

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 291**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08802825 .3**

96 Fecha de presentación: **08.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2288413**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2011**

54 Título: **Dispositivo terapéutico que combina radioterapia y termoterapia**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

73 Titular/es:
**Helmholtz Zentrum München Deutsches
Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
(GmbH)
Ingolstädter Landstrasse 1
85764 Neuherberg, DE**

72 Inventor/es:
ISSELS, Rolf

74 Agente/Representante:
Espiell Volart, Eduardo María

ES 2 384 291 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

Dispositivo terapéutico que combina radioterapia y termoterapia.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un dispositivo terapéutico para el tratamiento de un paciente, en particular para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

Una de las terapias convencionales contra el cáncer es la radioterapia, la cual utiliza radiación ionizante para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación se puede administrar desde fuera mediante radioterapia de haz externo (EBRT) o desde el interior mediante la denominada braquiterapia.

10 Un desarrollo posterior de la radioterapia de haz externo consiste en la denominada tomoterapia, en la que la radiación se aplica al paciente de forma helicoidal mediante una fuente de radiación la cual gira alrededor del paciente. Una ventaja de la tomoterapia reside en la capacidad para aplicar la radiación de modo preciso a un tumor canceroso evitando el tejido normal sano que lo rodea.

15 Otro tratamiento contra el cáncer es el denominado termoterapia, en el que se induce una hipertermia localizada o regional en el paciente en el área del tumor canceroso.

Un efecto positivo de la termoterapia radica en la mejora del riego sanguíneo y, por lo tanto, de la oxigenación en el tumor canceroso, de manera que las células tumorales responden mejor a la radioterapia o a la quimioterapia posterior.

20 Además, la termoterapia confiere a las células tumorales cancerosas la capacidad de reparar daños causados por una radioterapia precedente.

Asimismo se conoce la combinación de radioterapia y termoterapia para mejorar los resultados terapéuticos. Sin embargo, se discute si la termoterapia se debería administrar al paciente con cáncer antes o después de la radioterapia.

25 En algunas clínicas, los pacientes con cáncer se someten primero a una termoterapia. Después, los pacientes con cáncer son trasladados a otra habitación, en la que se administra la radioterapia a los pacientes en un aparato de radioterapia especializado, por ejemplo un aparato de tomoterapia.

30 En otras clínicas, los pacientes con cáncer se someten primero a la radioterapia, por ejemplo en un aparato de tomoterapia. Después, los pacientes con cáncer son trasladados a otra habitación, en la que se administra la termoterapia a los pacientes con cáncer con el fin de conferir a las células tumorales cancerosas la capacidad de reparar los daños causados por la radioterapia precedente.

Sin embargo, las terapias anti-cáncer convencionales antes mencionadas no son enteramente satisfactorias.

35 Asimismo se hace referencia a las patentes WO 2007/067830 A, WO 00/59576 A, WO 01/60236 A, EP 0719571 A, WO 02/45790 A, JP 09 099097 A, Montes: "A system for the simultaneous delivery of intraoperative radiation and ultrasound hyperthermia", International Journal of Hyperthermia, vol. 11, nº 1 (1995) y GB-A-1045546.

Sin embargo, ninguna de estas referencias de la técnica anterior describe la nueva idea de administrar una termoterapia guiada por imágenes para evitar puntos calientes y/o alcanzar una distribución especial deseada de la temperatura en el interior del cuerpo.

40 Resumen de la invención

Por lo tanto, un objetivo general de la invención consiste en proporcionar un dispositivo terapéutico mejorado para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Este objetivo se alcanza mediante un novedoso dispositivo terapéutico tal como se define en la reivindicación 1.

45 La invención comprende la enseñanza técnica general de que la radioterapia y la termoterapia se

deberían aplicar a las células cancerosas simultáneamente en el tiempo y en el espacio. Por lo tanto, la invención se distingue de las terapias combinadas convencionales antes mencionadas, en las que la termoterapia se administra a los pacientes con cáncer antes de la radioterapia o bien después de la radioterapia.

5 Por lo tanto, el dispositivo terapéutico de acuerdo con la invención comprende tanto un aparato de radioterapia como un dispositivo de calentamiento termoterapéutico integrado. El aparato de radioterapia aplica una radiación ionizante al paciente, mientras que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico induce una hipertermia regional en el paciente.

