



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS  
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA  
SECCIÓN DE BIOELECTRÓNICA

Propuesta de tratamiento para la ablación de cáncer de mama con nanopartículas core-shell excitadas por antenas microcoaxiales de 2.45 GHz específicamente optimizadas.

**Tesis que presenta**

Jaime Ernesto Lara Aguayo

**para obtener el Grado de**

**Maestro en Ciencias**

en la Especialidad de

Ingeniería Eléctrica

**Director de la Tesis:** Dr. Arturo Vera Hernández

## **Agradecimientos**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado para la realización de mis estudios.

Al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) por permitirme ser parte de esta prestigiosa institución.

Al Laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasonido (LAREMUS), por la infraestructura y equipo brindado para llevar a cabo este proyecto.

A mi asesor, el Dr. Arturo Vera Hernández y al Dr. Lorenzo Leija Salas por su dirección, consejos, confianza y apoyo para desarrollarme personal y profesionalmente.

A los auxiliares del LAREMUS, el M. en C. Hugo Zepeda y el M. en C. Rubén Pérez por sus atenciones, apoyo técnico y sus enseñanzas en el manejo del material y equipo del laboratorio.

Al Dr. Goldie Oza y el M.Sc. Ravichandran Manisekaran del Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV por su colaboración en este proyecto.

Al Dr. Mario I. Gutiérrez y la Dra. Citlalli Trujillo por sus enseñanzas y consejos durante mi estancia en el CINVESTAV.

A mis compañeros del laboratorio: Ilse Torres, Víctor Contreras, Antonio Ruvalcaba, Héctor Maldonado, Daniel Hernández y Juan López.

## Resumen

En este trabajo se presenta el desarrollo de antenas aplicadoras microcoaxiales para el tratamiento intersticial por ablación mediante microondas (MWA). La MWA se propone como un tratamiento para el cáncer de mama en estados tempranos a medios e involucra la aplicación de un campo electromagnético que provoca una elevación de la temperatura en el tejido canceroso, lo cual conduce a la muerte de las células dañadas.

El desarrollo del proyecto se dividió en distintas etapas. Durante el diseño de las antenas aplicadoras utilizando el Método de Elemento Finito (FEM), se buscó optimizar la geometría de las antenas para lograr obtener aplicadores más eficientes que los diseños existentes y que además fuesen mínimamente invasivos. Después, mediante pruebas en phantoms simuladores de tejido se realizó la caracterización de las antenas para determinar su acoplamiento al medio, comportamiento en potencia y patrones de calentamiento. Posteriormente se llevaron a cabo pruebas en cultivos celulares *in vitro* y modelos murinos *in vivo* para evaluar el desempeño de las antenas aplicadoras y los efectos de la MWA en conjunto con nanopartículas de Co-Fe.

## **Abstract**

This work presents the development of interstitial microcoaxial applicator antennas for microwave ablation treatment (MWA) of breast cancer. MWA is proposed as a treatment for breast cancer in initial or intermediate stages and involves the application of an electromagnetic field that generates a temperature increase in the cancerous tissue which in turn leads to the death of the affected cells.

The development of the project was divided in several stages. During the design stage of the applicator antennas using the Finite Element Method (FEM), the objective was to optimize the geometry of the antennas to achieve more efficient and minimally invasive designs in comparison to the preexisting ones. Afterwards, through tests using tissue mimicking phantoms a characterization of the antennas to determine their coupling to the target tissues, power behavior and heating patterns was performed. Finally, experiments using in vitro cell cultures and murine models in vivo were performed to evaluate the performance of the applicator antennas and the effects of MWA along with Co-Fe nanoparticles.

## Índice general

<b>1. Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1. Cáncer de mama . . . . .	1
1.1.1. Anatomía de un seno normal . . . . .	1
1.1.2. Tipos de cáncer de mama . . . . .	2
1.1.3. Etapas del cáncer de mama . . . . .	3
1.1.3.1. Etapa 0: Carcinoma <i>in situ</i> . . . . .	3
1.1.3.2. Etapa I . . . . .	4
1.1.3.3. Etapa II . . . . .	4
1.1.3.4. Etapa III . . . . .	5
1.1.3.5. Etapa IV . . . . .	5
1.1.4. Epidemiología . . . . .	6
1.2. Tratamientos convencionales . . . . .	7
1.2.1. Tratamientos quirúrgicos . . . . .	7
1.2.1.1. Cirugía conservadora de seno . . . . .	7
1.2.1.2. Mastectomía simple . . . . .	8
1.2.1.3. Mastectomía radical modificada . . . . .	8
1.2.2. Quimioterapia . . . . .	8
1.2.3. Radioterapia . . . . .	9

1.3. Tratamientos térmicos . . . . .	10
1.3.1. Crioablación . . . . .	11
1.3.2. Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) . . . . .	11
1.3.3. Ablación mediante radiofrecuencia . . . . .	12
1.3.4. Ablación mediante microondas . . . . .	12
1.4. Ablación mediante microondas (MWA) . . . . .	14
1.4.1. Física de la MWA . . . . .	14
1.4.1.1. Interacción de las microondas con el tejido biológico . . . . .	14
1.4.1.2. Propiedades dieléctricas de los tejidos . . . . .	15
1.4.2. Aplicadores MWA . . . . .	17
1.4.2.1. Tipos de aplicadores para MWA . . . . .	19
1.4.3. Phantoms - Materiales sustitutos de tejido . . . . .	24
<b>2. Estado del Arte</b>	<b>26</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>28</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>30</b>
4.1. Objetivo general . . . . .	30
4.2. Objetivos Específicos . . . . .	30
<b>5. Solución propuesta</b>	<b>31</b>

<b>6. Desarrollo</b>	<b>32</b>
6.1. Modelo mediante el método de elemento finito (FEM)	32
6.1.1. Definición del modelo del aplicador de una ranura para MWA	32
6.1.2. Dominios y materiales del modelo	33
6.1.3. Mallado	34
6.1.4. Ecuaciones	36
6.2. Diseño de antenas aplicadoras	41
6.2.1. Geometría inicial de las antenas	41
6.2.2. Optimización mediante el software de FEM.	42
6.3. Simulaciones en el modelo FEM de las antenas aplicadoras	44
6.3.1. Análisis en el dominio de la frecuencia	44
6.3.2. Análisis en el dominio del tiempo	44
6.4. Construcción de antenas aplicadoras	45
6.4.1. Materiales	45
6.4.2. Proceso de fabricación	45
6.5. Phantoms - Materiales sustitutos de tejido	48
6.5.1. Materiales	48
6.5.2. Recetas	49
6.5.3. Metodología de preparación	50
6.5.3.1. Phantom de tama	50

6.5.3.2. Phantom de tumor . . . . .	50
6.6. Validación Experimental . . . . .	52
6.6.1. Equipos y materiales . . . . .	52
6.6.1.1. Sistema de radiación electromagnética . . . . .	53
6.6.1.2. Sistema de medición de propiedades dieléctricas . . . . .	54
6.6.1.3. Sistema de acomplamiento de impedancias . . . . .	54
6.6.1.4. Sistema de termometría . . . . .	55
6.6.2. Mediciones y validación de phantoms elaborados . . . . .	57
6.6.2.1. Protocolo de calibración del kit de medición de propie- dades dieléctricas Agilent 85070C . . . . .	57
6.6.2.2. Protocolo para la medición de propiedades dieléctricas del phantom . . . . .	58
6.6.3. Medición de SWR de las antenas aplicadoras . . . . .	60
6.6.4. Pruebas de potencia en phantom . . . . .	62
6.6.5. Pruebas <i>in vitro</i> con cultivos celulares y nanopartículas . . . . .	64
6.6.6. Pruebas <i>in vivo</i> con modelos murinos . . . . .	67
<b>7. Resultados</b>	<b>70</b>
7.1. Resultados de la optimización de las antenas utilizando el software de FEM . . . . .	70
7.2. Resultados de las simulaciones del modelo FEM . . . . .	75
7.3. Antenas aplicadoras fabricadas . . . . .	80



7.4. Resultados de las mediciones de propiedades dieléctricas de los phantoms elaborados . . . . .	82
7.5. Resultados de las mediciones de SWR de antenas aplicadoras . . . . .	84
7.6. Resultados de pruebas de potencia en phantom . . . . .	87
7.7. Resultados de pruebas <i>in vitro</i> con cultivos celulares y nanopartículas . .	92
7.8. Resultados de pruebas <i>in vivo</i> en modelos murinos . . . . .	94
<b>8. Discusión y conclusiones</b>	<b>96</b>
8.1. Análisis de resultados . . . . .	96
<b>9. Perspectivas y trabajo a futuro</b>	<b>98</b>
9.1. Perspectivas y trabajo a futuro . . . . .	98
<b>Índice de tablas</b>	<b>99</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>100</b>

# **1 Antecedentes**

## **1.1 Cáncer de mama**

El cuerpo humano se encuentra compuesto por trillones de células vivas. Las células normales tienen un ciclo de vida el cual consta de una fase de crecimiento, reproducción y muerte. El cáncer se produce cuando las células de una parte del cuerpo comienzan a crecer descontroladamente de manera anormal.

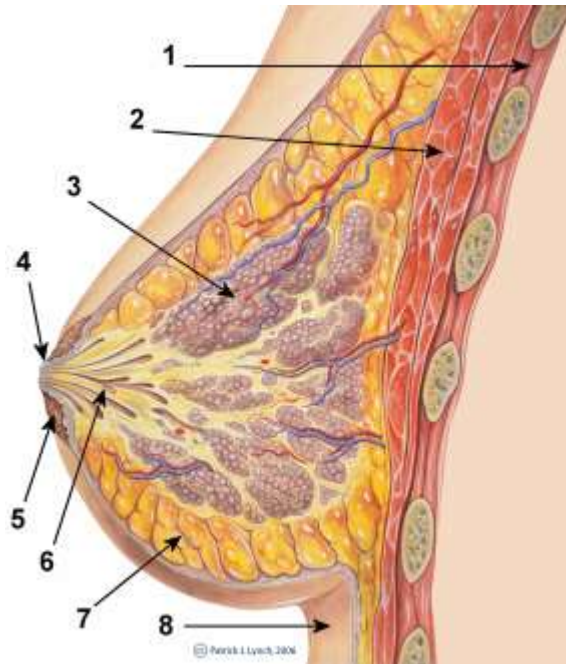
Estas células anormales pueden seguir proliferando e invadir otros órganos o tejidos impidiendo su correcto funcionamiento ocasionando severos daños metabólicos y físicos en el organismo. La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como: "...un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. . ." [1].

Las células se vuelven cancerígenas debido a la presencia de fallas causadas por un daño en el ADN. El ADN se encuentra en todas las células de los organismos vivos y dirige todas las acciones del mismo. En las células normales, si llega existir algún daño al ADN, la célula trata de repararlo, y de no ser posible se activa un proceso de apoptosis (muerte celular programada). Sin embargo, en las células cancerígenas no ocurren estas acciones; el ADN no es reparado y la célula no muere como debería y continúa reproduciéndose. Las nuevas células que se forman tienen también el mismo ADN dañado.

### **1.1.1 Anatomía de un seno normal**

La mama está formada por lóbulos y ductos. Cada mama está dividida en entre 15 a 20 lóbulos y cada lóbulo consta de secciones más pequeñas llamadas lobulillos. Los lobulillos terminan en ramificaciones de bulbos que pueden producir leche. Todas las

estructuras anteriores: lóbulos, lobulillos y bulbos; están unidas por pequeños tubos llamados conductos [2]. Esto se ilustra en el esquema de la Fig. 1.1.



**Fig. 1.1:** Anatomía de una mama saludable. 1. Caja torácica, 2. Músculo pectoral mayor, 3. Lóbulos, 4. Pezón, 5. Areola mamaria, 6. Conducto galactóforo, 7. Tejido adiposo, 8. Piel.

En cada mama se encuentran también vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los segundos se encargan de transportar la linfa entre los ganglios linfáticos los cuales se encargan de filtrar las sustancias nocivas en la linfa para luchar contra infecciones y otras enfermedades. Conjuntos de ganglios linfáticos pueden ser encontrados cerca de la mama en la axila, por encima de la clavícula y en el pecho.

### 1.1.2 Tipos de cáncer de mama

El tipo de cáncer de mama más común es el carcinoma ductal, el cual comienza en las células de los conductos de la mama. Otro tipo de cáncer es el llamado carcinoma lobular, el cual comienza en los lóbulos o lobulillos de la mama y suele encontrarse más comúnmente en ambas mamas al mismo tiempo en comparación a los otros tipos. Por último, existe el cáncer de mama inflamatorio en el cual la mama toma una

coloración rojiza, se inflama y se torna caliente al tacto, sin embargo, este tipo es el menos frecuente.

### **1.1.3 Etapas del cáncer de mama**

El cáncer de mama puede expandirse en el cuerpo fuera del lugar inicial. Lo anterior puede ocurrir a través del tejido, afectando a las áreas cercanas, a través del sistema linfático al viajar por los vasos linfáticos hacia los ganglios y de ahí a otras áreas del cuerpo o bien a través de la sangre al llegar a los vasos sanguíneos viajando a cualquier otra parte del cuerpo.

De esta manera dependiendo del avance de la enfermedad y de que tanto se ha expandido, el cáncer de mama puede clasificarse según el estadio o etapa en que se encuentre. Estas etapas se enumeran del 0 al 4, en donde el 0 corresponde a la etapa inicial donde aún no se ha extendido del lugar de origen y el 4 a un estado terminal en donde existe una metástasis generalizada [3].

#### **1.1.3.1. Etapa 0: Carcinoma *in situ***

Existen tres posibles tipos de carcinoma en esta etapa clasificados según su ubicación:

**Carcinoma ductal *in situ*:** es un tipo no invasivo de cáncer en el cual las células malignas se encuentran en el interior de los conductos de la mama sin que se hayan esparcido fuera del conducto hacia otros tejidos en la mama.

**Carcinoma lobular *in situ*:** de manera similar al ductal, las células malignas se encuentran confinadas al interior de los lobulillos.

**Enfermedad de Paget:** es un padecimiento en el cual las células anormales se encuentran solamente en el pezón.

### **1.1.3.2. Etapa I**

En la etapa 1 el cáncer se ha formado y se divide en dos sub clasificaciones:

**Etapa IA:** el cáncer aún no se extiende fuera de la mama y el tumor tiene un tamaño menor a los 2 cm.

**Etapa IB:** existen pequeños cúmulos de células cancerosas en los ganglios linfáticos y el tumor en la mama tiene un tamaño menor a los 2 cm o no se encuentra presente.

### **1.1.3.3. Etapa II**

La etapa II se divide a la vez en las etapas IIA y IIB:

#### **Etapa IIA:**

-Si el tumor tiene un tamaño menor a los 2 cm o no está presente, cúmulos de células cancerosas mayores a 2 mm se encuentran en entre 1 y 3 ganglios linfáticos axilares o a ganglios cercanos al esternón.

-Si el tumor es más grande de 2 cm pero sin sobrepasar los 5 cm y el cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos.

#### **Etapa IIB:**

-Si el tumor es más grande de 2 cm pero menor a 5 cm, con cúmulos de células anormales de entre 0.2 mm y 2 mm en los ganglios linfáticos.

-Si el tumor es más grande de 2 cm y menor a 5 cm, el cáncer se ha expandido a entre 1 y 3 ganglios cerca de la axila o esternón.

-Si el tumor sobrepasa los 5 cm sin que el cáncer se haya expandido a los ganglios linfáticos.

#### **1.1.3.4. Etapa III**

Dividida en etapas IIIA, IIIB y IIIC:

##### **Etapa IIIA:**

-Si el cáncer se encuentra en entre 4 y 9 ganglios linfáticos axilares o cerca del esternón, sin importar si existe un tumor o el tamaño del mismo.

-Si el tumor es mayor a 5 cm con cúmulos de células anormales de entre 0.2 mm y 2 mm en los ganglios linfáticos.

-Si el tumor es más grande de 5 cm y el cáncer se ha expandido a entre 3 y 5 ganglios linfáticos axilares o esternales.

##### **Etapa IIIB:**

-Cuando el cáncer se ha extendido a la pared del pecho o a la piel de la mama causando inflamación o úlceras sin importar el tamaño del tumor.

-Si el cáncer se ha expandido a hasta 9 ganglios linfáticos axilares o esternales.

##### **Etapa IIIC:**

-El tumor puede ser de cualquier tamaño o no estar presente, sin embargo, el cáncer se ha extendido a la piel de la mama o a la pared del pecho. Además, el cáncer se ha expandido a 10 o más de cualquiera de los siguientes: ganglios linfáticos axilares, ganglios por arriba o debajo de la clavícula, ganglios linfáticos cercanos al esternón.

#### **1.1.3.5. Etapa IV**

En la etapa IV el cáncer se ha expandido a otros órganos del cuerpo, comúnmente huesos, hígado, pulmones o cerebro en un proceso conocido como metástasis.

#### 1.1.4 Epidemiología

No existe ninguna distinción en la prevalencia de la enfermedad entre los países desarrollados y en desarrollo, siendo el cáncer con mayor presencia en mujeres a nivel mundial. Sin embargo, en lo que respecta a la mortalidad, sí existen diferencias ya que en los países con menores ingresos es donde ocurre la mayoría de los decesos [4]. Lo anterior debido a que la falta de acceso a servicios de salud ocasiona que la detección se realice en etapas más tardías a comparación de los países desarrollados.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se detectan en promedio 1.3 millones de casos nuevos y ocurren 458 mil muertes debido a esta enfermedad a nivel mundial [5].

En México, el cáncer de mama representó en el 2013 la principal causa de morbilidad hospitalaria entre los tumores malignos para personas mayores de 20 años (18.7 %), y tres de cada diez mujeres hospitalizadas lo hicieron por dicha causa y para los varones representó apenas el 0.7 % de los ingresos hospitalarios en el mismo periodo [4].

Entre el año 2007 y el año 2014, la tendencia del cáncer de mama en mujeres mexicanas fue a la alza llegando a alcanzar 28.75 casos por cada 100 mil mujeres con una edad de 20 años o más, mientras que para los varones la tendencia se mantiene baja con solamente 1 caso por cada 29 detectados en mujeres.

Debido a lo anterior, en México se ha implementado la *Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama* . En esta norma se contemplan medidas de detección, así como lineamientos para la notificación a los pacientes, inicio de tratamientos y seguimiento de la enfermedad.

## **1.2 Tratamientos convencionales**

Existen diferentes tratamientos para los pacientes con cáncer de mama. La selección del tratamiento se realiza basándose en múltiples factores como son la edad, progresión de la enfermedad, tipo de cáncer, etc. Algunos tratamientos son de uso estándar, mientras que otros se encuentran en fases experimentales o en pruebas clínicas. Los tipos de tratamiento estándar y que son de uso clínico común se detallan a continuación.

### **1.2.1 Tratamientos quirúrgicos**

Es el tipo de tratamiento más común e involucra la realización de una primera biopsia donde se busca remover el ganglio linfático centinela. Este ganglio linfático es al cual el cáncer es más probable que se extienda primero.

Luego de la extracción del ganglio centinela se realiza un análisis patológico para determinar el tipo de procedimiento quirúrgico que sea más adecuado realizar dependiendo si se han encontrado o no células cancerosas en el ganglio extirpado. En caso de haberlas es señal de que el cáncer ha comenzado a extenderse y será necesario un procedimiento más agresivo para buscar y remover todas las estructuras afectadas, de lo contrario se puede optar por un procedimiento distinto en el que se buscará conservar la mayor parte del tejido saludable posible. Estos procedimientos son la cirugía conservadora de seno, una mastectomía simple o una mastectomía radical modificada [3].

#### **1.2.1.1. Cirugía conservadora de seno**

Este procedimiento involucra la remoción del cáncer y una porción del tejido sano alrededor de éste, pero conservando el resto de la mama. En ocasiones también se puede remover parte del tejido de la pared torácica en caso de que el cáncer se encuentre



alojado en ese lugar. También se llegan a remover algunos ganglios linfáticos axilares. Este procedimiento también se conoce como mastectomía parcial o mastectomía segmental.

#### **1.2.1.2. Mastectomía simple**

En una mastectomía simple o total, se remueve toda la mama afectada por el cáncer. Además, se remueven algunos de los ganglios linfáticos adyacentes para enviarlos a una revisión patológica.

#### **1.2.1.3. Mastectomía radical modificada**

Este es el procedimiento quirúrgico más agresivo en el cual se remueve en su totalidad la mama afectada, los ganglios linfáticos axilares y esternales, así como parte del músculo de la pared torácica. Una vez realizada la cirugía, comúnmente se aplica otro tipo de tratamiento para erradicar las células cancerígenas restantes. Estos tratamientos pueden ser en forma de radiación, quimioterapia o terapias hormonales para reducir el riesgo de que el cáncer resurja tras el procedimiento quirúrgico.

### **1.2.2 Quimioterapia**

La quimioterapia es un tratamiento que utiliza fármacos para detener el crecimiento de las células cancerosas ya sea matándolas o previniendo su división y multiplicación. Los fármacos pueden ser administrados vía oral o intravenosa para que así entren al torrente sanguíneo el cual se encarga de distribuirlos por el cuerpo en un proceso llamado quimioterapia sistémica [3].

Cuando los fármacos se inyectan de manera directa en un órgano, en la médula espinal o en una cavidad corporal, por ejemplo el abdomen o pulmón, los fármacos actúan primordialmente en esas áreas. A esto se le conoce como quimioterapia regional.

La vía de administración de la quimioterapia depende del tipo y la etapa en la que se encuentre el cáncer. Para el cáncer de mama se utiliza en la práctica clínica la quimioterapia sistémica.

### **1.2.3 Radioterapia**

La radioterapia es un tratamiento que utiliza radiación ionizante de alta energía para matar células o prevenir su crecimiento [3]. De manera general se pueden definir dos tipos distintos de radioterapia, la externa donde se utiliza un equipo fuera del cuerpo para enviar la radiación hacia el tumor o células cancerosas, y la interna donde una sustancia radioactiva sellada dentro de un catéter, cápsula o aguja se coloca directamente dentro o alrededor de la masa de células cancerosas.

Al igual que los demás tratamientos el tipo y forma de radioterapia depende del tipo y etapa en la que se encuentre el cáncer.

Para el tratamiento del cáncer de mama se utiliza generalmente la radiación externa en los casos en los que el cáncer aún no se ha extendido a las estructuras más profundas como son la pared torácica y los huesos, de ser así se aplica radiación interna en conjunto con otros tratamientos.

### 1.3 Tratamientos térmicos

Además de las terapias convencionales para el tratamiento del cáncer existen terapias alternativas basadas en distintos principios físicos o biológicos que ofrecen una vía distinta para la erradicación del cáncer. Entre estas terapias alternativas se encuentran los tratamientos térmicos.

Los tratamientos térmicos para el cáncer consisten en la aplicación de temperaturas extremas, ya sean bajas o altas para inducir la muerte o causar un daño irreversible en las células cancerosas [6].

La aplicación puede realizarse de manera externa o percutánea. La aplicación percutánea de energía ha sido aplicada en el tratamiento de tumores en el hígado, riñón, pulmón y hueso, así como en distintos tejidos blandos como son las glándulas renales, cabeza, cuello y mama.

En la década de los 90, el uso de las técnicas percutáneas se popularizó debido a la disponibilidad de técnicas de imagenología que permitían guiar la aplicación de la terapia. Hoy en día, las terapias térmicas percutáneas se utilizan en los casos en los que una alternativa quirúrgica no es recomendable o cuando el tumor no puede ser removido [7].

Algunas de las ventajas de las terapias térmicas contra los tratamientos quirúrgicos es la habilidad de preservar una mayor cantidad de los tejidos sanos adyacentes a la zona afectada, tiempos de recuperación más cortos y menor costo. Sin embargo, también existen desventajas, principalmente el riesgo de que la aplicación térmica no elimine en su totalidad el cáncer, el riesgo de resurgimiento y la dificultad para tratar tumoraciones de gran tamaño [8].

Dependiendo del rango de temperatura empleado estos tratamientos reciben distintos nombres y cada uno ofrece determinadas ventajas y desventajas. Algunos de estos tratamientos son el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), la crioablación, la ablación mediante radiofrecuencia (RFA) y la ablación mediante microondas (MWA).

### **1.3.1 Crioablación**

La crioablación es una técnica que utiliza el daño por enfriamiento para matar a las células cancerosas. Su utilización es más antigua que el resto de las técnicas térmicas y se ha documentado su utilización desde 1840, sin embargo, la aplicación clínica no se popularizó hasta la década de 1960 cuando se desarrollaron sistemas capaces de inyectar nitrógeno líquido a través de aplicadores similares a trocares o agujas [9]. En la actualidad, la técnica hace uso de gases licuados que se enfrían al expandirse como son el nitrógeno y el argón. Esta expansión del gas en la punta del aplicador crea un efecto térmico que reduce la temperatura hasta alcanzar los  $-160^{\circ}\text{C}$  en el caso del argón [7]. Hay que mencionar que debido a las condiciones del cuerpo y otros factores la temperatura resultante en las células no es tan baja como la mencionada anteriormente, sin embargo, para que el efecto térmico resulte letal bastan temperaturas de entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  en una región que abarque más allá de 1 cm de la periferia del tumor con lo que se garantiza una ablación completa del mismo [10, 11].

### **1.3.2 Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU)**

El HIFU se utiliza para lograr la destrucción de tumores mediante el mecanismo de ablación térmica [12]. La técnica consiste en la generación de una onda ultrasónica al aplicar un voltaje alternante a un material piezoeléctrico. La onda ultrasónica resultante se propaga a través de los tejidos ocasionando ciclos de compresión y rarefacción a frecuencias de entre 0.8 MHz y 3.5 MHz.

Las ondas ultrasónicas se focalizan en un punto determinado llamado foco, de tal manera que en este punto la intensidad de la presión acústica generada es máxima. La energía concentrada en el foco produce el calentamiento del tejido mediante distintos mecanismos, principalmente la conversión de la energía mecánica en térmica y la cavitación inercial [13].

Al utilizar HIFU las temperaturas alcanzadas en el foco pueden superar los  $80^{\circ}\text{C}$  con

lo cual se ocasiona un daño irreversible al tejido produciendo necrosis en el tumor destruyendo así las células cancerosas.

### **1.3.3 Ablación mediante radiofrecuencia**

La ablación mediante radiofrecuencia consiste en la colocación de uno o más electrodos de radiofrecuencia dentro del tejido tumoral utilizando ultrasonido, resonancia magnética u algún otro método de imagenología para guiar los electrodos a la posición correcta [6].

La aplicación de una onda de radiofrecuencia ocasiona una transferencia de energía mediante un mecanismo denominado calentamiento resistivo, logrando elevar la temperatura del tejido a rangos de entre 60°C y 100°C [14].

### **1.3.4 Ablación mediante microondas**

De manera similar a la RFA, la ablación mediante microondas (MWA) utiliza ondas electromagnéticas para generar calor y así lograr matar a las células cancerosas a través de distintos mecanismos de daño hipertérmico los cuales se describen a detalle posteriormente.

Durante la MWA un campo electromagnético (EMF) en el rango de entre 900 MHz – 2.5 GHz se genera en el tejido a tratar utilizando una antena colocada de manera intratumoral [15]. El campo electromagnético produce una serie de interacciones físicas con el tejido que ocasionan la elevación de temperatura siendo posible llegar a niveles superiores a los 80°C en segundos.

La MWA posee algunas ventajas contra la RFA, principalmente la habilidad de calentar volúmenes tumorales más grandes, así como tiempos de tratamiento más cortos debido a que los sistemas de microondas por lo general son más rápidos y eficientes [16, 17]. Los sistemas de MWA son capaces de calentar áreas hasta 2 cm fuera de

la antena, siendo posible expandir aún más el área de tratamiento al utilizar múltiples aplicadores de manera simultánea logrando un efecto sinérgico entre las antenas [18].

Sin embargo, la desventaja de los sistemas de MWA es que son invasivos, además de ser propensos al sobrecalentamiento [15] debido a un acoplamiento inadecuado entre las antenas aplicadoras y el medio, haciendo necesario un proceso de optimización de las mismas para hacerlas más eficientes de acuerdo a cada tejido.

## **1.4 Ablación mediante microondas (MWA)**

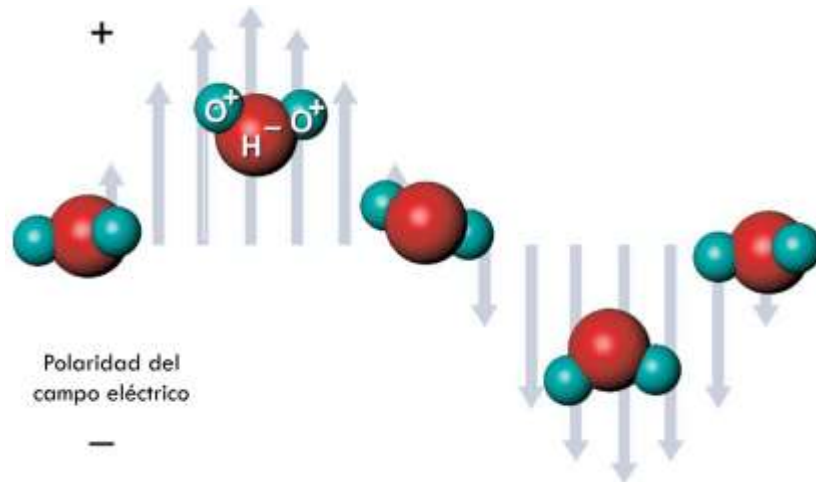
En la siguiente sección se exponen a detalle los diversos aspectos de la utilización de la MWA en el tratamiento del cáncer, desde los principios físicos de la generación de los campos electromagnéticos por las antenas aplicadoras y su interacción con el tejido biológico, hasta los materiales sustitutos de tejido utilizados para la caracterización y comprobación experimental de los aplicadores diseñados.

### **1.4.1 Física de la MWA**

#### **1.4.1.1. Interacción de las microondas con el tejido biológico**

Las microondas son un tipo de onda electromagnética de alta frecuencia capaces de inducir calor mediante su interacción con las moléculas polares en un material [19]. Las moléculas de agua son moléculas polares en las cuales el hidrógeno corresponde a un polo con carga positiva y el hidrógeno posee una carga negativa.

Al momento en que la radiación electromagnética de microondas se encuentra con dichas moléculas, éstas comienzan a rotar tratando de alinearse con la polaridad del campo electromagnético aplicado en un fenómeno llamado histéresis dieléctrica (Fig. 1.2), sin embargo, debido a que la polaridad del campo fluctúa a una alta frecuencia las moléculas oscilan entre 2 mil y 5 mil millones de veces por segundo [15]. La rápida rotación de las moléculas produce calor el cual se distribuye a nivel celular provocando un proceso llamado necrosis coagulativa el cual continúa hasta que se suspende la radiación.



**Fig. 1.2:** Histéresis dieléctrica. Las moléculas polares como el agua se alinean de manera continua con la dirección del campo eléctrico aplicado, la continua rotación de las moléculas provoca la generación de calor.

Otro mecanismo de generación de calor es el que ocurre mediante la polarización iónica. En este proceso los iones presentes en los líquidos celulares e intersticiales se mueven en respuesta al campo electromagnético aplicado. El movimiento conlleva a que se presenten colisiones entre los iones, convirtiendo así la energía mecánica en calor [20].

