



II CAIM 2010  
Segundo Congreso Argentino  
de Ingeniería Mecánica  
San Juan - Noviembre 2010

## Perfiles de Temperatura generados por fuentes esféricas de calor durante hipertermia local

Mauricio A. Giordano, Gustavo Gutiérrez<sup>(1)</sup>, Julio C. Massa

**Departamento de Estructuras – Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales  
Universidad Nacional de Córdoba, Casilla de Correo 916, 5000 Córdoba, Argentina**

Tel/Fax: +54-0351 4334145 - E-mail: mauricioagiordano@gmail.com

<sup>(1)</sup> Department of Mechanical Engineering – University of Puerto Rico Mayagüez Campus,  
PO Box 9000 (00680) Mayagüez, Puerto Rico - E-mail: ggutierr@me.uprm.edu

### RESUMEN

En este trabajo se derivan soluciones analíticas para el modelo de Pennes de difusión de calor en medios biológicos usando funciones de Green. El objetivo es predecir los perfiles de temperatura que se pueden obtener en tumores de forma esférica durante el tratamiento del cáncer por hipertermia usando fluidos magnéticos. El dominio consta de dos regiones, la interna se corresponde con el tejido canceroso de dimensión finita; y la externa con tejido sano que se extiende al infinito. Se consideran dos tipos de configuraciones para las fuentes de calor: uniforme dentro del tejido canceroso y en forma de cascarón esférico en la interfase de las dos regiones. Estas distribuciones de las partículas magnéticas en el medio dependen de la forma en que se suministra el fluido al cuerpo.

Éstos fluidos magnéticos son suspensiones coloidales, en agua o aceite, de partículas de tamaño nanométrico con propiedades magnéticas (magnetita) que bajo la acción de un campo magnético variable en el tiempo, disipan energía en el medio por efectos de relajación magnética. Para cuantificar esta disipación en función de las características del campo y de las propiedades de las partículas se utiliza el modelo desarrollado por Rosensweig.

Los resultados obtenidos muestran que es posible elevar la temperatura del tejido hasta llegar a niveles terapéuticos (42~45 °C) utilizando, para el campo magnético, intensidades y frecuencias seguras y tolerables por el organismo, manteniéndose dentro los límites razonables para la concentración de partículas. Se demuestra que es crucial lograr que las nano partículas se distribuyan en la superficie del tumor porque entonces se obtiene un perfil de temperaturas más próximo al ideal que es aquel que mantiene la temperatura terapéutica constante dentro del tumor y la temperatura normal del cuerpo (37 °C) en el tejido sano.

**Palabras Claves:** Nano-partículas magnéticas, Cáncer, Hipertermia local, Ecuación Bio-heat.

## 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer por hipertermia se basa en un hecho bien conocido: cuando se eleva la temperatura de las células hasta alcanzar valores comprendidos en el rango de 42 a 45 °C se producen alteraciones de ciertas proteínas, induciendo la muerte celular.

La utilización de partículas magnéticas y la subsecuente aplicación de un campo electro-magnético variable como medio de generación de calor en tejidos para el tratamiento del cáncer se remonta al año 1957 cuando Gilchrist [1] y su grupo de trabajo publicaron resultados de investigaciones acerca de la implementación de esta técnica como una forma de tratar la metástasis en los nódulos linfáticos ubicados en la región quirúrgica luego de la extracción de un tumor. Las partículas utilizadas entonces para las pruebas *in-vitro* de dicha técnica presentaban gran dispersión en cuanto a su tamaño (entre 20 y 100 nm).

El advenimiento de la nano-tecnología y el desarrollo de ferro-fluidos inspiró a investigadores en éste área a utilizarlos como portadores de las nano-partículas a ser depositadas en el tejido canceroso dando lugar a lo que hoy se conoce en la literatura como *Magnetic Fluid Hyperthermia* (MFH). Dichos fluidos son suspensiones coloidales de partículas de diámetros en el rango de 6 a 100 nm.

Además de las pruebas experimentales *in-vitro* e *in-vivo*, se reportan diversos trabajos concernientes a la predicción de los perfiles de temperatura mediante técnicas analíticas y numéricas. El modelo ampliamente utilizado para representar la difusión de calor en sistemas biológicos para estos tipos de análisis es el propuesto por Pennes [2], también conocido como 'bio-heat equation'. Esto se debe a su simpleza y al buen acuerdo con resultados experimentales, sobre todo en tejidos con pequeñas venas.

