

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 911**

51 Int. Cl.:
A61B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03757553 .7**
96 Fecha de presentación: **10.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1553886**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **MARCADOR ALARGADO PARA IDENTIFICACIÓN DE VOLUMEN DE TEJIDO BLANDO.**

30 Prioridad:
11.10.2002 US 418064 P
29.10.2002 US 284037

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
ION BEAM APPLICATIONS S.A.
CHEMIN DU CYCLOTRON, 3
1348 LOUVAIN-LA-NEUVE, BE

72 Inventor/es:
SIOSHANSI, Piran y
BRICAULT, Raymond, J.

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 911 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

Marcador alargado para identificación de volumen de tejido blando.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para marcar, localizar y rastrear la posición absoluta, el movimiento y/o la distorsión de órganos y regiones o huecos en órganos, particularmente en tejido flexible en sujetos humanos y animales.

10

Estado de la técnica

En muchas aplicaciones médicas, se usan marcadores intersticiales para la localización y el seguimiento de regiones del cuerpo.

15

Una primera aplicación típica de los marcadores intersticiales es en el siguiente contexto: se detecta una anomalía tisular mediante una herramienta de diagnóstico conocida, tal como ultrasonografía, PET, SPECT, TAC, mamograma, radiografía o palpación manual. La herramienta de diagnóstico no permite realizar una distinción entre un tumor maligno y uno benigno. Se realiza una biopsia con el fin de analizar el tumor. A continuación, se inserta un marcador en la ubicación de la biopsia, para el tratamiento preciso posterior del tumor, si es necesario. El diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama requieren tales marcadores.

20

En otra aplicación, también se usan marcadores intersticiales para preparar pacientes que se someten a tratamiento con radiación tal como tratamientos con haz de protones, haz de electrones o rayos X. Dichos tratamientos se dividen normalmente en una secuencia de fracciones o sesiones diarias. Por ejemplo, podría administrarse un tratamiento en 25 días, administrando cada día una dosis de 3 Gy. Con el fin de colocar de manera precisa al paciente con respecto a la fuente de irradiación, es necesario tener marcadores que sean visibles a simple vista o mediante un sistema de obtención de imágenes por rayos X. Para los tumores que están en una posición fija con respecto a las estructuras óseas, por ejemplo, tumores en el cerebro, estas estructuras óseas pueden usarse como marcadores. Sin embargo, para los tejidos blandos, que no están en una posición fija con respecto a las estructuras óseas, estos marcadores no pueden aprovecharse. Éste es el caso de la mama y la próstata, para los que se ha determinado que el movimiento promedio puede ser de hasta 30 mm. Con técnicas de irradiación tales como terapia con protones o iones pesados o IMRT que permiten la conformación 3D de la dosis aplicada al tumor objetivo, son necesarios un marcador y un procedimiento para marcaje para alinear el tumor que va a tratarse con el haz de tratamiento. Las técnicas de irradiación se han mejorado y una exactitud mejor que 1 mm en la posición espacial del haz es ahora estado de la técnica por lo que se requiere una precisión correspondiente en la colocación del paciente.

25

30

35

Todavía en otra aplicación, existe la necesidad de medios para el seguimiento del crecimiento o la disminución del tamaño de un tumor. Con los marcadores intersticiales conocidos, tales como semillas, es posible realizar un seguimiento de la posición de los marcadores, y por tanto del órgano en el que están incluidos. Sin embargo, no es posible realizar un seguimiento del cambio de conformación de dicho órgano. Las semillas típicas se mueven de 2 a 3 mm como promedio desde la posición en la que se desplegaron. La migración del marcador no puede distinguirse de la distorsión o el desplazamiento del órgano. De manera fundamental, con marcadores puntuales, se permite que los médicos atribuyan el comportamiento del tejido entre dos o más marcadores. Normalmente no hay un conocimiento detallado del comportamiento del tejido entre los marcadores. Esto puede conducir a una mala interpretación de la deformación o cambio de volumen objetivo si el tejido u órgano se está sometiendo a fuerzas o bien externas o bien internas.

40

45

50

Se ha determinado que, para el tratamiento de algunos cánceres tales como los cánceres de próstata, una combinación de varios procedimientos de tratamiento produce los mejores resultados. En la terapia para el cáncer de próstata, una combinación de braquiterapia, es decir, inserción de implantes radiactivos en el órgano, y terapia con haces externos, da buenos resultados. Los implantes de braquiterapia tradicionalmente utilizados son semillas que presentan la conformación y el tamaño de un grano de arroz. Sin embargo, tales semillas presentan dos inconvenientes: pueden dispersarse de su ubicación deseada, y producen escasa visibilidad en la obtención de imágenes por ecografía.

55

La necesidad de un marcador intersticial aparece en el diagnóstico y el tratamiento de cánceres tales como el cáncer de mama y de próstata. Se prefiere que estos marcadores sean fácilmente visibles con las técnicas de obtención de imágenes utilizadas. Por tanto, deben ser visibles con rayos X, utilizado en el mamograma. También deben ser visibles con ultrasonoscopia o ultrasonografía, y por tanto presentar una buena "ecogenicidad", es decir reflejar los ultrasonidos.

60

La patente US nº 5.221.269 da a conocer un hilo marcador para localizar una lesión de mama. El hilo de marcador está compuesto por un material superelástico, y se realiza en una configuración de bobina helicoidal. El hilo de marcador se introduce a través de una aguja tubular, se estira y recupera su conformación helicoidal cuando se

65

empuja fuera de la aguja. El diámetro de una bobina de este tipo es normalmente de 3 cm, y el hilo utilizado presenta un diámetro de 300 µm. El extremo proximal del hilo, cuando se instala el marcador, aparece a nivel de la piel. Por tanto, este marcador sólo puede utilizarse para el marcaje a corto plazo, entre la biopsia y el tratamiento, y no puede dejarse de manera permanente en el cuerpo. El extremo distal de la aguja utilizada para la introducción puede incluir una pluralidad de muescas semiesféricas con el fin de mejorar la visibilidad en ecografías.

La patente US nº 5.234.426 da a conocer un marcador compuesto por un eje, y que presenta, en su extremo distal, un hilo enrollado helicoidalmente. El hilo presenta un diámetro de entre 0,009 y 0,015 pulgadas (entre 200 y 400 µm). Este marcador, cuando se coloca, también presenta un extremo proximal que sobresale del cuerpo del paciente.

La patente US nº 6.228.055 da a conocer entre otros la utilización de bobinas de embolización como marcador. Las bobinas de embolización se diseñan para su colocación permanente en venas o arterias para curar malformaciones o lesiones vasculares. Tales dispositivos intraluminales presentan un diámetro externo adaptado al vaso que va a tratarse, normalmente del orden de magnitud de 0,5 a 5 mm, y están compuestos por un material y con un tamaño que da suficiente resistencia mecánica para realizar su función. El documento WO 02/41786 también da a conocer la utilización de una bobina de embolización como marcador de biopsia. Estos dispositivos presentan, como resultado de su tamaño y rigidez, muchos inconvenientes para su utilización como marcadores intersticiales: (i) no pueden introducirse a través de una intervención mínimamente invasiva, tal como con una aguja fina; (ii) puede que no se acepten fácilmente como marcador permanente, que se deja en el cuerpo, en caso de que la biopsia no revele que el tumor sea maligno; (iii) carecen de la flexibilidad lateral y axial que se requiere para la inserción permanente en tejidos blandos que pueden encogerse o hincharse bajo la influencia de factores externos; (iv) pueden enmascarar y ocultar características de la lesión que deben permanecer visibles para el terapeuta.

Para marcar los sitios de la biopsia, por ejemplo, para las biopsias de mama, se conoce la utilización de pinzas, tales como la dada a conocer en la patente US nº 6.425.903. La colocación de un conjunto de tales pinzas no permite el seguimiento de la conformación de la cavidad. Asimismo, se conoce la utilización de una combinación de un cuerpo de relleno, y un marcador detectable, tal como se conoce a partir de la patente US nº 6.356.782. La presencia de un cuerpo de relleno puede no mejorar el proceso de curación del sitio de la biopsia.