10 El término hipertermia define un procedimiento en el cual las células corporales del área de tratamiento se calientan a una temperatura de 40 °C a 46 °C. Cabe señalar, además, que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico induce sólo una hipertermia regional. Por lo tanto, la hipertermia está limitada en el espacio al área de tratamiento, mientras que las células corporales fuera del área de tratamiento permanecen a una temperatura más baja, cercana a la temperatura corporal normal.

15 Además, el aparato de radioterapia y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico preferentemente están adaptados para funcionar simultáneamente de manera que un área de tratamiento regional dentro del paciente se pueda someter simultáneamente a una radioterapia y a una hipertermia regional.

Además, el aparato de radioterapia preferentemente administra al paciente una radioterapia de haz externo (EBRT). No obstante, la invención no está limitada a una radioterapia de haz externo. De manera alternativa, la radiación ionizante se puede aplicar al paciente de otros modos, por ejemplo mediante una sonda la cual se inserta en el paciente.

20 Además, el aparato de radioterapia preferentemente administra al paciente una radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la cual es bien conocida en el estado de la técnica. Por lo tanto, el aparato de radioterapia genera una distribución de dosis la cual se adapta perfectamente al volumen objetivo (por ejemplo, un tumor), evitando al mismo tiempo los tejidos sanos conforme a las consideraciones radiobiológicas.

25 Asimismo cabe señalar que el aparato de radioterapia administra a un paciente una radioterapia guiada por imágenes (IGRT) utilizando imágenes del interior del cuerpo del paciente, en el que las imágenes se generan mediante un escáner corporal, por ejemplo un tomógrafo computarizado (CT). Preferentemente se utiliza un haz de rayos X para generar el denominado MV-CT (tomógrafo computarizado de megavoltaje) o el CT de haz cónico antes de comenzar con la radioterapia. Este MV-CT se iguala preferentemente con un CT de planificación generado previamente para corregir la posición del paciente para la radioterapia actual, lo cual se denomina 30 guiado interfaccional de imágenes.

Además, el aparato de radioterapia es preferentemente un aparato de tomoterapia el cual está adaptado para una aplicación guiada por imágenes y/o modulada en intensidad de haces de radiación ionizante, girando alrededor del paciente rodaja por rodaja en todas las direcciones.

35 Además, el aparato de tomoterapia comprende preferentemente un colimador multihojas para ajustar el campo de radiación a la forma del tumor modulando la distribución de la dosis según la forma del tumor. Los aparatos de tomoterapia adecuados se pueden adquirir en el mercado de la compañía Tomotherapy Inc. (EE.UU.).

40 El dispositivo de calentamiento termoterapéutico induce la hipertermia regional dentro del paciente preferentemente depositando en el paciente ondas ultrasónicas, electromagnéticas, en particular ondas de radiofrecuencia o microondas. La radiación antes mencionada se irradia preferentemente mediante una disposición de antenas la cual es preferentemente anular o presenta la forma de un anillo y rodea al paciente. La disposición de antenas utiliza preferentemente el principio de interferencia y rodea al paciente. Los dispositivos de calentamiento termoterapéuticos adecuados se pueden adquirir en el mercado de la compañía BSD Medical Corporation (EE.UU.).

45 Alternativamente, las células cancerosas se pueden calentar mediante una sonda la cual se puede insertar en el paciente en un área de tratamiento, calentando la sonda local o regionalmente al paciente en el área de tratamiento de manera que se induzca una hipertermia regional en las células incluidas en el área de tratamiento.

50 El dispositivo para el guiado de la radioterapia por imágenes, por ejemplo un tomógrafo computarizado de megavoltaje (MV-CT), también es útil para controlar la distribución del calor terapéutico. Básicamente, el MV-CT genera una distribución tridimensional de la densidad del paciente caracterizada por las denominadas

5 unidades de Hounsfield (UH), las cuales poseen una relación directa con el coeficiente de absorción μ del tejido: $UH(x, y) = 1.000 \cdot (\mu(x, y)/\mu_0 - 1)$, siendo el tejido de referencia μ_0 agua. La densidad UH depende de la temperatura, es decir, 0,45 UH/ °C para el tejido muscular. Por lo tanto, una serie de MV-CT, por ejemplo antes del tratamiento térmico, al final de la fase de calentamiento (por ejemplo, al cabo de 20 minutos) y más tarde durante la meseta, proporciona información valiosa adicional sobre la distribución de la temperatura.

