

Focalización de ablación tumoral basada en sistema de electroporación versátil multi-salida

P. Briz, B. López-Alonso, H. Sarnago, J.M. Burdío, Ó. Lucía

Grupo de Electrónica de Potencia y Microelectrónica, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: pbriz@unizar.es

Resumen

La ablación tumoral mediante IRE ya es empleada a nivel clínico, mas tiene diversos retos por superar, como la focalización del tratamiento, preservando tejido sano y asegurando su eficacia. Este trabajo propone una metodología basada en un sistema experimental de electroporación para mejorar el control y la focalización del tratamiento.

Introducción

La electroporación (EP) es un fenómeno que consiste en el incremento de la permeabilidad de las membranas celulares al ser expuestas a un campo eléctrico de alta intensidad [1]. Puede ser un proceso reversible (RE) o irreversible (IRE) (Figura 1) en función de los parámetros del potencial transmembrana que genera el campo eléctrico aplicado. Los sistemas de electroporación actuales tienen un control limitado sobre los tratamientos llevados a cabo, por lo que en este artículo se propone el uso de un sistema experimental de electroporación multi-salida [2]–[4] para generar un campo eléctrico que permita focalizar los efectos del tratamiento en el tejido tumoral, procurando preservar la mayor cantidad de tejido sano posible.

Optimización del campo eléctrico

Actualmente se emplean técnicas de preplanificación basadas en predecir el tratamiento que se aplicará de manera fija y sin realimentación ni control en tiempo real. Además, los sistemas de electroporación comerciales utilizan electrodos que requieren un posicionamiento muy preciso y necesitan estar sobredimensionados (basados en placas planas) o que generan campos eléctricos poco predecibles y no uniformes (basados en agujas). En este trabajo se ha utilizado una estructura de electrodos paralelos basados en placas planas, pero compuestos por una matriz de 3x3 celdas conductoras cuadradas de 1 cm de lado, aisladas por 1 mm de FR4 [2].

El funcionamiento del sistema de electroporación completo se ha modelado mediante COMSOL basándose en la aplicación de IRE para tratamiento

de tumores hepáticos porcinos (Figura 2). Este sistema permite generar 2^{18} distribuciones de campo eléctricas diferentes. El proceso de optimización consiste en hallar la combinación de distribuciones que permita asegurar la eficacia del tratamiento minimizando el volumen de tejido sano tratado. Este proceso se realiza en dos fases. La primera consiste en un proceso de preselección donde se busca minimizar el número de simulaciones necesarias, reduciendo primero los posibles patrones de activación en los electrodos, y luego estudiando la eficacia de la combinación de estos patrones mediante un modelo matemático simplificado. A continuación, en la segunda fase, las distribuciones preseleccionadas son simuladas, estudiando el volumen de tumor sano tratado de manera irreversible V_T y el volumen de tejido sano tratado por encima del umbral reversible V_H . Con estos datos se seleccionan de manera iterativa las distribuciones con mayor ratio V_T/V_H hasta lograr una combinación que permita tratar todo el volumen tumoral.

Resultados

Para estudiar la viabilidad de la propuesta, se ha propuesto y estudiado un caso práctico, y los resultados obtenidos se han comparado con los obtenidos de analizar un caso ideal de tratamiento con placas planas paralelas de un tumor esférico de 7.5 mm de diámetro dentro de un lóbulo hepático de 1 cm de espesor. En este caso, con los electrodos perfectamente alineados y el tumor perfectamente centrado, se requiere la aplicación de 1800 V, y los electrodos necesitan tener un diámetro de 2.2 cm teniendo en cuenta los límites de electroporación recogidos en la Tabla 1. Para comparar con el método y sistema propuestos, han sido analizadas 5 posiciones representativas (C_{1-5}) del tumor dentro del tejido hepático (Figura 3). El sistema de electroporación junto con el método propuesto ha sido capaz de encontrar las combinaciones de distribuciones de campo eléctrico necesarias para tratar la esfera en todos los casos, como se puede ver en la Tabla 2.

Discusión

Se ha demostrado la viabilidad de la propuesta y el método presentado es capaz de optimizar la aplicación del tratamiento, como parte de un sistema de electroporación diseñado para mejorar la focalización, el control y la eficacia de los tratamientos actuales, maximizando el tejido sano salvado. Aunque como se aprecia en la Tabla 2, un sistema ideal consigue tratar un menor volumen de tejido sano, el método propuesto simplifica el posicionamiento de los electrodos, ya que no es necesario un posicionamiento muy preciso, ni su reposicionamiento, ni el sobredimensionamiento de los mismos para asegurar la eficacia del tratamiento. Además, el sistema se puede adaptar a la heterogeneidad del tejido, y la geometría de los electrodos podría ser optimizada para cada caso. Por último, es importante resaltar que la implementación del método propuesto no es sencilla en su estado actual, puesto que conlleva un elevado coste computacional, sin poder garantizar un tiempo de ejecución asumible en una operación real hoy en día. En cualquier caso, el método propuesto sirve para demostrar la viabilidad del desarrollo de nuevos sistemas de electroporación capaces de adaptarse a cambios en el planteamiento previo al tratamiento, y permitiendo un control en bucle cerrado del mismo.