Este fenómeno, aunque prevalente, es responsable de una menor fracción del calor generado en comparación a las pérdidas por fricción. De manera general, la tasa de calor generado en un material ( $Q_h$ ) es proporcional al cuadrado de la magnitud del campo eléctrico ( $E$ ) aplicado y es dependiente de la conductividad ( $\sigma$ ) del medio radiado, tal como se describe en la ecuación 1.1.

$$Q_h = \sigma |E|^2 \quad (1.1)$$

#### 1.4.1.2. Propiedades dieléctricas de los tejidos

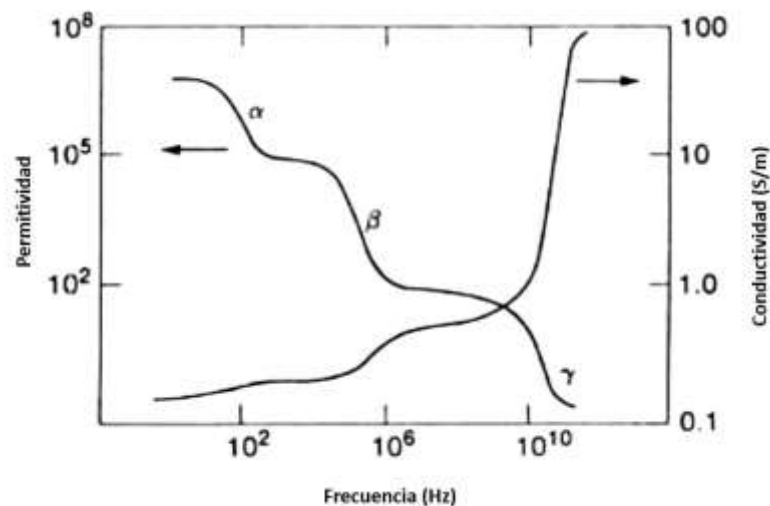
Las propiedades eléctricas de los organismos y por lo tanto de los tejidos están dadas principalmente por tres valores [21]: la constante dieléctrica o permitividad ( $\epsilon : F/m$ ), la conductividad eléctrica ( $\sigma : S/m$ ) y la permeabilidad magnética ( $\mu : H/m$ ).



En los organismos la permeabilidad magnética es similar a la del espacio libre y no se ve modificada por la frecuencia. Sin embargo, para los valores de permitividad y conductividad ocurre lo contrario ya que son dependientes de la frecuencia. A esto se le conoce como dispersión frecuencial o dependencia de la frecuencia.

Para los parámetros de permitividad y conductividad existen tres puntos de inflexión en cuanto a su comportamiento en relación a la frecuencia. Dichos puntos se encuentran a rangos de unas cuantas decenas de Hz, a varios MHz y después de los 20 GHz. A estos rangos de frecuencia, ocurren fenómenos de dispersión que ocasionan un rápido cambio en los valores de los parámetros dieléctricos, específicamente un súbito descenso de la permitividad y un incremento de la conductividad.

Como se observa en la Fig. 1.3, a estas bandas de frecuencias se les denomina como  $\alpha$  para la ubicada en el rango de las decenas de Hz,  $\beta$  para la que comprende las frecuencias de los MHz y finalmente  $\gamma$  para la banda de frecuencias por encima de 100 MHz [20].



**Fig. 1.3:** Bandas de dispersión. Se observan los efectos de la frecuencia sobre la permitividad ( $\epsilon$ ) y la conductividad ( $\sigma$ ) de los tejidos.

El origen de la dispersión dentro de la banda  $\alpha$  es el fenómeno de relajación de las membranas celulares debido a una rápida polarización y despolarización lo que modifica la difusión iónica dentro y fuera de las células de los tejidos [21]. La dispersión de

la banda  $\alpha$  tiene mayores efectos sobre la permitividad en comparación con la conductividad.

Dentro de la banda  $\beta$ , en el rango de las radiofrecuencias, se sabe que la dispersión ocurre por la carga de las membranas debido a la polarización de los medios intracelular y extracelular [22]. Los efectos de la dispersión  $\beta$  son notables tanto en la conductividad como en la permitividad.

Por último, a frecuencias superiores a 1 GHz, en el rango de las microondas, se produce la dispersión de la banda  $\gamma$  y la cual se debe al fenómeno de relajación que se produce debido a la rotación de las moléculas polares [23], por ejemplo, el agua.

#### **1.4.2 Aplicadores MWA**

Para entregar la energía electromagnética al tejido se hace uso de antenas aplicadoras intersticiales. Existen distintos tipos de antenas aplicadoras, las cuales se clasifican de acuerdo a sus características físicas y propiedades de irradiación [24].

El principio de funcionamiento básico es el mismo para todas las antenas; una onda electromagnética se propaga a través de una línea de transmisión hasta ser emitida en forma de radiación electromagnética en el extremo distal de la misma. A diferencia de los electrodos utilizados para la RFA, las antenas irradian energía debido a su geometría por lo que no necesitan una terminal de tierra u otros electrodos lo que permite que los campos de microondas se puedan propagar y calentar cualquier tejido sano o canceroso.

Típicamente se hace uso de cable coaxial como la línea de transmisión para la fabricación de las antenas aplicadoras [19]. El cable coaxial consiste de un conductor interno, material dieléctrico y un conductor externo.

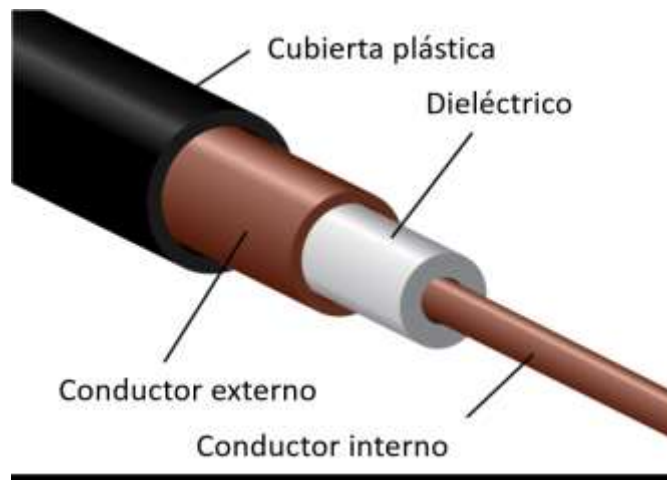


Fig. 1.4: Esquema de la composición de un cable coaxial.

Las antenas aplicadoras se construyen por lo general utilizando un cable coaxial semi rígido, el cual es flexible y fácil de manipular para construir las antenas. Sin embargo, conforme el calibre del cable disminuye, también lo hace la máxima cantidad de potencia que puede ser transmitida. Esto limita que tan delgados y flexibles pueden ser los aplicadores.

Por último, las antenas por lo general se recubren de Teflón (PTFE) u algún otro material para evitar la adhesión del aplicador al tejido.

De manera general las antenas deben cumplir con dos requisitos mínimos: deben ser mínimamente invasivas y las ondas electromagnéticas deben penetrar en el tejido lo suficiente como para crear una zona de ablación lo suficientemente grande para cubrir la totalidad del área a tratar. Dos parámetros se utilizan para medir y describir el desempeño de las antenas aplicadoras [25]:

### **Tasa de absorción específica (SAR)**

También se le conoce como patrón de radiación. De manera ideal el patrón de radiación debe tener una forma perfectamente esférica alrededor del extremo distal de la antena, aunque en realidad la mayoría de las antenas producen un área de calentamiento en forma de gota o elipsoidal.

Los patrones de calentamiento cambian con la geometría y el diseño de la antena por lo cual algunos diseños son más invasivos con tal de obtener un mejor desempeño.

### **Coefficiente de reflexión (SWR)**

Esta es una medida que determina el nivel de acoplamiento de una antena con el medio. Entre más cercano a 1 sea el SWR la antena será más eficiente al momento de transmitir la potencia al tejido.

#### **1.4.2.1. Tipos de aplicadores para MWA**

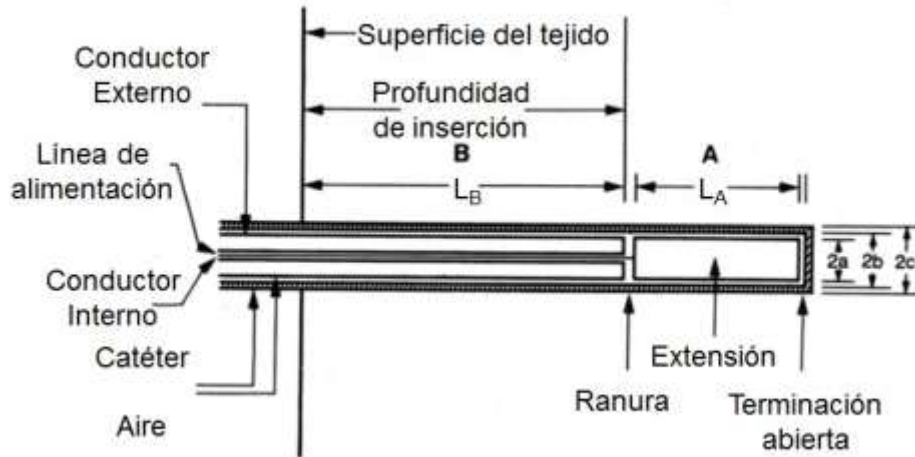
Los aplicadores se pueden clasificar de distintas formas, la más común es de acuerdo al tipo de antena utilizada para la radiación de las microondas, estas son: dipolo, monopolo y slot [24].

#### **Antenas tipo dipolo**

Una antena de tipo dipolo es construida a partir de un cable coaxial y su diseño consta de tres secciones [26].

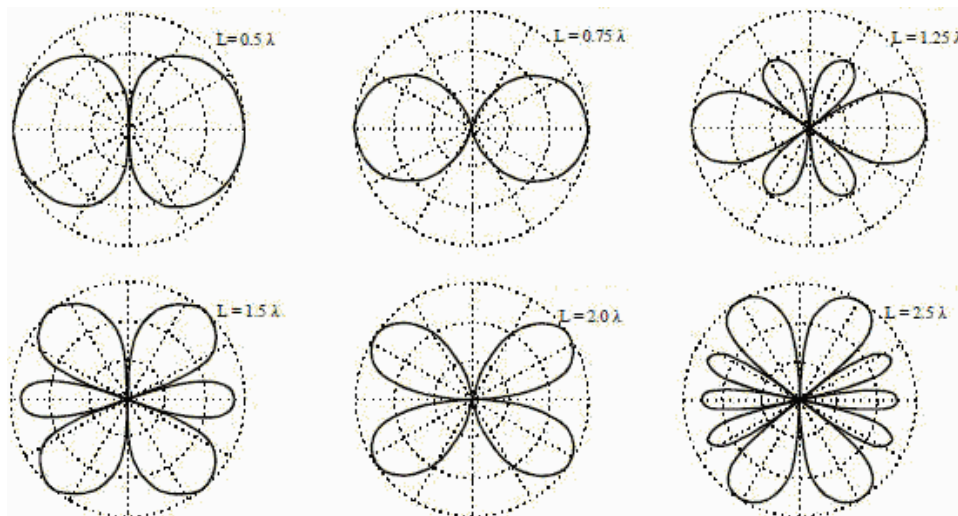
La primera región es llamada la ranura (gap) de la antena y es la que actúa como la fuente de la propagación electromagnética. Esta región se diseña de tal forma que su longitud sea menor que una longitud de onda a la frecuencia de trabajo de tal manera que la unión pueda ser asumida como un dipolo infinitesimal.

Las otras regiones de la antena son llamadas las regiones de extensión y de inserción tal como se muestra en el esquema de la Fig. 1.5. Para que una antena sea resonante y pueda emitir la radiación electromagnética al medio la longitud total del dipolo  $L_D$  es igual a la suma de las longitudes de las regiones de extensión ( $L_A$ ) y de inserción ( $L_B$ ), es decir  $L_D = L_A + L_B$  ya que la longitud de la unión no se toma en cuenta por su tamaño [24].



**Fig. 1.5:** Esquema de una antena de tipo dipolo. Se observa la construcción a partir de un cable coaxial con las tres regiones: la ranura, extensión ( $L_A$ ) e inserción ( $L_B$ ).

Dependiendo de la longitud total del dipolo y la razón de esta longitud con respecto al tamaño de una longitud de onda a la frecuencia de trabajo, pueden existir dipolos llamados de cuarto de onda, media onda o de onda completa [27] tal como se muestra en la Fig. 1.6. Dependiendo del tipo de dipolo que se diseñe, el patrón de radiación de la antena es distinto y por lo tanto su efectividad para la aplicación de la MWA es variable.



**Fig. 1.6:** Patrones de radiación de las antenas tipo dipolo según su longitud respecto a la longitud de onda de trabajo.

Los distintos patrones de radiación según el tipo de dipolo se muestran en la Fig. 1.6. Para la MWA se utilizan dipolos cortos, por lo general de media onda o de un cuarto de

onda; esto ocasiona que debido al patrón de radiación las lesiones que son capaces de producir son altamente dependientes de la profundidad de inserción ya que se debe buscar que ambas regiones de la antenna, extensión e inserción, se introduzcan en el tejido con la finalidad de obtener un patrón de calentamiento simétrico y reducir el SWR al introducir la antenna en el tejido.

**Antenas tipo monopolo** Una antenna de tipo monopolo corresponde a la mitad de una antenna dipolo, es decir, eléctricamente consta solamente de las regiones de inserción y “ranura” sin una extensión. Esto significa también que su patrón de radiación es equivalente a la mitad de la de un dipolo con una longitud similar, tal como se muestra en la Fig. 1.7.

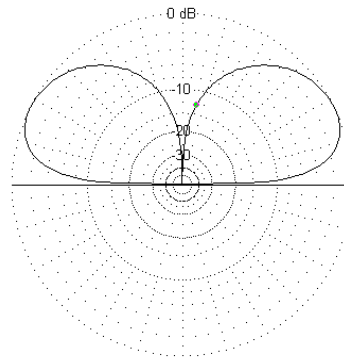
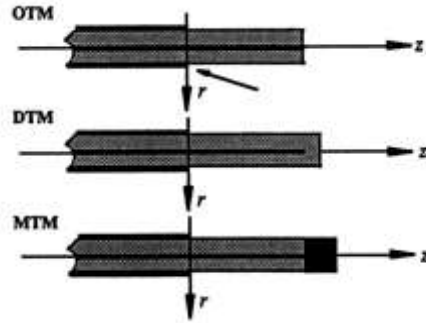


Fig. 1.7: Patrón de radiación de un monopolo con longitud de  $2\lambda$ .

Para la aplicación de MWA se hace uso comúnmente de tres tipos de monopolos [28]. El más sencillo de ellos es el monopolo de punta abierta (OTM), el cual se fabrica a partir de un cable coaxial al cual se le retira el conductor externo en su parte distal, dejando expuesto solamente la punta del conductor interno rodeado del material dieléctrico. Otro tipo de antenna monopolar es la de punta dieléctrica. Ésta es similar a la OTM, con la diferencia que la cara de la punta del conductor central no está expuesta, sino que permanece recubierta por material dieléctrico. Por último, se tiene el monopolo de punta metálica (MTM) el cual tiene un disco metálico añadido a la punta del conductor central. Los esquemas de cada tipo de monopolo se pueden observar en la Fig. 1.8.

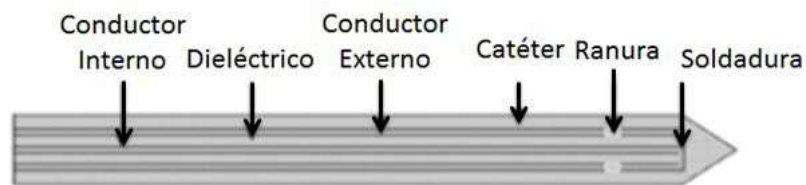


**Fig. 1.8:** Esquema de los distintos tipos de monopolos utilizados para el diseño de antenas para MWA [28]. Monopolo de punta abierta (OTM), monopolo de punta dieléctrica (DTM) y monopolo de punta metálica (MTM).

En todos los tipos de monopolos anteriores, la mayor eficiencia y resonancia se obtiene cuando la porción del conductor interno que sobresale del conductor externo es equivalente a un cuarto de la longitud de onda efectiva a la frecuencia de trabajo ( $\lambda_{ef} / 4$ ).

### Antenas tipo ranura (slot)

Las antenas tipo ranura (slot) son las más populares al momento de diseñar antenas para la aplicación de MWA [24]. Estas antenas se construyen a partir de cable coaxial semirrígido al cual se le realiza un pequeño corte en forma de anillo sobre el conductor externo dejando expuesto el material dieléctrico para formar la parte de la antena conocida como ranura por donde se produce la radiación de las ondas electromagnéticas hacia el tejido y posteriormente cortocircuitando los conductores en el extremo distal de la antena [25]. La Fig. 1.9 muestra el esquema general de una antena tipo ranura.



**Fig. 1.9:** Esquema general de una antena de tipo ranura.

El ancho de la ranura, así como la distancia de ésta hasta la punta de la antena es lo que determina el patrón de radiación y el acoplamiento al medio. Una vez fabricada la

antena se recubre con algún material o catéter para proveer protección al manipularla e insertarla en el tejido.

Existen distintas configuraciones para las antenas de ranura las cuales modifican la distribución de corriente dentro de las antenas y por lo tanto su patrón de radiación y focalización de la potencia entregada al tejido. Una comparación entre las distintas configuraciones de las antenas de ranura y los patrones de radiación que generan se muestra en la Fig. 1.10. Esta comparación fue obtenida a través del modelado computacional de las diferentes antenas por Hamada [29].

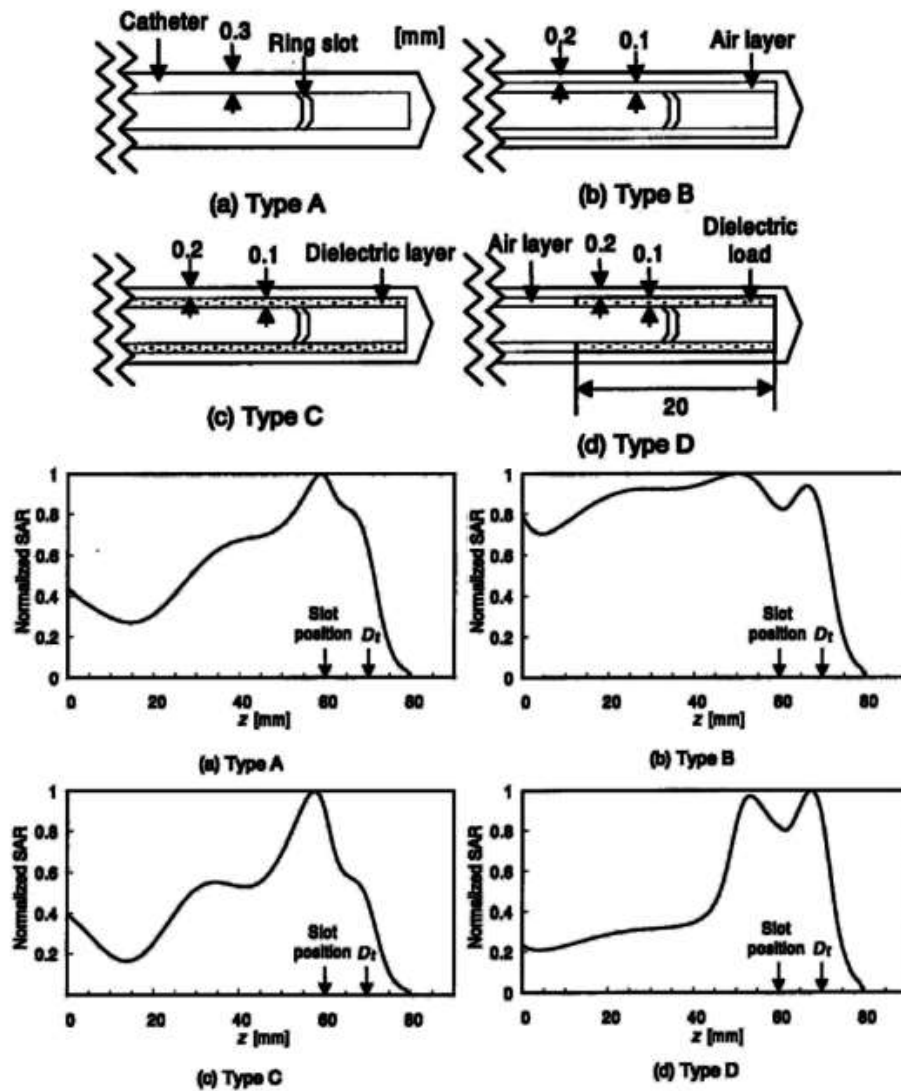


Fig. 1.10: Distintas configuraciones para la construcción de antenas de ranura (arriba) y sus patrones de radiación correspondientes (abajo) tal como se ha reportado en la literatura.



Otro factor importante que se debe considerar al utilizar las antenas de ranura es que los patrones de radiación también se ven afectados por la profundidad de inserción de la antena, llegando a tener variaciones significativas que los vuelven asimétricos lo cual disminuye su capacidad para focalizar la energía en un sitio determinado. Lo anterior puede ser contrarrestado al incrementar el grosor del catéter que recubre a la antena para lograr una distribución de corriente más uniforme [30], con la desventaja de que la focalización de potencia y el SAR se verán disminuidos.

De manera general, las antenas de tipo ranura a pesar de sus desventajas son superiores a las monopulares y dipolares para su uso en la aplicación de MWA pues a pesar de la complejidad para obtener patrones de radiación simétricos y focalizados este aspecto en el diseño puede ser optimizado a través de mejoras en el diseño de las antenas o la utilización de múltiples ranuras para mejorar la simetría de los patrones de radiación [31].

### **1.4.3 Phantoms - Materiales sustitutos de tejido**

Una vez que las antenas han sido diseñadas y fabricadas es necesario probarlas de manera experimental. Sin embargo, la realización de las pruebas experimentales en tejido vivo o *ex vivo* no siempre es posible o costeable por lo que se debe hacer uso de materiales simuladores de tejido conocidos como phantoms.

Un phantom es un modelo que reproduce ciertas características de un tejido biológico fabricado a partir de materiales que le otorguen las propiedades físicas, mecánicas o químicas del tejido emulado [32]. En el caso del diseño de antenas para MWA se utilizan phantoms para evaluar la interacción entre un tejido biológico de interés y las ondas electromagnéticas emitidas por la antena [33].

Los materiales utilizados para la fabricación de los phantoms para pruebas experimentales de MWA deben emular las propiedades dieléctricas y térmicas del tejido por lo que se utiliza generalmente una combinación de materiales líquidos y sólidos, por

ejemplo: cloruro de sodio, etanol, agua, aceite vegetal, glicerina, agarosa, hidrogeles, gelatina, entre otros compuestos.

## 2 Estado del Arte

La ablación mediante microondas (MWA) es una técnica para el tratamiento de tumores que puede ser utilizada en los casos anteriores cuando la escisión quirúrgica no resulta posible o recomendable. Es una técnica mínimamente invasiva pues solo requiere la introducción de un cable microcoaxial mediante un trocar o catéter dentro del tumor.

El objetivo de la ablación es destruir el tumor en su totalidad utilizando el calor generado debido a la absorción de la energía electromagnética en el tejido mientras se evita en el mayor grado posible dañar las estructuras sanas adyacentes.

La primera referencia en la literatura a la utilización de las microondas como terapia para el tratamiento del cáncer data de 1936 por Deiner [34] quien empleó microondas de banda L y rayos X para calentar un carcinoma.

Posteriormente en 1978 Taylor [35] creó el que probablemente fue el primer aplicador de microondas mínimamente invasivo utilizando cable microcoaxial para fabricar una antena monopolar que emitía microondas a una frecuencia de 2.45 GHz la cual fue probada en phantom de músculo humano.

A partir de entonces el interés en la terapia de ablación mediante microondas se ha mantenido constante dando lugar a numerosos estudios y nuevas propuestas de diseño para aplicadores hasta llegar a su aplicación clínica para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, principalmente el pulmonar y el hepático [36, 37, 38, 39].

Algunas de dichas investigaciones se han realizado en el CINVESTAV por parte del Laboratorio de Radiaciones Electromagnéticas y Ultrasónicas (LAREMUS) de la sección de Bioelectrónica del Departamento de Ingeniería Eléctrica [40].

En el 2010 Cepeda [41] elaboró un diseño y modelo computacional de un aplicador coaxial de dos ranuras para MWA con miras a su aplicación para el tratamiento del cáncer, realizando una validación del modelo computacional utilizando phantoms y tejido *ex vivo* porcino.

Posteriormente en el 2012 Ortega-Palacios [42] modificó el diseño anterior fabricado por Cepeda y elaboró un aplicador de dos ranuras para luego realizar el modelo computacional del comportamiento de la antena, así como pruebas en phantom de mama, comprobando que existían mejores resultados al utilizar el nuevo diseño. Dicho aplicador fue optimizado por López-Luna [43] mediante un algoritmo encargado de encontrar la geometría ideal para mejorar el acoplamiento con el medio. Además se realizaron las primeras pruebas utilizando células cancerígenas de mama las cuales se sometieron *in vitro* a distintos protocolos de MWA para determinar su efectividad al eliminar dichas células obteniendo resultados favorables y estableciendo el primer acercamiento hacia las pruebas y experimentos necesarios para establecer la terapia mediante MWA como un posible tratamiento contra el cáncer de mama.

Sin embargo, antes de poder trasladar éstos avances hacia una fase clínica son necesarios una serie de análisis teóricos y experimentales que permitan obtener la información necesaria para evaluar la viabilidad de realizar pruebas clínicas de la terapia por MWA para el tratamiento de cáncer de mama en humanos. Los nuevos estudios deben realizarse en modelos más apegados a escenarios reales que pueden encontrarse al realizar pruebas en pacientes y por lo tanto permitan establecer un protocolo bien diseñado para obtener los mejores resultados posibles.

### **3 Planteamiento del problema**

El cáncer de mama es uno de los padecimientos con mayor tasa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En México, ocupa los primeros lugares en número de incidencias y mortalidad, motivo por el cual se han puesto en marcha distintas campañas de prevención y detección para combatir este padecimiento, logrando su detección en fases cada vez más tempranas.

Existen numerosos procedimientos para el tratamiento de tumores cancerígenos de mama. El más común conlleva la realización de una cirugía conservadora de seno cuando dicho procedimiento es clínicamente recomendable, aunque la realización de una mastectomía para extirpar la mama de manera parcial o completa sigue siendo ampliamente utilizada.

Estos procedimientos conllevan un alto costo a la salud pues aunado a que son sumamente invasivos, requieren que el paciente sea sometido además del procedimiento quirúrgico a tratamientos auxiliares como son la radioterapia, terapia con anticuerpos o quimioterapia entre otras, o bien combinaciones de éstas.

Por tal razón se requiere hacer uso de nuevos procedimientos efectivos y mínimamente invasivos que ayuden a eliminar los tumores a la vez que minimicen el daño colateral al tejido sano y disminuyan el tiempo de recuperación para el paciente, evitando extirpar las mamas afectadas.

Uno de estos procedimientos que ha mostrado ser prometedor es la terapia térmica, dentro de dicha categoría se encuentran la crioablación, ablación por ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) y la ablación por microondas. Esta última ha demostrado ser una alternativa viable de tratamiento para cáncer de hígado y pulmón, sin embargo, su aplicación para el tratamiento de cáncer de mama se encuentra aún en fases iniciales.

Lo que se busca al utilizar la ablación mediante microondas para el tratamiento del

cáncer de mama es una mayor preservación del tejido mamario con tiempos de recuperación más cortos y menos dolor.

En el Laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasonido (LAREMUS) en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) se han realizado distintos trabajos para el diseño y construcción de aplicadores intersticiales para la ablación por microondas. Desde modelos computacionales hasta la fabricación de antenas y pruebas en phantoms para validar dichos modelos.

Sin embargo, antes de avanzar a la fase de la realización de pruebas clínicas, es necesaria la optimización de los aplicadores basada en una caracterización a fondo de los tejidos para asegurar que dichos aplicadores se adapten a las necesidades físicas y biológicas y de ésta manera realizar las pruebas *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos necesarias.

## **4 Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

Utilizar técnicas de modelado por elemento finito (FEM), pruebas en phantom, así como experimentos *in vitro* e *in vivo* para diseñar, optimizar y construir antenas microcoaxiales mínimamente invasivas para el tratamiento del cáncer de mama mediante la ablación por microondas (MWA) a una frecuencia de 2.45 GHz.

### **4.2 Objetivos Específicos**

1. Diseñar, optimizar y construir una antena microcoaxial con un diámetro inferior a 1.5 mm para la aplicación de microondas a 2.45 GHz.
2. Elaborar las simulaciones mediante modelos FEM del aplicador diseñado tomando en cuenta los valores de las propiedades medidas en el tejido ex vivo.
3. Diseñar y construir un trocar o sistema de punción para introducir el aplicador al tejido mamario.
4. Validar el comportamiento de la antena y sistema de punción realizando experimentos en phantom.
5. Realizar experimentos en cultivos celulares *in vitro* utilizando una combinación de MWA y nanopartículas para determinar el nivel de daño celular provocado.
6. Realizar pruebas experimentales en modelos murinos para determinar el comportamiento de las antenas en tejido *in vivo*.

## **5 Solución propuesta**

Se propone realizar los modelos, simulaciones y experimentos necesarios para evaluar la viabilidad de utilización de la terapia por ablación mediante microondas aplicada al tratamiento de tumores cancerígenos de mama, realizando el diseño y optimización de aplicadores intersticiales que se adapten a las propiedades dieléctricas de los tejidos a tratar evaluando los resultados de los modelos en experimentos en phantom, pruebas *in vitro* en cultivos celulares, así como en modelos murinos.

Lo anterior se realizará en tres fases. Durante la primera se analizarán las propiedades dieléctricas de los tejidos presentes en la mama, así como de los tumores cancerígenos. En la segunda, se utilizará el software para modelado por método de elemento finito COMSOL Multiphysics para realizar el diseño y optimización de antenas aplicadoras con un diámetro menor a 1.5 mm haciéndolas mínimamente invasivas. Por último, la tercera fase comprende la validación experimental de los resultados y caracterización de las antenas fabricadas mediante pruebas en phantom, cultivos celulares *in vitro* y modelos murinos.



## **6 Desarrollo**

### **6.1 Modelo mediante el método de elemento finito (FEM)**

El modelado por el método de elemento finito (FEM) consiste en la utilización de una técnica matemática para la aproximación de soluciones por aproximación de ecuaciones diferenciales parciales a través de la división en un conjunto de elementos interconectados por puntos, llamados nodos, de la geometría que se desea analizar.

De manera general, el método consiste en dividir el dominio del problema en un conjunto de subdominios representados por ecuaciones que describan el problema original. Posteriormente, se realizan re combinaciones de dichas ecuaciones para crear un conjunto global de ecuaciones diferenciales las cuales son resueltas por distintos métodos para aproximar una solución numérica al problema.

El software COMSOL Multiphysics es una herramienta informática para el modelado de sistemas a través de FEM, capaz de modelar interacciones entre distintos fenómenos físicos en base a determinados parámetros de entrada según sea el fenómeno que se desea modelar.

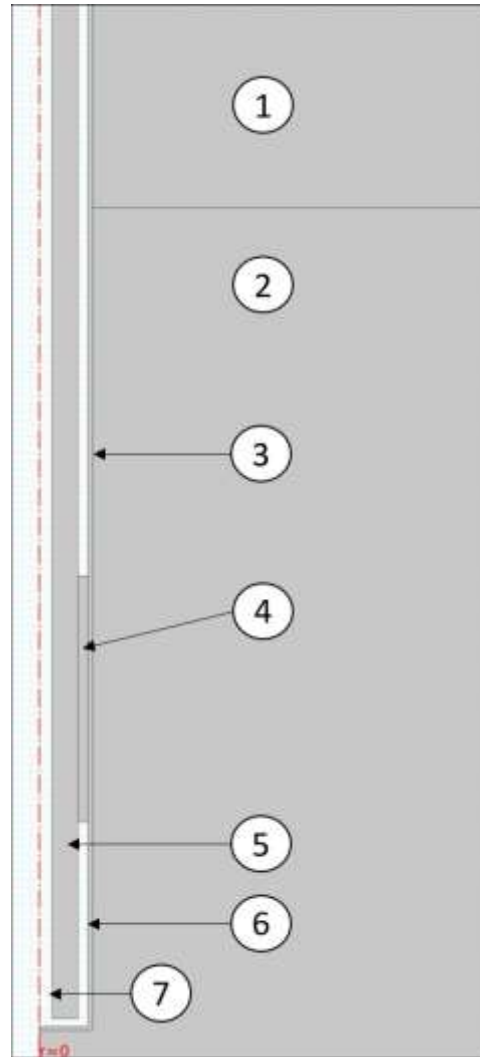
#### **6.1.1 Definición del modelo del aplicador de una ranura para MWA**

Para simular el comportamiento y la generación del campo eléctrico de los aplicadores diseñados, así como el incremento de temperatura causado por la aplicación de dicho campo a lo largo de un tiempo determinado se creó un modelo de un aplicador de una ranura insertado en tejido mamario o tumoral utilizando COMSOL.