Entre los trabajos analíticos se destaca el publicado por Bagaría y Johnson [3] quienes presentan los perfiles de temperatura predichos por el modelo de Pennes considerando un tumor de forma esférica inmerso en otra esfera de mayor tamaño que representa el tejido saludable. La solución se obtiene mediante el método de separación de variables, donde la generación de calor debida a las nano-partículas se concentra en la esfera interior y se analizan dos casos, uno con generación de calor uniforme en toda la región y el otro con una generación que varía en forma cuadrática en la coordenada radial  $r$ . Los coeficientes de la función cuadrática de generación se ajustan de manera de producir el perfil de temperatura más próximo al ideal, esto es, aquel que presenta un valor constante de la temperatura terapéutica en el tejido canceroso mientras que la temperatura normal del cuerpo permanece inalterada en el tejido sano. Si bien este trabajo presenta resultados muy convenientes para la aplicación, en la práctica es muy difícil lograr tal distribución de partículas magnéticas dado que se depositan por inyección directa. Por otra parte, Andrä et al. [4] analizaron la distribución de temperatura producida por una concentración uniforme de partículas magnéticas dentro de una esfera que modela a un tumor y que se encuentra rodeado por una región infinita de tejido saludable. En la formulación matemática presentada en ese trabajo se ignora la influencia del flujo sanguíneo en el perfil de temperaturas lo cual, en algunos casos, no es una hipótesis válida.

Entre los trabajos previos utilizando funciones de Green para resolver el modelo de Pennes, pueden citarse los trabajos de Gao *et al.* [5], Vyas y Rustgi [6] y por último Deng y Liu [7]. Si bien en esos trabajos se presentan resultados interesantes, tienen poca aplicación en el campo de MFH.

El objetivo del presente trabajo es cuantificar, utilizando el modelo de Pennes, los perfiles de temperatura posibles de ser alcanzados durante el tratamiento del cáncer por hipertermia local luego de considerar dos tipos de distribuciones de las nano-partículas que pueden presentarse en el interior de un tumor de forma esférica. De esta manera se pretende obtener información cualitativa del proceso de difusión de calor que tiene lugar en la aplicación.

## 2. FORMULACIÓN MATEMÁTICA

Como fue mencionado en la introducción, en este trabajo se adopta el modelo de Pennes para la difusión de calor en tejidos debido a: *i*) su simpleza matemática comparada con otros modelos disponibles en la literatura [8] y *ii*) su buena correlación con mediciones experimentales en tejidos que contienen venas de tamaño medio-bajo. Básicamente, este modelo es la ecuación de difusión de calor estándar para medios estacionarios en la cual se incluyen dos nuevos términos en el balance de energía en un elemento diferencial para tener en cuenta los efectos del metabolismo. La expresión general, válida en cualquier sistema de coordenadas, es:

$$\rho c \frac{\partial T_{(x,t)}}{\partial t} = k \nabla^2 T_{(x,t)} + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_{(x,t)}) + q_{met(x,t)} + Q_{gen(x,t)} \quad (1)$$

donde  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, x_3)$  es un vector posición,  $T_{(x,t)}$  es la temperatura del tejido,  $\rho$ ,  $c$ , y  $k$  son respectivamente la densidad, calor específico y conductividad del tejido,  $\rho_b$  y  $c_b$  son la densidad y calor específico de la sangre,  $\omega_b$  es el coeficiente de perfusión sanguínea,  $T_a$  es la temperatura arterial,  $q_{met(x,t)}$  es la tasa de calor generada por el metabolismo y  $Q_{gen(x,t)}$  es el término de generación debido a las nanopartículas.

En este trabajo se analizan dos casos de interés práctico en los que se asume generación de calor axi-simétrica. De esta manera la Ecuación (1) se reduce a su versión unidimensional en coordenadas esféricas:

$$\frac{\partial \Theta_{(r,t)}}{\partial t} = \frac{\alpha}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial \Theta_{(r,t)}}{\partial r} \right) - \gamma^2 \Theta_{(r,t)} + \frac{q_{met(r,t)}}{\rho c} + \frac{Q_{gen(r,t)}}{\rho c} \quad (2)$$

donde  $\Theta_{(r,t)} = T_{(r,t)} - T_a$ ,  $\gamma^2 = \rho_b c_b \omega_b / \rho c$ ,  $\alpha = k / \rho c$  es la difusividad térmica del tejido y  $q_{met(r,t)}$  presenta pequeñas variaciones según el órgano dónde se evalúe y será considerado como constante en la formulación.

### 2.1 Modelo de generación

El modelo de generación de calor que se adopta en este trabajo fue desarrollado por Rosensweig [9] y es utilizado habitualmente en las simulaciones y estimaciones de los perfiles de temperatura obtenibles en aplicaciones de MFH. Básicamente, ese modelo determina la disipación de energía en una muestra aislada de ferro-fluido expuesto a un campo magnético que varía en el tiempo sinusoidalmente. La expresión resultante cuantifica la potencia por unidad de volumen en función de las propiedades físicas de las partículas y del fluido base como así también de los parámetros del campo magnético (intensidad y frecuencia).

