



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Unidad Zacatenco

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
SECCIÓN BIOELECTRÓNICA

**Estudio del empleo de aplicadores micro-coaxiales en terapia
mínimamente invasiva de cáncer de mama: modelo
computacional, experimentación en phantom,
experimentación *ex vivo* e *in vivo* y empleo de
nanopartículas magnéticas**

Tesis que presenta

Rocío Ortega Palacios

para obtener el Grado de

Doctora en Ciencias

Especialidad

Ingeniería Eléctrica

Directores de la Tesis

Dr. Lorenzo Leija Salas

Dr. Arturo Vera Hernández

Índice general

Agradecimientos	12
Resumen	13
Abstract	16
1. Introducción	19
2. Antecedentes	25
2.1. Tratamiento contra el cáncer de mama	25
2.2. Efectos biológicos de las microondas	27
2.3. Propagación electromagnética	29
2.4. Modelo Computacional	32
3. Estado del Arte	35
3.1. Terapias Térmicas	35
3.1.1. Ablación por Radiofrecuencia (RFA)	36
3.1.2. Ablación Intersticial con Láser (ILA)	37
3.1.3. Ablación por Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU)	37
3.1.4. Ablación por Microondas (MWA)	39
3.2. Aplicadores micro-coaxiales	40
3.2.1. Antena tipo dipolo	40
3.2.2. Antena tipo monopolo	42
3.2.3. Antena tipo ranura	43
3.3. Emuladores de tejido biológico	45

3.4. Nanopartículas Magnéticas	46
3.5. Ablación por microondas para aplicación en cáncer de mama	46
4. Justificación	51
5. Objetivos	53
5.1. Objetivo General	53
5.2. Objetivos Específicos	53
6. Materiales y Método Propuesto	57
6.1. Aplicadores micro-coaxial tipo ranura	57
6.2. Modelo Computacional	59
6.3. Desarrollo de emuladores de tejido biológico	61
6.3.1. Phantom de tejido mamario	61
6.3.2. Phantom de tumor	62
6.3.3. Phantom de tejido mamario-tumor	63
6.4. Medición de Propiedades Eléctricas	64
6.5. Método de experimentación para ablación por microondas	65
6.5.1. Pruebas experimentales en phantom	65
6.5.2. Pruebas experimentales en tejido mamario <i>ex vivo</i>	67
6.5.3. Protocolo de experimentación en tejido mamario <i>in vivo</i>	68
6.5.4. Experimentación en phantom de tumor con nanopartículas magnéticas	74
7. Resultados Obtenidos	77
7.1. Modelo Computacional 2D Axisimétrico	77
7.1.1. Modelo en Tejido mamario sano y tejido tumoral	78
7.1.2. Modelo en Tejido mamario sano conteniendo tejido tumoral	79
7.1.3. Modelo en Tejido mamario sano a diferentes potencias y tiempos de radiación	82
7.2. Medición de Propiedades Eléctricas	83
7.2.1. Phantom de Tejido Mamario y Tejido Tumoral	83
7.3. Experimentación de ablación por microondas	85
7.3.1. Experimentación en Phantom	86

7.3.2.	Resultados de experimentación en Phantom de tejido tumoral rodeado de tejido mamario sano	87
7.3.3.	Experimentación en Tejido mamario <i>ex vivo</i>	90
7.3.4.	Resultados de experimentación en Phantom de tejido mamario y tejido mamario <i>in vivo</i>	91
7.3.5.	Resultados histológicos de la aplicación de radiación de microondas en tejido mamario <i>in vivo</i>	94
7.3.6.	Nanopartículas Magnéticas	95
8.	Discusión de los resultados obtenidos	101
8.1.	Modelado computacional de tejido mamario sano y tumoral	101
8.2.	Medición de propiedades eléctricas	102
8.3.	Experimentación en emuladores de tejido mamario y tejido tumoral .	102
8.4.	Experimentación en tejido mamario de cerda <i>ex vivo</i>	103
8.5.	Experimentación y Modelado computacional usando antenas con diferentes geometrias	104
8.6.	Modelado Computacional y Experimentación en tejido mamario <i>in vivo</i>	104
8.7.	Experimentación con phantom incluyendo nanopartículas magnéticas	105
9.	Conclusiones	107
10.	Aportaciones y Trabajo Futuro	110
10.1.	Aportación de la tesis	110
10.2.	Trabajo a futuro	110
11.	Productos del Trabajo de Tesis	112
11.1.	Artículos en Revista JCR	112
11.2.	Artículos en Congresos Internacionales	113
11.3.	Estancia de Investigación	113
11.4.	Colaboración Multidisciplinaria	113
	Créditos	114
	Bibliografía	115

Índice de figuras

1.1. Efecto de la elevación de temperatura en el tejido.	21
2.1. Propiedades Eléctricas del tejido mamario y el tumor mamario. La gráfica presentada del lado izquierdo muestra el comportamiento de la constante dieléctrica para el tejido sano (línea azul) y el tejido tumoral (línea roja), mientras que la gráfica del lado derecho muestra la conductividad eléctrica del tejido mamario sano (línea azul) y tejido mamario tumoral (línea roja).	29
2.2. Carta de Smith	31
3.1. Antenas tipo Dipolo. Construida a partir de un cable coaxial con las tres regiones: la ranura, extensión (LA) e inserción (LB).	40
3.2. Patrones de radiación de las antenas tipo dipolo respecto a la longitud de onda de trabajo.	41
3.3. Patrones de radiación de las antenas tipo monopolo.	42
3.4. Antenas tipo monopolo.	42
3.5. Antena tipo ranura.	44
3.6. Diseño de aplicador coaxial con una ranura.	47
3.7. Diseño de aplicador coaxial con dos ranura.	47
3.8. Diseño de aplicador coaxial con dos ranura de corta distancia.	48
3.9. Diseño de aplicador coaxial con una ranura con 1.5 mm de diámetro.	48

6.1. Aplicadores tipo ranura. La figura a) es el aplicador que cuenta con una ranura, la figura b) es el aplicador que incluye dos ranuras y finalmente la figura c) es el aplicador tipo ranura con dos ranuras de corta distancia.	58
6.2. Phantom de tejido mamario sano.	62
6.3. Phantom de tejido mamario canceroso.	63
6.4. Phantom de tejido mamario sano y en su interior phantom de tejido canceroso.	64
6.5. Sistema de medición de las propiedades eléctricas.	65
6.6. Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica.	67
6.7. Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica aplicado durante la experimentación con diferentes aplicadores micro-coaxiales.	68
6.8. Experimentación en tejido mamario <i>ex vivo</i>	69
6.9. Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica.	72
6.10. División en cuadrantes de la glándula mamaria. Los cuadrantes marcados con N, fueron usados para control y el cuadrante marcado con X no fue analizado.	73
6.11. Experimentación en glándula mamaria de cerdo <i>in vivo</i>	74
6.12. Muestra de glándula mamaria de cerdo posterior al procedimiento experimental. La región 1 (izquierda) fue la sección donde se ubicaron las ranuras del aplicador y la región 4 (derecha) fue la sección superficial.	75
6.13. Phantom de tejido tumoral incluyendo en su interior las nanopartículas magnéticas.	75
6.14. Experimentación de tejido tumoral incluyendo en su interior las nanopartículas magnéticas.	76
7.1. Temperatura obtenida del Modelo Computacional en a) tejido mamario sano y b) tejido tumoral.	77
7.2. Fracción de tejido necrótico obtenido del Modelo Computacional en a) tejido mamario sano y b) tejido tumoral.	78

7.3. Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con una ranura insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.	79
7.4. Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con dos ranuras insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.	80
7.5. Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con dos ranuras de corta distancia insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.	81
7.6. Distribuciones de temperatura en el tejido mamario generadas por el modelo FEM. (a) 10 W aplicado durante 120 s colocando el aplicador a una profundidad de 4 cm, (b) 20 W aplicado durante 40 s a 5 cm de profundidad, (c) 30 W aplicado durante 30 s a 4.5 cm de profundidad, y (d) 50 W aplicado durante 15 s a 6 cm de profundidad.	82
7.7. Constante dieléctrica de Phantom de tumor en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.	83
7.8. Constante dieléctrica de Phantom de tejido mamario en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.	84
7.9. Conductividad eléctrica de Phantom de tumor en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.	85
7.10. Conductividad eléctrica de Phantom de tejido mamario en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.	86

7.11. Comparación del Incremento de temperatura en la experimentación en phantom de tejido mamario sano y tejido tumoral. La línea punteada de color rojo muestra los incrementos de temperatura alcanzados durante la experimentación con phantom de tejido sano y la línea continua de color azul muestra los incrementos de temperatura durante la experimentación con phantom de tejido tumoral.	87
7.12. Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con una ranura insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).	88
7.13. Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con dos ranuras insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).	89
7.14. Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con dos ranuras de corta distancia insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).	90
7.15. Comparación del Incremento de temperatura en la experimentación en phantom de tejido mamario sano y tejido tumoral.	92
7.16. Incremento de temperatura a) 10 W aplicados durante 120 segundos, b) 20 W aplicados durante 40 segundos, c) 30 W aplicados durante 30 segundo y finalmente la figura d) 50 W aplicados durante 15 segundos. le sensor 1 estuvo localizado en medio de las ranuras del aplicador y el sensor 2 a 0.5 cm del sensor 1 siguiendo el eje del aplicador.	93
7.17. Micrografía (100 X) del tejido mamario control y tratado a 50 W, presenta las muestras de la región 2 y 3.	95
7.18. Daño tisular en muestras de la glándula mamaria de la cerda que realiza ablación térmica.	96
7.19. Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 22 mg/ml.	96

7.20. Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 13.2 mg/ml.	97
7.21. Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 8.8 mg/ml.	97
7.22. Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 4.4 mg/ml.	98
7.23. Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 2.2 mg/ml.	98
7.24. Propiedades Eléctricas de Magnetoliposomas.	99
7.25. Termograma de Phantom de Tumor con nanopartículas magnéticas a diferentes concentraciones. A) ferrofluido con una concentración de 2.2 mg/ml, B)ferrofluido con una concentración de 4.4 mg/ml, C) ferrofluido con una concentración de 5.5 mg/ml, D) ferrofluido con una concentración de 8.8 mg/ml, E) ferrofluido con una concentración de 13.2 mg/ml, F) magnetoliposomas con una concentración de 1.2 mg/ml, G)Phantom de Tumor sin nanopartículas magnéticas.	100

Índice de cuadros

3.1. Revisión del estado del arte de aplicadores de MW reportadas en la literatura para el tratamiento de diversos tipos de tumor.	44
6.1. Propiedades eléctricas y térmicas del tejido, as como parámetros sanguíneos y parámetros de radiación de microondas para la realización del modelo computacional.	60
6.2. Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.	61
6.3. Número de Experimento, Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.	71
6.4. Número de Experimento, Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.	73
7.1. Temperaturas alcanzadas en el modelo computacional	81
7.2. Valores de SWR obtenidos en los diferentes aplicadores	85
7.3. Temperaturas alcanzadas en la experimentación en phantom	91
7.4. Temperaturas alcanzadas en la experimentación en phantom	94
7.5. Temperaturas alcanzadas en la experimentación con nanopartículas magnéticas	99

Agradecimientos

A mi madre Rosalía Palacios Villaseñor por su gran amor, cariño y apoyo. Sin tí nada de esto hubiera sido posible.

A mi hija Camila por que aunque todavía es pequeña siempre ha apoyado en el momento que debe hacerlo, ella es la razón de haber logrado esto.

A Julio por confiar en mi y siempre creer que podía lograrlo.

A mi familia por que sin ellos no sería quién soy.

Al Dr. Lorenzo Leija Salas y al Dr. Arturo Vera Hernández por el apoyo incondicional en todo momento, por brindarle la oportunidad de terminar el doctorado y sus sabios consejos que permittieron este logro.

Agradezco a mis sinodales Dra. Citlalli Jessica Trujillo Romero, Dra. Josefina Gutierrez Martnez, Dr. Enrique Chong Quero, Dr. Carlos Alvarado Serrano y al Dr. Mario Ibrahin Gutierrez Velasco por los cometarios durante la conclusión de este proyecto. En especial quiero agradecer a la Dra. Citlalli Jessica Trujillo Romero por todo el apoyo para la conclusión de este proyecto de tesis, sus consejos y revisiones de artículos y tesis.

A todos mis compañeros del CINVESTAV que sin ellos esta aventura no hubiera sido tan divertida como lo fue.

Al mismo tiempo deseo agradecer el financiamiento recibido por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), el cual fue determinante en la realización de los objetivos planteados en este trabajo.

Al auxiliar de investigación M. en C. José Hugo Zepeda Peralta, por su participación y apoyo técnico durante el montaje de todos los experimentos realizados.

Resumen

Actualmente existen muchos avances tecnológicos respecto a tratamientos médicos aplicando microondas, algunos de estos avances, los que son de nuestro interés, son los tratamientos oncológicos basados en el incremento de temperatura en el tumor. La hipertermia es el incremento de temperatura (mayor de 42 °C) sobre el tejido produce una desnaturalización de proteínas, desestabilización enzimática y cambios en la permeabilidad de la membrana lo que causa muerte celular. La ablación térmica (mayor de 60 °C) es una terapia que se basa en la aplicación directa de radiación a un tumor con el fin de lograr su destrucción. El propósito de esta tesis se resume en el estudio preliminar para proponer un protocolo de ablación por microondas con un aplicador de RF micro-coaxial a una frecuencia de 2.45 GHz, el cuál se inserta en el tejido mamario de animal *in vivo*. Lograr este objetivo implicó la revisión de las terapias térmicas para cáncer de mama. Las terapias térmicas de avanzada, que se utilizan en la clínica para el tratamiento de cáncer de mama son ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación intersticial con láser (ILA) y ablación por ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU). Este trabajo de tesis se realizó utilizando la terapia de ablación por microondas (MWA). Esta técnica está basada en los fundamentos teóricos de la radiación electromagnética, iniciando con las ecuaciones de Maxwell, la propagación de la onda electromagnética, líneas de transmisión coaxial y el acoplamiento de impedancias para la máxima transferencia de potencia, así como los efectos de la absorción de las microondas en material biológico.

Para realizar la experimentación en el laboratorio fue necesario definir las diferencias entre las células cancerígenas y las células sanas en el tejido mamario. En la experimentación de laboratorio se propone un protocolo de aplicación de la terapia, resultado de la experimentación al alcanzar la temperatura de ablación. Mediante el

método del elemento finito, se realizó el modelo computacional con las características de los aplicadores que se tienen en el laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasónica (LAREMUS), se realizó la experimentación sobre tejido mamario y tejido tumoral, obteniendo el patrón de calentamiento, iniciando con una potencia de 10 watts hasta 50 watts. El modelo computacional también se realizó utilizando diferentes geometrías del aplicador alcanzando la temperatura de ablación por microondas sobre tejido mamario, tejido tumoral y conteniendo ambos tejidos (con una o dos ranuras). La experimentación en laboratorio con emuladores conteniendo ambos tejidos se realizó, agregando emuladores de tumor con diferentes dimensiones.

Los resultados del modelo computacional con un protocolo de aplicación de energía de RF se aplicó experimentalmente en:

1. Phantom de tejido mamario en donde se incluyó phantom de tejido cancerígeno. Se aplicó energía electromagnética a una frecuencia de 2.45 GHz en el sustituto de tejido mamario sano y tumoral, así como en phantom conteniendo ambos tejidos, utilizando los aplicadores desarrollados en el Laboratorio (LAREMUS), aplicando una potencia de 10 watts durante 5 minutos.
2. Tejido mamario de cerda *ex vivo* y se generó una propuesta de protocolo para la aplicación de ablación por microondas a una frecuencia de 2.45 GHz con un rango de potencia de 10 a 50 watts, durante un tiempo determinado de acuerdo a la temperatura máxima que se desea alcanzar.
3. Mama de cerdo *in vivo*, para verificar el correcto funcionamiento del equipo, así como determinar la temperatura y el área de ablación lograda, considerando los factores de perfusión sanguínea y del metabolismo.
4. Finalmente, emuladores de tejido tumoral agregando en su interior nanopartículas magnéticas. Se realizó la experimentación sobre sustituto de tejido tumoral con nanopartículas magnéticas (a diferentes concentraciones) en su interior, mediante el equipo que se encuentra en el laboratorio de radiación electromagnética utilizando una potencia de 10 watts durante 5 minutos.

Como conclusión, durante este trabajo de tesis se propone el diseño y caracterización de un emulador de tejido biológico de mama para la evaluación de la terapia

de microondas. Se obtuvieron modelos y experimentaciones en phantom de tejido mamario sano y tejido tumoral con comportamiento de acuerdo a la literatura, temperaturas más altas en tejido mamario tumoral comparado con tejido mamario sano. La comparación realizada a las antenas de una ranura, dos ranuras y dos ranuras de corta distancia con las cuales se alcanzan temperaturas de ablación para todos los casos alcanzando un diámetro de daño de 1.5 cm. En la experimentación *in vivo* con niveles más altos de potencia se generaron temperaturas de ablación del tejido en tiempos más cortos. El daño tisular, de acuerdo con el análisis histológico, fue mayor cerca de las ranuras, y disminuye en función de la distancia. Estos resultados son consistentes con los obtenidos del modelo FEM. En todos los casos, observamos una forma de pera similar, pero para potencias superiores (30 W y 50 W), hubo un calentamiento en la región proximal de la antena; es decir, la forma de la pera era más alargada. Según el modelo, existe una relación directa entre la potencia, el tiempo y las temperaturas, por lo que, es posible obtener temperaturas más altas en tiempos más cortos utilizando una potencia mayor. Finalmente, cuando se utiliza ferrofluido dentro de emulador de tejido se logran mayores incrementos de temperatura conforme aumenta la concentración de las nanopartículas magnéticas.

Abstract

There are many technological advances regarding medical treatments applying microwaves, some of these advances, which are of our interest, are the oncological treatments based on the increase of temperature in the tumor. The increase of temperature (greater than 42°C) on the tissue produces a denaturation of proteins, enzymatic destabilization and changes in the permeability of the membrane which causes cell death. Thermal ablation (greater than 60 °C) is a therapy that is based on the direct application of radiation to a tumor in order to achieve its destruction. The purpose of this thesis is summarized in the preliminary study of a microwave ablation protocol with a micro-coaxial RF applicator at a frequency of 2.45 GHz, which is inserted into animal breast tissue *in vivo*. Achieving this objective involved the review of thermal therapies for breast cancer. The thermal therapies that are used in clinic for the treatment of breast cancer are radiofrequency ablation (RFA), laser interstitial ablation (ILA) and high intensity focused ultrasound ablation (HIFU). This thesis work was carried out using microwave ablation therapy (MWA). These techniques are based on the theoretical foundations of electromagnetic radiation, starting with the Maxwell equations, the propagation of the electromagnetic wave, coaxial transmission lines and the coupling of impedances for maximum power transfer, as well as the effects of absorption of microwaves in biological material.

To perform experimentation in the laboratory it was necessary to define the differences between cancer cells and healthy cells in breast tissue. In laboratory experimentation, a protocol for the application of therapy is proposed, the result of experimentation in reaching the ablation temperature. Using the finite element method, computational model was performed with the characteristics of the applicators that are in the laboratory of Electromagnetic and Ultrasonic Radiation (LAREMUS),

on breast tissue and tumor tissue obtaining the heating pattern, starting with a power of 10 watts up to 50 watts. Computational model was also carried out using different geometries of the applicator (one or two slots, length, etc.) of microwave ablation on breast tissue, tumor tissue and both tissues. Laboratory experimentation with emulators containing both tissues was performed, adding tumor emulators with different dimensions.

Computational model results with an RF energy application protocol was applied in:

1. Phantom of breast tissue where cancer tissue phantom was included. Electromagnetic energy was applied at a frequency of 2.45 GHz in the substitute of healthy and tumor mammary tissue, as well as in a phantom including both tissues, using the applicators developed in the Laboratory (LAREMUS), applying a power of 10 watts for 5 minutes.
2. *Ex vivo* sow mammary tissue and a protocol proposal was generated for the application of microwave ablation at a frequency of 2.45 GHz with a power range of 10 to 50 watts, for a certain time according to the maximum temperature.
3. *In vivo* swine breast, to verify the correct functioning of the equipment, as well as to determine the temperature and the ablation area achieved, considering the factors of blood perfusion and metabolism.
4. Finally, emulators of tumor tissue adding magnetic nanoparticles inside. Experimentation was performed on tumor tissue substitute with magnetic nanoparticles (at different concentrations) in its interior, by means of the equipment that is in the electromagnetic radiation laboratory using a power of 10 watts during 5 minutes.

As conclusion, during this thesis work the design and characterization of a breast tissue phantom was proposed for the evaluation of microwave therapy. Models and experimentation obtained in phantom of healthy mammary tissue and tumor tissue phantom presented a behavior according to the literature, higher temperatures in mammary tumor tissue compared with healthy mammary tissue. The comparison made to the antennas of a slot, two slots and two slots of short distance reached

ablation temperatures for all cases reaching a damage diameter of 1.5 cm. In the *in vivo* experimentation with higher power levels, tissue ablation temperatures were generated in shorter times. Tissue damage, according to the histological analysis, was greater near the slots, and decreases as a function of the distance. These results are consistent with those obtained from the FEM model. In all cases, we observed a similar pear shape, but for higher powers (30 W and 50 W), there was a warming in the proximal region of the antenna; that is, the shape of the pear was more elongated. According to the model, there is a direct relationship between power, time and temperatures, so it is possible to obtain higher temperatures in shorter times using a higher power. Finally, when ferrofluid was used inside the tissue emulator, higher temperature increases were achieved as the concentration of the magnetic nanoparticles increases.

Capítulo 1

Introducción

Se denomina espectro electromagnético al conjunto de ondas electromagnéticas que abarcan un amplio rango de frecuencias desde la luz visible, infrarroja, ultravioleta, rayos X, rayos gama, Radiofrecuencia y Microondas. El término Radiofrecuencia es utilizado para la porción del espectro electromagnético en la cual las ondas pueden ser transmitidas aplicando corriente alterna a una antena. Esto abarca el rango de 10 KHz a 300 GHz, pero normalmente el término se reserva para las frecuencias inferiores a 1 GHz.

La región de las Microondas se encuentra en el rango de frecuencias de 1 GHz a 300 GHz, y longitudes de onda de 30 cm a 1 mm. La banda de frecuencia de 2,45 GHz está dentro de las bandas que se mantienen abiertas para el uso general, es decir, sin requerir licencia. Esta región es llamada banda ISM (ISM Band: Industrial, Scientific and Medical Band) [1].

Las microondas pertenecen a la categoría de radiaciones no ionizantes. La radiación ionizante es aquella que al interactuar con la materia produce átomos y/o restos de moléculas con carga eléctrica (iones) [2]. La radiación es la propagación de energía electromagnética a través del espacio en forma de ondas o partículas. Estas ondas son generadas por el movimiento de cargas eléctricas en un conductor, por ejemplo una guía de onda o una antena.

Actualmente existen muchos avances tecnológicos respecto a tratamientos médicos aplicando microondas, algunos de estos avances son para tratamientos oncológicos basados en el incremento de temperatura en el tumor. El incremento de tempera-

tura sobre el tejido produce una desnaturalización de proteínas, desestabilización enzimática y cambios en la permeabilidad de la membrana lo que causa muerte celular. El daño celular depende de la temperatura alcanzada y el tiempo que se mantenga esta temperatura. Entre las principales terapias térmicas se encuentran la hipertermia oncológica y la ablación térmica.

La hipertermia oncológica es una terapia para tratar cáncer en la que el tejido es expuesto a temperaturas entre 42°C y 45°C por un tiempo aproximado de 60 minutos [3]. Algunos de los beneficios de la hipertermia son disminuir el volumen del tumor y reducir la dosis de fármacos utilizados en la fase paliativa de la enfermedad, así como un agente sensibilizador de las radiaciones ionizantes o quimioterapia [4]. El resultado en los tratamientos de hipertermia radica en la focalización del calentamiento en el tumor, evitando el aumento de temperatura en el tejido sano circundante. El objetivo principal de la hipertermia oncológica es tratar tumores profundos, sin embargo todavía existen algunas condiciones que resolver para lograr calentamiento efectivo a diferentes profundidades, por ejemplo las frecuencias de trabajo. La hipertermia usa campos electromagnéticos en un intervalo de 10 MHz a 2.45 GHz. Los tratamientos de hipertermia para tratar tumores profundos a altas frecuencias (microondas) son complicados debido a que la profundidad de penetración de las ondas es de unos cuantos centímetros, pero a bajas frecuencias es posible incrementar la profundidad de penetración, sin embargo se está trabajando para tener el control del área afectada y del tamaño [5].

La hipertermia oncológica externa se utiliza para tratar tumores de áreas pequeñas mediante un aplicador. Los aplicadores para hipertermia externa son de contacto directo, es decir, se coloca sobre la región del tumor y la energía se transmite al paciente. Los aplicadores pueden ser: capacitivos, inductivos, de apertura radiadora y multiaplicadores.

Los aplicadores capacitivos son dos placas que producen un campo eléctrico perpendicular a ellas; el cual causa un calentamiento profundo. En esta técnica el paciente se encuentra generalmente entre un par de electrodos. En aplicadores inductivos la fuente principal de deposición de potencia son las corrientes producidas inductivamente en el tejido. Los aplicadores de apertura radiadora son guías de onda que contienen en su interior un dieléctrico. Los multiaplicadores son arreglos de antenas

que radian al cuerpo del paciente creando interferencia constructiva para focalizar el calentamiento.

La ablación térmica es una terapia a partir de la aplicación directa de un agente térmico (radiación) a un tumor con el fin de lograr su erradicación o una destrucción significativa. Esta técnica se basa en el principio de que temperaturas superiores a 45°C provocan daño celular irreversible. A medida que la temperatura aumenta el tiempo necesario para lograr destrucción celular disminuye. Si la temperatura supera los 100°C se produce vaporización de los tejidos lo que dificulta la transmisión de la energía y por lo tanto la ablación tumoral. Es por eso que la temperatura ideal para conseguir la ablación se sitúa entre 60°C y 100°C [6]. La figura 1.1 muestra el daño causado al tejido de acuerdo a la temperatura alcanzada.

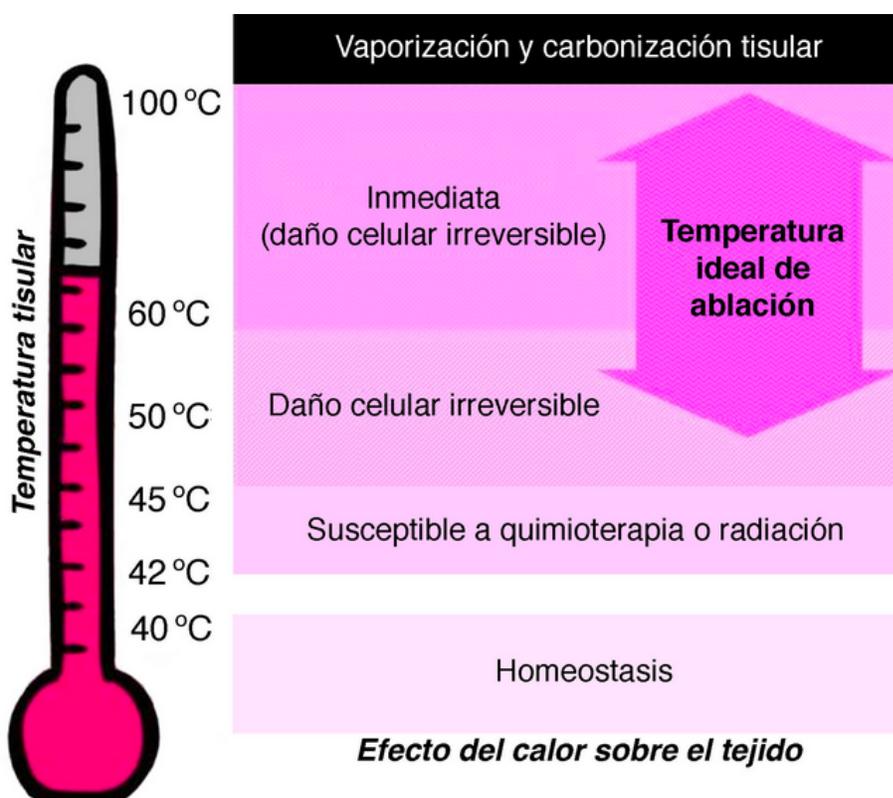


Figura 1.1: Efecto de la elevación de temperatura en el tejido.

La ablación térmica mediante microondas es un tratamiento en el que se inserta una antena en la región del tumor. La antena permite la focalización de la radiación

en el tumor generando el calentamiento a temperaturas entre 60°C y 100°C para lograr la ablación. Las antenas intersticiales están basadas en el modelo coaxial y pueden ser de tipo dipolo, ranura o monopolar.