El modelo fue creado utilizando una simetría 2D axisimétrica, tal como se muestra en la Fig. 6.1. Debido a que los aplicadores de MWA presentan una simetría rotacional, la utilización de una geometría axisimétrica en 2D reduce el costo computacional para la resolución del modelo sin comprometer la validez de los resultados pues éstos son equivalentes a los obtenidos a partir de un modelo en 3D.

### 6.1.2 Dominios y materiales del modelo

Se trazaron siete dominios distintos para modelar el comportamiento de la antena aplicadora insertada en un tejido a distintas profundidades de inserción, frecuencias y tiempos de exposición. Los dominios establecidos fueron: aire, tejido, catéter, ranura (slot), dieléctrico, conductor interno y conductor externo.



**Fig. 6.1:** Geometría del modelo axisimétrico en 2D creado para las antenas aplicadoras. 1. Aire, 2. Tejido, 3. Catéter, 4. Ranura (slot), 5. Dieléctrico, 6. Conductor interno, 7. Conductor interno.

Cada uno de estos dominios se definió en base a sus propiedades dieléctricas y/o térmicas según fuera el caso. Dichas propiedades se enlistan en la Tabla 6.1.

**Tabla 6.1:** Propiedades térmicas y dieléctricas de los dominios.

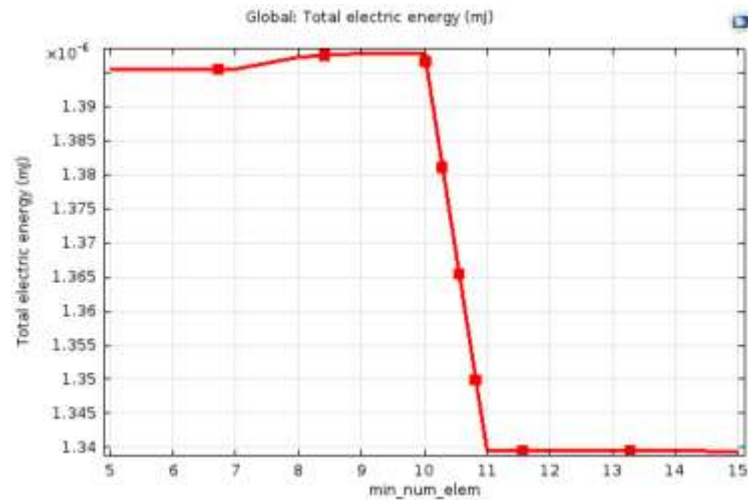
<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
Permitividad relativa, catéter	2.6
Permitividad relativa, dieléctrico	2.03
Permitividad relativa, mama	5.08
Permitividad relativa, tumor	59.06
Conductividad eléctrica, mama	0.13 [S/m]
Conductividad eléctrica, tumor	3 [S/m]
Conductividad térmica, mama	0.33 [W/(m*K)]
Conductividad térmica, tumor	0.5 [W/(m*K)]
Calor específico, mama	2550 [J/(kg*K)]
Calor específico, tumor	3610 [J/(kg*K)]
Densidad, mama	1041 [kg/m <sup>3</sup> ]
Densidad, tumor	1079 [kg/m <sup>3</sup> ]
Temperatura, sangre	310.15 [K]
Calor específico, sangre	3639 [J/(kg*K)]
Densidad, sangre	1e3 [kg/m <sup>3</sup> ]
Tasa de perfusión sanguínea	3.6 e-3 [1/s]

La geometría final del modelo al conjuntar todos los dominios mencionados permitió simular el comportamiento de las antenas aplicadoras de MWA en frecuencia y tiempo, así como la realización de modificaciones a parámetros como potencia de excitación, profundidad de inserción del aplicador, tiempo de exposición y acoplamiento entre la antena y el tejido.

### **6.1.3 Mallado**

Luego de finalizar la geometría, se creó una malla para establecer los elementos finitos a resolver. Es importante resaltar que el tamaño de elemento es un factor relevante en la resolución del modelo computacional. Un tamaño de elemento grueso puede ocasionar que se tenga un alto margen de error en la solución final, mientras que la utilización de elementos en extremo finos incrementa significativamente el costo computacional sin que necesariamente se mejore la exactitud de los resultados.

Por lo anterior el tamaño del mallado debe ser tal que logre que la solución matemática converja dentro de un margen de error aceptable y con suficiente exactitud con un costo computacional razonable. Como regla general se utilizan tamaños de elementos no mayores a  $1/8$  de la longitud de onda efectiva de propagación en el tejido de interés. Se realizó un análisis de convergencia el cual se muestra en la Fig. 6.2 en donde se modificó la cantidad de elementos por longitud de onda para determinar el tamaño necesario de los elementos.



**Fig. 6.2:** Análisis de convergencia para determinar el número mínimo de elementos por longitud de onda.

En este caso se utilizaron elementos de tamaño variable de entre 0.014 mm y 4.05 mm, los cuales se encuentran todos por debajo de un tamaño de  $1/8$  de la longitud de onda efectiva para las regiones más cercanas al aplicador, tal como se observa en la Fig. 6.3.

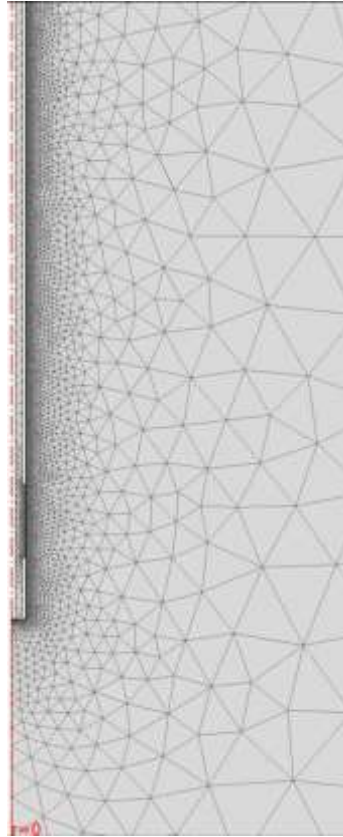


Fig. 6.3: Mallado de elementos aplicado al modelo FEM.

#### 6.1.4 Ecuaciones

Para modelar los fenómenos físicos presentes en la terapia de MWA es necesario utilizar ecuaciones que describan la generación y comportamiento del campo electromagnético, así como la interacción de éste con el tejido y los efectos que ocasiona.

Dicho campo electromagnético generado gracias a la propagación de la onda electromagnética a través del conductor interno de la antena aplicadora se describe en coordenadas cilíndricas en dos dimensiones a través de las siguientes ecuaciones:

$$\vec{E}(r) = r \frac{C}{r} e^{j(\omega t - kz)}, \quad (6.1)$$

$$\vec{H}(r) = \phi \frac{C}{Zr} e^{j(\omega t - kz)}, \quad (6.2)$$

En la cual  $C$  es la capacitancia del cable determinada por:

$$C = \frac{ZP_{in}}{\pi \ln(r_o/r_i)}, \quad (6.3)$$

donde  $Z$  es la impedancia de la onda en el material dieléctrico del cable en Ohms,  $P_{in}$  es la potencia de entrada medida en Watts,  $r_o$  y  $r_i$  corresponden a los radios externo e interno del cable coaxial en metros respectivamente.

Dentro de un cable coaxial, durante la aplicación de la terapia MWA, el campo magnético es azimutal, mientras que el campo eléctrico se propaga solamente en la dirección radial dentro del cable coaxial, pero lo hace de manera radial y axial al encontrarse en el tejido. Esto permite que las antenas puedan ser simuladas utilizando un modelo axisimétrico que asume una propagación de un campo transverso magnético (TM) lo que permite reducir significativamente los tiempos computacionales para la resolución del modelo.

Otros parámetros de interés para el modelado de las antenas aplicadoras de MWA son la razón de absorción específica (SAR) de las mismas, así como el coeficiente de reflexión dependiente de la frecuencia para cada tejido a partir del cual se puede obtener la razón de onda estacionaria (SWR).

El SAR representa la cantidad de potencia electromagnética depositada sobre una unidad de masa del tejido y se expresa en  $W/kg$ , matemáticamente se define como:

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho} |E|^2 [W/kg], \quad (6.4)$$

donde  $\sigma$  es la conductividad en  $S/m$  y  $\rho$  es la densidad en  $kg/m^3$  del tejido donde se encuentra insertada la antena.

El coeficiente de reflexión ( $\Gamma$ ) dependiente de la frecuencia, por otro lado, es una medida de la cantidad de la potencia enviada que es reflejada hacia la fuente cuando se encuentra con un desacoplamiento de impedancias en la línea de transmisión.

Matemáticamente, el coeficiente de reflexión está determinado por:

$$\Gamma (f) = 10 \cdot \log_{10} \frac{P_r(f)}{P_{in}} [dB], \quad (6.5)$$

donde  $P_{in}$  es la potencia incidente y  $P_r$  indica la potencia reflejada ambas cifras en  $W$ .

A partir del coeficiente de reflexión se obtiene el SWR, el cual es una medida del acoplamiento de impedancias que existe entre una carga y la línea de transmisión que la alimenta.

De manera ideal cuando el acoplamiento de las impedancias es perfecta la relación entre la potencia incidente o enviada y la potencia reflejada resultaría en un SWR de 1:1. Esto significa que toda la potencia incidente proporcionada por la fuente es transmitida sin pérdidas hasta la carga, por lo tanto no existe potencia reflejada. Matemáticamente el SWR se define a partir del coeficiente de reflexión como:

$$SWR = \frac{|V_{max}|}{|V_{min}|} = \frac{1 + |\Gamma|}{1 - |\Gamma|} \quad (6.6)$$

Una vez que ha sido definido de manera matemática el comportamiento de las ondas electromagnéticas al propagarse por las antenas aplicadoras, así como su acoplamiento, es necesario describir la interacción de las ondas electromagnéticas con el tejido biológico.

De manera general, una de dichas interacciones puede ser descrita por la siguiente ecuación:

$$Q_h = \sigma |E|^2, \quad (6.7)$$

donde  $Q_h$  es el calor generado sobre el tejido, el cual es proporcional a la magnitud del campo eléctrico aplicado  $E$ . Sin embargo, ésta es solo una descripción general

del fenómeno de bioalentamiento. Para describirlo de manera detallada es necesario emplear la ecuación de bioalentamiento de Pennes:

$$\nabla \cdot (-k\nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (6.8)$$

donde  $k$  es la conductividad térmica del tejido ( $w/m \cdot K$ ),  $\rho$  es la densidad de la sangre ( $kg/m^3$ ),  $C_b$  el calor específico de la sangre ( $J/kg \cdot K$ ),  $\omega_b$  es la tasa de perfusión sanguínea ( $kg/m^3 \cdot s$ ),  $Q_{met}$  es la fuente de calor aportada por el metabolismo,  $Q_{ext}$  la fuente de calor externa,  $T_b$  la temperatura de la sangre ( $K$ ) y  $T$  la temperatura del tejido, expresada también en ( $K$ ).

Esta ecuación describe a profundidad todos los factores que intervienen en el fenómeno de bioalentamiento, incluyendo la fuente de calor del metabolismo y una fuente externa, en este caso específico la producida por el campo electromagnético generado por la antena aplicadora.

Esta fuente de calor externa se define mediante las ecuaciones siguientes:

$$Q_{ext} = Q_{rh} + Q_{ml}, \quad (6.9)$$

donde  $Q_{ext}$  es la fuente de calor externa, generada por el campo electromagnético. Dicha fuente de calor es producto de la contribución de las fuentes de calor  $Q_{rh}$ , generada por las pérdidas resistivas y  $Q_{ml}$ , generada por las pérdidas magnéticas. Estas fuentes se definen matemáticamente como:

$$Q_{rh} = \frac{1}{2} \text{Re}(J \cdot E), \quad (6.10)$$

$$Q_{ml} = \frac{1}{2} \text{Re}(i\omega B \cdot H), \quad (6.11)$$



estas ecuaciones toman en cuenta la energía depositada sobre el tejido debido a los campos eléctricos y magnéticos aplicados para obtener así la contribución total en forma de una fuente de calor externa la cual se inserta en la ecuación de bio calentamiento (Eq. 6.8) mencionada anteriormente para así modelar el incremento de temperatura al aplicar la terapia MWA en un determinado tejido.

## **6.2 Diseño de antenas aplicadoras**

Para diseñar las antenas aplicadoras se utilizó como base el modelo axisimétrico en 2D previamente elaborado en COMSOL de la geometría general del aplicador de una ranura.

Sobre este modelo se realizaron modificaciones a la geometría en base a procesos de optimización realizados mediante barridos paramétricos para encontrar las dimensiones óptimas de las antenas aplicadoras según el tejido para el que fueran diseñadas.

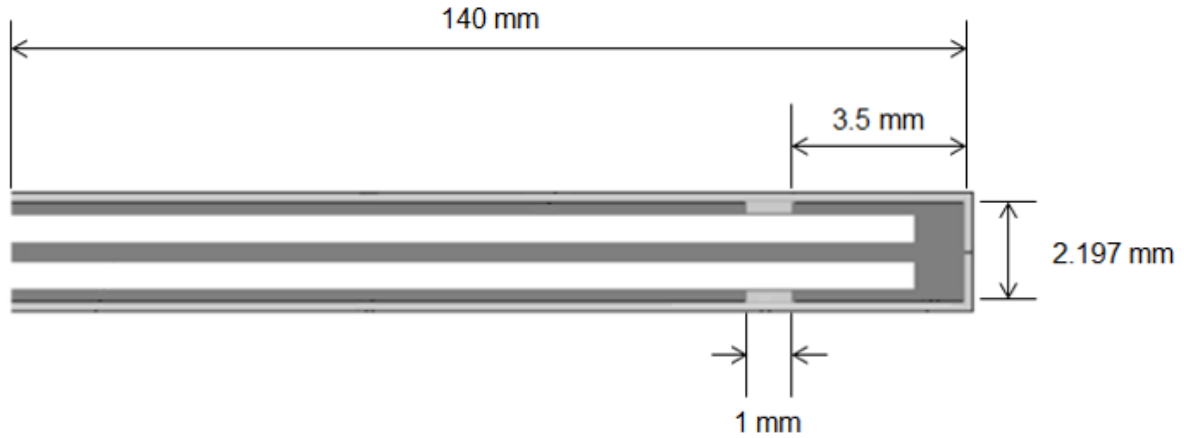
Una vez determinadas las dimensiones óptimas de los aplicadores se llevaron a cabo distintas simulaciones para corroborarlas y estimar su comportamiento al momento de su utilización para la aplicación de MWA.

### **6.2.1 Geometría inicial de las antenas**

El diseño de las antenas tuvo como primer objetivo la necesidad de construir aplicadores con un diámetro menor a 1.5 mm, por tal motivo la geometría inicial se planteó utilizando como base un cable microcoaxial UT-047. Este cable tiene un diámetro promedio de 1.2 mm y posee una estructura idéntica a la del cable UT-085 el cual ha sido utilizado y reportado en trabajos previos en el LAREMUS.

Posteriormente, se eligió la topología de la antena a diseñar; ésta se trató de una antena de tipo dipolo de una sola ranura debido a la facilidad de optimización del diseño y construcción ya que al tener una sola ranura se reduce el número de variables geométricas a modificar.

Inicialmente, el diseño tenía una longitud de 140 mm y una ranura de 1 mm situada a 3.5 mm de la punta de la antena. Esta geometría mostrada en la Fig. 6.4 corresponde a la de un aplicador previamente fabricado en el LAREMUS utilizando cable coaxial UT-085 con un diámetro de 2.2 mm.



**Fig. 6.4:** Antena inicial diseñada previamente en el LAREMUS.

### 6.2.2 Optimización mediante el software de FEM.

Teniendo como base el modelo elaborado se determinaron un conjunto de parámetros que podían ser modificados para mejorar el acoplamiento de las antenas aplicadoras con el medio, en este caso el tejido mamario y tumoral. Los parámetros seleccionados fueron:

1. Longitud del aplicador. Longitud de la antena medida desde el conector hasta la punta.
2. Posición de la ranura (slot). Distancia medida desde la punta de la antena hasta el inicio de la ranura.
3. Tamaño de la ranura (slot). Distancia medida desde el borde inicial hasta el borde final de la ranura fabricada sobre el conductor externo.

Los valores de estos parámetros fueron modificados de manera sucesiva en el orden en que se enlistan con el fin de encontrar la combinación óptima que redujera el SWR, mejorando el acoplamiento con el medio, en el mayor rango de profundidad de inserción posible.

**Tabla 6.2:** Rangos de los valores utilizados en los barridos paramétricos.

<b>Parámetro</b>	<b>Rango de valores (mm)</b>	<b>Paso (mm)</b>
Longitud del aplicador	50 - 150	5
Posición de la ranura (slot)	0.5 - 25	1
Tamaño de la ranura (slot)	0.5 - 20	0.5

Este proceso se repitió para cada uno de los tejidos de interés, tumoral y mamario sano, para obtener las dimensiones ideales para dos aplicadores de un diámetro menor a 1.5 mm optimizados para su utilización en cada uno de los tejidos antes mencionados.

Los rangos de valores para los barridos paramétricos de los aplicadores se muestran en la Tabla 6.2.

### **6.3 Simulaciones en el modelo FEM de las antenas aplicadoras**

Se realizaron distintos análisis con el modelo FEM elaborado para predecir el comportamiento de las antenas aplicadoras diseñadas antes de su construcción. Entre los parámetros que se deseaba conocer se encontraba su acoplamiento al medio (medido mediante el SWR), su patrón de radiación, la temperatura máxima alcanzada al utilizar una combinación determinada de potencia y tiempo, así como una estimación del tejido dañado tras la aplicación del campo electromagnético.

#### **6.3.1 Análisis en el dominio de la frecuencia**

Este análisis se realizó para modelar el acoplamiento de las antenas con el medio (SWR), la generación del campo electromagnético y su propagación.

Estas simulaciones se llevaron a cabo en dos etapas. En la primera en la cual se analizó el acoplamiento con el medio de la antena, se realizó un barrido de frecuencias en el rango de 2 a 3 GHz con pasos de 0.1 GHz y de esta forma encontrar la frecuencia óptima de la antena.

En la segunda etapa, se simuló la estimulación de la antena a 2.45 GHz con una potencia de 10 W para determinar el área y forma del patrón de radiación.

#### **6.3.2 Análisis en el dominio del tiempo**

Para determinar la máxima temperatura que se esperaba obtener durante las pruebas de potencia en phantom se llevó a cabo un análisis en el dominio del tiempo. En este estudio se aplicó a la antena una potencia de 10 W a una frecuencia de 2.45 GHz durante 10 minutos, en pasos de 15 segundos.

Con este análisis se buscó determinar la máxima temperatura alcanzada por el tejido en el cual se aplicó la terapia, así como observar el tiempo en que dicha temperatura era alcanzada al utilizar valores de tiempo y potencia previamente establecidos y en base a esto estimar la porción de tejido dañado.

## **6.4 Construcción de antenas aplicadoras**

Los materiales utilizados, así como el proceso para la fabricación de las antenas aplicadoras de MWA diseñadas se detalla a continuación.

### **6.4.1 Materiales**

Los materiales necesarios para las antenas y su proceso de fabricación se enlistan a continuación:

1. Cable microcoaxial UT-047. Cable coaxial semirrígido, impedancia de 50  $\Omega$ , conductor interno de cobre recubierto de plata y conductor externo de cobre, soporta temperaturas de hasta 150°C.
2. Conectores SMA Coaxial. Conector para la terminal de la antena, impedancia de 50  $\Omega$ , aleación de cobre-berilio recubierta de oro, montaje de cable con terminal recta.
3. Pintura acrílica base de solvente. Base de solvente orgánico removible con acetona o alcohol.
4. Cinta adhesiva plástica. Resina de hule sintético, película de polipropileno, transparente.
5. Soldadura. Base estaño-plomo 60/40, diámetro 0.80 mm.
6. Cloruro Férrico ( $\text{FeCl}_3$ ). Solución de 2 partes cloruro férrico, 1 parte agua.

### **6.4.2 Proceso de fabricación**

Para la fabricación de las antenas, se ha elaborado un procedimiento básico de 4 pasos que se muestra a continuación:

## 1. Exposición del conductor central.

- a) Se corta el cable de la longitud necesaria y se coloca cinta adhesiva en un extremo.
- b) Posteriormente se cubre el conductor externo con laca y se deja secar (Fig. 6.5).



Fig. 6.5: Recubrimiento del cable (cobre) con laca (rosa).

- c) Una vez seco se introduce en una solución de dos partes cloruro férrico y una parte de agua en agitación continua para exponer el material dieléctrico como se muestra en la Fig. 6.6 .



Fig. 6.6: Remoción del cobre del extremo del cable para exponer el dieléctrico (gris).

- d) Tras remover el conductor externo se remueve una parte del dieléctrico como se muestra en la Fig. 6.7 para exponer el conductor central.



Fig. 6.7: Remoción del dieléctrico para exponer el conductor central.

## 2. Corto circuito del extremo distal.

- a) Se presiona el otro extremo del cable para lograr que exista un contacto entre los conductores interno y externo del cable.



Fig. 6.8: Prensado del extremo distal (señalado con las flechas) para cortocircuitar los conductores del cable.

- b) Se comprueba que exista un contacto entre ambos conductores verificando la conductividad utilizando un multímetro.

- c) Una vez que se verifica el contacto se coloca un punto de soldadura en el lugar del contacto para fijar los conductores en posición.



**Fig. 6.9:** Colocación de un punto de soldadura (gris) para fijar los conductores externo e interno (cobre) de la antena.

### 3. Fabricación de las ranuras.

- a) Nuevamente se utiliza la cinta adhesiva y laca para marcar los lugares donde deben existir las ranuras como se observa en la Fig. 6.10, dejando expuesto solamente las secciones del conductor externo que se desean remover.



**Fig. 6.10:** Marcado de las ranuras al colocar cinta adhesiva y remover la laca.

- b) Una vez marcadas las ranuras se coloca el cable nuevamente en la solución de cloruro férrico para remover el cobre.



**Fig. 6.11:** Fabricación de las ranuras al remover el conductor externo utilizando cloruro férrico.

### 4. Fabricación de las ranuras.

- a) Se coloca el conector en el extremo del cable insertando el conductor interno dentro del pin.
- b) Por último, se fija el conector utilizando soldadura para unir el conductor externo con el conector y finalizar la antena como se muestra en la Fig. 6.12.



**Fig. 6.12:** Colocación del conector SMA para finalizar la construcción de la antena.



## 6.5 Phantoms - Materiales sustitutos de tejido

Para realizar la validación experimental de los modelos y simulaciones desarrolladas se hace uso de materiales sustitutos de tejido biológico, comúnmente conocidos como phantoms.

Estos materiales poseen características físicas o químicas que permiten emular las propiedades de los tejidos biológicos para realizar experimentos y validar los resultados de los modelos computacionales al observar si dichos resultados son cercanos a los esperados en tejido real.

En este caso se requiere que los phantoms emulen las propiedades dieléctricas (permi-tividad y conductividad) del tejido mamario sano y tumoral utilizado en las simulaciones con los modelos FEM para la terapia de MWA.

### 6.5.1 Materiales

La selección de los materiales se basó en recetas previamente mencionadas en la lite-ratura y utilizadas anteriormente en el LAREMUS para la fabricación de los phantoms. Estos materiales aseguran un adecuado control de calidad y por lo tanto la reproduci-bilidad y repetibilidad de las propiedades dieléctricas de los phantoms elaborados.

- Agua bidestilada desionizada.** Utilizada como solvente, no posee residuos minera-les ni iones que puedan modificar la conductividad de la preparación.
- Agarosa (UltraPure™, Invitrogen).** Se encarga de dar soporte y una consistencia semi solida al phantom para facilitar su manipulación.
- Aceite de Maíz (Sigma Aldrich).** Otorga al phantom propiedades similares a las del tejido adiposo de la mama.
- Detergente Neutro (Hyclin-Plus).** Utilizado para homogeneizar la mezcla en la pre-paración de phantoms de mama. Posee un pH de 7.

- Etanol (J.T. Baker).** Se añade para reducir la permitividad de la mezcla. El etanol utilizado tiene una pureza de 99.5 %.
- Cloruro de Sodio (106404, Merck).** Eleva la conductividad de la mezcla para igualar la de los tejidos emulados.
- Moldes.** Se utilizaron distintos moldes para la realización de los experimentos. Moldes cúbicos fueron empleados para la medición de las propiedades dieléctricas de los phantoms y las pruebas de calentamiento. Estos mismos moldes y uno adicional que emula la forma y tamaño de un seno se utilizaron para las pruebas de acoplamiento de los aplicadores en el tejido mamario.

### 6.5.2 Recetas

Las recetas y concentraciones para la elaboración de los phantoms de mama y tumor se mencionan a continuación en las tablas 6.3 y 6.4 respectivamente.

**Tabla 6.3:** Receta phantom mama.

<b>Phantom Mama</b>	<b>50 mL</b>
Aceite de Maíz	35 mL
Agua Bidestilada	10 mL
Detergente Neutro	5 mL
Agarosa	0.3 g

**Tabla 6.4:** Receta phantom tumor.

<b>Phantom Tumor</b>	<b>50 mL</b>
Etanol	18 mL
Agua Bidestilada	30 mL
Cloruro de Sodio	0.3 g
Agarosa	0.3 g

### **6.5.3 Metodología de preparación**

#### **6.5.3.1. Phantom de tama**

El procedimiento para la elaboración del phantom de tejido mamario se describe a continuación:

1. Limpiar el material de cristalería que se va a utilizar con agua bidestilada y alcohol para evitar la presencia de contaminantes.
2. Pesar y medir las cantidades de los ingredientes necesarios utilizando probetas y una balanza analítica con una resolución de al menos 0.01 gramos.
3. Verter el agua bidestilada, aceite de maíz y detergente en un vaso de precipitado.
4. Calentar la mezcla en agitación continua con la ayuda de una parrilla y un agitador magnético hasta alcanzar los 80°C.
5. Agregar la agarosa manteniendo la mezcla en agitación hasta homogeneizarla.
6. Dejar enfriar hasta los 40°C con agitación continua y posteriormente verter la mezcla en el molde.

#### **6.5.3.2. Phantom de tumor**

El proceso para la fabricación del phantom de tejido tumoral es el siguiente:

1. Limpiar el material de cristalería que se va a utilizar con agua bidestilada y alcohol para evitar la presencia de contaminantes.
2. Pesar y medir las cantidades de los ingredientes necesarios utilizando probetas y una balanza analítica con una resolución de al menos 0.01 gramos.
3. Verter el agua bidestilada y cloruro de sodio en un vaso de precipitado.

4. Calentar la mezcla en agitación continua con la ayuda de una parrilla y un agitador magnético hasta alcanzar los 80°C.
5. Agregar la agarosa evitando la formación de grumos manteniendo la mezcla en agitación hasta homogeneizarla.
6. Retirar de la parrilla y dejar enfriar hasta los 55°C manteniendo en agitación.
7. Añadir el etanol lentamente, dejando enfriar hasta los 40°C con agitación continua y posteriormente verter la mezcla en el molde.

## **6.6 Validación Experimental**

Para correlacionar y validar los resultados obtenidos mediante los análisis y simulaciones realizadas con el modelo FEM es necesario llevar a cabo pruebas de validación experimental con el objetivo de predecir si el comportamiento modelado de manera computacional será similar una vez que se aplique la terapia de manera real.

Estas pruebas se realizan utilizando los materiales sustitutos de tejido o phantoms que se han descrito anteriormente. En estos materiales se pueden realizar las pruebas de acoplamiento y potencia dentro de un rango de frecuencia y tiempo determinados.

Es importante mencionar que un factor limitante en las pruebas realizadas en phantom es el rango de temperatura en el que se puede llevar a cabo la validación experimental ya que al superar una temperatura de 70°C la composición fisicoquímica del material se modifica y los resultados obtenidos a partir de dicha temperatura en adelante carecen de validez.

Por tal motivo fue necesario el complementar dichos experimentos realizando pruebas *in vitro* e *in vivo* en cultivos celulares y modelos murinos respectivamente, para obtener un panorama más amplio de los efectos de la aplicación de la terapia de MWA utilizando las antenas diseñadas y de esta manera validar los modelos computacionales.

### **6.6.1 Equipos y materiales**

Durante las pruebas experimentales se hizo uso de cuatro distintos sistemas compuestos por diversos equipos. Estos sistemas son: el sistema de generación y radiación electromagnética, el sistema de medición de propiedades dieléctricas, el sistema de acoplamiento de impedancias y el sistema de termometría. Además, dependiendo del montaje experimental fueron necesarios una combinación de insumos y equipos complementarios para realizar los experimentos. Todos estos sistemas, equipos y materiales se describen a continuación.

### 6.6.1.1. Sistema de radiación electromagnética

Para la generación de la señal de microondas con una frecuencia de 2.45 GHz se utilizó un generador de señales (SML 03, Rhode & Schwarz, DEU) el cual tiene una impedancia de salida de 50  $\Omega$ . Ya que la señal generada por el amplificador tiene una potencia muy baja, ésta se amplificó utilizando un amplificador de señales (1164-BBM3Q6AHM, EMPOWER, USA) con un ancho de banda de entre 300 MHz a 3 GHz y una ganancia de 50 dB.



Fig. 6.13: Generador de señales SML 03, Rhode & Schwarz.



Fig. 6.14: Amplificador de señal 1164-BBM3Q6AHM, EMPOWER.

Para monitorear la potencia entregada por el sistema de radiación electromagnética a la antena se utilizó un equipo medidor de potencia (PM2002, Amplifier Research, USA), el cual proporciona una medición de la potencia incidente y reflejada mediante la utilización de un acoplador bidireccional (DC7154M, Amplifier Research, USA) para monitorear y controlar la potencia efectiva entregada al tejido por la antena.

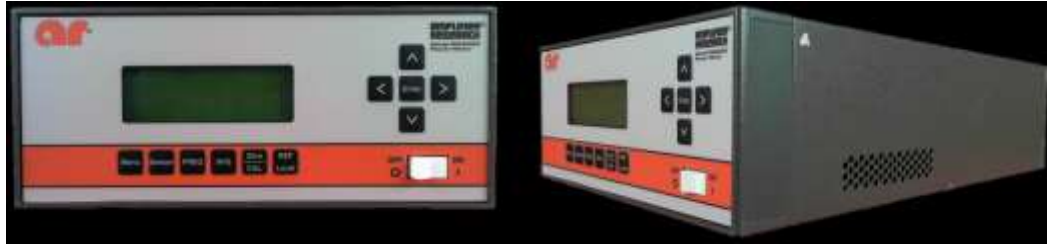


Fig. 6.15: Medidor de potencia PM2002, Amplifier Research.

### 6.6.1.2. Sistema de medición de propiedades dieléctricas

Para verificar que los phantoms fabricados presentaran propiedades dieléctricas similares a las de los tejidos que se busca emular fue necesario medir la conductividad y la permitividad de dichos phantoms utilizando equipo especializado.