Para una muestra monodispersa de partículas, la disipación está dada por la expresión:

$$P = \mu_0 \pi \chi_0 f H_0^2 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (3)$$

donde  $P$  es la potencia en  $[W/m^3]$ ,  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$  [Tm/A] es la permeabilidad en el vacío,  $\chi_0$  es la susceptibilidad magnética,  $f = \omega/2\pi$  [Hz] es la frecuencia del campo,  $H_0$  [A/m] es la amplitud del campo magnético variable y  $\tau$  [s] es la constante de tiempo efectiva del proceso de relajación magnética y viene dada por:

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \quad (4)$$

donde

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad \text{y} \quad \tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \sqrt{\frac{k_B T}{KV_M}} \exp\left(\frac{KV_M}{k_B T}\right) \quad (5)$$

$\tau_B$  es el tiempo característico de la relajación Browniana,  $\tau_N$  es el tiempo característico de la relajación de Néel,  $\eta$  es la viscosidad del fluido portador,  $V_H$  es el volumen hidrodinámico,  $V_M$  es el volumen del núcleo magnético de las partículas,  $k_B = 1,38 \times 10^{-23}$  [J/K] es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura absoluta y  $K$  es la constante anisotrópa. Una buena descripción de los procesos de relajación magnética puede encontrarse en [10].

Si se analiza la Ecuación (3) puede mostrarse que para una amplitud y frecuencia fija del campo magnético, la disminución en la tasa de generación provocada por el aumento de temperatura y subsecuente cambio en las constantes de tiempo  $\tau_B$  y  $\tau_N$  es despreciable dentro del rango de temperaturas válidas para MFH. Por lo tanto, es una buena aproximación evaluar la disipación  $P$  para la temperatura de referencia  $T_a$  y suponer que ese valor se mantiene constante durante el tratamiento.

### 3. SOLUCIONES ANALÍTICAS

Las soluciones analíticas pueden obtenerse utilizando la función de Green que corresponde a la Ecuación (2) para un dominio semi-infinito y que resulta de resolver la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{\partial \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)}}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)}}{\partial r^2} + \frac{2\alpha}{r} \frac{\partial \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)}}{\partial r} - \gamma^2 \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)} + \frac{\delta_{(r-r')} \delta_{(t-\tau)}}{4\pi r^2} \quad (6)$$

La Ecuación (6) pone de manifiesto el significado físico de la función de Green: es la distribución de temperatura en el medio debido a un pulso de calor instantáneo actuando en  $r = r'$ , en el tiempo  $t = \tau$ .

Los detalles de la derivación de la solución de la Ecuación (6) se encuentra disponible en libros de texto de conducción de calor, e.g. [11, 12] y serán omitidos.

La solución, en términos de la función de Green, de un problema de difusión de calor gobernado por la Ecuación (2) viene dada en forma general por [9]:

$$\Theta_{(r,t)} = \int_{r'=0}^{\infty} r'^2 \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)} \Big|_{\tau=0} F_{(r')} dr' + \frac{\alpha}{k} \int_{\tau=0}^t \int_{r'=0}^{\infty} r'^2 \mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)} q_{(r',\tau)} dr' d\tau \quad (7)$$

donde  $F_{(r)}$  es la condición inicial del problema y  $q_{(r,t)}$  representa todas las fuentes/sumideros de calor, en este caso  $q_{(r,t)} = q_{met(r,t)} + Q_{gen(r,t)}$ .

Debido a que se trabaja con dominios semi-infinitos las condiciones de borde exigen que las integrales converjan y que

$$\Theta_{(0,t)} = \text{finito} \quad \Theta_{(r \rightarrow \infty, t)} \rightarrow 0 \quad (8)$$

Por otro lado, la condición inicial establece que todo el dominio se encuentra a la temperatura basal del cuerpo ( $T_{(r,0)} = T_a$ ), entonces:

$$\Theta_{(r,0)} = 0 \quad (9)$$

La función de Green, solución de la ecuación diferencial (6), es

$$\mathbf{G}_{(r,t|r',\tau)} = \frac{H_{(t-\tau)} e^{-\gamma^2(t-\tau)}}{2rr' \sqrt{\pi \alpha (t-\tau)}} \left[ e^{\frac{-(r-r')^2}{4\alpha(t-\tau)}} - e^{\frac{-(r+r')^2}{4\alpha(t-\tau)}} \right] \quad (10)$$

### 3.1 Generación uniforme

La expresión matemática para el término fuente es

$$Q_{gen(r,t)} = g H_{(r-R)} \quad (11)$$

donde  $g$  [W/m<sup>3</sup>] es la intensidad de la fuente y  $H_{(r-R)}$  es la función de Heaviside o escalón unitario. La inclusión de ésta función  $H_{(r-R)}$  en el término fuente implica que la integración que involucra la generación debida a las partículas debe efectuarse entre  $r' = 0$  y  $r' = R$ .

