



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 063**

51 Int. Cl.:

**A61B 8/08** (2006.01)

**A61N 5/10** (2006.01)

**G01S 7/52** (2006.01)

**G01S 15/89** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05788508 .9**

96 Fecha de presentación : **20.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1871232**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54

Título: **Vigilancia de un tratamiento por radioterapia por medios de ultrasonidos.**

30

Prioridad: **20.09.2004 US 611361 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.09.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.09.2011**

73

Titular/es: **RESONANT MEDICAL Inc.**  
**2050 Bleury Street Suite 200**  
**Montreal, Quebec H3A 2J5, CA**

72

Inventor/es: **Falco, Tony y**  
**Lachaine, Martin**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 365 063 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Vigilancia de un tratamiento por radioterapia por medio de ultrasonidos

**Campo técnico**

5 La invención se refiere al campo de los procedimientos y sistemas para la vigilancia de los tratamientos terapéuticos y, más concretamente, a la observación de la degradación de las células a lo largo de múltiples fracciones de tratamiento por radioterapia.

**Información sobre los antecedentes**

10 En radioterapia, las dosis de radiación se definen típicamente en términos de la energía absorbida por masa unitaria de tejido. Sin embargo, relacionar la dosis física prescrita con el efecto biológico que la radiación tendrá sobre el tejido concreto objeto de tratamiento, no es sencillo. La FIG. 1, por ejemplo, ilustra estas curvas potenciales 100 de respuesta a la dosis que indican la fracción superviviente de las células durante un protocolo de tratamiento con respecto a la dosis administrada. Las curvas de respuesta a la dosis pueden variar entre pacientes, e incluso en diversos emplazamientos o momentos respecto de un paciente concreto. La curva real de respuesta a la dosis con relación a un paciente y / u órgano concretos, sin embargo, típicamente no es bien conocida *in vivo*.

15 Típicamente, el tratamiento por radioterapia para tumores profundamente asentados (así como respecto de algunos órganos superficiales, como la piel) es suministrado en una pluralidad de sesiones o fracciones fijas (por ejemplo, una fracción diaria durante 30 días) y las dosis se prescriben fundamentalmente en base a la experiencia del médico y / o institucional. Para una dosis total determinada, la curva de respuesta a la dosis de un plan fraccionado resulta afectado, por ejemplo, por el efecto de la reparación del ADN y las lesiones biológicas debidas a la radiación ionizante (o debido a otras terapias, como por ejemplo la crioterapia y la quimioterapia). En particular, la radiación puede, directa o indirectamente, provocar rupturas en las cadenas del ADN, las cuales, bajo ciertas circunstancias, pueden ser reparadas, pero en otros casos no, produciéndose la muerte de las células.

20 Más concretamente, se producen dos tipos principales de muerte celular como resultado de una exposición a las radiaciones - la muerte de las células mitóticas y la apoptosis. En la muerte celular mitótica (la cual puede producirse en cualquier momento después de la radiación), los cromosomas dañados provocan que las células mueran cuando intentan dividirse. La apoptosis o muerte celular programada, se produce normalmente, y aunque en términos generales no es tan relevante como la muerte celular mitótica, puede también ser inducida por la radiación y estar correlacionada con la sensibilidad a la radioterapia.

25 Debido a que la muerte celular se produce a escalas diferentes para diferentes pacientes, las células, los tejidos, los órganos y los tumores, las curvas de respuesta de las dosis respecto de cualquier tratamiento individual pueden variar de manera considerable. Por consiguiente, es difícil determinar, *a priori*, la dosis adecuada que destruirá un tumor de un paciente determinado sin exponer el tejido sano a niveles inaceptables de radiación. Así mismo, los efectos de cada fracción de tratamiento (tanto los que inmediatamente siguen a la fracción como los anteriores a una fracción posterior, pueden incidir en la curva de respuesta a la dosis respecto de un concreto tratamiento, lo que se necesita, por consiguiente, es una forma de determinar la cantidad (o la ausencia de) las lesiones causadas por las dosis terapéuticas, proporcionando con ello al médico la posibilidad de determinar los pertinentes ajustes en las dosis terapéuticas a lo largo del ciclo de tratamiento que den razón de los efectos de las fracciones de radiación previas en una anatomía de un paciente concreto.

30 La memoria descriptiva de la patente francesa 2778574 se refiere a un procedimiento para evaluar una condición celular en respuesta a un tratamiento, que comprende las etapas de la obtención de una exploración ultrasónica de referencia y de una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento temporalmente diferenciadas, la comparación de las exploraciones ultrasónicas y el alzado de un mapa de lesiones en base a la comparación.

35 La memoria descriptiva de la patente estadounidense 6,511,430 se refiere a un procedimiento no invasivo de vigilancia de una apoptosis en cultivos celulares, de tejidos *ex vivo* y de tejidos *in vivo* utilizando la formación de imágenes ultrasónicas de alta frecuencia. El procedimiento incluye una comparación de la señal y unas mediciones precisas para las zonas de interés en las imágenes de antes y después.

40 La memoria descriptiva de la Patente internacional WO 01/05316 A se refiere a la vigilancia en tiempo real de una terapia fotodinámica a lo largo de un tiempo prolongado. Son tomadas unas imágenes ultrasónicas de un tratamiento interno fijado en tiempo real. Estas imágenes indican la extensión y el volumen de una zona de aplastamiento dentro de un tumor o de otro tejido enfermo. Una imagen ultrasónica de referencia es producida para la comparación con unas imágenes ultrasónicas posteriores efectuadas después de que se han producido los efectos de la terapia fotodinámica.

**Sumario de la invención**

45 De acuerdo con la presente invención, en ella se proporciona un procedimiento para efectuar la vigilancia de los efectos del tratamiento de una condición celular incluyendo las etapas de la obtención de una exploración

ultrasónica de referencia de un área de tratamiento de un paciente y la obtención posterior de unas exploraciones ultrasónicas temporalmente diferenciadas del área de tratamiento en diversos momentos, de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1 *infra*. Las exploraciones posteriores (“tratamiento”) son tomadas durante el curso (o, en algunos casos, algún tiempo después) de diversas sesiones de tratamiento, y la exploración de referencia y las exploraciones posteriores son comparadas. El procedimiento incluye, así mismo, el alzado de un mapa de lesiones (que representa, por ejemplo, la distribución espacial y / o la progresión de la muerte celular) del área de tratamiento en base a la comparación.

En algunas formas de realización, las exploraciones de referencia y / o las exploraciones de tratamiento pueden ser exploraciones ultrasónicas de dos o tres dimensiones. Las exploraciones ultrasónicas pueden emplearse utilizando un explorador ultrasónico de baja frecuencia, a una frecuencia, por ejemplo, de 20 MHz. Las sesiones de tratamiento pueden ser una o más sesiones de tratamiento por radiación, de quimioterapia, de crioterapia y / o braquirradioterapia. En algunos casos, las exploraciones de tratamiento ultrasónicas pueden emplearse después de y / o antes de una sesión de tratamiento. Una sesión de modo B puede ser realizada antes de la exploración de referencia (o cualquiera de las exploraciones de tratamiento) para determinar una característica anatómica de interés (dentro o cerca) del área de tratamiento. En algunas formas de realización la característica puede ser segmentada en la exploración de modo B.

El alzado del mapa de lesiones puede incluir la caracterización del espectro de potencia a partir de la exploración de referencia, de las exploraciones de tratamiento o de ambas. En algunas formas de realización, un mapa de lesiones alzado a partir de una de las exploraciones de tratamiento puede ser superpuesto con un mapa de lesiones alzado a partir de la exploración de referencia (o de las exploraciones de tratamiento posteriores). Una serie de mapas de lesiones pueden ser alzados utilizando la exploración de referencia y las exploraciones de tratamiento, y ser utilizados para construir un modelo predictivo que prediga los efectos de las sesiones futuras de radioterapia sobre el tejido, y para planificar las sesiones de tratamiento de radioterapia posteriores. El procedimiento incluye la selección de una dosis hipotética de radiación y una pauta de administración y, utilizando el modelo predictivo, y la generación de un mapa de lesiones esperadas del tejido provocadas por la dosis y por la pauta de administración. Las comparaciones entre la exploración de referencia y las exploraciones de tratamiento pueden, así mismo, ser utilizadas para determinar un valor de daños medio para una zona.

De acuerdo con la presente invención, en ella se proporciona así mismo un sistema para la determinación de una condición celular en respuesta al tratamiento de acuerdo con lo definido en la reivindicación 19 *infra*. Este sistema incluye un registro para la recepción de las exploraciones ultrasónicas de referencia y de tratamiento de un área de tratamiento, en el que las exploraciones ultrasónicas de tratamiento son realizadas después de la exploración de referencia y en varios momentos en el curso de unas sesiones de tratamiento. El sistema incluye, así mismo, un módulo de comparación para comparar la exploración ultrasónica de referencia y las exploraciones ultrasónicas de tratamiento y, en base a la comparación, el alzado de un mapa de lesiones que representa la muerte celular dentro del área de tratamiento.