La antena tipo dipolo está contruida de cable coaxial delgado, consta de tres regiones principales: la unión de la antena, la longitud del segmento distal de la antena y la profundidad de inseción en el tejido. La antena tipo ranura se fabrica utilizando un cable coaxial delgado semi-rigido en el que se realiza una pequeña ranura con forma de anillo en el conductor externo cerca del cortocircuito distal de la antena para permitir la propagación de la radiación. La antena tipo monopolo se caracteriza por un conductor alargado radialmente al interior que es rodeada por un material dieléctrico y de composición abierta en el extremo distal.

El cáncer es una enfermedad crónico-degenerativa de mayor incidencia entre los adultos, en comparación con los niños y jóvenes, y es un padecimiento que no hace distinción de razas, nivel socioeconómico o sexo, aunque se observa una diferencia en los tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica que a nivel mundial en 2015, los tumores malignos de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado son los más comunes entre los varones, mientras que en las mujeres son los de mama, colorrectal, pulmón, cuello del útero y estómago [7, 8].

Datos de la Organización Mundial de la Salud [10] señalan que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano, el cáncer de mama es el más común entre las mujeres (29% respecto del total de casos de cáncer) y es la segunda causa de muerte por tumores malignos para este grupo de población, superada únicamente por el cáncer de pulmón (15 contra 18 por ciento); para el año 2030, la OPS estima más de 596,000 casos nuevos y más de 142,100 muertes en la región, principalmente en la zona de América Latina y el Caribe [11, 12].

La investigación de tratamientos de hipertermia y ablación se desarrolla principalmente en Estados Unidos, Japón y la Unión Europea. En México se realiza investigación en el CINVESTAV, particularmente en el Laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasónica (LAREMUS).

En esta tesis se presenta el estudio, análisis y validación de un equipo de radiación de microondas para ablación oncológica usando aplicadores micro-coaxiales de tipo ranura y la propuesta de un protocolo de aplicación en modelo porcino *in vivo*. Para lograr la validación de los aplicadores fue necesario realizar modelado computacional, así como experimentación utilizando emuladores de tejido biológico (phantoms), experimentación *ex vivo* y experimentación *in vivo* en cerdo (por la similitud con el tejido humano). El proyecto está orientado a cáncer de mama debido a dos razones principales: la mama es una región perfecta para las terapias de ablación por su localización superficial en el torax y la ausencia de órganos que intervienen entre él y la piel, así como la diferencia de las propiedades eléctricas y térmicas del tejido sano mamario y el tumoral permitiendo un mayor calentamiento en el tejido canceroso que en el tejido sano.

Este documento se divide en 9 capítulos que se describen a continuación:

En el capítulo 1 se presenta una breve introducción sobre las técnicas de hipertermia oncológica y ablación, los aplicadores utilizados en cada una de estas terapias, las estadísticas que muestran la tendencia de afectación de la población con cáncer y, se describe de manera muy general los alcances de este proyecto de tesis.

En el capítulo 2 se explican brevemente los antecedentes del proyecto, los tratamientos convencionales contra el cáncer de mama, al igual que los efectos biológicos que causan las microondas. También se presentan las diferencias en las propiedades eléctricas del tejido mamario sano y el tejido canceroso. En este capítulo se explican los fundamentos teóricos de la transferencia de energía de microondas a través de un cable coaxial, el acoplamiento de impedancias y finalmente las bases matemáticas para el modelo computacional.

En el capítulo 3 se presenta el estado del arte, las terapias térmicas que se encuentran actualmente en investigación para ablación: por radiofrecuencia, láser, ultrasonido focalizado de alta intensidad y por microondas. Se mencionan los tipos de antenas intersticiales para ablación por microondas: tipo dipolo, tipo ranura y tipo monopolar. Se presenta también los materiales comunmente usados para realizar emuladores de tejido y la utilización de nanopartículas magnéticas en este tipo de terapias. Se mencionan los avances alcanzado en el laboratorio LAREMUS en ablación por microondas, respecto a los aplicadores diseñados y las aplicaciones de

ellos en modelos celulares y animales.

En el capítulo 4 se menciona la justificación del proyecto de tesis.

En el capítulo 5 se presenta el objetivo general y los objetivos específicos para lograr el desarrollo de este proyecto de tesis.

El capítulo 6 explica la metodología que se siguió para lograr el objetivo de este trabajo de tesis. Se explica el desarrollo de los aplicadores micro-coaxiales tipo ranura para la transferencia de la radiación de microondas dentro del tumor. Se describe el modelo computacional de los aplicadores en tejido mamario, tejido tumoral, y conteniendo ambos tejidos, después la construcción de los emuladores de tejido (phantoms) y la manera en como se realizó la medición de las propiedades eléctricas de los phantoms. Finalmente, la metodología de experimentación en phantom, tejido mamario *ex vivo*, tejido mamario *in vivo* y phantom conteniendo nanopartículas magnéticas.

El capítulo 7 presenta los resultados obtenidos de las mediciones de propiedades eléctricas, el modelo computacional por elemento finito y la experimentación con emuladores de tejido, experimentación *ex vivo* al igual que *in vivo*.

El capítulo 8 presenta la discusión de los resultados obtenidos.

El capítulo 9 menciona las conclusiones del trabajo de tesis.

En el capítulo 10 se presentan las aportaciones y el trabajo futuro del proyecto de tesis.

Finalmente, en el capítulo 11 se enlistan los productos académicos logrados del trabajo de investigación presentada en esta tesis.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Tratamiento contra el cáncer de mama

Existen varios tipos de tratamiento que pueden emplearse en el cáncer de mama. La terapia que se aplique depende de muchos factores, entre los que se incluye la etapa en que se encuentre el tumor, si hay o no metástasis, el tamaño del tumor y también de cómo sean las células cancerosas. Con la clasificación realizada por los médicos se establecen el tamaño del tumor, los ganglios linfáticos afectados y el grado de metástasis o propagación a otros órganos, si es que hay. La clasificación más utilizada es el sistema TNM, creada por el Comité Conjunto Americano del Cáncer. La clasificación consta de una letra y un número. Cada letra alude a una característica y el número define la gravedad de la característica:

- T (tamaño), seguido de un número del 0 al 4, se refiere al tamaño del tumor, cuanto más grande es el cáncer, mayor es el número.
- N (nódulos), del 0 al 3, hace alusión a los ganglios linfáticos que se encuentran afectados por las células cancerosas.
- M (metástasis), seguida de un 0 o 1, indica si el cáncer se ha extendido (1) o no (0) a otros órganos.

En etapas tempranas del cáncer, se recurre a la cirugía para extirpar el tumor, aunque a menudo el abordaje quirúrgico se complementa con radioterapia para eliminar las células tumorales que hayan podido escapar al bisturí. Si el cáncer se

encuentra diseminado en otras zonas del organismo, se emplea la quimioterapia o la terapia hormonal. Aquí también tiene cabida la administración de radioterapia, en zonas concretas donde se encuentren localizados grupos de células cancerosas.

Entre los tratamientos comúnmente utilizados para cáncer de mama se encuentran:

Cirugía. El tipo de intervención quirúrgica depende de la extensión del tumor. Si el tamaño del tumor lo permite, el cirujano puede realizar una lumpectomía, que consiste en la extirpación de parte del tejido mamario. Con la mastectomía, en cambio, se extirpa la mama por completo. Ambas intervenciones pueden requerir la erradicación de los ganglios linfáticos más próximos (situados en la axila). La desventaja de este tratamiento es lo invasivo del procedimiento y las implicaciones psicológicas que implica al paciente.

Radioterapia. Es un tratamiento local, al igual que la cirugía. De hecho, en ocasiones se administra radioterapia después de una intervención quirúrgica, para eliminar las células cancerosas que no hayan sido extirpadas. La radioterapia es una elevada concentración de rayos X dirigida a un punto concreto. Al aplicar este tratamiento tras extirpar un cáncer, los médicos se aseguran de erradicar por completo el tumor. Una gran desventaja del tratamiento es que no es exclusiva para células cancerígenas por lo que afecta a las células sanas, puede ocasionar quemaduras y dolor en la zona a la que se expone. Otra desventaja se debe a la exposición a los rayos X siendo esta radiación ionizante.

Quimioterapia. Junto con la terapia hormonal, son los tratamientos más utilizados en cáncer de mama. Los tratamientos hormonales persiguen detener la progresión del cáncer, alterando los niveles de hormonas femeninas. En cambio, la quimioterapia erradica las células cancerosas, destruyéndolas mediante químicos normalmente a través del flujo sanguíneo. Sin embargo este tratamiento pueden causar algunos de los siguientes efectos secundarios:

- Náuseas y vómitos

- Pérdida de cabello: generalmente, la caída del cabello comienza a las dos o tres semanas del primer ciclo de terapia, remite al finalizar el tratamiento y el pelo vuelve a crecer a su velocidad normal.

- Irritaciones en la boca: con la quimioterapia son frecuentes las mucositis o irritaciones bucales.
- Anemia: uno de los efectos secundarios más importantes en la quimioterapia es la reducción de la cantidad de glóbulos rojos en sangre. La anemia se manifiesta a través del cansancio, la debilidad y la palidez extrema.
- Neutropenia: es otro de los efectos más vigilados por los médicos debido a la gravedad. Consiste en la reducción de los glóbulos blancos o leucocitos (las células que nos defienden de la intrusión de elementos patógenos, como virus o bacterias).

Dada la cantidad de mujeres con cáncer de mama, existen programas de detección temprana, con lo cual se tiene la necesidad de terapias mínimamente invasivas y preferiblemente estéticas así como minimizar los efectos secundarios.

2.2. Efectos biológicos de las microondas

El calentamiento del tejido durante el tratamiento de ablación por microondas depende principalmente de la potencia depositada en este, expresado como la tasa de absorción específica (SAR), pero también de las propiedades tanto eléctricas como térmicas del tejido bajo tratamiento [13, 14].

Los efectos biológicos de las microondas dependerán fundamentalmente de la estructura de los tejidos que atraviesan, es decir, de sus propiedades eléctricas (constante dieléctrica, conductividad eléctrica), de su contenido de agua, así como de aquellos fenómenos con las reflexiones entre tejidos de diferentes propiedades. Durante la radiación por microondas se generan vibraciones y oscilaciones moleculares e iónicas en el interior del organismo, las cuales generan el calor intratisular al aumentar su agitación [15, 16].

La penetración y la absorción de las microondas en los tejidos biológicos depende, fundamentalmente, de dos factores [17]:

- *Longitud de onda.* A medida que la longitud de onda disminuye (aumenta la frecuencia), disminuye la penetración. La velocidad de generación de calor pro-

ducido en cualquier tejido es inversamente proporcional al cuadrado de la profundidad de penetración. Así, un tejido con escasa profundidad de penetración, se calentará más rápidamente. La piel normal seca y la grasa son fácilmente atravesadas por las microondas, mientras que en el músculo el calentamiento es mayor. Sin embargo, no toda la energía llega al músculo, ya que en las diferentes interfases se producen reflexiones, las cuales reducen la intensidad que llega hasta zonas más profundas. Por lo tanto, la pérdida lineal de energía se produce tanto por absorción como por las reflexiones que tienen lugar en las interfases tisulares.

- *Conductividad Eléctrica.* La energía de las microondas tiende a penetrar tejidos con baja conductividad y a ser absorbida en tejidos con elevada conductividad eléctrica. Cuanto mayor es el contenido en agua del tejido, mayor es la absorción. En tejidos con alto contenido de agua, estas moléculas bajo la acción de la energía de microondas, sufren rotaciones a la frecuencia de trabajo. Asimismo, las partículas cargadas (iones) presentes en estos tejidos son sometidas a aceleraciones. Como resultado de las fuerzas de fricción producidas, tiene lugar el calentamiento de los tejidos. En los tejidos con escaso contenido en agua, se produce una distorsión molecular de las moléculas no polares, que producirá algo de calentamiento, pero nunca de la magnitud que en el caso anterior.

Las propiedades eléctricas del tejido mamario y los tumores de mama tienen diferencias considerables a las frecuencias de las microondas, como se observa en la Figura 2.1, la cual muestra la constante dieléctrica y la conductividad eléctrica. De acuerdo a la literatura la constante dieléctrica del tumor mamario es de alrededor de 57 y la conductividad eléctrica es de cerca 2.5 S/m a una frecuencia de 2.45 GHz [18]. En el caso del tejido mamario la constante dieléctrica es de alrededor de 5 y la conductividad eléctrica tiene un valor de 0.1370 S/m a la misma frecuencia [19].

La ablación por microondas es un tratamiento que puede realizarse durante una cirugía, mediante laparoscopia o de manera percutánea. Este procedimiento se ha aplicado exitosamente en hígado [20], riñón [21], pulmón [22] y vaso [23]. Sin embargo la aplicación de ablación por microondas resulta ser muy prometedora para cáncer de mama puesto que el calor producido por esta terapia afectaría en menor magnitud el tejido mamario sano (bajo contenido de agua) que el tejido cancerígeno (alto

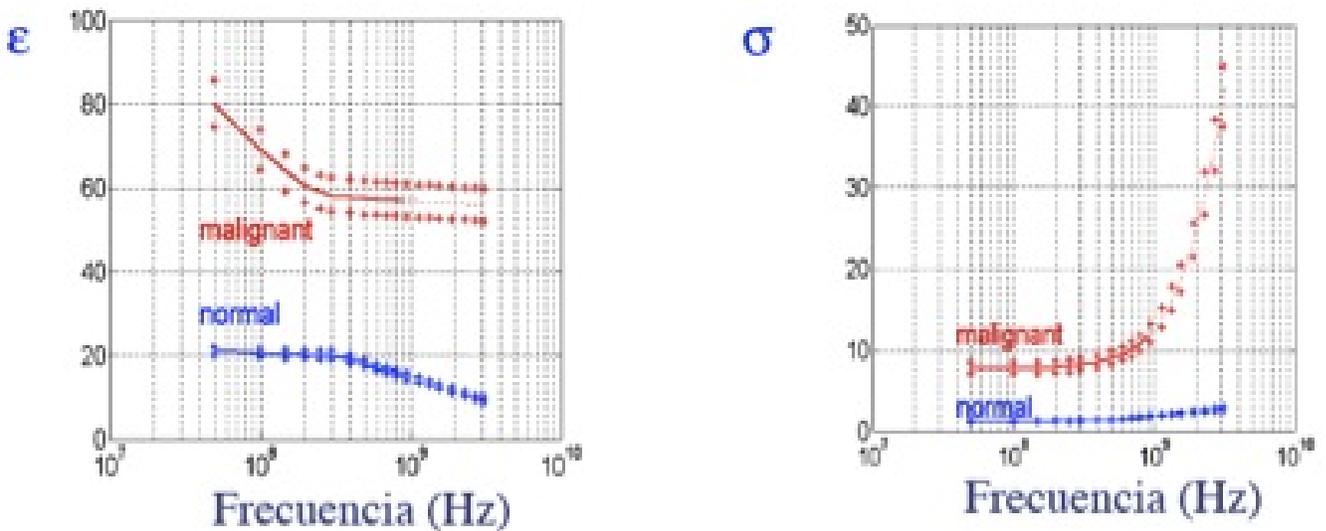


Figura 2.1: Propiedades Eléctricas del tejido mamario y el tumor mamario. La gráfica presentada del lado izquierdo muestra el comportamiento de la constante dieléctrica para el tejido sano (línea azul) y el tejido tumoral (línea roja), mientras que la gráfica del lado derecho muestra la conductividad eléctrica del tejido mamario sano (línea azul) y tejido mamario tumoral (línea roja).

contenido de agua) debido a las diferencias en las propiedades eléctricas entre ambos tejidos.

2.3. Propagación electromagnética

Para realizar tanto el modelo matemático del tratamiento de ablación por microondas como la experimentación es necesario conocer los fundamentos básicos de la propagación electromagnética dentro de un cable coaxial.

La propagación electromagnética puede definirse como la transmisión de energía a través de un medio con características particulares. Estas características definen el comportamiento de las señales electromagnéticas (EM) mientras fluyen. Las señales electromagnéticas entonces tendrán una velocidad particular, una dirección y una intensidad que cambiará dependiendo de las condiciones del medio.

La transferencia de energía en un medio depende de ciertas propiedades electro-

magnéticas de éste. Estas propiedades están definidas por los siguientes parámetros:

1. Constante Dieléctrica ε , (permitividad), es la capacidad de un medio para almacenar energía electrostática. Un dieléctrico es un material no conductor, esto es, un aislante. Ejemplos de dieléctricos son el aire, hule, vidrio y mica.
2. Permeabilidad μ , es la medida de la superioridad de un material comparado con el vacío, para servir como trayectoria para líneas de fuerza magnética. Los materiales ferromagnéticos como el hierro, acero, níquel y cobalto poseen altos valores de permeabilidad. Por otro lado sustancias diamagnéticas como el cobre, latón y bismuto tienen bajos valores de permeabilidad comparables a la del espacio libre.
3. Conductividad σ , es la medida de la habilidad de un medio para conducir corriente eléctrica. Todos los metales puros son conductores, teniendo algunos mejor conductividad que otros. La conductividad es el recíproco de la resistividad y se mide en siemens (mhos).
4. La velocidad de la onda electromagnética en cualquier medio está dada por:

$$V = \frac{1}{\sqrt{\mu\varepsilon}} \quad (2.1)$$

Para permitir la propagación de la radiación es necesaria una línea de transmisión. Las líneas de transmisión de conductores paralelos son apropiadas para las aplicaciones de baja frecuencia. Sin embargo, en las frecuencias altas, sus pérdidas por radiación y pérdidas dieléctricas, así como su susceptibilidad a la interferencia externa son excesivas. Por lo tanto, los conductores coaxiales se utilizan extensamente, para aplicaciones de alta frecuencia, para reducir las pérdidas y para aislar las trayectorias de transmisión. El cable coaxial básico consiste de un conductor central rodeado por un conductor exterior concéntrico (distancia uniforme del centro). A frecuencias de operación relativamente altas, el conductor coaxial externo proporciona una excelente protección contra la interferencia externa.

Otro aspecto sumamente importante para la transferencia de la energía es el acoplamiento de impedancias. El acoplamiento de impedancias es la unión de dos

impedancias diferentes, para que haya transferencia de uno a otra. La eficaz transferencia de potencia de una etapa a otra se logra cuando las impedancias de ambas etapas se acoplen o son iguales. La carta de Smith es una herramienta que nos muestra cómo varía la impedancia compleja de una línea de transmisión a lo largo de su longitud, la figura 2.2 muestra la carta de Smith. El acoplar las impedancias consiste en alterar la impedancia real a la impedancia característica de la línea de transmisión, una manera de lograr este acople es agregando stubs. Los stubs son porciones de líneas de transmisión en corto circuito o circuito abierto que pretenden producir reactancias puras en el punto en que se conectan, para la frecuencia de interés. Cualquier valor de reactancia puede hacerse, con la longitud del stub variando entre cero y media longitud de onda.

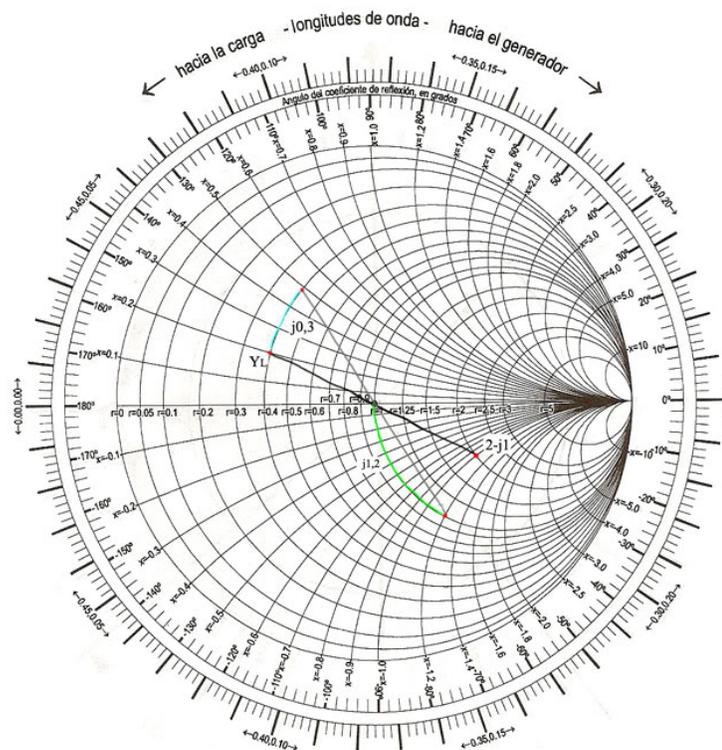


Figura 2.2: Carta de Smith

Una línea de transmisión es bidireccional; la potencia puede propagarse, igualmente bien, en ambas direcciones. El voltaje que se propaga, desde la fuente hacia

la carga, se llama voltaje incidente, y el voltaje que se propaga, desde la carga hacia la fuente se llama voltaje reflejado. En forma similar, hay corrientes incidentes y reflejadas. En consecuencia, la potencia incidente se propaga hacia la carga y la potencia reflejada se propaga hacia la fuente. El voltaje y la corriente incidentes, siempre están en fase para una impedancia característica resistiva. Para una línea infinitamente larga, toda la potencia incidente se almacena por la línea y no hay potencia reflejada. Además, si la línea se termina en una carga totalmente resistiva, igual a la impedancia característica de la línea, la carga absorbe toda la potencia incidente (esto supone una línea sin pérdidas).

Para este proyecto se utiliza cable coaxial delgado semi-rígido para permitir la transferencia de energía del equipo de microondas al tumor y provocar la ablación tumoral, utilizando una frecuencia de trabajo de 2.45 GHz.

2.4. Modelo Computacional

El modelado utilizando el método del elemento finito (FEM) es ideal para el calentamiento mediante energía electromagnética debido a sus capacidades de multifísica. El FEM es una herramienta que apartir de un método numérico general permite la aproximación de soluciones a ecuaciones diferenciales complejas.

La propagación de una onda electromagnética en un cable coaxial se caracteriza por ser transversal a los campos electromagnéticos (TEM). Suponiendo que los campos son armónicos en tiempo, con amplitudes complejas que contienen la información de fase, las ecuaciones adecuadas son:

$$E = e_r \frac{C}{r} e^{j(\omega t - ky)}, \quad (2.2)$$

$$H = e_\varphi \frac{C}{rZ} e^{j(\omega t - ky)}, \quad (2.3)$$

$$P_{av} = e_z \pi \frac{C^2}{Z} \ln \left(\frac{r_{outer}}{r_{inner}} \right), \quad (2.4)$$

donde r , φ y z son coordenadas cilíndricas centradas en el eje del cable coaxial. P_{av} es el flujo de potencia promedio en el cable, Z es la impedancia del cable, mientras

que r_{inner} y r_{outer} son los radios del conductor interior y exterior, respectivamente. Además, ω denota la frecuencia angular. La constante de propagación, k , se relaciona con la longitud de onda en el medio, λ , como:

$$k = \frac{2\pi}{\lambda}. \quad (2.5)$$

En el tejido, el campo eléctrico también tiene un componente axial finita, mientras que el campo magnético es puramente en la dirección azimutal. De este modo, se puede modelar la antena con una formulación de simetría axial transversal magnética (TM).

Las condiciones de frontera para las superficies metálicas son:

$$n \times E = 0. \quad (2.6)$$

El punto de alimentación se modela con una condición de contorno de puerto con un nivel de potencia establecido. Se trata esencialmente de una condición de frontera de primer orden con baja reflexión con una entrada de campo.

Para la transferencia de calor se hace uso de la ecuación de biocalentamiento. Esta ecuación describe el problema de transferencia de calor estacionario como:

$$\nabla \cdot (-k\nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (2.7)$$

donde k es la conductividad térmica del tejido ($W/(mK)$), ρ_b representa la densidad de la sangre (kg/m^3), C_b es el calor específico de la sangre ($J/(kgK)$), y ω_b denota la tasa de perfusión sanguínea ($1/s$). Además, Q_{met} es la fuente de calor del metabolismo, y Q_{ext} es una fuente de calor externa, ambos medidos en W/m^3 .

Para este modelo se deja de lado la fuente de calor del metabolismo. La fuente de calor externa es igual a la resistencia al calor generado por el campo electromagnético:

$$Q_{ext} = \frac{1}{2} Re[(\sigma - j\omega\epsilon)E \cdot E^*]. \quad (2.8)$$

El modelo asume que la tasa de perfusión de la sangre es $\omega_b = 0,0036s^{-1}$, y que la sangre entra en el tejido a la temperatura corporal $T_b = 37^\circ C$ y se calienta a una temperatura, T . El calor específico de la sangre es $C_b = 3639J/(kgK)$.

De acuerdo a las ecuaciones en este apartado se realizó el modelo computacional

mediante el método del elemento finito para los diferentes aplicadores micro-coaxiales tipo ranura propuestos durante este tema de tesis desarrollado en el laboratorio LAREMUS.

Capítulo 3

Estado del Arte

3.1. Terapias Térmicas

Actualmente se están investigando tratamientos térmicos mínimamente invasivos, como alternativa a los tratamientos convencionales.

La homeostasis celular puede ser mantenida aproximadamente hasta los 40°C. Cuando la temperatura se eleva a 42-45°C las células se hacen más susceptibles al daño producido por otros agentes, como la quimioterapia y radioterapia. Entre los 60°C y 100°C se produce la muerte celular casi en forma instantánea por coagulación de las proteínas intracelulares [24–28] .

La mama es una región estupenda para la aplicación de las terapias de ablación por su localización superficial en el tórax y la ausencia de órganos que intervienen entre él y la piel. La ablación se define como la aplicación directa de terapias térmicas a un tumor para lograr su destrucción. El objetivo principal de la ablación térmica es destruir el tumor en su totalidad utilizando el calor para destruir las células malignas sin dañar las estructuras vitales adyacentes. Mientras el calentamiento se pueda generar en todo el volumen del tumor será posible erradicarlo [29].

En la actualidad, las técnicas más comúnmente utilizadas incluyen técnicas de ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación intersticial con láser (ILA), ablación por ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) y ablación con microondas (MWA).

Los tratamientos ablativos tienen un número de beneficios en comparación con

la resección quirúrgica tradicional. Todos pueden llevarse a cabo con anestesia local y por lo tanto puede realizarse en un consultorio. Son menos perjudiciales para el contorno de la mama, logrando el resultado estético de la conservación de la mama. Estas técnicas percutáneas requieren pequeñas incisiones, lo que acelera el tiempo de recuperación.

3.1.1. Ablación por Radiofrecuencia (RFA)

Su fundamento es la destrucción del tejido a base de calor, mediante el empleo de corriente eléctrica alterna que llega a alcanzar altas frecuencias (450 a 500 KHz). La energía se aplica bajo monitorización de temperatura o de impedancia. La energía emitida por esta técnica tiene como resultado una agitación iónica en los tejidos circundantes al lugar de aplicación de la sonda de radiofrecuencia. Esto genera calor que asciende hasta los 60 °C que es el responsable de la muerte celular por desnaturalización de proteínas, daño directo a la membrana y destrucción térmica del citoplasma [30, 31].

La corriente alterna de alta frecuencia fluye de un electrodo, en la punta de la sonda de radiofrecuencia, al tejido circundante. Adicionalmente un electrodo de tierra se sitúa en el muslo o la espalda del paciente que sirve como electrodo de retorno para cerrar el circuito eléctrico [32]. RFA se inicia con la identificación de los tumores mediante ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética [33, 34]. Una vez localizado el tumor se inyecta la anestesia local en la piel que cubre el tumor y se inserta la sonda. Con la sonda en la posición correcta, los electrodos dentro de la sonda son colocados alrededor del tumor para permitir la distribución uniforme de la energía térmica [35, 36].

Muchos factores son predictores de ablación completa y exitosa del tumor. La localización cercana a grandes vasos predispone a una ablación incompleta debido a que el flujo sanguíneo disminuye la temperatura que había sido lograda en el tumor. Se obtienen mejores resultados con los tumores bien circunscriptos. El tamaño tumoral es el factor más importante para determinar la tasa de recurrencia local. La erradicación completa del tumor se logra, en 90 % para lesiones menores de 2.5 cm, 70-90 % para las lesiones de 2.5-3.5 cm de diámetro y 50-70 % para las lesiones de 3.5-5.0 cm [37, 38].

La tasa de complicaciones es muy baja, menor al 2%, que incluye dolor local, derrame pleural y hemorragia regional. Aparentemente existe un riesgo aumentado de siembra tumoral en el trayecto de la punción [39].

3.1.2. Ablación Intersticial con Láser (ILA)

La ablación con láser, también llamada fotocoagulación intersticial con láser es otro método térmico para inducir necrosis coagulativa que se ha usado para ablación percutánea de tumores. Para este método, se insertan finas fibras ópticas flexibles en el tumor, a través de agujas colocadas por vía percutánea, bajo control de estudios por imágenes [40].