Finalmente, reemplazando la Ecuación (11) en la Ecuación (7) y teniendo en cuenta las Ecuaciones (8) y (10), se obtiene

$$\Theta_{(r,t)} = \frac{\alpha}{k\gamma^2} q_{met} (1 - e^{-\gamma^2 t}) + \frac{\alpha g}{2kr} \int_{\tau=0}^t \int_{r'=0}^R \frac{r' H_{(t-\tau)} e^{-\gamma^2(t-\tau)}}{\sqrt{\pi\alpha(t-\tau)}} \left[ e^{-\frac{(r-r')^2}{4\alpha(t-\tau)}} - e^{-\frac{(r+r')^2}{4\alpha(t-\tau)}} \right] dr' d\tau \quad (12)$$

El primer término de la Ecuación (12) es el resultado de realizar las integraciones correspondientes en las variables  $r'$  y  $\tau$ . Las integrales del segundo término de la Ecuación (12) serán evaluadas numéricamente.

### 3.2 Generación debida a una distribución superficial de partículas magnéticas

El modelo matemático para una fuente en forma de cascarón esférico de radio  $R$  y de espesor infinitesimal liberando calor en forma continua con intensidad  $g_p$  [W] constante está dado por:

$$Q_{gen(r,t)} = \frac{g_p}{4\pi r^2} \delta_{(r-R)} \quad (13)$$

Al igual que para el caso de generación uniforme, la distribución de temperatura en el medio se obtiene reemplazando la Ecuación (13) en la Ecuación (7) y teniendo en cuenta las Ecuaciones (8) y (9):

$$\Theta_{(r,t)} = \frac{\alpha}{k\gamma^2} q_{met} (1 - e^{-\gamma^2 t}) + \frac{\alpha g_p}{8\pi r R k} \int_{\tau=0}^t \frac{e^{-\gamma^2(t-\tau)}}{\sqrt{\pi\alpha(t-\tau)}} \left[ e^{-\frac{(r-r_0)^2}{4\alpha(t-\tau)}} - e^{-\frac{(r+r_0)^2}{4\alpha(t-\tau)}} \right] d\tau \quad (14)$$

En la Ecuación (14), el primer término resulta de evaluar las integrales que involucran la generación del metabolismo; y el segundo corresponde al término de generación  $Q_{gen}$ , donde se ha utilizado la propiedad de muestreo de la función delta de Dirac, a saber  $\int_0^\infty f(r) \delta_{(r-R)} dr = f(R)$ .

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de presentar gráficamente las distribuciones de temperatura predichos por las soluciones de la sección anterior, los valores de las propiedades termo-físicas del tejido serán las publicadas en [13]:  $k = 0,5$  [W/mK],  $\rho = \rho_b = 1000$  [kg/m<sup>3</sup>],  $c = c_b = 3800$  [J/kgK],  $q_{met} = 700$  [W/m<sup>3</sup>],  $\omega_b = 0,0005$  [1/s]. Por otra parte, el valor de la tasa de generación será el que corresponde a un ferro-fluido de partículas de magnetita en base agua.

Si se tiene en cuenta un diámetro para las nano-partículas de 12 nm, una concentración de  $10 \times 10^{-3}$  g de magnetita por gramo de tejido, un campo magnético de intensidad igual a 6.5 [kA/m] y una frecuencia de 70 [kHz], el modelo de Rosensweig, Ecuación (3), para la disipación de calor, predice una potencia a ser disipada en el medio de  $7,5 \times 10^5$  [W/m<sup>3</sup>]. Cabe aclarar que el valor asignado a la concentración de material magnético está por debajo del límite admisible para la magnetita, según ha sido establecido en pruebas pre-clínicas [14]. Por otra parte, los parámetros del campo magnético son tales que pueden aplicarse en forma segura y ser tolerados por el paciente. Atkinson *et al.* [15] establecieron como criterio de seguridad que el producto  $H \times f$  no exceda el valor  $4,85 \times 10^8$  [A/ms].

Nótese que si en las Ecuaciones (10) y (12) se anula la contribución del término de generación debido al material magnético, el término restante define el estado basal correspondiente a la condición metabólica del cuerpo, es decir el mecanismo de auto-regulación de la temperatura. Un aumento en la tasa de generación  $q_{met}$  se traduce en un aumento de la temperatura. Por otra parte, un incremento del coeficiente de perfusión  $\omega_b$  implica una disminución de la temperatura. Nótese que  $\omega_b$  interviene en la ecuación a través de  $\gamma$ , que se encuentra en el denominador.

Teniendo en cuenta que el valor máximo de disipación de energía está limitado debido a las cotas impuestas al campo magnético por cuestiones de seguridad y tolerancia, se puede estimar el orden de magnitud del espesor de la región esférica que albergará las nano-partículas. Partiendo de

$$P = \frac{g_P}{V} = \frac{g_P}{\frac{4}{3}\pi(r_2^3 - R^3)} = 7.5 \times 10^5 \text{ [W/m}^3\text{]} \quad (15)$$

Se obtiene un espesor del orden de

$$e = r_2 - R \approx 1 \text{ mm} \quad (16)$$

En consecuencia, para alcanzar niveles de temperatura dentro de los valores terapéuticos, debe ubicarse una concentración de  $10 \times 10^{-3} \text{ g}$  de material magnético en una región de espesor  $e$ , que geoméricamente es un casquete esférico.

