aquellos tumores de menor tamaño.

En este sentido, hemos descubierto que irradiar por más de 1 punto a la

vez, es muy eficaz a la hora de monitorizar y tener en cuenta la temperatura [7]. En nuestro caso implementaremos un sistema en el cual los 5W de inicio se dividirán en 4 haces de luz de aproximadamente 1.25W cada uno, ayudando a dispersar el incremento de temperatura que también discutiremos en adelante.

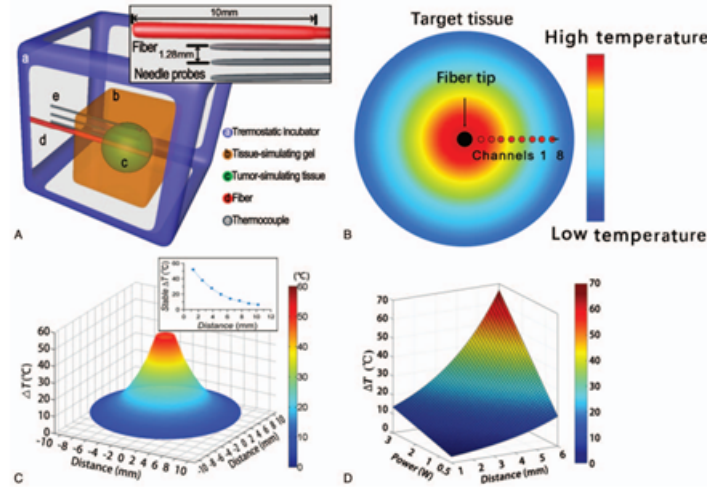


Figure 15: Distribución del calor por cada objetivo de un canal de fibra óptica en diferentes planos.[12]

Con esto ya en cuenta en el apartado de implementación del sistema veremos como realizar esta mejora de 1 haz de fibra óptica a N (en nuestro caso 4) mediante mini splitters, espejos y un minucioso cálculo de potencias y longitudes para tener una correcta separación de incrementos de temperatura.

## 5.5 Incremento de temperatura

Es también muy importante el obtener el incremento de temperatura en función de la concentración de nanopartículas y de la potencia del láser utilizada en este trabajo.

En la actualidad, las técnicas de fototerapia emplean irradiación láser de infrarrojo cercano (NIR) para elevar el nivel local de la temperatura del tumor objetivo hasta un determinado rango especificado con el objetivo de inducir la muerte celular a aquellas moléculas cancerígenas dentro de las

células asociadas al tumor, ya que las células cancerígenas son mucho más sensibles al calor que las células sanas. Esta sensibilidad al calor provoca que las células cancerosas emitan proteínas que funcionan como antígenos, lo que acaba generando una respuesta inmune antitumoral.

Sin embargo, lo importante de todo esto es monitorizar esa temperatura, ya que a menor o mayor calor, las respuestas son muy distintas. Buscamos una temperatura lo suficientemente alta que nos permita inducir estrés térmico, es decir, que se produzca la liberación de antígenos y la muerte celular de los tejidos cancerosos, mientras que evitamos la espalación o necrosis excesiva por sobrecalentamiento. Esta zona de temperaturas es ideal para maximizar la respuesta inmune, ya que se ha demostrado que la necrosis y las temperaturas muy altas obstaculizan una respuesta celular inmunogénica y la emisión de antígenos.

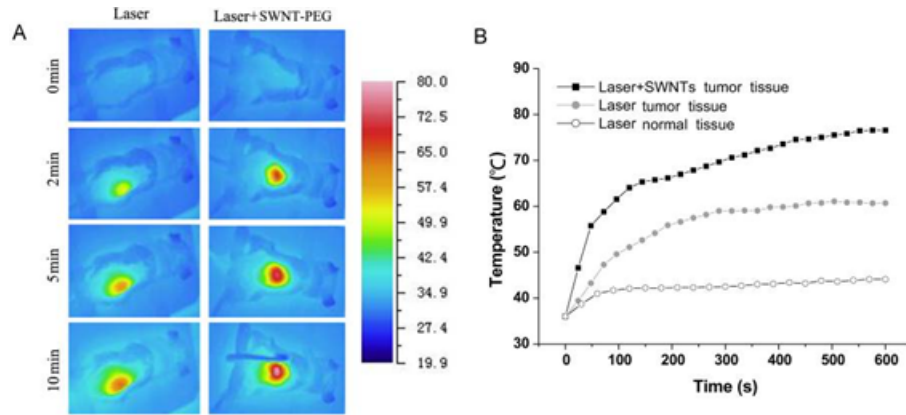


Figure 16: Diferencias a la hora de usar técnicas de monitorización de temperatura. A la izquierda usamos un láser con nanotubos de carbono, mientras que a la derecha usamos un láser próximo a la región infrarroja. Láser de 980 nm [5]

También es importante mezclar este tipo de terapias junto con aquellas que le permitan al cuerpo humano desarrollar una respuesta inmune a estos tumores, ya que las terapias fototérmicas no son capaces de generar ellas solas una inmunidad completa. Sin embargo, si acompañamos estas terapias con terapias estimulantes de inmunidad (inmunoestimulantes), esto sí es posible.

El proceso es el siguiente: monitorizamos la temperatura en una zona hasta que consigamos que se liberen las proteínas y los antígenos mencionados



anteriormente. En el momento en que veamos que estas moléculas ya se han liberado y que se empieza a generar una respuesta inmune, procedemos a administrar un inmunoestimulante de manera local para potenciar esta respuesta, de tal manera que las células que presentan antígenos se activan y capturan células del tumor, hasta que son absorbidas por el propio cuerpo para la maduración de células citotóxicas ya inmunes al cáncer.

## 5.6 Balance de potencias

También se debe hacer un cálculo de balance de potencias del sistema, teniendo en cuenta las pérdidas por efecto de dispersión de la luz en los tejidos blandos si se irradia la zona del cáncer a través de la piel, o bien mediante agujeros naturales del cuerpo humano, por ejemplo, cáncer de estómago.

En este apartado será clave, a parte de calcular correctamente la potencia emisor, la manera de dividirla y demás cálculos, conocer el fenómeno de scattering, o modelo de dispersión, con el cual obtendremos la atenuación o potencia perdida al penetrar con nuestros haces de luz en la piel humana para llegar al tumor en la próstata.

Para ello es clave conocer la ley de Beer-Lambert:

$$I_T(d) = I_o \exp(\mu_a d)$$

Con ella, conoceremos la absorción de luz en un medio absorbente. Lo representa la intensidad incidente  $I_o$  e  $I_T$  la intensidad que ha atravesado el medio. Aparte de esta ley es importante tener en cuenta la ya nombrada dispersión o scattering, que introduciremos mediante  $\mu_s$ , que será igual a  $\mu_a$  (la anterior) más  $\mu_s$  (de la dispersión óptica) [11].