A través del desarrollo de las técnicas de obtención de imágenes médicas, tales como radiografía de rayos X digital, mamografía, TAC (tomografía computerizada), RMN (obtención de imágenes por resonancia magnética), ultrasonografía, PET (tomografía por emisión de positrones), ahora se dispone de medios para detectar características detalladas de órganos y tumores. Cada una de estas técnicas presenta sus ventajas, inconvenientes y campos de aplicación preferidos. Pueden variar la resolución espacial, la capacidad de diferenciación tisular, el traumatismo para el paciente, la velocidad y el coste. Por tanto, resulta deseable poder conciliar los datos obtenidos de estas técnicas de obtención de imágenes diferentes, o de imágenes tomadas a través de las mismas técnicas desde diferentes ángulos o en diferentes momentos. Un procedimiento para la fusión de imágenes obtenidas a través de rayos X y ecografía se conoce a partir de la patente US nº 5.810.007. En este procedimiento, los puntos fiduciales (puntos de referencia) utilizados para superponer ambas imágenes forman parte de la sonda ecográfica. La precisión del procedimiento se basa en la ubicación precisa de la sonda ecográfica, y no puede utilizarse para fusionar imágenes tomadas en diferentes momentos, eliminándose la sonda ecográfica.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de utilización de un marcador que sea lo suficientemente pequeño y flexible para dejarse de manera permanente en el cuerpo del paciente, que pueda insertarse a través de una técnica mínimamente invasiva, que pueda mostrar un cambio de conformación de órgano, y que sea fácilmente visible con técnicas de obtención de imágenes, incluyendo rayos X y ecografía, durante y tras la inserción.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para localizar de manera precisa un órgano o tumor que va a tratarse con un haz de radiación, y un marcador adaptado para su utilización en dicho procedimiento.

Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para el seguimiento de la ubicación, el cambio de tamaño de un órgano o tumor, y un marcador adaptado para su utilización en dicho procedimiento.

Asimismo, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de fusión de imágenes.

Sumario de la invención

La invención proporciona procedimientos tal como se define en las reivindicaciones 1-3. La presente descripción se refiere, en un aspecto, a un marcador intersticial para localizar un órgano, tumor o lecho tumoral dentro de un cuerpo de mamífero. El marcador presenta un extremo proximal, un extremo distal, y una longitud intermedia continua. Al menos una parte de la longitud intermedia es visible con al menos una modalidad de obtención de imágenes y presenta una flexibilidad de manera que dicho marcador se adapta a los movimientos y cambios de conformación de dicho órgano, tumor o lecho tumoral. En una realización preferida, el marcador intersticial presenta una razón de

dicha longitud con respecto a su diámetro de 10 o superior. Dependiendo de la aplicación, dicha razón puede ser incluso de 250 o superior. El marcador intersticial puede comprender un hilo flexible, y dicho hilo puede estar en forma de una bobina helicoidal, por lo que se obtiene una flexibilidad ventajosa. El marcador de bobina helicoidal puede comprender secciones de diferente paso. Las secciones de diferente paso presentan características diferentes en cuanto a la visibilidad con diferentes modalidades de obtención de imágenes, y también presentan diferentes características mecánicas en cuanto a la flexibilidad longitudinal y lateral. Al menos partes del marcador pueden estar constituidas por material radiopaco. Pueden ser visibles con obtención de imágenes diagnósticas por rayos X, por ejemplo rayos X que presentan una energía en el intervalo de 100 keV. También pueden ser visibles ventajosamente con rayos X de energía superior utilizados en haces de tratamiento, por ejemplo rayos X en el intervalo de 3 a 50 MeV. También pueden ser visibles preferiblemente con obtención de imágenes por ecografía. El marcador puede incluir uno o más anclajes titulares en extremos opuestos del mismo y/o en puntos intermedios para fijar el marcador en el órgano, tumor o lecho tumoral. De ese modo el marcador se adaptará a los cambios de tamaño y conformación, especialmente los cambios de tamaño longitudinal. Pueden usarse otros medios para anclarse a dicho órgano, tumor o lecho tumoral, por ejemplo, una estructura de la superficie lateral del marcador que mejora el agarre del marcador al tejido, tal como los rebordes en la superficie exterior de una bobina helicoidal. El marcador está compuesto preferiblemente por un material biocompatible adecuado para la implantación permanente. Un material de este tipo puede ser rodio, platino, iridio, tántalo, titanio, plata, oro, níquel, aleaciones que contienen estos metales y acero inoxidable.

Según otro aspecto de la descripción, se proporciona un procedimiento para tratar un órgano de tejido blando, tumor o lecho tumoral de un paciente con un haz de radiación, utilizando una configuración de administración de haces, en el que se administra una dosis recetada en una o más fracciones. Se insertan uno o más marcadores de la invención en el órgano, tumor o lecho tumoral. Entonces se coloca de manera aproximada al paciente para recibir el haz de radiación y luego se forma una imagen del marcador o marcadores con una modalidad de obtención de imágenes, por ejemplo, imagen por rayos X. A partir de la imagen o imágenes, puede inferirse la posición, conformación y cambio de conformación exactos de dicho órgano, tumor o lecho tumoral. Entonces puede ajustarse la posición de paciente y/o la configuración de administración del haz de radiación con el fin de dirigir el haz de radiación hacia el órgano, tumor o lecho tumoral, y administrar el haz de tratamiento exactamente para la ubicación, tamaño u orientación precisos del órgano. Si la dosis recetada va a administrarse en fracciones sucesivas, pueden repetirse las etapas anteriores, adaptando cada vez la posición del paciente y la configuración de administración de haces en consecuencia, cuando el órgano que va a tratarse cambia de posición, tamaño y/u orientación durante el tratamiento.

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de determinación del cambio de conformación, tamaño o ubicación de un órgano, tumor o lecho tumoral. Se insertan uno o más marcadores en el órgano, tumor, o lecho tumoral. Los marcadores presentan flexibilidad de manera que se adaptan a los movimientos y cambios de conformación del órgano, tumor o lecho tumoral. La longitud del marcador puede escogerse según el tamaño del órgano, tumor o lecho tumoral del que va a realizarse un seguimiento. Se toman imágenes sucesivas del órgano. A partir del cambio de conformación o posición de dichos marcadores, se infiere el cambio de conformación, tamaño o ubicación del órgano, tumor o lecho tumoral.

El procedimiento comprende la inserción de dos o más marcadores en dicho órgano, tumor, o lecho tumoral. Puede obtenerse información adicional a partir de la distancia relativa, orientación relativa y cambio de conformación o posición de los dos o más marcadores.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para determinar el cambio de conformación, tamaño o ubicación de una cavidad de escisión. Una vez realizada una escisión, el cirujano coloca dos o más marcadores a lo largo de una periferia de la cavidad de escisión. La flexibilidad de los marcadores de la invención es tal que los marcadores pueden adaptarse a lo largo de la periferia de la escisión. Los marcadores pueden coserse en su sitio o anclarse por medio de sus anclajes titulares. Tomando imágenes sucesivas puede inferirse el cambio de conformación, tamaño o ubicación de la cavidad de escisión a partir del cambio de conformación o posición de los marcadores.

Según otro aspecto de la descripción, se proporciona un procedimiento para marcar límites de regiones anatómicas en un cuerpo de mamífero. Se obtiene una imagen en tiempo real de conformidad con una modalidad de obtención de imágenes, por ejemplo ultrasonoscopia, o fluoroscopia, que muestran las regiones anatómicas en una pantalla, en la que pueden identificarse los límites de dichas regiones anatómicas. Se insertan uno o más marcadores, se guía mediante la visualización en tiempo real, colocando los extremos distal y/o proximal de los marcadores en los límites de las regiones anatómicas de interés. En una realización preferida de dicho procedimiento, la región anatómica de interés es la región de la próstata, y los límites incluyen el vértice de la próstata, la base de la próstata, el límite próstata-recto, los límites laterales de la próstata y los límites del colon, la uretra, la vejiga, las vesículas seminales, los haces neurovasculares y el bulbo del pene. Las imágenes en tiempo real pueden obtenerse ventajosamente a través de una sonda ecográfica transrectal.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para formar una pluralidad de imágenes obtenidas a través de una o más modalidades de obtención de imágenes (por ejemplo, radiografía de

rayos X, TAC, ultrasonografía), de una región anatómica. Se insertan dos o más marcadores en o cerca de la región anatómica de interés. Se obtienen imágenes de la región anatómica, mostrando entre otros los marcadores. Entonces se procesan las imágenes para modificar las escalas y orientaciones para alinear los tamaños, conformaciones y posiciones de los marcadores en cada una de las imágenes.

