

## **Modelos matemáticos para el diseño de arreglos de electrodos y la descripción de la cinética del cáncer con electroterapia**

**Entidades Ejecutoras Principales:** Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado(1), Universidad de Oriente(2), Hospital Oncológico “Conrado Benítez”(3), Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba(4), Hospital Provincial “Saturnino Lora”(5), Instituto Finlay(6).

**Otras entidades participantes:** Universidad Federal Sao Carlos, Brasil(7); Centro de Biofísica Médica(8); Centro Nacional de Investigaciones Sismológicas de Santiago de Cuba(9); Universidad San Jorge, España (10); Dirección Municipal de Salud Pública de Santiago de Cuba(11); Hospital Militar “Joaquín Castillo Duany”(12); Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México(13); Sede Universitaria de Guantánamo(14).

**Autores Principales:** Luis Enrique Bergues Cabrales(1), Ana Elisa Bergues Pupo(2), Juan Bory Reyes(2), Héctor Manuel Camué Ciria(1), Miguel Angel O’Farrill Mateus(3), Manuel Verdecia Jarque(4), Soraida Acosta Brook(5), Gustavo Victoriano Sierra González(6).

**Coautores:** Rolando Placeres Jiménez(7), Andrés Ramírez Aguilera(8), Javier Antonio González Joa(9), Jesús Manuel Bergues Cabrales(10), Maraelys Morales González(2), Lisset Ortíz Zamora(2), Tamara Rubio González(11), Fabiola Suárez Palencia(12), María Cristina Céspedes Quevedo(3), Miriam Fariñas Salas(5), Juan José Godina Nava(13), Yudelmis Soler Pérez(14), Idelisa Bergues Cabrales(2).

**Colaboradores:** 11.

### **RESUMEN**

El trabajo abarca una investigación multidisciplinaria y multi-institucional que genera aportes relevantes en la formulación y aplicación de novedosos modelos matemáticos analíticos para tumores experimentales y humanos tratados con electroterapia. Estos modelos permiten describir la cinética de crecimiento de los tumores tratados con corriente directa de baja intensidad y los cálculos, en dos y tres dimensiones, del potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico y densidad de corriente eléctrica, generados por diferentes arreglos de electrodos. Los resultados más importantes se resumen en: 1) Se propone, por primera vez, una modificación a la ecuación de Gompertz para simular y describir los diferentes tipos de respuesta tumoral después del tratamiento, revelándose un nuevo tipo de respuesta, que denominamos parcial estacionaria. 2) El uso de la ecuación de Gompertz modificada aporta nuevos hallazgos en estos tipos de respuestas y permite predecir la posible evolución temporal del tumor post-tratamiento, en término de los parámetros involucrados en este modelo. 3) Se propone un nuevo modelo matemático bidimensional para el potencial eléctrico e intensidad del campo eléctrico, generados por arreglos de electrodos elípticos, parabólicos e hiperbólicos que generaliza al existente, para un arreglo circular de electrodos. 4) Se formula un modelo matemático analítico tridimensional, sin precedentes, para conocer cómo se modifican las distribuciones de la densidad de corriente eléctrica, en el tumor y el tejido sano circundante, en término del tamaño y forma del tumor, conductividades eléctricas de ambos tejidos y los parámetros del arreglo de electrodos (longitud, diámetro, forma arbitraria, polaridad, profundidad de inserción y posicionamiento arbitrario en el interior del tumor). Los resultados están avalados por 7 publicaciones en revistas indexadas en el “Science Citation Index”; un Capítulo, por invitación de los editores, del libro *Electrotherapy on Cancer: Experiment and Mathematical Modeling. In Current Cancer Treatment - Novel Beyond Conventional Approaches*, editorial INTECH; una Tesis de Doctor en Ciencias de la Salud, la cual fue MENCIÓN dentro las mejores Tesis del 2010, en el área de Ciencias Biomédicas, otorgada por la Comisión Nacional de Grados Científicos; 2 Tesis de Maestría; 4 Tesis de Diploma; 21 ponencias en eventos nacionales e internacionales, un software *ONCOMAPET* (versión 01), 2 premios en el Concurso Nacional Científico Estudiantil y 10 avales de personalidades científicas nacionales e internacionales. Las diferentes contribuciones de estos resultados han sido citadas por otros autores (7) de EEUU, Argentina, China, Brasil, Egipto, Japón y Cuba.