En los casos de tumor de próstata supondremos una penetración necesaria de 3, 4 o 5 mm dentro de la piel, por lo tanto trataremos de calcular un valor de  $d$  superior a estas suposiciones. Para ello usaremos una última variación de la fórmula, que será:

$$I_T(d) = I_o \exp(-\mu_{eff} d)$$

En el cual el coeficiente de atenuación efectivo será:

$$\mu_{eff} = \sqrt{3} \mu_a (\mu_a + \widetilde{\mu}_s)$$

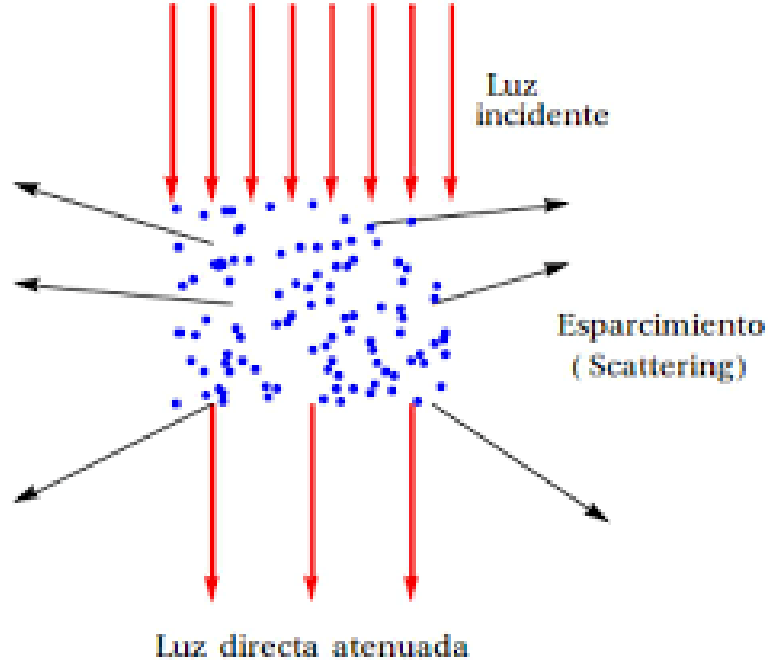


Figure 17: Esquema básico del fenómeno de scattering.

De aquí sacaremos  $\widetilde{\mu}_s$  que es el anterior coeficiente de dispersión óptica atenuado por un factor de anisotropía  $g$  cercano a 1 en tejidos blandos [9].

Por lo tanto en la ventana óptica terapéutica que usaremos (infrarrojo próximo) como más adelante explicaremos, tendremos unos valores aproximados a  $I_o = 1.25W$ ,  $\mu_a = 0.1cm^{-1}$ ,  $\mu_s = 100cm^{-1}$  y  $g = 0.99$ . Con todo esto y, cogiendo un posible valor de distancia máximo como 5mm, nos resulta en una  $I_T = 0.938W$ , muy válida y que nos confirma que podemos penetrar correctamente hacia el tumor.

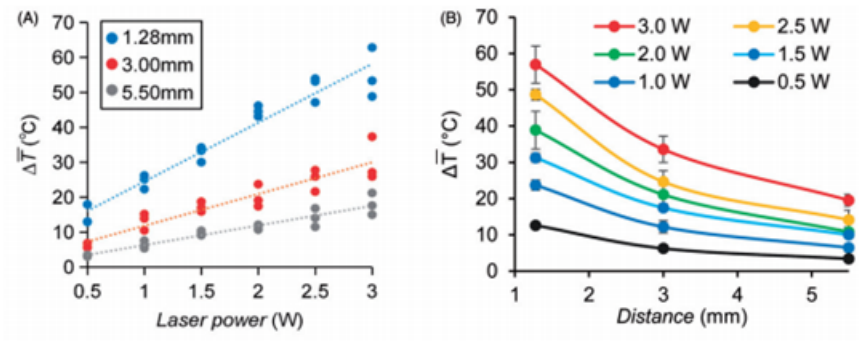


Figure 18: Relación entre la potencia, la distancia de penetración y la temperatura [10].

## 6 Implementación del Sistema

Tal y como hemos introducido en apartados anteriores, en nuestro sistema, el diseño del transmisor óptico se basa en la técnica conjunta de láser interstitial thermal therapy (LITT) y laser excited gold nanoshells (GSN) con el objetivo de inducir necrosis en el tejido tumoral mediante fototerapia.

Para ello, haremos uso de una fuente de emisión láser dentro de la Ventana óptica terapéutica (véase la figura 4), y cuyo espectro de emisión se encuentra en el Infrarrojo Próximo, con longitudes de onda de entre 740 nm y 1  $\mu$ m, para las cuales se produce una penetración máxima en el tejido biológico y la luz se propaga de forma más difusa, debido a que predomina el fenómeno de dispersión frente al de absorción.

Dada la propuesta de emplear una fuente basada en un diodo láser, ha sido fundamental el uso de nanopartículas de oro (Gold Nanorods) para poder alcanzar los objetivos de la hipertermia. Estas partículas son sintonizadas a la longitud de onda de operación, y se ha observado también que en los casos en los que usamos nanorods, al radiar tejido en presencia de estas nanopartículas, la temperatura registrada internamente es mayor que la medida externamente, ocurriendo lo contrario en caso de no haber inyectado nanopartículas.

De forma intravenosa, se administran los GSN dentro de la próstata, que se acumulan en el tejido tumoral sólido, debido a la pobre vascularización de la zona provocada por el tumor. El láser, por tanto, se utilizará para excitar las nanopartículas de forma focalizada para tratar selectivamente la lesión.

Como en el trabajo de Félix Rodríguez Jara [1], en nuestro caso usaremos un láser CNI-MDL-H-808-5000 de Changchun New Industries. La longitud de onda a la que emite el dispositivo es de 808 nm, en el infrarrojo próximo y admite el acoplo a fibra óptica. La potencia óptica de emisión es seleccionable mediante la fuente de corriente entre 0 y 5 W.