5 En el procedimiento para fusionar imágenes, se insertan dos o más marcadores en o cerca de la región anatómica. Entonces pueden utilizarse las distancias relativas y orientaciones relativas de los dos o más marcadores para modificar las escalas y orientaciones de las imágenes.

10 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a a 1d muestran cómo puede utilizarse un par de marcadores para realizar un seguimiento del cambio de conformación de un órgano. En particular, la figura 1a representa un volumen de tejido normal, la figura 1b representa un volumen de tejido bajo una presión uniforme desde arriba, la figura 1c representa un volumen de tejido bajo una tensión uniforme desde arriba y la figura 1d representa un volumen de tejido bajo una presión no uniforme.

Las figuras 2a y 2b muestran cómo puede utilizarse un par de marcadores paralelos para realizar un seguimiento del cambio de conformación de un órgano. En particular, la figura 2a representa un tejido normal con marcador paralelo y la figura 2b representa un tejido con marcador paralelo bajo presión o crecimiento desde abajo.

La figura 3a representa un órgano tras la inserción de un marcador intersticial. La figura 3b representa el mismo órgano y marcadores tras un aumento de tamaño de parte del órgano, y la figura 3c representa el mismo órgano y marcadores tras una disminución de tamaño del órgano. En particular, la figura 3a representa marcadores paralelos adyacentes a un volumen de tejido o tumor existente, la figura 3b representa marcadores paralelos adyacentes a un tumor existente que muestra reacción de marcador con el crecimiento del tumor y la figura 3c representa marcadores paralelos adyacentes a un tumor existente que muestra reacción de marcador con el encogimiento del tumor.

La figura 4 muestra un marcador insertado tal como se utiliza para marcar un sitio de biopsia, en particular una representación de una mama humana que indica el hueco bajo la superficie formado mediante la lumpectomía. El cirujano tendrá la opción de desplegar una longitud continua de marcador alrededor de la periferia del hueco (lecho de escisión) o varias longitudes colocadas estratégicamente alrededor del propio lecho.

La figura 5 es una representación esquemática de un conjunto de marcadores insertados en una próstata. En particular, la figura 5 representa un esquema para la utilización de marcadores alargados para identificar el tamaño, la conformación y la posición actuales de la próstata y para identificar cualquier posible cambio de la glándula antes, durante o después de un procedimiento de radioterapia.

La figura 6 es una vista en perspectiva de un aparato utilizado para colocar un conjunto de marcadores en una próstata. En particular, la figura 6 representa un esquema para desplegar el patrón de marcador alargado tal como se identifica en la figura 5 mediante la utilización de agujas y un molde rectilíneo diseñado para la alineación transperineal con TRUS, inserción con patrón de las agujas e inserción de los marcadores alargados mediante esas agujas.

La figura 7 es una vista lateral de un marcador, en la que el marcador es una bobina helicoidal, que presenta un paso constante. En particular, la figura 7 muestra un diagrama de una bobina de marcador alargada típica, en la que se representa una cinta (100) con un tamaño de hilo de 50 x 200 micras, con un extremo proximal (101) y un extremo distal (102) para una longitud (103) intermedia en este caso de 5 cm y un diámetro (105) de bobina de 500 micras.

La figura 8 es una vista lateral de un marcador, en la que el marcador es una bobina helicoidal, que presenta secciones de alto paso y secciones de bajo paso. En particular, la figura 8 representa un diagrama esquemático de una única bobina alargada con paso variable para alcanzar una combinación diferente de flexibilidad, radiopacidad y visibilidad en ecografías, en la que se representan una parte de bobina densa (110) más "radiopaca" y una parte de bobina menos densa (115) más flexible.

Las figuras 9a-9d son imágenes de las bobinas de marcador obtenidas mediante diversas técnicas de obtención de imágenes, concretamente a) fluoroscopia, b) TAC, c) rayos X, d) ecografía.

60 Descripción detallada de la invención

El marcador con bobina presenta una flexibilidad tal, tanto axial como transversalmente, que cuando se inserta en un órgano flexible tal como mama o próstata, se adaptará a los cambios de conformación de dicho órgano. La flexibilidad lateral de los marcadores debe ser similar a la flexibilidad de los tejidos en los que se inserta. El marcador con bobina no presenta ninguna resistencia mecánica al cambio de conformación. Tras la inserción a través de una

- aguja, el marcador es mayoritariamente recto. Cuando el órgano cambia de conformación, o bien bajo la influencia del tratamiento o bien en tensiones o crecimiento naturales, los marcadores flexibles adoptarán una conformación curvada. Se ha experimentado que los marcadores con bobina agarran el órgano en el que se insertan, y se adaptan al cambio de conformación longitudinal. Por tanto, puede realizarse un seguimiento del cambio de conformación y la posición relativa de los marcadores para realizar un seguimiento del aumento de tamaño y cambio de conformación del órgano. El hecho de que los marcadores de la invención presenten una excelente visibilidad en ecografías significa que puede realizarse este examen repetido con la técnica de ecografía, evitando así las dosis de exposiciones a rayos X repetidas.
- La implantación de dos o más marcadores con bobina en un órgano permite realizar un seguimiento de la posición del órgano en el cuerpo. Esto es especialmente necesario para órganos flexibles tales como mama o próstata. Dependiendo del contenido de la vejiga o el colon, la próstata puede desplazarse varios cm. El tratamiento mediante un haz externo puede dirigirse con una precisión mejor que 1 mm.
- Las figuras 1a, 1b, 1c, 1d ilustran cómo puede realizarse un seguimiento del cambio de conformación de un órgano utilizando los marcadores. En la figura 1a, se han insertado dos marcadores 1, 2 en un órgano 3 (simbolizado en este caso como un balón lleno de gel). Los marcadores son rectos tras la inserción. En la figura 1b, el órgano se ha sometido a una presión uniforme desde arriba, y el cambio de conformación del órgano puede inferirse a partir del cambio en la orientación relativa de los marcadores. De manera similar, en la figura 1c, el órgano se ha sometido a una tensión uniforme desde arriba, y los marcadores muestran un cambio correspondiente en la posición relativa. En la figura 1d, el órgano se ha sometido a una presión no uniforme, por ejemplo debida a tensiones dentro del cuerpo (vejiga o estómago llenos, gases, hinchazón, etc.), tensiones de crecimientos localizados (tumores), tensiones externas (ropa o equipo en contacto con el paciente), cambios de peso, cambios de hidratación, etc. Se reflejan en el cambio de conformación de la longitud intermedia del marcador 1.
- La utilización de dos o más marcadores intersticiales insertados paralelos permite un seguimiento aún mejor del cambio de conformación, tal como se muestra en las figuras 2a y 2b.
- Tal como se ilustra en las figuras 3a, 3b, y 3c, puede realizarse un seguimiento de la evolución de un órgano o tumor utilizando los marcadores intersticiales de la invención. En la figura 3a, se ha insertado uno o más marcadores paralelos y rectos alrededor de una región 4 de interés. Se obtienen imágenes posteriores tras un periodo y pueden mostrar el crecimiento (figura 3b) o la disminución de tamaño (figura 3c) de la región de interés. Debe hacerse hincapié en que la técnica de obtención de imágenes para el seguimiento de poder visualizar los marcadores, pero no es necesario que se visualice la región de interés. Por tanto, puede utilizarse una técnica de obtención de imágenes que es más rápida, menos invasiva o más cómoda para el paciente. Especialmente, puede utilizarse la técnica de obtención de imágenes por ecografía.
- Otra aplicación del marcador intersticial según la invención es marcar un "lecho de escisión". Específicamente, en numerosos procedimientos médicos se extirpa quirúrgicamente un volumen de tejido, tal como en el caso de una lumpectomía. En muchos de estos casos es importante poder volver a este mismo volumen de tejido para procedimientos de seguimiento tales como terapia de radiación, escisión quirúrgica adicional, etc. Dado que este volumen "vacío" está mal definido hasta que se completa el proceso de curación, marcadores flexibles alargados colocados en el tejido inmediatamente adyacente a este volumen pueden proporcionar una descripción detallada de la ubicación. En este caso, los marcadores puntuales presentan las mismas deficiencias que las identificadas anteriormente para el marcaje de volumen de tejido blando o tumor con el problema añadido de que la migración típica de 2-3 mm puede hacer que el marcador caiga al volumen de escisión y simplemente "flote" en ese hueco de tejido. La longitud extendida del marcador intersticial elimina esa posibilidad. En estos casos, el marcador alargado puede o bien insertarse en el tejido objetivo o bien coserse en su sitio en casos en los que se ha utilizado una intervención quirúrgica abierta. La figura 4 representa una mama 5 humana que indica el lecho de escisión por debajo de la superficie 6 (hueco formado mediante la lumpectomía), y la cicatriz 8 quirúrgica a nivel de la piel. El cirujano tendría la opción de desplegar una longitud continua de marcador 7 alrededor de la periferia del lecho de escisión o varias longitudes colocadas estratégicamente alrededor del propio lecho.
- El marcador es particularmente útil en la terapia de haz externo de cáncer de próstata. Los pacientes a los que se les ha diagnosticado cáncer de próstata (u otro) tienen varias opciones quirúrgicas (prostactectomía radical u otra escisión quirúrgica del tejido afectado) y no quirúrgicas para evaluar para su tratamiento. Estas opciones no quirúrgicas incluyen opciones de terapia con radiación, terapia hormonal, hipotermia, hipertermia, fármacos y terapia genética. Hasta la fecha, sólo la terapia con radiación y la extirpación quirúrgica han mostrado tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años superiores al 80% y representan las normas asistenciales en la industria. De las opciones de terapia con radiación, el objetivo principal es suministrar tanta radiación (hasta la dosis recetada) como sea posible al órgano (en este caso la próstata) y tan poca radiación como sea posible a todos los tejidos circundantes para reducir la comorbilidad (o efectos secundarios) de este procedimiento. Como resultado, la progresión de la terapia con radiación por haz externo a lo largo de las dos últimas décadas se ha centrado en proporcionar un haz de radiación que se corresponde con la conformación del órgano. Con cada año que pasa, publicaciones muestran avances sobre poder dirigir la radiación de maneras más eficaces y reducir continuamente la

