

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAGÍA DE ONDA TORSIONAL PARA EL CÁNCER DE PIEL: EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UN DISPOSITIVO INNOVADOR Y CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS”

Hirad Shamimi¹, Jose Luis Martin², Ricardo Ruiz-Villaverde³, Aurelio Martin Castro⁴, Antonio Callejas⁵, Guillermo Rus⁶

¹ Universidad de Granada

{e-mail: hiradshamimi@correo.ugr.es}

² Hospital Universitario Clínico San Cecilio

{e-mail: joseluismartin.rx@hotmail.com}

³ Hospital Universitario Clínico San Cecilio

{e-mail: ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es}

⁴ Hospital Universitario Clínico San Cecilio

{e-mail: aureliomartincastro@gmail.com}

⁵ Universidad de Granada

{e-mail: acallejas@go.ugr.es}

⁶ Universidad de Granada

{e-mail: grus@go.ugr.es}

Resumen

Un dispositivo novedoso de Elastografía de Onda Torsional (TWE, por sus siglas en inglés) ha sido desarrollado para el diagnóstico no invasivo del cáncer de piel. Este dispositivo tiene como objetivo detectar cambios en las propiedades mecánicas de la piel causados por tejidos patológicos.

Inicialmente, el dispositivo se sometió a pruebas de rendimiento para evaluar su eficacia en la caracterización de las propiedades mecánicas de los tejidos blandos. Se realizaron pruebas in vitro en múltiples fantasmas de gelatina que replicaban el tejido blando (específicamente tejido cutáneo) utilizando el sistema Verasonics Vantage, y los resultados se compararon con las pruebas realizadas por el nuevo dispositivo TWE para validar su rendimiento en la extracción de las propiedades del tejido blando.

Tras evaluaciones preliminares exitosas, se llevó a cabo un estudio piloto en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas de cáncer de piel, considerando criterios específicos de inclusión y exclusión, incluyendo la recurrencia de la enfermedad y terapias quirúrgicas que afectan las propiedades del tejido patológico. Los resultados de este estudio se compararon con los hallazgos histopatológicos, considerados el estándar con el objetivo de evitar falsos negativos en el diagnóstico de cáncer de piel. La población del estudio consistió en 20 pacientes, y la correlación con la histopatología demostró un alto nivel de precisión, evitando eficazmente falsos negativos en el diagnóstico del cáncer de piel.

Palabras clave: Elastografía de ondas torsión; diagnóstico no invasivo; cáncer de piel

Abstract

A novel Torsional Wave Elastography (TWE) device has been developed for the non-invasive diagnosis of skin cancer. This device aims to detect changes in the skin's mechanical properties caused by pathological tissues. Initially, the device underwent performance testing to assess its efficacy in extracting the mechanical properties of soft tissues. In-vitro tests were conducted on multiple gelatin phantoms replicating the soft tissue (specifically skin tissue) using the Verasonics Vantage system, and the results were compared with the tests done by the newly developed TWE device to validate the performance of the TWE in extracting the properties of soft tissue. Following successful preliminary assessments, a pilot study was conducted on patients with skin lesions suspicious for skin cancer, considering specific inclusion and exclusion criteria, including recurrence of the disease and pre-surgical therapies affecting the properties of the pathological tissue. The outcomes of this study were then compared with histopathological findings, which are regarded as the gold standard in diagnosis to avoid false negatives in the diagnosis of skin cancer. The study population consisted of 20 patients, and the correlation with histopathology demonstrated a high level of accuracy, effectively avoiding false negatives in the diagnosis of skin cancer.

Keywords: Torsional wave elastography; Non-invasive diagnosis; Skin Cancer.

1 Introducción

El cáncer de piel se puede categorizar en dos grupos: melanoma y cánceres de piel no melanoma. Estos tipos de cánceres, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, se clasifican según el tipo de célula en la que se originan [1,2]. Los cánceres de piel no melanoma causan 5,400 muertes por mes en todo el mundo, mientras que en el caso del melanoma se proyecta que más de 200,000 casos serán diagnosticados en el año 2024, con la mitad de los casos siendo diagnosticados mediante métodos invasivos [3,4]. El diagnóstico de ambos tipos de cáncer de piel aún depende de métodos convencionales, que se consideran invasivos debido a la necesidad de extirpar la lesión.

Además, la piel es uno de los pocos órganos del cuerpo humano cuyas propiedades mecánicas aún no se comprenden completamente. Con este fin, se han estudiado y propuesto diferentes técnicas, como la elastografía por coherencia óptica (OCE), la elastografía transitoria de alta frecuencia (HF-TE) y varios métodos de elastografía de ondas de corte, para descubrir sus propiedades mecánicas tanto para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con la piel como para aplicaciones cosméticas. El parámetro más importante para comenzar a comprender las propiedades mecánicas de los tejidos blandos es la extracción de la rigidez del tejido y sus cambios debido a la presencia de cualquier patología o al envejecimiento.