Lo ideal es seleccionar las temperaturas de entre 45 y 60 °C mantenidas durante un tiempo de exposición de entre 6 y 10 minutos. De esta forma se conseguirán inducir daños celulares importantes de forma que se paralice el crecimiento de la masa tumoral sin causar daños colaterales como son la aparición de quemaduras en la piel y el calentamiento innecesario del tejido en el que se encuentra inmerso el tumor (tejido sano). Tras analizar los resultados obtenidos en el trabajo de Félix Rodríguez Jara hemos decidido trabajar en unas condiciones de irradiancia de 2,38W/cm<sup>2</sup> por cada haz

Central wavelength (nm)	808±5	
Operating mode	CW	
Output power (mW)	>3000, 3100, 3200, ... , 6000	
Power stability (rms, over 4 hours)	<1%, <2%, <3% (<0.5%, optional)	
Transverse mode	Multimode	
Dimensions of beam at the aperture (mm)	~5×8	
Beam divergence, full angle (mrad)	<3. 0	
Warm-up time (minutes)	<5	
Beam height from base plate (mm)	29	
Operating temperature (°C)	10–35	
Power supply (100-240VAC)	PSU-H-LED	PSU-H-FDA
TTL / Analog modulation	TTL or Analog with 1Hz-1KHz 1KHz-10KHz, 10KHz-30KHz optional	
Expected lifetime (hours)	10000	
Warranty	1 year	

Figure 19: Características técnicas y dimensiones del módulo CNI-MDL-H-808- 5000 de CNI. [1]

de fibra (lo que supondría una potencia de 1.25 W por cada, sumando un total de 5W ) con un tiempo de exposición de 10 minutos y empleando una dosis de nanopartículas de 0.1ml de nanorods/20 g de solución salina (corrección de peso según el animal) bajo una densidad óptica de 25. Se decidió emplear esta combinación de irradiancia y concentración ya que no se producían quemaduras en la zona expuesta a la radiación láser y se consiguen alcanzar las temperaturas de hipertermia a nivel interno (por encima de 45 °C), mientras que externamente logramos unas temperaturas en el cuerpo humano en torno a 46°C, como comprobamos en la figura 21.

En la figura 20, por su parte, podemos observar la evolución de la temperatura en los roedores, lo que hace que la temperatura inicial sea de 30° (temperatura corporal de los roedores). Sin embargo, se puede extrapolar a humanos si consideramos que nuestra temperatura corporal media es de 37° y que los humanos alcanzan la hipertermia a una temperatura aún más alta. Observamos que en aquellas zonas donde se han inyectado los nanorods (es decir, en el tejido canceroso), la temperatura interna es mucho mayor que la temperatura externa, mientras que cuando no inyectamos estas partículas, la temperatura interna en ocasiones es menor que la temperatura en la superficie, y viceversa. Además, generar un aumento de temperatura con el que llegar a conseguir la hipertermia es solo posible con estos nanorods, ya que de otra forma el láser no consigue alcanzar la temperatura interna necesaria.

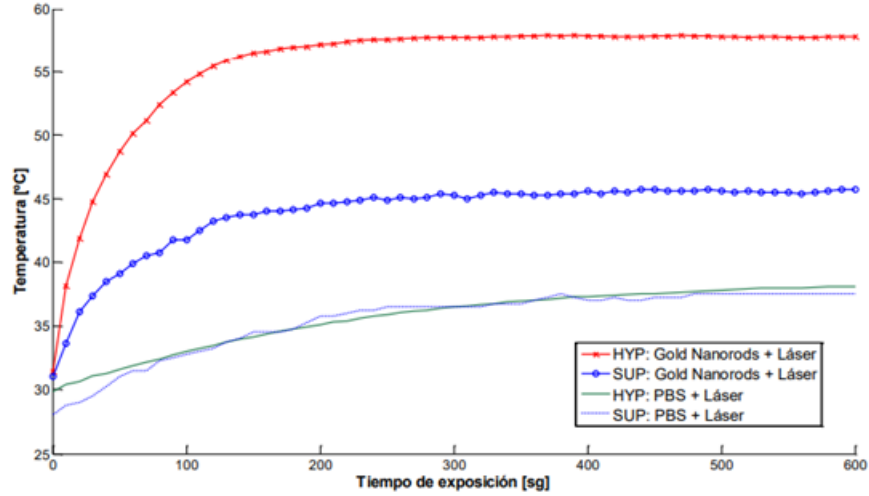


Figure 20: Imagen en la que vemos la evolución de la temperatura en ratones. [1]

Una vez inyectados los nanorods, somos capaces de conseguir temperaturas que rocen la hipertermia en humanos a nivel interno, mientras que a nivel externo somos capaces de no generar ningún daño a la piel y, por consiguiente, al paciente.

En comparación con otras modalidades de tratamiento de ablación focal, el uso de láser tiene la ventaja de generar una ablación precisa, predecible y homogénea sin causar daños colaterales en tejidos adyacentes. La técnica de LITT en la que se centra nuestro sistema se basa en la termometría interna a través de diferentes métodos para controlar la temperatura del tejido canceroso que irradiamos, así como de los tejidos circundantes. Para esto último, se añade al margen del láser de 8 a 10mm alrededor del objetivo. Algunos de los métodos tradicionales de medición de la temperatura en tejidos biológicos pueden ser la termografía de infrarrojo cercano (NIR), los sensores de temperatura de fibra óptica, la termometría por resonancia magnética o la tomografía computarizada.

Sin embargo, las imágenes NIR sólo pueden controlar la temperatura en la superficie del tejido biológico, mientras que los sensores de fibra óptica son sólo capaces de monitorizar la temperatura en un punto fijo de este. Recurrimos, por tanto, a las dos últimas técnicas, ya que nos permiten medir

la temperatura en el interior del tejido con un amplio rango espacial, así como un detector no invasivo. Esto nos permite garantizar una cobertura adecuada de la lesión al mismo tiempo que nos permite la ablación exitosa de sólo el tejido donde se produce la alta concentración de GSN dentro de la zona completa de ablación del láser.

Una vez tenemos seleccionado el láser y su potencia, debemos hacer uso de un mínimo de tres splitters de haz más dos espejos, de tal manera que consigamos con un único láser, cuatro rayos de la misma potencia que vayan en la misma dirección para emitir la misma radiación a todas las fibras fototérmicas. Así conseguimos dividir esos 5W de potencia en 1,25W por cada haz, consiguiendo la hipertermia distribuida además de forma homogénea en toda la zona.

Lo ideal es que la distancia entre cada punta de fibra sea aproximadamente de 7.68 mm entre cada una, como hemos podido ver anteriormente en el apartado de monitorización de temperatura.

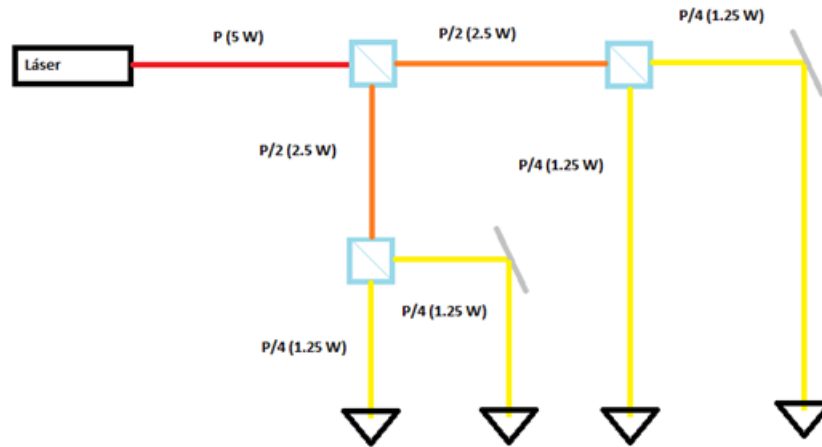


Figure 21: Esquema del sistema para dividir la potencia del láser en 4 haces iguales, basado en el proporcionado por Horacio Lamela.