dosis a tejidos adyacentes. En este momento, la más precisa de estas terapias (terapia con protones) reivindica la capacidad de localizar el haz hasta 0,1 mm de la ubicación objetivo prevista.

5 La figura 5 ilustra el procedimiento para marcar los límites de regiones anatómicas, con aplicación a la próstata 9. Se ha insertado un marcador alargado 10 en la próstata, cerca del límite próstata/recto. Tal marcador puede presentar normalmente una longitud de 4 cm, y se utiliza para el ajuste de la altura. Marcadores alargados 11 y 12 se ubican a la izquierda y a la derecha de la próstata, y delimitan el ancho lateral de la glándula en el plano medio. Estos marcadores se utilizan junto con el marcador 10 para la alineación izquierda-derecha. El marcador 13 define el vértice de la próstata, y se utiliza para el ajuste cráneo-caudal de la posición del paciente. El marcador 14 define la base de la próstata, y se utiliza para el ajuste cráneo-caudal. Una vez colocados, estos marcadores se adaptarán al cambio de posición, tamaño y orientación de la glándula, y por tanto permitirán el seguimiento de la disminución o el aumento de tamaño del órgano, y permiten una colocación y direccionamiento precisos durante el tratamiento con haz de radiación.

15 La figura 6 ilustra un dispositivo 15 conocido utilizado para desplegar el patrón de marcador alargado identificado en la figura 5 a través de la utilización de agujas 16 y un molde 17 rectilíneo diseñado para la alineación transperineal con TRUS (ecografía transrectal), y un procedimiento de inserción con patrón de marcadores alargados 1 a través de esas agujas, con hilos de empuje. También pueden insertarse marcadores de próstata de manera digital a través del recto y colocarse con guiado táctil y/o guiado mediante obtención de imágenes por ecografía.

20 La figura 7 representa un marcador con bobina 1, que presenta un diámetro exterior de 500 μm (0,5 mm), compuesto por hilo delgado que presenta una sección rectangular de 50 X 200 μm , bobinado con el lado ancho a lo largo del eje de la bobina, y que presenta una longitud de 5 cm. La longitud del marcador puede elegirse según se requiera por la aplicación, y puede ser de tan sólo 1 cm para marcar los extremos longitudinales de un órgano, tal como en el caso del vértice y la base de la próstata, y tan largo como sea necesario, por ejemplo para sitios de biopsia, en los que pueden utilizarse longitudes de 10 cm o más. Dependiendo de la aplicación, el diámetro exterior puede elegirse entre 25 μm y 2500 μm , y el hilo puede presentar una sección transversal circular con un diámetro de entre 10 μm y 2500 μm o una sección transversal rectangular con tamaños de entre 10 μm y 500 μm . La razón de aspecto, es decir la razón de longitud con respecto al diámetro exterior en el ejemplo mostrado es de 100, pero se ha determinado que una razón de aspecto en el intervalo entre 10 y 250 o superior proporciona una buena combinación de flexibilidad y visibilidad en rayos X y ecografías. Otro rasgo característico de una bobina helicoidal es el paso, que puede definirse como la longitud axial entre dos arrollamientos de bobina sucesivos.

35 A continuación, se proporcionan otros ejemplos de bobinas aptas para aplicaciones particulares:

Ejemplo 1

40 Diseñado principalmente para su utilización con técnicas de obtención de imágenes por ecografía o rayos X de diagnóstico.

Material	Rodio
Diámetro exterior de hélice	350 μm
Diámetro interior de hélice	250 μm
Hilo rectangular, tamaño	200 x 50 μm
Paso de hilo	240 +/-40 μm

Ejemplo 2

45 Diseñado principalmente para rayos X, fluoroscopio o ecografía de diagnóstico.

Material	Platino
Diámetro exterior de hélice	500 μm
Diámetro interior de hélice	350 μm
Hilo circular	75 μm de diámetro
Paso de hilo	90 +/-9 μm

Ejemplo 3

50 Diseñado principalmente para obtención de imágenes portales (rayos X de alta energía)

Material	Oro
Diámetro exterior de hélice	2,0 mm
Diámetro interior de hélice	1,2 mm
Diámetro de hilo	0,4 mm
Paso de hilo	0,48 +/-0,08 mm

5 La flexibilidad lateral obtenida utilizando una bobina según la invención es muy alta. Esta flexibilidad se determina fácilmente midiendo la caída de una longitud de bobina helicoidal sujeta horizontalmente en un extremo. El otro extremo cae en respuesta a su propio peso. Se determinó que una bobina fabricada de acero inoxidable, que presenta un diámetro exterior de 350 μm , un hilo de sección transversal rectangular de 200 μm por 50 μm , un paso de 220 μm , y una longitud libre de 35,5 mm, cae 2,9 mm.

10 La figura 8 representa una realización preferida de un marcador con bobina 1, que presenta secciones de diferente paso. Las secciones de alto paso 18 (bobinas menos densas) proporcionan una buena flexibilidad, mientras que las secciones de bajo paso 19 (bobinas densas) proporcionan una buena visibilidad en rayos X y ecografías.

15 La figura 9a-9d representa imágenes de las bobinas de marcador de la presente invención obtenidas a partir de diversas técnicas de obtención de imágenes: fluoroscopia (figura 9a), TAC (figura 9b), rayos X (figura 9c) y ecografía (figura 9d).