10 Además, el dispositivo terapéutico de acuerdo con la invención comprende al menos una unidad de control que controla el funcionamiento del aparato de radioterapia y el funcionamiento del dispositivo de calentamiento termoterapéutico de acuerdo con un programa predeterminado el cual se ejecuta en la unidad de control. El programa predeterminado corresponde a un plan de tratamiento el cual se genera preferentemente en un sistema de planificación.

Por ejemplo, el programa predeterminado puede definir la ubicación y la forma del área de tratamiento del dispositivo de calentamiento termoterapéutico y/o del aparato de radioterapia. Esto permite ajustar el área de tratamiento a la ubicación y forma de un tumor canceroso el cual se ha de tratar.

15 En primer lugar se especifican en el conjunto de datos del CT de planificación el volumen objetivo (áreas tumorales y de riesgo) y los órganos de riesgo. La distribución óptima de la dosis, utilizando el colimador multihojas (MLC) para la modulación de la intensidad, se calcula en el sistema de planificación de la radioterapia.

20 En segundo lugar se calculan en un sistema de planificación de la hipertermia el patrón de deposición de potencia y después la distribución de la temperatura para cualquier conjunto dado de fases y amplitudes de las antenas. A continuación, se predicen las fases y amplitudes concretas que proporcionan la mejor solución para una cierta topografía del tumor.

25 Como consecuencia, el programa predeterminado puede definir una secuencia de operaciones del aparato de radioterapia y/o del dispositivo de calentamiento termoterapéutico. En un modo de realización preferido de la invención, el programa predeterminado define tres fases de tratamiento sucesivas caracterizadas por diferentes características operacionales del aparato de radioterapia y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico.

30 En la primera fase del tratamiento se prefiere utilizar una MV-CT de un paciente para colocar el paciente y un aplicador correctamente en la geometría. Después se enciende el dispositivo de calentamiento termoterapéutico y se apaga el aparato de radioterapia. Por lo tanto, la termoterapia administrada a las células cancerosas en la primera fase del tratamiento con los parámetros adecuados de las antenas da como resultado una mejora del riego sanguíneo y de la oxigenación de las células cancerosas, de manera que las células cancerosas responden mejor a la radioterapia que sigue.

35 En la segunda fase del tratamiento se prefiere que se enciendan tanto el dispositivo de calentamiento termoterapéutico como el aparato de radioterapia, de manera que las células cancerosas sean sometidas simultáneamente a la radiación ionizante y a la hipertermia. Se ha descubierto que tal administración simultánea de la radioterapia y la termoterapia da como resultado una sinergia especialmente elevada del efecto de la radiación y la temperatura en las células.

40 En la tercera fase del tratamiento, el dispositivo de calentamiento termoterapéutico se enciende y el aparato de radioterapia se apaga. La termoterapia administrada al paciente durante la tercera fase del tratamiento confiere a las células cancerosas ventajosamente la capacidad de reparar los daños causados por la radioterapia precedente.

Las tres fases de tratamiento antes mencionadas presentan cada una preferentemente una duración comprendida en el intervalo de 5 minutos a 30 minutos, con especial preferencia en el intervalo de 15 minutos a 25 minutos. Además, la duración total acumulada de las tres fases antes mencionadas se encuentra preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 90 minutos.

45 Además, el programa predeterminado antes mencionado puede definir la distribución y/o intensidad de la dosis de la radioterapia y/o el control de la termoterapia, pudiendo variar la intensidad de acuerdo con un perfil temporal específico durante el tiempo de tratamiento.

50 Cabe señalar asimismo que la(s) unidad(es) de control controla(n) preferentemente la posición de las áreas de tratamiento regionales del aparato de radioterapia y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico de tal modo que el área de tratamiento regional del aparato de radioterapia se solape espacialmente con el área de tratamiento regional del dispositivo de calentamiento termoterapéutico. Por lo tanto, las células en el área

solapante (por ejemplo, el tejido infiltrado por el tumor) son sometidas simultáneamente tanto a una radioterapia como a una termoterapia.

Además, el dispositivo terapéutico de acuerdo con la invención comprende un escáner corporal integrado que genera imágenes del interior del cuerpo del paciente, lo cual es importante para la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) antes mencionada. El escáner corporal es preferentemente un tomógrafo computarizado (CT), aunque se pueden utilizar otros tipos de escáneres corporales convencionales, por ejemplo un tomógrafo de resonancia magnética (MRT), un tomógrafo de emisión de positrones (PET), un aparato de rayos X, un ultrasonógrafo o un tomógrafo ultrasónico. Además, el escáner corporal puede ser una combinación de los dispositivos generadores de imágenes antes mencionados en el que se fusionan las imágenes de los diferentes dispositivos generadores de imágenes. Por ejemplo, es posible realizar una fusión de imágenes de las imágenes generadas por un tomógrafo computarizado (CT) por una parte y las imágenes correspondientes de un tomógrafo de resonancia magnética (MRT) por otra.