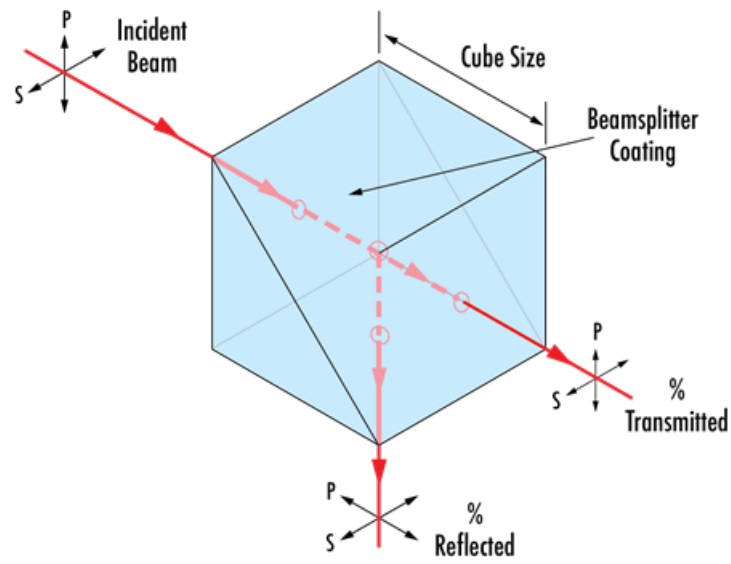


Figure 22: Esquema del splitter usado en el sistema anterior.



## 7 Conclusiones

Durante el estudio de los diferentes sistemas para el desarrollo de nuestro trabajo, hemos podido comprobar las claras ventajas de las técnicas de fototerapia frente a las terapias clásicas de lucha contra el cáncer, en casos donde el tumor en cuestión se encuentre dentro de unos límites definidos. Para ello, hemos profundizado en el uso de nanorods de oro, un grupo de nanopartículas inyectadas en los tumores de pacientes que permiten el uso de nuevas técnicas basadas en el uso de diodos láser a la hora de realizar terapias. Estos nanorods ofrecen la posibilidad de curar tumores a través de procesos mucho menos invasivos que aquellos métodos convencionales, ya que se basan en aumentar la temperatura corporal internamente hasta provocar hipertermia y eliminar el tejido canceroso sin apenas dañar el resto de tejidos (ya sean la piel o tejido sano circundante). Además estas terapias también tienen un gran porcentaje de éxito, por lo que nos invitan a pensar que podemos estar ante técnicas vanguardistas capaces de revolucionar la medicina.

Hemos empezado nuestro estudio basándonos en el que había realizado Félix Rodríguez [1]. Sin embargo, a la hora de diseñar el sistema, sugieron complicaciones puesto que este diseño centraba toda la potencia óptica en un solo haz de luz, lo que dificultaba la monitorización de la temperatura. Para solventar este efecto, basándonos en el diseño del láser del estudio realizado por Naomi Hallas [7], así como de nuestro tutor, Horacio Lamela, hemos conseguido diseñar de forma un poco rudimentaria pero efectiva un láser con todos los parámetros necesarios para provocar la hipertermia en sujetos y con técnicas de monitorización de temperatura para poder eliminar el tumor de forma eficiente, sin realizar abrasiones ni daños en el tejido sano, lo que podemos considerar todo un acierto.

En nuestro trabajo hemos conseguido gran parte de los objetivos teóricos y prácticos que nos hemos propuesto. Como mencionamos anteriormente, hemos aprendido bastante acerca de las técnicas de fototerapia que se están desarrollando actualmente, así como otras técnicas también usadas, aunque con menos repercusión debido a que no tuvieron el mismo éxito, las llamadas terapias fotoacústicas [9]. Hemos sido capaces de ver directamente la relación entre la longitud de onda y su funcionalidad con el espectro infrarrojo para poder penetrar en la piel, así como los coeficientes de reflexión y de absorción en la piel gracias a las fórmulas de la Ley de Lambert-Beer y el “scattering”,

fenómeno fundamental en este tipo de terapias ya que es lo que nos permite calcular la potencia necesaria a irradiar para poder eliminar el tumor de forma correcta [15].

De la misma forma, hemos visto la importancia de, como hemos visto en el estudio de Naomi, la importancia de monitorizar la temperatura. Si no distribuimos la temperatura de manera uniforme, podemos causar daños en el sujeto. Es por ello que, en el apartado anterior con las leyes de Lambert-Beer, hemos sido capaces de calcular la potencia para un solo haz de láser que más adelante hemos tenido que dividir en cuatro a través del uso de 3 minisplitters y 2 espejos, de tal manera que obtenemos cuatro láseres equidistantes con una potencia óptica de 1.25 W cada uno capaces de realizar un balance de potencias con el que conseguimos la potencia necesaria para poder penetrar en el tejido corporal hasta la altura del tumor, y en una zona bastante amplia donde no dañamos tejido sano gracias a las gráficas del apartado de balance de potencias.

Por tanto, y como cierre a esta conclusión, hemos conseguido crear un fotodiodo láser capaz de eliminar el tumor de un cáncer de próstata, útero o mama a través del uso de una fibra óptica conectada a ese láser, capaz de emitir una potencia total de 5 W en la zona ablativa donde se haya inyectado una proporción específica de nanorods de oro, de tal manera que estos nanorods absorban esta luz y generen calor dentro del tumor, destruyéndolo. Además, hemos conseguido monitorizar la temperatura de este láser a través del uso de 4 puntas de fibra que dividen la potencia de tal manera que se realice una distribución uniforme del calor según las necesidades de cada punto del tejido, evitando daños en el paciente y eliminando las células malignas de forma satisfactoria.

## 8 Trabajo futuro

El trabajo elaborado en este proyecto sienta las bases para el desarrollo de un sistema integral de planificación, aplicación y monitorización de la técnica de terapia fototérmica asistida mediante el uso de nanopartículas. Para continuar con este estudio y garantizar su éxito, debemos pasar por una serie de pruebas que nos ayudarán a optimizar y mejorar nuestro diseño.

Ahora que hemos concluido el estudio del proceso de diseño del láser y, en el caso de disponer de fondos y poder profundizar en este proyecto, en primer lugar, podríamos simular por ordenador algunos de los sistemas y objetivos que aquí nos marcamos para comprobar su funcionamiento.