20 Los inventores de la presente invención han descubierto que una bobina helicoidal, tal como se da a conocer en la patente US n° 6.419.621 puede utilizarse de manera eficaz como marcador intersticial. Más precisamente, dicho documento da a conocer un hilo de bobina radioactivo. Estos hilos de bobina radioactivos se obtienen mediante un proceso de activación que puede ser exposición a un haz acelerado de partículas cargadas de un material precursor, mediante técnica de implantación iónica, o mediante deposición de película fina de un isótopo. La bobina que puede utilizarse como marcador intersticial es la bobina antes de la activación. Esto permite utilizar el mismo material para su utilización como marcador intersticial al igual que como precursor para fabricar un dispositivo de braquiterapia. Estas bobinas también pueden utilizarse tras su activación, y utilizarse simultáneamente como dispositivo de braquiterapia y como marcador, para un tratamiento combinado de braquiterapia/irradiación con haz externo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de determinación del cambio de conformación, tamaño o ubicación de un órgano (3), tumor o lecho tumoral (4) dentro de un cuerpo de mamífero que presenta dicho órgano (3), tumor o lecho tumoral (4) con dos o más marcadores insertados previamente, comprendiendo dichos marcadores un hilo flexible en forma de una bobina helicoidal que es flexible tanto axial como transversalmente y que presenta un extremo proximal, un extremo distal y una longitud intermedia continua, siendo visible al menos una parte de dicha longitud intermedia de dichos marcadores con al menos una de las modalidades de obtención de imágenes que comprenden técnicas de radiografía de rayos X, TAC, ultrasonografía, fluoroscopia, pudiendo dichos marcadores determinar o adaptarse a movimientos y cambios de conformación, tamaño o ubicación de dicho órgano, tumor o lecho tumoral dentro de dicho cuerpo de mamífero, que comprende las etapas siguientes:
- tomar imágenes sucesivas de dicho órgano (3), tumor o lecho tumoral (4) a través de dicha modalidad de obtención de imágenes;
 - inferir el cambio de conformación, tamaño o ubicación de dicho órgano (3), tumor o lecho tumoral (4) a partir de la distancia relativa, la orientación relativa y el cambio de conformación o posición de dichos marcadores.
2. Procedimiento de determinación del cambio de conformación, tamaño o ubicación de una cavidad de escisión (6) de un paciente que presenta dicha cavidad de escisión (6) con dos o más marcadores colocados previamente a lo largo de una periferia de dicha cavidad de escisión (6), comprendiendo dichos marcadores un hilo flexible en forma de una bobina helicoidal que es flexible tanto axial como transversalmente y que presenta un extremo proximal, un extremo distal y una longitud intermedia continua, siendo visible al menos una parte de dicha longitud intermedia de dichos marcadores con al menos una de las modalidades de obtención de imágenes que comprenden técnicas de radiografía de rayos X, TAC, ultrasonografía, fluoroscopia, presentando dichos marcadores una longitud en proporción a un tamaño de dicha cavidad de escisión (6), y pudiendo determinar o adaptarse a los movimientos y cambios de conformación, tamaño o ubicación de dicha cavidad de escisión, presentando dichos marcadores una flexibilidad tal que permita que dichos marcadores puedan adaptarse a la curvatura de dicha periferia, que comprende las etapas siguientes:
- tomar imágenes sucesivas de dicho órgano a través de dicha modalidad de obtención de imágenes;
 - inferir el cambio de conformación, tamaño o ubicación de dicha cavidad de escisión (6) a partir de la distancia relativa, orientación relativa y el cambio de conformación o posición de dichos marcadores.
3. Procedimiento para fusionar una pluralidad de imágenes obtenidas a través de una o más modalidades de obtención de imágenes de una región anatómica (4) en un cuerpo de mamífero que presenta una región anatómica con dos o más marcadores insertados previamente en o en la proximidad de dicha región anatómica (4), comprendiendo dichos marcadores un hilo flexible en forma de una bobina helicoidal que es flexible tanto axial como transversalmente y que presenta un extremo proximal, un extremo distal y una longitud intermedia continua, siendo visible al menos una parte de dicha longitud intermedia de dichos marcadores con al menos una de las modalidades de obtención de imágenes que comprenden técnicas de radiografía de rayos X, TAC, ultrasonografía, fluoroscopia, pudiendo dichos marcadores determinar o adaptarse a los movimientos y cambios de conformación, tamaño o ubicación de dicha región anatómica, que comprende las etapas siguientes:
- obtener dicha pluralidad de imágenes de dicha región anatómica (4);
 - usar las distancias relativas, orientaciones relativas de dichos marcadores para modificar las escalas y orientaciones de dichas imágenes para alinear los tamaños, conformaciones y posiciones de dichos dos o más marcadores en cada una de dichas imágenes.