En tumores menores de 4 cm se observa necrosis completa y falta de vascularización en estudios por Tomografía Computarizada. En tumores mayores de 5 cm la respuesta es incompleta, inclusive con sesiones repetidas. En general, se obtiene necrosis completa en 90% de los casos, con sobrevida media de 2.7 años [41]. La principal limitación de esta técnica es la imposibilidad de lograr grandes volúmenes de necrosis. La coagulación no alcanza más de 1.6 cm de diámetro [42].

Las complicaciones se observan en el 7.5% de los pacientes, incluyendo derrame pleural, abscesos, dolor local y fiebre. No es una técnica que tenga gran difusión en el presente [43].

3.1.3. Ablación por Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU)

El ultrasonido está definido como ondas acústicas con frecuencias superiores a aquellas que pueden ser detectadas por el oído, desde cerca de 20 KHz a varias centenas de MHz. La instrumentación médica terapéutica utiliza la porción del espectro ultrasónico desde 1 MHz hasta 10 MHz debido a las necesidades combinadas de resolución y profundidad de penetración [44]. Debido a que el ultrasonido es una técnica de emisión de energía no ionizante, el tejido no es un obstáculo para el campo ultrasónico aplicado, convirtiéndose en una técnica no invasiva.

El ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU por sus siglas en inglés), como su nombre lo indica, es una técnica de emisión de radiación ultrasónica que se genera

con un transductor de potencia especialmente diseñado (en general, de geometría cóncava en su superficie), que concentra en un punto (zona focal) la intensidad y genera un máximo de energía concentrada. El aumento de la intensidad de las ondas ultrasónicas y la concentración de las ondas en un único punto son las principales características del HIFU, además se pueden agregar características como los materiales con que se fabrica el transductor, la interconexión de las estructuras del transductor y los métodos de excitación. El campo ultrasónico generado por el transductor HIFU puede ser enfocado geoméricamente con la curvatura esférica en la superficie de lentes, o electrónicamente por medio de arreglos de transductores activados en sincronía de fase ajustando la zona focal en el punto deseado.

Parte de las ondas acústicas propagadas a través del tejido se absorben y se convierten en calor, por lo que al concentrarse en un punto es posible incrementar la temperatura en zonas específicas, logrando la coagulación térmica del tejido. La alta intensidad de las ondas ultrasónicas generadas por el transductor HIFU incrementan la temperatura a más de 80 °C en unos cuantos segundos lo que genera una destrucción irreversible en las células [45]. Variando la distancia focal del transductor HIFU implementando un sistema de posicionamiento (escáner o barrido), es posible producir ablación de manera controlada en un volumen. El alcance de la lesión está relacionado con la duración de la exposición; comenzando en el foco del transductor y progresando hacia el transductor. Cuando un campo ultrasónico producido por un transductor HIFU interactúa con tejido vivo, se produce el fenómeno de cavitación generando un rápido aumento de temperatura reforzado por las ondas de choque incidentes. Es preferible evitar el daño del tejido por cavitación siempre que no sea parte del tratamiento requerido. Los tratamientos de ablación HIFU pueden causar necrosis en una lesión interna dañando mínimamente los tejidos adyacentes.

El principio fundamental de los transductores HIFU se basa en la concentración de la energía en el foco, tal como lo hace una lente en fenómenos ópticos, con una distancia focal que asegure una profundidad de penetración suficiente para incidir en la zona a tratar. Para conseguir la ablación total del tumor el tratamiento se repite por todo el volumen de este [46].

Las limitaciones para el tratamiento incluyen la necesidad de una buena ventana acústica, sin interfase de aire o hueso que limite la penetración del haz ultrasónico y

el hecho de que sólo se logra la ablación de volúmenes diminutos de tejido.

HIFU se ha aplicado exitosamente en tratamientos de cáncer para destruir tumores en hueso, cerebro, mama, hígado, páncreas, recto, hígado, testículos y próstata.

3.1.4. Ablación por Microondas (MWA)

En la ablación por microondas se inserta una aguja fina que funciona como antena para aplicar energía electromagnética, a frecuencias de microondas, usualmente 915 MHz o 2.45 GHz [47]. La energía de microondas aplicada al tejido deriva en la rotación de moléculas polares, y esta energía rotacional se transforma en calor, logrando luego necrosis coagulativa [48], este tratamiento genera rápido calentamiento en el tejido permitiendo tratamientos de tiempos más cortos.

Los mecanismos de interacción de las microondas con la materia son la conducción iónica y la rotación bipolar. Dicha rotación es originada cuando el dipolo eléctrico, formado por las moléculas de oxígeno (negativas) y de hidrógeno (positivas), es sometido a un campo eléctrico exterior creando un momento de giro en cada molécula y obligándola a rotar. Por otro lado un campo electromagnético produce movimiento de iones, produciéndose calor debido a la resistencia eléctrica que presente el medio a este flujo de iones. La rotación del dipolo eléctrico, debida a las microondas, provoca choques y rozamientos con las moléculas vecinas, aumentando la energía cinética y la temperatura del líquido. Cuando las microondas cesan, las moléculas de los dipolos eléctricos tienden a desordenarse produciendo nuevos rozamientos y choques dando lugar nuevamente a energía térmica.

Cabe destacar que la rotación disminuye al aumentar la temperatura, mientras que la conducción iónica aumenta con la temperatura. Esto quiere decir que en primer lugar las microondas provocarían una mayor rotación y a medida que la temperatura se eleva la rotación comienza a disminuir y aumentar la conducción iónica. Si las moléculas de agua contenidas en el material tratado son sometidas a una radiación de frecuencia de 2.45 GHz, ello quiere decir que el alineamiento de las moléculas tiene lugar 2450 millones de veces por segundo y, por lo tanto, su desalineamiento otras tantas veces en la misma unidad de tiempo. En consecuencia, se producen 4900 millones de giros por segundo de cada molécula sometida a una radiación de esta frecuencia, dando lugar, debido al gran número de colisiones por

segundo, a un calentamiento muy rápido.

Actualmente, las investigaciones están enfocadas en el diseño de la antena para aplicar la energía de microondas, basandose en cables coaxiales para disminuir la interferencia.

3.2. Aplicadores micro-coaxiales

La investigación de los aplicadores de energía de microondas se ha centrado en las antenas intersticiales basadas en el modelo coaxial y se puede clasificar en: dipolo, ranura, o monopolar [49].

3.2.1. Antena tipo dipolo

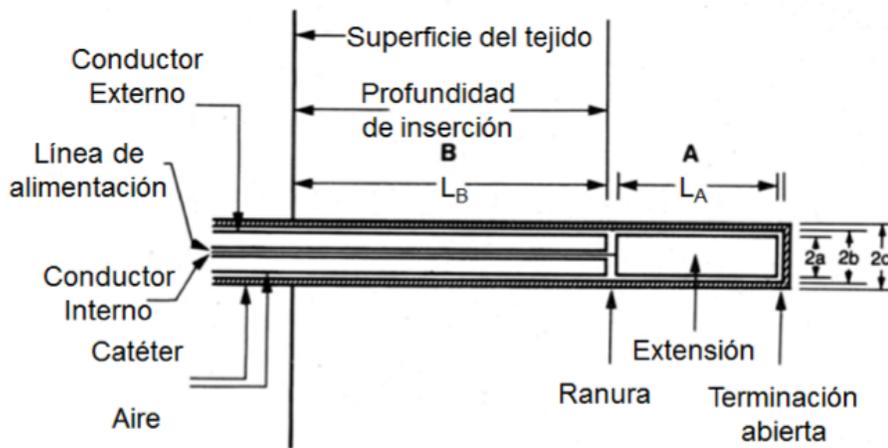


Figura 3.1: Antenas tipo Dipolo. Construida a partir de un cable coaxial con las tres regiones: la ranura, extensión (L_A) e inserción (L_B).

La antena tipo dipolo se construye generalmente de cable coaxial delgado semi-rígido. Su diseño se centra principalmente en tres regiones. La primera región se refiere a la unión de la antena, es llamada la ranura (gap) de la antena y es la que actúa como la fuente de la propagación electromagnética. Esta región es generalmente diseñada para ser mucho menos de una longitud de onda por lo que la diferencia se puede aproximar como un dipolo infinitesimal. Las otras dos regiones de la antena se

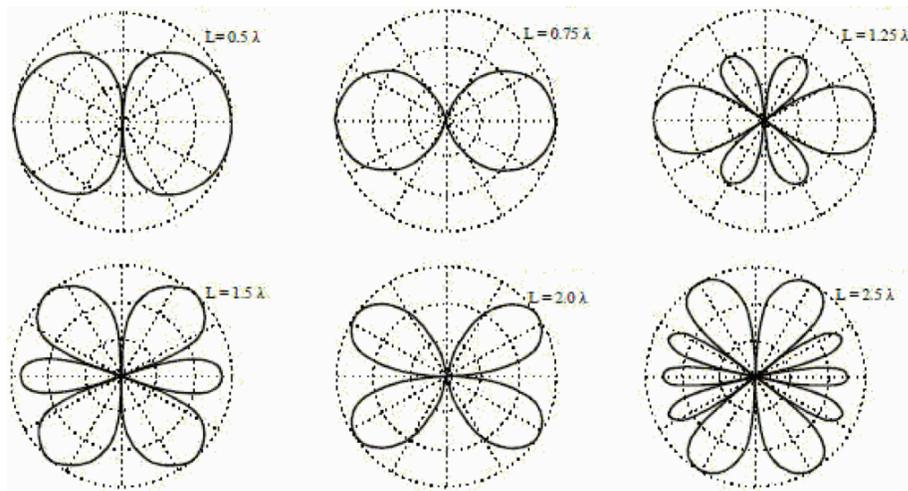


Figura 3.2: Patrones de radiación de las antenas tipo dipolo respecto a la longitud de onda de trabajo.

refieren a la longitud del segmento de metal distal de la antena y a la profundidad de inserción de la antena en el tejido [50]. Estas dos regiones de la antena son llamadas las regiones de extensión y de inserción tal como se muestra en el esquema de la figura 3.1 Para que una antena sea resonante y pueda emitir la radiación electromagnética al medio la longitud total del dipolo LD es igual a la suma de las longitudes de las regiones de extensión (LA) y de inserción (LB), es decir $LD = LA + LB$ ya que la longitud de la unión no se toma en cuenta por su tamaño.

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. 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, tal como se muestra en la figura 3.2.

Para la ablación por microondas se utilizan dipolos cortos, por lo general de media onda o de un cuarto de onda. Sin embargo, el patrón de radiación es altamente dependientes de la profundidad de inserción ya que se debe buscar que ambas regiones de la antena, 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 antena en el tejido.

3.2.2. Antena tipo monopolo

Una antena de tipo monopolo corresponde a la mitad de una antena 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 figura 3.3.

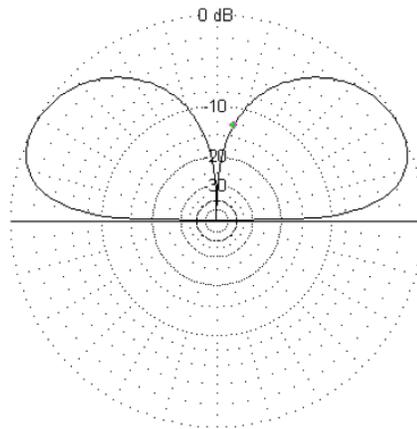


Figura 3.3: Patrones de radiación de las antenas tipo monopolo.

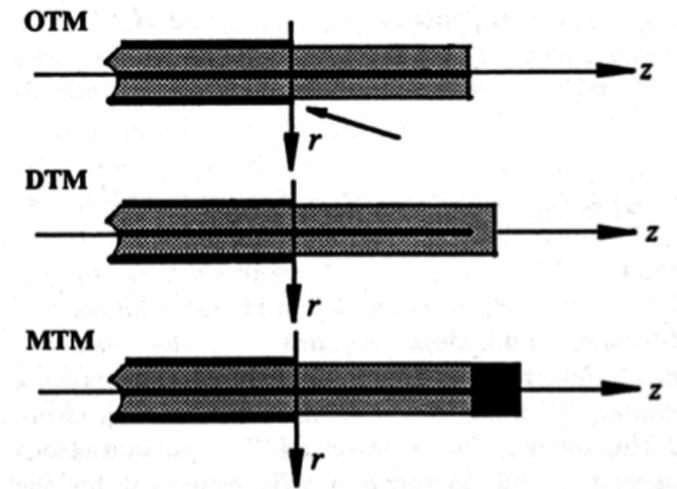


Figura 3.4: Antenas tipo monopolo.

La antena tipo monopolo, al igual que las antenas dipolo, puede ser fácilmente construido a partir de cable coaxial delgado, semi-rígido. Para la aplicación de MWA

se hace uso comúnmente de tres tipos de monopolos, mostrados en la figura 3.4. El más básico de ellos, el monopolo de punta abierta (OTM), se caracteriza por un conductor alargado radialmente al interior que es rodeada por un material dieléctrico y de composición abierta en el extremo distal. Otra variación, el monopolo de punta dieléctrica (DTM), difiere de la OTM en ese material dieléctrico que rodea al conductor interno alargado tanto radial como en la punta de la antena. La variación final, el monopolo de metal extremo (MTM), utiliza una tapa de metal en el extremo distal de un conductor interior prolongado de cubierta dieléctrica para proporcionar un mayor contacto eléctrico con el tejido [58]. En todos los tipos de antena 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. Al igual que en caso anterior estas antenas requieren que la región de inserción se introduzca en el tejido para que el acoplamiento y el patrón de radiación sean los óptimos.

3.2.3. Antena tipo ranura

Las antenas tipo ranura (slot) son las más populares al momento de diseñar antenas para la aplicación de MWA. Esta antena se fabrica, al igual que la antena tipo dipolo, de cable coaxial delgado, semi-rígido en el que se realiza una ranura pequeña en forma de anillo en el conductor externo cerca del corto circuito en la punta distal de la antena para permitir la propagación de ondas electromagnéticas en el tejido. La figura 3.5 muestra una antena tipo ranura. La anchura de la ranura suele ser elegida mucho más pequeña que una longitud de onda. Al igual que la antena coaxial tipo dipolo, la antena de ranura se coloca generalmente en un catéter de baja constante dieléctrica para proporcionar una protección física durante la inserción. También el catéter tiende a mejorar el acoplamiento electromagnético (que conduce a la deposición de energía más eficiente en el tejido) con el tejido circundante [51].

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

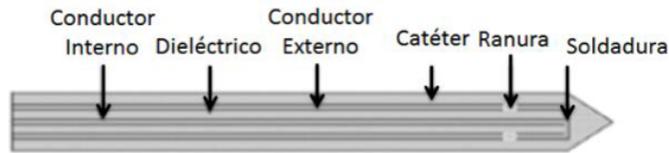


Figura 3.5: Antena tipo ranura.

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 [52], 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 la geometría de la antena y la utilización de múltiples ranuras [53].

Durante este proyecto se analizaron los aplicadores de tipo ranura debido a su sencilla construcción y a los resultados reportados para esta aplicación.

La tabla 3.1 muestra el estado del arte de los tratamientos de ablación por microondas utilizando aplicadores coaxial tipo ranura.

Cuadro 3.1: Revisión del estado del arte de aplicadores de MW reportadas en la literatura para el tratamiento de diversos tipos de tumor.

Autor	Órgano	Tiempo (s)	Potencia (w)	Frecuencia (MHz)	Ablación (mm)	Equipo
Gaoa et al [59]	Bazo de cerdo	200	80	915	20	A KY-2000MW ablation system
Jiao et al [60]	Hígado de cerdo	600	10 - 120	2,450	10 - 80	ECO-100A
Wright et al [61]	Hígado de cerdo	600	40	915	36	Vivant Medical
Hamazoe et al [62]	Hígado humano	20	70 - 100	2,450	10	Microtaze HSE-20M
Izzo et al [63]	Hígado humano	30 - 60	70 - 90	2,450	10 - 25	—
Kurumi et al [64]	Hígado humano	60	60	2,450	30	Microtaze; HSD-20M
He et al [65]	Riñón de cerdo	600	50	921	20	Urologix, Plymouth, MN
Cepeda et al [66]	Mama de cerdo	180	10	2,450	9	—

3.3. Emuladores de tejido biológico

Los tratamientos térmicos contra el cáncer necesitan una etapa de evaluación en términos de su potencial, limitaciones y la seguridad del paciente antes de su empleo en la práctica clínica [67]. Los parámetros que se evalúan en la ablación por microondas son la temperatura alcanzada, las dimensiones de la lesión, así como el tiempo y la potencia aplicada para lograr esta.

Un método que nos ayuda en la evaluación del tratamiento es realizar experimentación utilizando emuladores de tejido (phantoms). Un phantom es una mezcla de diferentes componentes, con características parecidas a las del tejido, con el fin de obtener las propiedades necesarias para una aplicación específica. Para aplicaciones de ablación por microondas es necesario obtener las propiedades eléctricas del material (constante dieléctrica y conductividad eléctrica) similares a las del tejido. Para este proyecto de tesis las propiedades que se desean lograr son del tejido mamario sano y tumor mamario.

Para modelar un phantom es necesario obtener las propiedades dieléctricas del tejido que se pretende simular y posteriormente utilizar materiales que nos permitan lograrlo. El uso de phantom a base de NaCl es muy popular debido a su gran facilidad de preparación y de la disponibilidad de los productos. El agua empleada como base es del tipo destilada, mientras que la adición de NaCl permite (según la concentración), ajustar la conductividad sin modificar la permitividad para concentraciones inferiores a 10 g/l. Para modificar las características de la constante dieléctrica se utiliza el etanol a diferentes concentraciones.

Otros materiales sustitutos de tejido emplean materiales gelificantes, como el agar, la agarosa, grenetina, poliacrilamida, los cuales se disuelven en agua destilada mezclada con NaCl o etanol para obtener una gelatina con propiedades dieléctricas similares a las del tejido biológico que se desea imitar. Nuevamente, las concentraciones de estos materiales, así como del NaCl y el etanol, son los responsables de obtener diferentes valores de permitividad y conductividad en el material preparado.

Se han desarrollado emuladores de tejido a base de agua tri-destilada y agar con características eléctricas similares a las del tejido mamario, tanto sano como cancerígeno.

3.4. Nanopartículas Magnéticas

Actualmente, las nanopartículas magnéticas han tenido un mayor interés en varias aplicaciones biomédicas. Su aplicación en el campo de la hipertermia permite el calentamiento selectivo y una administración con mayor precisión de la energía térmica en la región del tumor. Esto resulta en una erradicación del tumor con mayor efectividad y una menor destrucción del tejido sano circundante. Dado que las terapias térmicas son prometedoras en el tratamiento del cáncer, uno de los aspectos más importantes es como focalizar el calentamiento de forma apropiada y las nanopartículas magnéticas parecen ser una herramienta adecuada para esta aplicación. En contraste con los campos eléctricos en la hipertermia por radiofrecuencia, la interferencia del campo magnético con los tejidos sanos se considera insignificante. Por otra parte, las nanopartículas magnéticas generan calor bajo un campo magnético alterno (AMF) por pérdida de histéresis. Esto permite un calentamiento más selectivo de la masa objetivo por medio de hipertermia magnética.

El efecto de calentamiento obtenido con el uso de las nanopartículas, dependerá del tamaño, forma, y la permeabilidad de las nanopartículas y de la frecuencia y magnitud de la aplicación de campo magnético alterno. Existen una serie de limitaciones en estos parámetros: las nanopartículas grandes no pueden escapar de la vasculatura, la toxicidad de algunas nanopartículas puede ser peligrosa para su uso en seres humanos y la magnitud del campo magnético al que un ser humano puede estar expuesto es limitada.

3.5. Ablación por microondas para aplicación en cáncer de mama

El tratamiento de ablación por microondas para cancer de mama ha sido investigado en los ultimos años en el Laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasonido (LAREMUS) del CINVESTAV en la sección de Bioelectrónica del departamento de Ingeniería Eléctrica.

En el 2010 se diseñó y realizó el modelo computacional de un aplicador coaxial de una ranura para su aplicación en el tratamiento del cáncer, realizando una validación

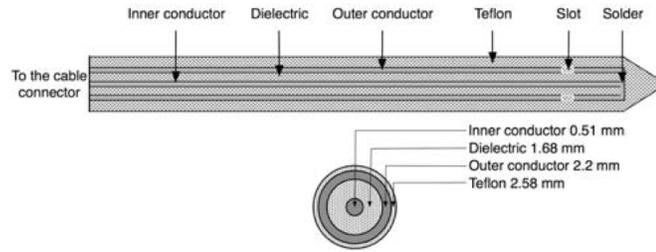


Figura 3.6: Diseño de aplicador coaxial con una ranura.

del modelo computacional utilizando emuladores de tejido y tejido porcino *ex vivo* [54]. El aplicador diseñado se muestra en la figura 3.6.

Posteriormente en 2012 se modificó el diseño con una sola ranura y se elaboró un aplicador de dos ranuras para luego realizar el modelo computacional del comportamiento del aplicador, así como pruebas en phantom de mama, comprobando que existían mejores resultados al utilizar el nuevo diseño, en cuanto al acoplamiento y las temperaturas alcanzadas en el tejido [55]. El diseño del aplicador con dos ranuras se muestra en la figura 3.7.

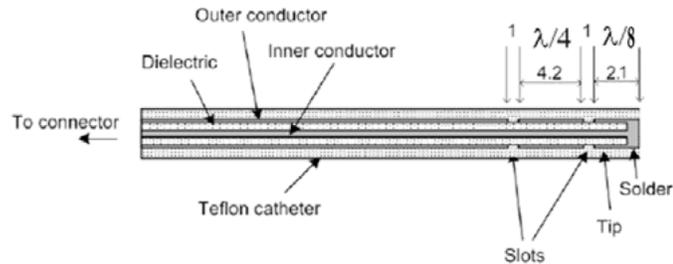


Figura 3.7: Diseño de aplicador coaxial con dos ranura.

Dicho aplicador fue optimizado en el 2015 mediante un algoritmo encargado de encontrar la geometría ideal para mejorar el acoplamiento con el medio, mostrado en la figura 3.8. 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 [56].

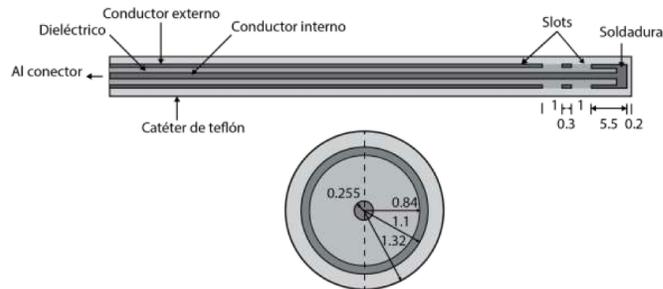


Figura 3.8: Diseño de aplicador coaxial con dos ranura de corta distancia.

Para el año 2016 se diseñó un aplicador con una ranura pero con dimensiones de 1.5 mm de diámetro (figura 3.7), menor a los diseños anteriores con las cuales se realizó experimentación en modelos murinos obteniendo un buen acoplamiento del aplicador y siendo capaz de elevar de manera precisa la temperatura a más de 60 °C [57].

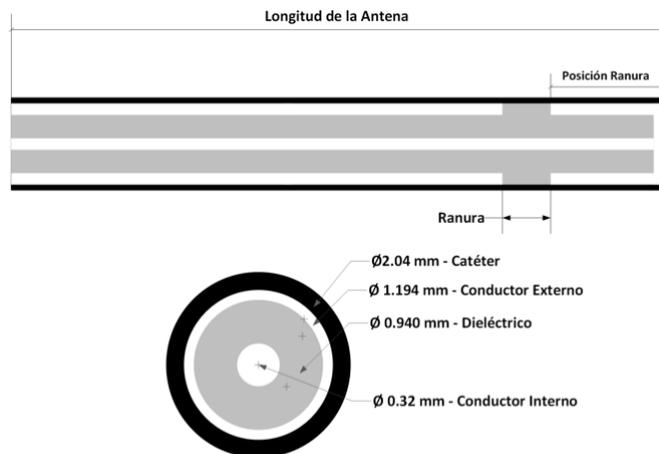


Figura 3.9: Diseño de aplicador coaxial con una ranura con 1.5 mm de diámetro.

En el laboratorio LAREMUS se ha realizado investigación de la terapia de ablación por microondas para aplicación en cáncer de mama utilizando diferentes aplicadores para mejorar el acoplamiento con el equipo de radiación, los resultados obtenidos muestran valores más cercanos a la unidad en las mediciones de SWR, por lo tanto menor onda reflejada, logrando menor pérdida en la aplicación de la radiación y menor daño al equipo. Se han realizado pruebas en emuladores de tejido,

tejido *ex vivo*, experimentación células cancerígenas *in vitro* y experimentación en modelos murinos logrando con el sistema de radiación por microondas temperaturas de ablación (60 °C) en todos los casos anteriores. Sin embargo es necesario realizar una comparación de los aplicadores con los que se cuentan así como un protocolo de experimentación para modelo mamario de cerdo *in vivo* para validar los resultados obtenidos en un modelo más cercano a la aplicación clínica de esta terapia.

Capítulo 4

Justificación

El cáncer de mama es una de las enfermedades que no hacen distinción entre la población de países desarrollados y en desarrollo y es el tipo de cáncer con mayor presencia en las mujeres a nivel mundial. En cuanto a la mortalidad por esta enfermedad, sí hay diferencias: en países de bajos ingresos ocurren la mayoría de los decesos, ya que generalmente el diagnóstico se realiza en fases avanzadas de la enfermedad, debido a la falta de acceso a servicios de salud y a la poca sensibilización para la detección precoz (conocimiento de signos, de síntomas iniciales y la autoexploración mamaria) [9]. Datos de la Organización Mundial de la Salud [10] señalan que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer de mama y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad; según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano, la tendencia es similar, es decir, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres (29% respecto del total de casos de cáncer) y es la segunda causa de muerte por tumores malignos para este grupo de población, superada únicamente por el cáncer de pulmón (15 contra 18 por ciento); para el año 2030, la OPS estima más de 596, 000 casos nuevos y más de 142, 100 muertes en la región, principalmente en la zona de América Latina y el Caribe [11, 12].

Dada la gran cantidad de mujeres con cáncer de mama, existen programas de detección temprana, con lo cual se tiene la necesidad de emplear terapias mínimamente invasivas y preferiblemente estéticas, ya sea como alternativa a los tratamientos convencionales o en conjunto con estos y poder minimizar los efectos secundarios.

La mama es un modelo ideal para aplicar las terapias de ablación por su localización superficial en el tórax y la ausencia de órganos que intervienen entre él y la piel. El objetivo principal de la ablación térmica es destruir el tumor en su totalidad utilizando el calor para destruir las células malignas sin dañar las estructuras vitales adyacentes. Mientras el calentamiento se pueda generar en todo el volumen del tumor, en esta situación, será posible erradicarlo.

La ablación por microondas es un tratamiento que puede realizarse durante una cirugía, mediante laparoscopia o de manera percutánea. Este procedimiento se ha aplicado exitosamente en hígado, riñón, pulmón y vaso, por lo que, como en los casos anteriores la aplicación de ablación por microondas resulta ser muy prometedora para cáncer de mama puesto que el calor producido por esta terapia afectaría en menor magnitud el tejido mamario sano que el tejido cancerígeno, gracias a las diferencias en las propiedades eléctricas entre ambos tejidos.

La ablación por microondas cuenta con varias ventajas en comparación con otras terapias como son las potencias utilizadas y tiempos menores de radiación para lograr áreas mayores de daño tisular. En la técnica descrita, se pueden lograr áreas de ablación de alrededor de 3 cm de diámetro en sólo una aplicación, con la posibilidad de realizar varias aplicaciones en zonas diferentes, si el volumen a tratar así lo requiere. La ablación por microondas no requiere de un plano de tierra conectado al paciente para permitir el paso de la corriente.

En el Laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasonido (LAREMUS) en el Centro de Investigación y 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 aplicadores RF, con pruebas experimentales en phantoms para validar dichos modelos. Sin embargo, antes de avanzar a la fase de la realización de pruebas clínicas, es necesario la validación tanto de los aplicadores como del tratamiento en organismos biológicos *in vivo* al igual que en un modelo *in vivo*, paso necesario para estar en posibilidad de proponer un protocolo de aplicación clínica y pasar a las pruebas experimentales previas a la aplicación clínica.

Capítulo 5

Objetivos

5.1. Objetivo General

Estudio preliminar para proponer un protocolo de ablación por microondas con un aplicador micro-coaxial a una frecuencia de 2.45 GHz sobre tejido mamario de animal *in vivo*.

5.2. Objetivos Específicos

1. Revisión de las terapias térmicas para cáncer de mama. Realizar la revisión de las terapias térmicas que se encuentran en la clínica para el tratamiento de cáncer de mama y estudiar las técnicas de ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación intersticial con láser (ILA) y ablación por ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU).
2. Revisión de fundamentos teóricos de la radiación por microondas. Estudio de los fundamentos teóricos de la radiación electromagnética, iniciando con las ecuaciones de Maxwell, la propagación de la onda electromagnética, líneas de transmisión coaxial y el acoplamiento de impedancias para la máxima transferencia de potencia, así como los efectos de las microondas en material biológico.
3. Revisión del estado del arte de la ablación por microondas. Investigación de los estudios publicados de la aplicación de la técnica de ablación por microondas.