Además, el MV-CT integrado se puede realizar con un grosor de rodaja de 2 a 15 mm. La adquisición de datos para una rodaja (medio giro) requiere 10 s. Por lo tanto, un volumen de 10 a 30 cm de longitud se puede escanear en 1 a 3 minutos para un gran grosor de rodaja de 15 mm (y, por consiguiente, con tiempos de adquisición más largos para una mejor resolución espacial). Mientras que el MV-CT inicial se utiliza para el guiado de la radioterapia por imágenes (IGRT, corrección interfaccional en línea), se puede utilizar una secuencia temporal de MV-CT para seguir y controlar la distribución de la temperatura. Nótese que la tomoterapia debe interrumpirse para el MV-CT, pero es posible realizar una pausa de irradiación bien definida de unos minutos. En cualquier CT (kVCT o MV-CT) existe una competición entre la resolución espacial y térmica. Naturalmente, la desviación standard de UH (y, por lo tanto, la resolución del contraste) es mucho mejor para kV-CT (± 5 UH para un tamaño de píxel de 2 mm a 140 kV) que para MV-CT (± 15 UH para un tamaño de píxel de 1 a 2 cm a 3 MV).

Para cualquier objeto del tamaño de un píxel la baja resolución del contraste es muy insuficiente para proporcionar una resolución térmica razonable (derivada de 0,45 UH/ °C). Sin embargo, la integración espacial de píxeles sobre varias rodajas y en la rodaja, es decir, en las tres coordenadas, puede reducir considerablemente la desviación standard de la resolución del contraste. Se encontraron los siguientes potenciales a partir de consideraciones estadísticas:

a) Para unos tamaños de vóxel de 3 a 5 cm se alcanza una resolución térmica de ± 6 °C, es decir, se pueden detectar áreas de una extensión de 3 a 5 cm con > 50 °C (detección de puntos calientes).

b) Para unos tamaños de vóxel de 5 a 10 cm se alcanza una resolución térmica mejor, de ± 3 °C, es decir, se puede verificar una temperatura media efectiva de 43 °C en una región tumoral y localizar un alto (probablemente demasiado elevado) nivel de temperatura, de alrededor de 43 °C, en tejido normal, tal como músculos y grasa. El análisis de la temperatura se efectúa de esta manera procesando posteriormente el conjunto de datos del MV-CT el cual se transfiere en un formato DICOM (Digital Images and Communications in Medicine) (Imagen Digital y Comunicaciones en Medicina) convencional al programa de planificación de la hipertermia.

La invención y sus características y ventajas especiales quedarán más claras a partir de la descripción detallada siguiente y haciendo referencia a los dibujos que la acompañan.

Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 es una vista en perspectiva esquemática de un dispositivo terapéutico de acuerdo con la invención, que combina un aparato de tomoterapia y un dispositivo de calentamiento termoterapéutico,
- la figura 2 es una sección transversal esquemática del dispositivo terapéutico de la figura 1,
- la figura 3 es un diagrama de bloques esquemático del dispositivo terapéutico mostrado en la figura 1,
- la figura 4A, 4B muestra un diagrama de flujo que ilustra el modo de funcionamiento del dispositivo terapéutico representado en las figuras 1 a 3.

Descripción detallada de la invención

Las figuras 1 a 3 ilustran un nuevo dispositivo terapéutico 1 que combina la radioterapia y la termoterapia

para el tratamiento del cáncer.

En primer lugar, el dispositivo terapéutico 1 comprende un aparato de tomoterapia 2 el cual administra una tomoterapia a un tumor. El aparato de tomoterapia 2 se puede basar en un aparato de tomoterapia convencional el cual se puede adquirir en el mercado de la compañía Tomotherapy Inc. (EE.UU.).

5 El aparato de tomoterapia 2 comprende una mesa de tratamiento 3 con dos barras metálicas laterales 4, 5 en la cara superior de la mesa de tratamiento 3, extendiéndose una litera 6 entre las barras 4,5 de manera que durante el tratamiento pueda descansar un paciente 7 sobre la litera 6.