Aunque todos los métodos mencionados se consideran métodos cuantitativos capaces de extraer las propiedades mecánicas del tejido blando analizando la velocidad de la onda propagada en el tejido [5,6,7], existen algunas limitaciones en la aplicación de estos métodos. Estas limitaciones incluyen la dependencia de una fuente externa para la generación de ondas y el seguimiento de la onda generada externamente mediante dispositivos comercialmente disponibles. Además, hay una falta de estudios exhaustivos que involucren a participantes. Asimismo, la piel es un órgano compuesto por tres capas diferentes con un grosor combinado de menos de 1 cm. Utilizar técnicas basadas en ondas de corte para caracterizar las propiedades mecánicas de este órgano es un desafío, ya que requiere un dispositivo de alta frecuencia con alta resolución para rastrear la onda propagada en la capa elegida.

Se propone y se estudia una nueva técnica basada en la propagación de ondas torsionales para mitigar las limitaciones asociadas con la evaluación de las propiedades mecánicas de la piel. Las ondas torsionales son ondas elásticas de corte que se propagan radialmente en el tejido blando y en profundidad. Esta técnica considera la elasticidad, la viscosidad, la anisotropía y la no linealidad en la evaluación de las propiedades mecánicas del tejido. En este trabajo, se extrae la elasticidad del tejido patológico y del tejido sano, y luego se comparan los biomarcadores extraídos con los informes

histopatológicos, que son el estándar del estudio, para evaluar la robustez de esta técnica en el diagnóstico no invasivo del cáncer de piel.

2 Dispositivo de elastografía de onda torsional

El dispositivo TWE utilizado en este estudio está compuesto por dos componentes principales: un emisor y un receptor. El emisor genera ondas elásticas de corte como pulsos sinusoidales a múltiples frecuencias que van desde 50 Hz hasta 2.5 kHz. El receptor, ubicado a una distancia preestablecida del emisor, captura las ondas propagadas.

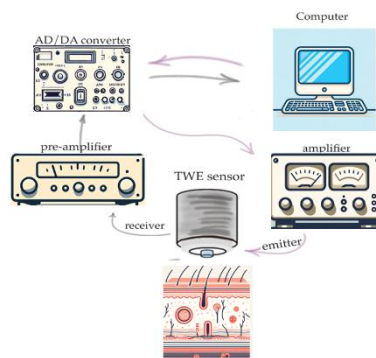


Figura 1 – Componentes del dispositivo TWE

3 Análisis de Rendimiento de TWE

Para validar el nuevo dispositivo, se fabricaron y probaron dos conjuntos de fantasmas de hidrogel con diferentes concentraciones de gelatina (10% y 15%). Un emisor de ondas torsionales generó ondas en ráfagas con una frecuencia sinusoidal de 1 ciclo a 1 kHz y una amplitud de 500 mV [7], mientras que un transductor del sistema Verasonics L22-14vX con una frecuencia central de 18 MHz actuó como receptor. Las velocidades de onda de corte obtenidas de ambos fantasmas se registraron y compararon con los resultados de las pruebas realizadas en los mismos fantasmas utilizando el dispositivo TWE.



Figura 2- Análisis de Rendimiento de TWE.

4 Mediciones in-vivo

4.1 Pruebas

Las pruebas de TWE se realizaron después de obtener el consentimiento informado y la aprobación ética. La piel, conocida por su significativa anisotropía y valores variables del módulo de Young según la alineación de las líneas de Langer [9], fue examinada utilizando un dispositivo de elastografía de onda torsional. Para evaluar la rigidez del tejido, se midió la velocidad de la onda de corte en el tejido patológico en sentido horario, lo que permitió detectar la distribución de células cancerosas. Además, se examinó el tejido sano cercano al área patológica o en el lado simétrico del cuerpo utilizando una sonda manual para comprender los cambios en la rigidez.

4.2 Resultados de las pruebas

Los resultados obtenidos de las pruebas se basan en las señales eléctricas recibidas a las frecuencias preestablecidas, que en este estudio se han fijado entre 400 Hz y 1 kHz con un incremento de 100 Hz. Se realizaron una serie de pruebas in vitro para determinar el rendimiento óptimo del dispositivo al emitir y recibir diferentes frecuencias para lograr mejorar la relación señal-ruido (SNR). Estas frecuencias permiten detectar la viscosidad y rigidez de la piel bajo diferentes condiciones. La velocidad de fase se obtiene mediante un algoritmo de tiempo de vuelo, realizando una Transformada de Fourier (FFT) y restando un cuarto del período de la frecuencia desde el primer pico de las señales [9]. La Figura 3 muestra las señales obtenidas de las pruebas realizadas en un paciente con una lesión cutánea diagnosticada como carcinoma de células basales.