**Fundamentación de la Propuesta**

La modelación matemática ha sido poco usada en la electroterapia con corriente directa de baja intensidad (ET) para el cáncer con los fines de: 1) disminuir significativamente el costo elevado del tiempo de experimentación y de recursos materiales y humanos; 2) revelar y explicar importantes hallazgos inherentes en las cinéticas de crecimiento de los tumores no perturbados y perturbados con ET que no son revelados a partir de los datos experimentales; y 3) contribuir al esclarecimiento del mecanismo antitumoral de la ET y a su estandarización, aspectos que han limitado su amplia aceptación en la Clínica, como una terapia oncoespecífica más, a pesar de sus prometedores resultados en los estudios preclínicos y clínicos. Estas razones conllevaron a los autores de esta propuesta a prestarle especial atención a la modelación matemática, a partir del año 2007.

El objetivo de este trabajo es formular y aplicar modelos matemáticos novedosos que contribuyan potencialmente a la estandarización de la ET, y al entendimiento de su mecanismo de acción antitumoral y de procesos inherentes de la cinética de tumores que sólo pueden ser revelados con el uso de los mismos. En este trabajo se abordan dos grandes problemáticas relacionadas entre sí como: 1) la modificación al modelo de Gompertz convencional para describir teóricamente y experimentalmente los diferentes tipos de respuestas del tumor tratado con ET y la revelación de importantes hallazgos en estas, así como predecir la posible evolución del tumor en términos de los parámetros de la terapia. 2) La propuesta de novedosos modelos matemáticos bidimensionales y tridimensionales para conocer como los parámetros del tumor y de la terapia, así como las propiedades eléctricas del tumor y de su tejido sano circundante afectan las distribuciones del potencial eléctrico, intensidad de la corriente eléctrica y densidad de la corriente eléctrica.

### 1. Modificación de la ecuación de Gompertz convencional

La ecuación de Gompertz convencional, la más usada para describir la cinética de tumores no perturbados, no es factible para describir los cuatro tipos de respuesta tumoral después de aplicada la ET, como la progresión de la enfermedad, enfermedad estable, respuesta parcial y remisión completa. Esto condujo a la necesidad de modificar dicha ecuación, que denominamos ecuación de Gompertz modificada (EGM) [1], dada por

$$V^*(t) = V_o e^{\left(\frac{\alpha^*}{\beta}\right)(1-e^{-\beta t})}, \text{ con } \alpha^* = [a_1(1-e^{-\gamma t}) + a_2]\alpha, \quad a_1 = (i/i_o)(2-i/i_o) \text{ y } a_2 = (1-i/i_o)$$

donde  $V^*(t)$  representa el volumen del tumor en el tiempo post-tratamiento.  $\alpha$  es la velocidad de crecimiento intrínseca del cáncer (relacionada con la razón de mitosis inicial de las células tumorales) y  $\beta$  se interpreta como su velocidad de retardo del crecimiento (que se relaciona de forma importante con el proceso de antiangiogénesis).  $\alpha^*$  es la razón de crecimiento modificada del tumor debido a la acción de este agente físico.  $i$  es la intensidad de la corriente directa aplicada al tumor.  $i_o$  ( $i_o > 0$ ) es la corriente de polarización que aparece en el tumor debido a la polarización inducida en este durante la aplicación de la terapia. El parámetro  $\gamma$  es la razón de disminución exponencial del efecto neto inducido en el tumor después que se aplica la corriente directa. El inverso de  $\gamma$  es una constante de tiempo que caracteriza la duración de tal efecto.  $a_1$  y  $a_2$  son parámetros adimensionales que dependen solo de la razón  $i/i_o$ .