10 Además, sobre la mesa de tratamiento 3 está montado de manera deslizante un dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8. Antes de comenzar con el tratamiento, el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 se desplaza al extremo de los pies de la mesa de tratamiento 3 opuesto al aparato de tomoterapia 2, de manera que el paciente 7 se pueda tumbar fácilmente sobre la litera 6 de la mesa de tratamiento 3. Después, el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 se vuelve a desplazar a la posición de tratamiento en la cual rodea al paciente 7 tumbado sobre la litera 6.

15 Una vez colocado el paciente 7 como se ha mencionado anteriormente, la mesa de tratamiento 3 se desplaza hacia la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2 de manera que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 esté alineado coaxialmente y colocado en el centro de la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2. En este modo de realización, la abertura 9 presenta un diámetro de $d = 85$ cm, de manera que se puede desplazar toda la mesa de tratamiento 3 junto con el paciente 7 y el dispositivo de calentamiento terapéutico 8 hacia el interior de la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2.

20 El dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 integrado administra una termoterapia al paciente con cáncer 7 de manera que se induzca una hipertermia regional en el paciente 7 en el área de tratamiento. El dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 puede basarse en un dispositivo de calentamiento termoterapéutico convencional el cual se puede adquirir en el mercado de la compañía BSD Medical Corporation (EE.UU.).

25 A continuación se hace referencia a la sección transversal mostrada en la figura 2, la cual muestra detalles adicionales del dispositivo de calentamiento terapéutico 8 y del aparato de tomoterapia 2.

30 El aparato de tomoterapia 2 comprende una unidad de radiación 10 y un detector de radiación 11 los cuales están dispuestos uno enfrente del otro y giran alrededor del paciente 7. La unidad de radiación 10 comprende un blanco metálico 12 de alta densidad (por ejemplo, tungsteno) el cual es golpeado por un haz de electrones 13 de 6 MeV generado por un acelerador lineal (LINAC: Linear accelerator), generándose un haz de rayos X de 6 MeV. Además, la unidad de radiación 10 comprende un colimador primario 14, un filtro aplanado 15, una cámara de ionización 16 y un colimador multihojas 17 (MLC: Multi-leaf colimator). El colimador primario 14 colima el haz de rayos X en dirección longitudinal y el filtro aplanado 15 homogeneiza el haz de rayos X. Además, el colimador multihojas 17 modula la distribución de la dosis en el plano x-z.

35 Además, la pared circunferencial interior de la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2 está cubierta por un blindaje eléctrico 18, por ejemplo una lámina o malla fina de cobre, el cual blindo los componentes electrónicos del aparato de tomoterapia 2.

Además se puede apreciar que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 se sostiene sobre unos rodillos 9 de manera que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 pueda rodar a lo largo de la mesa de tratamiento 3 para facilitar la colocación del paciente 7 sobre la litera 6.

40 Asimismo se puede apreciar que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 comprende una disposición de antenas 20 la cual es alimentada por cables de alta frecuencia (no mostrados). Además, unos tubos de agua (no mostrados) descargan en el interior del dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 para llenar el interior con una masa redonda de agua 21.

45 A continuación se hace referencia a la figura 3, la cual muestra un diagrama de bloques esquemático del dispositivo terapéutico 1 para el tratamiento del cáncer del paciente 7.

El diagrama de bloques muestra que el aparato de tomoterapia 2 consta esencialmente de un aparato de radioterapia 22 y un tomógrafo computarizado de megavoltaje 23 (MV-CT) el cual genera imágenes seccionales rodaja por rodaja del paciente 7.

50 El tomógrafo computarizado de megavoltaje 23 es adecuado para detectar puntos calientes térmicos en el paciente 7, los cuales deberán evitarse durante la terapia.