Uno de estos equipos fue el kit de puntas de prueba para la medición de las propiedades dieléctricas (85070, Agilent Technologies, USA) el cual se conecta al analizador de redes y a través del software para su uso instalado en una computadora personal es capaz de realizar una medición de la permitividad real y compleja, a partir de la cual se puede obtener el valor de conductividad de la muestra bajo análisis.



Fig. 6.16: Kit de puntas de prueba para la medición de las propiedades dieléctricas 85070, Agilent Technologies.

### 6.6.1.3. Sistema de acomplamiento de impedancias

Otro dispositivo de importancia es el sintonizador coaxial, también conocido como “stub”, el cual se encarga de mejorar el acomplamiento de impedancias entre la antena y el medio a una frecuencia específica para así optimizar la potencia entregada

por el sistema de radiación electromagnética. En este caso, se empleó un sintonizador coaxial triple (1878C, Maury Microwave Corp., USA) para mejorar el SWR durante las pruebas de potencia y calentamiento.



Fig. 6.17: Sintonizador coaxial triple 1878C, Maury Microwave Corporation.

#### 6.6.1.4. Sistema de termometría

Para monitorear el incremento de temperatura dentro de los phantoms, tejidos y cultivos celulares durante las pruebas de potencia y calentamiento fue necesario emplear un sistema de medición de temperatura basado en tecnología de fibra óptica.

Este tipo de sistemas son ideales para las mediciones cuando se utilizan campos electromagnéticos pues no son susceptibles a interferencias ni interfieren con el campo magnético generado por las antenas lo cual permite obtener mediciones más fieles a comparación de utilizar termopares u otro tipo de sensores.

En los experimentos se utilizó un kit de sensores de temperatura de fibra óptica (M3300, Luxtron, USA) los cuales se colocaron dentro de las muestras bajo análisis en distintas posiciones relativas a la antena para determinar el incremento total de temperatura en distintos puntos de la muestra debido al campo electromagnético generado.





**Fig. 6.18:** Kit de sensores de temperatura de fibra óptica M3300, Luxtron.

## **6.6.2 Mediciones y validación de phantoms elaborados**

Es necesario realizar mediciones de las propiedades dieléctricas de los phantoms fabricados para validar dichas propiedades comparándolas con las del tejido que se pretende emular.

Lo anterior se logra mediante la utilización de un analizador de redes y un kit para la medición de las propiedades dieléctricas de los materiales con el cual podemos conocer los valores de permitividad real y compleja de una muestra, a partir de la cual se obtiene también el valor de conductividad.

### **6.6.2.1. Protocolo de calibración del kit de medición de propiedades dieléctricas Agilent 85070C**

Previo a la realización de las mediciones de las propiedades dieléctricas de cualquier material ya sea biológico o un phantom, es necesario realizar una calibración de la punta de prueba.

El procedimiento para la realización de dicha calibración es el siguiente:

1. Conectar la punta de prueba al analizador de redes.
2. En un vaso de precipitado colocar agua a temperatura ambiente y verificar su temperatura.
3. Ejecutar el software Agilent Connection Agent y verificar que el Sistema detecte que el analizador se encuentra conectado mediante GPIB.
4. Dar click en “Start > Ejecutar > regedit > Aceptar”.
5. Borrar los registros almacenados del analizador.
6. Abrir el software 85070 Dielectric Probe Kit Network Analyzer

7. Dar click en “Frequency” y ajustar el rango de frecuencias y el número de pasos deseados.
8. Dar click en “Calibration > Configure Cal. > Skin Form”, en esta misma pantalla se selecciona como método de calibración “Air/Short/Water” y se establece la temperatura de la muestra de agua que se va a utilizar.
9. Dar click en “Calibration > Perform Cal”.
10. Dejar la punta al aire libre y presionar “OK”.
11. Tomar el dispositivo para hacer corto (Short) y colocarlo en la punta, luego presionar “OK”.
12. Introducir la punta en el agua, dar pequeños toques para asegurar que no queden burbujas de aire en la punta, presionar “OK”.

#### 6.6.2.2. Protocolo para la medición de propiedades dieléctricas del phantom

El procedimiento para la medición de las propiedades dieléctricas de los phantoms se muestra a continuación y se ejemplifica en la figura 6.19:

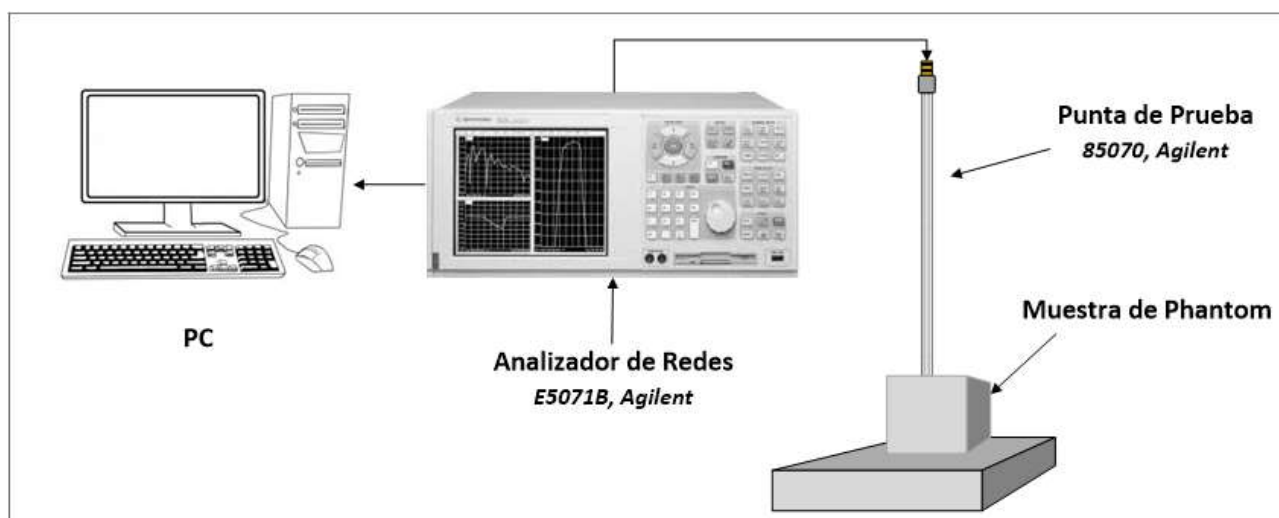


Fig. 6.19: Montaje para la medición experimental de las propiedades dieléctricas de los phantoms.

1. Inicializar el analizador de redes (E5071B, Agilent Technologies) y conectar el kit de medición de propiedades dieléctricas (85070B, Agilent Technologies).
2. En el equipo de cómputo se utiliza el software del kit de medición para realizar una calibración de la punta Slim Form utilizando el método de aire/corto circuito/agua, mencionado previamente, dentro de un rango de frecuencias de 2 GHz a 3 GHz con pasos de 0.01 GHz.
3. Si se trata de un phantom cúbico, se inserta la punta de medición en el centro de la muestra de phantom a una profundidad de 3.5 cm. Para el caso del phantom fabricado con el molde que emula la forma de un seno es necesario utilizar un equipo de imagen por ultrasonido para guiar la punta de prueba e insertarla en la región de interés, tal como se muestra en la Fig. 6.20.



**Fig. 6.20:** Montaje para la medición experimental de las propiedades dieléctricas de los phantoms.

4. Se repite el proceso en distintos puntos de la muestra de phantom para verificar la homogeneidad de la misma.
5. En la pantalla del software se muestra la tabla de valores de permitividad real y compleja. Estos datos se almacenan para su posterior procesamiento y análisis.

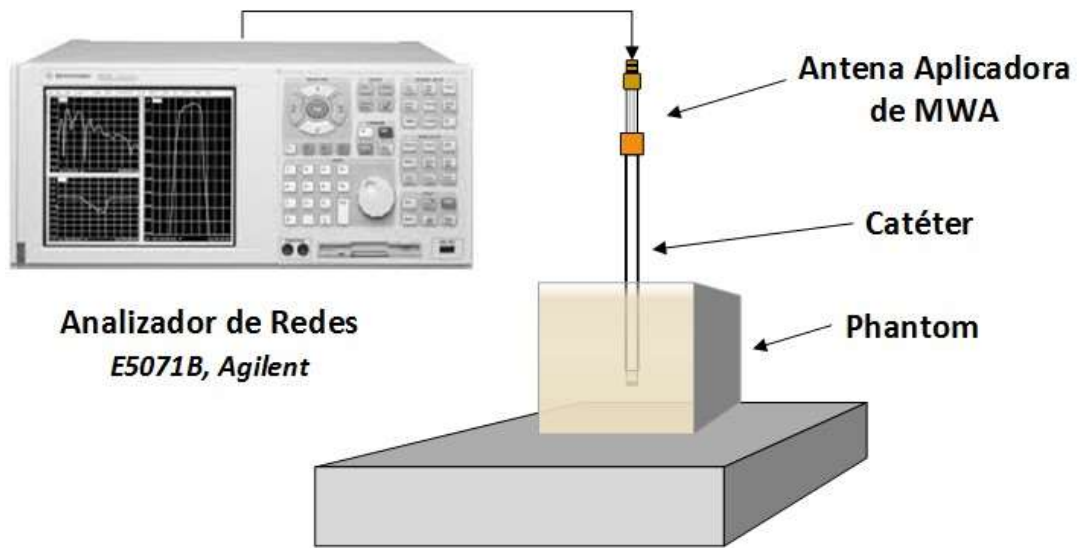
### 6.6.3 Medición de SWR de las antenas aplicadoras

Para determinar el nivel de acoplamiento que existe entre las antenas diseñadas y un tejido determinado es necesario medir el SWR utilizando los phantoms previamente elaborados y caracterizados.

Para llevar a cabo estas pruebas se utilizó el analizador de redes E5071B de Agilent Technologies el cual nos permite medir el valor del SWR en un amplio rango de frecuencias, siendo de especial interés la frecuencia de trabajo de las antenas (2.45 GHz) y exportar las mediciones a un dispositivo de memoria externo.

El montaje experimental se muestra en la figura 6.21, mientras que el procedimiento para la realización de las mediciones es el siguiente:

1. Se inicializa el analizador de redes y se programa el rango de frecuencias que se va a utilizar dentro del cual se realizarán las mediciones, en este caso entre 2 GHz y 3 GHz.
2. Se realiza la calibración del equipo mediante el método de Aire/Corto/Carga utilizando el kit de calibración para el analizador de redes E5071B de Agilent.
3. Con ayuda de un soporte universal se inserta y fija la antena a caracterizar dentro del phantom de interés a una profundidad de 3.5 cm.
4. En la pantalla del analizador de redes se selecciona la medición del parámetro SWR con lo cual el equipo realiza una traza de los valores en el rango previamente seleccionado.
5. Se almacenan los datos para su posterior análisis.
6. Se repite el procedimiento para todas las antenas y phantoms.



**Fig. 6.21:** Montaje para la medición experimental del SWR de las antenas utilizando los phantoms de mama y tumor.

#### 6.6.4 Pruebas de potencia en phantom

Para determinar de manera aproximada el incremento de temperatura en el tejido ocasionado por la aplicación de microondas y la subsecuente generación de un campo electromagnético al utilizar las antenas aplicadoras durante la terapia de MWA se realizaron pruebas de potencia en phantom.

Durante estas pruebas se buscó evaluar dos aspectos principales: el comportamiento de la antena a distintas potencias y la distribución espacial de la temperatura en el medio radiado en un tiempo establecido.

Para la realización de los experimentos se hizo uso de los sistemas de radiación electromagnética, acoplamiento de impedancias y termometría descritos anteriormente en la sección 6.6.1. El montaje de los equipos se muestra en la figura 6.22.

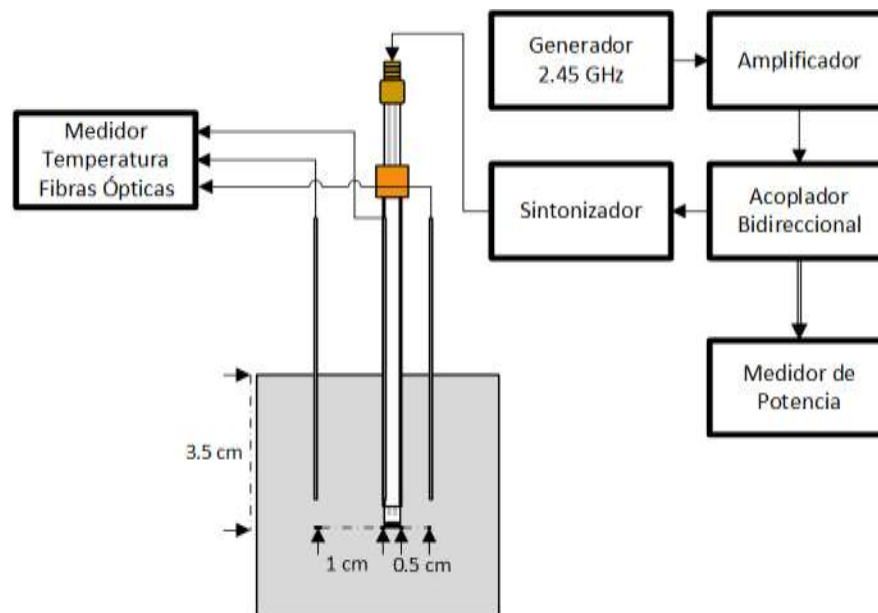


Fig. 6.22: Montaje para las pruebas de potencia de las antenas aplicadoras en phantom.

Para obtener un mapeo de la distribución de la temperatura en el medio expuesto a la radiación electromagnética se colocaron sensores de fibra óptica en distintos puntos del phantom, a distancias de 0 cm, 0.5 cm y 1 cm de la ranura de las antenas, las cuales se insertaron a 3.5 cm de profundidad de la superficie del phantom con la finalidad de

establecer condiciones similares a las simuladas en los modelos computacionales de los aplicadores.

Las pruebas se clasificaron en dos grupos, en el primero la energía se aplicaba de manera continua mientras que en el segundo se hacía de manera pulsada, con una frecuencia de repetición de pulso y un ciclo de trabajo variables.

En ambos grupos se realizaron múltiples experimentos con distintas combinaciones de tiempo y potencia buscando obtener dos parámetros de interés: la máxima temperatura obtenible bajo una potencia fija y la combinación de tiempo/potencia necesarios para lograr mantener una temperatura deseada de forma continua y estable.

De manera general el procedimiento para la realización de los experimentos es el siguiente:

1. Seleccionar el phantom según el tejido para el cual el aplicador bajo prueba fue diseñado.
2. Colocar un sensor de temperatura de fibra óptica junto con el catéter de teflón e insertar en el phantom hasta una profundidad de 3.5 cm.
3. Colocar los dos sensores de fibra óptica restantes a una distancia de 0.5 cm y 1 cm de la posición de la antena a la misma profundidad que el primer sensor.
4. Insertar la antena aplicadora en el catéter.
5. Ajustar el sintonizador con la ayuda del analizador de redes para asegurar un SWR mínimo.
6. Programar en el generador la frecuencia de la señal de microondas (2.45 GHz), así como el ciclo de trabajo y frecuencia de repetición en caso de ser necesarios.
7. En el software de medición de temperatura inicializar el registro de los datos.
8. Durante el experimento verificar la potencia incidente y reflejada.
9. Una vez terminado el experimento almacenar los datos para su posterior análisis.



### 6.6.5 Pruebas *in vitro* con cultivos celulares y nanopartículas

Se realizaron experimentos *in vitro* en conjunto con el Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV, con una de las antenas diseñadas para determinar el daño celular provocado por la aplicación de la terapia de MWA. Estos experimentos consistieron en la aplicación de un campo electromagnético a cultivos celulares los cuales contenían diversas concentraciones de nanopartículas diseñadas para potenciar los efectos térmicos y electromagnéticos de la terapia de MWA.

El planteamiento experimental consistió en tomar cultivos de células tumorales de cáncer de laringe Hep2 junto con distintas concentraciones de nanopartículas de Cobalto-Ferrita recubiertas de oro dentro de un medio de cultivo fisiológico para células de mamíferos (DMEM).

Para el diseño del protocolo se estudiaron distintas combinaciones de potencia, temperatura y tiempo de exposición en base a los experimentos previos en phantom para determinar cuál de dichas combinaciones ofrecía un mayor porcentaje de muerte celular tras la aplicación del campo electromagnético.

Posteriormente se determinó utilizar una potencia de 7W con una frecuencia de 10 Hz y un ciclo de trabajo variable de entre 70 % y 25 % con lo que se logró estabilizar una temperatura de 50°C aplicada por un periodo de 50 segundos.

Para las pruebas se utilizaron micro tubos (Screw Cap Microcentrifuge Tube, Corning Costar) con una capacidad de 2 mL en los cuales se colocó una muestra del cultivo celular con un volumen de 1 mL y el volumen necesario de nanopartículas para obtener las concentraciones deseadas. Los micro tubos fueron colocados en un baño termostático (P5, Hawke) a 37°C durante 5 minutos previos a la aplicación de la terapia MWA para emular la temperatura corporal.

La temperatura de las muestras dentro de los tubos se monitoreó en tiempo real mediante el sistema de termometría utilizando un sensor de fibra óptica adherido a la

antena aplicadora sobre la ranura para medir la máxima temperatura alcanzada dentro del tubo.

El reducido tamaño del tubo contribuyó a una adecuada exposición de todas las células presentes en el cultivo al campo electromagnético producido por la antena aplicadora, la cual se colocó a una distancia de 1 cm del fondo del tubo. Lo anterior maximizaba la exposición de las células al campo electromagnético pues la ranura de la antena, el punto de mayor intensidad del campo, se posicionó en el centro de la muestra.

El montaje experimental para la realización de las pruebas *in vitro* se muestra en la figura 6.23, mientras que el protocolo utilizado se enlista a continuación:

1. Tomar una muestra de 1 mL del cultivo celular de células Hep2 junto con el medio de cultivo DMEM y colocarla en un micro tubo de cultivo.
2. Tomar una muestra de las nanopartículas de Cobalto-Ferrita recubiertas de oro (CoFe Au) según la concentración deseada y agitar ligeramente. Durante los experimentos se tomaron concentraciones de entre 3  $\mu\text{g/mL}$  a 21  $\mu\text{g/mL}$ .
3. Colocar el micro tubo en el baño termostático a 37°C.
4. Adherir el sensor de temperatura de fibra óptica con la ayuda de cinta de teflón a la superficie de la antena aplicadora, colocando la punta del sensor en el centro de la ranura de la antena. Desinfectar con alcohol etílico al 97 % y dejar secar hasta evaporar el exceso.
5. Insertar la antena en el tubo que contiene la muestra en el baño termostático y verificar que la temperatura interna de la muestra sea de 37°C.
6. Ajustar el sintonizador al mínimo valor de SWR posible.
7. Programar el sistema de radiación electromagnética a una frecuencia de 2.45 GHz y una potencia de 7W con una frecuencia de pulsos de 10 Hz y un ciclo de trabajo inicial del 70 %.

8. Iniciar la aplicación de energía monitoreando constantemente la temperatura y disminuyendo gradualmente el ciclo de trabajo hasta el 25 % para alcanzar y mantener una temperatura de 50°C.
9. Sostener la temperatura de 50°C de manera estable por 50 segundos.
10. Detener la aplicación de energía y dejar que la muestra se enfríe nuevamente hasta los 37°C.
11. Almacenar la muestra para su posterior análisis.

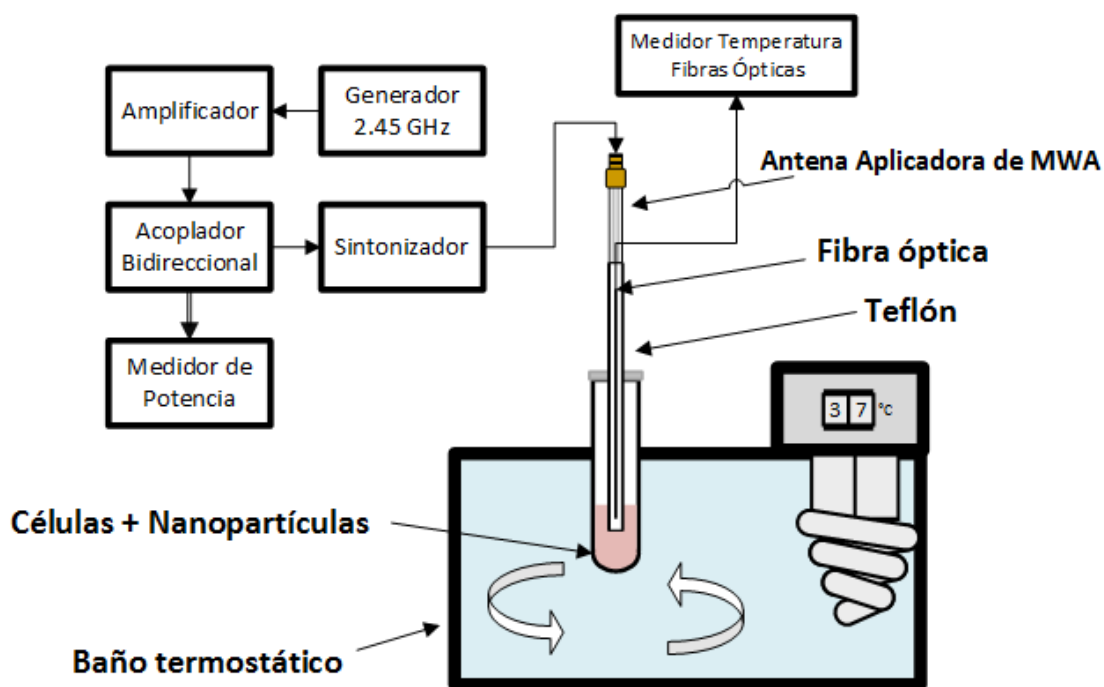


Fig. 6.23: Montaje para la realización de las pruebas *in vitro* con cultivos celulares y nanopartículas.

### 6.6.6 Pruebas *in vivo* con modelos murinos

Como una aproximación para determinar el comportamiento de las antenas aplicadas al interactuar con tejido vivo se realizaron pruebas de potencia y calentamiento en modelos murinos.

Las pruebas se llevaron a cabo con ayuda del Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV, utilizando ratones Nu/Nu inmunosuprimidos, los cuales carecen de timo por lo cual no producen células T, haciéndolos susceptibles al desarrollo de tumores al inocularlos con células cancerígenas. En este caso se utilizaron células tumorales de pulmón de la línea celular A549 para inocular a los ratones de manera subcutánea.

Se utilizaron dos ratones con un peso de alrededor de 40 g inoculados previamente con las células A549 y que desarrollaron un tumor semiesférico de entre 1.2 cm y 1.5 cm en el dorso. Uno de los especímenes fue inoculado con nanopartículas de Cobalto-Ferrita cubiertas de oro (CoFe Au) dos horas antes de la realización de los experimentos para evaluar su efecto sobre la absorción y disipación de la energía electromagnética en el tejido.

Para la aplicación de la energía se utilizó una antena optimizada para tejido tumoral la cual se insertó con la ayuda de un catéter de Teflón sobre el cual se colocó un sensor de temperatura de fibra óptica para monitorear la temperatura del tejido en el lugar de la aplicación.

En ambos ratones se registró una temperatura basal de entre 32°C – 33°C y se aplicó una potencia de 6 W a una frecuencia de 2.45 GHz de manera continua hasta alcanzar y mantener los 50°C utilizando un ciclo de trabajo del 65 % con una frecuencia de repetición de 1 Hz.

El montaje del equipo utilizado para las pruebas se muestra en la Fig. 6.24, mientras que el protocolo seguido se detalla a continuación:

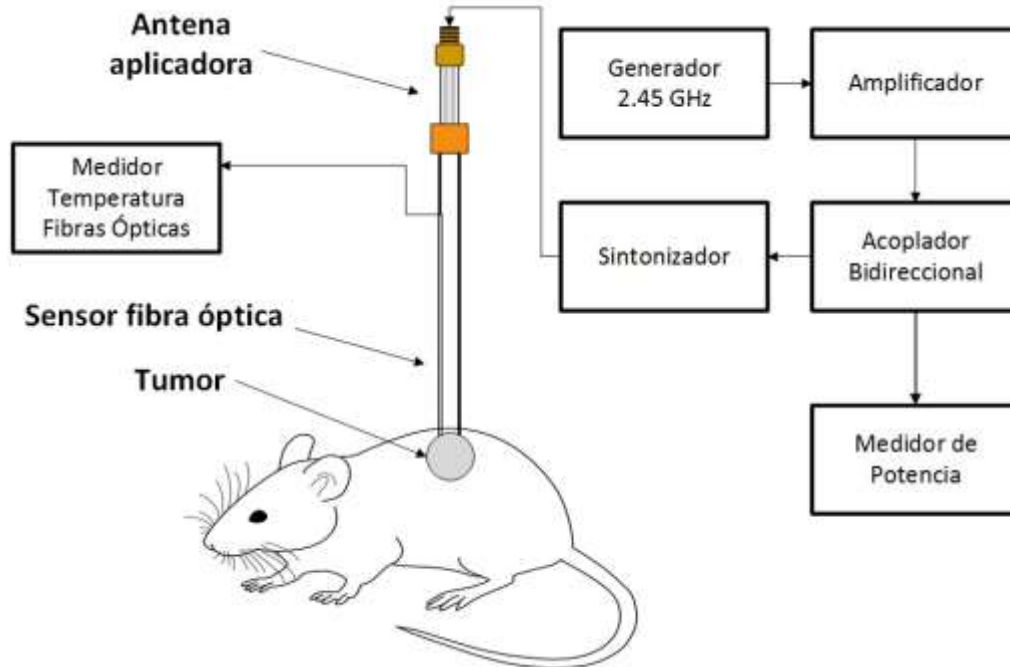


Fig. 6.24: Montaje para la realización de las pruebas *in vivo* en ratones con tumores de células cancerígenas de pulmón A549.

1. Dos semanas antes de la realización de las pruebas se inocula a los ratones Nu/Nu con las células A549 de manera subcutánea en el dorso para que se produzca un crecimiento tumoral.
2. Una vez que el tumor ha alcanzado un tamaño adecuado se inocula al ratón de manera intravenosa con las nanopartículas dos horas previas a la aplicación del campo electromagnético.
3. Para la preparación del animal, se realiza una sedación utilizando ketamina en una dosis acorde al peso del espécimen.
4. Una vez sedado el ratón, se coloca en una plancha de trabajo previamente desinfectada y se fija con la ayuda de gasa adhesiva.
5. Seleccionar la antena a utilizar, así como el catéter guía que se utilizará para realizar la inserción de la misma. Adherir el sensor de temperatura de fibra óptica al exterior del catéter con la ayuda de cinta de Teflón.

6. Utilizando la aguja de punción, insertar el catéter guía junto con el sensor de temperatura en el tumor a una profundidad equivalente a la mitad del diámetro del mismo y retirar la aguja de punción.
7. Insertar la antena aplicadora en el catéter hasta que tope en el extremo distal del catéter y sostener con ayuda de un soporte universal como se observa en la Fig. 6.25.
8. Iniciar la aplicación de la energía con una potencia de 6 W y una frecuencia de 2.45 GHz de manera continua hasta alcanzar los 50°C. Posteriormente comenzar a aplicar la energía de manera pulsada con una frecuencia de repetición de pulso de 1 Hz y un ciclo de trabajo efectivo del 65 %.
9. Mantener la temperatura de 50°C durante 180 segundos y posteriormente suspender la aplicación de energía.
10. Monitorear la temperatura de manera continua hasta que regrese al valor inicial de entre 32°C – 33°C.



**Fig. 6.25:** Colocación del ratón e inserción de la antena aplicadora en el tumor para la aplicación de MWA.

## **7 Resultados**

### **7.1 Resultados de la optimización de las antenas utilizando el software de FEM**

Como se mencionó anteriormente, se realizaron procesos de optimización mediante barridos paramétricos aplicados al diseño base de la geometría del aplicador de una ranura con la finalidad de mejorar su eficiencia y reducir el SWR al insertar el aplicador en el tejido.

Se decidió diseñar y optimizar dos aplicadores para MWA: uno para tejido mamario y otro para tejido tumoral. Los resultados del proceso de optimización se muestran a continuación.

El primer parámetro que se obtuvo fue la longitud total de las antenas aplicadoras tal como se muestra en la Fig. 7.1, donde podemos observar los cambios en el valor del SWR en base a la longitud de la antena insertada en cada tipo de tejido ya que ésta será dependiente de la longitud de onda efectiva la cual es función de la frecuencia y la permitividad relativa del tejido.

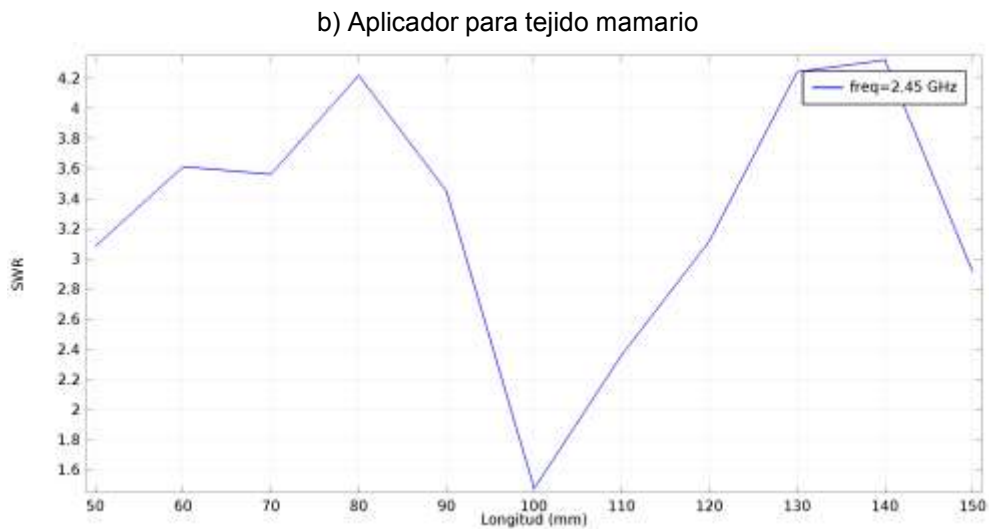
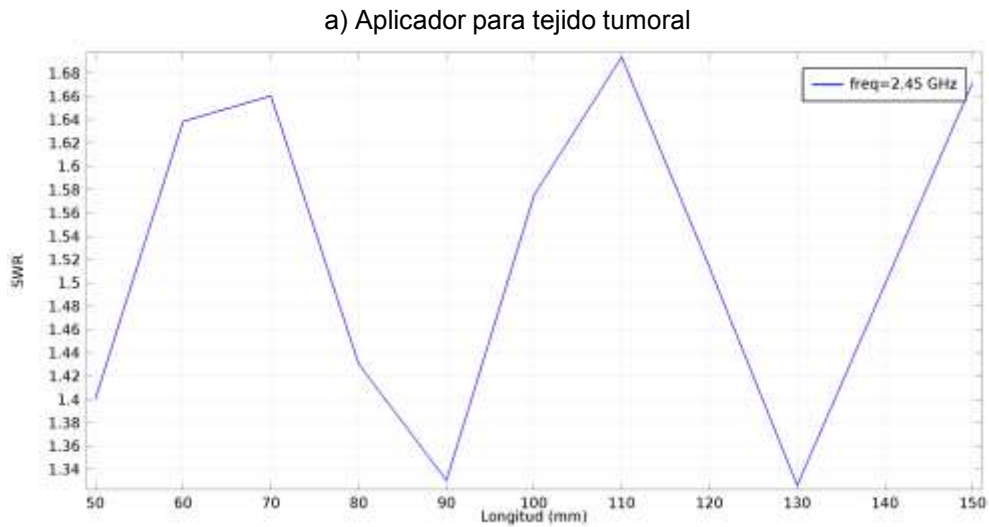


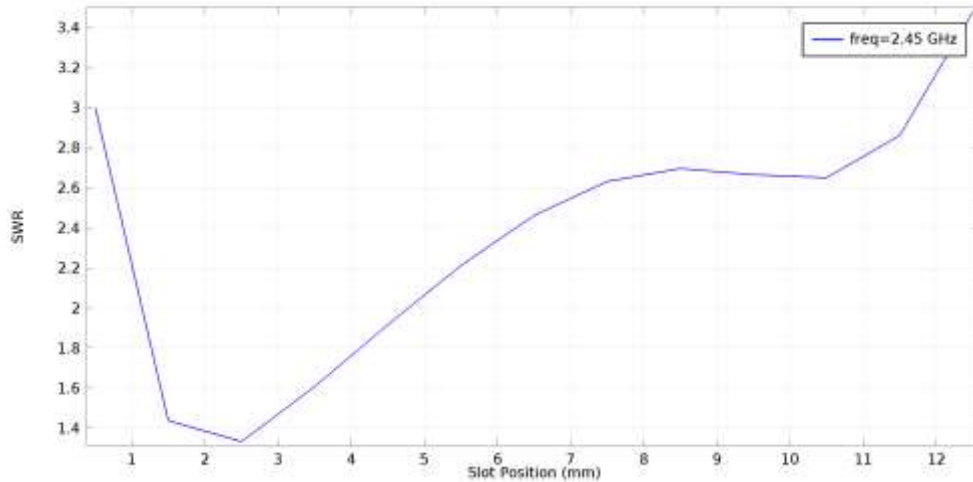
Fig. 7.1: Resultados para los barridos paramétricos de SWR vs. longitud de las antenas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se buscó el mejor acoplamiento posible, es decir los valores en donde el SWR era más cercano a 1.0 de forma ideal, obteniendo una medida de 90 mm de longitud para el aplicador para tejido tumoral y 100 mm para el de tejido mamario.