La EGM satisface el principio de correspondencia de la Física porque coincide con la ecuación de Gompertz convencional cuando  $i = 0$  mA. Las simulaciones de la EGM y su aplicación a los volúmenes experimentales de los tumores fibrosarcoma Sa-37 y de Ehrlich sin y con ET permitieron revelar novedosos e importantes resultados, como: 1) en dependencia de la relación ( $i/i_o$ ), la EGM describe los cuatro tipos de respuesta tumoral post-tratamiento y se revela, por primera vez, un nuevo tipo de respuesta antitumoral, que denominamos **respuesta parcial estacionaria**, la cual es de trascendencia porque sugiere que el cáncer se puede considerar como una enfermedad crónica controlada, aspecto medular hacia donde se pretenden dirigir las terapias actuales [1]. 2) La EGM revela teóricamente la existencia de un umbral de  $i/i_o$  para el cual se obtienen las respuestas parcial estacionaria ( $i/i_o = 2$ ) y completa ( $i/i_o > 2$ ), esta última corroborada experimentalmente para los tumores murinos de Ehrlich y fibrosarcoma Sa-37 [1]. 3) La ecuación (1) aplicada a los datos experimentales sugiere que la terapia no debe aplicarse cuando el tumor alcanza su volumen mínimo ( $V_{\min}$ ), sino en el momento exacto en el cual la rapidez del volumen del tumor (caracterizada por su primera derivada) cambia de pendiente, independientemente que el volumen tumoral continúa decreciendo. Este resultado novedoso explica la existencia de dos procesos antagónicos, con diferentes constantes de tiempo, que se inducen en el tumor: uno relacionado con la acción citotóxica de la corriente directa y el otro con la reorganización del tumor, mediante la potenciación de sus mecanismos de crecimiento, para tender a su máxima supervivencia. El conocimiento de este momento, en el orden

experimental, garantiza que el tumor no re-crezca y las veces de repetición de la ET, en caso que la respuesta antitumoral objetiva no sea la deseada, evitando así que esta terapia se repita innecesariamente [2]. 4) El empleo de la EGM para describir la remisión completa de los tumores experimentales de Ehrlich y fibrosarcoma Sa-37 ( $i/i_0 > 2$ ) permite dilucidar la existencia de un umbral de no retorno del tumor tratado y de dos mecanismos antitumorales sinérgicos: uno referente a la acción antitumoral de la ET y el otro a la potenciación del complejo mecanismo antitumoral existente en el organismo. Este resultado novedoso sugiere, en el orden experimental, que el tumor es reversible y que no es necesaria su destrucción completa sino reducir el tamaño de este hasta el umbral de no retorno, a partir del cual el organismo lo elimina completamente mediante sus mecanismos potentes [2]. 5) La ecuación (1) permite hacer una predicción de la futura evolución del tumor, previo a la aplicación de la ET, en términos de los parámetros del arreglo de electrodos puntuales, resultado sin precedente en la literatura y de gran utilidad en la planificación terapéutica [3]. También, en [3] se predice teóricamente que la distancia óptima entre los electrodos es 0,7 cm, cercana a la usada experimentalmente (1 cm), y que la distancia entre los electrodos no debe ser menor a 0,28 cm porque el campo eléctrico cae drásticamente por cortocircuito, en correspondencia con el valor experimental reportado por Ren y colaboradores (0,3 cm).

La evaluación de los parámetros del arreglo de electrodos puntuales conduce a la necesidad de evaluar en esta los parámetros de varias configuraciones de electrodos que se aproximan a las que se usan en los estudios preclínicos y clínicos para el tratamiento de tumores planos y volumétricos. Para esto es imprescindible la formulación de modelos matemáticos en dos y tres dimensiones para el diseño de arreglos de electrodos, como se desarrolla a continuación en el tópico de este trabajo.