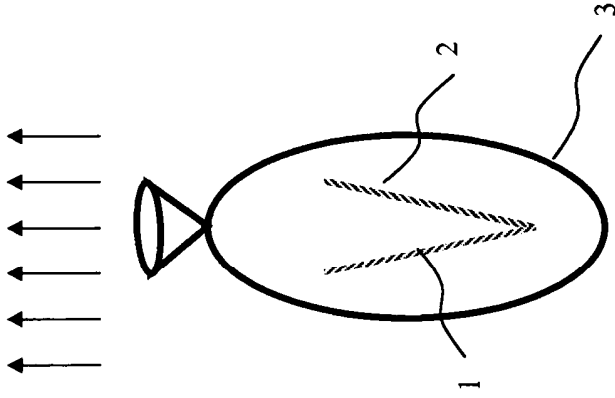


Figure 1c

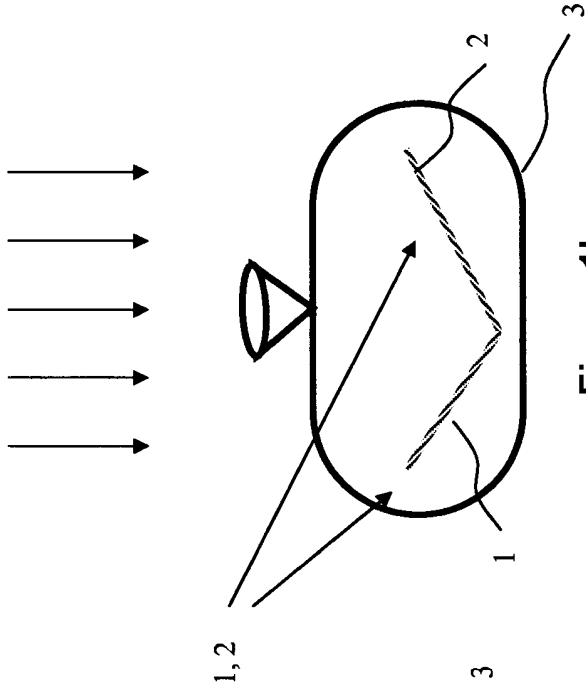


Figure 1b

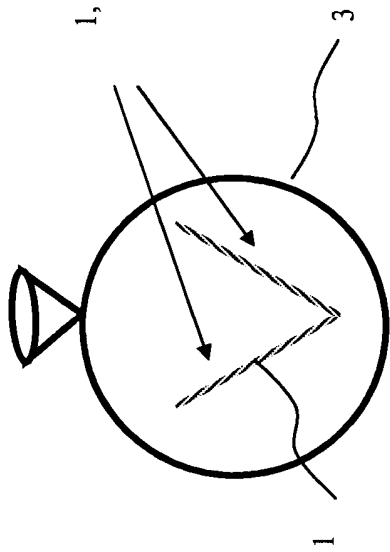


Figure 1a

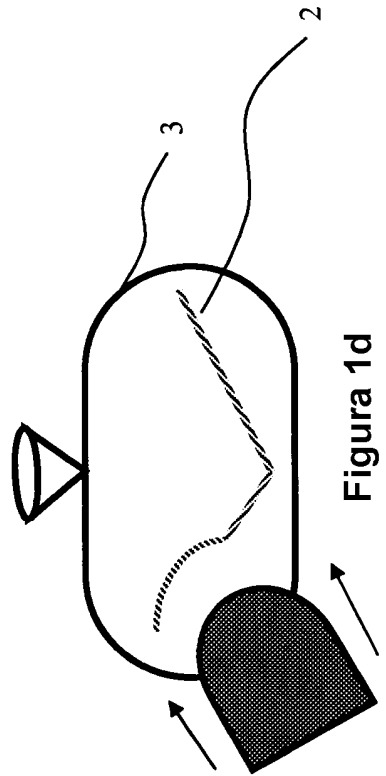


Figure 1d

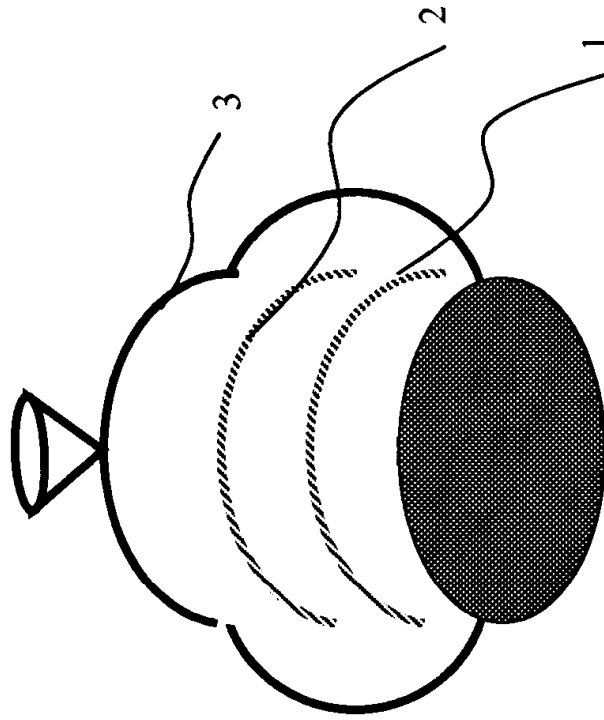


Figura 2b