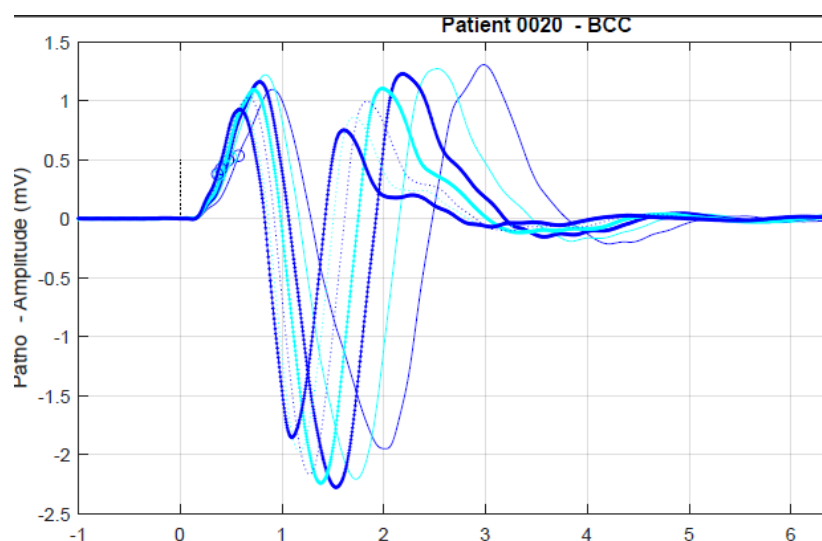


Figura 3- Las señales obtenidas de las pruebas realizadas en un paciente

5 Histopatología como estándar

5.1 Histopatología

Los pacientes se someterán a la extirpación quirúrgica de la lesión después de las pruebas de TWE. La lesión extirpada se transferirá al departamento de anatomía patológica para las pruebas de histopatología, que implican un examen microscópico para determinar el tipo y la profundidad de invasión del tejido patológico en la piel. Los informes de histopatología se compararán con los resultados de TWE de la misma lesión. Se considerará una correlación basada en la comparación de los resultados entre las pruebas de TWE y la histopatología como un indicador de la robustez de la técnica TWE en el diagnóstico no invasivo del cáncer de piel, con el objetivo de evitar falsos negativos. La Figura 4 muestra las imágenes microscópicas de la lesión extirpada.

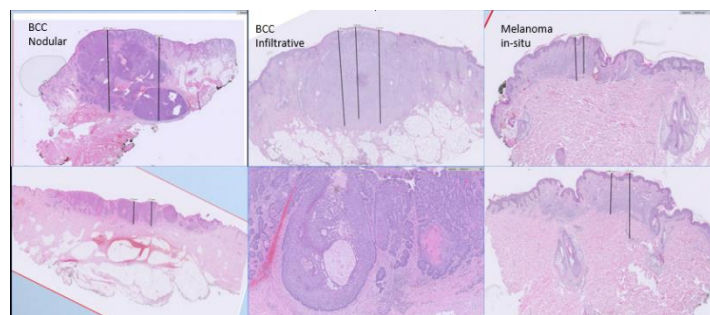


Figura 4-Las imágenes microscópicas de las lesiones extirpada.

5.2 Correlación de los resultados

De los 31 pacientes inicialmente seleccionados para participar en la campaña de pruebas, 11 tuvieron que ser excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión debido a razones como la recurrencia del cáncer y las terapias prequirúrgicas. Los resultados obtenidos de las pruebas de TWE realizadas en los 20 pacientes restantes se compararon luego con los informes de histopatología. Los resultados muestran una correlación satisfactoria entre los resultados de TWE y los informes de histopatología, demostrando la robustez de la técnica TWE en el diagnóstico no invasivo del cáncer de piel. La Tabla 1 muestra la correlación entre los dos métodos.