- 5 Además, el dispositivo terapéutico 1 comprende un tomógrafo computarizado de kilovoltaje 24 (kV-CT) el cual también genera imágenes seccionales rodaja por rodaja del paciente 7. Sin embargo, el tomógrafo computarizado de kilovoltaje 24 presenta una resolución espacial superior a la del tomógrafo computarizado de megavoltaje 23, de manera que se puede determinar con gran precisión la distribución de la temperatura en el paciente 7.
- 10 Además, el dispositivo terapéutico 1 comprende una unidad de control 25 la cual controla el funcionamiento del aparato de radioterapia 22 y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8. Por ejemplo, la unidad de control 25 activa o desactiva el aparato de radioterapia 22 y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8, respectivamente. Además, la unidad de control 25 define la posición y la forma del área de tratamiento del aparato de radioterapia 22 y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8, de manera que las áreas de tratamiento se pueden ajustar a la posición y a la forma del tumor. Asimismo, la unidad de control 25 puede modular la intensidad de la radiación la cual es aplicada por el aparato de radioterapia 22 y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8.
- 15 La unidad de control 25 efectúa un control guiado por imágenes del aparato de radioterapia 22 y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8, en el que las imágenes del paciente 7 son proporcionadas por el tomógrafo computarizado de kilovoltaje 24 y el tomógrafo computarizado de megavoltaje 23.
- A continuación se hace referencia al diagrama de flujo mostrado en las figuras 4A y 4B.
- Antes de comenzar con una terapia, el paciente 7 es colocada sobre la mesa de tratamiento 3 antes mencionada de manera que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 rodee el cuerpo del paciente 7.
- 20 Después se desplaza la mesa de tratamiento 3 junto con el paciente 7 y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 hacia la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2 hasta que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 esté colocado dentro de la abertura 9 del aparato de tomoterapia 2.
- Una vez realizadas estas operaciones preparatorias, se inicia el tratamiento siguiente, en el que el funcionamiento del aparato de tomoterapia 2 y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 es controlado por un programa predeterminado el cual se ejecuta en la unidad de control 25.
- 25 En una primera etapa S1 previo al comienzo del tratamiento se reajusta un temporizador t al estado inicial.
- Después se efectúa una primera tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT1 en una etapa S2.
- Las imágenes generadas por la primera tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT1 se utilizan después, en una etapa S3, para controlar y ajustar la posición del paciente 7 y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 uno en relación con el otro y con respecto al aparato de tomoterapia 2.
- 30 En la etapa S4 siguiente, la unidad de control 25 activa el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 mientras que el aparato de radioterapia 22 permanece inactivo.
- En otra etapa S5, la unidad de control 25 revisa continuamente si ya ha finalizado una primera fase de tratamiento de $t = 20$ minutos.
- 35 Si la primera fase de $t = 20$ minutos aún no ha finalizado, la unidad de control 25 continúa con la etapa S4, en la cual el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 está encendido mientras que el aparato de radioterapia 22 está apagado.
- De lo contrario, la operación continúa con una etapa S6, en la cual se realiza una segunda tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT2. Las imágenes generadas por la segunda tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT2 se utilizan después, en una etapa S7, para adaptar las funciones de antena y las fases/amplitudes de los canales del dispositivo terapéutico 1.
- 40 A continuación, el aparato de radioterapia 22 se enciende en la etapa S8 mientras que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 permanece activado. Por lo tanto, el dispositivo de calentamiento terapéutico 1 administra al paciente 7 tanto una termoterapia como una radioterapia.
- 45 En una etapa S9 siguiente, la unidad de control 25 revisa continuamente si la segunda fase de tratamiento ya ha finalizado al cabo de $t = 40$ minutos.
- Si es así, la unidad de control 25 continúa con la etapa S10, en la cual se efectúa una tercera tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT3.

Los resultados de la tercera tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT3 se utilizan después en la etapa S11 para adaptar las funciones de antena y las fases/ amplitudes de los canales.

A continuación, en la etapa S12, se apaga el aparato de radioterapia 22 mientras que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8 permanece activado.

5 Además, la unidad de control 25 revisa continuamente, en la etapa S13, si la tercera fase de tratamiento ya a finalizado al cabo de $t = 60$ minutos.

Si es así, la unidad de control 25 continúa con la etapa S14, en la cual están apagados tanto el aparato de radioterapia 22 como el dispositivo de calentamiento termoterapéutico 8.

En una etapa final S15 se realiza una cuarta tomografía computarizada de megavoltaje MV-CT4.

10 En lo sucesivo se describirá el funcionamiento del dispositivo terapéutico 1 en otras palabras para aclarar adicionalmente la invención.