En algunas formas de realización, el sistema incluye una pantalla (ya sea estática o interactiva) para la visualización del mapa de lesiones y puede, así mismo, incluir uno o más dispositivos de entrada para hacer posible que los usuarios ajusten los parámetros de tratamiento, introducir datos y / o manipular las exploraciones ultrasónicas.

De acuerdo con la presente invención en ella se proporciona, así mismo, un software legible por computadora para llevar a cabo los procedimientos descritos en la presente memoria, incluyendo un artículo tal y como se define en la reivindicación 23 *infra*.

Formas de realización de la presente invención utilizan técnicas de caracterización de tejido ultrasónicas como en la vigilancia *in vivo* y / o un sistema de predicción de lesiones biológicas debidas a la radiación ionizante en el curso de una serie de fracciones de radioterapia, y para realizar la vigilancia de los efectos de las radiaciones. De esta forma es posible determinar la efectividad del tratamiento de radioterapia así como de otros tipos de terapias contra el cáncer para ayudar a los médicos, técnicos y radiobiólogos en la determinación acerca de si están garantizadas las modificaciones del tratamiento, así como una forma de documentar y comprender la relación entre las dosis y las lesiones *in vivo* a las células cancerosas y al tejido sano circundante.

En formas de realización de la presente invención, se utiliza una serie de exploraciones ultrasónicas de baja frecuencia (< 20 MHz) para determinar una fracción celular superviviente (o una cantidad subrogada por consiguiente *in vivo*, para los tumores sometidos a terapia. Formas de realización más allá de la medición de las dosis físicas que utilizan dosímetros de punta y dosimetría de salida, y a diferencia de la medición de alta frecuencia de la apoptosis, miden la supervivencia celular a lo largo del tiempo en tres dimensiones (esto es, antes, durante y después del tratamiento para las diversas secciones del área de tratamiento. Así mismo, durante la utilización de frecuencias bajas, las formas de realización pueden determinar cambios en el tamaño, estructura celular y / o la supervivencia de los tejidos y tumores profundamente asentados, así como de los situados más próximos a la superficie. Estos cambios pueden apreciarse a lo largo de un extenso periodo de tiempo y pueden ser extrapolados al futuro, evaluando de esta manera la efectividad del tratamiento cuando (y después) es administrado (o propuesto para que sea administrado) al paciente.

**Breve descripción de las figuras**

En los dibujos, los mismos caracteres de referencia se refieren genéricamente a las mismas partes a lo largo de las diferentes vistas. Así mismo, los dibujos no son necesariamente a escala, incidiéndose, por el contrario en la ilustración de los principios de la invención.

- 5 La FIG. 1 es una representación gráfica de diversas curvas de respuesta a la dosis que ilustra la fracción superviviente de células con respecto a la dosis de radiación para diferentes tratamientos.

La FIG. 2 es un diagrama esquemático que ilustra el uso de un dispositivo de formación de imágenes portátil para obtener datos para alzar un mapa de tratamiento de una lesión en el curso de la radioterapia de acuerdo con una forma de realización de la invención.

- 10 La FIG. 3 es un diagrama esquemático que ilustra la administración de radioterapia a la lesión de la figura 2.

La FIG. 4 es un diagrama esquemático que ilustra el uso de un dispositivo de formación de imágenes portátil para la obtención de datos para alzar un mapa de tratamiento de una lesión en el curso de la radioterapia de acuerdo con una forma de realización de la invención.

- 15 La FIG. 5 es una representación gráfica de las lesiones biológicas medias en una zona de interés antes, durante y después de ser sometida a uno o más tratamientos de radiación.

La FIG. 6 es una representación gráfica del espectro de potencia calculado a partir de los datos obtenidos de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Las FIGS. 7A a 7D son ilustraciones esquemáticas de tejido sano dentro de un área de tratamiento de acuerdo con una forma de realización de la invención.

- 20 La FIG. 8 es una ilustración esquemática de un sistema de vigilancia de lesiones biológicas de acuerdo con una forma de realización de la invención.

**Descripción detallada**

- 25 A lo largo de las descripciones y ejemplos posteriores, la invención se describe en el contexto de la vigilancia y medición de los efectos de la radioterapia tal como se administra en un tumor o lesión cancerosa. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención debe ser aplicada a la vigilancia de otros diversos trastornos físicos y / o biológicos o virtualmente a cualquier masa existente dentro o sobre un paciente en respuesta a cualquier forma de tratamiento. Por ejemplo, la terapia puede incluir uno o más tratamientos entre la radiación, la crioterapia, o cualquier otro procedimiento terapéutico que pueda afectar a la biología de los tejidos a nivel celular.

- 30 Típicamente, un ultrasonido médico de modo B consiste en unas ondas de presión (designadas como datos de imágenes de RF) que son detectadas por unos transductores y convertidas en valores de píxel mediante la extracción de la envolvente de las ondas. Un parámetro de formación de imágenes en ultrasonido es la frecuencia utilizada. En general, cuanto mayor sea la frecuencia, mejor será la resolución intrínseca de las imágenes obtenidas por el sistema ultrasónico. Debido a que la atenuación de las ondas ultrasónicas aumenta a medida que la frecuencia se incrementa, típicamente se escogen frecuencias más altas (por ejemplo 10 MHz) para la formación de imágenes de estructuras superficiales, y frecuencias más bajas (por ejemplo 3 MHz) para la formación de imágenes de estructuras de asentamiento profundo. Así mismo, la formación de imágenes ultrasónicas de alta frecuencia utiliza frecuencias por encima de 20 MHz para observar los efectos de los diversos tratamientos a nivel celular.

- 35 Con referencia a la FIG. 2, una serie de exploraciones de datos de RF ultrasónicas de baja frecuencia (< 20 MHz) se obtienen en diversos momentos antes, durante y después del curso de un tratamiento de radioterapia de un paciente, el cual típicamente se aplica en muchas fracciones a lo largo de un periodo de tiempo amplio. Por ejemplo, se realiza una exploración ultrasónica de RF de un tumor de asentamiento profundo 205 situado dentro de la zona ilustrada de un paciente P antes de la administración de la primera fracción de radioterapia. La exploración puede realizarse en una, dos o tres dimensiones para obtener datos de RF ultrasónicos, utilizando, por ejemplo, un dispositivo de exploración ultrasónico portátil 210. Esta exploración inicial 215 se considera como la "referencia" - esto es, la exploración de planteamiento o preparación. En diversos momentos a lo largo del tratamiento de radioterapia, el paciente vuelve a ser explorado de forma similar. Una exploración anterior puede llevarse a cabo justo después de la administración de una nueva fracción de radioterapia, justo antes de una fracción, en cualquier punto (o puntos) entre fracciones, y / o después de la última fracción.

- 40 Además de ser de utilidad para la visualización de la anatomía de un paciente, se obtiene una información adicional en los datos de las imágenes de RF los cuales pueden ser comparados con los datos de las imágenes de RF de las exploraciones anteriores y / o de referencia, facilitando la identificación de los cambios biológicos entre cualquier conjunto de exploraciones (incluyendo la exploración de referencia). Estos cambios pueden, a continuación, ser utilizados para determinar un mapa en una - dos o tres dimensiones de las lesiones celulares biológicas debidas a los efectos de la radioterapia. De esta manera las diversas exploraciones ultrasónicas realizadas a lo largo del

tiempo, cuando se visualizan en conjunto, actúan como un dosímetro biológico *in vivo* que indica la dosis efectiva que fue suministrada en un área de tratamiento concreta del paciente (así como a los tejidos situados en el exterior de la zona de tratamiento) y el daño resultante a los tejidos.

5 En algunas formas de realización, las exploraciones ultrasónicas de modo B se obtienen antes de la exploración ultrasónica de referencia para identificar las zonas de interés anatómicas relevantes, contribuyendo de esta manera a la guía del ultrasonido posterior. Así mismo, las exploraciones de modo B pueden ser utilizadas para potenciar la representación visual del mapa de lesiones mediante la superposición de la exploración de modo B con la imagen del mapa de lesiones. La exploración de modo B puede, así mismo, ser utilizada para facilitar el cálculo de diversos parámetros de tratamiento (por ejemplo, la media de las lesiones del tejido sobre un emplazamiento u órgano tumoral concretos), y para explicar el efecto del movimiento del órgano y de los cambios de forma.