## **2. Modelos matemáticos bidimensionales y tridimensionales para el potencial, intensidad del campo eléctrico y densidad de corriente generados por diferentes arreglos de electrodos**

En este tópico se proponen novedosos modelos matemáticos analíticos bidimensionales [4-6] y tridimensionales [7-10] para los tres parámetros físicos potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico y densidad de corriente eléctrica generados por diferentes configuraciones de electrodos para maximizar la destrucción del tumor con el mínimo daño al organismo. La formulación y simulación de los modelos matemáticos bidimensionales permiten por primera vez: 1) el conocimiento explícito de cómo la distancia, número, posición angular y polaridad de los electrodos, así como la forma del arreglo de electrodos (elíptico [4-7], parabólico [7] e hiperbólico [7]) afectan las distribuciones de estos tres parámetros físicos en un medio (tumor) y en dos medios (tumor y tejido sano circundante, cada uno con su conductividad eléctrica). En la literatura científica se reporta, por primera vez, un formulismo matemático unificado, mediante el uso del principio de unificación de las secciones cónicas, para arreglos elíptico, parabólico e hiperbólico, el cual generaliza al formulismo existente para un arreglo circular de electrodos. 2) Previamente, no se había reportado en la literatura al arreglo parabólico de electrodos para la destrucción del borde del tumor y zonas adyacentes (margen de seguridad), aspecto de gran interés para los cirujanos y terapeutas del cáncer. 3) El modelo bidimensional analítico unificado permite la combinación de diferentes tipos de secciones cónicas en un mismo arreglo de electrodos [7]. 4) Se propone y se demuestra un teorema, sin precedente en la literatura, que permite la obtención de las expresiones analíticas tridimensionales para los tres parámetros físicos antes mencionados generados por electrodos de forma arbitraria a partir de aquellas inducidas por electrodos puntuales. Este resultado original es de trascendencia porque permite la formulación de modelos matemáticos tridimensionales para arreglos de electrodos de forma arbitraria, como se usan en los estudios clínicos para el tratamiento de tumores superficiales (electrodos duros y rectos) y viscerales (electrodos flexibles) [8]. 5) Por primera vez, se proponen modelos matemáticos analíticos novedosos tridimensionales que permiten conocer como los parámetros del tumor (tamaño y forma), las conductividades del tumor y del tejido sano circundante, y los parámetros del arreglo de electrodos (número, longitud, forma, polaridad, profundidad de inserción y posicionamiento arbitrario de los electrodos) afectan a las distribuciones del potencial eléctrico, intensidad del campo eléctrico y densidad de corriente en el tumor y el tejido sano circundante [9,10]. 6) Estos modelos bidimensionales y tridimensionales para arreglos de electrodos se pueden aplicar a otros tipos de terapia, como la ablación de tumores con radiofrecuencia, electroquimioterapia e hipertermia. 7) Los resultados de las simulaciones de estos modelos bidimensionales y tridimensionales revelan que las densidades de corriente en el tumor y en el tejido sano circundante aumenta y disminuyen, respectivamente, en la medida que la conductividad eléctrica del tumor se hace mayor con respecto a la del tejido sano

circundante. Este resultado explica el por qué cuando combinamos la ET con soluciones salinas al 0,9 % se observa un sinergismo antitumoral, lo que ha permitido al cirujano hacer su proceder quirúrgico en pacientes que fracasaron a los métodos convencionales, como se viene evidenciando en el actual Estudio Piloto en pacientes con cáncer de mama inoperable (resultados no mostrados).

A manera de conclusión, los resultados de este trabajo evidencian que la modelación matemática es de gran importancia y necesaria para el diseño de diferentes configuraciones de electrodos y la revelación de importantes hallazgos en la cinética tumoral de tumores no tratados y tratados con ET, los cuales son los aspectos más importantes que más contribuyen a la estandarización de la misma y a la planificación terapéutica de esta terapia, previo a su aplicación en tumores experimentales y humanos.