15 En el tratamiento multimodal del cáncer se realiza en primer lugar una radioterapia guiada por imágenes y modulada en intensidad con una concentración óptima y bien definida de la dosis en un blanco (en este caso una enfermedad tumoral localmente avanzada) evitando los tejidos normales y, en particular, los órganos críticos. De este modo, la fuente del tratamiento, es decir la unidad de radiación 10, del LINAC gira alrededor del paciente 7 (en el aplicador de RF), requiriendo aproximadamente un minuto por giro y modulando la dosis conectando y desconectando las hojas cada 5°. El colimador multihojas 17 consta de 64 hojas, presentando cada hoja una anchura de 6,25 mm en el isocentro, cubriendo un campo de 40 cm. La distribución de la dosis se genera en una rodaja por giro, ajustando el grosor de las rodajas a entre 0,5 y 5 cm. Por lo tanto, se puede irradiar un volumen de 30 cm en dirección longitudinal en 6 minutos (rodajas de 5 cm) a 60 minutos (rodajas de 0,5 cm).

20 La posición exacta del paciente 7 en relación con el LINAC se controla utilizando la tomografía computarizada de megavoltaje (MV-CT). Las imágenes se generan utilizando una ordenación de detectores de 738 detectores de xenón opuestos al haz central del LINAC. La CT de tratamiento requiere 12 s por rodaja, es decir, 1 a 5 minutos para el volumen total. Después, el conjunto de datos de la tomografía computarizada de kilovoltaje de planificación (kV-CT) se fusiona con el conjunto de datos de la MV-CT de tratamiento y se determina un vector de desplazamiento para corregir la posición. Nótese que el conjunto de datos de la CT de planificación para el paciente 7 debe realizarse en la posición de tratamiento, es decir, en el aplicador de RF. Los escáneres de CT modernos para la planificación de la radioterapia también presentan pórticos de 85 cm y espacio suficiente para escanear un paciente colocado en un aplicador de RF.

30 Tras la recolocación se efectúa la hipertermia regional en el aplicador de RF elíptico (modalidad 1) y se realizan las IGRT e IMRT (modalidad 2) simultáneamente con el suministro de calor. Normalmente, se requiere una fase de calentamiento de 20 minutos para obtener una meseta para la distribución de la temperatura. Después se puede realizar una segunda MV-CT, y otra MV-CT durante el suministro de calor con el fin de caracterizar la distribución de la temperatura. Por lo tanto, la MV-CT no sólo es útil para el control de posicionamiento interfaccional con respecto a la radioterapia sino también para el control en línea y la optimización de la distribución de la temperatura.

35 Finalmente, es importante señalar que la radioterapia se administra con un fraccionamiento convencional, por ejemplo 30x2Gy. Como consecuencia, la termoterapia se puede aplicar hasta 30 veces simultáneamente. Naturalmente, se pueden considerar otras combinaciones de radioterapia y termoterapia. Asimismo es posible la combinación con radioquimioterapia.

40 En lo sucesivo se explicarán las características específicas de la kV-CT y MV-CT con respecto a la invención.

45 La resolución del contraste es $= 5$ UH (unidades Hounsfield) para un vóxel de 2 mm en la kV-CT. Las UH están relacionadas directamente con el coeficiente de absorción $UH = 1.000(\mu/\mu_0 - 1)$. La dependencia térmica de la densidad se transforma en $0,45$ UH/ °C en el músculo (o el tumor). La fluctuación standard en un vóxel está relacionada con la fluctuación standard σ_N en N vóxeles mediante $\sigma_N = \sigma \cdot (1+N)^{3/4}$.

50 Como consecuencia, en un escáner de CT convencional (140 kV) se espera una resolución térmica de tan sólo 15 °C en un vóxel standard con un tamaño de 2 mm. Sin embargo, en un vóxel con un tamaño de 1 cm, la resolución mejora $126^{-3/4}$, es decir, 37 veces. Por lo tanto, utilizando la CT convencional, la resolución térmica es mejor que 0,5 °C en vóxeles de 1 cm (y puede ser mejor que 0,1 °C en vóxeles de 2 cm).

La resolución del contraste en la MV-CT (rayos X de 3 MV) se describe como 15 UH (1,5%) en vóxeles con un tamaño de 3 cm para una exposición a una dosis no despreciable de 10 a 12 cGy (100 a 120 mSv). Esto es una resolución térmica de tan sólo 30 °C. Para objetos de 6 cm se obtiene una resolución térmica de 6,5 °C, pudiéndose distinguir entre regiones de 37 a 44 °C y regiones >44 °C. Esto es suficiente para detectar puntos calientes >44 °C de cierta extensión (>5 cm).