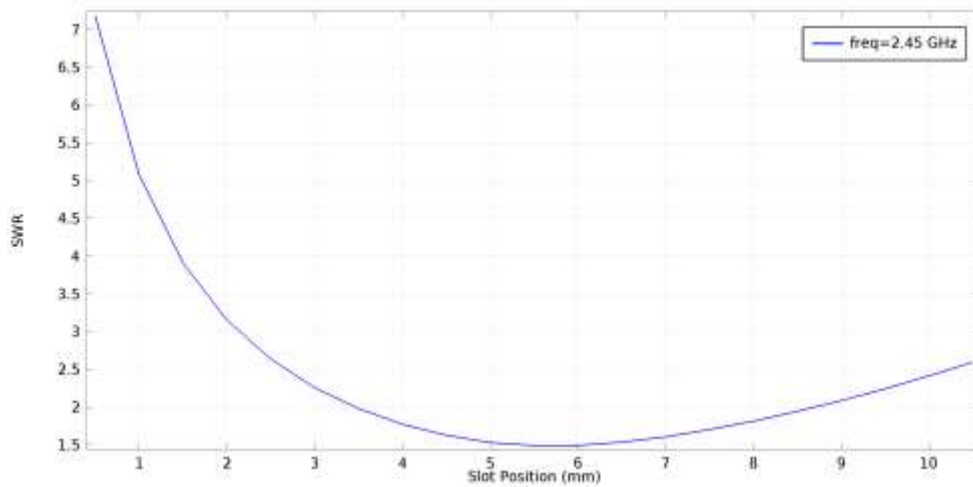
Posteriormente se modificó el posicionamiento de la ranura en los aplicadores, desplazándola desde la punta de la antena buscando reducir aún más el SWR. Los barridos paramétricos para la optimización de la posición de la ranura se muestran en la figura 7.2.



a) Aplicador para tejido tumoral



b) Aplicador para tejido mamario



**Fig. 7.2:** Gráficas obtenidas mediante el barrido del parámetro “Slot Position” (posición de la ranura) en los aplicadores diseñados, buscando nuevamente el mínimo SWR posible.

En base a estos resultados la ranura del aplicador para tejido tumoral se colocó a 2.5 mm de la punta de la antena mientras que para el aplicador optimizado para tejido mamario la distancia fue de 5.5 mm.

Por último, se buscó la longitud ideal de la ranura en ambos casos con un nuevo barrido paramétrico (Fig. 7.3) obteniendo como resultado ranuras de 3 mm para ambos aplicadores.

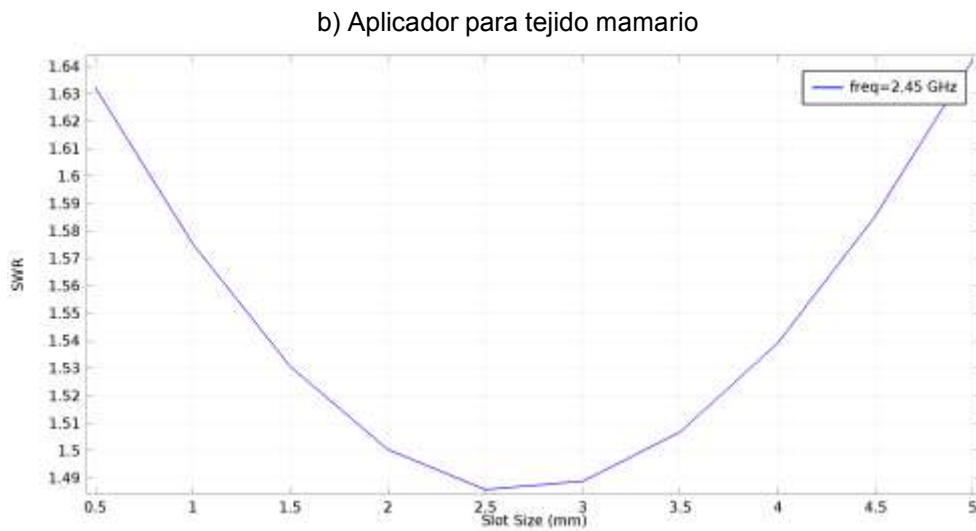
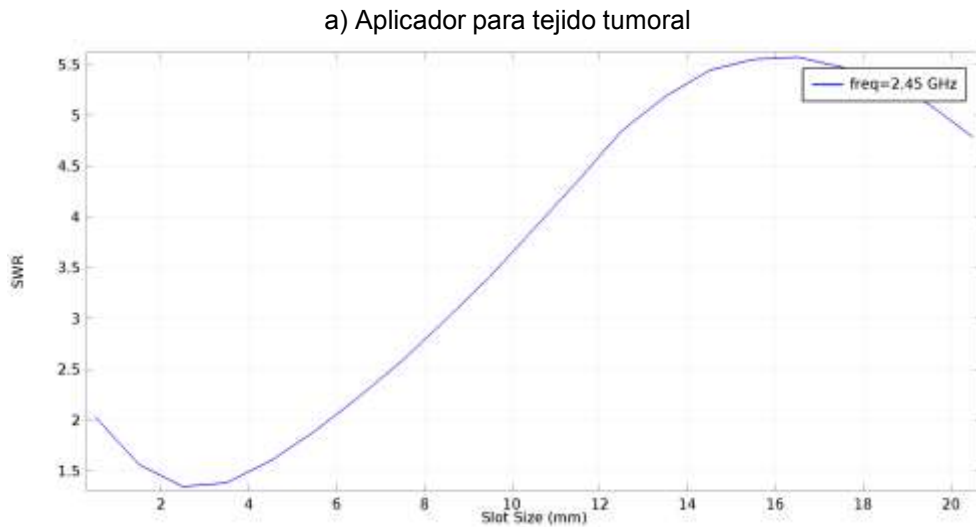
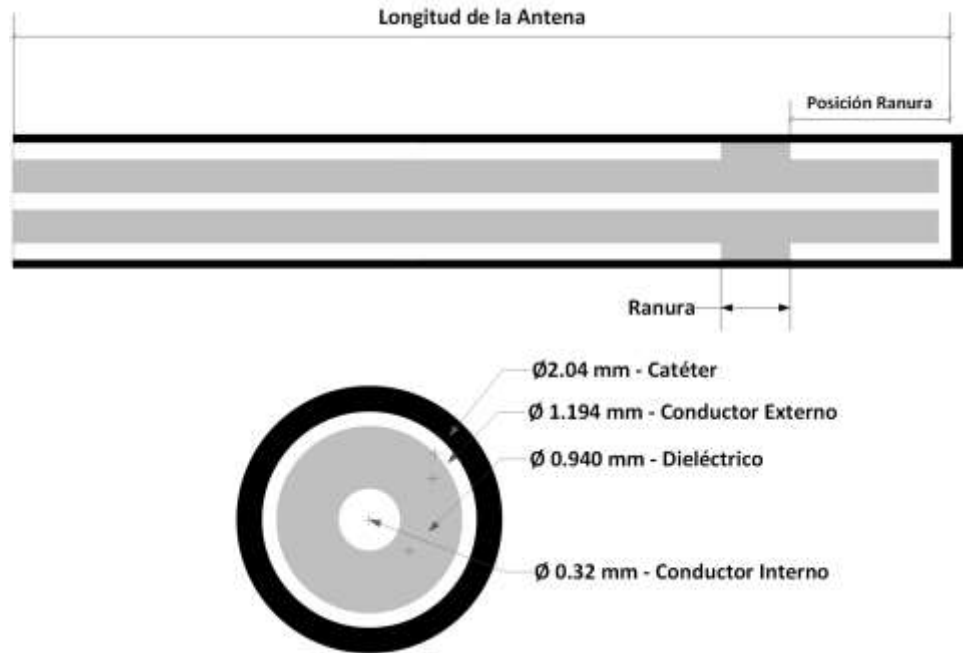


Fig. 7.3: Optimización del tamaño de la ranura para ambos aplicadores.

De esta manera, las dimensiones finales para los aplicadores diseñados se resumen en la Tabla 7.1 mientras que el esquema general de los diseños se muestra en la Fig. 7.4. Al aplicador diseñado para tejido tumoral se le designó como T1, mientras que el de tejido mamario recibió la designación M1.

Tabla 7.1: Dimensiones finales de los aplicadores.

Parámetro	Aplicador tejido tumoral (T1)	Aplicador tejido mamario (M1)
Longitud de la Antena	90 mm	100 mm
Posición Ranura (slot)	2.5 mm	5.5 mm
Ranura (slot)	3 mm	3 mm



**Fig. 7.4:** Esquema del diseño final de las antenas optimizadas, las dimensiones específicas para cada aplicador se encuentran en la tabla 7.1.

## 7.2 Resultados de las simulaciones del modelo FEM

Luego de obtener los diseños finales de las antenas mediante el proceso de optimización se realizaron simulaciones mediante FEM para analizar distintos parámetros de interés como son el acoplamiento o SWR, el patrón de radiación, temperatura máxima en función de la potencia, entre otros.

Primeramente, se obtuvo una simulación del acoplamiento al medio esperado para cada aplicador en función de la frecuencia, obteniendo gráficas del valor SWR contra la frecuencia de trabajo. Las gráficas se muestran en la Fig. 7.5 para el aplicador T1 y en la figura 7.6 para el aplicador M1.

Se puede observar que para ambos aplicadores la frecuencia óptima de trabajo, donde el SWR es más cercano a 1.0, es de alrededor de 2.45 GHz. Con valores de SWR de 1.35 y 1.15 en las antenas optimizadas para tejido tumoral y mamario respectivamente, lo cual significa que a una frecuencia de trabajo de 2.45 GHz se obtiene una eficiencia por arriba del 97 % de la potencia entregada para ambos aplicadores.

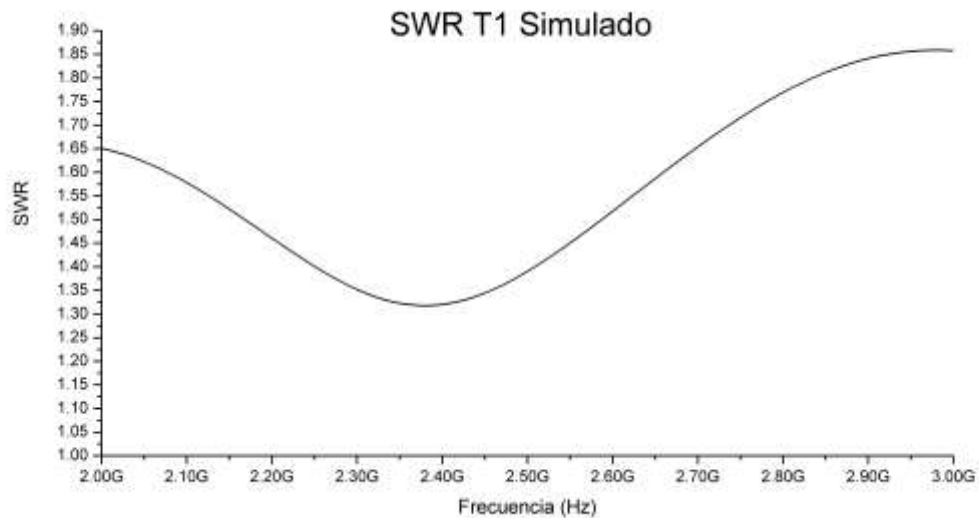


Fig. 7.5: Simulación del SWR con respecto a la frecuencia de trabajo para el aplicador optimizado para tejido tumoral.

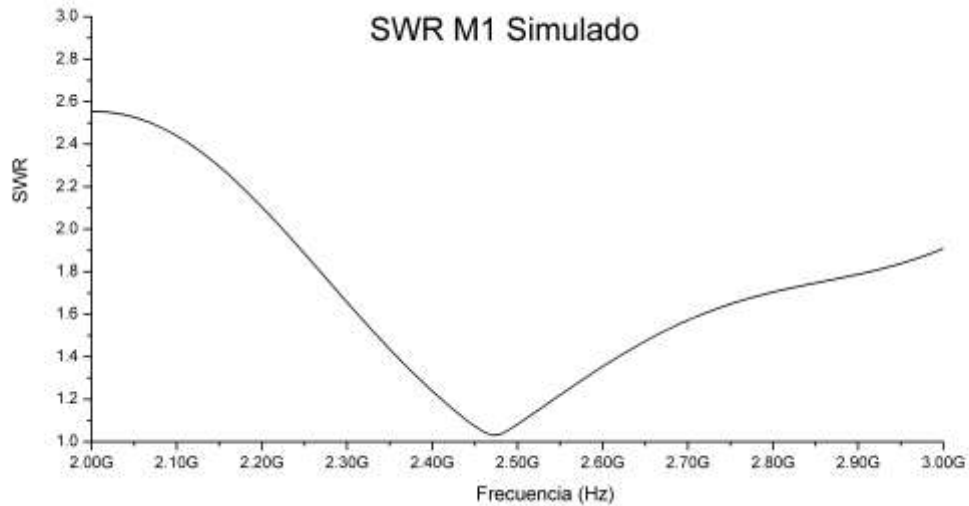
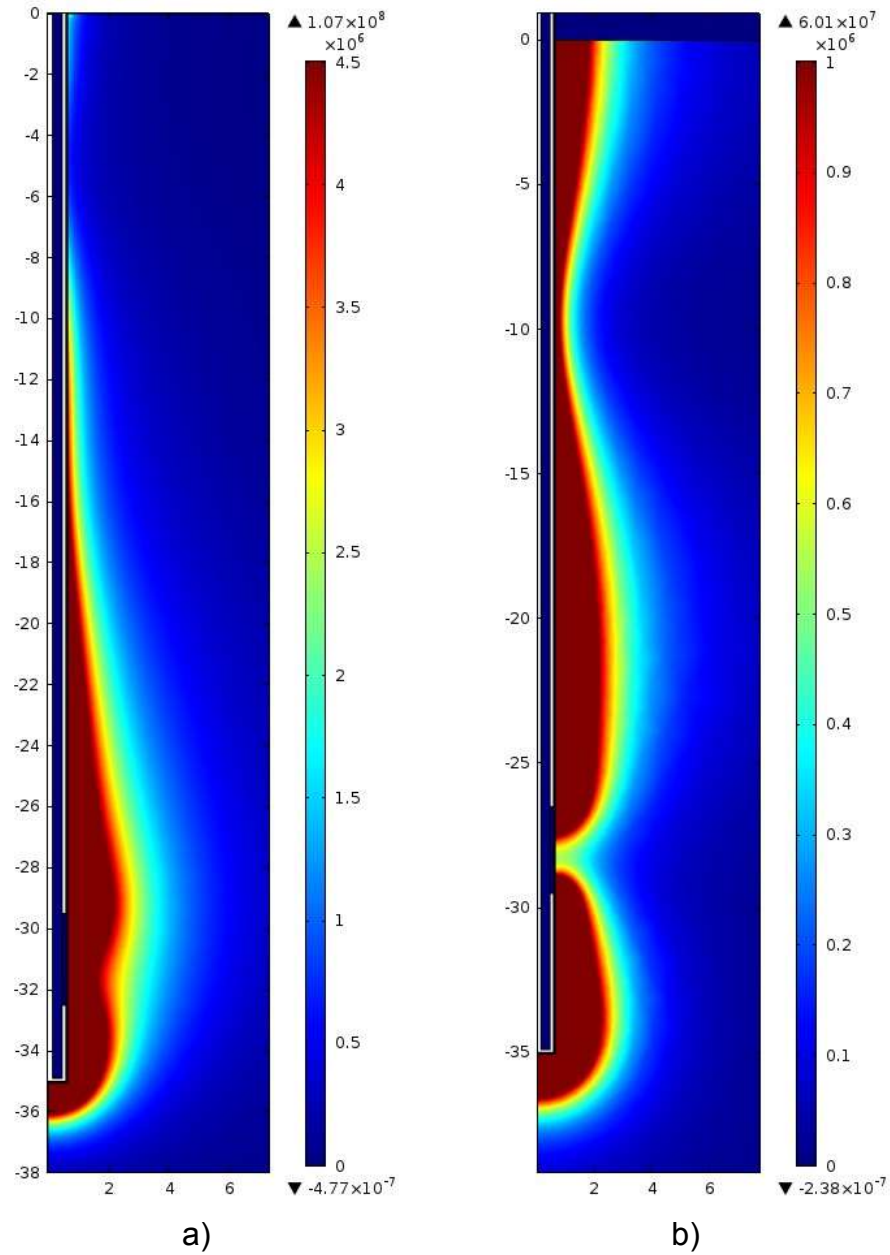


Fig. 7.6: Simulación del SWR con respecto a la frecuencia de trabajo para el aplicador optimizado para tejido mamario.

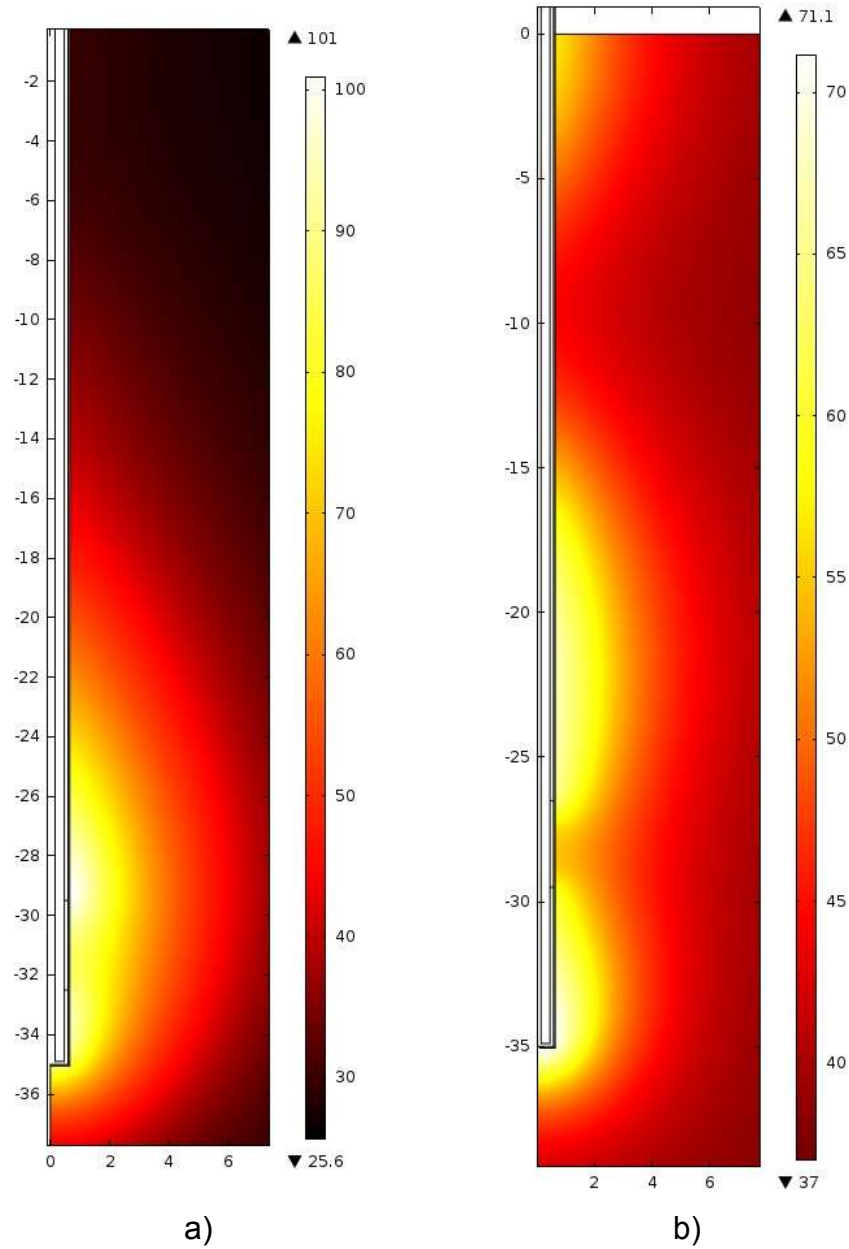
Posteriormente, se simuló el patrón de radiación a la frecuencia de trabajo de 2.45 GHz y una potencia de 10 W para ambos aplicadores en base a la tasa de absorción específica del medio (SAR).}

En la Fig. 7.7 podemos observar el patrón del aplicador T1 para tejido tumoral el cual tiene un área efectiva en forma de gota de aproximadamente 8 mm de ancho en su punto más amplio y que se extiende 16 mm a lo largo de la superficie de la antena. En el caso del aplicador M1 para tejido mamario, el patrón se compone de dos regiones lobulares semi elípticas unidas a la altura de la ranura de la antena, con una superficie total de 5 mm de ancho en su punto más amplio y una longitud de 18 mm que se extiende desde la punta de la antena a lo largo de la misma.



**Fig. 7.7:** Patrón de radiación estimado en base a la tasa de absorción específica (SAR) de la energía electromagnética en el tejido. a) Aplicador T1 en tejido tumoral. b) Aplicador M1 en tejido mamario.

A partir del patrón de radiación observado mediante la tasa de absorción específica (SAR) se realizaron simulaciones para mapear la máxima temperatura esperada tal como se muestra en la figura 7.8 donde se puede observar que en el caso del aplicador T1 se logró alcanzar una temperatura máxima de 100°C mientras que para el aplicador M1 la temperatura máxima registrada fue de alrededor de 70°C.



**Fig. 7.8:** Distribución espacial de temperatura alrededor de los aplicadores insertados en tejido tras 2 minutos de aplicación de la energía. a) Aplicador T1 en tejido tumoral. b) Aplicador M1 en tejido mamario.

Con la finalidad de comparar los resultados de las simulaciones con las pruebas realizadas en phantom se analizó también el cambio de temperatura durante los primeros 100 segundos de aplicación de la energía en tres puntos colocados a 0 mm, 5 mm y 10 mm de la superficie de las antenas a la altura de las ranuras. Los resultados se muestran en la gráfica de la Fig. 7.9 para el aplicador T1 y en la Fig. 7.10 para el aplicador M1.

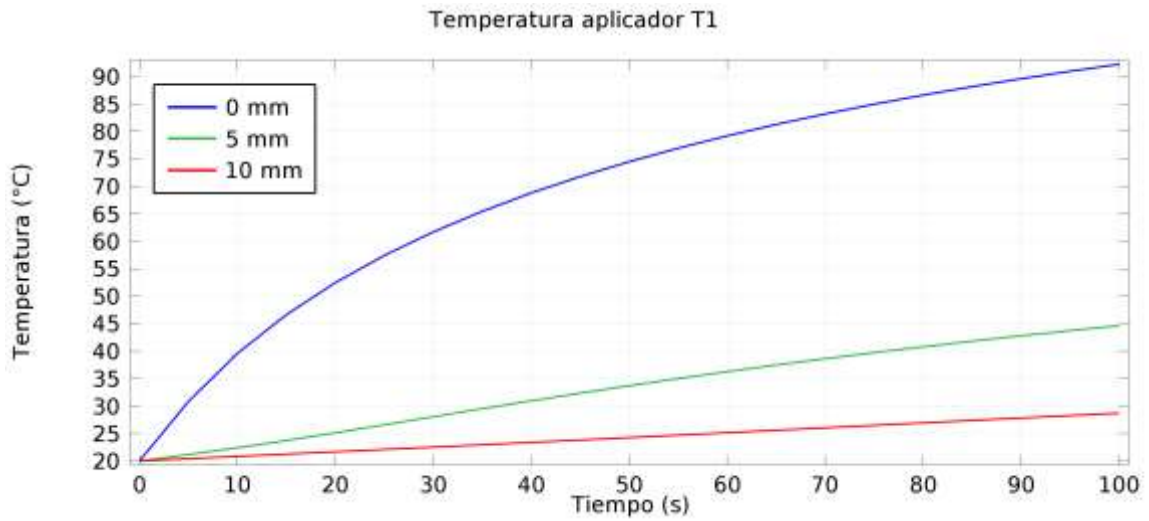


Fig. 7.9: Incremento de temperatura en el tejido utilizando el aplicador T1 en tejido tumoral.

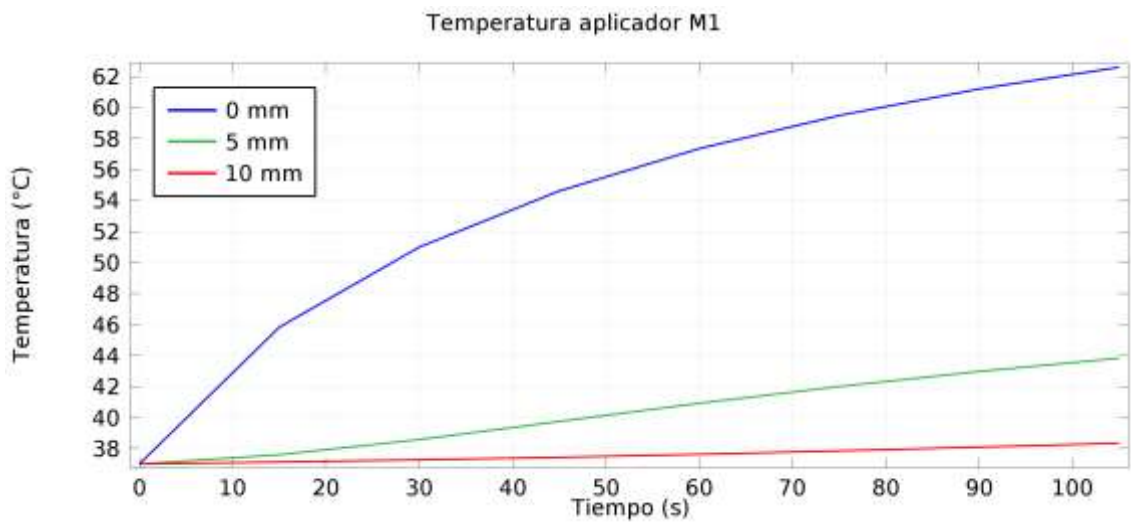


Fig. 7.10: Incremento temporal de la temperatura utilizando el aplicador M1 en tejido mamario.



### 7.3 Antenas aplicadoras fabricadas

Utilizando el método de fabricación descrito en la metodología, se fabricaron varias antenas aplicadoras tal como se ilustra en la Fig. 7.11, obteniendo dos antenas fabricadas para cada diseño, las cuales se designaron como T11 y T12 para los aplicadores para tejido tumoral y M11 y M12 para los aplicadores diseñados para tejido mamario.

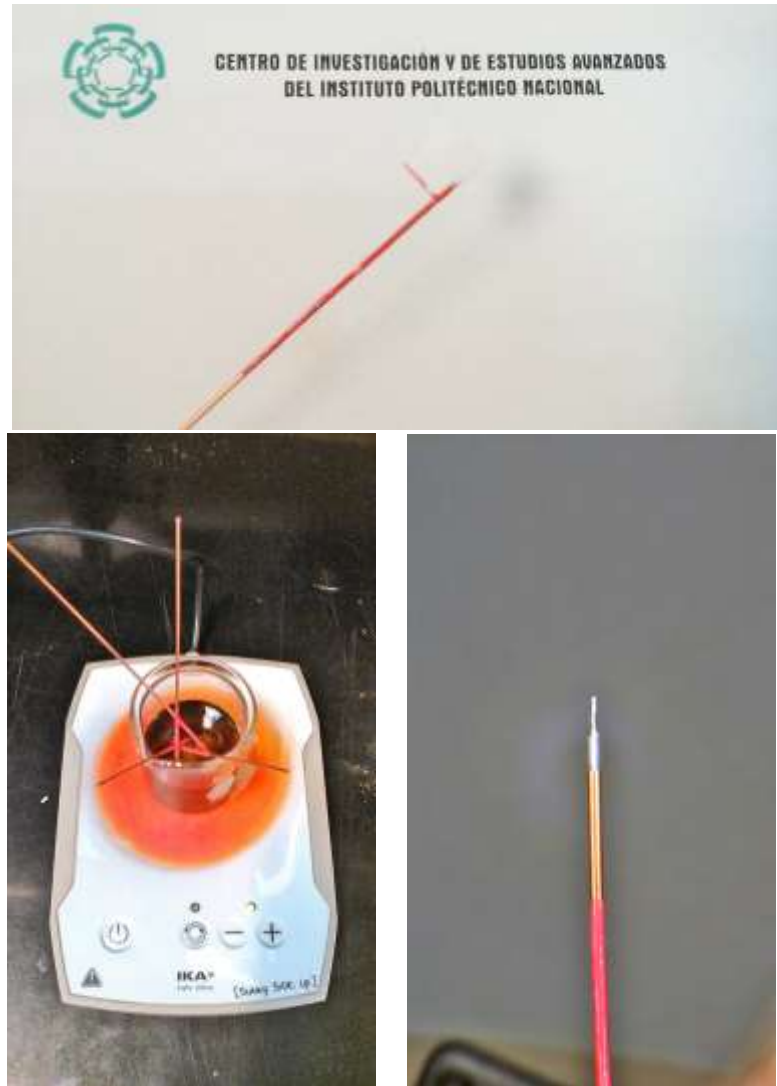
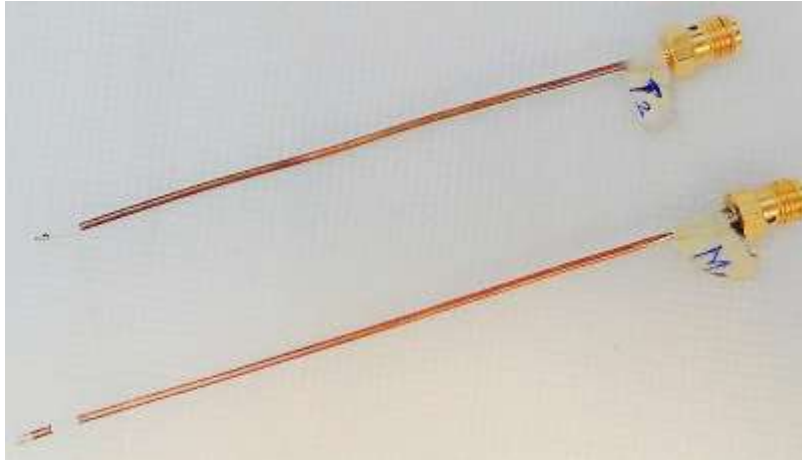


Fig. 7.11: Proceso de fabricación de las antenas aplicadoras con el método descrito en la metodología.