Enfocado principalmente en las investigaciones realizadas en el laboratorio de Radiación Electromagnética y Ultrasonido (LAREMUS) del CINVESTAV.

4. Definir las diferencias entre las células cancerígenas y las células sanas en el tejido mamario. Investigación de las propiedades eléctricas del tejido mamario sano y cancerígeno para definir los beneficios de la aplicación de energía de microondas para ablación.
5. Modelado computacional utilizando diferentes geometrías del aplicador de ablación por microondas sobre tejido mamario, tejido tumoral y conteniendo ambos tejidos. Realizar el modelo computacional sobre tejido mamario y tejido tumoral y conteniendo ambos tejidos, agregando tejido tumoral con diferentes dimensiones, utilizando aplicadores con diferentes geometrías.
6. Modelado computacional a diferentes potencias de trabajo y tiempos de radiación para determinar el área de tejido dañado. Mediante el método del elemento finito se realiza el modelado computacional con un aplicador con las características del que se cuenta en el laboratorio LAREMUS, sobre tejido mamario y tejido tumoral obteniendo el patrón de calentamiento, iniciando con una potencia de 10 watts hasta 50 watts.
7. Desarrollo y caracterización de sustitutos de tejido y tumor mamario para la realización de pruebas iniciales del sistema de radiación y termometría. Una vez conocidas las propiedades eléctricas del tejido mamario sano y tumoral, desarrollar sustitutos de tejido sólidos con características eléctricas similares, esto se determina mediante la medición de la constante dieléctrica y la conductividad eléctrica.
8. Pruebas experimentales del sistema de radiación y termometría en sustituto de tejido mamario sano y tumoral. Experimentación sobre sustituto de tejido mamario y tejido tumoral utilizando los aplicadores desarrollados en el laboratorio de radiación electromagnética y ultrasonido, aplicando una potencia de 10 watts durante 5 minutos.
9. Pruebas experimentales con tres antenas (una ranura, dos ranuras y dos ranuras optimizada). Realizar pruebas experimentales en emulador de tejido mama-

rio canceroso con diferentes dimensiones rodeado de tejido mamario sano para determinar la antena que presenta los mejores resultados, en cuanto a temperatura alcanzada y daño celular.

10. Pruebas iniciales con el sistema radiación y termometría en tejido *ex vivo*. Realizar la experimentación con el equipo de radiación electromagnética en tejido mamario de cerda *ex vivo* para determinar dimensiones de daño celular así como la comparación de las temperaturas alcanzadas en el phantom de tejido mamario sano.
11. Propuesta de protocolo para la pruebas experimentales de ablación por microondas en modelo *in vivo*. Una vez obtenido el protocolo para la aplicación de la energía realizar pruebas de ablación por microondas mínimamente invasivo en mama de cerdo *in vivo*, para verificar el correcto funcionamiento del equipo, así como determinar la temperatura y el área de ablación lograda, considerando los factores de perfusión sanguínea y del metabolismo.
12. Experimentación con el sistema de radiación y termometría en sustituto de tejido tumoral agregando en su interior nanopartículas magnéticas. Experimentación sobre sustituto de tejido tumoral con nanopartículas magnéticas a diferentes concentraciones en su interior, mediante el equipo que se encuentra en el laboratorio de radiación electromagnética utilizando una potencia de 10 watts durante 5 minutos.

Capítulo 6

Materiales y Método Propuesto

6.1. Aplicadores micro-coaxial tipo ranura

Los aplicadores con los que se cuenta en el laboratorio de radiación electromagnética y ultrasonido (LAREMUS) en la sección de bioelectrónica del CINVESTAV son de tipo ranura, construidos con cable coaxial tipo UT-085, dado que su diámetro es menor a 2.2 mm y su temperatura máxima de operación es de 125°C. Los aplicadores tiene una impedancia de 50 Ω y trabajan a una frecuencia de 2.45 GHz. El conductor externo es de cobre, sobre el conductor se realiza una o dos pequeñas ranuras de 1 mm ($0,0625\lambda_{eff}$) cerca de la punta distal, que permitan la propagación de las ondas electromagnéticas hacia el tejido. El conductor interno está hecho de una aleación llamada silver-plated copper wire (SPCW) y el dieléctrico es de un material de baja pérdida llamado politetrafluoroetileno (PTFE). La longitud del aplicador afecta la potencia reflejada debido a que la impedancia compleja del aplicador se relaciona con la longitud de la misma y la frecuencia en uso. Adicionalmente, el aplicador está rodeada de teflón para impedir la adhesión al tejido destruido por la ablación [66].

Los parametros de la geometría de los aplicadores fueron diseñados dependiendo de la longitud de onda efectiva dentro de tejido mamario canceroso a una frecuencia de 2.45 GHz, esto fue calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\lambda_{eff} = \frac{c}{f\sqrt{\epsilon_r}} \quad (6.1)$$

donde c es la velocidad de la luz en el espacio igual a $300,000,000 \text{ m/s}$, f es la frecuencia de operación del generador de microondas igual a $2,45 \text{ GHz}$ y ϵ_r es la permitividad relativa del tejido mamario canceroso a la frecuencia de operación igual a 57. Las ranuras de los aplicadores tiene una longitud de $1/16 * \lambda_{eff}$.

Los aplicadores tienen el conductor central con un diámetro de 0.51 mm , el conductor externo tiene un diámetro de 2.20 mm , el diámetro del dieléctrico es de 1.68 mm y el catéter tiene un diámetro de 2.58 mm . La ranura del aplicador con una sola ranura esta colocada a 3.69 mm del corto circuito en la sección distal. El aplicador con dos ranuras tiene las ranuras colocadas a 6 y 11 mm del corto circuito en la sección distal del aplicador. De acuerdo con la ecuación 6.1 el espacio entre ranuras corresponde a $0,25\lambda_{eff} = 4,05\text{mm}$. Para el aplicador de dos ranuras de corta distancia la distancia entre las ranuras en relación a la ecuación 6.1 es de $0,025\lambda_{eff} = 0,40\text{mm}$, las ranuras en este aplicador se encuentran a 5.5 mm y 7.8 mm del corto circuito en la parte distal del aplicador. Este tipo de aplicador es llamado de corta distancia debido a que la distancia entre las ranuras es menor en comparación con el aplicador de doble ranura.

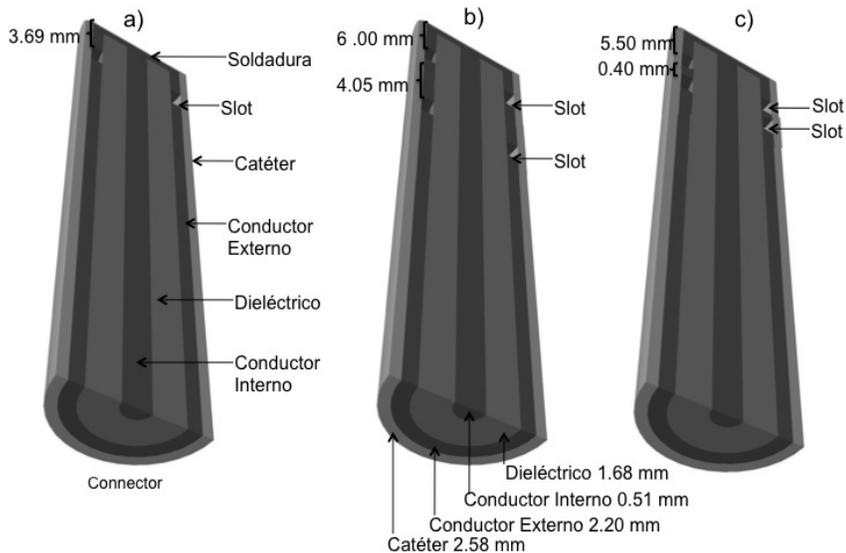


Figura 6.1: Aplicadores tipo ranura. La figura a) es el aplicador que cuenta con una ranura, la figura b) es el aplicador que incluye dos ranuras y finalmente la figura c) es el aplicador tipo ranura con dos ranuras de corta distancia.

La figura 6.1 muestra los aplicadores tipo ranura que se utilizaron para el desarrollo de este proyecto de tesis, diseñadas en el laboratorio LAREMUS, el aplicador a) es el aplicador con una ranura, el aplicador b) es un aplicador con dos ranuras y finalmente el aplicador c) es un aplicador con dos ranuras de corta distancia.

6.2. Modelo Computacional

El método del elemento finito (FEM por sus siglas en inglés) es una técnica numérica que puede ser formulada como una función de minimización. Este método funciona a partir de la división de una geometría compleja en pequeños elementos dentro de un sistema de ecuaciones diferenciales parciales, evaluados a partir de nodos y lados de la geometría. El método resuelve las ecuaciones de Maxwell que son las ecuaciones fundamentales de las ondas electromagnéticas. Para desarrollar el modelo para la ablación por microondas es necesario conocer la permitividad, conductividad y las condiciones iniciales y de frontera tanto del aplicador como del tejido bajo la influencia de esta terapia.

Se realizó el modelo computacional 2D axisimétrico de los tres tipos de aplicadores mencionados en la sección anterior. El modelo 2D axisimétrico es utilizado para modelos que presentan alta simetría alrededor de un eje y esto permite reducir el tiempo de procesamiento computacional para la solución del modelo.

En el modelo computacional es necesario establecer las propiedades eléctricas y térmicas del tejido o tejidos presentes (tejido mamario sano y tejido tumoral), parámetros sanguíneos como densidad, calentamiento específico, rango de perfusión y temperatura, permitividad relativa del dieléctrico y el catéter del aplicador, la frecuencia de trabajo y la potencia de entrada. Los parámetros mencionados se encuentran determinados en la Tabla 6.1.

El modelo se realizó para tejido mamario sano, tejido mamario canceroso y tejido tumoral (con diámetros de 1.0 y 1.5 cm) rodeado de tejido mamario sano. La frecuencia de trabajo se estableció en 2.45 GHz a una potencia de 10 W durante 5 minutos.

El modelo para realizar la experimentación en mama de cerdo *in vivo* utiliza el aplicador coaxial tipo ranura con dos ranuras de corta distancia, esto debido a

Cuadro 6.1: Propiedades eléctricas y térmicas del tejido, as como parámetros sanguíneos y parámetros de radiación de microondas para la realización del modelo computacional.

Parámetro	Valor
Conductividad Eléctrica del Tejido Sano	0.14 S/m
Permitividad Relativa del Tejido Sano	5.14
Conductividad Térmica del Tejido Sano	0.42 W/mK
Densidad del Tejido Sano	1020.00 Kg/m ³
Conductividad Eléctrica del Tejido Tumoral	3.00 S/m
Permitividad Relativa del Tejido Tumoral	57.00
Conductividad Térmica del Tejido Tumoral	0.50 W/mK
Densidad del Tejido Tumoral	1041.00 Kg/m ³
Densidad de la Sangre	920.00 Kg/m ³
Calor Específico de la Sangre	3639 J/(KgK)
Perfusión Sanguínea	0.0036 1/s
Temperatura de la Sangre	37°C
Permitividad Relativa del Dieléctrico	2.03
Permitividad Relativa del Catéter	2.60
Frecuencia de Microondas	2.45 GHz
Potencia de entrada	10 W
Tiempo de radiación	5 minutos

que presentó un mejor acoplamiento, y se varió la potencia y el tiempo de radiación como se muestra en la tabla 7.5. Las profundidades de penetración se determinaron de acuerdo a la experimentación *in vivo*, dependiendo de la posición de la glándula mamaria.

Cuadro 6.2: Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.

Potencia de radiación	Tiempo de radiación	Profundida de penetración
10 W	120 s	4 cm
20 W	40 s	5 cm
30 W	30 s	4.5 cm
50 W	15 s	6 cm

Se utilizó un solucionador lineal para resolver los modelos FEM llevados a cabo en este estudio. La malla utilizada para generar cada modelo tenía un tamaño de elemento mínimo de 0,15 mm, con 3410 elementos y 26,449 grados de libertad. Se utilizó una Macbook Air con un procesador Intel Core i5 de 4 GHz a 1,3 GHz de RAM DDR3 de 1600 MHz para realizar los modelos.

6.3. Desarrollo de emuladores de tejido biológico

Se han desarrollado emuladores de tejido a base de agua tri-distilada y agar con características eléctricas similares a las del tejido mamario, tanto sano como cancerígeno.

6.3.1. Phantom de tejido mamario

Los materiales para la elaboración del emulador de tejido mamario sano son aceite de maíz, agua desionizada, detergente neutro y agarosa. Las cantidades para el phantom de grasa son las siguientes:

- 30 ml aceite de maíz
- 10 ml agua desionizada y tri-distilada

- 6 ml detergente neutro
- 0.9 g agarosa

Se midieron las cantidades de los materiales necesarios para la preparación, una vez que se tienen las cantidades adecuadas se agregó el agua desionizada y tri-distilada en un vaso de precipitado. El vaso es colocado, en una parrilla y un agitador magnético se colocó en el agua, después se agregó el detergente neutro, una vez que la mezcla era homogénea se agregó el aceite de maíz lentamente, la mezcla se calentó hasta alcanzar 80°C. Una vez lograda esta temperatura se agregó poco a poco la agarosa, se mezcló unos minutos más hasta obtener una mezcla homogénea y se dejó enfriar hasta su solidificación. La figura 6.2 muestra el phantom de tejido mamario sano solidificado dentro del vaso de precipitado.



Figura 6.2: Phantom de tejido mamario sano.

6.3.2. Phantom de tumor

Los materiales para realizar el phantom de tumor son etanol, agua desionizada, cloruro de sodio y agarosa. Las cantidades para su preparación son los siguientes:

- 18 ml etanol

- 30 ml agua desionizada y tri-destilada
- 0.3 g cloruro de sodio
- 0.3 g de agarosa

Se mezclaron con ayuda del agitador magnético el agua desionizada y tri-destilada y el cloruro de sodio en un vaso de precipitado hasta lograr una mezcla homogénea, se agregó el etanol a la mezcla y se dejó calentar hasta 80°C , se agregó la agarosa y se mezcló hasta obtener una solución homogénea. Se dejó enfriar para solidificarse. La figura 6.3 presenta el phantom de tejido tumoral.



Figura 6.3: Phantom de tejido mamario canceroso.

6.3.3. Phantom de tejido mamario-tumor

Para el phantom con ambos tejidos, primero se realizó el phantom de tejido mamario (con las características de la sección anterior), una vez mezclado y antes de solidificar se agregó a un recipiente con forma de mama, cubriendo sólo la mitad de este. Mientras tanto se realizó el phantom de tumor y se dejó solidificar dentro de un globo para que tomara la forma esférica. Una vez sólido el phantom de tejido mamario, el phantom de tumor esférico se colocó en el centro del recipiente y se realizó más mezcla del phantom de tejido mamario y se vertió dentro del recipiente para que se solidificara cubriendo el phantom de tumor. La figura 6.4 presenta el phantom de tejido tumoral rodeado de tejido mamario sano. Es importante destacar que las

dimensiones del phantom de tumor esférico se realizaron con diferentes dimensiones (1.0 y 1.5 cm de diámetro).



Figura 6.4: Phantom de tejido mamario sano y en su interior phantom de tejido canceroso.

6.4. Medición de Propiedades Eléctricas

La medición de las propiedades eléctricas de los phantoms es de suma importancia debido a que es necesario comprobar el parecido de estos con el tejido que se desea emular. Para ello se utilizó el analizador de redes E5071B ENA Series Network Analyzer Agilent Technologies y el kit dieléctrico 85070C Dielectric Probe Kit, tanto el software como los sensores y una computadora para obtener los datos de las mediciones, como se muestra en la figura 6.5.

El sensor estaba conectado al analizador de redes para su calibración, durante la calibración se determina el rango de frecuencias, en nuestro caso se fijó de 2 GHz a 3 GHz, siendo la frecuencia deseada 2.45 GHz. Una vez calibrado el sensor, este se inserta en el phantom y se inician las mediciones. El software entrega el valor de la constante dieléctrica en su parte real e imaginaria. Para obtener la conductividad eléctrica se calcula a partir de la siguiente fórmula mediante el valor obtenido de la constante dieléctrica en su parte imaginaria (ε''),

$$\sigma = \varepsilon'' \omega \varepsilon_0 \quad (6.2)$$

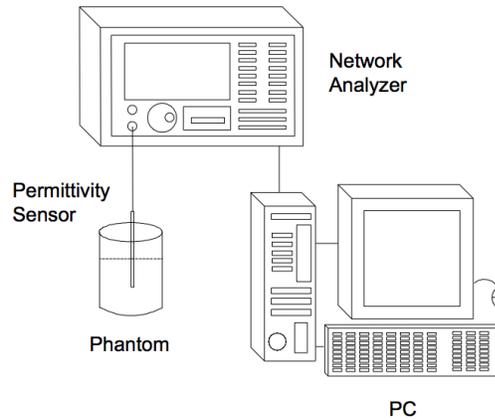


Figura 6.5: Sistema de medición de las propiedades eléctricas.

donde ω es la frecuencia angular y ϵ_0 la permitividad del vacío ($8,85 \times 10^{-12} F/m$).

Las mediciones de las propiedades eléctricas se realizaron en los phantom de tejido mamario sano y phantom de tumor mamario.

6.5. Método de experimentación para ablación por microondas

La experimentación de ablación por microondas se realizó en: phantom de tejido mamario sano, phantom de tejido tumoral, phantom de tejido mamario sano incluyendo en su interior phantom de tumor esférico de 1 cm y 1.5 cm de diámetro, tejido mamario de cerda *ex vivo*, tejido mamario de cerda *in vivo* y phantom de tumor con ferrofluido a diferentes concentraciones, así como, phantom de tumor con magnetoliposomas.

6.5.1. Pruebas experimentales en phantom

Las pruebas experimentales se componen de un sistema de radiación y un sistema de termometría. Para las pruebas iniciales el sistema de radiación que se utilizó fue un amplificador de potencia SSPA Aethercomm 1.0-2.5-50 50 W y un generador de microondas de Rohde & Schwarz SML03 2,45 GHz. Para mejorar el acoplamiento de impedancias del sistema con el aplicador se utilizó un stub que nos permitió modificar

el SWR antes de aplicar la energía de microondas en el emulador de tejido biológico. El acoplamiento de impedancias entre la salida del amplificador y el aplicador microcoaxial se realizó mediante el uso de un stub, para lograr la máxima transferencia de potencia, esto se realizaba midiendo la razón de onda estacionaria (SWR) mediante un analizador de redes. La medición del SWR se efectuaba por cada experimentación realizada, obteniendo un valor de alrededor de 1.009.

Posteriormente se utilizó el sistema de radiación ISYS245 Emblation Microwave, Scotland, UK debido a que el equipo tiene menores dimensiones que el sistema anterior y esto permitió realizar de manera mas cómoda la experimentación *in vivo*. Sin embargo este equipo no esta diseñado para utilizar con stub, por lo que se realizaron mediciones de SWR con los diferentes aplicadores para determinar el aplicador con el mejor acoplamiento. Este equipo nos permite realizar mediciones de la onda incidente y reflejada por lo que si durante la experimentación se observaban niveles altos de onda reflejada era posible detener la experimentación para evitar dañar el equipo.

El sistema de termometría Luxtron MAR'05 STB esta compuesto por sondas térmicas de fibra óptica para medir la temperatura en tiempo real durante los experimentos de ablación por microondas (MWA). Los sensores térmicos de fibra óptica se conectan a un termómetro Fluoroptic Luxtron 3300 y tiene comunicación con una PC mediante un cable serial RS-232.

El sistema de termometría cuenta con cuatro sensores de fibra óptica que se colocaron de manera transversal al aplicador en la posición de la ranura, a 0.5 cm, 1.0 cm y 1.5 cm de distancia, para cada una de las mediciones realizadas. Las distancias de los sensores de temperatura se determinaron de acuerdo a los resultados de los modelos computacionales. Es importante mencionar que se deseaba conocer el área transversal lograda con la radiación del aplicador, dado que la literatura mencionaba que los diámetros alcanzados mediante este tratamiento son de 3 cm de diámetro se decidió colocar la fibra óptica más lejana a la ranura a una distancia de 1.5 cm. Se utilizó una base rectangular con orificios para insertar el aplicador y capilares de vidrio a las distancias deseadas, por donde se ubicaron las fibras ópticas dentro del phantom.

La figura 6.6 muestra el sistema experimental, que lo componen el sistema de

radiación de microondas y el sistema de termometría.

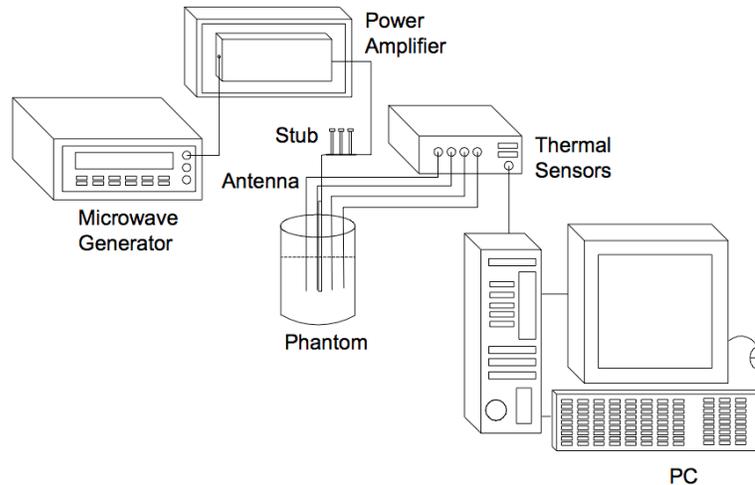


Figura 6.6: Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica.

La radiación durante los experimentos se realizó a una frecuencia de 2.45 GHz, con una potencia de 10 watts durante 5 minutos. Los datos de la temperatura obtenidos de las fibras ópticas se almacenaron cada segundo mediante el software *truemp* en la computadora. Para conocer la potencia entregada por el aplicador se midieron los niveles de potencia transmitida y reflejada y se desplegaron en el medidor de potencia PM2002.

La figura 6.7 muestra la experimentación que se realizó con los diferentes aplicadores (una sola ranura, doble ranura y doble ranura de corta distancia). Los aplicadores eran insertados en un phantom de tumor con dos dimensiones diferentes (1 y 1.5 cm) rodeado de phantom de tejido mamario. Fue necesario utilizar el equipo de ultrasonido de imagen para localizar el phantom de tumor e insertar las antenas. La experimentación se hizo para cada uno de los aplicadores.

6.5.2. Pruebas experimentales en tejido mamario *ex vivo*

Para las pruebas experimentales en tejido mamario de cerda *ex vivo* se procedió a limpiar y cortar la glándula mamaria. Primero se realizó una punción para insertar el aplicador y por medio de catéteres se insertan las cuatro fibras ópticas de manera

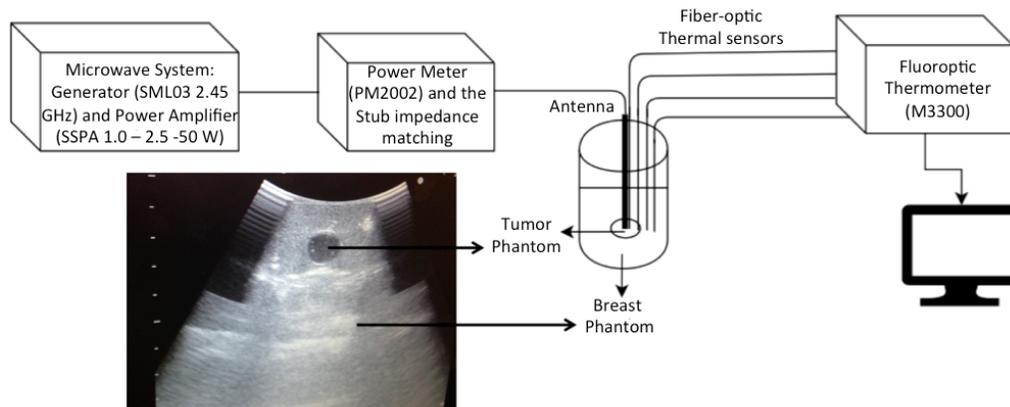


Figura 6.7: Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica aplicado durante la experimentación con diferentes aplicadores micro-coaxiales.

transversal al aplicador en la posición de la ranura, a 0.5 cm, 1.0 cm y 1.5 cm de distancia,. Una vez colocados todos los elementos en su lugar se procedió a realizar la radiación a una frecuencia de 2.45 GHz con una potencia de 10 W durante 5 minutos.

El sistema de radiación que se utilizó fue un amplificador de potencia SSPA Aethercomm 1.0-2.5-50 50 W y un generador de microondas de Rohde & Schwarz SML03 2,45 GHz. Para mejorar el acoplamiento de impedancias del sistema con el aplicador se utilizó un stub que nos permitió modificar el SWR antes de aplicar la energía de microondas en el de tejido biológico *ex vivo*. Al igual que la experimentación en phantom se utilizó el sistema de termometría Luxtron MAR'05 STB para medir la temperatura en tiempo real durante los experimentos de ablación por microondas (MWA) cada segundo durante el tiempo de la aplicación de la energía electromagnética. La figura 6.8 presenta la experimentación realizada en tejido mamario *ex vivo*.

6.5.3. Protocolo de experimentación en tejido mamario *in vivo*

Se realizó el protocolo de prueba de ablación por microondas usando un aplicador micro-coaxial con dos ranuras de corta distancia, estas pruebas se realizaron en mama de cerdo *in vivo*. Se eligió el aplicador de dos ranuras con corta distancia debido a que

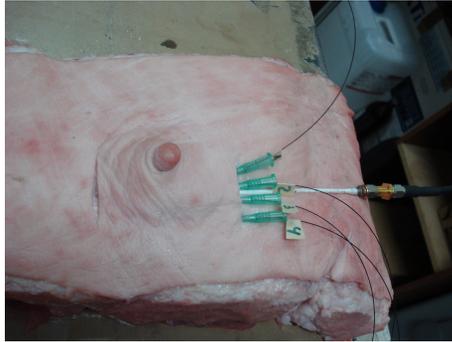


Figura 6.8: Experimentación en tejido mamario *ex vivo*.

se obtuvo el mejor acoplamiento entre el sistema de radiación ISYS245 Emblation Microwave, Scotland, UK y este aplicador durante las experimentaciones anteriores. El SWR obtenido con este aplicador permitió una mejor transmisión de potencia al tejido; es decir, se logró una mejor distribución de energía en el tejido. Además, reduce la potencia reflejada a lo largo del aplicador evitando dañar el tejido sano alrededor de la incisión.

Para poder realizar la experimentación participaron el departamento de infectómica y patogénesis (Dr. Vega) y el departamento de ingeniería eléctrica sección bioelectrónica (Dr. Vera) ambos departamentos del CINVESTAV y apoyo del personal del bioterio.

Se propuso realizar pruebas en 5 mamas de una cerda de 90 Kg con fines de validación de un equipo de ablación por microondas usando un aplicador microcoaxial con dos ranuras de corta distancia.

Se sugirió el siguiente protocolo de pruebas:

1. Sedar al animal mediante anestesia general, dado que se requiere que el animal no se mueva y se pueda realizar el procedimiento insertando el aplicador directamente en la mama (acción por personal del Bioterio y equipo Dr. Vega).
2. Colocar una capa de teflón alrededor del aplicador, además colocar dos fibras ópticas para el monitoreo de la temperatura, una fibra a la altura de las ranuras del aplicador y la otra fibra a 1 cm de esta en el área proximal y fijarlas con una delgada capa de teflón. (Bioelectrónica)

3. Preparar el sitio de inserción, realizando el correspondiente lavado quirúrgico del área (personal del Bioterio).
4. Mediante el equipo de ultrasonido de diagnóstico se localiza la glándula mamaria para posteriormente insertar el aplicador (acción por personal del Bioterio y equipo Dr. Vega).
5. Una vez que el aplicador se encuentra insertada en la glándula mamaria, se conecta al equipo ISYS245 (generador y amplificador de microondas) para aplicar la señal de microondas a las potencias mostradas en la tabla 6.4 . (Bioelectrónica)
6. Con el aplicador colocada en la glándula mamaria se determinó la profundidad a la que se encontraba esta.
7. Una vez alcanzada la temperatura deseada ($90^{\circ}C$), se apaga el equipo de radiación y se retira el aplicador para su posterior limpieza con agua desionizada (Bioelectrónica). Con esto se determinará el tiempo de radiación.
8. Durante la aplicación de la radiación se monitoreo, cada segundo, la temperatura alcanzada mediante las fibras ópticas.
9. Se repiten del paso 4 al 8 para las potencias de mostradas en la tabla 6.4.
10. Una vez concluidos los experimentos se retira el aplicador y se apaga el equipo de radiación, así como el equipo de ultrasonido y el monitoreo de la temperatura.
11. Se retira la capa de teflón que recubre el aplicador así como las fibras ópticas. (Bioelectrónica)
12. Realizar la limpieza del aplicador y de las fibras ópticas con una torunda de alcohol y agua destilada. (Bioelectrónica)
13. Finalmente, el animal será sacrificado de acuerdo con lo establecido en el protocolo de manejo de animales del CICUAL (Comité Interno para el Cuidado

y Uso de los Animales de Laboratorio) del Cinvestav y se realizará un estudio de las células expuestas a la radiación y compararlas con células control. (Infectómica)

Cuadro 6.3: Número de Experimento, Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.