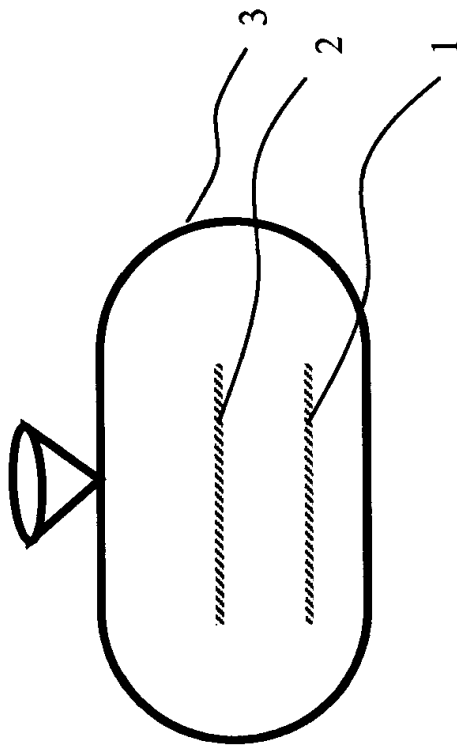


Figura 2a

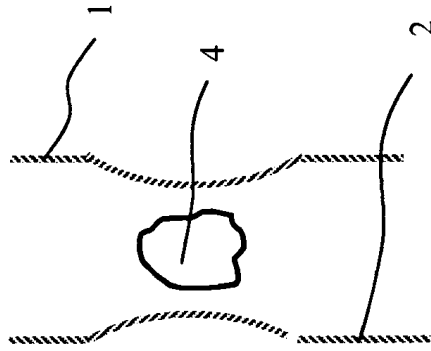


Figura 3a

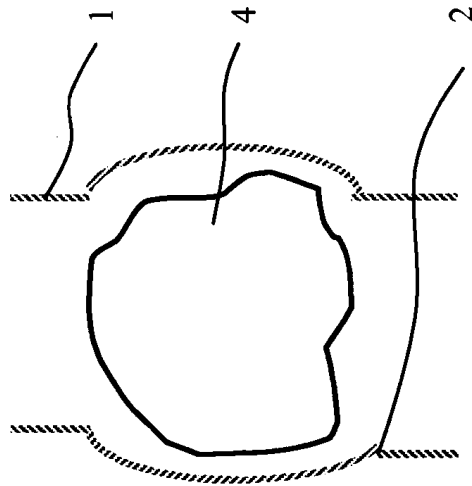


Figura 3b

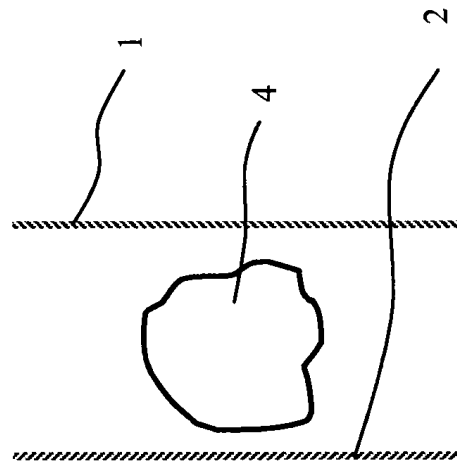


Figura 3c

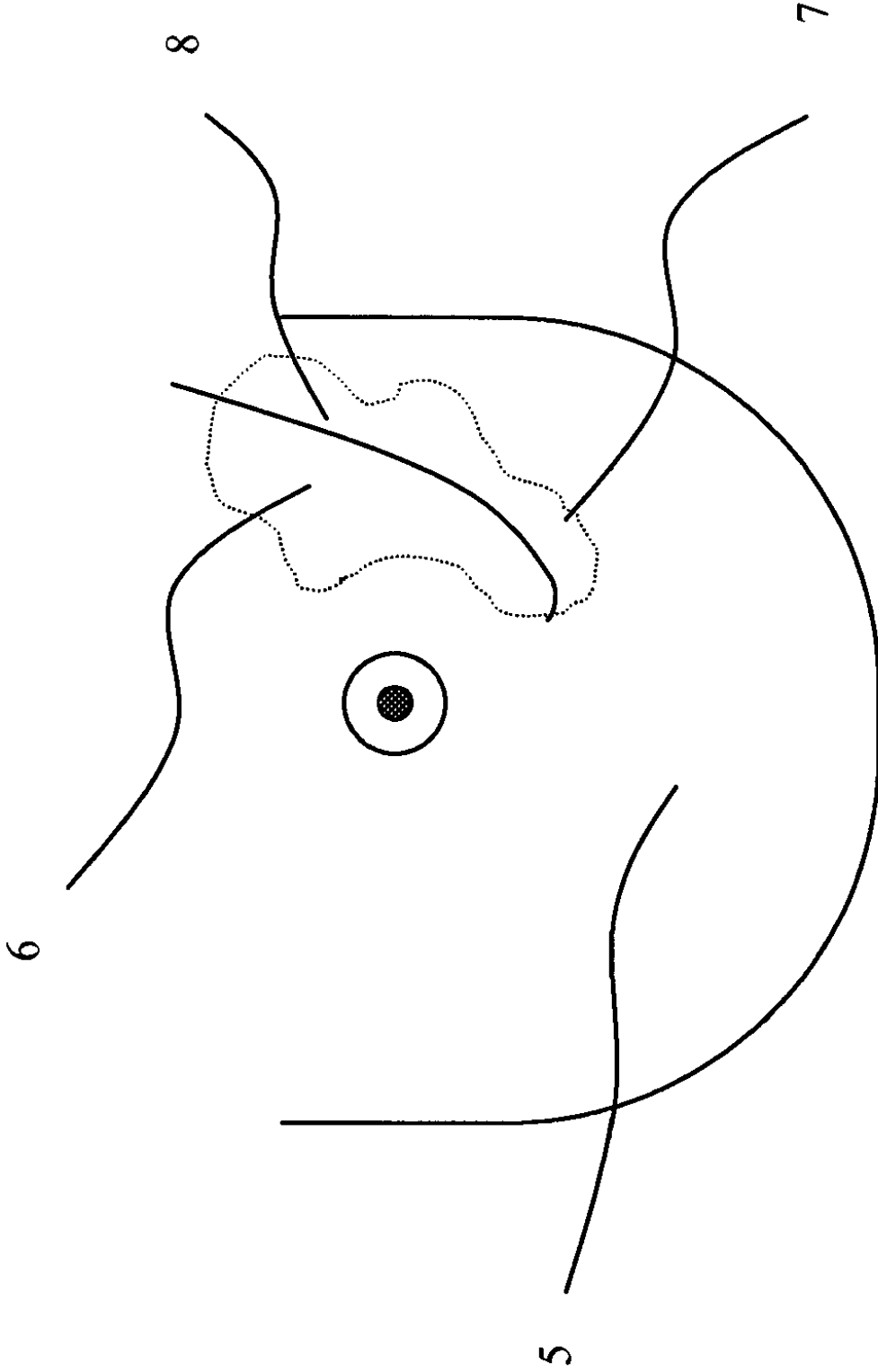
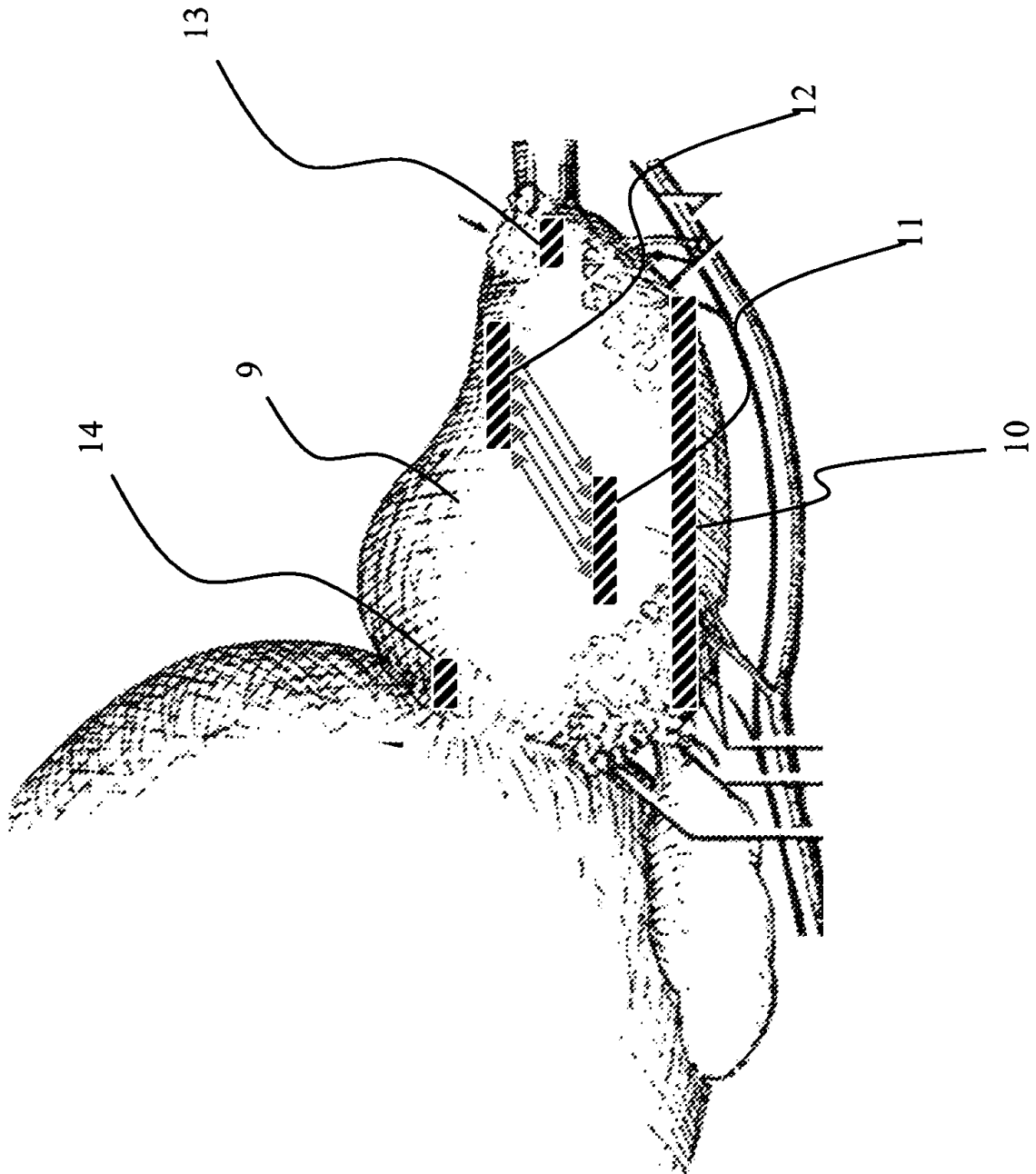