10 Con referencia a la FIG. 3, un cierto tiempo después de que se ha obtenido la exploración de referencia, se administra el primer tratamiento de radioterapia en el tumor 205 utilizando, por ejemplo, un dispositivo interno 300 de radiación conforme de un solo haz que puede ser rotado alrededor del paciente para administrar el tratamiento desde diversos ángulos. En otras formas de realización, puede ser utilizado un dispositivo multihaz. Tal y como se muestra en la FIG. 4, inmediatamente después del tratamiento (o después de un corto periodo de tiempo), se obtiene una exploración ultrasónica postradiación (una "exploración de tratamiento") 405. Los datos procedentes de la exploración de tratamiento 405 proporcionan una indicación del estado tanto de las células tumorales restantes 205, de las células muertas 410 destruidas por la radioterapia, así como de una o más características anatómicas, como por ejemplo de un órgano 420 cuya imagen se ha formado mediante la utilización de la exploración de modo B anteriormente mencionado. Mediante el análisis de diversos parámetros de exploración de RF postradiación y de referencia, puede alzarse el mapa de las lesiones biológicas el cual, a su vez, puede ser utilizado por el médico para determinar la efectividad del tratamiento (y la extensión de las lesiones no deseadas al tejido sano) a lo largo de la zona de interés (o en puntos concretos de interés) y posiblemente para alterar el plan de tratamiento en consonancia con ello.

25 Debido a que la muerte celular no se manifiesta de forma necesaria inmediatamente después de una sesión de tratamiento (puede tardar horas, días o incluso meses), las diversas exploraciones de RF pueden ser obtenidas en cualquier momento antes, durante y después del tratamiento, como por ejemplo antes de y / o después de cada sesión de tratamiento. Además de un mapa completo de las lesiones biológicas puede, así mismo, ser calculada una medida media de las lesiones biológicas a lo largo de una zona de interés, como por ejemplo de una estructura o lesión segmentada y ser plasmada en el gráfico con respecto al tiempo a lo largo y después del tratamiento, proporcionando con ello al médico una indicación acerca de la eficacia del tratamiento respecto de zonas específicas situadas dentro del área del tratamiento.

30 Con referencia a la FIG.5, por ejemplo, el tumor 205 se representa tal y como aparece en la exploración de referencia, con un alto grado de supervivencia celular antes de la administración del primer tratamiento de radioterapia. Una serie de fracciones de tratamiento 205 ( $Tx_1$  a  $Tx_m$ ) es administrada, y en una o más veces entre las fracciones, se obtienen unos ultrasonidos de tratamiento que muestran unas lesiones del tejido no uniformes, no lineales, a lo largo del tiempo, con unas porciones del tumor que permanecen sin tratar, y otras porciones 405 que han sido radiadas. En otros casos, unas porciones del tumor pueden haber recibido tratamiento, pero debido a uno o más factores (por ejemplo, la radiorresistencia) el tratamiento puede no haber sido efectivo para destruir las células cancerosas. Estos datos pueden ser trazados gráficamente a lo largo del tratamiento para asegurar que la radioterapia están destruyendo las células que se pretende. En algunos casos, puede obtenerse una exploración 510 después de la última fracción para determinar los efectos completos del tratamiento, los cuales pueden no ser visibles durante semanas, o incluso meses, después del tratamiento.

45 Como resultado de ello, los datos de las imágenes de RF procedentes de las exploraciones ultrasónicas realizadas con cada tratamiento sucesivo pueden ser utilizados para construir un modelo que describa la extensión sobre la que se estén acumulando las lesiones al tejido (o no se estén acumulando) y, en algunos casos, en que zonas precisas dentro del área de tratamiento (o a lo largo de qué direcciones) se estén acumulando más que en otras. El modelo proporciona una perspectiva tanto espacial como temporal acerca de la forma en que la radioterapia está afectado a estas células concretas del paciente en diversas localizaciones dentro del área de tratamiento debido a los efectos acumulativos de las dosis a lo largo del tiempo, y las variaciones de las densidades de los tejidos y de las sensibilidades en las diversas localizaciones dentro del área de tratamiento. El modelo puede entonces ser utilizado para generar un mapa predictivo de la respuesta del tejido para el siguiente tratamiento o serie de tratamientos propuestos, permitiendo de esta forma que un médico altere el plan de tratamiento si la respuesta prevista del tejido no es coherente con los objetivos del tratamiento, o de alguna forma varía respecto de la respuesta teórica asumida durante la etapa de planificación del tratamiento. Así mismo, un médico puede especificar diferentes dosis y áreas de exposición para tratamientos posteriores y, utilizando el modelo, obtener un mapa de lesiones previstas de tejido para cada tratamiento hipotético, utilizando los resultados para seleccionar los parámetros de tratamiento más apropiados.

60 Más concretamente, una forma de determinar un mapa de lesiones a partir de las exploraciones de RF incluye la caracterización del espectro de potencia para las zonas de interés que rodean cada píxel o vóxel que representa la exploración ultrasónica. Por ejemplo, y con referencia a la FIG. 6, los datos de la imagen de RF expresados como

una amplitud de señal a lo largo del espacio son transformados (utilizando por ejemplo, una transformada de Fourier) en un espectro de potencia 605 que muestra la potencia de la señal como una función de la frecuencia. Así mismo, pueden ser utilizadas otras técnicas para el cálculo del espectro de potencia como por ejemplo el procedimiento de entropía máxima. El espectro de potencia puede ser calculado a lo largo de una zona más amplia, como por ejemplo el entero volumen de tratamiento, de una porción del volumen de tratamiento, o de un órgano o de una lesión de interés con el fin de obtener un valor de los daños "regional". En algunos casos, el mapa de lesiones puede ser calculado para un píxel o un vóxel mediante el cálculo del espectro de potencia para un área que incluya el píxel o vóxel de interés y los adyacentes a él. En algunas formas de realización, se utiliza un material de referencia (por ejemplo, vidrio) para obtener un espectro de potencia calibrado, y los espectros posteriores pueden, a continuación, ser normalizados utilizando el espectro calibrado.

Para relacionar el espectro de potencia 605 con el tejido dañado y / o sano, diversos parámetros analíticos, como por ejemplo la interceptación 610, el ajuste de media banda 605 del espectro de potencia pueden ser extraídos de los datos de la imagen de RF, y estos parámetros a su vez, pueden ser utilizados para derivar la concentración acústica de los difusores,  $CQ^2$ , donde  $C$  es la concentración de difusores (una indicación de la fracción superviviente de células) y  $Q$  es la impedancia relativa de los difusores. (Véase, por ejemplo, Lizzi F.L., Astor M. Liu T. Deng C., Coleman D. J., Silverman R.H., "Análisis del Espectro Ultrasónico para Ensayos de Tejidos y Evaluación Terapéutica" [Ultrasonic Spectrum analysis for Tissue Assays, and Therapy Evaluation"] Int. J. Imaging Syst. Technol. 8, 3 - 10, 1997). En algunos casos,  $C$  puede ser aislada y utilizada como representación directa de la supervivencia celular y del tejido sano pero, en los casos en que  $C$  no pueda ser aislada y cuando  $Q^2$  permanezca relativamente constante en el tiempo para una frecuencia determinada,  $CQ^2$  puede ser utilizada como un subrogado de  $C$  y, por ello, como una representación suficiente del tejido sano. La diferencia en  $C$  y / o  $CQ^2$  (o las cantidades relacionadas) en el tiempo y / o en diferentes puntos dentro o alrededor del área de tratamiento proporciona una indicación de la fracción de células supervivientes en el curso de la terapia en diversos puntos en el espacio. Estas diferencias pueden, en algunas formas de realización, ser acumuladas a partir de zonas más pequeñas dentro y / o alrededor del área de tratamiento para alzar un mapa de daños del tejido de la entera área de tratamiento, relacionando con ello las dosis de tratamiento con las variaciones del tejido sano en dos o tres dimensiones para un área anatómica concreta de un paciente específico, en un momento determinado. Un modelo que relaciona los datos al tejido con la dosis y el tiempo se obtiene a partir de mapas individuales, para un tiempo específico de los daños, utilizando técnicas de ajuste de la curva o de interpolación convencionales. Utilizando este modelo, los médicos pueden entonces predecir el efecto de una dosis concreta (o de una serie de dosis) en un momento determinado para un área anatómica específica de un paciente concreto.