Experimento	Potencia	Tiempo	Profundidad
1	10 W	120 s	4 cm
2	20 W	40 s	5 cm
3	30 W	30 s	4.5 cm
4	20 W	15 s	6 cm

La experimentación en tejido mamario *in vivo* se realizó utilizando un sistema de radiación y un sistema de termometría. El sistema de radiación empleado fue el generador de microondas y amplificador de potencia modelo ISYS245 (Emblation Microwave, Scotland, UK). El sistema de termometría utilizado fue el sistema Luxtron modelo MAR'05 STB que adquirió la temperatura durante la radiación cada segundo. La medición de temperatura se realizó colocando dos fibras ópticas pegadas al aplicador, uno de los sensores se colocó entre las dos ranuras y el segundo sensor a 1 cm del primer sensor proximal al aplicador. El equipo de radiación de microondas monitorea los niveles de potencia transmitida y reflejada, siendo esta última para todos los casos menor a 1 mW. La figura 6.9 muestra el sistema experimental, que lo componen el sistema de radiación de microondas y el sistema de termometría.

La experimentación se realizó con diferentes potencias y tiempos de radiación así como distintas profundidades de penetración de la antenna en tejido mamario *in vivo*, la experimentación se realizó bajo las características descritas en la tabla 6.4. Es importante mencionar que las profundidades de penetración son diferentes para cada experimento debido a que la glándula mamaria se encontraba a diferente profundidad en las secciones donde se realizó la experimentación.

Para la experimentación *in vivo* se utilizó una cerda de 4 años con un peso de 90 Kg. El protocolo experimental fue previamente aprobado por el comité *ad hoc*. La cerda fue tratada con azaperona (IM) y tiletamin-zolazepam (IV) para inducirle anestesia profunda. La experimentación se realizó en mama porcina, se realizaron

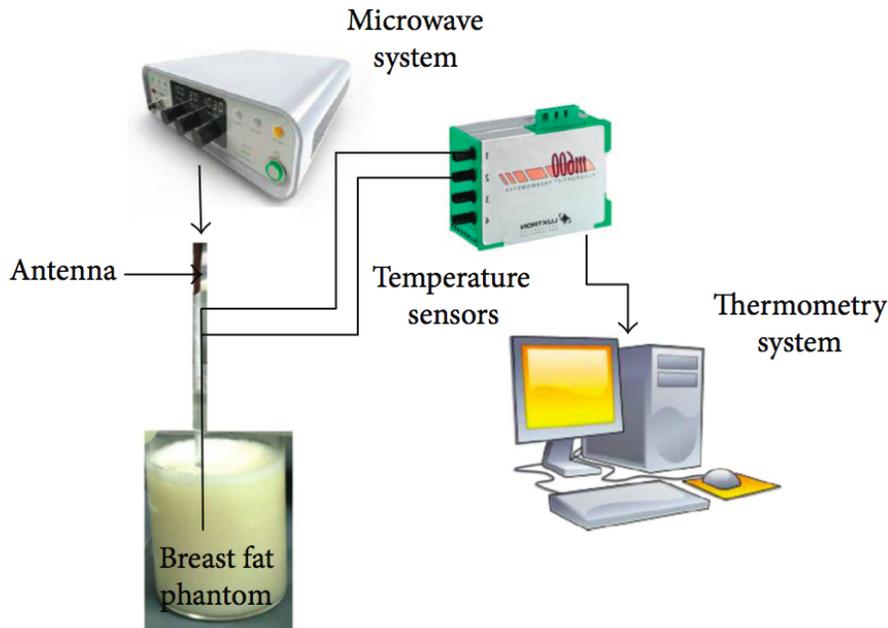


Figura 6.9: Sistema de radiación de microondas y sistema de termometría por fibra óptica.

cuatro experimentos a diferentes potencias y tiempos de radiación, como se muestra en la tabla 6.4. El aplicador micro-coaxial fue insertada en la glándula mamaria utilizando un equipo de ultrasonido para imagen modelo Prosound 6 de la marca Hitachi Medical System (Suiza). Para cada experimento la profundidad de penetración se determinó cuando el aplicador estaba colocada en la glándula mamaria de la cerda.

Las glándulas mamarias de la cerda estuvieron expuestas, se desinfectaron y se dividieron en 10 cuadrantes, como se muestra en la figura 6.10, cada uno de los cuadrantes incluye un pezón. A cada cuadrante se le asignó una potencia y tiempo de radiación, los cuadrantes ventrales fueron usados para la experimentación a 50 W y 10 W, mientras que los cuadrantes torácicos se utilizaron para la experimentación a 20 y 30 W. Los cuadrantes alternados fueron usados como control (N), es decir sin tratamiento para comparar los resultados.

La colocación del aplicador en la glándula mamaria requirió la utilización de un punzón con una cubierta rígida, este punzón era insertado en la cerda con un ángulo de aproximadamente 45° en dirección posterior-lateral y con ayuda del equipo de ultrasonido se colocaba en la glandula mamaria, una vez situado el punzón era

Cuadro 6.4: Número de Experimento, Potencia y Tiempo de radiación y Profundidad de penetración del aplicador micro-coaxial de doble ranura de corta distancia.

Experimento	Potencia de radiación	Tiempo de radiación	Profundidad de penetración
1	50 W	15 s	6 cm
2	10 W	120 s	4 cm
3	30 W	30 s	4.5 cm
4	20 W	40 s	5 cm

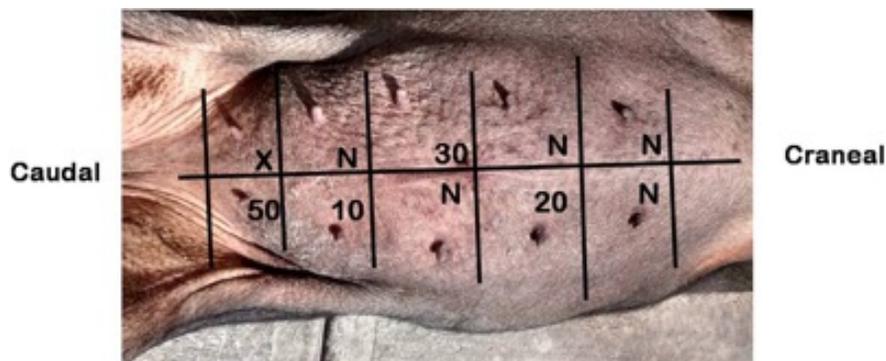


Figura 6.10: División en cuadrantes de la glándula mamaria. Los cuadrantes marcados con N, fueron usados para control y el cuadrante marcado con X no fue analizado.

retirado dejando la cubierta rígida para colocar el aplicador en la posición deseada. Una vez que el aplicador era colocado se retiraba la cubierta rígida y se radiaba a la potencia deseada durante el tiempo seleccionado para cada potencia. Los datos de temperatura se almacenaban cada segundo por el tiempo de la radiación. La figura 6.11 muestra la experimentación en glándula mamaria de cerda *in vivo*.

Al finalizar la experimentación el animal fue sacrificado de acuerdo con lo establecido en el protocolo de manejo de animales del CICUAL del Cinvestav. El área de la glándula mamaria fue disecada por separado en cuadrantes en el laboratorio. Para cada condición, se establecieron cuatro regiones diferentes de acuerdo a la distancia del punto de inserción. Las regiones se eligieron de 1 cm de logitud. La región 1 fue la más profunda y donde se colocaron las ranuras del aplicador, por lo tanto la región más caliente, mientras que la región 4 fue la más superficial y fría. Las regiones sin tratamiento fueron usadas como control para su comparación. Cada muestra fue



Figura 6.11: Experimentación en glándula mamaria de cerdo *in vivo*.

fijada en formól tamponado durante 24 horas a temperatura ambiente y colocadas en parafina para histología. Las muestras fueron cortadas en rebanadas de $5 \mu\text{m}$ de grosor. Las muestras cortadas fueron teñidas con hematoxilina y eosina para el examen microscópico. Al menos tres rebanadas por región fueron analizadas para evaluar el daño generado y las modificaciones de las células en el tejido. La figura 6.12 presenta la muestra de tejido mamario de cerda en regiones.

6.5.4. Experimentación en phantom de tumor con nanopartículas magnéticas

Finalmente, se realizó experimentación en phantom de tumor conteniendo nanopartículas magnéticas en su interior, para determinar la contribución magnética de la terapia en el incremento de temperatura alcanzado. Para realizar la experimentación fue realizar un phantom de tejido mamario tumoral con nanopartículas magnéticas en su interior, para esto fue necesario mantener confinadas las partículas dentro del phantom de tumor, primero se realizó la solidificación de las partículas para establecer la posición de estas dentro del phantom de tumor. Se mezcló 1 ml



Figura 6.12: Muestra de glándula mamaria de cerdo posterior al procedimiento experimental. La región 1 (izquierda) fue la sección donde se ubicaron las ranuras del aplicador y la región 4 (derecha) fue la sección superficial.

de ferrofluido a diferentes concentraciones (12.3 mg/ml, 8.8 mg/ml, 5.5 mg/ml, 4.4 mg/ml y 2.2 mg/ml) y 1.5 ml de una mezcla de agua desionizada y tri-distilada y agarosa al 1%. Esta mezcla con ferrofluido se agregaba a un globo hasta que estuviera sólido. Se realizaba el phantom de tumor, con los mismo materiales y cantidades antes mencionados y antes de que este solidificara se agregaba el ferrofluido sólido, para así obtener el phantom con nanopartículas magnéticas confinadas.

De la misma manera se realizó un phantom con magnetoliposomas a una concentración de 1.2 mg/ml confinadas en su interior.

La figura 6.13 presenta el phantom de tejido tumoral conteniendo en su interior las nanopartículas magnéticas.

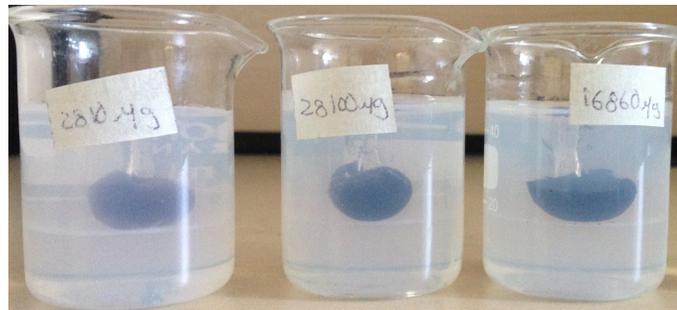


Figura 6.13: Phantom de tejido tumoral incluyendo en su interior las nanopartículas magnéticas.

Al igual que con la construcción de los phantoms de tejido mamario sano y tumoral se le realizaron mediciones de las propiedades eléctricas de las nanopartículas magnéticas líquidas a diferentes concentraciones y en magnetoliposomas líquidas.

Para la aplicación de la radiación de microondas se utilizó el amplificador de potencia SSPA Aethercomm 1.0-2.5-50 50 W y un generador de microondas de Rohde & Schwarz SML03 2,45 GHz, de la misma manera que la experimentación anterior se realizó la medición de la temperatura durante la terapia con sistema de termometría Luxtron MAR'05 STB en tiempo real durante los experimentos de ablación por microondas (MWA). La figura 6.14 muestra la experimentación realizada con nanopartículas magnéticas.

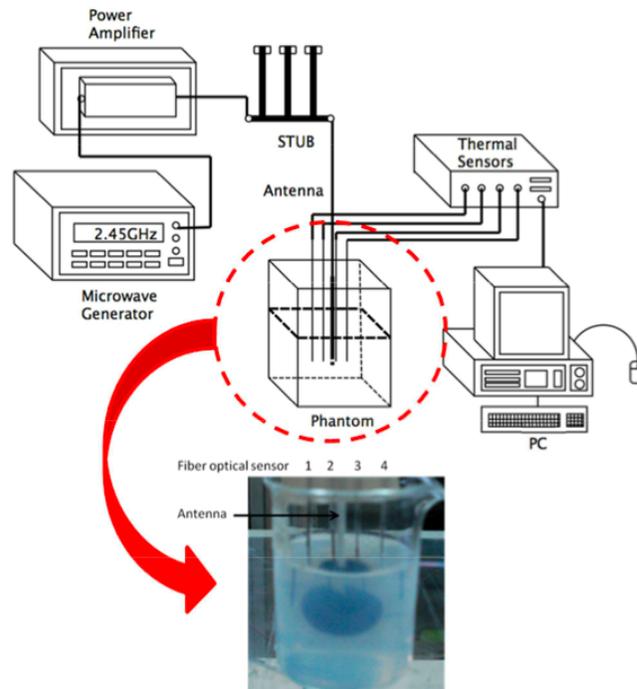


Figura 6.14: Experimentación de tejido tumoral incluyendo en su interior las nanopartículas magnéticas.

Capítulo 7

Resultados Obtenidos

7.1. Modelo Computacional 2D Axisimétrico

En este apartado se muestran los resultados obtenidos del modelo computacional para la terapia de ablación con microondas utilizando el Método del Elemento Finito(FEM) con ayuda del software COMSOL Multiphysics COPYRIGHT.

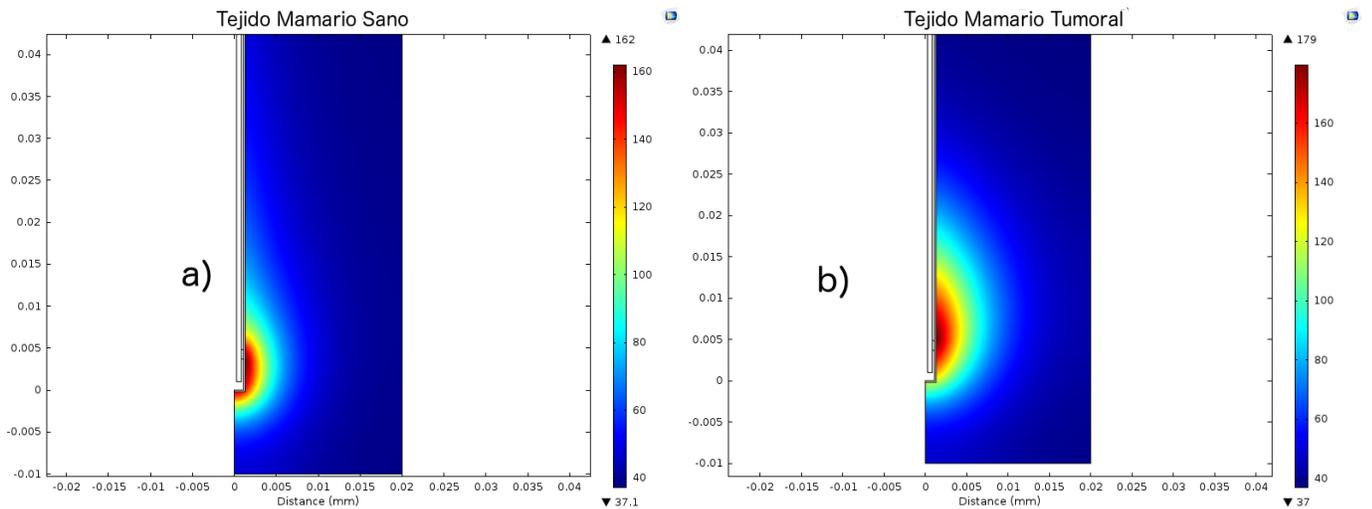


Figura 7.1: Temperatura obtenida del Modelo Computacional en a) tejido mamario sano y b) tejido tumoral.

7.1.1. Modelo en Tejido mamario sano y tejido tumoral

Se realizó el modelo computacional en tejido mamario sano y tejido mamario tumoral para determinar las temperaturas alcanzadas y las dimensiones de daño tisular. La figura 7.1 representa la temperatura alcanzada en el modelo computacional 2D Axisimétrico utilizando un aplicador micro-coaxial con una ranura a una potencia de 10 W una vez transcurridos 5 minutos. La imagen a) representa el patrón de radiación en tejido mamario sano alcanzando una temperatura máxima de 162 °C en la porción de tejido más cercano a la ranura del aplicador y la imagen b) es el patrón de radiación en tejido tumoral, obteniendo una temperatura máxima de 179 °C, junto a la ranura del aplicador. La diferencia de la máxima temperatura entre el tejido tumoral y el tejido sano es de aproximadamente 17 °C, siendo mayor la temperatura alcanzada en el tejido tumoral debido a las propiedades eléctricas y térmicas que este tejido presenta.

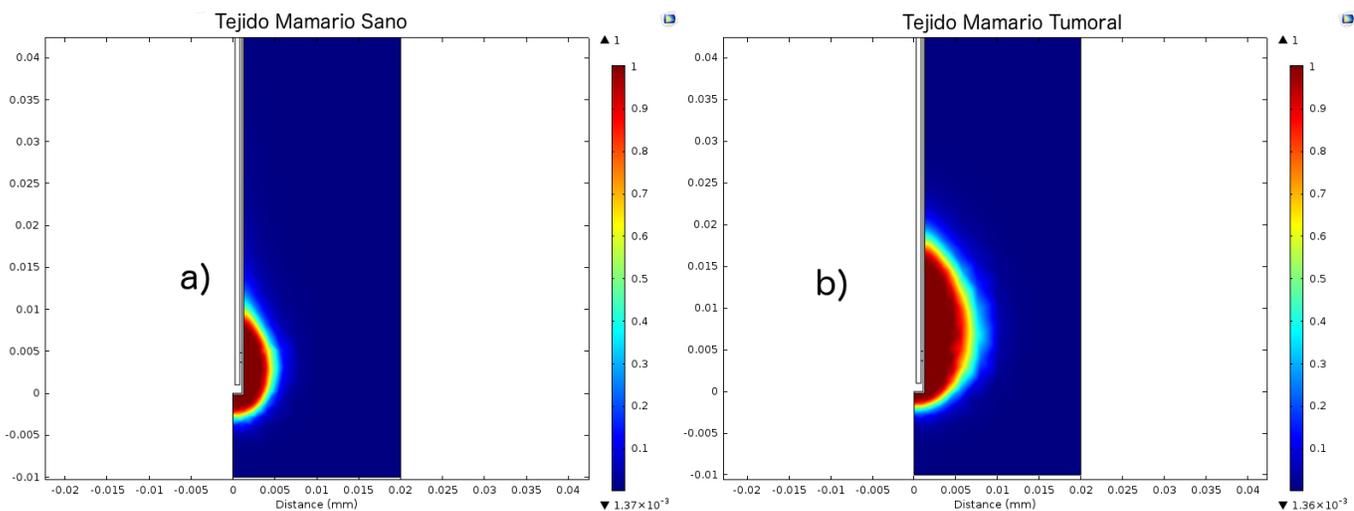


Figura 7.2: Fracción de tejido necrótico obtenido del Modelo Computacional en a) tejido mamario sano y b) tejido tumoral.

La figura 7.2 representa la fracción de tejido necrótico logrado en el modelo computacional 2D Axisimétrico utilizando un aplicador micro-coaxial con una ranura a una potencia de 10 W una vez transcurridos 5 minutos. La imagen a) representa la fracción de tejido necrótico para tejido mamario sano, teniendo un diámetro de danó de 0.8 cm y la imagen b) es la fracción de tejido necrótico en tejido tumoral,

logrando un diámetro de 1.5 cm de daño tisular. La diferencia entre las dimensiones de la fracción de tejido necrótico obtenido a partir del modelo computacional es de 0.7 cm, logrando mayores dimensiones en el tejido mamario cancerígeno.

7.1.2. Modelo en Tejido mamario sano conteniendo tejido tumoral

Los resultados del modelo computacional presentados en esta sección se realizaron en tejido mamario sano y en su interior una esfera de tejido tumoral con dos dimensiones diferentes (1 y 1.5 cm de diámetro). Los modelos se realizaron utilizando tres tipos de aplicadores micro-coaxiales de tipo ranura: uno de los aplicadores coaxiales tiene una ranura en su parte distal, otra de ellas es un aplicador con dos ranuras y finalmente el último aplicador tiene dos ranuras con corta distancia entre estas.

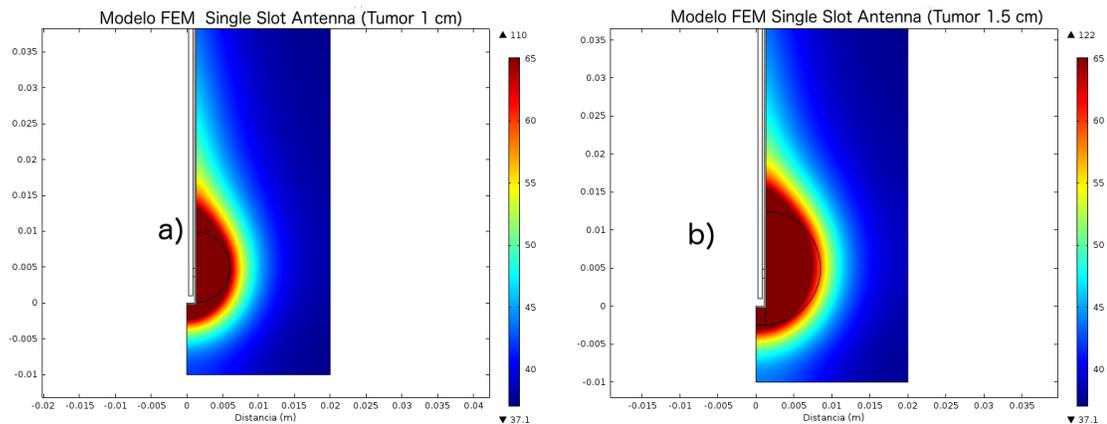


Figura 7.3: Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con una ranura insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.

La figura 7.3 muestra los resultados del modelo computacional utilizando el aplicador con una ranura. La figura 7.3 a) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1 cm rodeado de tejido mamario sano alcanzando temperaturas máximas de 110 °C y un diámetro de 1.2 cm de daño tisular y la figura 7.3 b) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1.5 cm igualmente rodeado de

tejido mamario, para estas dimensiones de tumor se lograron temperaturas máximas de 122 °C y un diámetro de 1.6 cm de daño causado al incremento de temperatura superior a 60 °C.

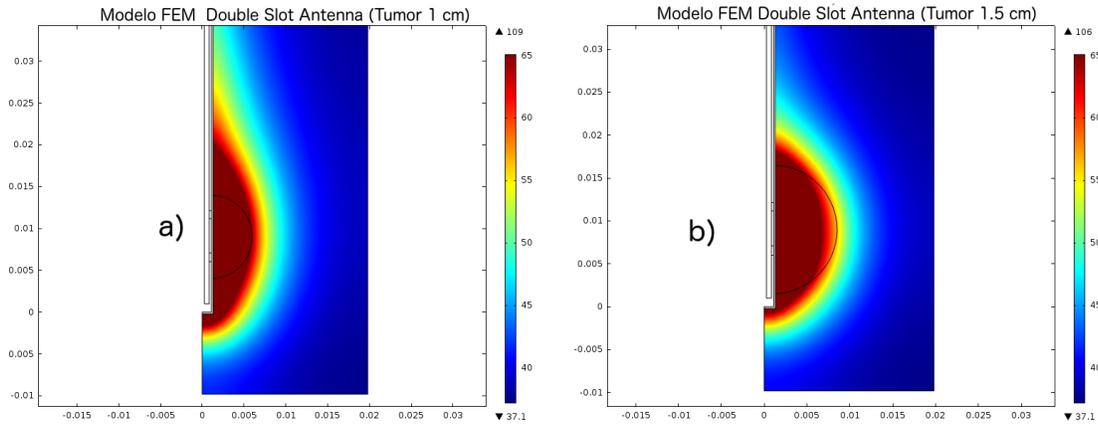


Figura 7.4: Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con dos ranuras insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.

La figura 7.4 muestra los resultados del modelo computacional utilizando el aplicador con dos ranuras. La figura 7.4 a) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1 cm rodeado de tejido mamario sano para este caso se alcanzó una temperatura máxima de 109 °C y diámetro de daño en el tejido es de aproximadamente 1.1 cm y la figura 7.4 b) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1.5 cm igualmente rodeado de tejido mamario, obteniendo una temperatura máxima de 106 °C con un daño tisular con un diámetro de 1.4 cm. Para ambos casos se presenta un patrón de radiación alargado en la región proximal al aplicador (en forma de pera).

Para los resultados del modelo computacional utilizando el aplicador con dos ranuras de corta distancia, mostrados en la figura 7.5, se lograron temperaturas máximas de 108 °C y 116 °C, para los modelos con un tumor de 1.0 cm y 1.5 cm de diámetro respectivamente. En relación a las dimensiones de daño en el tejido se obtuvieron diámetros de 1.3 cm y 1.5 cm de igual manera en los modelos con un tumor de 1.0 cm y 1.5 cm de diámetro respectivamente. La figura 7.4 a) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1 cm rodeado de tejido mamario sano y la

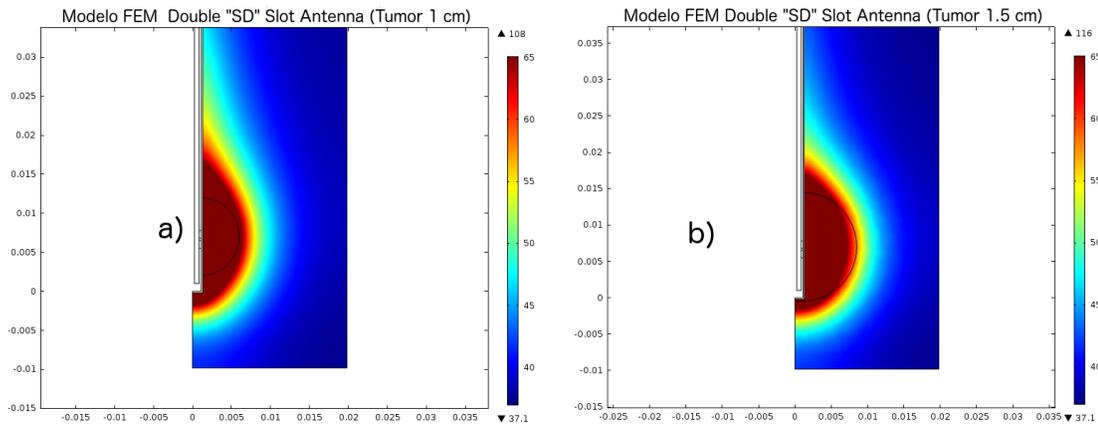


Figura 7.5: Modelo Computacional generado a partir de la radiación del aplicador micro-coaxial con dos ranuras de corta distancia insertada en tejido tumoral la figura a) presenta un tumor con 1 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano y la figura b) presenta un tumor con 1.5 cm de diámetro rodeado de tejido mamario sano.

figura 7.5 b) presenta el modelo para el tumor con un diámetro de 1.5 cm igualmente rodeado de tejido mamario.

La tabla 7.1 muestra las temperaturas alcanzadas en el modelo computacional en el sensor 1 colocado junto al aplicador, el sensor 2 colocado a 0.5 cm, el sensor 3 a 1 cm y el sensor 4 a 1.5 cm de la ranura del aplicador. Todos los modelos se realizaron con una temperatura inicial de 25 °C.