Conclusiones

La IRE como método de ablación tumoral es una técnica con prometedores resultados, y la aplicación focalizada del campo eléctrico mediante un sistema de electroporación multi-salida junto a un sistema de multi-electrodos, puede mejorar notablemente la preservación de tejido sano además de incrementar la eficacia y el control de los actuales tratamientos.

Tabla 1. Umbrales de RE (E_{RE}) o IRE (E_{IRE}) [5].

Tejido	E_{RE} (V/cm)	E_{IRE} (V/cm)
Hepático sano	350	700
Hepático tumoral	400	800

Tabla 2. Resumen de los resultados de los casos C1-5 y un electrodo de placas planas ideales.

Caso	Presel	Sel	V_H (cm ³)
C ₁	444	1	15.37
C ₂	564	2	9.21
C ₃	156	1	15.95
C ₄	107	1	12.9
C ₅	256	2	14.16
Ideal	-	-	8.82

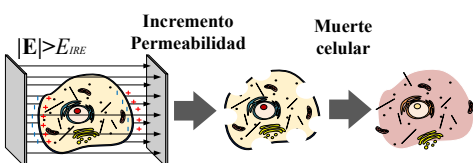


Figura 2. Fenómeno de electroporación irreversible (IRE).

Comparado con un sistema clásico, el sistema analizado permite una aplicación del campo eléctrico más versátil que puede adaptarse y controlarse durante el desarrollo del tratamiento. Además, la metodología propuesta podría adaptarse a sistemas actuales o servir como base para futuros desarrollos.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido subvencionado por los proyectos PID2019-103939RB-I00, PDC2021-120898-I00, TED2021-129274B-I00, ISCIII PI21/00440, MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por la UE mediante los programas FEDER y NextGenerationEU/PRTR. También por las ayudas DGA-FSE, una beca Margarita Salas del MIU y NextGenerationEU, convocatoria de ayudas para la recualificación del sistema universitario español para 2021-2023, y una beca DGA predoctoral de la convocatoria 2021-2025.

REFERENCIAS

- [1] T. Kotnik, L. Rems, M. Tarek, and D. Miklavčič, "Membrane Electroporation and Electroporability: Mechanisms and Models," *Annu Rev Biophys*, vol. 48, no. 1, pp. 63–91, 2019, doi: 10.1146/annurev-biophys-052118-115451.
- [2] B. López-Alonso, H. Sarnago, J. M. Burdío, and O. Lucía, "Multiple Output Inverter and Monitoring System for Homogeneous Electroporation," *IEEE Trans Power Electron*, vol. 38, no. 2, pp. 1935–1947, 2023, doi: 10.1109/TPEL.2022.3212783.
- [3] B. López-Alonso, H. Sarnago, J. M. Burdío, P. Briz, and O. Lucía, "Multi-Electrode Architecture Modeling and Optimization for Homogeneous Electroporation of Large Volumes of Tissue," *Energies (Basel)*, vol. 14, no. 7, 2021, doi: 10.3390/en14071892.
- [4] P. Briz, B. López-Alonso, H. Sarnago, Ó. Lucía, and J. M. Burdío, "Tumor location method based on multi-electrode structures and machine learning," in *4th World Congress on Electroporation and Pulsed Electric Fields in Biology, Medicine and Food & Environmental Technologies*, 2022.
- [5] M. Breton *et al.*, "Non-linear steady-state electrical current modeling for the electroporation of biological tissue," *IEEE Trans Magn*, vol. 51, pp. 1–4, Mar. 2015, doi: 10.1109/TMAG.2014.2351836.

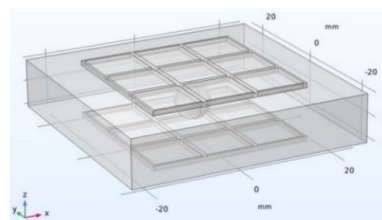


Figura 2. Modelo de elementos finitos desarrollado en COMSOL de los multi-electrodos y la masa tumoral.

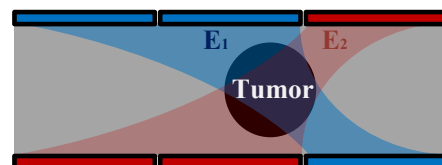


Figura 3. Representación gráfica de la distribución del campo eléctrico para un tumor en posición Cx.