A cada aplicador se le colocó una etiqueta para su identificación como se muestra en la imagen de la Fig. 7.12.



**Fig. 7.12:** Antenas aplicadoras fabricadas con su etiqueta identificadora.

#### 7.4 Resultados de las mediciones de propiedades dieléctricas de los phantoms elaborados

La Fig. 7.13 muestra los resultados de las mediciones de las propiedades dieléctricas de los phantoms de tumor elaborados. En la gráfica se representa el valor medio de seis mediciones realizadas a tres muestras de phantoms distintos. A la frecuencia de trabajo de los aplicadores (2.45 GHz) los valores de los parámetros de permitividad y conductividad eléctrica resultan similares a los reportados en distintos trabajos en la literatura [REF].

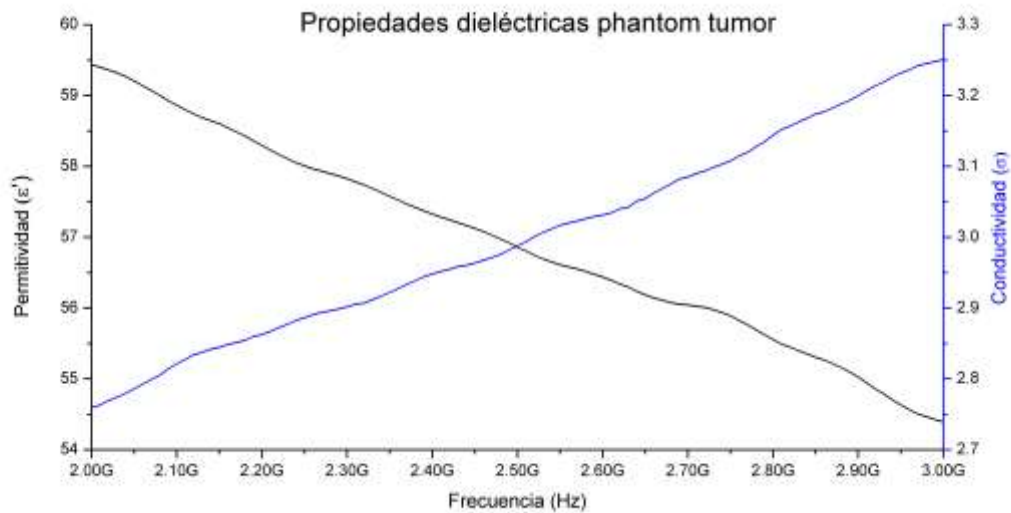


Fig. 7.13: Propiedades dieléctricas medidas del phantom de tumor.

De la misma forma, se muestran los resultados para la conductividad y permitividad del phantom de mama en la Fig. 7.14.

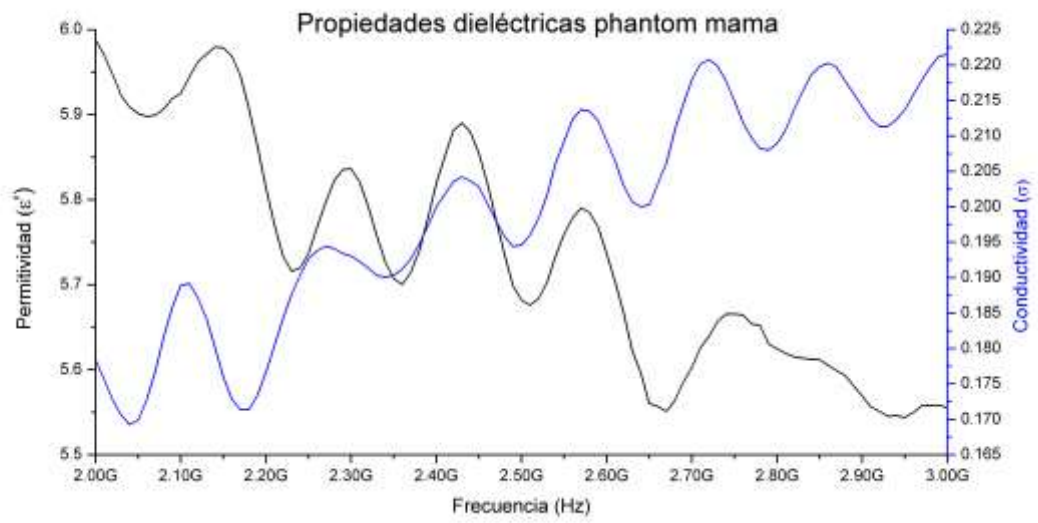


Fig. 7.14: Propiedades dieléctricas del phantom de tejido mamario.

## 7.5 Resultados de las mediciones de SWR de antenas aplicadoras

Después de medir las propiedades dieléctricas de los phantoms para validarlas, se realizaron mediciones para determinar el acoplamiento real de las antenas construidas con el medio para el que fueron diseñadas mediante el registro del SWR a distintas frecuencias.

Las Fig. 7.15 y 7.16 muestran el valor de SWR para las antenas T1 y M1 insertadas a una profundidad de 3.5 cm en los phantoms de tumor y mama respectivamente. Los valores mínimos de SWR para ambas antenas se encuentran a una frecuencia de 2.45 GHz, con valores de 1.02 para el aplicador T1 y 1.04 para el M1.

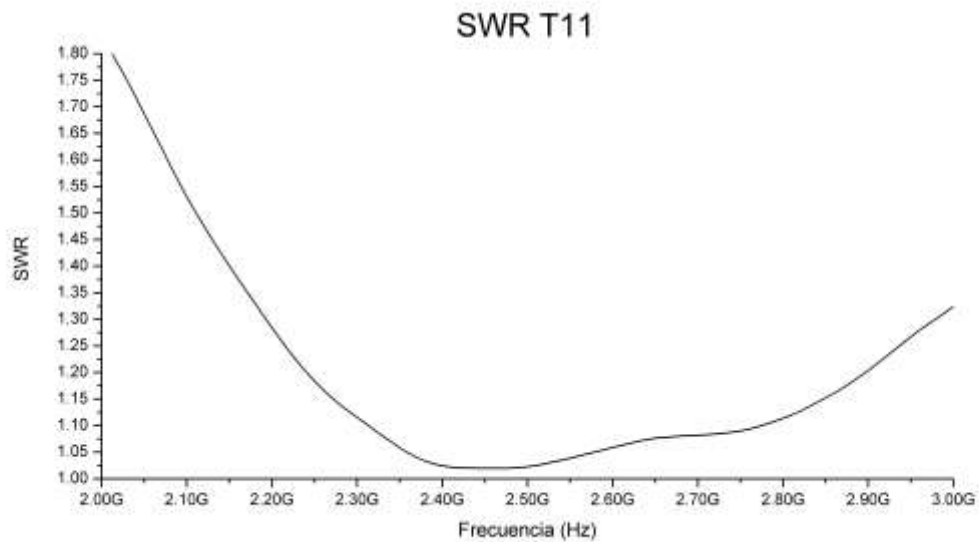


Fig. 7.15: SWR medido del aplicador T11 insertado en el phantom de tumor.

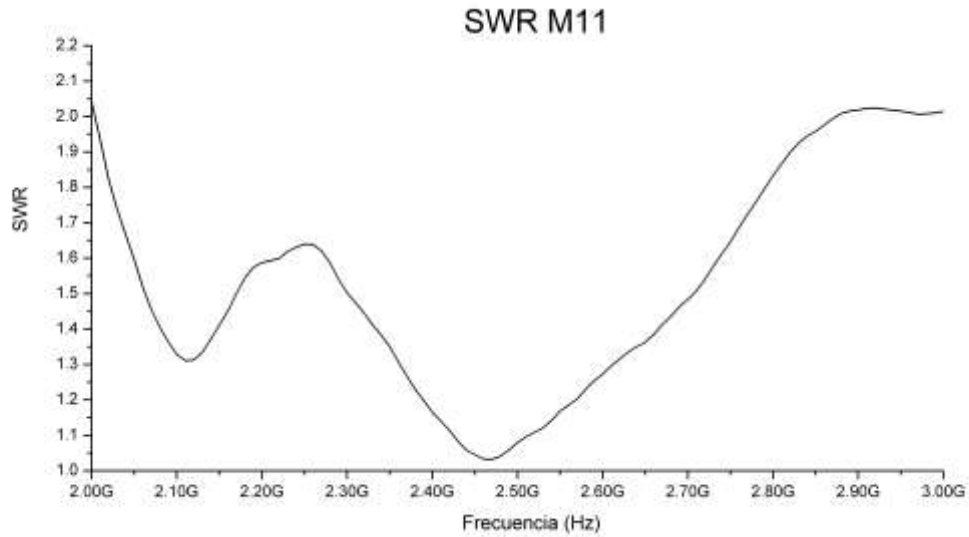


Fig. 7.16: SWR del aplicador M11 medido al insertarlo en phantom de tejido mamario.

Una comparación entre los niveles de SWR medidos y los simulados en el software FEM se muestra en las figuras 7.17 y 7.18. En ambos casos dicha comparación muestra que los valores de SWR se encuentran por debajo de los simulados, no solamente para la frecuencia de trabajo óptima sino para todo el rango de frecuencias de operación en el que se realizó el diseño y análisis.

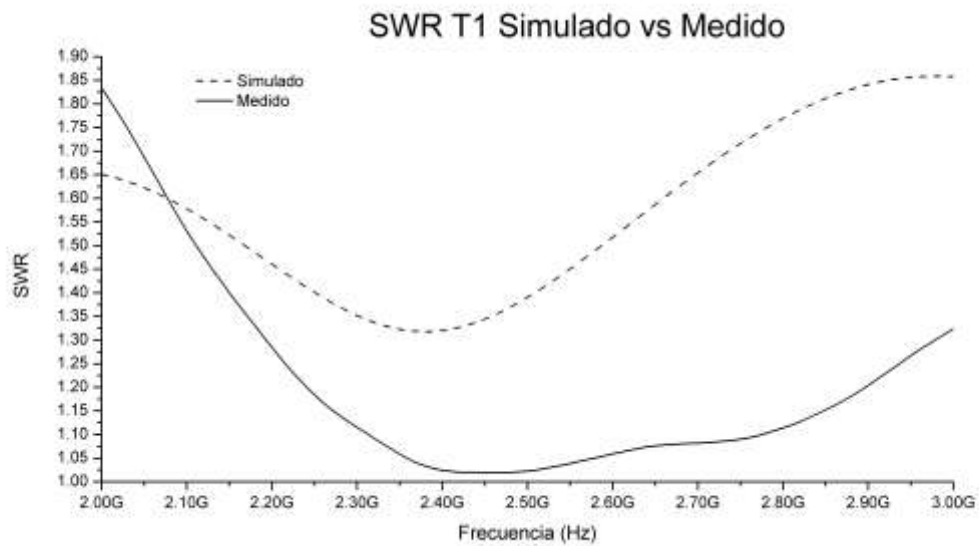
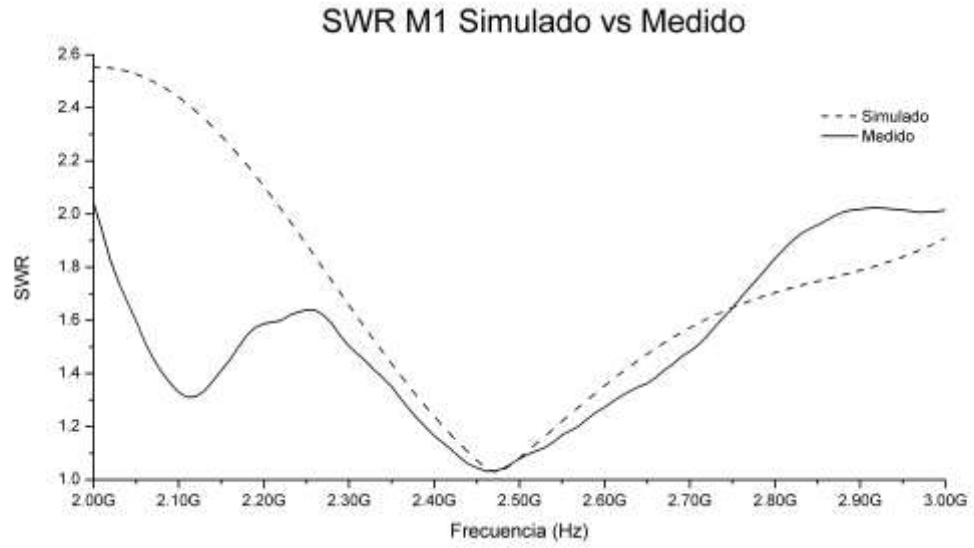


Fig. 7.17: Comparación del SWR medido y simulado para el aplicador T11.



**Fig. 7.18:** Comparación del SWR para el aplicador M11 entre valores medidos y simulados.

## 7.6 Resultados de pruebas de potencia en phantom

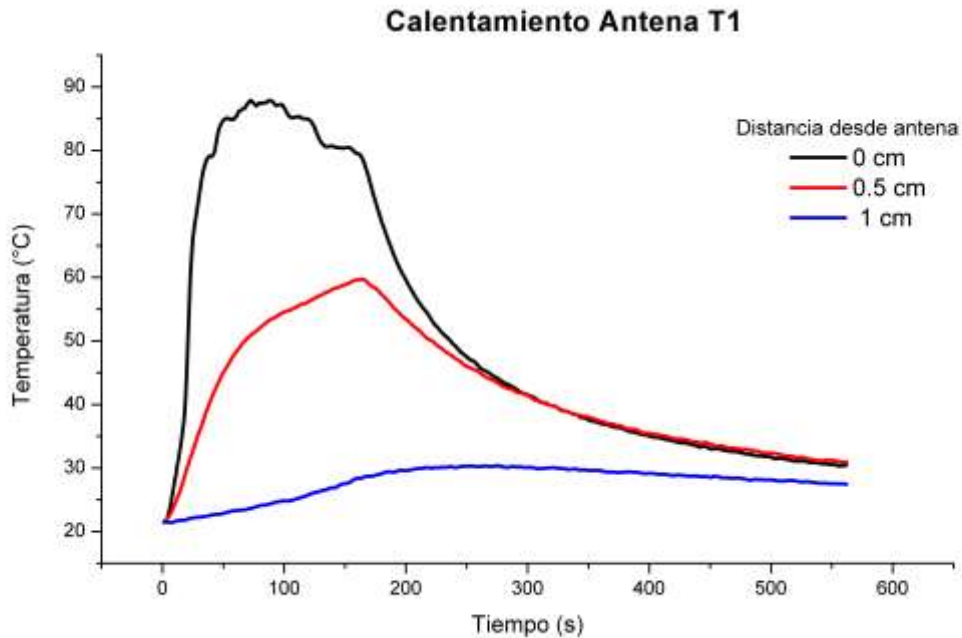
Una vez que se caracterizó la respuesta en frecuencia de las antenas se realizaron las pruebas de calentamiento en phantom en las cuales se buscó determinar la máxima temperatura alcanzada al aplicar potencias de 6 W y 10 W utilizando el montaje experimental previamente descrito en la metodología, tal como se muestra en la imagen de la figura 7.19.



Fig. 7.19: Montaje experimental para la realización de las pruebas de potencia en phantoms.

La gráfica de la Fig. 7.20 muestra el calentamiento de un phantom de tumor al utilizar la antena T1 con sensores de fibra óptica para registrar la temperatura colocados a distancias de 0, 5mm y 10 mm de la ranura de la antena, la cual se insertó 35 mm en el phantom.





**Fig. 7.20:** Registro de temperatura a distintas distancias de la antena al aplicar una potencia continua de 6 W a un phantom de tumor utilizando el aplicador T1.

Como se observa en la gráfica, la antena T11 fue capaz de alcanzar temperaturas superiores a los 85°C, temperatura a la cual el phantom sufre un cambio estructural debido a la temperatura y comienza a ebullición. Sin embargo, se puede observar que en el punto más cercano al lugar de inserción de la antena se logra un incremento de alrededor de 25°C luego de 20 segundos, mientras que a 5 mm de la antena, la misma temperatura es alcanzada luego de transcurrir 50 segundos. Por otro lado, el incremento de temperatura a una distancia de 10 mm de la antena fue mínimo durante la aplicación de la energía.

Tras un periodo de 180 segundos de aplicación se dejó de energizar la antena para observar la velocidad de enfriamiento de la misma. Se pudo observar que la temperatura en el punto de contacto de la antena se redujo en un 50 % tras 60 segundos.

Para demostrar la validez de las simulaciones realizadas en el modelo FEM se realizó la comparación que se muestra en la gráfica de la Fig. 7.20. Aquí se observa la similitud de los resultados del incremento de temperatura entre las simulaciones y los

registrados en el phantom. La diferencia entre ellos es de  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  mientras el phantom mantuvo su estructura física, sin embargo, al sobrepasar los  $80^{\circ}\text{C}$  la composición del mismo se altera y el incremento de temperatura cesa haciendo imposible realizar un seguimiento después de dicho punto.

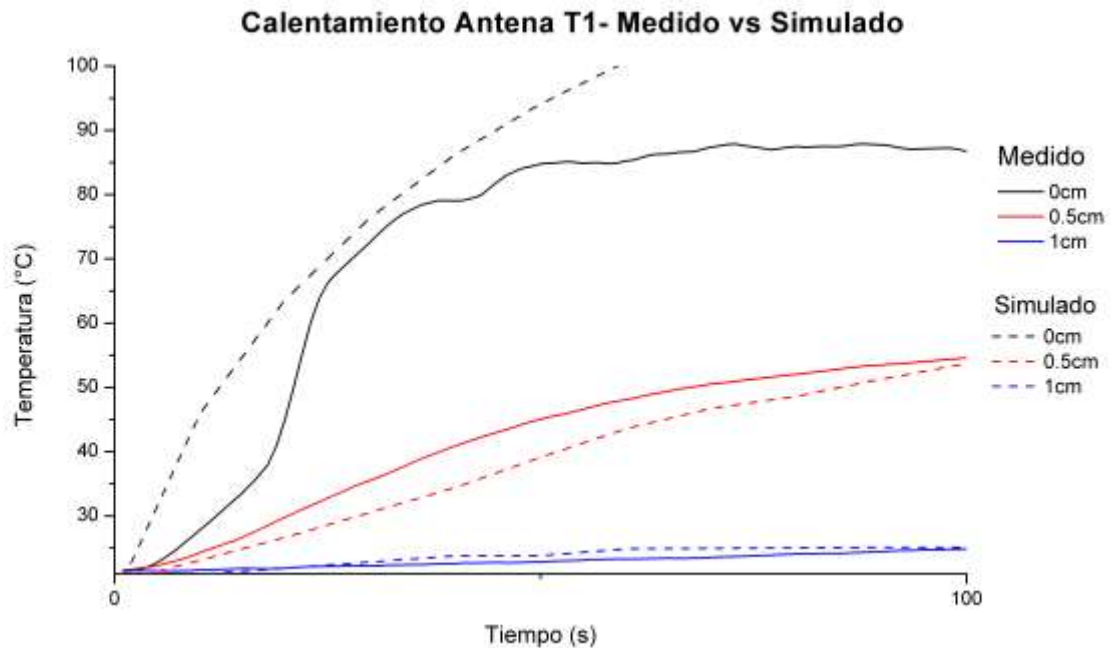
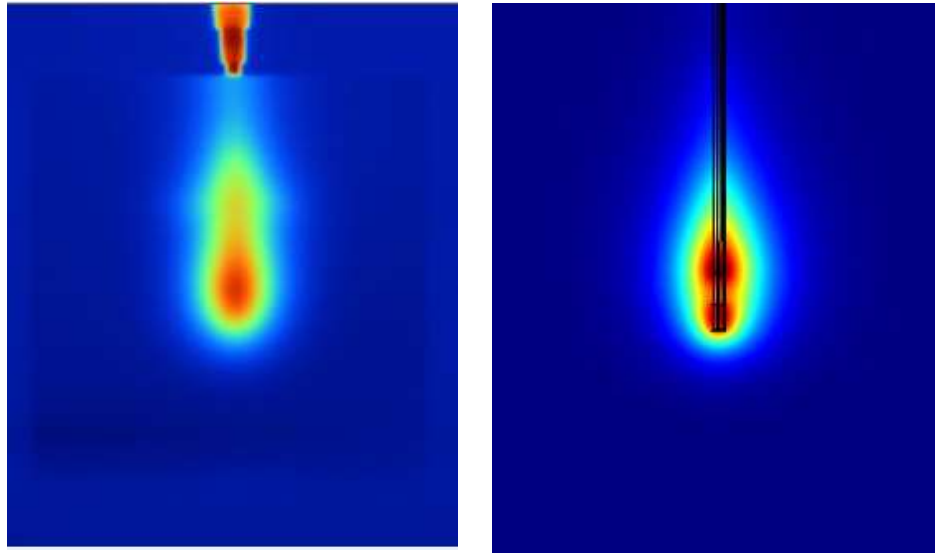


Fig. 7.21: Comparación del incremento de temperatura medido en el phantom contra el simulado en el modelo FEM.

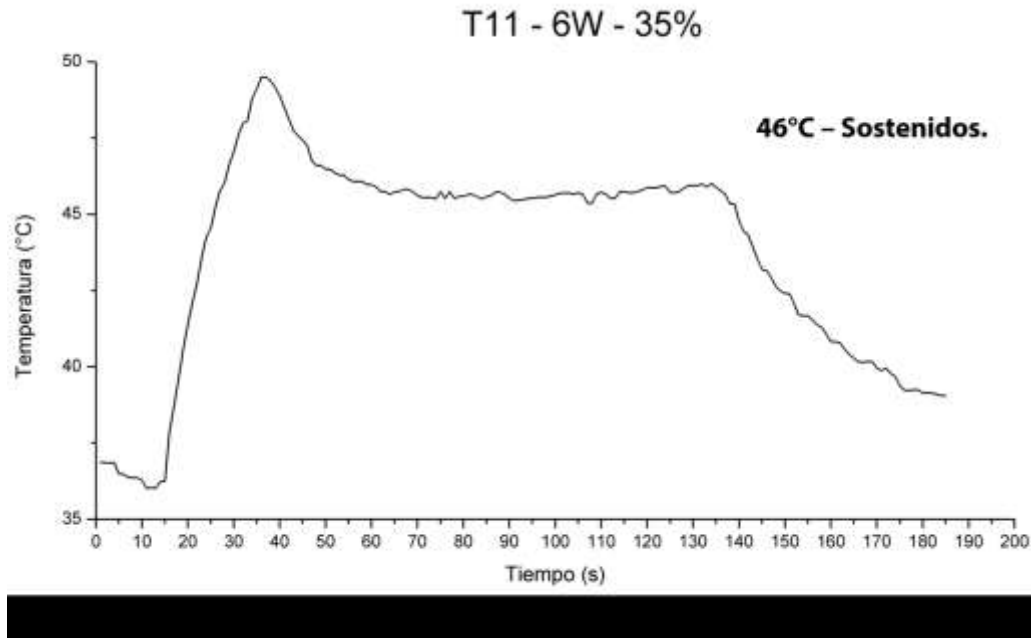
Posteriormente, se utilizó una cámara termográfica (Ti55FT, Fluke) para obtener una imagen térmica de la antena insertada en el phantom luego de aplicar la energía con la finalidad de comparar la distribución de temperatura de manera visual con los resultados obtenidos de las simulaciones. Dicha comparación se muestra en la imagen de la Fig. 7.22. Del lado izquierdo, se observa la imagen capturada con la cámara termográfica, mientras que a la derecha se encuentra la imagen de la distribución de temperatura obtenida a partir de la simulación con el software FEM.



**Fig. 7.22:** Imagen captada con la cámara termográfica (izq.) comparada contra la obtenida de la simulación (der.) del patrón de calentamiento de la antena aplicadora.

En esta comparación cuantitativa se puede observar que la zona y patrón de calentamiento son similares, con una forma de gota con regiones más calientes en los lugares cercanos a la ranura de la antena lo cual concuerda con las mediciones realizadas con los sensores de fibra óptica, obteniendo como resultado un área de calentamiento de aproximadamente 8 mm de ancho por 16 mm de largo con la forma anteriormente mencionada. En la imagen se aprecia una ligera distorsión debido a la presencia del phantom entre la antena y la cámara de la lente.

Por último, se realizaron pruebas de potencia aplicando la energía de manera pulsada. La figura 7.23 muestra los resultados de calentamiento en un phantom de tumor obtenidos al aplicar energía con una frecuencia de 2.45 GHz a una potencia de 6 W con un ciclo de trabajo del 35 % y una frecuencia de repetición de pulso de 10 Hz utilizando la antena T1.



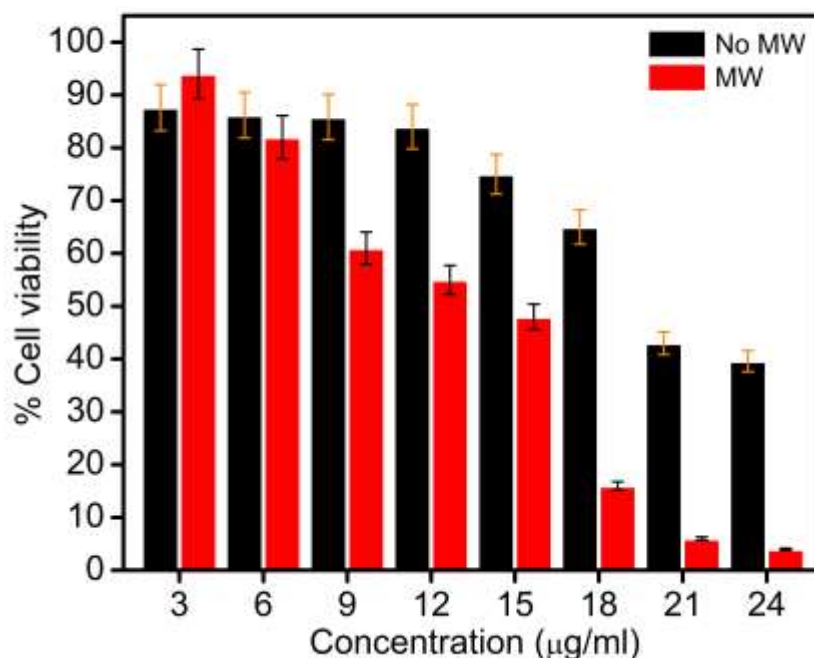
**Fig. 7.23:** Gráfica del calentamiento registrado en phantom al aplicar la energía de manera pulsada con un ciclo de trabajo del 35 %, tal como se ejemplifica en la parte inferior de la imagen.

En la gráfica se aprecia el incremento súbito de temperatura al aplicar la energía de manera continua por 25 segundos alcanzando los 58°C, sin embargo, una vez que la aplicación se realizó de manera pulsada la temperatura disminuyó para estabilizarse en 46°C, logrando sostener dicha temperatura por un periodo extendido de tiempo (2 min) antes de cesar la aplicación de la energía.

## 7.7 Resultados de pruebas *in vitro* con cultivos celulares y nanopartículas

Luego de la aplicación del campo electromagnético en las muestras de cultivos celulares con las nanopartículas de Cobalto-Ferrita, se llevaron a cabo conteos celulares en los que se comparó el porcentaje de células vivas con respecto a un cultivo de control. De esta manera, se determinó la viabilidad celular para cada concentración de nanopartículas comparando a la vez el efecto de aplicar o no el campo electromagnético de microondas para elevar la temperatura de las muestras a los 50° durante 50 segundos.

En la gráfica de la Fig. 7.24 se muestran los resultados donde se realiza una comparación de los porcentajes de viabilidad celular para cada concentración de nanopartículas medida en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de medio de cultivo. Además, se determinó el efecto total de la aplicación del campo electromagnético utilizando la antena T11 al comparar la viabilidad celular entre muestras con una misma concentración de nanopartículas.



**Fig. 7.24:** Viabilidad celular registrada para cada una de las muestras con distinta concentración de nanopartículas a las que se les aplicó (rojo), o no (negro), el campo electromagnético con la antena T1.

Se puede observar de manera general que al aplicar el campo electromagnético la su-

pervivencia celular se vio afectada. Lo anterior es especialmente notable conforme se incrementa la concentración de nanopartículas en la muestra de cultivo. La viabilidad celular fue menor al 20 % al aplicar la energía electromagnética en combinación con concentraciones de nanopartículas superiores a 18  $\mu\text{g/ml}$  en comparación con los cultivos a los que solamente se les añadieron las nanopartículas en la misma proporción.

A menores concentraciones la combinación de la aplicación de MWA y nanopartículas también resultó ser más efectiva que la utilización de las nanopartículas por si solas, sin embargo, el efecto no es tan pronunciado ya que la diferencia en la viabilidad celular entre las muestras no superó el 25 %. En las concentraciones de 3  $\mu\text{g/mL}$  y 9  $\mu\text{g/mL}$  la diferencia entre las muestras no resultó significativa y en general la supervivencia celular se mantuvo por arriba del 80 %.

## 7.8 Resultados de pruebas *in vivo* en modelos murinos

A continuación, se resumen los resultados obtenidos en los experimentos realizados utilizando ratones Nu/Nu inoculados con células tumorales de pulmón A549 a los cuales se les aplicó la terapia de MWA.

Con el propósito de evaluar el efecto de las nanopartículas, uno de los ratones fue inoculado previamente con nanopartículas de Cobalto-Ferrita antes de la aplicación de la MWA.

En la gráfica de la figura 7.25 se observa la temperatura registrada con el sensor de fibra óptica colocado junto con el catéter utilizado para introducir la antena dentro del tumor en el ratón de control, designado como R1/2.

Luego de 80 segundos de aplicación continua se alcanzó una temperatura de 50°C, después de este punto al aplicar la potencia de forma pulsada la temperatura disminuyó hasta mantenerse estable en 48°C. Dicha temperatura se mantuvo constante durante 145 segundos antes de finalizar la aplicación de energía. La temperatura registrada dentro del tumor regresó a la inicial luego de transcurrir 240 segundos de finalizar la aplicación.

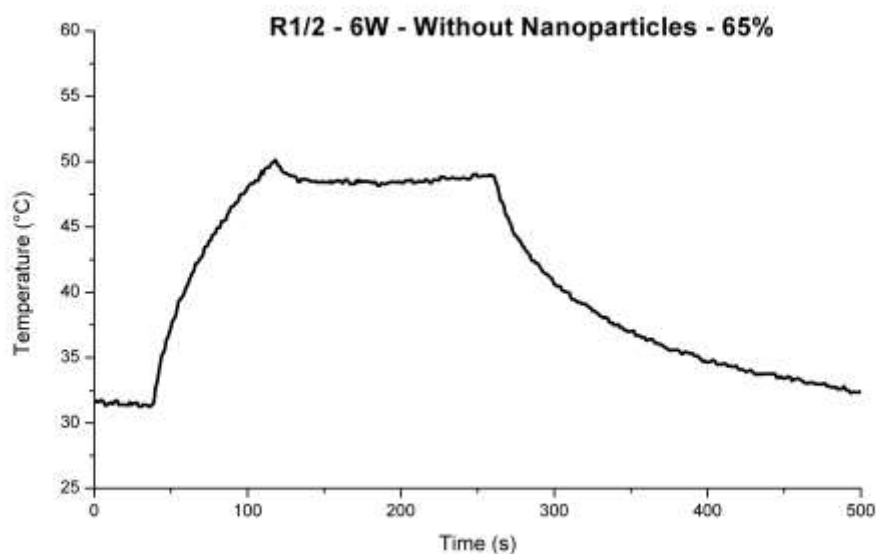
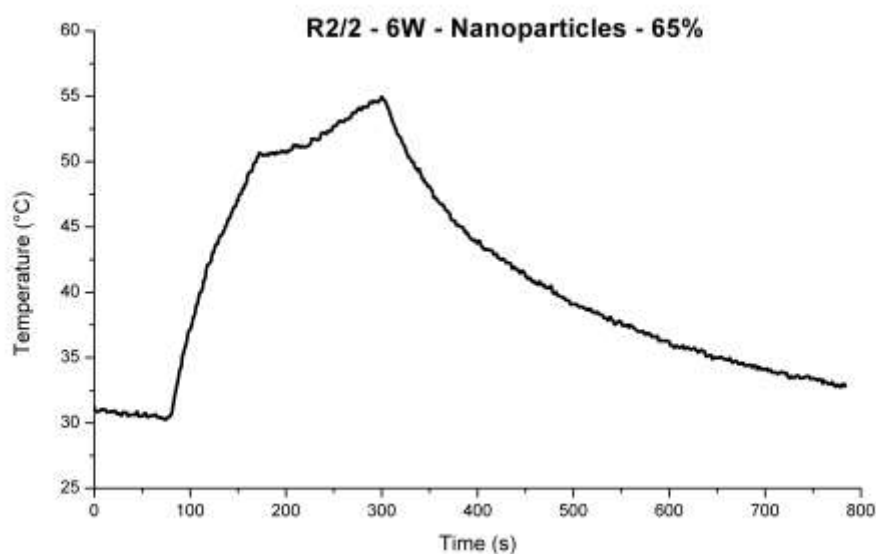


Fig. 7.25: Incremento de temperatura registrado en el tumor del ratón utilizado como control.