Cuadro 7.1: Temperaturas alcanzadas en el modelo computacional

Tumor	Sensor1 (°C)	Sensor2 (°C)	Sensor3 (°C)	Sensor4 (°C)
Una ranura				
1.0 cm	99.88	57.20	39.16	35.32
1.5 cm	115.87	66.55	42.45	36.25
Dos ranuras				
1.0 cm	83.13	52.91	39.03	35.61
1.5 cm	95.20	61.00	41.36	36.09
Dos ranuras de corta distancia				
1.0 cm	97.28	58.750	39.78	35.62
1.5 cm	110.58	65.07	42.52	36.33

7.1.3. Modelo en Tejido mamario sano a diferentes potencias y tiempos de radiación

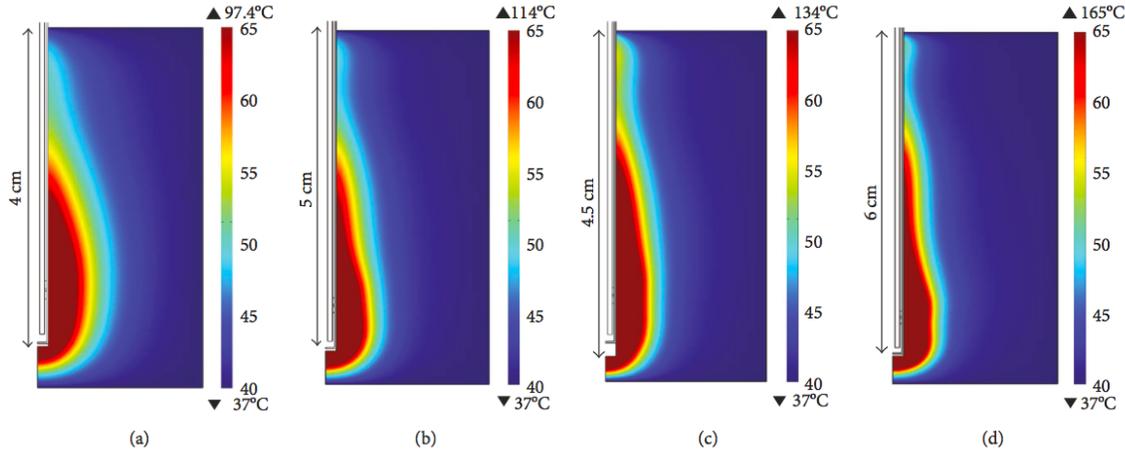


Figura 7.6: Distribuciones de temperatura en el tejido mamario generadas por el modelo FEM. (a) 10 W aplicado durante 120 s colocando el aplicador a una profundidad de 4 cm, (b) 20 W aplicado durante 40 s a 5 cm de profundidad, (c) 30 W aplicado durante 30 s a 4.5 cm de profundidad, y (d) 50 W aplicado durante 15 s a 6 cm de profundidad.

La figura 7.6 muestra la distribución de la temperatura en el tejido mamario obtenida por el modelo computacional, de acuerdo con los escenarios descritos en la Tabla 6.4. Es posible observar que el patrón térmico depende de la potencia de entrada y el tiempo de exposición. La figura 7.6 (a) muestra la distribución térmica obtenida para 10W en 120s; en este caso, el calor se distribuyó uniformemente. El área calentada que alcanza temperaturas superiores a 60 °C corresponde a 0.89 cm². Para los casos con mayor potencia de entrada y menor tiempo de exposición, la distribución de calor se concentró en una región delgada. La figura 7.6 (b) muestra la distribución térmica para 20W durante 40s; en este caso, el área del tejido a más de 60 °C fue de 0.75 cm². El área calentada más grande (área = 0.96 cm²) se logró con 30 W durante 30 s, mostrado en la figura 7.6 (c). Finalmente, la Figura 7.6 (d) presenta la distribución térmica obtenida con una potencia de entrada de 50W aplicada durante 15 s; el área calentada fue de 0.80 cm². Se observó que la inserción del aplicador y el tiempo de tratamiento son parámetros que juegan un

papel importante sobre la forma de las distribuciones térmicas, mientras que el nivel de potencia de entrada se relaciona con las temperaturas alcanzadas.

7.2. Medición de Propiedades Eléctricas

Las propiedades eléctricas tanto del phantom como de las nanopartículas magnéticas se obtuvieron a partir del kit dieléctrico 85070C Dielectric Probe Kit, este equipo nos entrega el valor de la constante dieléctrica en su parte real e imaginaria. A partir de esos datos se determinó la permitividad o constante dieléctrica y la conductividad de los materiales. Las mediciones de las propiedades eléctricas se realizaron cinco veces tanto para los phantoms como para las partículas magnéticas. Mediante el software MATLAB se realizaron las gráficas y se obtuvieron los valores para las propiedades eléctricas que se muestran en este capítulo. La importancia de realizar la medición de las propiedades eléctricas de los emuladores de tejido se debe a que es necesario conocer el parecido que tienen los phantom con el tejido a emular para que se pueda validar la terapia térmica.

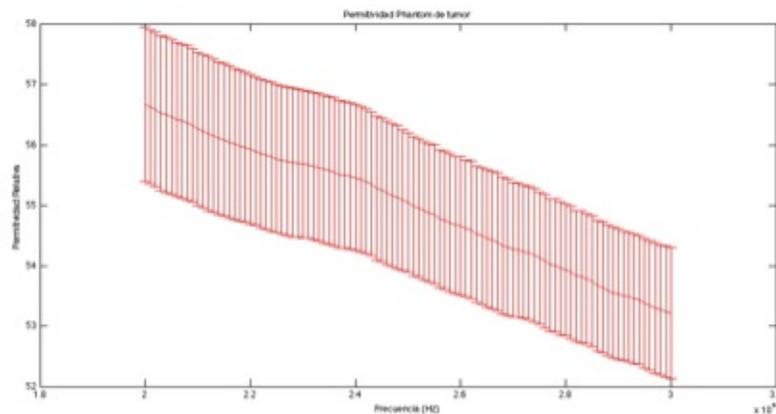


Figura 7.7: Constante dieléctrica de Phantom de tumor en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.

7.2.1. Phantom de Tejido Mamario y Tejido Tumoral

Los valores de la constante dieléctrica del tumor mamario en la literatura presenta valores de 57 a una frecuencia de 2.45 GHz, mientras que la conductividad

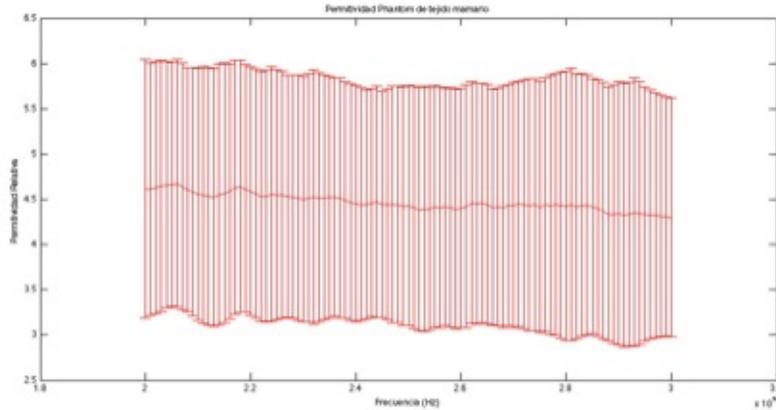


Figura 7.8: Constante dieléctrica de Phantom de tejido mamario en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.

eléctrica reportada es de 2.5 S/m. De acuerdo con las mediciones de las propiedades eléctricas, la constante dieléctrica del phantom de tumor tiene un comportamiento decreciente de 2 a 3 GHz. A 2.45 GHz esta constante es de 55.8640 ± 1.1899 . Mientras que la conductividad eléctrica para el phantom de tumor tiene un comportamiento creciente. A 2.45 GHz la conductividad eléctrica es de 2.3808 ± 0.0783 S/m.

La constante dieléctrica del phantom de tejido mamario presenta un comportamiento constante en un rango de frecuencia de 2 a 3 GHz. A 2.45 GHz el valor de esta constante es de 4.5326 ± 1.2514 . La conductividad eléctrica del phantom de tejido mamario a la frecuencia de 2.45 GHz es de 0.1256 ± 0.0680 S/m. La constante dieléctrica reportada en la literatura para la constante dieléctrica del tejido mamario sano tiene valores de 5.15 y la conductividad eléctrica de 0.14 S/m.

En las figuras 7.7 y 7.8 se observa el comportamiento de la constante dieléctrica para el phantom de tumor y el phantom de tejido mamario, respectivamente, mientras que las figuras 7.9 y 7.10 muestran el comportamiento de la conductividad eléctrica para el phantom de tumor y el phantom de tejido mamario, respectivamente.

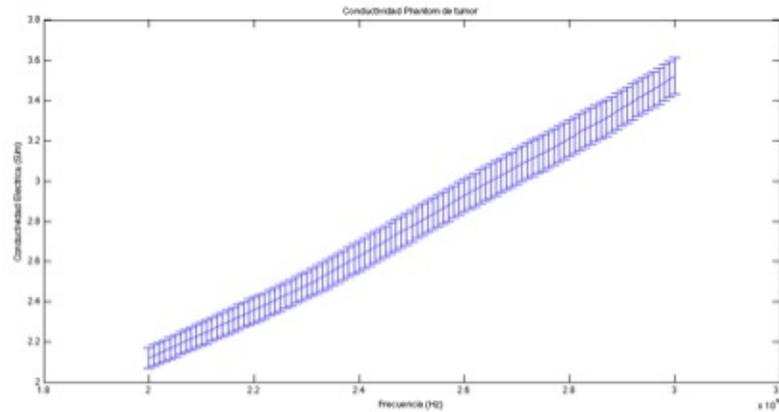


Figura 7.9: Conductividad eléctrica de Phantom de tumor en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.

7.3. Experimentación de ablación por microondas

En el momento de realizar la experimentación con diferentes aplicadores se midió el valor de SWR para cada una de ellas sin incluir en el sistema un acoplador de impedancias (stub) esto con la finalidad de determinar el aplicador con mejor acoplamiento para su posterior utilización en la experimentación *in vivo*. Se utilizó el sistema de radiación ISYS245 Emblation Microwave, Scotland, UK, este equipo no está diseñado para utilizar con stub, por lo que se realizaron mediciones las SWR sin acoplador de impedancias con los diferentes aplicadores para determinar el aplicador con el mejor acoplamiento.

Las mediciones de SWR se muestran en la tabla 7.2 para los aplicadores utilizados en este proyecto, las mediciones se realizaron cuando el aplicador estaba insertado en el phantom de tumor rodeado de tejido mamario sano.

Cuadro 7.2: Valores de SWR obtenidos en los diferentes aplicadores

Aplicador	SWR
Una ranura	2.117
Dos ranuras	1.847
Dos ranuras de corta distancia	1.077

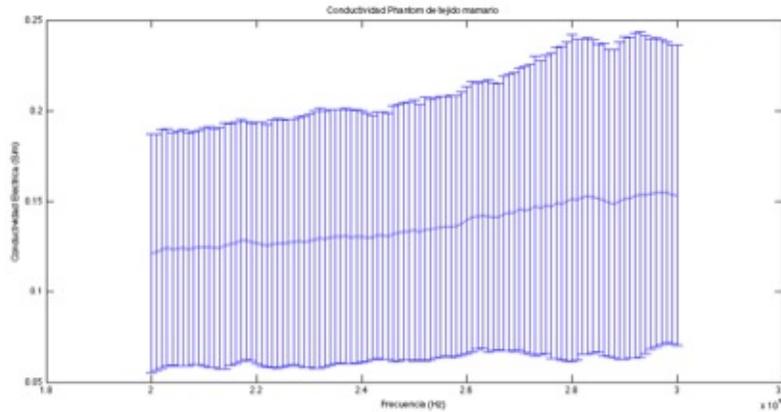


Figura 7.10: Conductividad eléctrica de Phantom de tejido mamario en un rango de frecuencias de 2 a 3 GHz.

7.3.1. Experimentación en Phantom

Se realizó experimentación en phantom de tejido mamario sano así como en emuladores de tejido tumoral. Una vez que se realizaron las mediciones de propiedades eléctricas de los phantoms se aplicó energía de microondas a una frecuencia de 2.45 GHz, con una potencia de 10 watts durante 5 minutos para cada uno de los emuladores de tejido. Realizando cinco veces la aplicación de las microondas para el phantom de tumor y de tejido mamario.

Utilizando un aplicador con una ranura, el incremento de temperatura promedio alcanzado a 300 segundos, al aplicar energía de microondas a una potencia de 10 watts al phantom de tejido mamario sano, en el sensor junto al aplicador fue de 55.95°C , en el sensor a 0.50 cm de la ranura fue de 44.10°C , en el sensor a 1 cm fue de 15.98°C y en el sensor a 1.50 cm del aplicador fue de 9.37°C .

Para el phantom de tejido mamario tumoral, a 300 segundos, tenemos aumento de la temperatura promedio en el sensor al lado del aplicador de 57.19°C , en el sensor a 0.50 cm del aplicador de 46.61°C , en el sensor a 1 cm de 15.99°C y en el sensor a 1.50 cm de 8.61°C .

La gráfica 7.11 muestra el incremento de temperatura generado por la radiación de microondas en cada uno de las fibras ópticas colocadas en el interior de ambos phantoms (tejido mamario sano y tejido tumoral). Se colocaron 4 fibras ópticas en el interior del material, el primer sensor en la posición de la ranura del aplicador, el

segundo sensor se situó a 0.5 cm del primer sensor, el tercero a 1.0 cm del primer sensor y finalmente el último sensor estuvo colocado a 1.5 cm de la ranura. Las líneas de color azul continúa representa la experimentación en el phantom de tejido tumoral, mientras que las líneas punteadas de color rojo muestran los resultados en temperatura de la experimentación en phantom de tejido mamario sano.

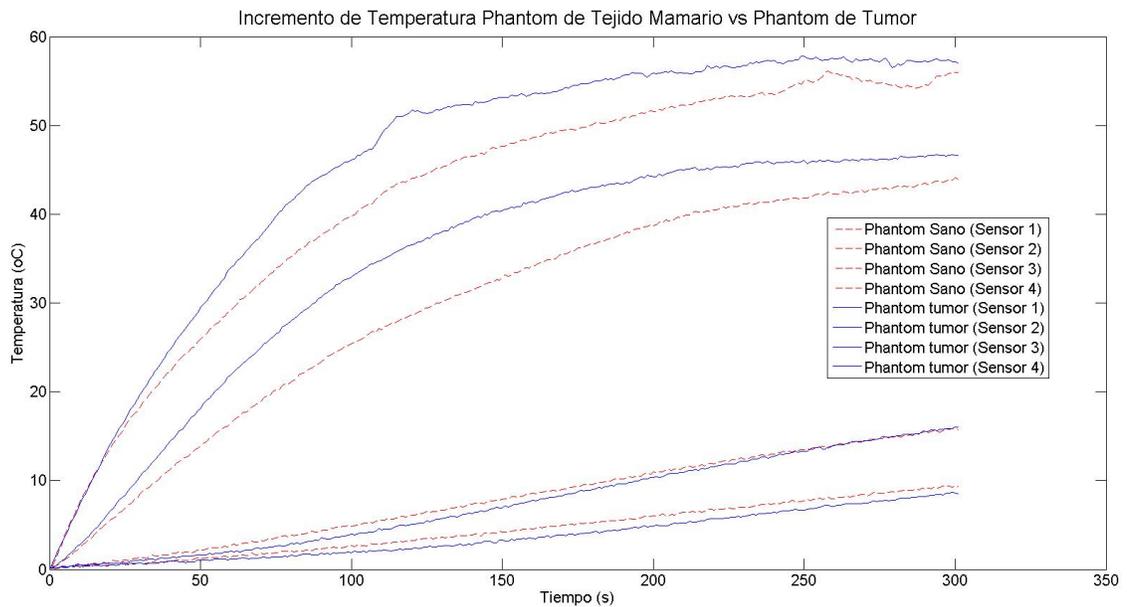


Figura 7.11: Comparación del Incremento de temperatura en la experimentación en phantom de tejido mamario sano y tejido tumoral. La línea punteada de color rojo muestra los incrementos de temperatura alcanzados durante la experimentación con phantom de tejido sano y la línea continúa de color azul muestra los incrementos de temperatura durante la experimentación con phantom de tejido tumoral.

7.3.2. Resultados de experimentación en Phantom de tejido tumoral rodeado de tejido mamario sano

Los experimentos realizados en phantom de tejido mamario sano incluyendo en su interior phantom de tejido tumoral con dos diámetros diferentes se realizó con los aplicadores de una ranura, de dos ranuras y de dos ranuras de corta distancia a una potencia de 10 W durante 4 minutos, se desea determinar sin durante menos tiempo

se logran temperaturas de ablación durante la experimentación en phantom.

La gráfica 7.12 muestra los resultados del incremento de temperatura durante la experimentación y el modelo computacional utilizando el aplicador con una ranura para el tumor con un diámetro de 1 cm (gráfica superior) y 1.5 cm (gráfica inferior). La línea discontinua corresponde a los resultados obtenidos en la experimentación en emulaodres de tejido y la línea continua corresponde al modelo computacional.

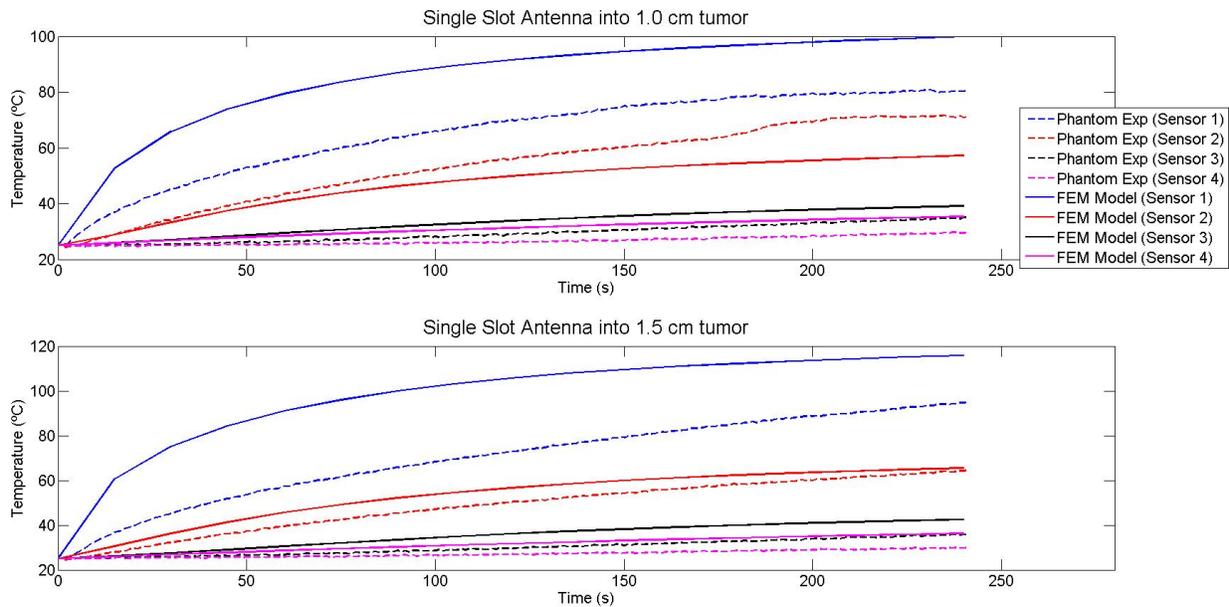


Figura 7.12: Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con una ranura insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).

La gráfica 7.13 muestra los resultados del incremento de temperatura durante la experimentación y el modelo computacional utilizando el aplicador con dos ranuras para el tumor con un diámetro de 1 cm (gráfica superior) y 1.5 cm (gráfica inferior). La línea discontinua corresponde a los resultados obtenidos en la experimentación en emulaodres de tejido y la línea continua corresponde al modelo computacional.

La gráfica 7.14 muestra los resultados del incremento de temperatura durante la experimentación y el modelo computacional utilizando el aplicador con dos ranuras de corta distancia para el tumor con un diámetro de 1 cm (gráfica superior) y 1.5 cm

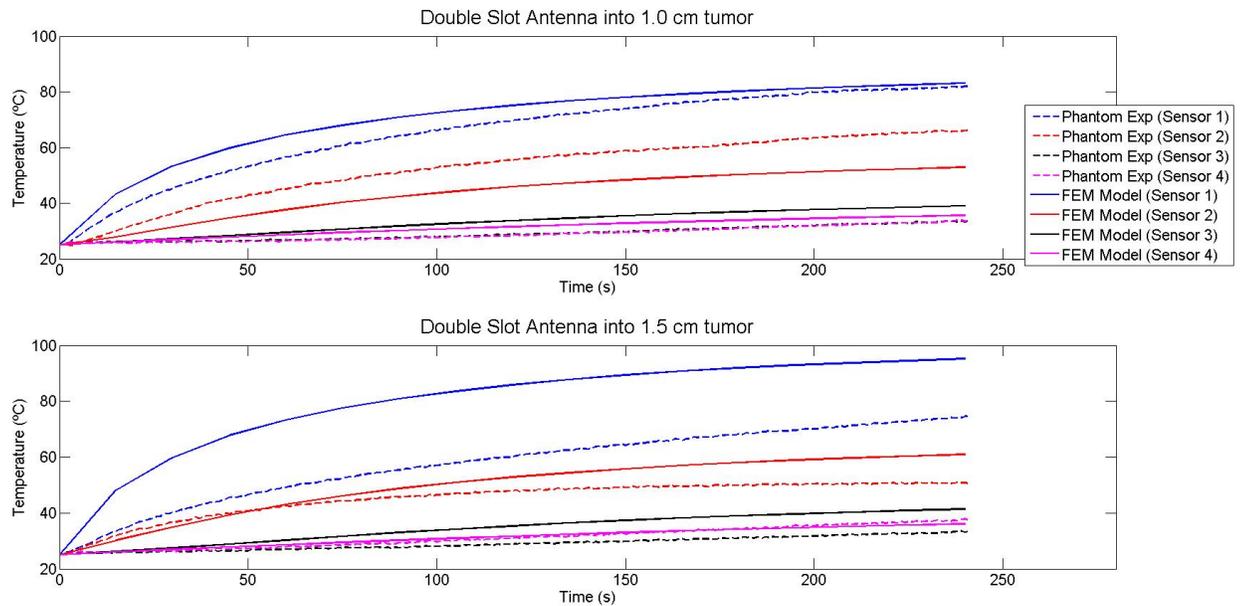


Figura 7.13: Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con dos ranuras insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).

(gráfica inferior). La línea discontinua corresponde a los resultados obtenidos en la experimentación en emulaodres de tejido y la línea continúa corresponde al modelo computacional.

La tabla 7.3 muestra los incrementos de temperatura alcanzados en la experimentación utilizando el aplicador con dos ranuras de corta distancia. Las temperaturas alcanzadas se obtuvieron con una potencia de 10 watts durante 4 minutos en el sensor colocado en la ranura del aplicador, a 0.5 cm de la ranura, a 1.0 cm del aplicador y 1.5 cm de manera transversal para poder determinar las dimensiones de ablación. La temperatura inicial del phantom fue de 25 °C.

Es importante mencionar que fue posible obtener temperaturas superiores a 60 °C después de 240 s, lo que significa que la ablación de tejido se logró en todos los casos.

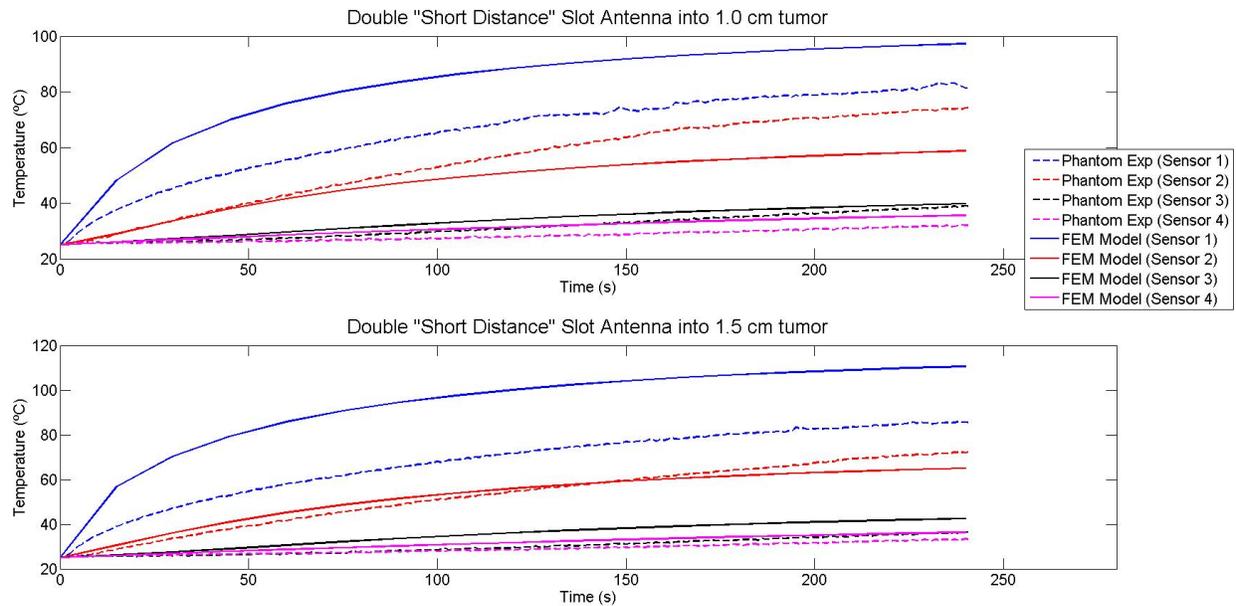


Figura 7.14: Incremento de temperatura del phantom conteniendo ambos tejidos usando el aplicador con dos ranuras de corta distancia insertada en el tumor de 1 cm de diámetro (gráfica superior) e insertada en el tumor de 1.5 cm de diámetro (gráfica inferior).

7.3.3. Experimentación en Tejido mamario *ex vivo*

Las pruebas de ablación por microondas en el tejido mamario de cerda *ex vivo* se realizaron con una frecuencia de 2.45 GHz, una potencia de 10 watts durante 5 minutos. La gráfica 7.15 muestra el incremento de temperatura generado por la radiación de microondas en cada una de las fibras ópticas colocadas en el interior del tejido mamario de cerda *ex vivo* comparado con el incremento de temperatura cuando se realizó la experimentación en phantom de tejido mamario sano.

El aumento promedio de temperatura alcanzado a 300 segundos en el sensor junto al aplicador para el tejido mamario fue de 58.13 °C, en el sensor a 0.50 cm al aplicador fue de 49.66 °C, en el sensor a 1 cm fue de 22.04 °C y en el sensor a 1.50 cm fue de 8.33 °C. Para el espectro mamario, a 300 segundos, obtenemos un aumento de temperatura promedio en el sensor prximo al aplicador de 57.04 °C, en el sensor a 0.50 cm al aplicador 46.59 °C, en el sensor a 1 cm 16.03 °C y en el sensor a 1.50 cm a

Cuadro 7.3: Temperaturas alcanzadas en la experimentación en phantom

Tumor	Sensor1 (°C)	Sensor2 (°C)	Sensor3 (°C)	Sensor4 (°C)
Una ranura				
1.0 cm	80.89	71.62	35.12	29.72
1.5 cm	94.87	64.46	35.95	29.95
Dos ranuras				
1.0 cm	81.95	66.14	34.01	33.73
1.5 cm	74.67	50.93	37.81	33.56
Dos ranuras de corta distancia				
1.0 cm	83.12	74.38	38.99	32.12
1.5 cm	85.78	72.50	36.35	33.43

8.52 °C. Los coeficientes de correlación entre las curvas de temperatura obtenidas del tejido mamario fantasma y porcino son 0.9956 para los sensores junto al aplicador, 0.9848 para los sensores a 0.50 cm del aplicador, 0.9988 para los sensores a 1 cm y 0.9990 para el sensor a 1.50 cm.

7.3.4. Resultados de experimentación en Phantom de tejido mamario y tejido mamario *in vivo*

Los experimentos realizados utilizando el aplicador de dos ranuras de corta distancia se realizó aplicando una potencia de 10 W durante 120 segundos, 20 W durante 40 segundos, 30 W durante 30 segundos y finalmente 50W durante 15 segundos. Estos experimentos se aplicaron en phantom de tejido mamario y el tejido mamario *in vivo*.

Las graficas de las figuras 7.16 (a) - 7.16 (d) muestran una comparación entre los perfiles de temperatura medidos durante la experimentación en phantom y en modelo *in vivo* y los modelos FEM. En todos los escenarios, el sensor 1 estaba ubicado en el punto medio entre ambas ranuras, mientras que el sensor 2 estaba 1 cm por encima del sensor 1 (siguiendo el eje de la antena). La temperatura se registró cada segundo durante el tiempo de experimentación. La Figura 7.16 (a) describe los perfiles de temperatura para una penetración del aplicador de 4 cm y 10 W aplicada durante 120 s. En este caso, es posible observar un buen acuerdo entre la experimentación in

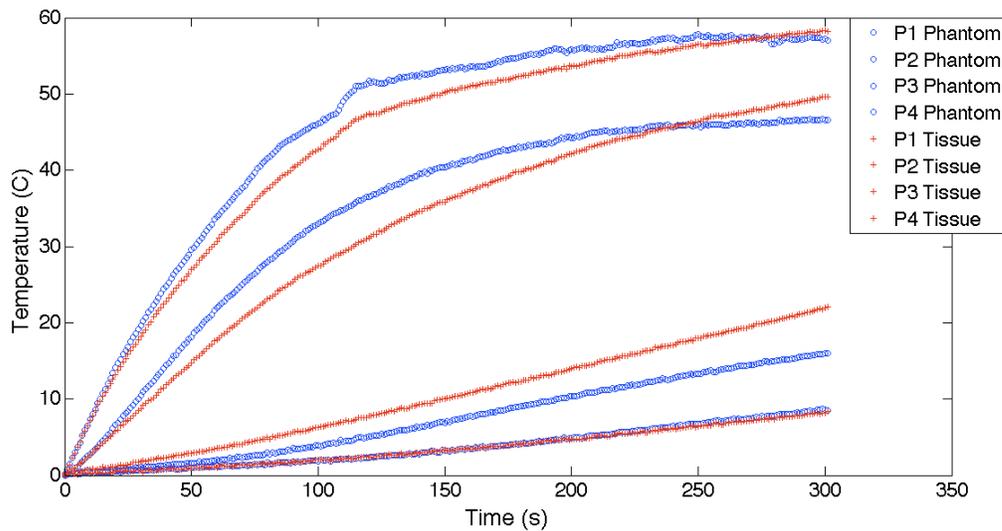


Figura 7.15: Comparación del Incremento de temperatura en la experimentación en phantom de tejido mamario sano y tejido tumoral.

vivo y el modelo FEM. Incluso para una profundidad de penetración del aplicador de 5 cm y 20 W aplicada durante 40 s, se observa que el experimento *in vivo* y el modelo FEM tienden a seguir un comportamiento similar (véase la Figura 7.16 (b)). Sin embargo, si se evalúa una mayor potencia de entrada y menores tiempos de experimentación, la diferencia entre los experimentos *in vivo* y los modelos FEM tiende a aumentar, como se observa en las Figuras 7.16 (c) y 7.16 (d). En los cuatro casos, las diferencias entre los experimentos *in vivo*, los modelos FEM y la experimentación en phantom fueron mayores; esto puede deberse a que el phantom que no presenta perfusión ni el metabolismo; es decir, el emulador de tejido es una representación más ideal del tejido real.