El análisis de los datos gráficos obtenidos por RF puede implicar cantidades analíticas tales como el espectro de potencia, la función de autocorrelación (esto es, la correlación de la señal de RF con ella misma), y las estimaciones de atenuación, pero también, o en lugar de ellas, incluir otras cantidades. Estas cantidades representan diversas formas de detectar cambios relativos en la composición del tejido a partir de los datos gráficos obtenidos por RF, y pueden, o bien ser promediados en una zona de interés, o bien ser mostrados en su totalidad. Como alternativa o además de ello, pueden ser extraídos de estas cantidades parámetros tales como la pendiente del espectro de potencia. En lugar o además de un promedio de una zona de interés la variación espacial de estos parámetros puede ser representada y analizada en tres dimensiones. Dado que un objetivo de la invención consiste en distribuir los cambios producidos en los parámetros en el curso del tratamiento, para determinar las lesiones al tejido, pueden, así mismo, ser calculadas una diferencia, una relación u otra operación matemática entre conjuntos de imágenes y / o conjuntos de parámetros, y los resultados pueden cambiar las decisiones del tratamiento del médico con respecto a la longitud del tratamiento o a la modalidad del tratamiento. En algunos casos, las cantidades pueden permanecer las mismas a lo largo del entero tratamiento mientras, en otras formas de realización, solo respecto de alguna fracción del régimen de tratamiento.

Las FIGS. 7A a 7D ilustran una forma posible del mapa de lesiones descrito con anterioridad que puede ser utilizado para ajustar los parámetros de tratamiento en respuesta a los daños celulares no uniformes o imprevistos en el curso de una serie de fracciones de tratamiento por radioterapia. Una imagen de referencia inicial (FIG. 7A) ilustra dos grupos de células, las células cancerosas 705 (sombreadas) y las células sanas 710 (no sombreadas). Utilizando la imagen de referencia como guía, el médico determina un curso de tratamiento utilizando la progresión teórica de las lesiones del tejido (FIG. 7B). La progresión teórica de las lesiones puede incluir una o más presunciones relativas a la absorción, la densidad, la sensibilidad, etc. y, por consiguiente, indica que la radioterapia destruirá células empezando por la parte superior izquierda y se desplazará en diagonal hacia abajo y justo en dirección transversal al mapa, lo que se traduce en las células muertas 715, las células cancerosas que deben ser tratadas 705 y las células sanas restantes 710. Utilizando las técnicas descritas con anterioridad, sin embargo, el mapa de lesiones resultante (FIG. 7C) obtenido a partir de una imagen ultrasónica del tratamiento indica un resultado bastante diferente. En lugar de avanzar tal y como se pretendía la radioterapia ha afectado a células previamente sanas 720 y no ha tenido efectos sobre las células cancerosas 725. Dándose cuenta de esta desviación respecto del mapa de lesiones teórico (FIG. 7B), el médico puede ajustar diversos parámetros de tratamiento, como por ejemplo los ángulos del haz, las dosis y el tratamiento intermedio de la posición del paciente. Como resultado de ello, el mapa de las lesiones después de los ajustes (FIG. 7D) indica que las células cancerosas anteriormente no afectadas 730 ahora han sido destruidas, y las lesiones celulares no han progresado en el límite 735 de las células sanas y de las células muertas. De acuerdo con lo indicado con anterioridad, este modelo de dos dimensiones

puede extenderse a las tres dimensiones utilizando técnicas de formación de imágenes ultrasónicas tridimensionales.

5 En algunos casos, la determinación de las propiedades de los tejidos a partir de los datos gráficos obtenidos por RF ultrasónica pueden verse afectados por los efectos dependientes del transductor, los cuales no son en general deseables. Una forma de compensar estos efectos consiste en utilizar un "maniquí" para calibrar el dispositivo de formación de imágenes y normalizar los datos recibidos durante el uso normal de los datos adquiridos utilizando el maniquí. Como alternativa, los datos pueden ser almacenados en, o bien la exploración de referencia, o bien en una exploración anterior de un paciente concreto, creando con ello una calibración específica del paciente, la cual, en algunos casos, puede ser más precisa que una calibración basada en un maniquí.

10 Una variante de la invención incluye la obtención de una o más exploraciones ultrasónicas de modo B a pulso en tres dimensiones, antes de las exploraciones de los datos por RF (o de cada una de dichas exploraciones) si se desea, y la segmentación (esto es, la tabicación en volúmenes discretos) de la anatomía de interés en cada etapa del tratamiento a partir de la exploración de modo B. Dicha técnica proporciona una guía anatómica para exploraciones por RF posteriores y, así mismo, facilita el análisis de los datos de RF de las zonas de interés  
15 anatómicas que pueden cambiar la forma y la posición a lo largo del tiempo. Por ejemplo, las imágenes de modo B de una próstata que está siendo tratada de cáncer pueden ser segmentadas tanto antes como después de la administración del tratamiento y, los parámetros de análisis de los datos de RF pueden, a continuación, ser promediados dentro de cada volumen de la próstata. Como alternativa, el mapa de las lesiones biológicas puede ser superpuesto con fines de visualización sobre la exploración anatómica de modo B.

20 La técnica no solo es aplicable a la terapia de radiación sino a cualquier otra terapia que conduzca a las lesiones de los tejidos, la destrucción inmediata o retardada de células. Dichas terapias pueden incluir, por ejemplo, la quimioterapia, la crioterapia, la radiocirugía de fracción única, la hipertermia o la braquirradioterapia, o cualquier combinación de estos procedimientos de tratamiento. La comparación del conjunto de exploraciones con la exploración de referencia proporciona una medición directa de la efectividad del tratamiento en el tiempo y en el  
25 espacio permitiendo al médico adaptar el tratamiento en base a los resultados.

Con referencia a la FIG. 8, una forma de realización de un sistema 800 para poner en práctica las técnicas descritas con anterioridad, incluye un registro 805 u otro dispositivo de almacenamiento volátil o no volátil que recibe los datos gráficos de un dispositivo de formación de imágenes 810 (por ejemplo un dispositivo ultrasónico portátil) por medio de un cordón o cable o, en algunas formas de realización, por medio de comunicaciones inalámbricas. El sistema  
30 comprende, así mismo, un módulo de comparación 815 el cual, en base a los datos gráficos, utiliza las técnicas descritas con anterioridad para alzar un mapa de lesiones del área de tratamiento. En algunas formas de realización, el sistema incluye, así mismo, una pantalla 830 y una interfaz de usuario asociada (no mostrada) que posibilita que un usuario visualice y manipule las imágenes ultrasónicas y / o los mapas de lesiones. La pantalla 830 y la interfaz de usuario pueden disponerse como una unidad integral o como unidades separadas (tal y como se muestra) y puede, así mismo, incluir uno o más dispositivos de entrada de usuario 840, como por ejemplo un teclado y / o un  
35 ratón. La pantalla 830 puede ser pasiva (por ejemplo, una pantalla "muda" CRT o LCD) o, en algunos casos, interactiva, facilitando al usuario la interacción directa con las imágenes y los modelos a través de pantallas táctiles (utilizando, por ejemplo, el dedo del médico como dispositivo de entrada) y / u otros diversos dispositivos de entrada, como por ejemplo, un punzón, un lápiz luminoso o un puntero. La pantalla 830 y los dispositivos de entrada  
40 840 pueden estar situados en un emplazamiento diferente del registro 805 y / o del comparador 815 permitiendo de esta forma que los usuarios visualicen y manipulen las imágenes situadas en localizaciones remotas utilizando, por ejemplo, dispositivos inalámbricos, asistentes de bolsillo de datos personales, computadoras portátiles, entre otras.

En diversas formas de realización, el registro 805 y / o el módulo de comparador 815 pueden incorporarse ya sea como software, hardware o alguna combinación de estos. Por ejemplo, el sistema puede ser implementado en una o  
45 más computadoras de clase servidor, como por ejemplo un PC que incorpore una placa de UPC que contenga uno o más procesadores como por ejemplo la familia Pentium o Celeron de procesadores fabricados por Intel Corporation de Sta. Clara, Calif., el 680 x 0 y la familia POWER PC de procesadores fabricados por Motorola Corporation de Schaumburg, 11., y / o la línea de procesadores ATHLON fabricada por Advanced Micro Devices, Inc., de Sunnyvale, Calif. El procesador, puede, así mismo, incluir una unidad de memoria principal para el almacenamiento de los programas y / o los datos relacionados con los procedimientos descritos con anterioridad. La memoria puede incluir una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura (ROM), y / o una memoria FLASH que resida en un hardware habitualmente disponible, como por ejemplo uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), unas matrices de puertas programable sobre el terreno (FPGA), unas memorias de solo lectura programables eléctricamente borrables (EEPROM), memorias de solo lectura programables (EPROM), dispositivos lógicos programables (PLD) o dispositivos de memoria de solo lectura (ROM). En algunas formas de realización los  
50 programas pueden disponerse utilizando una memoria RAM externa o una ROM, como por ejemplo discos ópticos, discos magnéticos, así como otros dispositivos de almacenamiento habituales.