El siguiente paso a seguir sería la fabricación y montaje del sistema, haciendo uso de los elementos mencionados previamente en el apartado 6. De esta forma, necesitamos dividir la potencia de un láser de forma equitativa en cuatro haces de luz, para lo que haremos uso de splitters y espejos como mencionamos anteriormente. Una vez que hemos conseguido este prototipo basado en el diodo láser diseñado previamente, daríamos paso a la prueba de su eficacia. Para ello, utilizaremos muestra *ex-vivo* en las cuales inyectamos las mencionadas nanopartículas de oro (Gold Nanorods) para poder alcanzar los objetivos de hipertermia estimados. En base a estos resultados experimentales, tendremos que ajustar y optimizar los resultados obtenidos de forma teórica como, por ejemplo, la dosis de nanopartículas y su concentración, o las condiciones de irradiancia del láser.


A continuación y una vez ajustados estos parámetros, pasaríamos al estudio de resultados experimentales *in-vivo* en animales, genéricamente roedores, de forma que podamos comprobar el resultado obtenido del gradiente térmico en tejido vivo, comprobando que las células sanas no registren daños, y se consiga la paralización del crecimiento o eliminación completa del tumor, así como la liberación de antígenos por parte de este. Para ello, debemos ver cómo se incrementa la temperatura, manteniéndose un rango constante en su monitorización, mediante la radiación láser sintonizada a la frecuencia de resonancia plasmónica de las nanopartículas.

El fin de cada una de estas pruebas es comprobar que en ningún caso aparecen rasgos de quemaduras en la piel o carbonización del tejido, ya que esto nos limitaría la aplicación del sistema a nivel clínico.

9 Anexo




Datasheet del diodo.

MDL-H-8083-6W





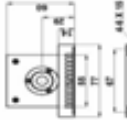





INFRARED DIODE LASER  
AT 808nm

It features ultra compact design, long lifetime, cost-effectiveness and easy operation. They are used in measurement, communication, spectrum analysis, etc.

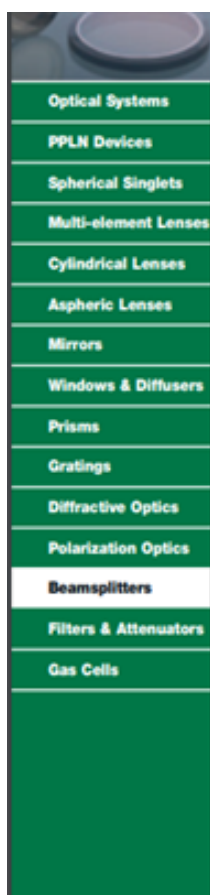


SPECIFICATIONS	
Central wavelength (nm)	808±5
Operating mode	CW
Output power (mW)	>3000, 1000, 1200, ..., 6000
Power stability (rms, over 4 hours)	<1%, <2%, <3% (±0.5%, optional)
Transverse mode	Multimode
Dimensions of beam at the aperture (mm)	~5×8
Beam divergence, full angle (mrad)	<3.0
Warm-up time (minutes)	<5
Beam height from base plane (mm)	29
Operating temperature (°C)	10-35
Power supply (100-240VAC)	PSU-H-LED
TTL Analog modulation	PSU-H-FDA
Expected lifetime (hours)	TTL or Analog with 1000-10000-100000-500000 optional
Warranty	1 year



MDL-H-808	PSU-H-LED	PSU-H-FDA
  160 (L) × 75 (W) × 40 (H) mm / 4.5kg	  277 (L) × 145 (W) × 60 (H) mm / 2.2kg	  279 (L) × 145 (W) × 60 (H) mm / 2.2kg

Datasheet del splitter.



## Optics

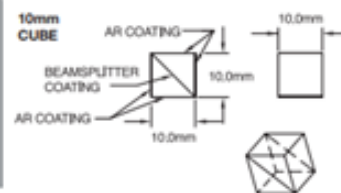
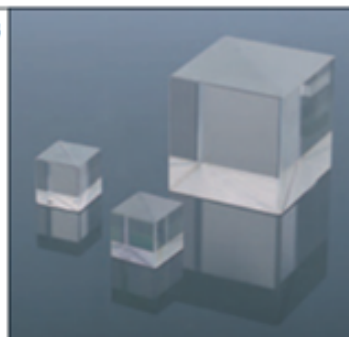
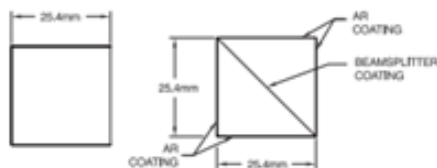
### 50:50 Non-Polarizing Beamsplitter Cubes

#### Specifications

- **Material:** BK7 - Grade A
- **Flatness:**  $\lambda/10$  over 90% on all optical surfaces at 635nm
- **Max Transmitted Beam Deviation:**  $<5$  arcmin.
- **Reflected Beam Deviation:**  $90^\circ \pm 5$  arcmin.
- **Broadband AR Coatings:** All 4 input/output Faces
- **Wavelength Range:** See description
- **Clear Aperture:**  $>80\%$  of Central Diameter
- **Splitter Ratio Tolerance:**  $<15\%$  over entire wavelength range  $|Ts-Tp|<15\%$  and  $|Rs-Rp|<15\%$
- **Durability:** MIL-M-13508C, MIL-C-675C, MIL-C-14806
- **Surface Quality:** 40/20 Scratch/Dig

Thorlabs offers a full range of 10x10x10mm, 20x20x20mm and 25.4x25.4x25.4mm beam splitting cubes. All of these cubes are designed to provide a 50:50 split ratio and to work over a broad wavelength range. Models are offered for 400-700nm, 700-1100nm and 1100-1600nm operating ranges. The entrance and exit faces are antireflection coated while the diagonal internal surface has the broadband beam splitting coating. Since they are polarization independent, these cubes are suitable for a large number of applications (see specifications). By using a cube, rather than a coated round optic, the beam deflection of the "through" beam is virtually eliminated.

#### 1" CUBE



#### Expanding The Line CCD Imaging

- 6 Pin IEEE 1394 Interface
- 640 x 480 or 1024 x 768 pixel Resolution with 7µm Pixel Size
- 24-Bit Color and B&W Versions
- 8-bit A/D CCD



See page 794

## 10 Referencias

Artículos, páginas webs y referencias usadas a lo largo del trabajo.