Tabla1. Correlación entre los dos métodos

# Patient	TWE result	Histopathology report
1	Malignant	Malignant
2	Malignant	Malignant
3	Malignant	Malignant
4	Malignant	Malignant
5	Malignant	Malignant
6	Malignant	Benign
7	Benign	Benign
8	Malignant	Malignant

9	Malignant	Malignant
10	Benign	Benign
11	Malignant	Malignant
12	Benign	Benign
13	Benign	Benign
14	Benign	Benign
15	Malignant	Malignant
16	Malignant	Malignant
17	Malignant	Malignant
18	Malignant	Malignant
19	Malignant	Malignant
20	Malignant	Malignant

6 Conclusión

Se ha desarrollado un nuevo dispositivo de Elastografía de Onda Torsional (TWE) para el diagnóstico no invasivo del cáncer de piel. Este dispositivo detecta cambios en las propiedades mecánicas de la piel causados por tejidos patológicos. Inicialmente, se realizaron pruebas de rendimiento para evaluar la eficacia del dispositivo en la extracción de las propiedades mecánicas de los tejidos blandos. Después de evaluaciones preliminares exitosas, se llevó a cabo un estudio piloto en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas de cáncer de piel, siguiendo criterios específicos de inclusión y exclusión, como la recurrencia de la enfermedad y las terapias prequirúrgicas que afectan las propiedades del tejido patológico.

Las pruebas se realizaron en 20 pacientes con edades entre 46 y 80 años. Los participantes fueron seleccionados por dermatólogos según criterios de inclusión/exclusión. Tras el diagnóstico inicial, los pacientes fueron remitidos al departamento de radiología para las pruebas de TWE. Las pruebas de TWE, realizadas tras obtener el consentimiento informado y la aprobación ética, implicaron medir la velocidad de la onda de corte en tejidos patológicos y sanos. Los resultados mostraron que la velocidad de la onda de corte variaba en presencia de tejido patológico.

Los resultados del estudio se compararon con los hallazgos histopatológicos, considerados el estándar en el diagnóstico. Esta correlación sugiere que la técnica TWE podría ser una herramienta valiosa para diagnosticar patologías cutáneas y potencialmente otros cánceres al comprender los cambios en las propiedades mecánicas de los tejidos. La elastografía de onda torsional es un dispositivo moderno y fácil

de usar, que ofrece un amplo potencial para diversas aplicaciones y proporciona numerosos beneficios en diferentes campos.

Agradecimientos

This research was funded by Ministerio de Ciencia e Innovación grant numbers PID2020-115372RB-I00, PYC20 RE 072 UGR; Consejería de Universidad, Investigación e Innovación de la Junta de Andalucía - proyecto P21.00182; Listen2Future funding by 101096884 in HORIZON-KDT- JU-2021-2-RIA and by PCI2022-135048-2 by Ministerio de Ciencia e Innovación; Proyectos Intramurales IBS.Granada INTRAIBS-2022-05. Ministerio de Universidades Ayudas para la recualificación del sistema universitario español, MS2022-96 (Co funded by European Union Next GenerationEU/PRTR).

Referencias

- [1] John D’Orazio, Stuart Jarrett, Alexandra Amaro-Ortiz, and Timothy Scott. Uv radiation and the skin. *International journal of molecular sciences*, 14(6):12222–12248, 2013.
- [2] Bruce K Armstrong and Anne Krickler. The epidemiology of uv induced skin cancer. *Journal of photochemistry and photobiology B: Biology*, 63(1-3):8–18, 2001
- [3] Deevya L Narayanan, Rao N Saladi, and Joshua L Fox. Ultraviolet radiation and skin cancer. *International journal of dermatology*, 49(9):978–986, 2010
- [4] Marie Z Le Clair and Myles G Cockburn. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Preventive medicine reports*, 3:139–144, 2016.
- [5] Li. Chunhui, Guan. Guangying, Reif. Roberto, Huang. Zhihong and Wang. Ruikang K, “Determining elastic properties of skin by measuring surface waves from an impulse mechanical stimulus using phase-sensitive optical coherence tomography”, *J. R. Soc. Interface*. 9831–841, 2012.
- [6] J. Gennisson, T. Baldeweck, M. Tanter, S. Catheline, M.Fink, L.Sandrin, C. Cornillon, and B. Querleux, “Assessment of Elastic Parameters of Human Skin Using Dynamic Elastography”, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 51, no. 8, pp.980-989, 2004.
- [7] Callejas, A.; Gomez, A.; Melchor, J.; Riveiro, M.; Massó, P.; Torres, J.; López-López, M.T.; Rus, G. “Performance Study of a Torsional Wave Sensor and Cervical Tissue Characterization”, *Sensors*, 17, 2017. <https://doi.org/10.3390/s17092078>
- [8] Kalra. A, Lowe. A, Al-Jumaily. AM, “Mechanical Behaviour of Skin: A Review”. *J Material Sci Eng*, vol. 5: 254, 2016. doi:10.4172/2169-0022.1000254
- [9] Jorge Torres, Inas H. Faris, Antonio Callejas, Felisa Reyes-Ortega, Juan Melchor, Miguel Gonzalez-Andrades, and Guillermo Rus. Torsional wave elastography to assess the mechanical properties of the cornea. *Scientific Reports*, 12(1):8354, 2022