La Tabla 7.4 muestra las temperaturas máximas registradas por los sensores térmicos 1 y 2. Como se describió, cuatro potencias de microondas y tiempos de radiación diferentes: 10 W (120 s), 20 W (40 s), 30 W (30 s) y 50 W (15 s), para la experimentación porcina tanto en phantom como *in vivo*. La Tabla 7.4 también presenta la diferencia de temperatura para el modelo FEM frente a la experimentación. Los modelos FEM y los experimentos *in vivo* fueron similares cuando se aplicó una potencia de entrada baja para tiempos de tratamiento más largos. El mejor caso fue cuando se aplicaron 10 W por 120 s; las diferencias máximas fueron 2.74 °C y

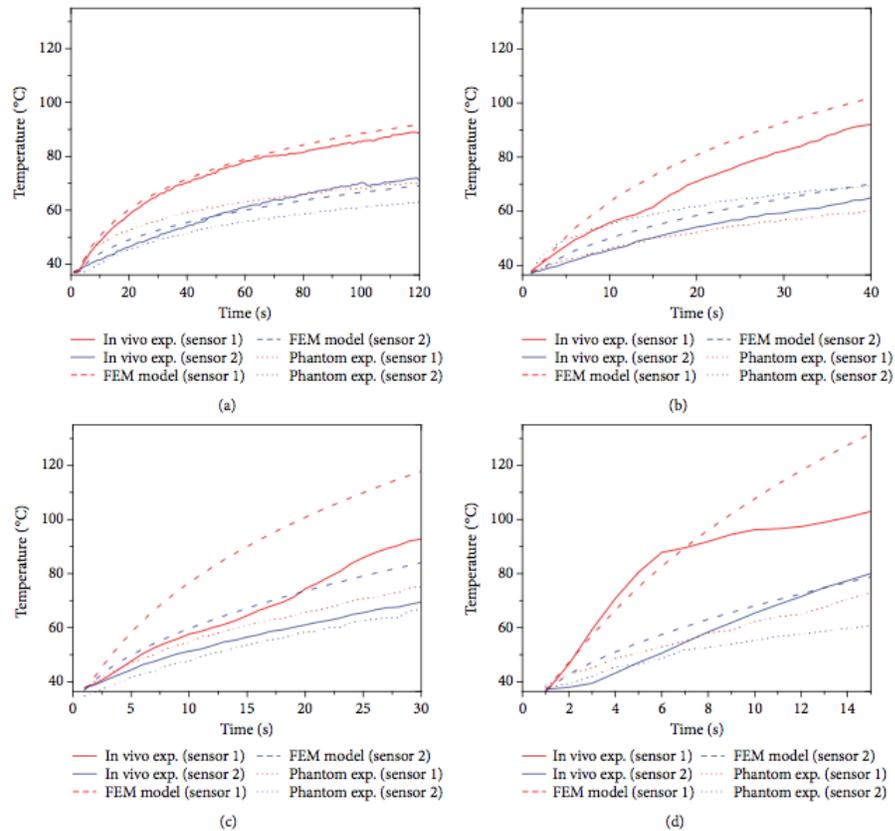


Figura 7.16: Incremento de temperatura a) 10 W aplicados durante 120 segundos, b) 20 W aplicados durante 40 segundos, c) 30 W aplicados durante 30 segundos y finalmente la figura d) 50 W aplicados durante 15 segundos. El sensor 1 estuvo localizado en medio de las ranuras del aplicador y el sensor 2 a 0.5 cm del sensor 1 siguiendo el eje del aplicador.

3.53 °C para los sensores 1 y 2, respectivamente. Cuando la potencia de entrada aumenta y el tiempo de tratamiento disminuye, la diferencia comienza a aumentar; sin embargo, el sensor 2 presentó diferencias de temperatura más bajas que el sensor 1. Los modelos FEM para 30 y 50 W alcanzaron temperaturas superiores a 100 °C, 109 °C y 136 °C, respectivamente. Sin embargo, las temperaturas alcanzadas para las experimentaciones *in vivo* fueron de 90.42 °C y 103.96 °C, respectivamente.

Cuadro 7.4: Temperaturas alcanzadas en la experimentación en phantom

	Modelo FEM	Phantom experimentación	<i>In vivo</i> experimentación
Potencia (W)/Tiempo (s)	Temperatura máxima junto a la ranura (°C)		
10/120	92.11	70.91	89.37
20/40	102.60	69.15	91.31
30/30	109.20	76.78	90.42
50/15	136.00	75.22	103.96
Potencia (W)/Tiempo (s)	Temperatura máxima junto a 1 cm (°C)		
10/120	63.35	63.60	72.88
20/40	70.40	59.84	64.61
30/30	82.85	67.11	69.45
50/15	80.60	63.71	85.27

7.3.5. Resultados histológicos de la aplicación de radiación de microondas en tejido mamario *in vivo*

La figura 7.17 muestra las microgrfías (100 X) de las muestras de la glándula mamaria porcina tomadas de las regiones 2 y 3 del área tratada y el tejido control con una potencia de 50 W después de 15 segundos. La figura 7.17 muestra micrografías representativas de las muestras de glándula mamaria porcina tomadas de las regiones 1, 2 y 3 de las áreas de control y tratadas. A partir de este análisis, se observó que las regiones 1 y 2 son las más dañadas. La región 1 fue muy dañada en fibras musculares y tejido adiposo con zonas focales hemorrágicas. Para la región tratada 2, el tejido conectivo mostró una coloración naranja, que no es la coloración del tejido normal (rosa). La diferencia en la coloración del tejido se debió al tratamiento de ablación. La región 3 también mostró una coloración ligeramente anaranjada, lo que significa que este aplicador puede generar ablación sobre el tejido ubicado a 2 cm de las ranuras de este. En las muestras de control, no se observó dao tisular; ni el parénquima ni el estroma presentaron cambios.

De acuerdo con el análisis basado en la micrografía, se estableció el daño tisular de las cuatro regiones (en las que se dividió el tejido). La Tabla 7.17 resume los resultados del puntaje de daño tisular, considerando la potencia de entrada, el tiempo de tratamiento y la inserción de la antena. La región 1 representa la zona de inserción

de antena más profunda, y la región 4 es la más profunda. Estos resultados muestran que la ablación más alta se obtuvo en las zonas más profundas (1 y 2), siendo el tiempo de aplicación del ecualizador en los resultados.

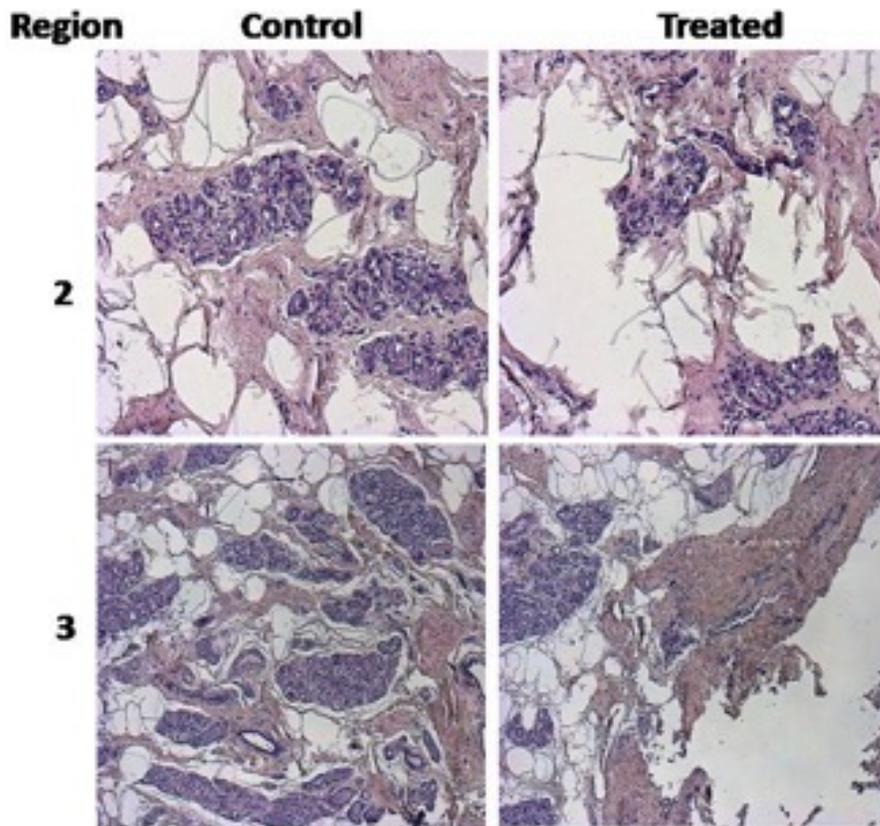


Figura 7.17: Micrografía (100 X) del tejido mamario control y tratado a 50 W, presenta las muestras de la región 2 y 3.

7.3.6. Nanopartículas Magnéticas

En el caso de las nanopartículas magnéticas se realizó la medición de las propiedades eléctricas, en un rango de frecuencia de 2 a 3 GHz.

Para el ferrofluido líquido a una concentración de 22 mg/ml se tiene una permitividad de 77.4758 y una conductividad de 1.3198 S/m. El ferrofluido solidificado con agarosa con una concentración de 13.2 mg/ml tiene una constante dieléctrica de 75.3613 y una conductividad eléctrica de 3.7280 S/m. El ferrofluido con una

Power (time)	10 W (120 s)		20 W (40 s)		30 W (30 s)		50 W (15 s)	
Group	Ctl	Treated	Ctl	Treated	Ctl	Treated	Ctl	Treated
Region								
1	Neg	+++	Neg	++++	Neg	++++	Neg	++++
2	Neg	++	Neg	++	Neg	++	Neg	++++
3	Neg	+	Neg	++	Neg	+	Neg	++
4	Neg	+	Neg	+	Neg	+	Neg	+

++++: heavy damage; +++: defined damage; ++: moderate damage; +: low damage; Neg: no damage; Ctl: control.

Figura 7.18: Daño tisular en muestras de la glándula mamaria de la cerda que realiza ablación térmica.

concentración de 8.8 mg/ml presenta una constante dieléctrica de 51.3808 y una conductividad eléctrica de 3.6863 S/m. Teniendo una concentración de 4.4 mg/ml los valores de permitividad y conductividad eléctrica son 58.5872 y 3.3620 S/m respectivamente. Para una concentración de 2.2 mg/ml la constante dieléctrica es de 62.8842 y la conductividad eléctrica es de 3.1911 S/m. Por último los magnetoliposomas tienen una permitividad de 67.3787 y una conductividad eléctrica de 3.1544 S/m.

Las gráficas de las propiedades eléctricas para cada una de las concentraciones de las nanopartículas magnéticas y los magnetoliposomas se muestran en las figuras 7.19, 7.20, 7.21, 7.22, 7.23 y 7.24, respectivamente.

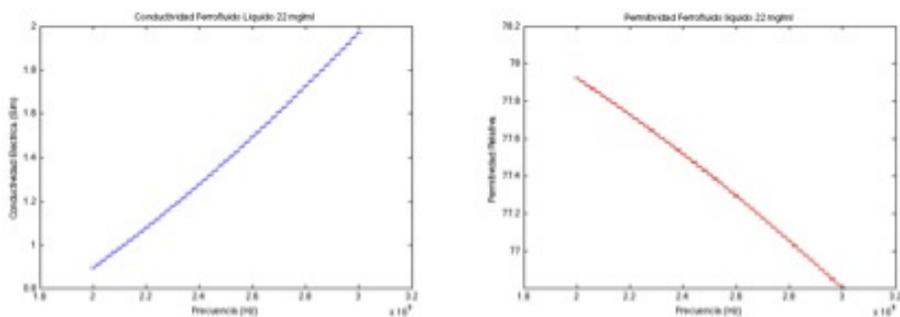


Figura 7.19: Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 22 mg/ml.

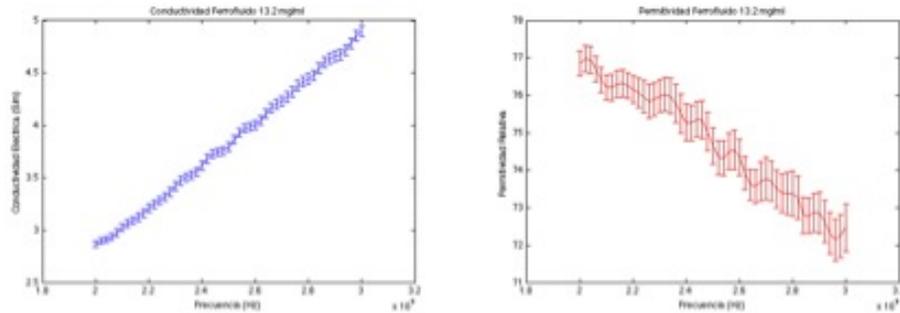


Figura 7.20: Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 13.2 mg/ml.

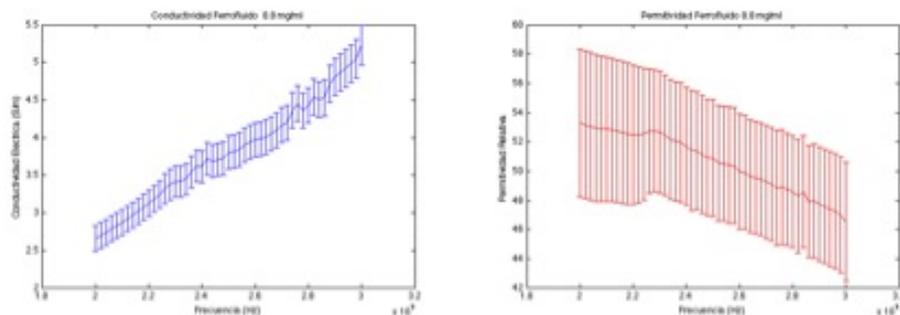


Figura 7.21: Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 8.8 mg/ml.

Resultados de experimentación en Phantom de tejido tumoral con nanopartículas magnéticas

La experimentación de phantom de tejido tumoral con nanopartículas magnéticas en su interior se realizó cuatro veces en los phantom de tumor conteniendo nanopartículas magnéticas solidificadas, a diferentes concentraciones, en su interior.

La tabla 7.5 muestra los incrementos de temperatura alcanzados en los phantoms incluyendo en su interior ferrofluido a diferentes concentraciones (12.3 mg/ml, 8.8 mg/ml, 5.5 mg/ml, 4.4 mg/ml y 2.2 mg/ml) al igual que magnetoliposomas a una concentración de 1.2 mg/ml y el phantom control sin incluir ferrofluido ni magnetoliposomas en su interior. La tabla muestra los incrementos de temperatura en cada uno de los sensores de temperatura colocados, uno en la posición de la ranura del aplicador, el siguiente a 0.5 cm del primer sensor, el siguiente sensor a 1.0 cm

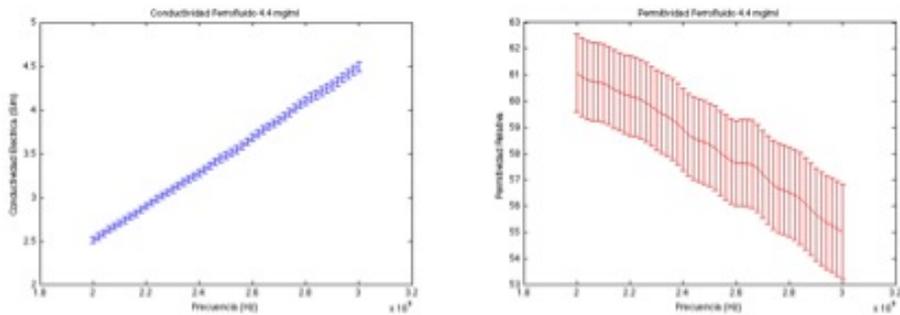


Figura 7.22: Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 4.4 mg/ml.

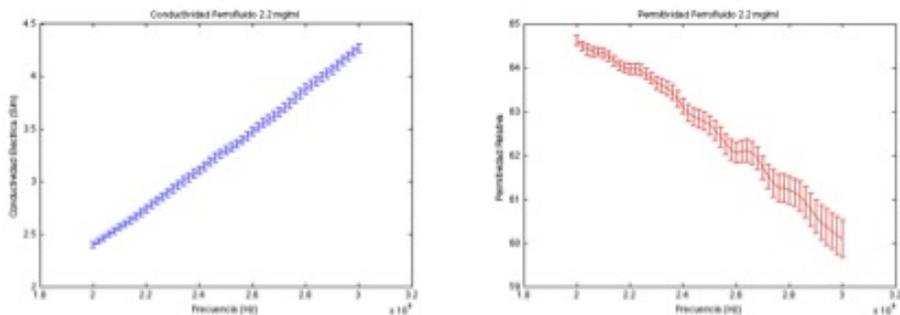


Figura 7.23: Propiedades Eléctricas de Ferrofluido líquido con una concentración de 2.2 mg/ml.

y finalmente el último sensor a 1.5 cm de la ranura del aplicador, todos ellos se colocaron de manera transversal al aplicador.

Los resultados obtenidos aplicando radiación electromagnética en el phantom de tumor (sin partículas magnéticas) y el phantom de tumor con nanopartículas magnéticas, a diferentes concentraciones, en su interior se muestran en los termogramas de la figura 7.25. En los termogramas se muestra en el eje de las x, el tiempo de radiación (300 s) y en el eje de las y, la distancia a la que se encontraban los sensores de temperatura. El termograma muestra la interpolación de las temperaturas desde el sensor que se encuentra junto a la ranura del aplicador hasta el sensor a 1.5 cm de distancia de la ranura del aplicador.

La imagen A es el resultado de la temperatura alcanzada durante la radiación de microondas del ferrofluido con una concentración de 2.2 mg/ml, para la imagen B el ferrofluido tenía una concentración de 4.4 mg/ml, el termograma con la letra

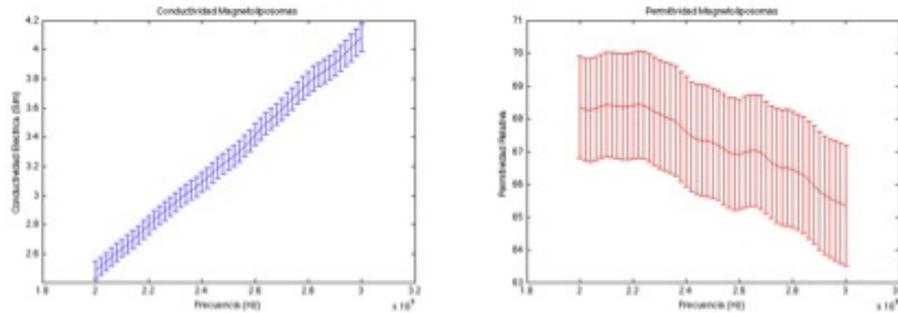


Figura 7.24: Propiedades Eléctricas de Magnetoliposomas.

Cuadro 7.5: Temperaturas alcanzadas en la experimentación con nanopartículas magnéticas

Concentración (mg mL ⁻¹)	Temp. en la ranura (°C)	Temp. a 0.5 cm de la ranura (°C)	Temp. a 1.0 cm de la ranura (°C)	Temp. a 1.5 cm de la ranura (°C)
FF 13.2	56.64	39.57	18.62	8.13
FF 8.8	53.28	30.76	16.66	9.38
FF 5.5	53.25	32.81	15.42	9.78
FF 4.4	53.19	33.78	18.36	5.40
FF 2.2	52.63	32.51	15.06	4.52
ML 1.2	53.44	32.64	14.64	5.35
0	20.78	16.65	11.75	7.99

C muestra los resultados obtenidos con una concentración de 5.5 mg/ml, la imagen D es para una concentración de 8.8 mg/ml. La imagen E muestra incremento de temperatura para una concentración de 13.2 mg/ml, la imagen F es el resultado utilizando los magnetoliposomas y por último la imagen G es la del phantom de tumor sin partículas magnéticas en su interior.

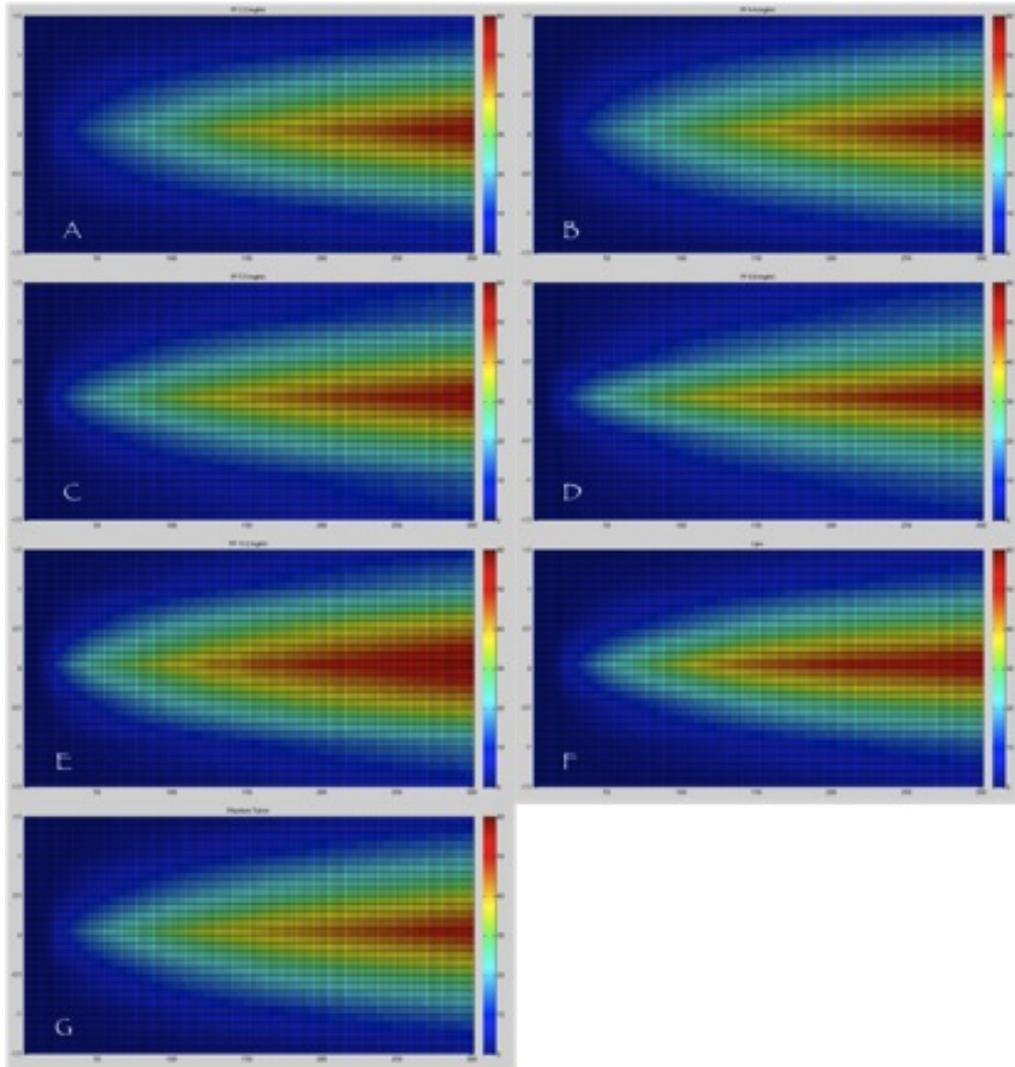


Figura 7.25: Termograma de Phantom de Tumor con nanopartículas magnéticas a diferentes concentraciones. A) ferrofluido con una concentración de 2.2 mg/ml, B)ferrofluido con una concentración de 4.4 mg/ml, C) ferrofluido con una concentración de 5.5 mg/ml, D) ferrofluido con una concentración de 8.8 mg/ml, E) ferrofluido con una concentración de 13.2 mg/ml, F) magnetoliposomas con una concentración de 1.2 mg/ml, G)Phantom de Tumor sin nanopartículas magnéticas.

Capítulo 8

Discusión de los resultados obtenidos

8.1. Modelado computacional de tejido mamario sano y tumoral

En el modelo para tejido mamario sano y tumoral, se observan considerables diferencias cuando se aplica la energía a ambos tejidos, logrando un mayor calentamiento así como una mayor área de lesión en el tejido tumoral, con una temperatura inicial de 37°C.

Logrando en el tejido tumoral temperaturas de 129.30°C en el punto mas cercano a la ranura de la antena con una potencia de 10 watts durante un tiempo de 5 minutos. Al aplicar la energía al modelo de tejido mamario, se alcanzaron las temperaturas hipotéticas de 101.30°C en la ranura de la antena. La lesión en el tejido mamario tumoral alcanzó un diámetro de 1.5 cm mientras que la lesión en el tejido mamario sano solo logró un diámetro de 0.8 cm.

Los comportamientos de los modelos computacionales están muy relacionados con los resultados reportados en la literatura en cuanto a las diferencias de temperaturas alcanzadas para tejidos mamario sano y tejido mamario tumoral, sin embargo es necesario comentar que para estos modelos no se consideran las variables del flujo sanguíneo ni metabolismo por lo que las tempraturas alcanzadas superan los 100°C.

8.2. Medición de propiedades eléctricas

Las mediciones de la conductividad eléctrica y la constante dieléctrica se llevaron a cabo debido a que es importante conocer si se ha logrado el parecido en las propiedades con el tejido a emular al igual que medir las propiedades eléctricas de los tejidos cuando se aplica radiación electromagnética, con el fin de predecir la absorción de energía. Las mediciones se realizaron en la ventana de frecuencias de 2 GHz a 3 GHz, debido a que la frecuencia de funcionamiento es de 2.45 GHz.

La constante dieléctrica y la conductividad eléctrica tanto del phantom de tumor como del phantom de tejido mamario tuvieron un comportamiento similar a los datos encontrados en la literatura.

La constante dieléctrica del tumor reportada está alrededor de 60 y la conductividad está cerca de 2.5 S/m a 2.45 GHz [34]. Las mediciones realizadas en la misma frecuencia en el phantom de tumor para la constante dieléctrica resultaron de 55.8784 ± 1.1899 y la conductividad eléctrica fue de 2.8798 ± 0.0783 S/m, obteniendo una variación de 4.1216 respecto a los valores medios de la constante dieléctrica y 0.3798 S/m para la conductividad eléctrica.

El valor medido de la constante dieléctrica del tejido mamario fue de 4.4401 ± 1.2514 , y tuvo una variación de 0.7065 respecto al valor promedio de acuerdo a la literatura (5.1466) [35]. La conductividad eléctrica en la literatura tiene un valor de 0.1370 S/m, y la conductividad medida en el phantom de tejido mamario fue de 0.1304 ± 0.0680 S/m a 2.45 GHz. Esta medida tuvo una variación de 0.0066 S/m con respecto al valor medio.

8.3. Experimentación en emuladores de tejido mamario y tejido tumoral

Utilizando un aplicador con una ranura, el incremento de temperatura promedio alcanzado a 300 segundos, al aplicar energía de microondas a una potencia de 10 watts al phantom de tejido mamario sano, en el sensor junto a la antena fue de 55.95°C , en el sensor a 0.50 cm de la antena fue de 44.10°C , en el sensor a 1 cm fue de 15.98°C y en el sensor a 1.50 cm de la antena fue de 9.37°C .

Para el phantom de tejido mamario tumoral, a 300 segundos, tenemos aumento de la temperatura promedio en el sensor al lado de la antena de 57.19°C , en el sensor a 0.50 cm de la antena de 46.61°C , en el sensor a 1 cm de 15.99°C y en el sensor a 1.50 cm de 8.61°C . Es importante mencionar que aunque no se está alcanzando temperaturas de ablación en el sensor colocado a 1.5 cm de distancia si se está logrando un efecto térmico llamado hipertermia (temperaturas entre 42°C y 45°C).