En formas de realización en las cuales la invención se incorpora como un programa software, el programa puede ser escrito en uno cualquiera de una pluralidad de lenguajes de alto nivel, como por ejemplo FORTRAN, PASCAL,  
60 JAVA, C, C++, C#, LISP, PERL, BASIC o cualquier lenguaje de programación apropiado. Así mismo, el software

puede ser implementado en un lenguaje ensamblador y / o en un lenguaje máquina dirigido al microprocesador residente en un dispositivo de destino.

5 Habrá, por consiguiente, podido apreciarse que la exposición anterior representa un procedimiento mejorado y un sistema de soporte para la vigilancia de los efectos biológicos de la radioterapia en el curso de un régimen de tratamiento. Los términos y expresiones empleados en la presente memoria son utilizados como términos descriptivos y no limitativos, y no se pretende, al emplear dichos términos y expresiones, excluir cualquier equivalente de las peculiaridades distintivas mostradas y descritas o de porciones de éstas sino que, por el contrario, se advierte que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Así mismo, 10 aunque el texto y los dibujos relacionados con anterioridad contienen encabezamientos de títulos, debe entenderse que estos títulos y encabezamientos ni limitan ni pretenden limitar la presente invención sino que, por el contrario, sirven únicamente como títulos y encabezamientos de conveniencia.

15

20



**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un procedimiento de evaluación de la condición celular en respuesta a un tratamiento, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- a. la obtención de una exploración ultrasónica de referencia (215) de un área de tratamiento (205) de un paciente;
  - 5 b. la obtención, después de la exploración de referencia, de una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento (405) temporalmente diferenciadas, del área de tratamiento en distintos momentos durante las sesiones de tratamiento;
  - c. la comparación de al menos una de las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento con la exploración ultrasónica de referencia;
  - 10 d. en base a la comparación, el alzado de uno o más mapas de lesiones que representen las lesiones celulares existentes dentro del área de tratamiento, proporcionando con ello un modelo predictivo de las lesiones de los tejidos debidas al tratamiento; **caracterizado por**
  - e. la selección de una dosis de radiación hipotética y de una pauta de administración; y
  - 15 f. utilizando el modelo predictivo, el alzado de un mapa de las lesiones de los tejidos esperadas que se derivan de la dosis de radiación y de la pauta de administración hipotéticas.
- 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la exploración ultrasónica de referencia se obtiene en dos dimensiones.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento se obtienen en dos dimensiones.
- 20 4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la exploración ultrasónica de referencia se obtiene en tres dimensiones.
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento se obtienen en tres dimensiones.
- 25 6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la exploración ultrasónica de referencia se realiza a una frecuencia por debajo de 20 MHz.
- 7.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las una o más de las exploraciones ultrasónicas de tratamiento se realizan a una frecuencia por debajo de 20 MHz.
- 8.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las sesiones de tratamiento incluyen una o más sesiones de tratamiento de radioterapia, quimioterapia, crioterapia y braquirradioterapia.
- 30 9.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada una de las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento se obtienen sustancialmente justo después de una de las sesiones de tratamiento.
- 10.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada una de las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento se obtiene sustancialmente justo antes de la administración del tratamiento.
- 35 11.- El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende así mismo la obtención, antes de la obtención de la exploración ultrasónica de referencia, de una exploración de modo B para determinar una característica anatómica de interés existente dentro del área de tratamiento.
- 12.- El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende así mismo la creación de una representación segmentada de la característica anatómica de interés utilizando la exploración de modo B.
- 40 13.- El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende así mismo la obtención, antes de la obtención de las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento, una exploración de modo B para determinar una característica anatómica de interés existente dentro del área de tratamiento.
- 14.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alzado del mapa de daños comprende la caracterización del espectro de potencia a partir de una o más de la exploración de referencia y de las exploraciones de tratamiento.
- 45 15.- El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el espectro de potencia está **caracterizado por** la estimación de la concentración acústica de las difusiones en una o más de la exploración de referencia y de las exploraciones de tratamiento.
- 16.- El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende así mismo la utilización de los resultado de la comparación para planificar una sesión de tratamiento posterior.

- 17.- El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende así mismo la utilización de los resultados de la comparación para determinar un valor medio de las lesiones que represente una medida promedio de los daños celulares sobre una zona de interés.
- 5 18.- El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende así mismo la superposición del mapa de las lesiones esperadas de los tejidos con la exploración ultrasónica de referencia.
- 19.- Un sistema para la determinación de la condición celular en respuesta al tratamiento, comprendiendo el sistema:
- una unidad de almacenamiento (806) adaptada para la recepción las exploraciones ultrasónicas de un área de tratamiento (205), comprendiendo las exploraciones ultrasónicas:
- 10 una exploración ultrasónica de referencia; y
- una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento (405) diferenciadas temporalmente, del área de tratamiento realizadas después de la exploración de referencia y en momentos distintos durante las sesiones de tratamiento; y
- un módulo de comparador (815) adaptado para:
- 15 i) la comparación de la exploración ultrasónica de referencia y de al menos una de las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento
- ii) en base a la comparación, el alzado de una pluralidad de mapas de lesiones que representan la condición celular existente dentro del área de tratamiento, proporcionando con ello un modelo predictivo de las lesiones de los tejidos debidas al tratamiento; y **caracterizado por**
- un módulo de análisis adaptado para:
- 20 (x) la selección de una dosis de radiación hipotética y de una pauta de administración; e
- (y) utilizando el modelo predictivo, el alzado de un mapa de las lesiones de los tejidos esperadas resultantes de la dosis de radiación hipotética y de la pauta de administración.
- 20.- El sistema de la reivindicación 19, que comprende así mismo una pantalla para representar el mapa de lesiones.
- 25 21.- El sistema de la reivindicación 19, que comprende así mismo un dispositivo de exploración ultrasónica para la obtención de una exploración ultrasónica de referencia y las una o más exploraciones ultrasónicas de tratamiento temporalmente diferenciadas.
- 22.- El sistema de la reivindicación 19, que comprende así mismo un dispositivo de entrada para facilitar una o más de las medidas entre la manipulación de imágenes ultrasónicas, el ajuste de los parámetros de tratamiento y la
- 30 introducción de datos de análisis.
- 23.- Un artículo de fabricación que incorpora en él un programa legible por computadora para la determinación de la condición celular en respuesta al tratamiento, comprendiendo el artículo unas instrucciones legibles por computadora las cuales, cuando son ejecutadas en una computadora, son utilizadas para:
- 35 a. la obtención de una pluralidad de exploraciones ultrasónicas (405) diferenciadas temporalmente, de un área de tratamiento en momentos diversos durante unas sesiones de tratamiento;
- b. la comparación de la pluralidad de exploraciones ultrasónicas;
- c. el alzado de una serie de mapas de lesiones que representan la condición celular existente dentro del área de tratamiento en base a la comparación;
- 40 d. la construcción de un modo predictivo de los daños de los tejidos debidos al tratamiento de una serie de mapas de daños; **caracterizado por**
- e. la selección de una dosis de radiación hipotética y de una pauta de administración; y
- f. utilizando el modelo predictivo, el alzado de un mapa de los daños esperados de los tejidos resultantes de la dosis de radiación hipotética y de la pauta de administración.
- 45 24.- El artículo de fabricación de la reivindicación 23, que comprende así mismo unas instrucciones legibles por computadora para la caracterización de un espectro de poetncia a partir de una o más de una pluralidad de exploraciones ultrasónicas.

25.- El artículo de fabricación de la reivindicación 23, que incluye así mismo unas instrucciones legibles por computadora para la superposición del mapa de las lesiones esperadas de los tejidos con una exploración ultrasónica de referencia del área de tratamiento.