Para el ratón inoculado con las nanopartículas la temperatura de 50°C se logró después de 90 segundos. Al aplicar la energía de manera pulsada la temperatura continuó incrementándose de forma gradual hasta alcanzar 55°C luego de 120 segundos antes de suspender la aplicación. La temperatura registrada dentro del tumor regresó a la inicial luego de transcurrir 500 segundos después de suspender la aplicación de la energía. Lo anterior se muestra en la gráfica de la Fig. 7.26.



**Fig. 7.26:** Incremento de temperatura en el tumor del ratón inoculado con las nanopartículas de Cobalto-Ferrita por vía intravenosa.

En ambos casos el acoplamiento y desempeño de la antena fue el esperado, con una mínima potencia reflejada ( $<1W$ ) y siendo capaz de elevar rápidamente la temperatura del tejido. Además, se logró controlar la temperatura máxima a través de la aplicación pulsada de energía con distintos ciclos de trabajo.

En cuanto a los resultados, en el caso del ratón inoculado con nanopartículas el incremento de temperatura no cesó tras el comienzo de la aplicación de la energía de manera pulsada para estabilizar la temperatura y continuó incrementándose hasta alcanzar los 55°C a diferencia del ratón utilizado como control que alcanzó una temperatura máxima de 50°C al utilizar la misma potencia y ciclo de repetición.



## **8 Discusión y conclusiones**

### **8.1 Análisis de resultados**

La optimización de las antenas aplicadoras mediante el software de FEM al realizar barridos paramétricos permitió obtener las medidas geométricas ideales para la construcción de las antenas. Lo anterior se comprobó primeramente con las simulaciones realizadas en el modelo computacional donde se obtuvieron valores de SWR menores a 1.4, lo cual implica que las antenas elaboradas tienen un buen acoplamiento al medio para el cual fueron diseñadas.

Al analizar los resultados de las simulaciones del patrón de radiación y calentamiento de las antenas se puede determinar que ambas son capaces de alcanzar temperaturas superiores a los 50°C en un área semiesférica con un diámetro superior a 1 cm lo que las hace aptas para su posible aplicación en el tratamiento por MWA, logrando alcanzar el rango de temperatura en el tejido necesario para producir ablación térmica minimizando el daño al tejido sano circundante.

Posteriormente se logró establecer una metodología para la fabricación de las antenas aplicadoras que permitirá construir réplicas de las antenas diseñadas, o bien algún otro modelo diseñado en el futuro en el LAREMUS. Sin embargo, debido a la naturaleza artesanal del proceso de fabricación, existen ligeras variaciones entre cada antena construida por lo cual existe espacio para la mejora en el proceso de fabricación utilizado.

Al realizar la validación experimental de las antenas aplicadoras diseñadas se obtuvieron resultados satisfactorios. El SWR medido de manera experimental en phantom para ambos aplicadores fue menor que el registrado en las simulaciones, indicando un mejor acoplamiento al medio que el esperado. En cuanto a las pruebas de calentamiento, los aplicadores fueron capaces de elevar la temperatura del phantom por encima de los 55°C siguiendo una distribución de temperatura y tiempo de calentamiento similares a los obtenidos en las simulaciones. Con lo anterior queda plenamente validado el

diseño de las antenas aplicadoras, así como las simulaciones realizadas en el software FEM.

También se logró controlar de manera precisa el incremento de temperatura producido por las antenas aplicadoras mediante la modulación por pulsos y ciclos de trabajo variables. Esto permite utilizar el mismo aplicador para realizar tratamientos de hipertermia o ablación, con rangos de temperatura variables y por periodos prolongados, ofreciendo un mayor control y por ende una mayor precisión.

Sin embargo, la realización de pruebas experimentales en phantom tiene severas limitaciones físicas al momento de caracterizar el desempeño de la antena a temperaturas superiores a los 60°C por periodos prolongados. Estas limitaciones se deben a que la composición química de los phantoms se modifica con la temperatura, alterando las propiedades dieléctricas de los mismos.

En las pruebas realizadas con cultivos celulares *in vitro* acompañados de nanopartículas se obtuvieron resultados prometedores. Al incrementar la concentración de nanopartículas por si solas en una muestra los efectos citotóxicos fueron incrementando de igual manera, sin embargo, este efecto se vio ampliamente potenciado por la aplicación de MWA en conjunto con las nanopartículas logrando una disminución en algunos casos de más del 200 % en la viabilidad celular al combinar las microondas con la presencia de las nanopartículas.

Durante las pruebas *in vivo* la antena T1 presentó un adecuado desempeño logrando un buen acoplamiento y siendo capaz de elevar de manera precisa la temperatura a 55°C, sosteniéndola de forma continua al modular la potencia aplicada utilizando pulsos de excitación y ciclos de trabajo variables, lo cual abre la puerta a un mayor rango de posibles protocolos al ser capaces de controlar de manera precisa el incremento de temperatura producido por las antenas aplicadoras, ofreciendo la posibilidad de implementar distintas combinaciones de tiempo y potencia que mejor se adapten a las necesidades de la terapia de MWA.

## 9 Perspectivas y trabajo a futuro

### 9.1 Perspectivas y trabajo a futuro

Aunque prometedores los resultados obtenidos también abren paso a más trabajo futuro que aporte mayores avances en el desarrollo en el LAREMUS de aplicadores para MWA que puedan ser utilizados para el tratamiento del cáncer de mama en el ámbito clínico. A continuación, se mencionan algunos puntos a considerar en futuras investigaciones:

- Es necesario perfeccionar el proceso de fabricación de los aplicadores de tal manera que su construcción sea plenamente repetible y que cada antena elaborada sea idéntica a las medidas del diseño original.
- Mejorar las características externas del aplicador (recubrimiento, sistema de esterilización, etc.) para hacerlo apto para su uso clínico y en pruebas con animales.
- Los modelos computacionales pueden ser mejorados al incluir una mayor cantidad de tejidos presentes en la anatomía de la mama, ofreciendo de esta manera resultados que se aproximen aún más a los que se puedan presentar durante la realización de pruebas clínicas.
- En la fase experimental se requiere ampliar la cantidad de pruebas tanto *in vivo* en modelos murinos u otro modelo animal que permita realizar pruebas extensivas con el fin de evaluar los efectos a corto, mediano y largo plazo de la aplicación de la MWA, lo que permitirá establecer distintos protocolos posibles para el tratamiento de tumores cancerígenos.
- Una vez realizada la validación en modelos animales, será necesaria la experimentación en tejido humano *ex vivo* con miras al desarrollo de los primeros protocolos para pruebas clínicas.

## Índice de tablas

6.1. Propiedades térmicas y dieléctricas de los dominios. . . . .	34
6.2. Rangos de los valores utilizados en los barridos paramétricos. . . . .	43
6.3. Receta phantom mama. . . . .	49
6.4. Receta phantom tumor. . . . .	49
7.1. Dimensiones finales de los aplicadores. . . . .	73

## Bibliografía

- [1] “WHO | Cancer,” WHO, 2015.
- [2] H. Ellis and V. Mahadevan, “Anatomy and physiology of the breast,” *Surg.*, vol. 31, no. 1, pp. 11–14, 2013
- [3] PDQ Adult Treatment Editorial Board, *Breast Cancer Treatment and Pregnancy (PDQ®): Patient Version*. 2002.
- [4] Instituto Nacional de Estadística y Geografía, “Estadística a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama,” in Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2015, pp. 1–15.
- [5] “OMS | Cáncer de mama: prevención y control,” WHO, 2014.
- [6] K. F. Chu and D. E. Dupuy, “Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 14, no. 3, pp. 199–208, 2014.
- [7] M. Ahmed, C. L. Brace, F. T. Lee, and S. N. Goldberg, “Principles of and advances in percutaneous ablation,” *Radiology*, vol. 258, no. 2, pp. 351–69, Feb. 2011.
- [8] L. Tiong and G. J. Maddern, “Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma,” *Br. J. Surg.*, vol. 98, no. 9, pp. 1210–1224, Sep. 2011.
- [9] M. S. Sabel, “Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses,” *Cryobiology*, vol. 58, no. 1, pp. 1–11, Feb. 2009.
- [10] T. Mala, “Cryoablation of liver tumours – a review of mechanisms, techniques and clinical outcome,” *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, vol. 15, no. 1, pp. 9–17, 2006.

- [11] T. Mala, E. Samset, L. Aurdal, I. Gladhaug, B. Edwin, and O. Søreide, "Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions: a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation.," *Cryobiology*, vol. 43, no. 3, pp. 268–75, Nov. 2001.
- [12] Y.-F. Zhou, "High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation.," *World J. Clin. Oncol.*, vol. 2, no. 1, pp. 8–27, Jan. 2011.
- [13] P. Liang, J. Yu, X.-L. Yu, X. Wang, Q. Wei, S. Yu, H. Li, H. Sun, Z. Zhang, H. Liu, Z. Cheng, and Z. Han, "Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China.," *Gut*, vol. 61, no. 7, pp. 1–3, Jul. 2011.
- [14] C. L. Brace, "Radiofrequency and Microwave Ablation of the Liver, Lung, Kidney, and Bone: What Are the Differences?," *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, vol. 38, no. 3, pp. 135–143, May 2009.
- [15] M. G. Lubner, C. L. Brace, J. L. Hinshaw, and F. T. Lee, "Microwave tumor ablation: Mechanism of action, clinical results, and devices," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 21, no. SUPPL. 8, pp. S192–S203, 2010.
- [16] W. Fan, X. Li, L. Zhang, H. Jiang, and J. Zhang, "Comparison of Microwave Ablation and Multipolar Radiofrequency Ablation In Vivo Using Two Internally Cooled Probes," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 198, no. 1, pp. W46–W50, Jan. 2012.
- [17] A. S. Wright, L. A. Sampson, T. F. Warner, D. M. Mahvi, and F. T. Lee, Jr, "Radiofrequency versus Microwave Ablation in a Hepatic Porcine Model," *Radiology*, vol. 236, no. 1, pp. 132–139, Jul. 2005.
- [18] A. S. Wright, F. T. Lee, and D. M. Mahvi, "Hepatic Microwave Ablation With Multiple Antennae Results in Synergistically Larger Zones of Coagulation Necrosis," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, no. 3, pp. 275–283, Apr. 2003.
- [19] C. L. Brace, "Microwave Ablation Technology: What Every User Should Know," *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, vol. 38, no. 2, pp. 61–67, 2009.

- [20] M. Kato, *Electromagnetics in Biology*. 2006.
- [21] D. Miklavčič, N. Pavšelj, F. X. Hart, D. Miklavčič, N. Pavšelj, and F. X. Hart, "Electric Properties of Tissues," in *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006.
- [22] D. A. Dean, T. Ramanathan, D. Machado, and R. Sundararajan, "Electrical Impedance Spectroscopy Study of Biological Tissues.," *J. Electrostat.*, vol. 66, no. 3–4, pp. 165–177, Mar. 2008.
- [23] J. D. Bronzino and D. R. Peterson, *The biomedical engineering handbook*. CRC, 2015.
- [24] J. M. Bertram, D. Yang, M. C. Converse, J. G. Webster, and D. M. Mahvi, "A Review of Coaxial-Based Interstitial Antennas for Hepatic Microwave Ablation," *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 34, no. 3, pp. 187–213, 2006.
- [25] B. T. Mcwilliams, E. E. Schnell, S. Curto, T. M. Fahrback, and P. Prakash, "A Directional Interstitial Antenna for Microwave Tissue Ablation : Theoretical and Experimental Investigation," vol. 62, no. 9, pp. 2144–2150, 2015.
- [26] G. Schaller, J. Erb, R. Engelbrecht, and H. M. Seegenschmiedt, "Field simulation of Dipole Antennas for Interstitial Microwave Hyperthermia," *Proc. 1995 IEEE MTT-S Int. Microw. Symp.*, vol. 34, no. 6, pp. 307–310, 1995.
- [27] P. Bevelacqua. (2009, 07/03/2014). *Antenna-Theory*. Available: <http://www.antenna-theory.com/>
- [28] S. Labonte, H. O. Ali, and L. Roy, "Monopoles for microwave catheter ablation of heart tissue," in *Proceedings of 1995 IEEE MTT-S International Microwave Symposium*, 1995, pp. 303–306.
- [29] L. Hamada, K. Saito, H. Yoshimura, and K. Ito, "Dielectric-loaded coaxial-slot antenna for interstitial microwave hyperthermia: longitudinal control of heating patterns.," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 16, no. 3, pp. 219–29.+

- [30] L. Hamada, Basic analysis on SAR distribution of coaxial-slot antenna array for interstitial microwave hyperthermia. *IEICE Trans Electron*, 78:1624–31, 1995.
- [31] C. L. Brace, “Dual-slot antennas for microwave tissue heating: parametric design analysis and experimental validation.” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 7, pp. 4232–40, Jul. 2011.
- [32] J. R. Cook, R. R. Bouchard, and S. Y. Emelianov, “Tissue-mimicking phantoms for photoacoustic and ultrasonic imaging.” *Biomed. Opt. Express*, vol. 2, no. 11, pp. 3193–206, Nov. 2011.
- [33] E. Porter, J. Fakhoury, R. Oprisor, M. Coates, and M. Popovic, “Improved tissue phantoms for experimental validation of microwave breast cancer detection,” pp. 1–5, 2010.
- [34] Deiner A., "Les ondes hertziennes ultracourtes de 80 cm," in *J. Radiol. Electrol.* Vol. 20, pp. 193, 1936
- [35] Taylor, Leonard S., "Electromagnetic Syringe," in *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* , vol.BME-25, no.3, pp.303-304, May 1978
- [36] K. Saito, Y. Hayashi, H. Yoshmura, and K. Ito, “Numerical analysis of thin coaxial antennas for microwave coagulation therapy,” in *Proc. IEEE Antennas Propagation Soc. Int. Symp.*, vol. 2, 1999, pp. 992–995.
- [37] W. Hurter, F. Reinbold, and W. J. Lorenz, “A dipole antenna for interstitial microwave vol. 39, no. 6, pp. 1048–1054, Jun. 1991. hyperthermia,” *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*,
- [38] S. Labonte, A. Blais, S. R. Legault, H. O. Ali, and L. Roy, “Monopole antennas for microwave catheter ablation,” *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, vol. 44, no. 10, pp. 1832–1840, Oct. 1996.
- [39] J. C. Lin and Y. J. Wang, “The cap-choke catheter antenna for microwave ablation treatment,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 6, pp. 657–660, Jun. 1996.



- [40] M.F. Cepeda, A. Vera , L. Leija. High Temperature Hyperthermia in Breast Cancer Treatment, Hyperthermia, Dr. Nagraj Huilgol (Ed.), ISBN: 978-953-51-1129-0, InTech, DOI: 10.5772/53277.
- [41] M.F. Cepeda, A. Vera , L. Leija. “Coaxial antenna for microwave coagulation therapy in ex vivo swine breast tissue”, Electrical Engineering Computing Science and Automatic Control (CCE), 2010 7th International Conference on , vol., no., pp.268-273, 8-10 Sept. 2010
- [42] Ortega-Palacios R., A. Vera , L. Leija. “Microwave Ablation Coaxial Antenna Computational Model Slot antenna comparison”, Health Care Exchanges (PAH-CE), 2011 Pan American , vol., no., pp.112-115, March 28 2011-April 1 2011
- [43] J.F. López-Luna, “Optimización de la energía entregada por un aplicador de doble ranura microcoaxial para tratamiento de cáncer de mama mediante ablación por microondas: modelado FEM, validación en phantom y experimentación in vitro e in vivo.” Tesis M. en C., Bioelectrónica, Dpto. Ing. Elect. y Comp., CINVESTAV, Ciudad de México, 2015

## **Anexos**

### **Artículos en congresos internacionales indizados en la base de datos IEEE Xplore:**

J. E. Lara, A. Vera, L. Leija, and M. I. Gutierrez, "Modeling of electromagnetic and temperature distributions of an interstitial coaxial-based choked antenna for hepatic tumor microwave ablation," in 2015 12th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE), 2015, pp. 1–5.

J. E. Lara, A. Vera, and L. Leija, "Proposal for the application of microwave ablation as a treatment for breast cancer using interstitial applicators: Antenna design and FEM modeling," in 2016 Global Medical Engineering Physics Exchanges/Pan American Health Care Exchanges (GMEPE/PAHCE), 2016, pp. 1–6.

# Modeling of Electromagnetic and Temperature Distributions of an Interstitial Coaxial-based Choked Antenna for Hepatic Tumor Microwave Ablation

Jaime E. Lara, Arturo Vera and Lorenzo Leija  
Department of Electrical Engineering/Bioelectronics  
CINVESTAV-IPN  
Mexico D.F., Mexico Email:  
jelara@cinvestav.mx  
arvera@cinvestav.mx  
lleija@cinvestav.mx

Mario I. Gutiérrez Subdirección de  
Investigación Tecnológica Instituto  
Nacional de Rehabilitación Mexico D.F.,  
Mexico  
Email: m.ibrahin.gutierrez@gmail.com

**Abstract**—Liver tumors can be treated by microwave ablation, a therapy in which the goal is to increase the tissue's temperature in order to induce necrosis. For the application of microwave ablation interstitial antenna applicators have been developed with the objective of delivering and focusing energy deposition on the tissue in an effective manner. Choked antennas propose an ideal solution, as they are capable of producing a punctual hot-spot that prevents backward heating of the antenna. In this work designs for a choked and un-choked metal-tip monopole antenna are presented and modeled using finite element method to obtain their heating patterns, power deposition and temperature distributions, compare them and analyze the effects of the metallic choke over the same base antenna design at a frequency of 2.45 GHz and a power of 10 W.

**Index Terms**—Microwave ablation (MWA), coaxial choked antenna, finite element method (FEM) simulation, liver, tumor

## I. INTRODUCTION

Microwave ablation (MWA) is a technique used to treat different kinds of tumors. Its goal is to damage the cancerous tumors to induce necrosis while limiting the damage to the surrounding healthy tissue[1]. A common method for the application of MWA is through the use of coaxial-based antennas of which several different types and designs have been proposed, such as slot, monopole and dipole antennas [2]. A common concern in the different types of applicators is the ability to concentrate energy at the tip of the antenna while minimizing the heating of normal tissue in the area surrounding the target tissue and along the coaxial feedline of the antenna.

The main factors that produce the temperature increase along the antenna or waveguide are different impedance values of the antenna and tissue, the material of the coaxial cable used as a waveguide (copper) and the leak current that circulates along the external conductor of the coaxial cable [1]. These factors create a distinct elongated “teardrop” radiation and heating patterns.

In order to solve the backward heating issues, a proposed solution that has shown to be effective is the connection of a thin metallic choke to the antenna's outer conductor to block the current flow along it and focalize power deposition at the distal tip of the antenna [3]. As a result choked antennas that are properly designed can achieve highly localized specific absorption ratio (SAR) that minimize undesired backward heating and provide a better impedance coupling during MWA [4].

This paper presents a design and Finite Element Method (FEM) simulation of a coaxial choked metal-tip monopole (MTM) antenna for MWA and analyzes the effects of the metallic choke by comparing the power deposition and heating patterns between the choked and un-choked versions of the antenna at 2.45 GHz and a power of 10 W.

## II. METHODS AND MODELS

### A. Physical Principles

The physical principle of MWA is that the application of an electromagnetic field (EMF) on biological tissue produces an effect called dielectric hysteresis. This phenomena involves polar molecules, like water, that continuously try to realign with the applied EMF which polarity alternates billions of times per second. Because the molecules are unable to keep up with the fluctuations of the EMF, the excess energy applied is deposited on the tissue as heat [5].

The rate of heat generation  $Q_h$  is proportional to the square magnitude of the electric field  $E$ :

$$Q_h = \sigma |E|_2^2, \quad (1)$$

However the ratio of heat generation is not the determinant value to assess the amount of power that is being absorbed by the medium [6]. Once the axial and radial components of the electric field produced at the tip of the antenna are

known, the specific absorption rate (SAR) can be calculated [7]. The SAR is a critical measure to analyze the performance of coaxial antennas for MWA; this value represents the amount of deposited power per tissue mass unit [ $W/kg$ ] in any vectorial position and is mathematically expressed as:

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho} \bar{E}^2, \quad (2)$$

where  $\sigma$  is the tissue conductivity [ $S/m$ ],  $\rho$  is the tissue density  $kg/m^3$  and  $E$  is the magnitude of the electrical field [ $V/m$ ]. In general, it is desirable for the SAR to be greater over a focalized area in the distal tip of the antenna to prevent the formation of a backward heating pattern that elevates the temperature on the rest of the antenna due to losses along it. For this reason the effectivity of interstitial antennas depends on their geometry and insertion depth.

Another important parameter is the effective wavelength ( $\lambda_{eff}$ ), which determines the magnitude of the wavelength that propagates through the tissue [8]. Based on the  $\lambda_{eff}$  the geometry of the antenna is designed and calculated, this wavelength is defined as:

$$\lambda_{eff} = \frac{c}{f\sqrt{\epsilon_r}}, \quad (3)$$

where  $\epsilon_r$  is the relative permittivity of the tissue,  $c$  is the speed of light in free space [ $m/s$ ], and  $f$  is the frequency [ $Hz$ ] of the source signal.

Finally, another fundamental equation for modeling MWA antennas is the bioheat equation proposed by Pennes [9]:

$$\nabla \cdot (-k\nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (4)$$

where  $k$  is the tissue conductivity [ $W/m \cdot K$ ],  $\rho$  is the blood density  $kg/m^3$ ,  $C_b$  the blood specific heat [ $J/kg \cdot K$ ],  $\omega_b$  is blood perfusion rate  $kg/m^3 \cdot s$ ,  $Q_{met}$  the metabolism heat source,  $Q_{ext}$  the external heat source,  $T_b$  the blood temperature [ $K$ ] and  $T$  is the tissue's temperature [ $K$ ].

### B. Antenna Design.

The choked antenna was designed based on the structure of a 50 $\Omega$  UT-085 semi-rigid coaxial cable covered with a Teflon catheter, both of which determine the overall diameter of the applicator. The antenna is an MTM design with a metal cap disk at its distal tip. The metallic choke is adhered to the outer conductor of the coaxial cable at a distance of 4.25 mm of the cap disk. The inner dielectric fills the gap between the inner and outer conductors. The dimensions for the metallic choke were obtained via a combination of equation 3, and a parametric sweep made using the software in order to determine the optimal size based on desired performance.

Figure 1 shows the dimensions of each section of the antenna along with the overall diameter, as well as the material for each region of the antenna.

The un-choked design is based on the same previous geometry, but only the metallic choke was removed while the rest of the materials and dimensions remained unchanged. The

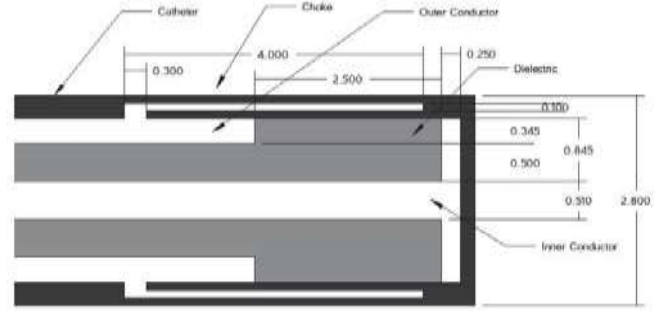


Figure 1. Schematic of the choked MTM antenna.

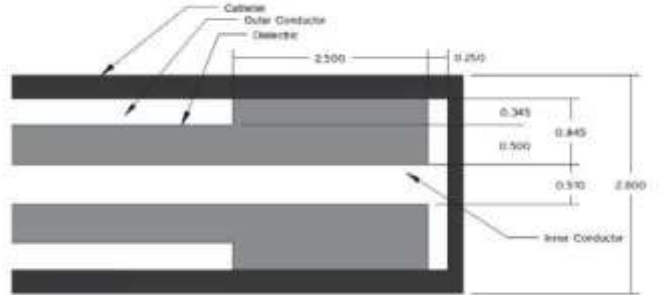


Figure 2. Schematic of the un-choked MTM antenna.

geometry of the un-choked MTM antenna is shown in figure 2.

### C. Computer Model and Simulation.

To model the antennas a commercial FEM software package was used. The geometry of the model was drawn, with a region representing liver tissue and another for the air surrounding said tissue, along with the antenna geometry.

The geometries were drawn as an axisymmetric 2D model, drawing only half the antenna along its longitudinal axis. Five regions corresponding to the computational domains were established. The first one consisted of liver tissue with a dimension of 25 mm  $\times$  50 mm, the air above the tissue with a dimension of 25 mm  $\times$  10 mm and finally the dielectric material, inner and outer conductor and catheter that compose the antenna.

The values of the dielectric parameters for each of the model's regions are shown in Table I.

Two types of physics were solved to analyze the antennae performance: one in the frequency domain to model the electromagnetic radiation and its propagation, and a second time-dependent analysis to determine the bioheat transfer in the tissue while being exposed to the EMF during 10 min.

The frequency domain study was performed applying a 10 W power excitation at a 2.45 GHz frequency to the antenna. The time-dependent study was performed along 10 min time-lapse in 15 second increments.

Table I  
THERMAL AND DIELECTRIC MATERIAL PROPERTIES

Parameter	Value
Relative permittivity, catheter	2.6
Relative permittivity, dielectric	2.03
Relative permittivity, liver	43.03
Electrical conductivity, liver	1.69[S/m]
Thermal conductivity, liver	0.52[W/(m*K)]
Density, liver	1079[kg/m <sup>3</sup> ]
Specific heat, liver	3540[J/(kg*K)]
Temperature, blood	310.15[K]
Specific heat, blood	3639[J/(kg*K)]
Density, blood	1e3[kg/m <sup>3</sup> ]
Blood perfusion rate	3.6 e-3[1/s]

Both studies were linked by using the following equations [10]:

$$\rho C_p u \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{ext}, \quad (5)$$

$$Q_{ext} = Q_{rh} + Q_{ml}, \quad (6)$$

$$Q_{rh} = \frac{1}{2} \text{Re}(J \cdot E), \quad (7)$$

$$Q_{ml} = \frac{1}{2} \text{Re}(i\omega B \cdot H). \quad (8)$$

These equations relate the generated electric and magnetic fields with the heat they produce to feed that value into the bioheat transfer equation to determine the tissue's temperature increase.

Figure 3 shows the generated mesh, with a maximum element size of 2.2 mm and a minimum of 0.0075 mm on the "finer" setting. This provides a dense mesh near the surface of the antenna where the SAR is more variable and a finer temperature distribution exists while building a coarser mesh in the rest of the geometry, achieving a compromise between computational time and resolution of the results obtained by the solver.

### III. RESULTS AND DISCUSSION

From the models, a series of values were obtained to compare both geometries and evaluate the effects of the metallic choke on the SAR and heating pattern produced by the antenna, as well as the amount of damage inflicted on the tissue. The amount of power deposited by mass unit was obtained to determine the effective radiation pattern emitted by each antenna. Figure 4 shows the SAR distribution for the un-choked and choked designs.

However the SAR pattern is only a partial indicator of the antenna's heating and lesion shape. For this reason the

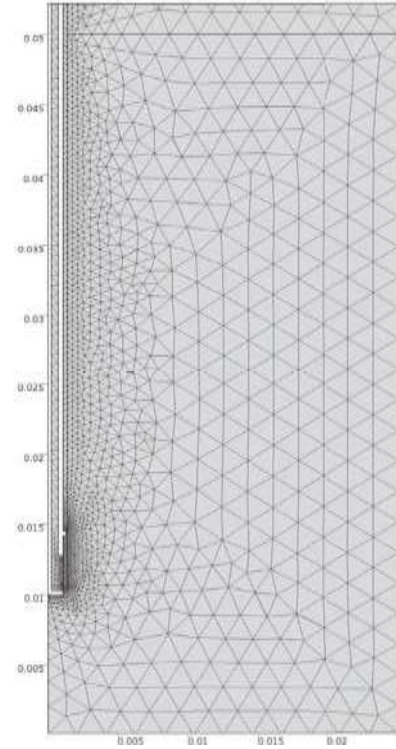


Figure 3. Generated mesh. A denser mesh was traced near the surface of the antenna while a coarse mesh is visible at the edges of the model.

isothermal contour plots (fig. 5) were obtained and compared for each of the antennas after 5 minutes. The area of the temperature increase closely followed the SAR distribution over the tissue. However, the overall temperature increase was greater for the choked antenna (~50°C) in comparison to the un-choked design (~40°C), achieving a maximum temperature of 87.3°C after 5 minutes, enough to produce tissue ablation. Another important aspect concerning the antenna's backward heating is clearly seen with the help of the isothermal contour plots (fig. 5).

Finally the estimated lesion shape and size was determined using the tissue's and blood's thermal and electrical properties such as initial temperature, blood perfusion, time of energy application, permittivity and conductivity and the Arrhenius equation built into the software that takes into account the frequency factor  $A \text{ s}^{-1}$  and the activation energy for irreversible damage reaction  $dE(\text{J/mol})$ . Figure 6 shows the level of tissue damage for both antennas after 5 minutes of the MWA application. The damaged tissue is directly related to the temperature increase, in the areas with a higher SAR, and by extent a higher temperature increase, the total damage is greater than in the areas further away from the antenna where the blood perfusion is able to cool the tissue and prevent the temperature from increasing, therefore reducing the risk of tissue necrosis.

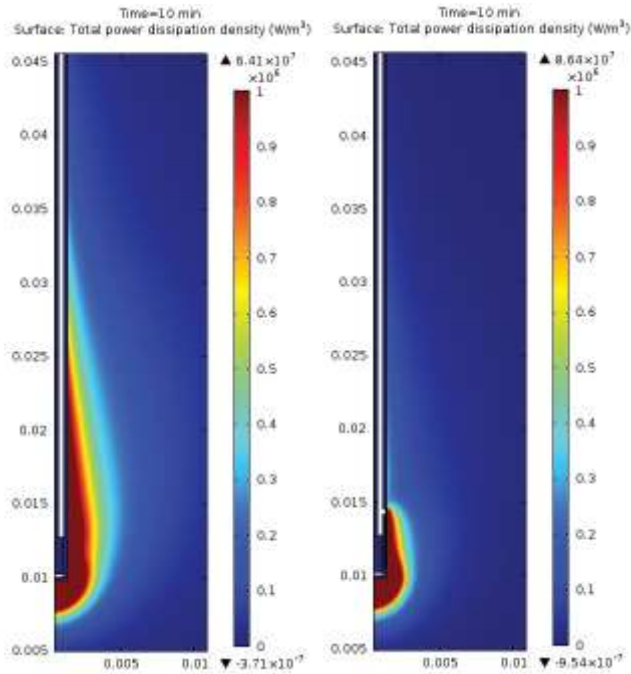


Figure 4. SAR distributions for the un-choked (left) and choked (right) MTM antennas (dimensions in m).