En el caso de la comparación del phantom de tumor y el phantom de tejido mamario, la literatura reporta mayor calentamiento de los tejidos tumorales que en el tejido sano del seno, y los resultados obtenidos se comportan de la misma manera que el comportamiento reportado, sin embargo las diferencias en los incrementos de temperatura son menores que los presentados en la literatura. Estas diferencias se deben principalmente al material con el que están fabricados estos emuladores, dado que el agua tiene un bajo coeficiente de conductividad térmica.

8.4. Experimentación en tejido mamario de cerda *ex vivo*

Para la experimentación en el tejido mamario de cerda el incremento de la temperatura promedio en el sensor junto a la antena fue de 58.13°C , en el sensor a 0.50 cm de la antena fue de 49.66°C , en el sensor a 1 cm fue de 22.04°C y en el sensor a 1.50 cm fue de 8.33°C .

Los coeficientes de correlación entre las curvas de temperatura conseguidos de la comparación de tejido mamario de cerda *ex vivo* y el phantom de tejido mamario son de 0.9956 para los sensores junto a la antena, 0.9848 para los sensores a 0.50 cm de la antena, 0.9988 para los sensores a 1 cm y 0.9990 para sensor a 1.50 cm.

El phantom de tejido mamario presenta un comportamiento similar al tejido de mama porcina *ex vivo*, teniendo una variación media de 0.48°C , en los sensores junto a la antena, a 0.50 cm una variación media de 1.33°C , en los sensores colocados a 1 cm la variación de la temperatura media fue de 0.38°C , y la variación media de los sensores insertados a 1.50 cm de la antena fue de 0.09°C .

8.5. Experimentación y Modelado computacional usando antenas con diferentes geometrias

Las diferencias de temperatura obtenidas entre el modelo computacional y la experimentación en phantom de tejido mamario incluyendo tejido tumoral con dos diámetros (1 y 1.5 cm) se debieron principalmente a la potencia disipada por conducción térmica durante la experimentación. Otro factor que podría inducir estas diferencias es que en la experimentación el sistema pierde algo de energía, lo que hace que la temperatura sea menor que en el modelo. La precisión en la posición de los sensores de temperatura también podría influir en los resultados; en el modelo los valores de temperatura fueron tomados en un punto preciso, mientras que en la experimentación pueden existir variaciones en la colocación de los sensores de temperatura. Sin embargo, es importante mencionar que a pesar de las diferencias de temperatura, es posible obtener temperaturas de más de 60°C después de 240 s, se lograron temperaturas de ablación en todos los casos. Los volúmenes de los tumores considerados de 1.0 cm y 1.5 cm de diámetro, fueron cubiertos. El área de tratamiento generada por las antenas estaba bien definida y permitió un menor grado de daño a los tejidos sanos.

8.6. Modelado Computacional y Experimentación en tejido mamario *in vivo*

El modelo computacional mostró la temperatura más alta en la mayoría de los casos, se cree que estas diferencias se deben a las consideraciones ideales establecidas en el modelo y que podemos mejorar en el futuro para tener un modelo computacional más cercano a la realidad. El modelo computacional mostró temperaturas más altas de lo esperado. De hecho, los valores de potencia de entrada más altos (30 W y 50 W) tuvieron las temperaturas más altas alcanzadas, pero cuando se aplicaron potencias de entrada bajas (10 W y 20 W) durante tiempos más largos (120 s y 40 s), las temperaturas alcanzadas estaban en el rango de ablación térmica. Es importante señalar que se pueden alcanzar temperaturas superiores a 100°C porque, aunque los modelos incluyen la perfusión tisular y el metabolismo, la dependencia térmica

no se tomo en cuenta. Para mejorar las simulaciones térmicas, se debe realizar un estudio completo de la dependencia térmica no solo de las propiedades térmicas sino también de las dieléctricas, sin embargo, estos modelos son más complejos que usan más recursos computacionales y toman más tiempo. En el futuro, trabajaremos en el desarrollo de este modelo que incluye estas dependencias térmicas.

En el caso de las diferencias entre los experimentos de phantom y tejido *in vivo*, fueron menores, esto debido a que el phantom es un emulador de tejido mamario a base de agua y solo se consideraron las propiedades eléctricas, y las propiedades térmicas no se tuvieron en cuenta para su preparación. Es necesario encontrar componentes para mezclar en el phantom con el fin de asemejarse a las propiedades térmicas del tejido real. Por lo tanto, para probar el comportamiento de la antena en un modelo más cercano a la realidad, realizamos un experimento *in vivo*.

Se llevó a cabo un análisis histológico que nos permitió verificar el daño tisular, de acuerdo con la potencia de microondas y el tiempo de exposición. Es importante destacar que durante la experimentación *in vivo*, la potencia reflejada en todos los casos fue inferior a 1 W. Este valor asegura una transmisión de potencia máxima al tejido mamario.

El experimento sugiere que la MWA puede ser utilizada con éxito para eliminar las áreas precisas de tejido. Esto puede dirigir el tratamiento de ablación con alta precisión para eliminar una parte sustancial de un tumor limitando el daño al tejido sano circundante. La modulación de la potencia y el tiempo aplicado puede ser posible para aumentar o disminuir la zona de ablación.

8.7. Experimentación con phantom incluyendo nanopartículas magnéticas

Cuando se agrega ferrofluido al interior del phantom de tumor, se logran temperaturas mayores conforme se tiene una mayor concentración de nanopartículas magnéticas, debido a que no solamente el campo eléctrico actúa con el medio, sino que el campo magnético también tiene influencia en el calentamiento. Los incrementos de temperatura logrados en el sensor colocado en la ranura de la antena presentan los valores mas altos y conforme se aleja de la ranura disminuyen los valo-

res de temperatura en el phantom. Es importante mencionar que los dos sensores mas cercanos a la antena se colocaron dentro del phantom con nanopartículas magnéticas.

Capítulo 9

Conclusiones

Se propone en este trabajo un phantom de tejido mamario, éste se utilizó en la evaluación experimental de la ablación intersticial por microondas. El emulador de tejido biológico que se propone presenta una similitud de las propiedades dieléctricas del tejido mamario sano en un 95 %.

Existen diferencias considerables en las propiedades eléctricas del tejido mamario sano y tejido tumoral, lo que provoca en el tejido tumoral, un incremento mayor en su temperatura al aplicar una terapia de ablación por microondas. Tanto la experimentación en phantom como el modelo computacional presentados en este trabajo de tesis verifican este comportamiento.

Durante la experimentación de ablación se usaron tres diseños de aplicadores (una ranura, dos ranuras y dos ranuras de corta distancia) utilizados en este proyecto de tesis, se concluye que en todos los casos, tanto para el modelo como para la parte experimental, se alcanzaron temperaturas de ablación (mayores de 60 °C). Los volúmenes tumorales considerados en este estudio fueron esferas de phantom, con características eléctricas similares a las tumorales, de 1,0 cm y 1,5 cm de diámetro, fueron cubiertos (se logró la temperatura de ablación en todo el volumen). El aplicador de energía de RF, tiene un diámetro de 2.2 mm, lo que disminuye el posible daño al tejido mamario, en comparación con los tratamientos convencionales, por lo que consideramos que representa una excelente alternativa al tratamiento de cáncer de mama. Aunque se encontraron diferencias en los resultados experimentales y de modelado en todos los casos, las temperaturas de ablación siempre se alcanzaron.

Los diferentes diseños de aplicadores de RF, se compararon durante la experimentación, en sus valores de impedancias; en el phantom las mediciones de SWR indicaron que el mejor acoplamiento alcanzado fue con la antena de doble ranura de corta distancia, siendo éste aplicador utilizado para la experimentación en mama de cerdo *in vivo*. Los resultados obtenidos en la evaluación experimental realizada en mama de cerdo *in vivo* se compararon con los modelos FEM y experimentación en phantom. Los resultados sugieren que el aplicador de doble ranura de corta distancia puede utilizarse con éxito para eliminar áreas precisas de tejido. Al modular la potencia y el tiempo de tratamiento, será posible aumentar o disminuir el área de ablación. Como era de esperar, niveles más altos de potencia generaron la ablación del tejido en tiempos más cortos. El daño tisular, de acuerdo con el análisis histológico, fue mayor cerca de las ranuras, y disminuye en función de la distancia. Estos resultados son consistentes con los obtenidos del modelo FEM. En todos los casos, observamos una forma de pera similar, pero para potencias superiores (30 W y 50 W), hubo un calentamiento en la región proximal de la antena; es decir, la forma de la pera era más alargada. En el experimento *in vivo*, los tiempos para obtener temperaturas de ablación próximas a las ranuras fueron de aproximadamente 20 s para 10 W, 15 s para 20 W, 12 s para 30 W y 2 s para 50 W. De acuerdo con estos resultados, podría ser aconsejable usar menor potencia para solo extirpar el área cancerosa sin dañar el tejido sano circundante.

Se utilizaron en la experimentación dos tipos de nanopartículas magnéticas (ferrofluido y magnetoliposomas). Se usaron las nanopartículas magnéticas en combinación con un aplicador de microondas, los resultados muestran que se alcanza la temperatura de ablación en tumor, en menor tiempo con respecto a no utilizar estas nanopartículas. Comparando el comportamiento de ambos tipos de nanopartículas, los magnetoliposomas lograron el aumento de temperatura deseado a una concentración de magnetita menor que el ferrofluido. Es importante destacar que a mayor concentración de partículas magnéticas los incrementos de temperatura son mayores.

Finalmente, se concluye que, a pesar de las diferencias obtenidas en los resultados experimentales y computacionales, es factible utilizar este aplicador optimizado en el tratamiento del cáncer de mama, se recomienda aplicar la potencia y el tiempo correctos para obtener el mejor patrón de calentamiento.

Capítulo 10

Aportaciones y Trabajo Futuro

10.1. Aportación de la tesis

- Desarrollo de un emulador tanto de tejido mamario sano como tejido tumoral, para realizar experimentación de ablación con un aplicador de RF de diferentes geometrías.
- Selección del aplicador de RD, de tres diferentes diseños, con el SWR más próximo al ideal, para producir temperatura de ablación en modelos experimentales; phantom y modelo animal *in vivo*.
- El uso de nanopartículas magnéticas en el tratamiento de ablación por microondas, para focalizar y generar mayor calentamiento con menor potencia.
- Propuesta de un protocolo de aplicación de terapia de ablación por microondas a diferentes potencias y tiempo de radiación para un modelo animal *in vivo*.
- Validación de la terapia en un modelo animal *in vivo*.

10.2. Trabajo a futuro

Trabajar en el desarrollo de emuladores de tejido biológico que incluyan propiedades térmicas.

Para el modelo computacional aunque los modelos incluyen la perfusión tisular y el metabolismo, la dependencia térmica no se ha tomado en cuenta. Para mejorar las simulaciones térmicas, se debe realizar un estudio completo de la dependencia térmica no solo de las propiedades térmicas sino también de las dieléctricas, sin embargo, estos modelos son más complejos que usan más recursos computacionales y toman más tiempo, por lo que se debe considerar para las características computacionales del equipo en el cuál se realizaran estos modelos.

El siguiente paso necesario es generar un protocolo de aplicación de la terapia en modelos animales *in vivo* incluyendo células cancerígenas para evaluar los resultados obtenidos.

Una vez que se garanticen los resultados en el modelo animal *in vivo* se desarrollará un protocolo para la aplicación de la terapia en seres humanos en la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM) en México.

Capítulo 11

Productos del Trabajo de Tesis

11.1. Artículos en Revista JCR

- S. García-Jimeno, R. Ortega-Palacios, M. F. J. Cepeda-Rubio, A. Vera, L. Leija, and J. Estelrich. Improved Thermal Ablation Efficacy using Magnetic Nanoparticles: A Study in Tumor Phantoms. *Progress In Electromagnetics Research*, Vol. 128, 229-248, 2012.
- R. Ortega-Palacios, C. J. Trujillo-Romero, M. F. J. Cepeda Rubio, A. Vera, L. Leija, Jose L. Reyes, M. C. Ramírez-Estudillo, F. Morales-Alvarez, and M. A. Vega-López. Feasibility of Using a Novel 2.45GHz Double Short Distance Slot Coaxial Antenna for Minimally Invasive Cancer Breast Microwave Ablation Therapy: Computational Model, Phantom, and In Vivo Swine Experimentation. *Hindawi Journal of Healthcare Engineering* Volume 2018, Article ID 5806753, <https://doi.org/10.1155/2018/5806753>
- R. Ortega-Palacios, M.F.J. Cepeda, A. Vera, and L. Leija. Single, Double and Double Short Distance Slot Antennas Heat Transfer Comparison in Breast Tumor Phantom during Microwave Ablation: Modeling and Phantom Experimental Results. (Artículo en revisión)

11.2. Artículos en Congresos Internacionales

- Ortega-Palacios, R., Leija, L., Vera, A., Cepeda, M.F.J. Measurement of breast - tumor phantom dielectric properties for microwave breast cancer treatment evaluation , 7th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control CCE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. September 8-10, 2010.
- Ortega-Palacios, R., García-Jimeno, S., Cepeda, M.F.J., Vera, A., Leija, L. Microwave Ablation for BreastCancer using a Microcoaxial Antenna: Thermal comparison between swine breast tissue and breast phantom., Pan American Health Care Exchanges 2011.
- Ortega-Palacios, R., Vera, A., Leija, L. Microwave Ablation Coaxial Antenna Computational Model Slot antenna comparison, Pan American Health Care Exchanges 2012.

11.3. Estancia de Investigación

Se realizó una estancia de investigación en el Instituto Alberto Luiz Coimbra (COPPE) de la Universidad de Río de Janeiro, Brasil.

11.4. Colaboración Multidisciplinaria

Se logró realizar experimentación multidisciplinaria con el Departamento de Fisi-química de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona, para realizar la experimentación con nanopartículas magnéticas.

Para la experimentación y resultados obtenidos con mama de cerdo *in vivo* se colaboró con el Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, el Laboratorio de Inmunobiología de las Mucosas del CINVESTAV, el Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del CINVESTAV y el CENID Microbiología Animal de INIFAP-SAGARPA en México.

Créditos

El autor quiere dar el crédito al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México) por el apoyo recibido mediante el proyecto CONACYT-Salud 2013-I-201590, 201256, al proyecto de cooperación México-Uruguay (SRE-AUCI) 2012-2013 y el proyecto CSIC-COOPB20166.

Bibliografía

- [1] FRENZEL, A.M., CARRASCO, A., MONACHESI,E., CHAILE, M., *Fisica de las Ondas Radioelectricas dentro del Estandar IEEE802.11b*, Facultad Regional Tucuman Universidad Tecnologica Nacional U.T.N. - Argentina., Editorial de la Universidad Tecnologica Nacional 2010.
- [2] ORGANIZACIÓÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), *Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de proteccion*, WHO Media centre Centro de prensa de la OMS. Abril 2016.
- [3] DEWEY W. C., *Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic.*, *Int J Hyperthermia*,, 10 (1994), pp. 457483
- [4] M URANO, M KURODA, Y NISHIMURA, *For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures*, *Int J Hyperthermia*, 15 (1999), pp. 79107
- [5] CITLALLI JESSICA TRUJILLO ROMERO, *Propuesta de desarrollo de un sistema aplicador de campo electromagn etico para terapia en hipertermia oncolo gica*, *Tsis Doctoral*, 2012.
- [6] P. SACCOMANDI, E. SCHENA, C. MASSARONI, Y. FONG B, R.F. GRASSO, F. GIURAZZA, B. BEOMONTE ZOBEL, X. BUY, J. PALUSSIÈRE, R.L. CAZZATO, *Temperature monitoring during microwave ablation in ex vivo porcine livers*, *EJSO* , 41 (2015) 1699-1705
- [7] ORGANIZACIÓÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), *10 datos sobre el caáncer.*, Recuperado el 9 de diciembre de 2015, de: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/es/>

- [8] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), *Caáncer. Nota descriptiva N 297.*, Recuperado el 11 de diciembre de 2015, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- [9] INSTITUTO NACIONAL DE ESTADSTICA GEOGRAFA E INFORMATICA), *Estadísticas a propósito del da mundial de la lucha contra el cáncerc de mama (19 de cotubre)*, octubre 2015.
- [10] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), *Octubre: mes de la sensibilización sobre el cáncerc de mama.*, Recuperado el 2 de septiembre de 2015, de: http://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/es/
- [11] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), *Cáncerc de mama en las Américas*, Recuperado el 2 de septiembre de 2015, de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=21588&Itemid
- [12] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), *La OPS observa el mes de concientización sobre el cáncerc de mama*, Recuperado el 2 de septiembre de 2015, de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10087&Itemid=40591&lang=es
- [13] KOLIOS MC, WORTHINGTON AE, SHERAR MD, HUNT JW, *Experimental evaluation of two simple thermal models using transient temperature analysis*, *Phys Med Biol.*, 1998;43:3325-3340.
- [14] CHIN L, SHERAR M., *Changes in dielectric properties of ex vivo bovine liver at 915 MHz during heating.*, *Phys Med Biol.*, 2001; 46:197211.
- [15] BRONZINO, J.D., *The Biomedical Engineering Handbook., Section IX Biologic Effects of Nonionizing Electromagnetic Fields IEEE Press and CRC Press.*, Second Edition, Volumen I. 2000.
- [16] DEL AGUILA C, *Electromedicina.*, Editorial Hispano Americana, 1990.
- [17] JM PASTOR VEGA Y M MARTNEZ MORILLO, *Microondas*.

- [18] F MARIYA LAZEBNIK, DIJANA POPOVIC, LEAH McCARTNEY, CYNTHIA BWATKINS, MARY J LINDSTROM, JOSEPHINE HARTER, SARAH SEWALL, TRAVIS OGILVIE, ANTHONY MAGLIOCCO, TARA M BRESLIN, WALLEY TEMPLE, DAPHNE MEW, JOHN H BOOSKE, MICHAL OKONIEWSKI AND SUSAN C HAGNESS., *A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal, benign and malignant breast tissues obtained from cancer surgeries.*, *Phys. Med. Biol.*, 52 (2007) 60936115.
- [19] CAMELIA GABRIEL., *Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies*, U.S. Air Force Report AFOSR-TR-96..
- [20] LIANG P, DONG B, YU X, YU D, WANG Y, FENG L, ET AL., *Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation*, *Radiology*, 2005; 235:299307.
- [21] CLARK PE, WOODRUFF RD, ZAGORIA RJ, HALL MC., *Microwave ablation of renal parenchymal tumors before nephrectomy: phase I study*, *Am J Roentgenol*, 2007; 188:12124.
- [22] HE W, HU XD, WU DF, GUO L, ZHANG LZ, XIANG DY, ET AL., *Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of peripheral lung cancer.*, *Clin Imag*, 2006; 30:23441.
- [23] DUAN YQ, GAO YY, NI XX, WANG Y, FENG L, LIANG P., *Changes in peripheral lymphocyte subsets in patients after partial microwave ablation of the spleen for secondary splenomegaly and hypersplenism: a preliminary study.*, *Int J Hyperthermia*, 2007; 23:46772.
- [24] ROSSI S, DI STASI M, BUSCARINI E, ET AL., *Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer.*, *AJR*, 1996; 16:759768.
- [25] COSMAN ER, NASHOLD BS, OVELMAN-LEVITT J., *Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone.*, *Neurosurgery*, 1984; 15:945950.
- [26] ORGAN LW., *Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making.*, *Appl Neurophysiol*, 1976; 39:69 76. 18.

- [27] GOLDBERG SN, GAZELLE GS, COMPTON CC, MUELLER PR, TANABE KK., *Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologicpathologic correlation*, *Cancer*, 2000; 88:2452-2463.
- [28] S. NAHUM GOLDBERG, MD, AND DAMIAN E. DUPUY, MD., *Image-guided Radiofrequency Tumor Ablation: Challenges and Opportunities Part I*, *J Vasc Interv Radiol*, 2001; 12:1021-1032.
- [29] AHMED M, GOLDBERG SN., *Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma.*, *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13: S231-S244.
- [30] ZLOTTA AR, WILDSCHUTZ T, RAVIV G, PENY MO, VAN GANSBEKE D, NOEL JC, ET AL., *Radiofrequency interstitial tumor ablations a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience.*, *J Endourol.*, 1997;11(4):251-258.
- [31] HCKER A, VALLO S, WEISS C, GROBHZOLZ R, ALKEN P, KNOLL T, ET AL , *Minimally invasive treatment of renal cell carcinoma: comparison of 4 different monopolar radiofrequency devices*, *Eur urol.*, 2005;48(4):584-92.
- [32] DICKSON J, CALDERWOOD S., *Thermosensitivity of neoplastic tissue in vivo.*, In: Storm F, ed. *Hyperthermia in Cancer Therapy*. Boston: GK Hall Medical, 1983:63-140.
- [33] KAUFMAN CS, BACHMAN B, LITTRUP PJ, ET AL. , *Office based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas*, *Am J Surg*, 2002;184: 394-400.
- [34] EDWARDS MJ, DOWLATSHAHI K, ROBINSON D, ET AL, *Image-guided percutaneous breast cancer ablation meeting at the American Society of Breast Surgeons.*, *Am J Surg*, 2001;182:429-33.
- [35] DOWLATSHAHI K, FRANCESCATTI D, BLOOM KJ, ET AL., *Image guided surgery of small breast cancers.*, *Am J Surg*, 2001;182:419-25.
- [36] SIMMONS RM, DOWLATSHAHI K, SINGLETARY SE, ET AL., *Ablative therapies for breast cancer*, *Contemp Surg*, 2002;58:61-72.

- [37] GAZELLE GS, GOLDBERG SN, SOLBIATI L, LIVRAGHI T., *Tumor ablation with radiofrequency energy*, *Radiology.*, 2000;217:6333-6346.
- [38] LIVRAGHI T, LAZZARONI S, MELONI F., *Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma.*, *Eur J Ultrasound*, 2001;13:15-166.
- [39] LLOVET JM, VILANAN R, BRU C ET AL., *Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma.*, *Hepatology* , 2001;33:1124-1129.
- [40] BROWN S., *Laser-tissue interactions.*, In: Krausner N, ed. *Lasers in Gastroenterology*. New York, NY: Wiley-Liss, 1991;37-50.
- [41] EICHLER K, MACK MG, STRAUB R ET AL., *Oligonodular hepatocellular carcinoma: MR-controlled laser-induced thermotherapy.*, *Radiologe*, 2001;41:915-922
- [42] JIAO LR, HANSEN PD, HAVLIK R ET AL, *Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors.*, *Am J Surg*, 1999;177:303-306.
- [43] MACK MG, STRAUB R, EICHLER K ET AL., *Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases*, *Abdom Imaging.*, 2001;26:369-374
- [44] CHRISTENSEN D. A., *Ultrasonic Bioinstrumentation, Chapter 8. The Safety and Measurement of Ultrasound.* Ed. John Wiley & Sons, pp 213-223 1988.
- [45] ROY W. M., LAWRENCE A. C., SHAHRAM V., STEPHEN J. C., SCOTT H., MICHAEL G., PETER J. K., ANDREW P., GEORGE K., *Method and apparatus for medical procedures using high-intensity focused ultrasound*, *University of Washington (Seattle, WA), United States Patent 6007499.*, 1999.
- [46] REYNA A., *Ultrasonido Enfocado de Alta Intensidad como una Alternativa No Invasiva en el Tratamiento Oncológico: Estudio Acústico, Eléctrico y Térmico de un Transductor HIFU*, *Tesis de Grado Maestro en Ciencias. CINVESTAV, México D. F.*, 2007.

-
- [47] KING RWP, SHEN LC, GRAY BN., *Status of hyperthermia in the treatment of advanced liver cancer*, *J Surg Oncol*, 2001;77:259-269.
- [48] FOSTER KR, SCHEPPS JL. , *Dielectric properties of tumor and normal tissue at radio through microwave frequencies.*, *J Microwave Power*, 1981;16: 107-119
- [49] BERTRAM JM, YANG D, CONVERSE MC, WEBSTER JG, MAHVI DM, *A review of coaxial-based interstitial antennas for hepatic microwave ablation.*, *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 34(3), 187213 (2006)
- [50] JONES KM, MECHLING JA, STROHBEBN JW, TREMBLY BS., *Theoretical and experimental SAR distributions for interstitial dipole antenna-arrays used in hyperthermia*, *IEEE Trans Microwave Theory Tech.*, 1989; 37:12009.
- [51] WU M., *Analysis of current and electric field distributions of coaxial-slot antenna for interstitial microwave hyperthermia.*, *J Electromagn Waves Appl.*, 1995; 9:83149.
- [52] L. HAMADA, *Basic analysis on SAR distribution of coaxial-slot antenna array for interstitial microwave hyperthermia.*, *IEICE Trans Electron*, 78:162431, 1995.
- [53] C. L. BRACE, *Dual-slot antennas for microwave tissue heating: parametric design analysis and experimental validation*, *IMed. Phys*, vol. 38, no. 7, pp. 423240, Jul. 2011.
- [54] 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, pp.268-273, 8-10 Sept. 2010.
- [55] ORTEGA-PALACIOS R., A. VERA , L. LEIJA, *Microwave Ablation Coaxial Antenna Computational Model Slot antenna comparison*, *Health Care Exchanges (PAH- CE)*, 2011 Pan American, pp.112-115, March 28 2011-April 1 2011.
- [56] J. F. LOPEZ LUNA, *Optimización de la energía entregada por un aplicador de doble ranura microaxial para tratamiento de cáncer de mama mediante ablación*

- por microondas modelado FEM, validacion en phantom y experimentacion in vitro e in vivo., Tesis de maestra.* Cinvestav, Mexico, 2015.
- [57] J. E. LARA AGUAYO, *Diseno, optimizacion y construccion de antenas micro-coaxiales de 2.45 GHz para el tratamiento por ablacion del cancer de mama: experimentacion en phantom, in vitro e in vivo., Tesis de maestra.* Cinvestav, Mexico, 2016.
- [58] LABONTE S, ALI HO, ROY L. , *Monopoles for microwave catheter ablation of heart tissue, IEEE Trans Microwave Theory Tech-S Int Microwave Symp Digest* ,1995; 1:3036.
- [59] Y. GAOA, Y. WANGA, Y. DUANA, C. LIB, Y. SUNA, D. ZHANGA, T. LUA, P. LIANGA., *915MHz microwave ablation with high output power in in vivo porcine spleens, European Journal of Radiology*, 75 (2010) 8790.
- [60] D. JIAO, L. QIAN, Y. ZHANG, F. ZHANG, C. LI, Z. HUANG, L. ZHANG, W. ZHANG, P. WU, X. HAN, G. DUAN, J. HAN., *Microwave ablation treatment of liver cancer with 2,450 MHz cooled-shaft antenna: an experimental and clinical study., J Cancer Res Clin Oncol*, (2010) 136:15071516
- [61] A. S. WRIGHT, L. A. SAMPSON, T. F. WARNER, D. M. MAHVI, F. T. LEE., *Radiofrequency versus Microwave Ablation in a Hepatic Porcine Model, Radiology*, 2005; 236:132139.
- [62] R. HAMAZOE, Y. HIROOKA, S. OHTANI, T. KATOH, N. KAIBARA., *Intraoperative Microwave Tissue Coagulation as Treatment for Patients with Nonresectable Hepatocellular Carcinoma., CANCER*,2995, Volume 75, No. 3.
- [63] F. IZZO., *New Approaches to the Treatment of Hepatic Malignancies Other Thermal Ablation Techniques: Microwave and Interstitial Laser Ablation of Liver Tumors, Annals of Surgical Oncology*, 2003, 10(5):491497.
- [64] Y. KURUMI, T. TANI, S. NAKA, H. SHIOMI, T. SHIMIZU, H. ABE, Y. ENDO, S. MORIKAWA., *MR-guided microwave ablation for malignancies., Int J Clin Oncol*, (2007) 12:8593.

-
- [65] X. HE, S. MCGEE, J. E. COAD, F. SCHMIDLIN, P. A. IAIZZO, D. J. SWANLUND, S. KLUGE, E. RUDIE, J. C. BISCHOF., *Investigation of the thermal and tissue injury behaviour in microwave thermal therapy using a porcine kidney model*, *Int. J. Hyperthermia*, Vol. 20, No. 6 2004, pp. 567-593
- [66] M.F.J. CEPEDA RUBIO, *Estudio y desarrollo de aplicadores coaxiales tipo slot de ablación por microondas para el tratamiento mínimamente invasivo del cáncer de mama.*, *Tesis doctoral*.
- [67] K. KAWABATA, Y. WAKI, T. MATSUMORA, S. UMEMURA., *Tissue mimicking phantom for ultrasonic elastography with finely adjustable elastic and echographic properties*, *IEEE International Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Joint 50th Anniversary Conference*, pp.1502-1505, 2004.