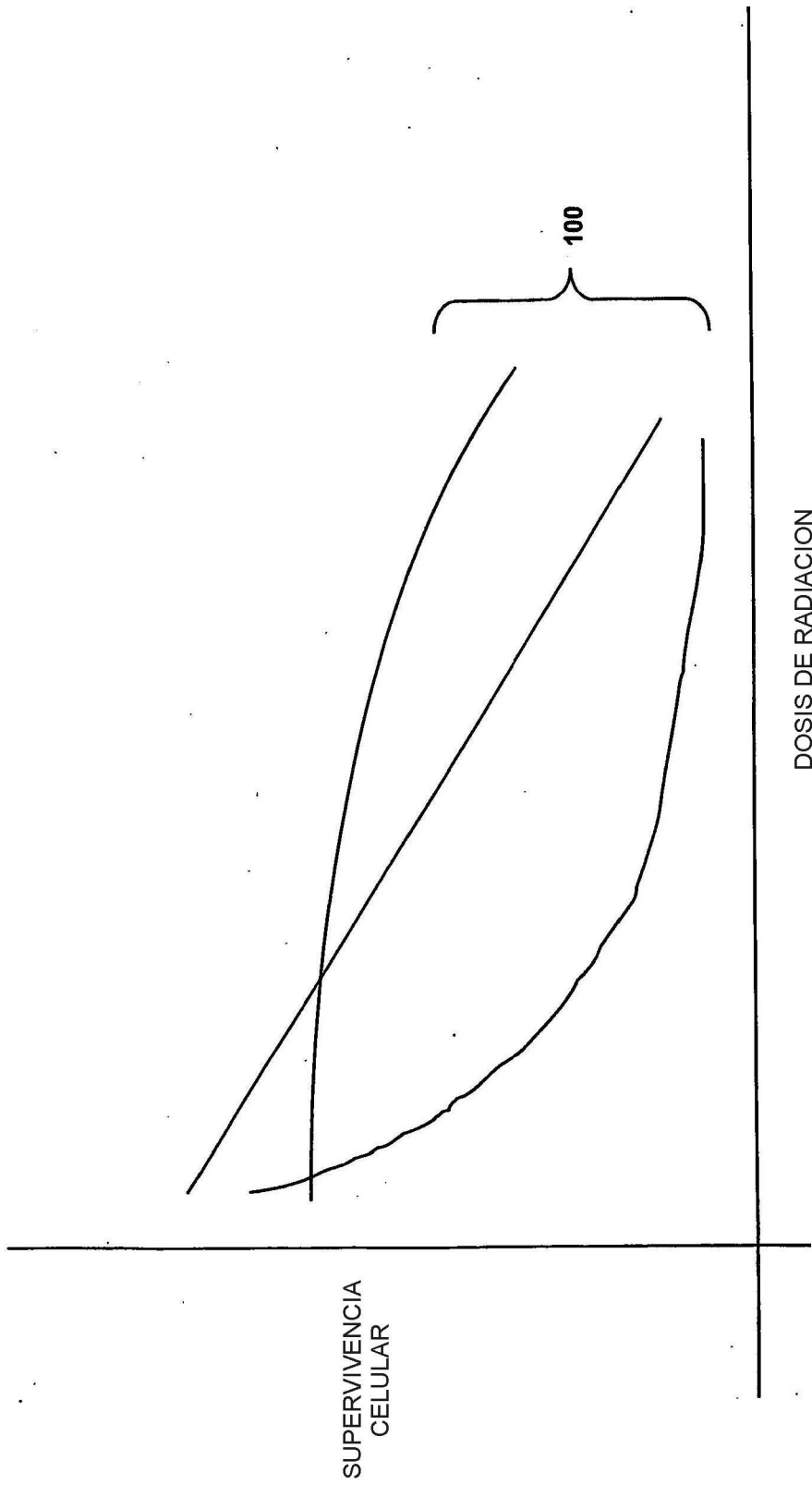


FIG. 1

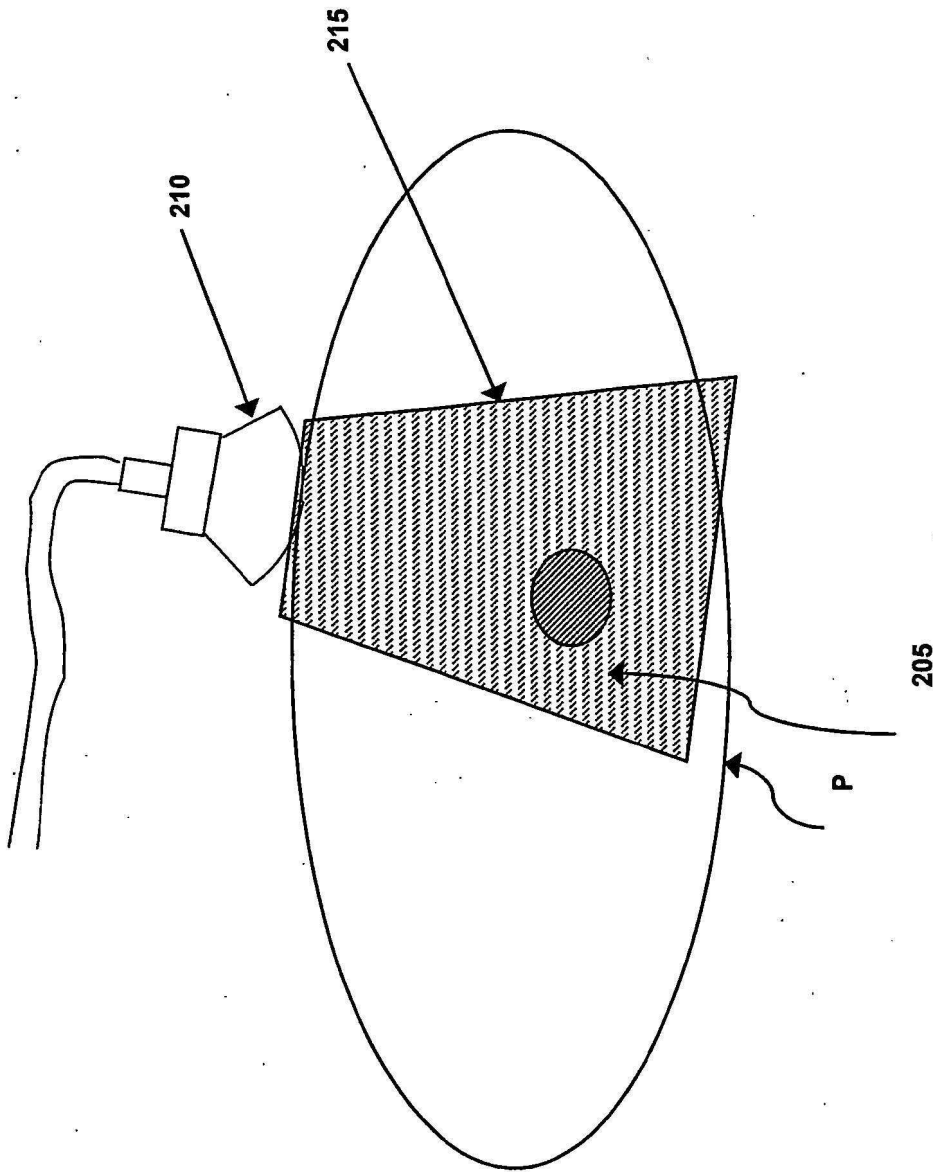


FIG. 2

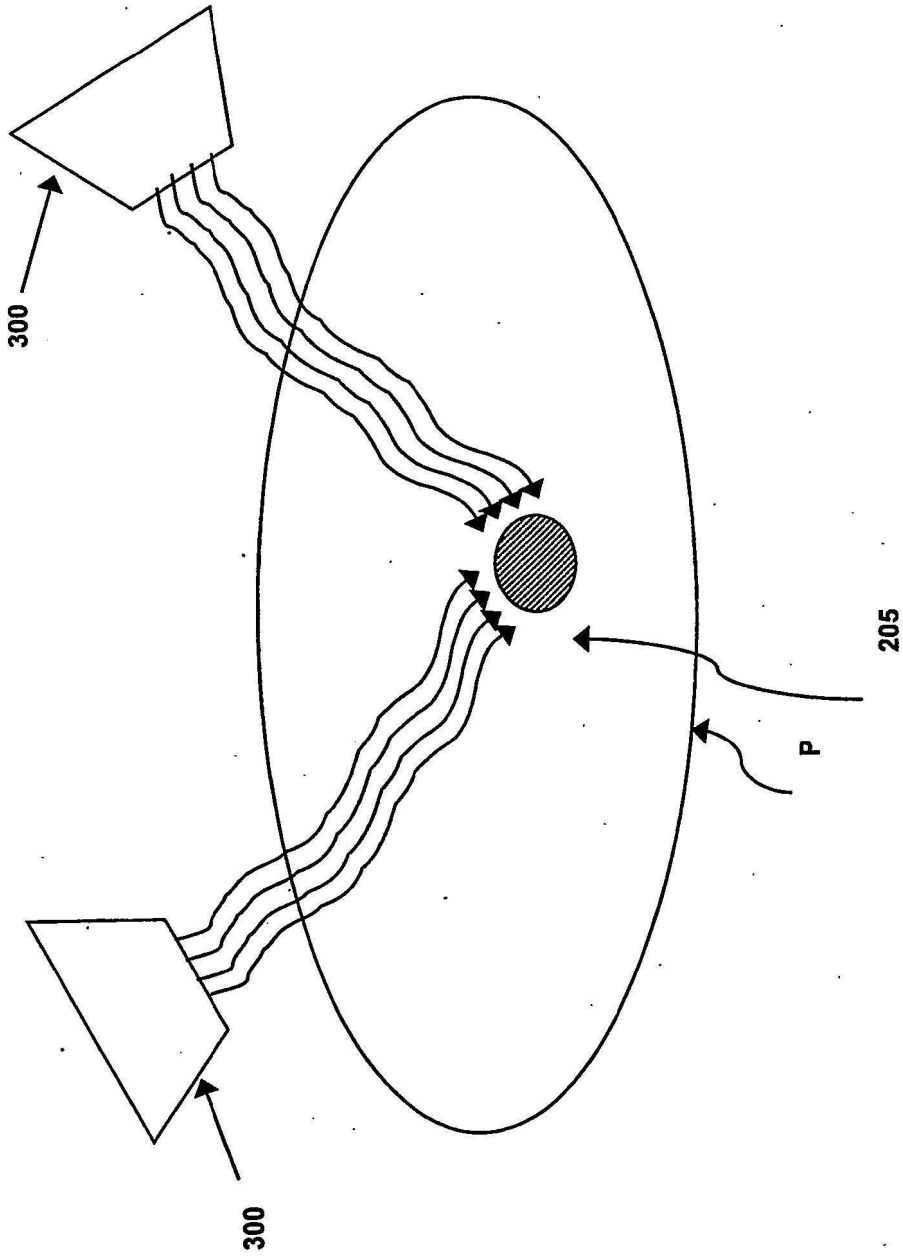


FIG. 3

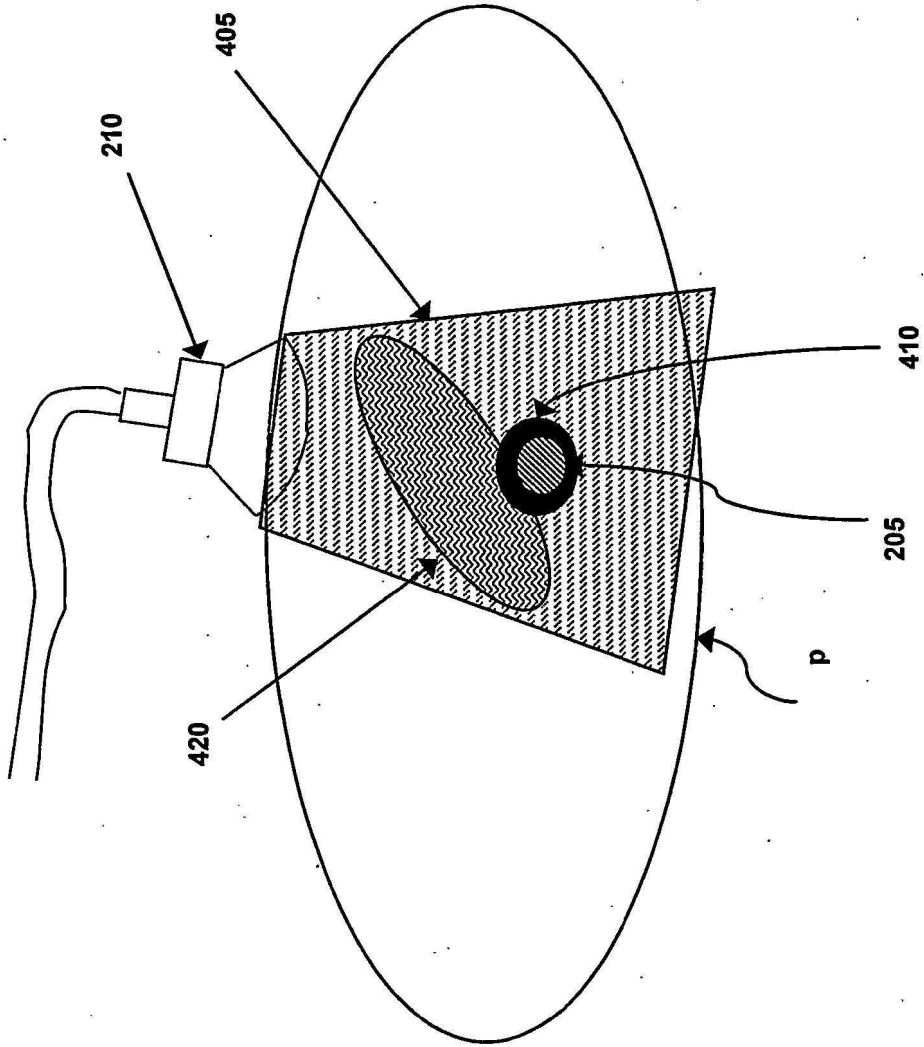


FIG. 4

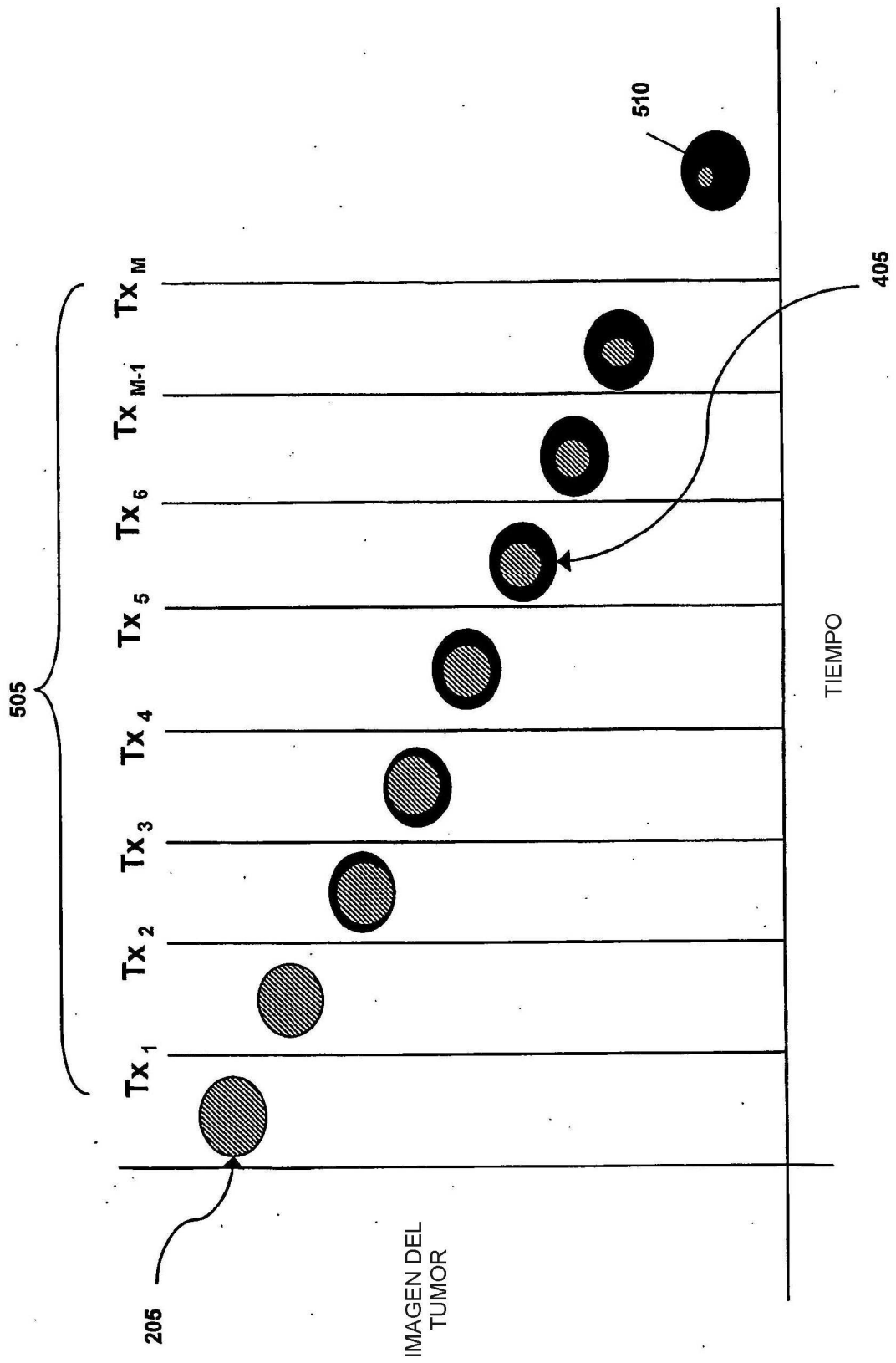