Figura 4

Figura 5



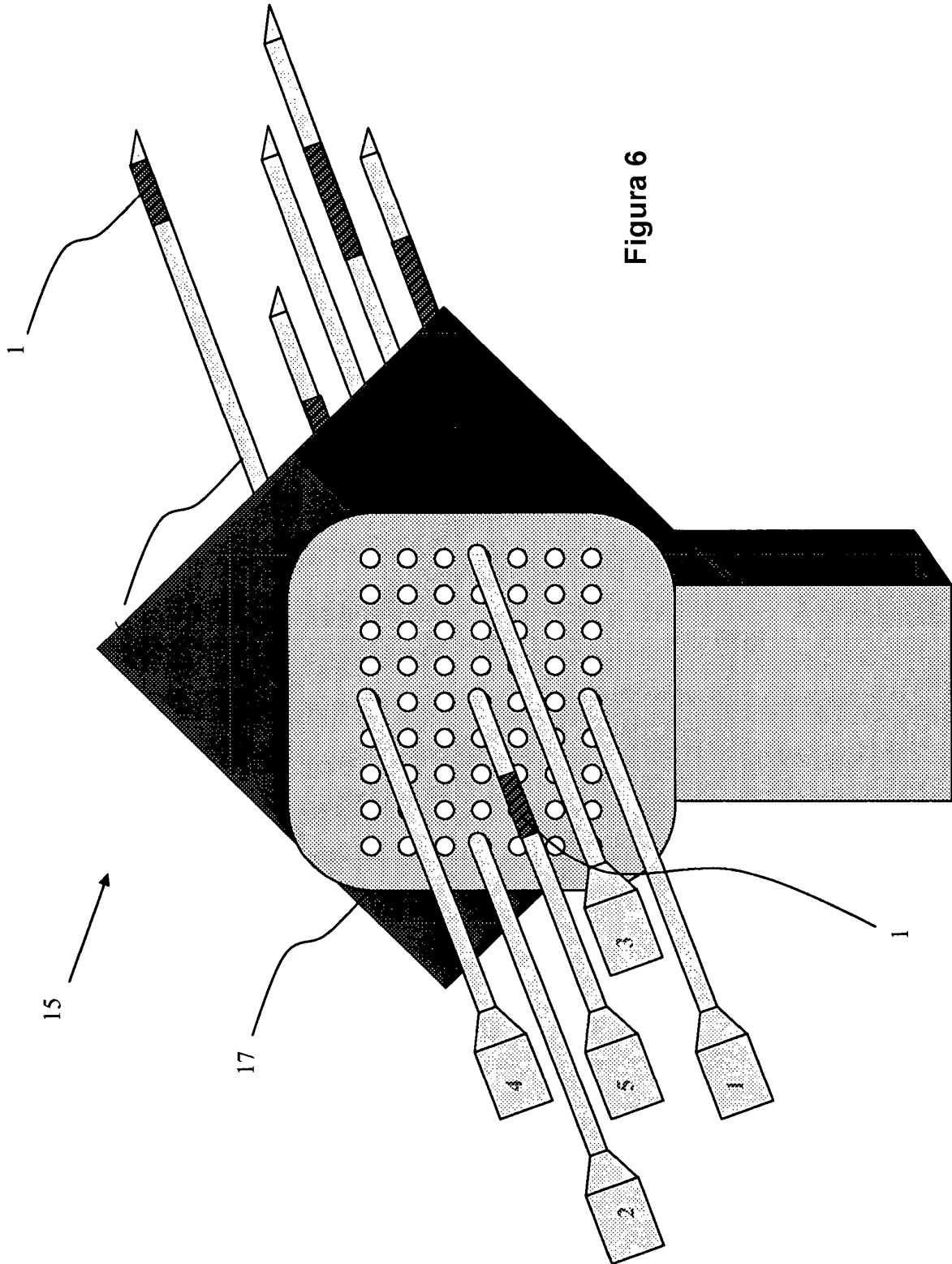


Figura 6

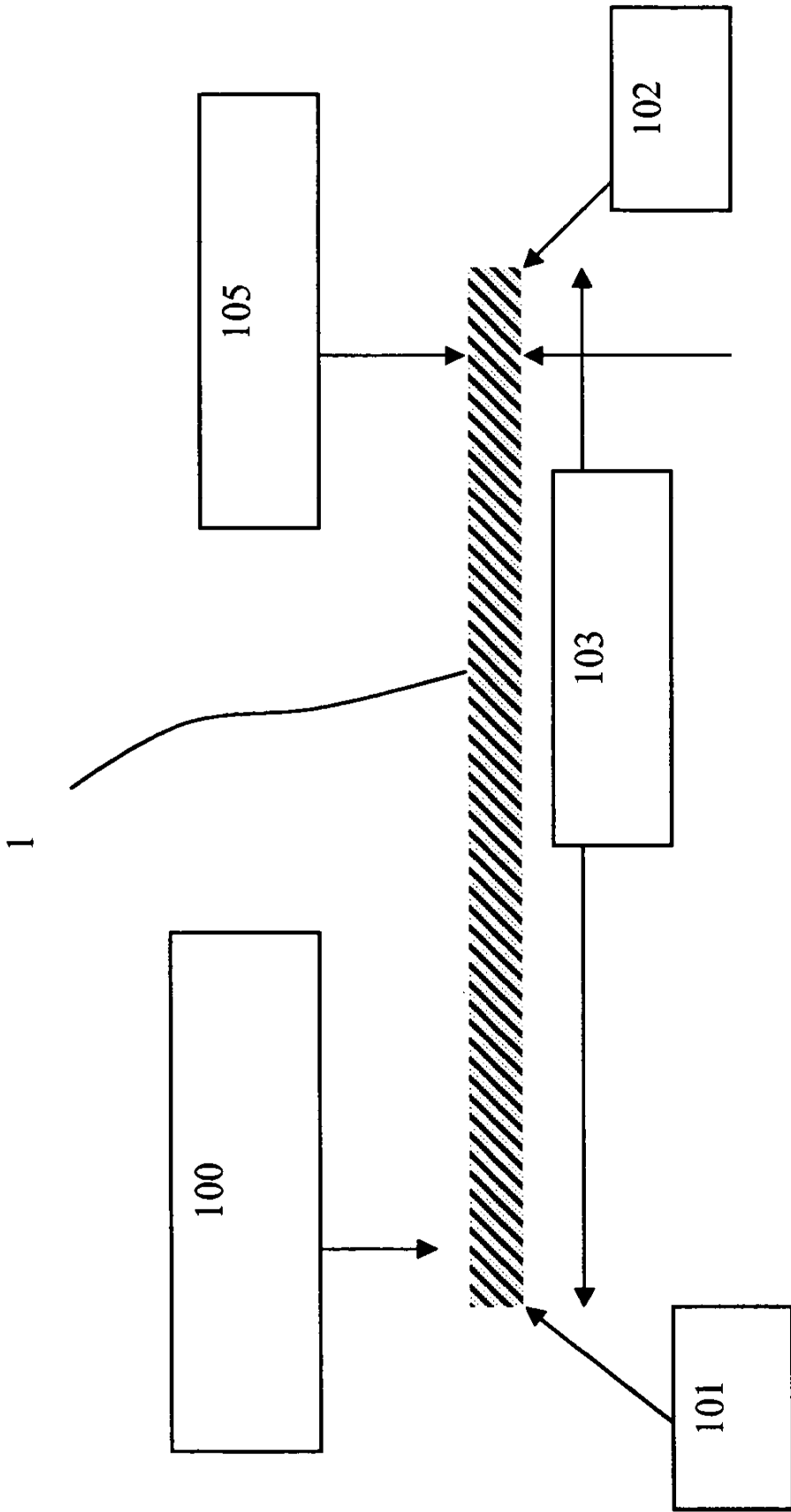


Figura 7

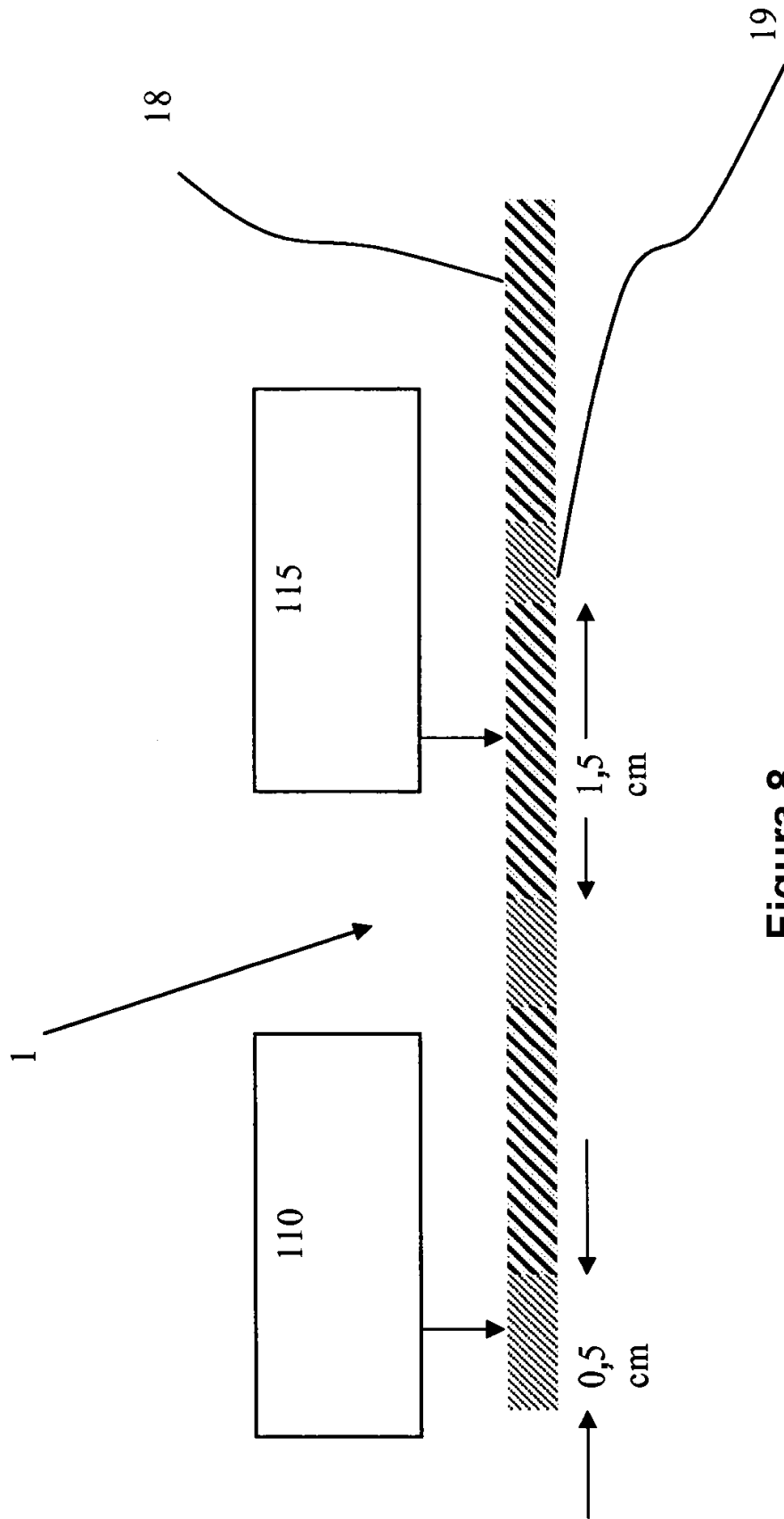
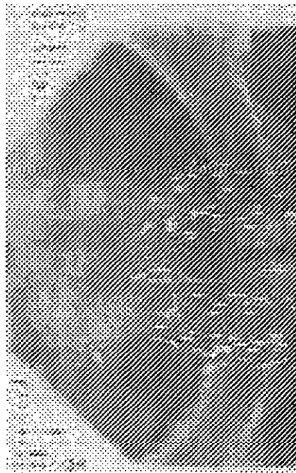


Figura 8

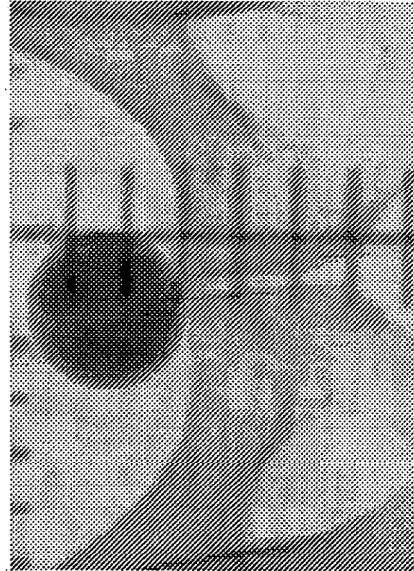
Fluoroscopia con bobina de Rh



TAC con bobina de Rh



Rayos X con bobina de Rh



Ecografía con bobina de Rh



Figuras 9a-d