En la Figura 1 se muestra el perfil de temperatura producido por una distribución uniforme de partículas en un tumor de radio  $R = 1 \text{ cm}$  para distintos tiempos luego de la aplicación del campo magnético.

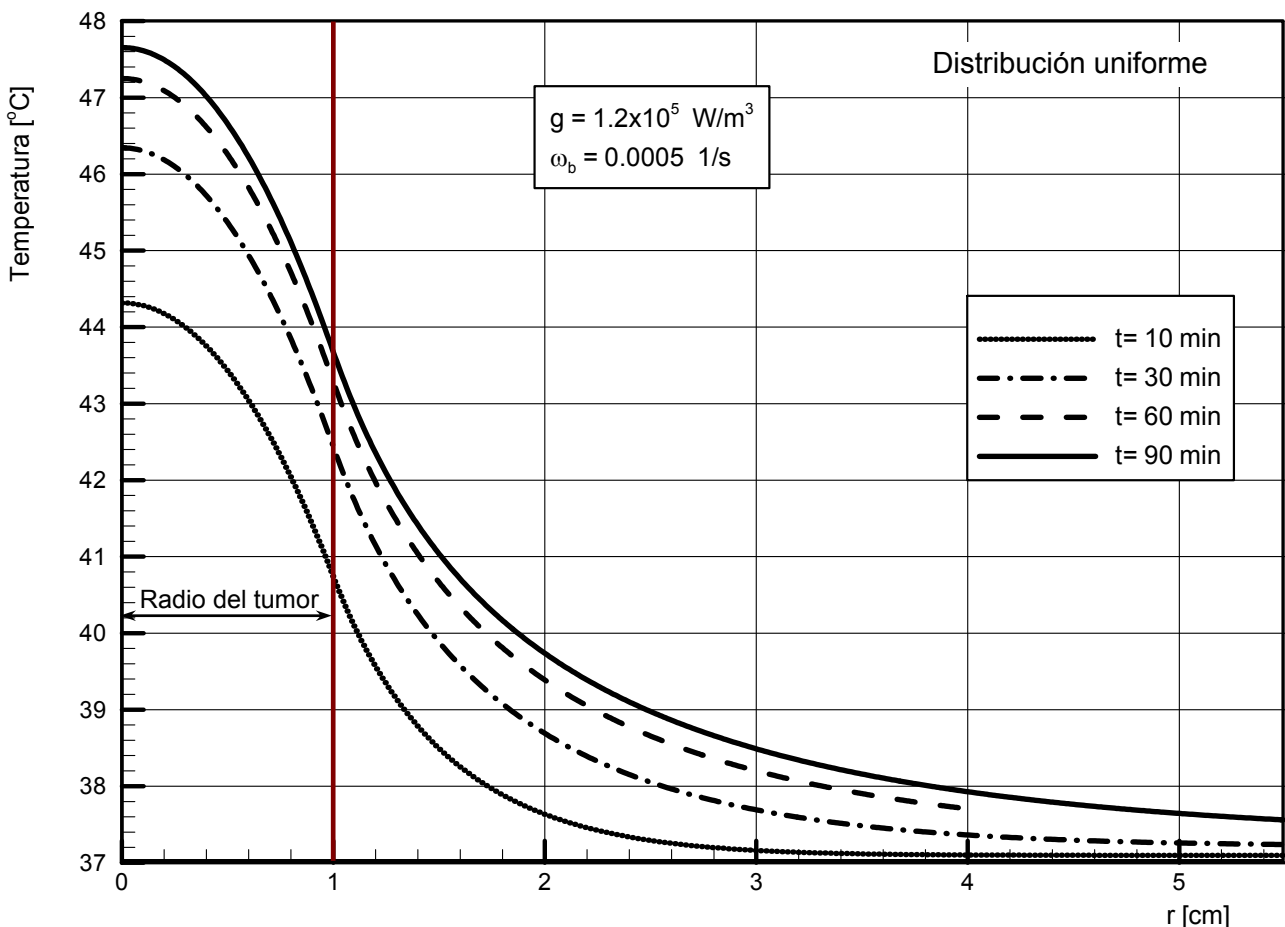


Figura 1 Perfil de temperatura debido a una distribución uniforme de nano-partículas magnéticas

La Figura 2 muestra el perfil para el caso de una distribución superficial de nano-partículas magnéticas sobre la superficie del tumor. En esta figura, es posible observar un decremento en la temperatura conforme nos dirigimos desde la superficie hacia el centro del mismo. La causa de este comportamiento se debe a la remoción de energía por convección causada por el flujo sanguíneo, cuantificada en la ecuación diferencial gobernante a través del término que contiene el coeficiente de perfusión  $\omega_b$ . Si se considerara el caso  $\omega_b = 0$ , el perfil en la región  $r = R$  sería constante. Es importante destacar que, según lo confirma la predicción del perfil de temperatura en estado estacionario ( $t = 90$  min) mostrado en la Figura 2, este decremento no resulta en temperaturas debajo de los niveles terapéuticos por lo que no afectaría el éxito del tratamiento.