FIG. 5



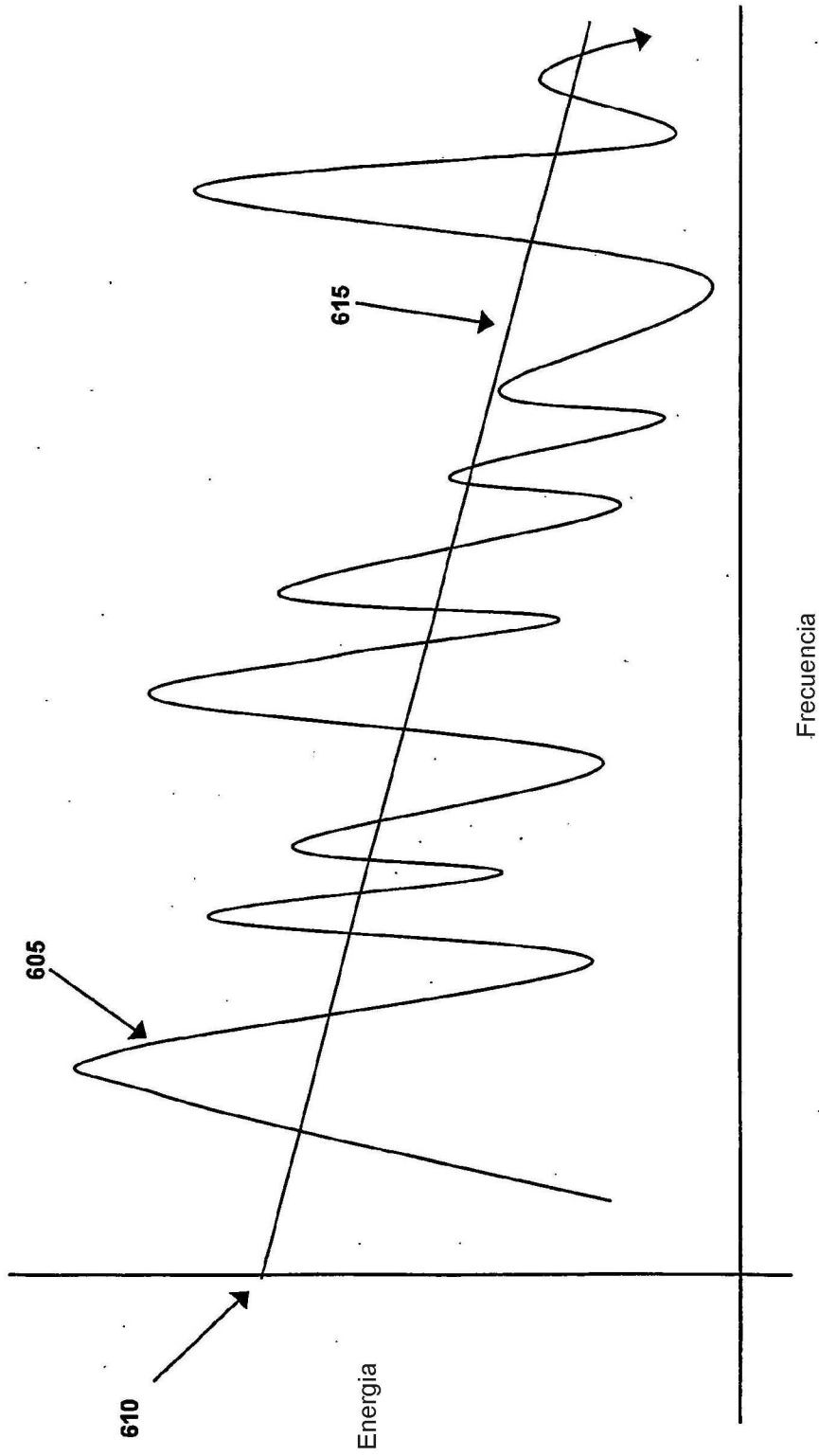


FIG. 6

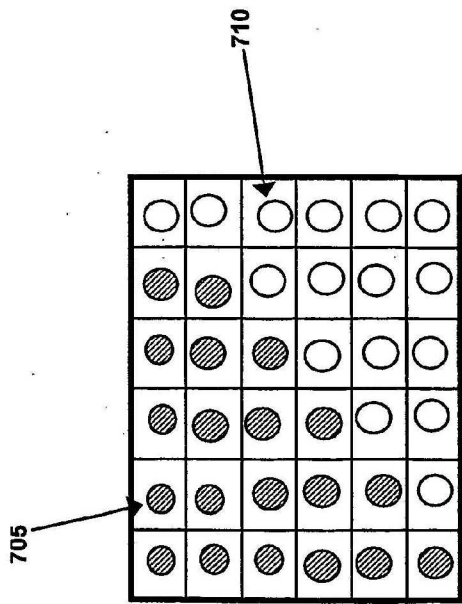


FIG. 7A - | Datos graficos de referencia

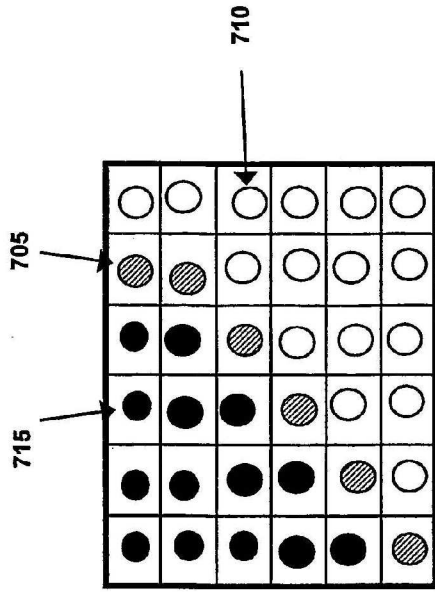


FIG. 7B - Daños teoricos a los tejidos