- [1] Estudio experimental de técnicas láser para terapia cáncer en ratones utilizando nanopartículas, Felix Rodríguez Jara.
- [2] Síntesis y caracterización de nanorods de oro con potenciales aplicaciones en terapia fototérmica
- [3] [https://www.researchgate.net/figure/Figura-14-Esquema-de-ataque-pasivo-a-un-tumor-basado-en-el-efecto-EPR-El-pequeno-tamano\\_fig3\\_272167822](https://www.researchgate.net/figure/Figura-14-Esquema-de-ataque-pasivo-a-un-tumor-basado-en-el-efecto-EPR-El-pequeno-tamano_fig3_272167822)
- [4] STATE OF THE ART: BIOCOMPATIBLE GOLD NANOPARTICLES FOR CANCER TERAGNOSIS
- [5] MONITORING TISSUE TEMPERATURE DURING PHOTOTHERMAL THERAPY FOR CANCER
- [6] Ying-Ying Huang, Michael Hamblin, and Aaron C.-H. Chen. “Low-level laser therapy: an emerging clinical paradigm”, SPIE Newsroom, (2009)
- [7] Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study, Naomi Halas, (2019)
- [8] Estudio sobre el cáncer de próstata desarrollado por la Asociación Española Contra el Cáncer.
- [9] ESTUDIO DE ALGORITMOS DE RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES PARA TOMOGRAFÍA OPTOACÚSTICA. APLICACIÓN EN DETECCIÓN DE CÁNCER DE MAMA, Rebeca Gutiérrez López
- [10] Determination of temperature distribution in tissue for interstitial cancer photothermal therapy
- [11] López-Higuera J. M. El Fotón en la revolucion de la Medicina del siglo XXI. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · numero 136(02):145-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2019.136.02.rev08>
- [12] Shaojie Liu, Austin Doughty, Connor West, Zhilie Tang, Feifan Zhou & Wei R. Chen (2018) Determination of temperature distribution in tissue for interstitial cancer photothermal therapy, International Journal of Hyperthermia, 34:6, 756-763, DOI: 10.1080/02656736.2017.1370136


- [13] Non-ionizing, laser radiation in Theranostics: The need for dosimetry and the role of Medical Physics
- [14] Microscale direct measurement of localized photothermal heating in tissue-mimetic hydrogels
- [15] ESTUDIO TECNOLÓGICO TOMOGRAFÍA OPTOACÚSTICA



# High performance of a teragnosis system for prostate cancer



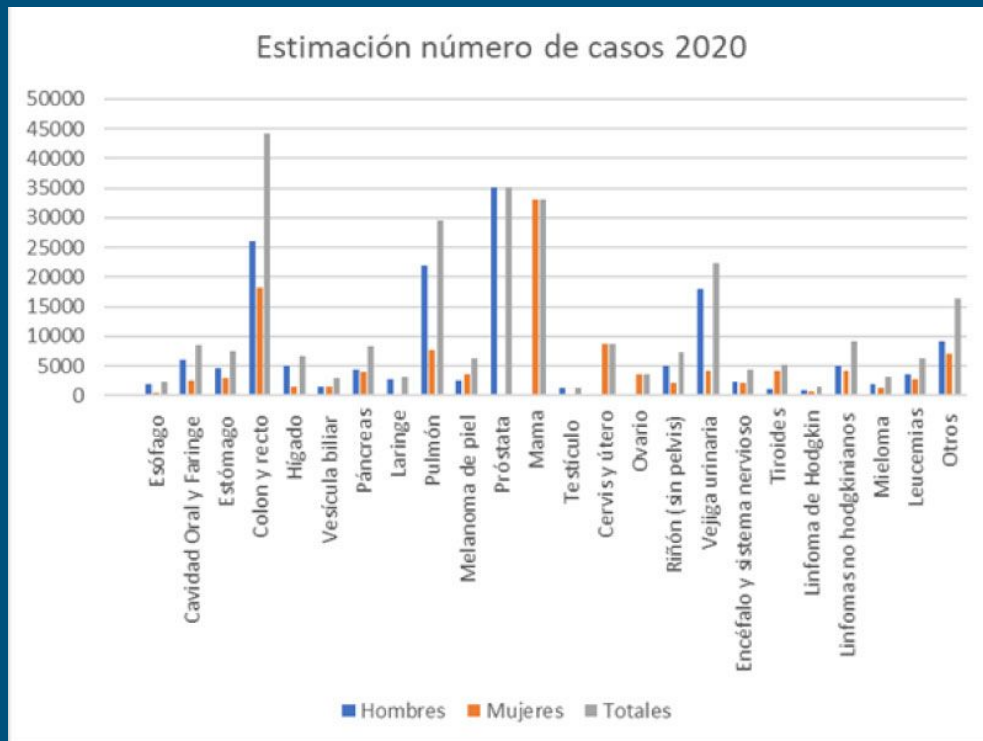
Javier Cuenca Gento  
Carmen López Cabezas  
Alejandro Dobarco Núñez de Arenas





# Introducción

El cáncer de próstata se sitúa en primer lugar en incidencia y en tercer lugar en mortalidad en hombres en nuestro país.

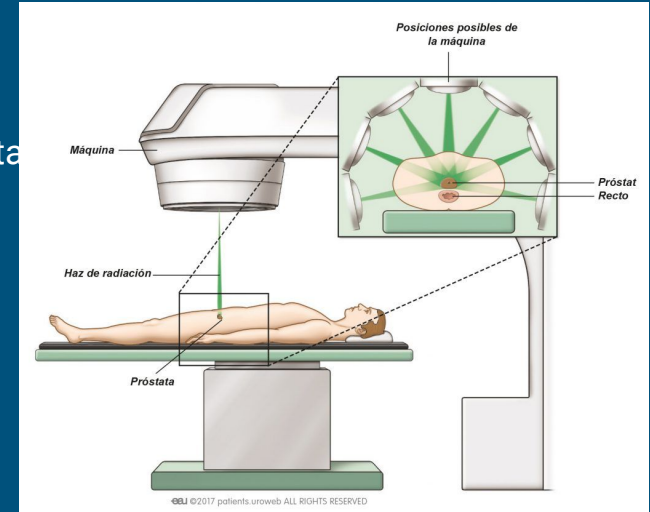


# Motivación

## Métodos actuales

1. Detección:
  - Técnica previa mediante biopsia, análisis sanguíneo o tacto rectal
2. Terapias más comunes:
  - Quimioterapia
  - Radioterapia

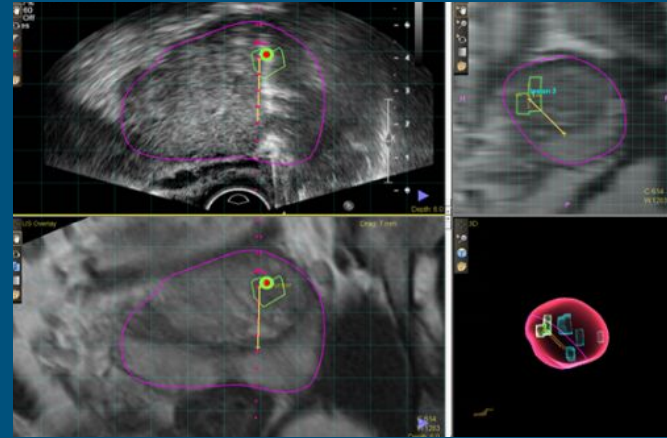
Estas técnicas reducen el éxito de la detección precoz del tumor y producen graves efectos adversos en el paciente



# Objetivos

La teragnosis nos permite la detección y tratamiento simultáneos de la enfermedad:

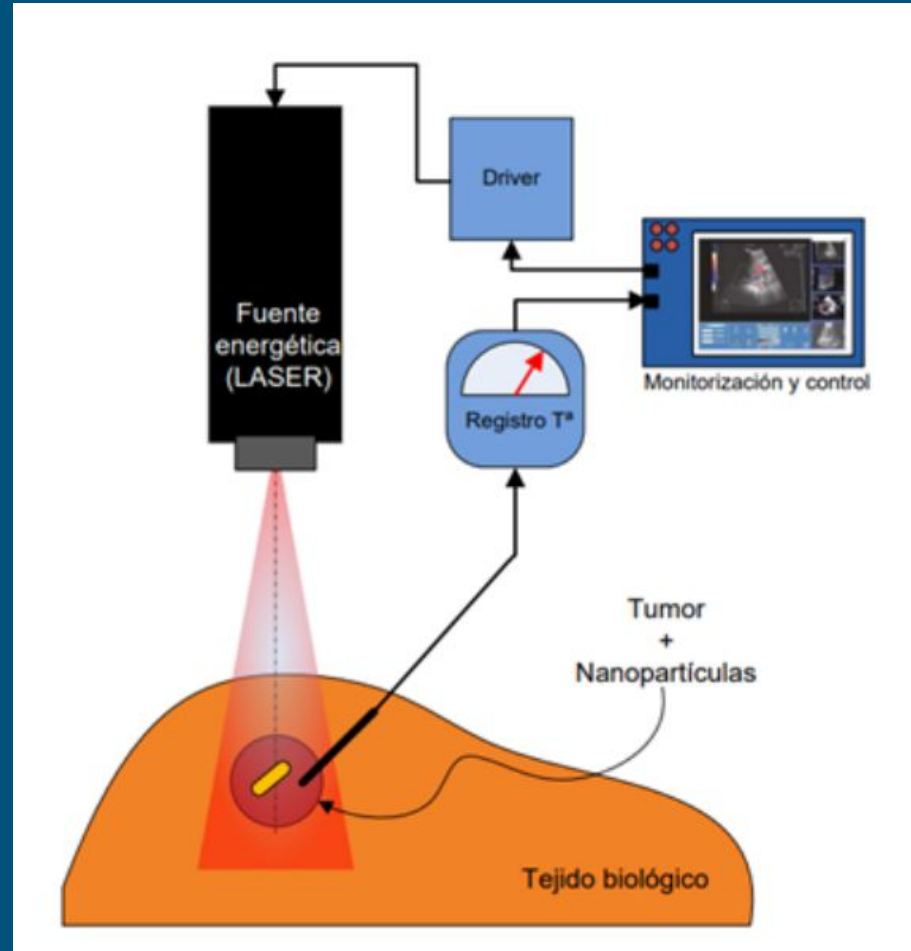
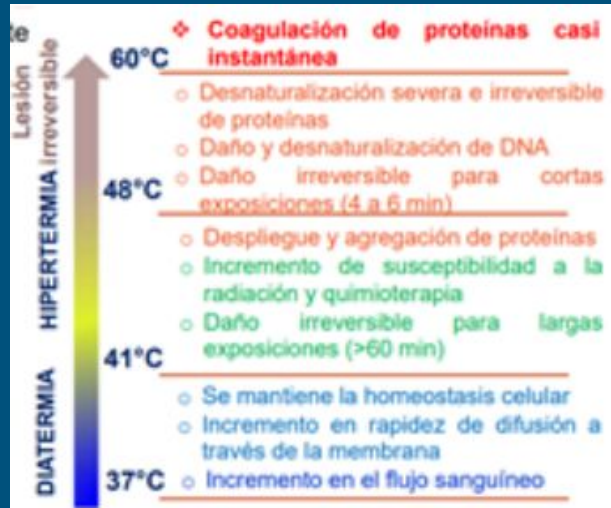
- Detección mediante MR/US que nos permite una mejor visión y estadificación del tumor
- Fototerapia, haciendo uso de GSN, para eliminar el tejido tumoral de forma no invasiva



# Objetivos

Sistema de fototerapia:

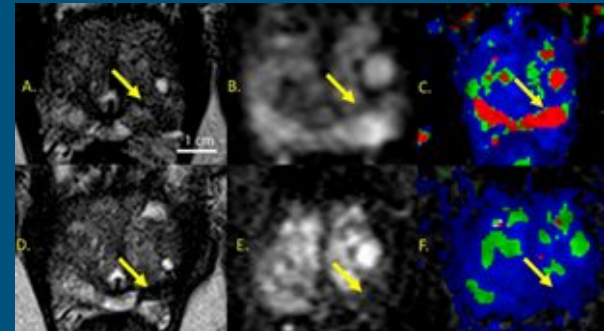
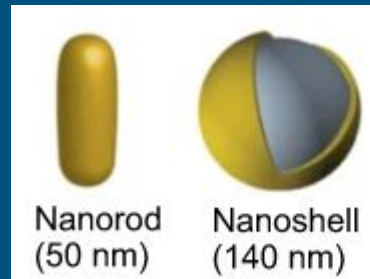
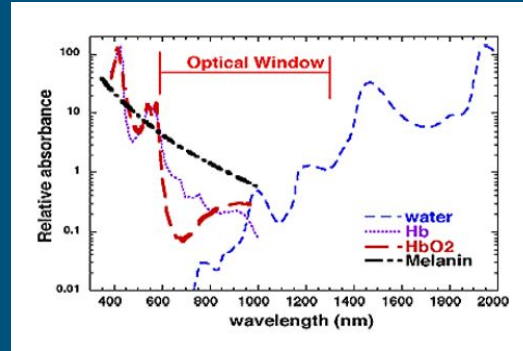
- Potencia óptica del láser
- Nanopartículas
- Monitorización de la temperatura



# Diseño y concepción del sistema

Láser: *Laser interstitial thermal therapy* (LITT) con GSN o GNP y ventana óptica médica.

Partículas: Gold nanoshells o gold nanoparticles y efecto EPR.