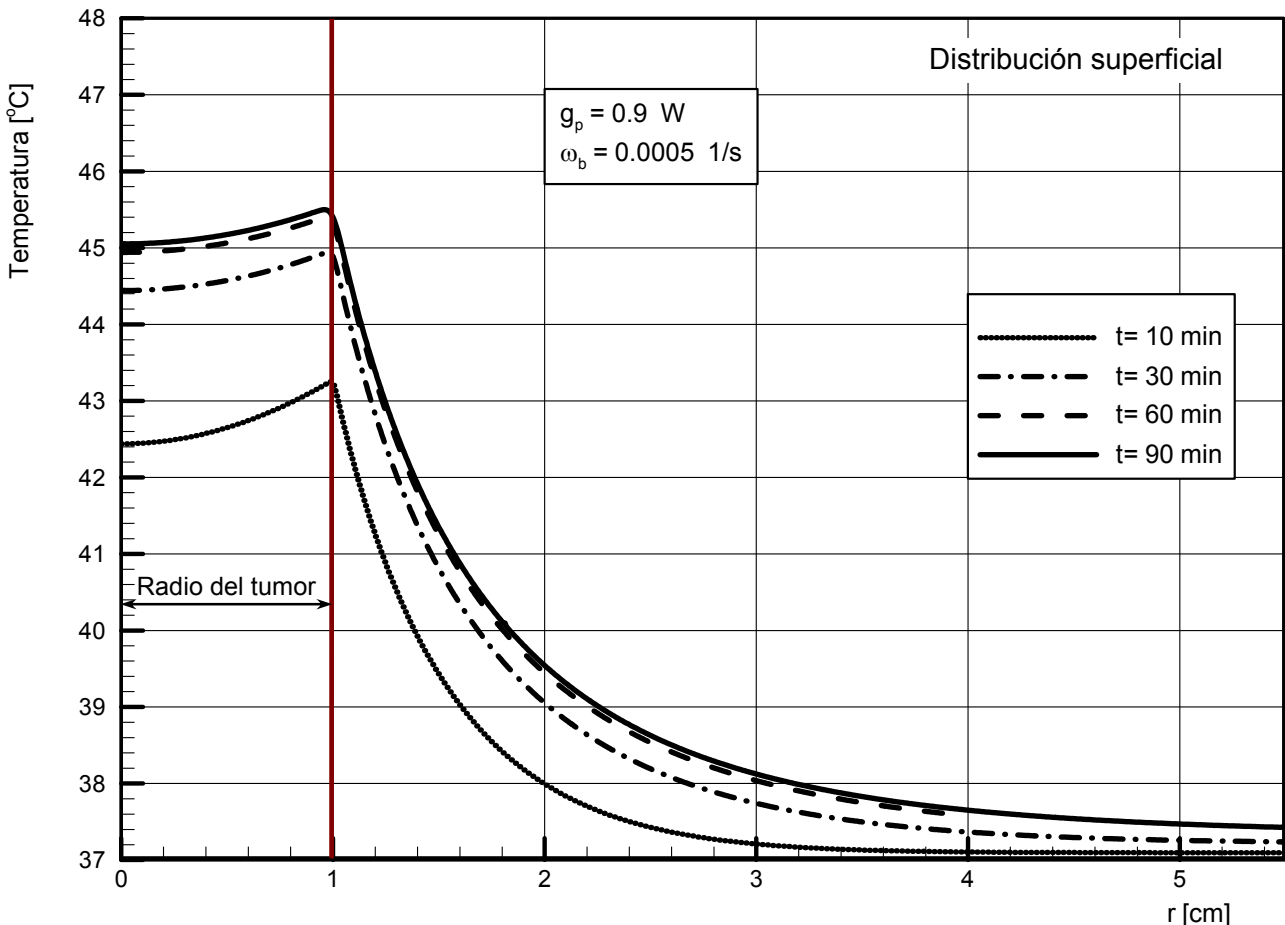


Figura 2 Perfil de temperatura producido por una distribución superficial de nano-partículas magnéticas