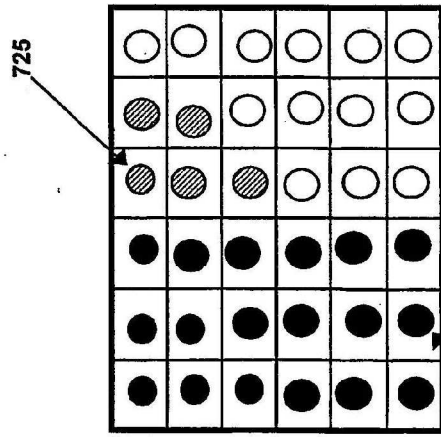


FIG. 7C - Mapa de daños

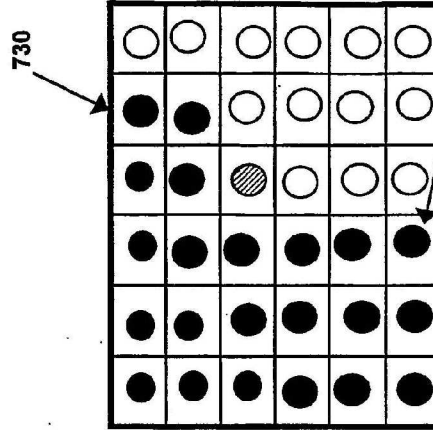
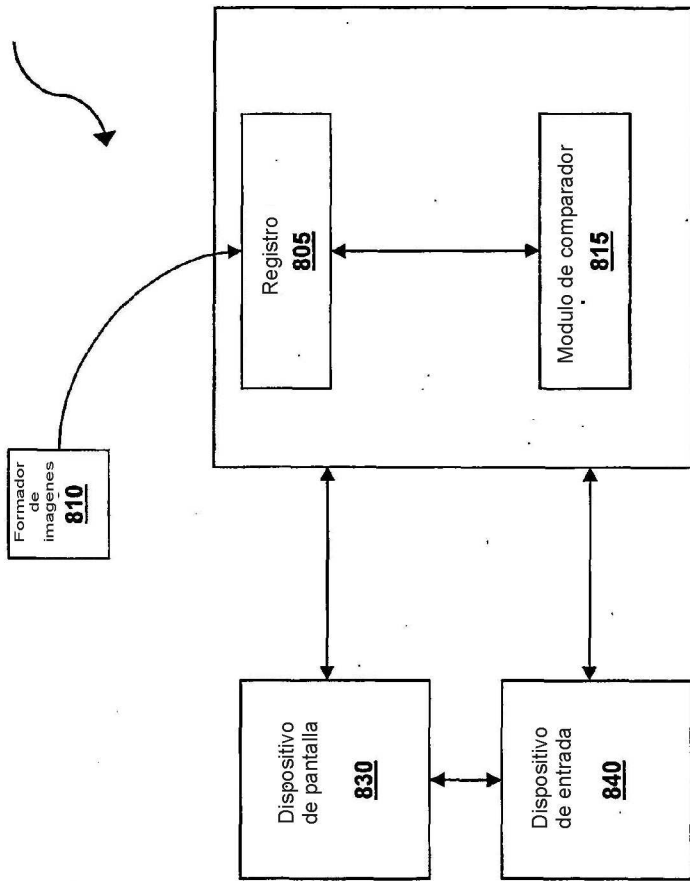


FIG. 7D - Mapa de daños despues del ajuste

**800**



**FIG. 8**