### Referencias bibliográficas

1. Cabrales LEB, Aguilera AR, Jiménez RP, Jarque MV, Mateus MAO, Ciria HMC, Reyes JB, Ávila MG. Mathematical modeling of tumor growth in mice following low-level direct electric current., *Math. Simul. & Comp.* 78, 112-120 (2008).
2. Cabrales LEB, Nava JJG, Aguilera AR, Joa JAG, Ciria HMC, González MM, Salas MF, Jarque MV, González TR, Mateus MAO, Brooks SCA, Palencia FS, Zamora LO, Quevedo MCC, Seringe SE, Cuitié VC, Cabrales IB and González GS. Modified Gompertz equation for electrotherapy murine tumor growth kinetics: Predictions and new hypotheses. *BMC-Cancer* 10: 589-599 (2010).
3. Ciria HMC, Cabrales LEB, Aguilera AR, Nava JJG, Joa JAG, García RP, González GS, González MM, Salas MF, Jarque MV, González TR, Mateus MAO, Brooks SCA, Palencia FS, Ortiz LZ, Quevedo MCC, Seringe SE, Mariño YM, and Cabrales IB. Influence of electrode array parameters used in electrotherapy on tumor growth kinetics: A mathematical simulation. *Math. Comput. Simul.* (in press, 2012).
4. Aguilera AR, Cabrales LEB, Ciria HMC, Pérez YS, Oria ER, Brooks SA and González TR. Distributions of the potential and electric field of an electrode elliptic array used in tumor electrotherapy: Analytical and numerical solutions. *Math. Simul. & Comp.* 79, 2091-2105 (2009).
5. Aguilera AR, Cabrales LEB, Ciria HMC, Pérez YS, González FG, González MM, Ortiz LZ, Palencia FS, Salas MF, Bestard NR, González GS, and Cabrales IB. Electric current density distribution in planar solid tumor and its surrounding healthy tissue generated by an electrode elliptic array used in electrotherapy. *Math. Comput. Simul.* 80, 1886-1902 (2010).
6. Aguilera AR, Cabrales LEB, Ciria HMC, Soler YP. Software *ONCOMAPET* (versión 01). Centro Nacional de Derecho de Autor (399-2008).
7. Pupo AEB, Reyes JB, Cabrales LEB, Cabrales JMB. Analytical and numerical quantification of the potential and electric field in the tumor tissue for different conic sections. *BioMed. Eng. OnLine.* 10:85 (doi:10.1186/1475-925X-10-85) (2011).
8. Pupo A.E.B., Jiménez R.P. and Cabrales L.E.B. Electrotherapy on Cancer: Experiment and Mathematical Modeling. In *Current Cancer Treatment - Novel Beyond Conventional Approaches*. Ed. Öner Özdemir, InTech - Open Access Publisher, Rijeka, Croatia, pp 585 - 620, ISBN 978-953-307-397-2 (December, 2011).
9. Jiménez RP, Pupo AEB, Cabrales JMB, Joa JAG, Cabrales LEB, Nava JJG, Aguilera AR, Mateus MAO, Jarque MV, Brooks SCA. 3D stationary electric current density in to spherical tumor treated with low direct current. *Bioelectromagnetics* 32:120-130 (2011).
10. Pupo AEB, Jiménez RP, Cabrales LEB, Reyes JB, Cabrales JMB, Joa JAG, Sánchez FM, González MM, Ortiz LZ, Mateus MAO, Jarque MV, Ciria HMC, Brooks SCA, González TR, Quevedo MCC, Palencia FS, González GVS. 3D Stationary Electric Current Density Generated by a System of Straight Electrode Arrays inside Spherical Tumor. *Bioelectromagnetics* (in revision, 2012).