La comparación de los resultados para ambas distribuciones de partículas sugiere que, si bien se presenta una penetración similar de la temperatura terapéutica en el tejido sano, una distribución superficial produce un perfil aproximadamente plano y de valor terapéutico dentro del tejido canceroso y, a la vez, un decaimiento un tanto más acentuado desde la superficie del tumor ( $r = 1$  cm) hacia el tejido sano, siendo estas características del perfil más favorables para el tratamiento. Por ejemplo, para  $r = 3$  cm se aprecia una diferencia de temperatura en los perfiles de  $0,5$  °C. Por otra parte, para el caso de distribución uniforme, es necesario sobrepasar los límites terapéuticos de temperatura en el centro de manera que temperaturas comprendidas entre  $42$  y  $45$  °C estén presentes en toda la región que representa el tumor. Esto puede observarse con mayor claridad en la Figura 3 donde se muestra el perfil de temperaturas alcanzado en estado estacionario para los dos tipos de configuraciones de las partículas magnéticas estudiadas.

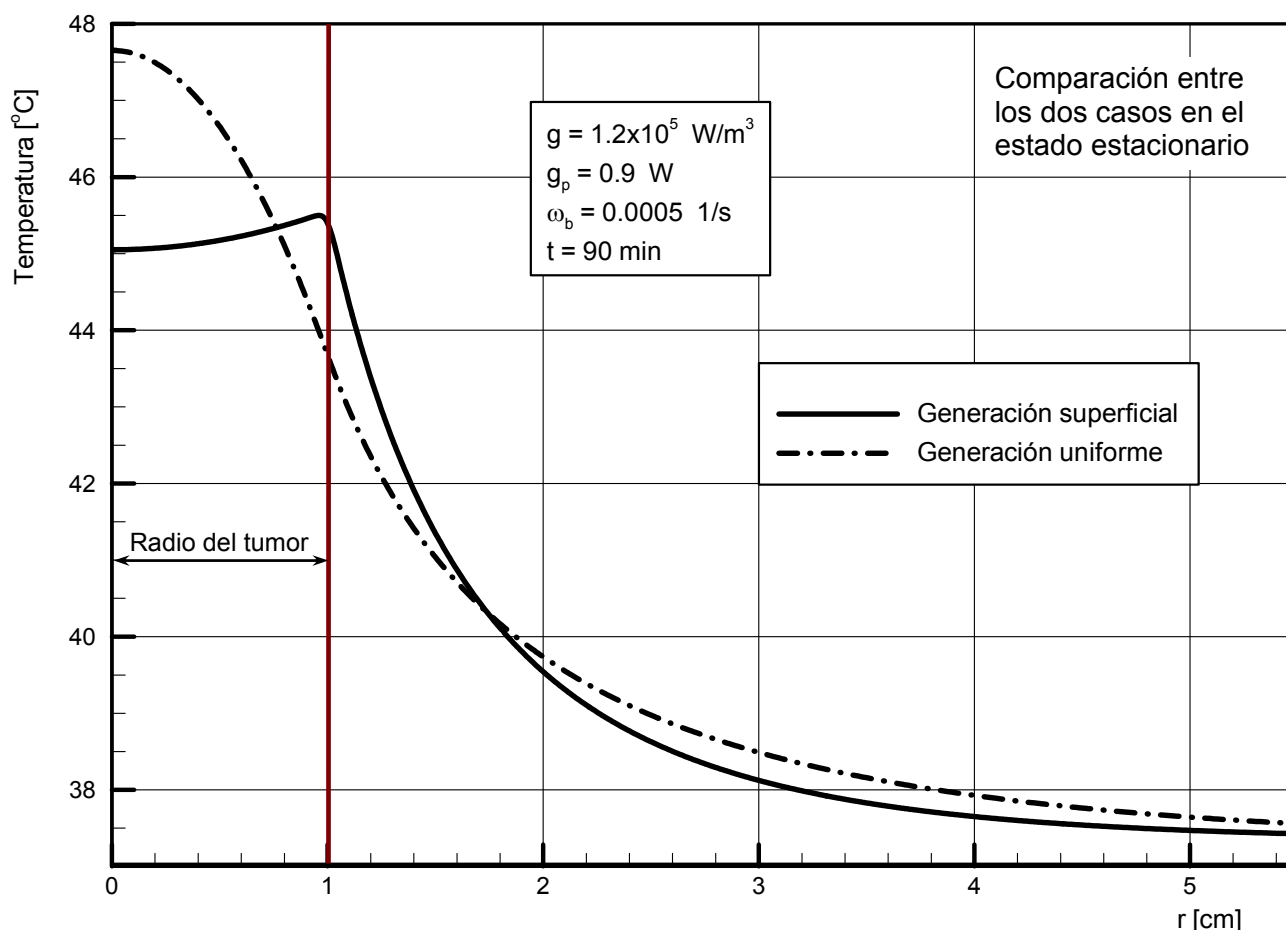


Figura 3 Comparación de los perfiles de temperaturas en estado estacionario

Temperaturas superiores a los 45 °C inducen un tipo de muerte celular conocido como necrosis que viene acompañado de inflamación de la zona necrótica razón por la cual es preferible evitar esta condición en beneficio del paciente.