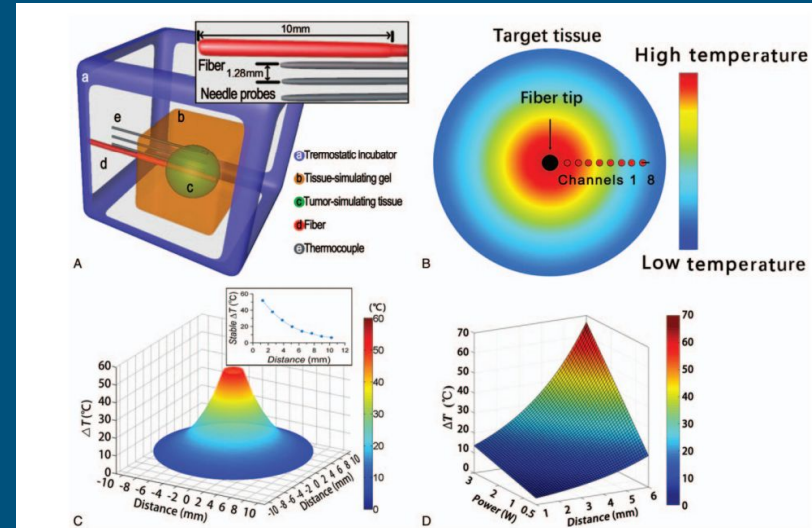
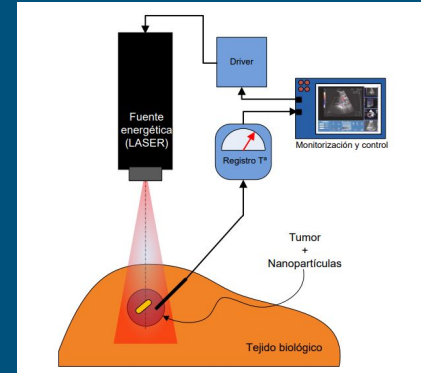


# Diseño y concepción del sistema

Potencia óptica: Alrededor de 5W y ventana óptica infrarroja próxima.

## Monitorización de temperatura:

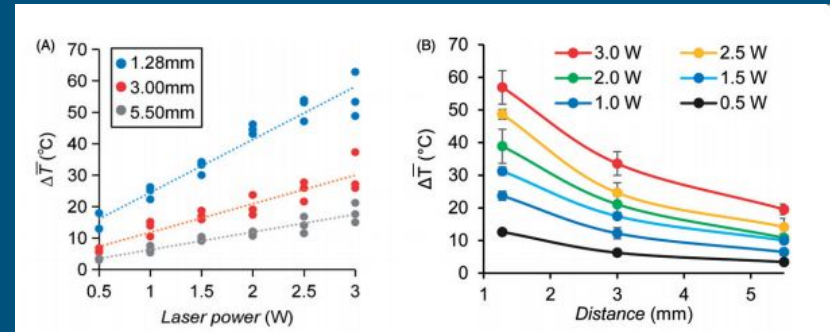
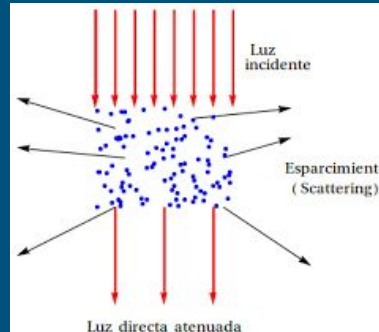
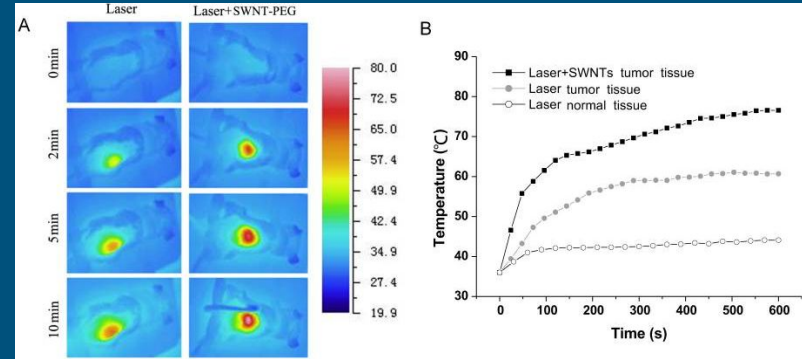
Tendremos en cuenta la distribución del calor y dividiremos el láser en 4 haces para redistribuir la temperatura.



# Diseño y concepción del sistema

Incremento de temperatura: Diferencias entre la fototerapia con láser infrarrojo (der) contra nanotubos de carbono (izq).

Balance de potencias: Estudio del fenómeno de scattering, profundidad y división del láser y su potencia.



# Implementación del sistema

---

Láser: CNI-MDL-H-808-5000

Mini-Splitters: Cubo Thorlabs 50:50 sin polarizar

Sensores de fibra óptica y termómetros láser

Parámetros: 5 W, 808 nm, llegando a los 46° en 10 minutos

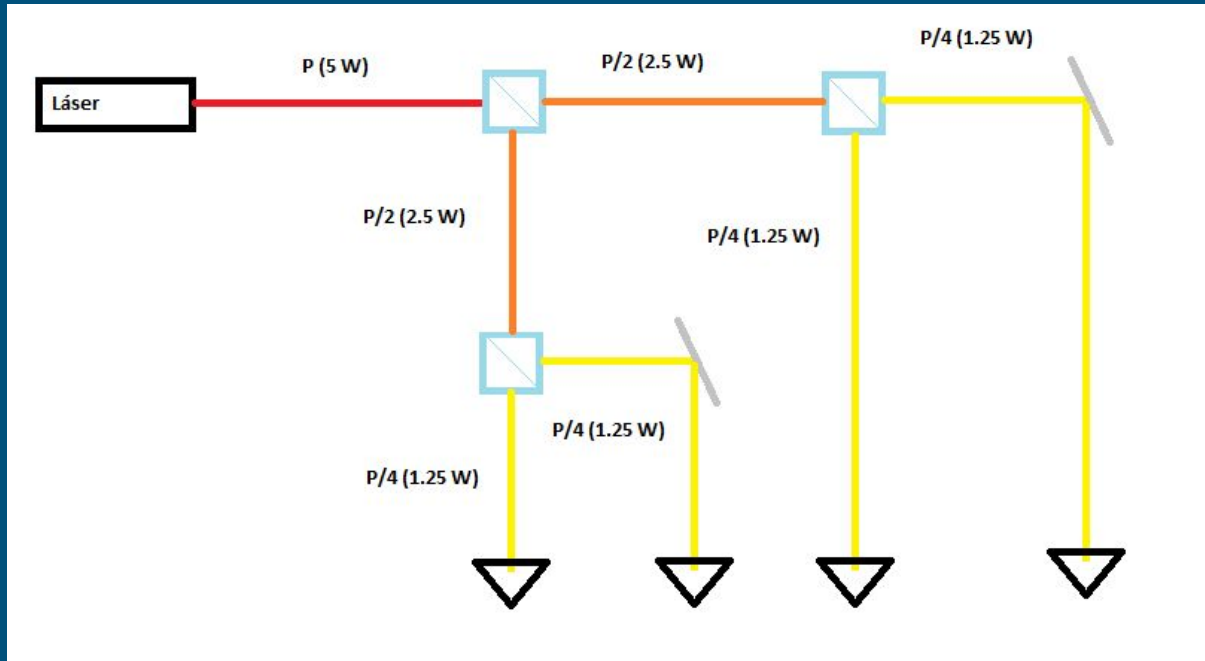




# Implementación del sistema

Diseño: 3 splitters,  
2 espejos

Distancia de 7,68mm  
entre cada una de las  
puntas.





Fin.

Muchas gracias.