#### IV. CONCLUSIONS

It is evident that the metallic choke greatly focuses the SAR distribution near the distal tip of the antenna in comparison to the un-choked model.

While the SAR pattern of the un-choked antenna has an elongated shape that extends gradually from the antenna's tip to about 3 cm along the body of the applicator, the choked antenna was able to concentrate the EMF and therefore focalize the energy deposition in a semi-spherical area that extends from the distal tip of the antenna to the junction of the metallic choke and the outer coaxial conductor. The focalization of the hot-spot is evident on the choked antenna, showing a temperature increase exclusively at the distal tip of the applicator, in contrast to the un-choked design where the temperature increases along the longitudinal axis.

A comparison of the results with other antenna designs is shown in table II. It should be noted that the presented choked MTM design offered a significant temperature increase while using a relatively low power level. In other cases a greater temperature increase has been reported however these models fail to take into account the blood perfusion rate [11] or do not report the total application time [12], [13], making it difficult to correctly assess and compare their performance against other designs.

Overall, the choked antenna demonstrated a superior ability to focus and depose power, thus increasing the overall temperature of the tissue in a small area around its distal tip, making them ideal for highly focalized MWA treatments. The metallic choke also prevented the backward heating issues present in other antenna designs, decreasing the risk of unwanted damage

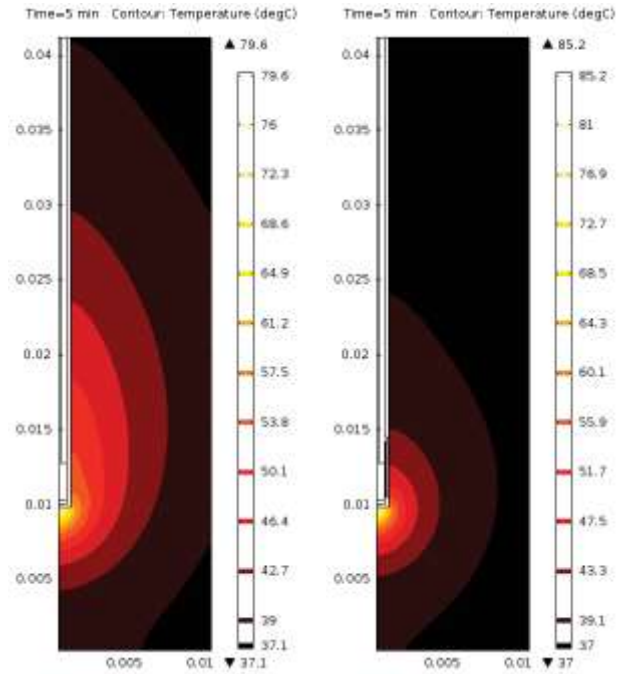


Figure 5. Isothermal contour plots for the un-choked (left) and choked (right) MTM antennas, the focalized hot-spot and the greater temperature increase result of the metallic choke on the antenna can be seen.

to the healthy tissue around the area of application. Further analysis can be made to determine the optimal combination of exposure time and power in order to precisely control the amount of tissue damage, as well as ex-vivo and in-vivo experiments to corroborate the results shown in this paper.

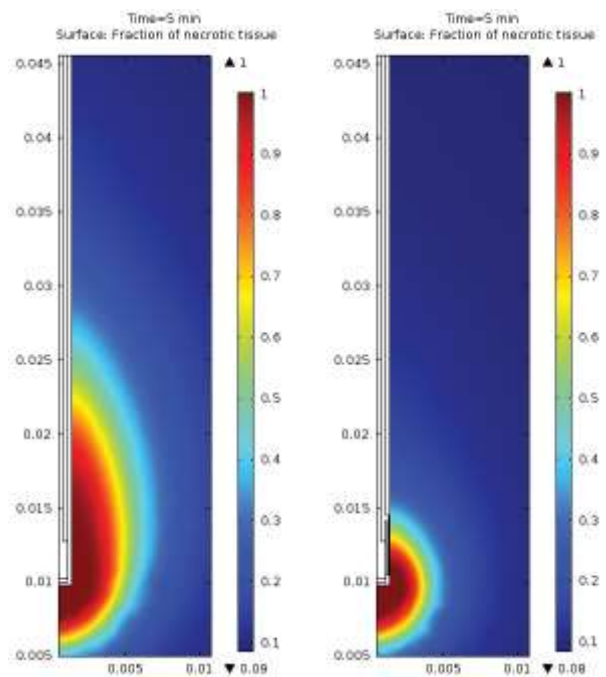


Figure 6. Necrotic tissue fraction, an assessment of the total damage made to the tissue for each antenna model (un-choked at the left, choked at the right).

Table II  
COMPARISON OF RESULTS OBTAINED WITH SIMILAR ANTENNA DESIGNS BY OTHER AUTHORS.

Authors	Antenna Type	Power	Time of application	Temperature Increase
Maini, et al. [12]	Extended Tip Choked Monopole	60 W	-	43 °C
Chaichanyut [11]	Cap Choke	50 W (aprox.)	5 min	119 °C
Ortega-Palacios, et al. [13]	One-Slot Coaxial	10 W	-	120 °C
Lara, et al.	Choked Metal Tip Monopole	10 W	5 min	48 °C

#### REFERENCES

- [1] Bertram JM, Yang D, Converse MC, Webster JG, et al. A Floating Sleeve Antenna Yields Localized Hepatic Microwave Ablation. *IEEE Trans. Biomed Eng.* 2006;53(3):533-537.
- [2] Bertram JM, Yang D, Converse MC, Webster JG, et al. A review of coaxial-based interstitial antennas for hepatic microwave ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2006;34(3):187-213.
- [3] J. C. Lin and Y. J. Wang, "The cap-choke catheter antenna for microwave ablation treatment," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 6, pp. 657-660, Jun. 1996.
- [4] Longo I, Gentili G, Cerretelli, Tosoratti N. "A coaxial antenna with miniaturized choke for minimally invasive interstitial heating." *IEEE Trans. Biomed Eng.* 2003;50:82-8.
- [5] Brace CL. Microwave ablation technology: what every user should know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38: 61-67.
- [6] Duck FA. *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book*. London: Academic Press, 1990.
- [7] Clibbon KL, McOwen A. Efficient computation of SAR distributions from interstitial microwave antenna arrays. *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* 1994; 42: 595-600.
- [8] Balanis CA. *Adv. Engineering Electromagnetics*. New York: Wiley, 1989.
- [9] E.H. Wissler, "Pennes' 1948 paper revisited", *J Appl Phys*, vol. 85, pp. 35-41, 1998.
- [10] RF Module User's Guide, COMSOL, pp. 197, 2012.
- [11] Chaichanyut M, Microwave Ablation with Cap-Choke Antenna: Result in Computer Simulation. *Electrical Engineering/Electronics Computer Telecommunications and Information Technology (ECTI-CON)*, 2010 International Conference on ,pp.679-682, 19-21 May 2010.
- [12] Maini, S, Marwaha, A. "Comparison of coaxial choke and extended tip choke antenna for interstitial microwave ablation of HCC." *Information and Communication Technologies (WICT)*, 2011 World Congress on, pp.841-845, 11-14 Dec. 2011.
- [13] Ortega-Palacios R, Vera A, Leija L, "Microwave ablation coaxial antenna computational model slot antenna comparison," *Health Care Exchanges (PAHCE)*, 2012 Pan American, pp.58-61, 26-31 March 2012.

# Proposal for the Application of Microwave Ablation as a Treatment for Breast Cancer Using Interstitial Applicators: Antenna Design and FEM modeling

J. E. Lara, A. Vera and L. Leija

Department of Electrical Engineering/Bioelectronics CINVESTAV-IPN, Ciudad de México, Mexico

Email: jelara@cinvestav.mx, arvera@cinvestav.mx, lleija@cinvestav.mx

**Abstract**—In this paper a series of designs of micro coaxial antennas for MWA therapy to be used for the treatment of breast cancer tumors coupled to both breast and tumoral tissue is presented. The designs were modeled and optimized using Finite Element Method (FEM) simulation to ensure the minimal SWR possible value and obtain several parameters of interest such as the antenna's radiation patterns, temperature distributions and estimated lesion sizes.

**Keywords**—Microwave ablation (MWA), coaxial slot antenna, finite element method (FEM) simulation, breast, tumor

## I. INTRODUCTION

When breast cancer has been diagnosed and classified as operable, a conventional treatment is to remove the tumoral mass surgically, which can involve a multimodal treatment approach consisting of a breast-conserving or radical mastectomy surgery along with X-ray radiation or systemic therapy. However in cases where surgical treatment is not possible or advised, there is a need for an alternative treatment approach.

Microwave ablation (MWA) is a technique that could be used to treat different kinds of tumors in a minimally invasive way by applying a localized high intensity electromagnetic field (EMF) causing a temperature increase on the radiated tissue inducing necrosis to the target area while limiting the damage on the surrounding tissue [1],[2],[3],[4]. A method for the application of MWA treatment is making use of coaxial-based antennas [5] that can be inserted through small incisions on the skin and guided to the target tissue.

The generation of the EMF and its subsequent temperature increase is dependent on the coupling of the antenna or applicator to the target tissue. A measure of the effective coupling is the standing wave ratio (SWR). The SWR is the ratio between applied and reflected power, the value can range from 1 to infinity. The closer the value is to 1, the smaller the reflected power is, meaning the antenna is more efficient.

Proper optimization of the antennas' geometry to better couple them to the dielectric properties of a specific tissue can reduce the SWR and increase the amount of power deposited on the tissue while minimizing insertion losses that might provoke an unwanted heating of the antenna, thus enabling a better damage control during the application of MWA therapy [6].

Also, the development of antennas that are coupled not only to tumoral tissue but to healthy breast tissue as well may

prove useful for the treatment of different shapes of tumors. Spiculated tumors which have an irregular shape and tend to be densely surrounded by healthy tissue can pose a potential difficulty for a MWA treatment using an antenna that is designed to be inserted directly on the tumor, however an applicator coupled to the healthy breast tissue could bypass this issue avoiding the need to insert the applicator directly in the tumor and positioning it in the surrounding area instead without reducing its power transfer efficiency.

In this paper a series of designs of micro coaxial antennas for MWA therapy to be used for the treatment of breast cancer tumors coupled to both breast and tumoral tissue is presented. The designs were modeled and optimized using Finite Element Method (FEM) simulation to ensure the minimal SWR possible value and obtain several parameters of interest such as the antenna's radiation patterns, temperature distributions and estimated lesion sizes.

## II. METHODS AND MODELS

### A. Antenna Design.

The designs and computational models were elaborated and optimized using a commercial software package. The electromagnetic field propagation and the heating produced by it were modeled to determine the estimated overall effect of MWA on breast and tumoral tissue. A 2D axisymmetrical approach was used to design the antennas based on the structure of a 50  $\Omega$  UT-047 micro coaxial cable to design several single and dual slot antennas.

In the model the antennas were placed in healthy and tumoral breast tissue to determine the optimal geometric design parameters to ensure the lowest SWR possible. To first approach the dimensions of each antenna, the effective wavelength  $\lambda_{eff}$  was determined for each medium using the equation [7]:

$$\lambda_{eff} = \frac{c}{f \sqrt{\epsilon_r}}, \quad (1)$$

where  $\epsilon_r$  is the relative permittivity of the tissue,  $c$  is the speed of light in free space [ $m/s$ ], and  $f$  is the frequency [ $Hz$ ] of the source signal. This equation provides the approximate wavelength of propagation using the permittivity value of the tissue, which is 5.08 for breast and 59 for tumoral tissue respectively at 2.45 GHz.



### B. Computer Model and Simulation.

A computational model was solved to obtain several parameters of interest, among these were the SAR pattern, temperature distributions and approximate damage inflicted on the tissue after the application of the ablation therapy. To model the tissue and the air surrounding it, two domains were added to the model with the physical characteristics of each.

The dimensions of these domains was modified during the simulation to emulate different insertion depths and evaluate the antenna's performance and overall SWR in relation to this. To obtain the aforementioned parameters of interest, two analysis were performed: a frequency domain study to model the electromagnetic field propagation, and a time-dependent analysis to solve the model for the bioheat transfer, temperature distributions and tissue damage.

For the frequency domain study, frequencies in the range of 2 to 3 GHz were employed to determine the antenna behavior and monitor the SWR in response to the excitation frequency. Afterwards for the time dependent analysis the frequency was set to 2.45 GHz and the study performed for 10 minutes of continuous excitation and a power of 10 W.

To link both physics models a series of equations that correlate the electromagnetic field with the temperature increase of the tissue were used [8]:

$$\rho C_p u \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{ext}, \quad (2)$$

$$Q_{ext} = Q_{rh} + Q_{ml}, \quad (3)$$

$$Q_{rh} = \frac{1}{2} \operatorname{Re}(J \cdot E), \quad (4)$$

$$Q_{ml} = \frac{1}{2} \operatorname{Re}(i\omega B \cdot H). \quad (5)$$

These equations take into account the amount of power deposited by the applied electric and magnetic fields over a volume of the tissue and model it as a single heat source which is then inserted into Pennes bioheat equation [9].

$$\nabla \cdot (-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (6)$$

where  $k$  is the tissue conductivity [ $W/m \cdot K$ ],  $\rho$  is the blood density  $kg/m^3$ ,  $C_b$  the blood specific heat [ $J/kg \cdot K$ ],  $\omega_b$  is blood perfusion rate  $kg/m^3 \cdot s$ ,  $Q_{met}$  the metabolism heat source,  $Q_{ext}$  the external heat source,  $T_b$  the blood temperature [ $K$ ] and  $T$  is the tissue's temperature [ $K$ ].

The values of the physical, dielectric [10] and thermal parameters [11] for each of the model's domains are shown in Table I.

For the solution of the model using FEM, a dense mesh was traced near the surface of the antenna where the SAR, temperature distribution and tissue damage values change more rapidly and a higher resolution is desired, while a coarse mesh was used in the rest of the geometry, achieving a

TABLE I  
THERMAL AND DIELECTRIC MATERIAL PROPERTIES

Parameter	Value
Relative permittivity, catheter	2.6
Relative permittivity, dielectric	2.03
Relative permittivity, breast	5.08
Relative permittivity, tumor	59.06
Electrical conductivity, breast	0.13[S/m]
Electrical conductivity, tumor	3[S/m]
Thermal conductivity, breast	0.33[W/(m*K)]
Thermal conductivity, tumor	0.5[W/(m*K)]
Specific heat, breast	2550[J/(kg*K)]
Specific heat, tumor	3610[J/(kg*K)]
Density, breast	1041[kg/m <sup>3</sup> ]
Density, tumor	1079[kg/m <sup>3</sup> ]
Temperature, blood	310.15[K]
Specific heat, blood	3639[J/(kg*K)]
Density, blood	1e3[kg/m <sup>3</sup> ]
Blood perfusion rate	3.6 e-3[1/s]

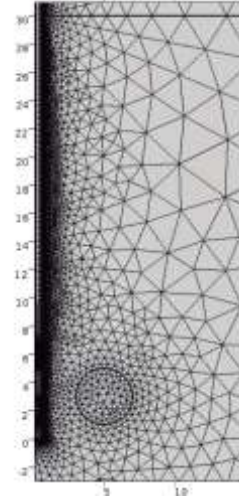


Fig. 1: Generated finite element mesh. A denser mesh was traced near the surface of the antenna while a coarse mesh is visible at the edges of the model.

compromise between computational time and solution value accuracy obtained by the solver. Fig. 1 shows the generated mesh, with a maximum element size of 2.2 mm and a minimum of 0.0075 mm.

### C. Antenna Optimization.

Afterwards a series of successive parametric sweeps were performed to find the optimal geometric dimensions for each antenna. These parameters included the slot size, slot

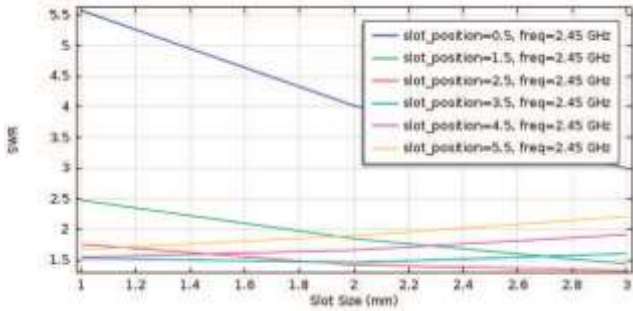


Fig. 2: Parametric sweep performed to obtain the optimal ratio between slot size and position.

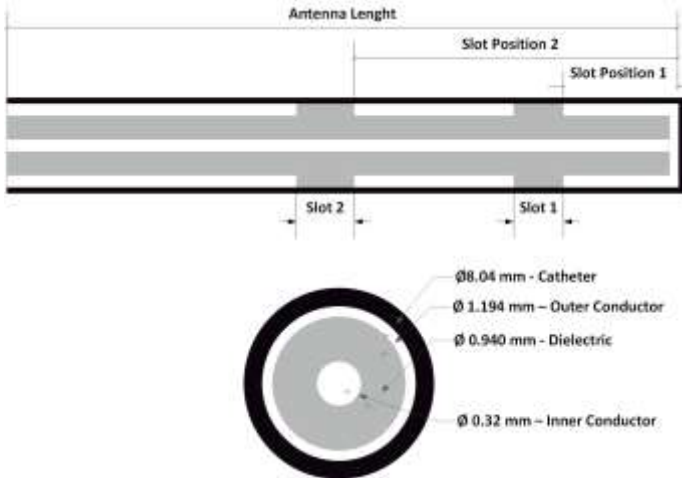


Fig. 3: General schematic design of the antennas. The values for each annotated dimension are shown in table II.

position, antenna length, and slot separation when applicable. Each of these parameters modified the overall SWR, which was plotted against a series of values for every dimension, an example of the process is shown if Fig. 2.

Fig. 3 shows the dimensions of each section of the antenna along with the overall diameter, as well as the material for each region of the antenna. The final dimensions for each antenna after the optimization are summarized in table II.

### III. RESULTS

The results for the FEM models of each optimized antenna are shown next, these include the radiation pattern, temperature distribution and approximate tissue damage.

#### A. Single slot coaxial antenna optimized for breast tissue.

Fig. 4 shows the SAR of the antenna designed for breast tissue in an area that is around 7 mm long and 5 mm wide in the distal section and its corresponding temperature increase caused by the applied electromagnetic field, with a maximum temperature of 81.1°C after 2 minutes of exposition.

The estimated damage to the tissue is shown in Fig. 5. The rate of tissue damage is normalized with 0 corresponding to completely unaffected and 1 to the most damaged.

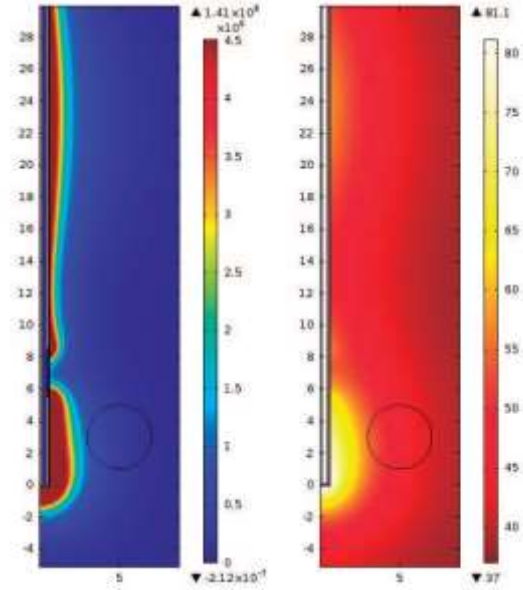


Fig. 4: SAR and temperature distribution for the single slot antenna inserted in breast tissue (dimensions in mm).

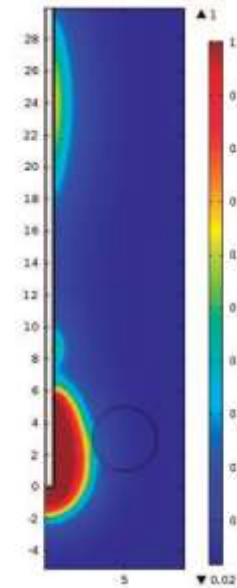


Fig. 5: Estimated lesion produced by the single slot antenna for breast tissue after 2 minutes of field application.

The overall SWR performance of the antenna was assessed at various insertion depths and is presented in Fig. 6.

#### B. Single slot coaxial antenna optimized for tumoral tissue.

For the single slot antenna for tumoral tissue, Fig. 7 shows the SAR pattern and temperature distribution. The maximum temperature after 2 minutes of MWA application was 100 °C. The tissue damage and SWR plotted against insertion depth are presented in Figs 8 and 9 respectively.

TABLE II  
GEOMETRIC DIMENSIONS FOR THE PARAMETERS SHOWN IN FIG. 3 FOR THE DESIGNED ANTENNAS

Single Slot (Breast)		Single Slot (Tumor)		Dual Slot (Tumor)	
Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
Antenna length	100 mm	Antenna length	90 mm	Antenna length	90 mm
Slot size 1	3 mm	Slot size 1	3 mm	Slot size 1	2 mm
Slot position 1	5.5 mm	Slot position 1	2.5 mm	Slot position 1	1 mm
				Slot size 2	2 mm
				Slot position 2	5 mm

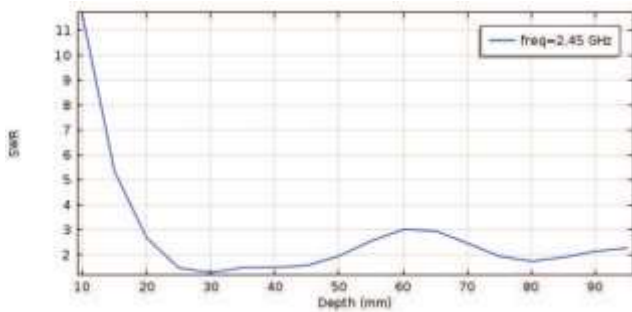


Fig. 6: SWR in relation to insertion depth for the single slot antenna designed for breast tissue.

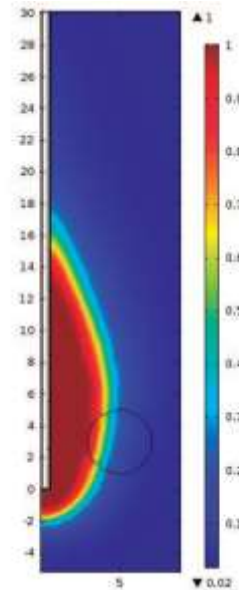


Fig. 8: Lesion produced on tumor by the single slot antenna after 2 minutes of field application.

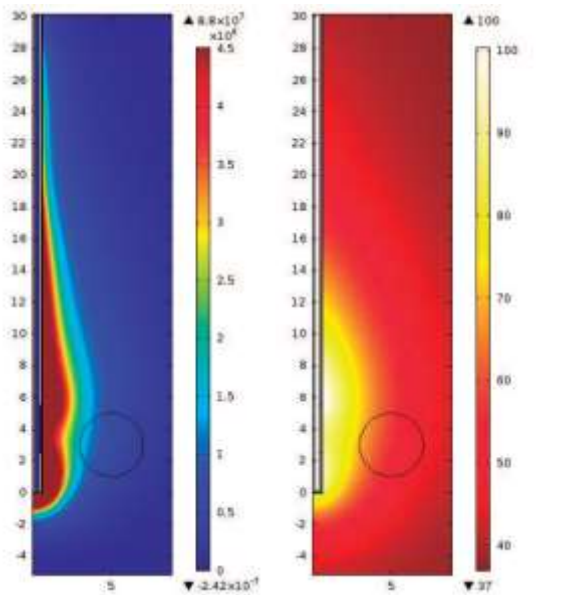


Fig. 7: SAR and temperature distribution for the single slot antenna inserted in tumoral tissue (dimensions in mm).

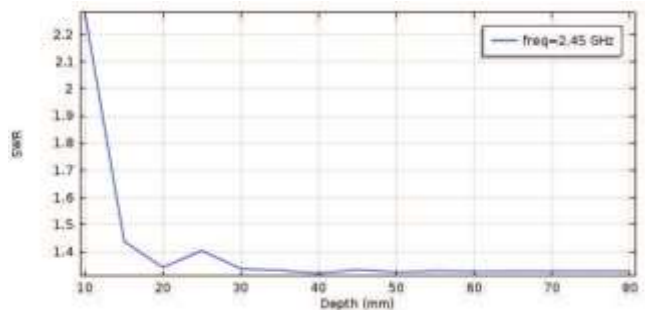


Fig. 9: Single slot antenna for tumor SWR value in relation to the insertion depth.

C. Dual slot coaxial antenna optimized for tumoral tissue.

Finally the amount of energy deposited on the tissue and the resulting temperature increase for the double slot antenna for tumoral tissue can be seen in Fig. 10. The maximum temperature reached after 2 minutes of exposure was 108

°C.

The total damage after the same period is exemplified in Fig. 11, while the SWR dependency on insertion depth is shown in Fig. 12.

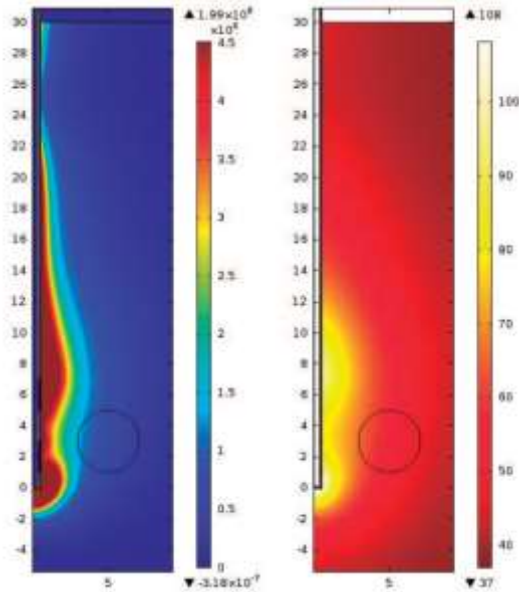


Fig. 10: SAR and temperature distribution for the dual slot antenna optimized for tumoral tissue (dimensions in  $mm$ ).

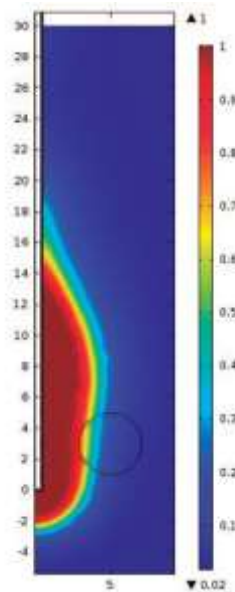


Fig. 11: Damaged inflicted on tumoral tissue after 2 minutes of field application with the dual slot antenna optimized for the aforementioned tissue.

#### IV. DISCUSSION

Overall the antennas demonstrated an adequate performance for the application of MWA for the proposed treatment of breast cancer tumors at different depths.

The SWR values for all the antennas remained below 1.5 providing a good coupling to both the breast and tumoral tissue for a frequency of  $2.45\text{ GHz}$  and a power of  $10\text{ W}$ , reaching the necessary temperatures for thermal ablation below 2 minutes of EMF application.

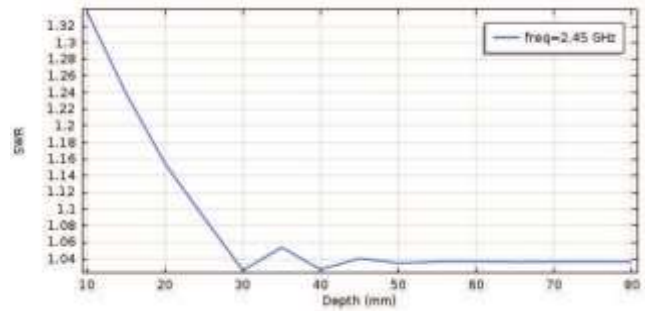


Fig. 12: SWR value of the dual slot antenna for tumor at different insertion depths.

Results also demonstrate the feasibility of building antennas with a smaller diameter ( $1.14\text{ mm}$ ) than some previously reported ( $2.16\text{ mm}$ ) which may help reduce the amount of mechanical trauma needed for their insertion making it possible to introduce the applicator to the body using a trocar or an over-the-needle catheter thus providing a potential, minimally invasive solution, for the treatment of breast cancer.

#### V. CONCLUSIONS

Overall the antennas demonstrated an adequate performance for the application of MWA for the proposed treatment of breast cancer tumors at different depths.

The SWR values for all the antennas remained below 1.5 providing a good coupling to both the breast and tumoral tissue for a frequency of  $2.45\text{ GHz}$  and a power of  $10\text{ W}$ , reaching the necessary temperatures for thermal ablation below 2 minutes of EMF application.

Results also demonstrate the feasibility of building antennas with a smaller diameter ( $1.14\text{ mm}$ ) than some previously reported ( $2.16\text{ mm}$ ) which may help reduce the amount of mechanical trauma needed for their insertion making it possible to insert the applicator using a trocar or an over-the-needle catheter.

The positive results obtained and presented in this work provide a strong basis which, in addition to further experiments in tissue-mimicking phantoms, can lead to the development of adequate treatment planning solutions involving the use of minimally invasive MWA therapy for breast cancer.

#### ACKNOWLEDGEMENT

Authors would like to thank the National Council for Science and Technology (CONACYT, Mexico) for the support received with project CONACYT-Salud 2013-I-201590, 201256, Joint Cooperation México-Uruguay (SRE-AUCI) 2012-2013 and CSIC-COOPB20166.

#### REFERENCES

- [1] Bertram JM, Yang D, Converse MC, Webster JG, et al. "A Floating Sleeve Antenna Yields Localized Hepatic Microwave Ablation," *IEEE Trans. Biomed Eng.* 2006;53(3):533-537.

- [2] Hung Luyen; Fuqiang Gao; Hagness, S.C.; Behdad, N., "High frequency microwave ablation for targeted minimally invasive cancer treatment," in *Antennas and Propagation (EuCAP), 2014 8th European Conference on*, vol., no., pp.1478-1482, 6-11 April 2014
- [3] McWilliams, B.T.; Schnell, E.E.; Curto, S.; Fahrbach, T.M.; Prakash, P., "A Directional Interstitial Antenna for Microwave Tissue Ablation: Theoretical and Experimental Investigation," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol.62, no.9, pp.2144-2150, Sept. 2015
- [4] Meghan G. Lubner, Christopher L. Brace, J. Louis Hinshaw, Fred T. Lee Jr, "Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, Volume 21, Issue 8, pp.192-203 August 2010
- [5] Bertram JM, Yang D, Converse MC, Webster JG, et al. "A review of coaxial-based interstitial antennas for hepatic microwave ablation," *Crit Rev Biomed Eng.* 2006;34(3):187-213.
- [6] Brace CL. "Microwave ablation technology: what every user should know," *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38: 61–67.
- [7] Balanis CA. *Adv. Engineering Electromagnetics*. New York: Wiley, 1989.
- [8] *RF Module User's Guide*, COMSOL, pp. 197, 2012.
- [9] E.H. Wissler, "Pennes' 1948 paper revisited," *J Appl Phys*, vol. 85, pp. 35-41, 1998.
- [10] Duck FA. *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book*, London: Academic Press, 1990.
- [11] K. Giering ; I. Lamprecht ; Olaf Minet. "Specific heat capacities of human and animal tissues," *Proc. SPIE 2624, Laser-Tissue Interaction and Tissue Optics*, pp. 188-197 , 1996.