Para lograr una distribución superficial de las partículas como sugieren los resultados expuestos, es necesario adosar a la superficie de las partículas ciertos anticuerpos de manera de que éstas selectivamente se depositen en las células cancerosas. Este proceso se conoce con el nombre de “funcionalización” de las nano-partículas y el concepto es muy utilizado para el desarrollo de agentes de contraste para Resonancias Magnéticas [10]. Luego, suministrando el ferro-fluido por alguna de las arterias de principal suministro del tumor, se espera que las partículas comiencen a depositarse sobre las primeras células cancerosas encontradas en el camino, que serán las de la superficie [16].

## 5 CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta el modelo de Pennes para la difusión de calor en medios biológicos y su aplicación a un tipo de tratamiento de cáncer conocido como “*Magnetic Fluid Hyperthermia*”. El modelo de Rosensweig para la generación de calor en ferro-fluidos bajo la acción de un campo magnético variable se utilizó para estimar el orden de magnitud de la disipación de energía factible de ocurrir en la aplicación del tratamiento. Se analizaron dos tipos de distribuciones espaciales de las nano-partículas en el tumor: distribución uniforme y distribución superficial.

Los resultados muestran la promisorio utilización de ferro-fluidos en el tratamiento de cáncer por hipertermia local. Las tasas de generación alcanzadas por las nano-partículas capaces de ser sintetizadas en la actualidad son suficientes para elevar la temperatura del medio a los valores que demanda la aplicación. Por otro lado, muestran que una distribución superficial de las partículas produce perfiles de temperaturas más próximos al ideal, que es aquel que presenta una temperatura constante y de valor terapéutico en la zona a tratar y, al mismo tiempo, temperatura normal del cuerpo en el tejido sano.

Es necesario destacar que el modelo de Pennes ha mostrado buena correlación con mediciones experimentales en regiones con capilares de pequeño tamaño. Sería interesante la utilización de nano-partículas con polímeros termo-sensibles en un ensayo *in-vivo* de manera de ver qué tan buena es la correlación.

## 6. REFERENCIAS

- [1] R. Gilchrist, R. Medal, W. Shorey, R. Hanselman, J. Parrott and C. Taylor, Selective inductive heating of lymph. *Ann Surg*, Vol. 146, pp. 596-606, 1957.
- [2] H.H. Pennes, Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J App Physiol*, Vol. 85(1), pp. 5-34, 1948.
- [3] H.G. Bagaria, D.T. Johnson, Transient solution to the bioheat equation and optimization for magnetic fluid hyperthermia treatment. *Int J Hyperthermia*, Vol. 21, pp. 57-75, 2005.
- [4] W. Andra, C.G. d'Ambly, R. Hergt, I. Hilger, and W.A. Kaiser, Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia. *J Magn Magn Mat*, Vol. 194, pp. 197-203, 1999.
- [5] B. Gao, S. Langer and P. Corry, Application of the time-dependent Green's function and Fourier transforms to the solution of the bioheat equation. *Int J Hyperthermia*, Vol. 11, pp. 267-285, 1995.
- [6] R. Vyas and M.L. Rustgi, Green's function solution to the tissue bioheat equation. *Med Phys*, Vol. 19(5), pp. 1319-1324, 1992.
- [7] Z.S. Deng and J. Liu, Analytical study on bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies. *J Biomech Eng*, Vol. 124(6), pp. 638-649, 2002.
- [8] H. Arkin, L. Xu and K. Holmes, Recent developments in modelling heat transfer in blood perfused tissue. *IEEE Trans Biomed Eng*, Vol. 41, pp. 97-107, 1994.
- [9] R.E. Rosensweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J Magn Magn Mat*, Vol. 252, pp. 370-374, 2002.
- [10] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones and J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J Phys D: App Phys*, Vol. 13, pp. R167, 2003.
- [11] M.N. Ozisik, *Heat Conduction*. Wiley & Sons, New York, 1993.
- [12] H.S. Carslaw, J.C. Jaeger, *Conduction of Heat in Solids*. Clarendon Press, London 1986.
- [13] K.R. Diller, J.W. Valvano and J.A. Pearce, *Bioheat transfer*, in *The CRC Handbook of Thermal Engineering*, F. Kreith et al., Editors. CRC Press LLC: Boca Raton. pp. 114-187, 2000.
- [14] I. Hilger, R. Hergt and W.A. Kaiser, Towards breast cancer treatment by magnetic heating. *J Magn Magn Mat*, Vol. 293(1), pp. 314-319, 2005.
- [15] W.J. Atkinson, I.A. Brezovich and D.P. Chakraborty, Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, Vol. 31(1), pp. 70-75, 1984.
- [16] P. Moroz, S.K. Jones and B.N. Gray, Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 18, pp. 267-284, 2002.