5

Para objetos más grandes con una extensión de 9 cm se puede incluso mejorar la resolución térmica de la temperatura media hasta <3 °C, es decir, se pueden diferenciar intervalos de temperatura de 37 a 40 °C, de 40 a 43 °C y superiores a 43 °C (para regiones más grandes de ≈9 cm). Esto ya es suficiente para utilizar un código el cual ha sido desarrollado para adaptar las funciones de antena del aplicador de hipertermia y para mejorar (optimizar) la distribución de la temperatura de acuerdo con cualquier función objetiva prescrita. Este algoritmo ha sido desarrollado originalmente para la hipertermia regional controlada por MR (véase Wehrauch y col. 2007 med. Phys.), pero se puede utilizar de forma correspondiente para un control basado en CT.

10

Así pues, existen las siguientes opciones para poner en práctica un control por CT para una hipertermia de RF multiantena:

15

En primer lugar, se pueden detectar puntos calientes térmicos, y la distribución de la temperatura se puede optimizar utilizando MV-CT a 3 MV (por ejemplo, 3 °C para objetos de 9 cm).

Otra opción consiste en una optimización en línea (en tiempo real) del tratamiento térmico utilizando el kV-CT de planificación (140 kV) con una resolución mucho mejor (<0,5 °C en objetos de 1 cm).

20

Finalmente, se puede integrar un kV-CT en el aparato de tomoterapia. Así, el CT a bordo se puede utilizar para una optimización en tiempo real como se ha mencionado anteriormente.

Lista de números de referencia:

- | | | |
|----|----|---|
| | 1 | Dispositivo terapéutico |
| | 2 | Aparato de tomoterapia |
| | 3 | Mesa de tratamiento |
| 25 | 4 | Barra |
| | 5 | Barra |
| | 6 | Litera |
| | 7 | Paciente |
| | 8 | Dispositivo de calentamiento termoterapéutico |
| 30 | 9 | Abertura |
| | 10 | Unidad de radiación |
| | 11 | Detector de radiación |
| | 12 | Blanco |
| | 13 | Haz de electrones |
| 35 | 14 | Colimador primario |
| | 15 | Filtro aplanado |
| | 16 | Cámara de ionización |
| | 17 | Colimador multihojas |
| | 18 | Blindaje |
| 40 | 19 | Rodillos |

	20	Disposición de antenas
	21	Masa redonda de agua
	22	Aparato de radioterapia
	23	Tomógrafo computarizado de megavoltaje
5	24	Tomógrafo computarizado de kilovoltaje
	25	Unidad de control

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo terapéutico (1) para el tratamiento de un paciente (7), en particular para el tratamiento del cáncer, que comprende:
 - a) un aparato de radioterapia (2, 22) para la aplicación de una radiación ionizante al paciente (7),
 - 5 b) un dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) integrado para la inducción de una hipertermia regional en el paciente (7),
 - c) una unidad de control (25) que controla el funcionamiento del aparato de radioterapia (2, 22) y del dispositivo termoterapéutico de acuerdo con un programa predeterminado el cual se ejecuta en la unidad de control (25),
 - 10 caracterizado por
 - d) un tomógrafo computarizado de megavoltaje (23) adaptado para generar imágenes del cuerpo del paciente (7) para detectar puntos calientes térmicos causados por el dispositivo de calentamiento terapéutico (8), en el que la unidad de control (25) está adaptada para realizar un control guiado por imágenes del dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) de tal manera que se eviten o al menos se resuelvan los puntos calientes térmicos, y/o
 - 15 e) un tomógrafo computarizado de kilovoltaje (24) adaptado para generar imágenes del cuerpo del paciente (7) para una determinación de elevada resolución de la distribución de la temperatura dentro del paciente (7), en el que la unidad de control (25) está adaptada para realizar un control guiado por imágenes del dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) de tal modo que la distribución espacial de la temperatura se aproxime a la distribución espacial deseada de la temperatura.
2. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el aparato de radioterapia (2, 22) y el dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) están adaptados para trabajar simultáneamente de manera que se pueda someter un área regional de tratamiento dentro del paciente (7) simultáneamente a una radioterapia y a una hipertermia regional.
- 25 3. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aparato de radioterapia (2, 22)
 - a) está adaptado para administrar al paciente (7) una radioterapia de haz externo y/o
 - b) está adaptado para administrar al paciente (7) una radioterapia de intensidad modulada y/o
 - c) está adaptado para administrar al paciente (7) una radioterapia guiada por imágenes y/o
 - 30 d) comprende un colimador multihojas (17) para ajustar el campo de radiación a la forma del tumor y/o
 - e) es un aparato de tomoterapia (2) para la aplicación helicoidal, guiada por imágenes, de haces de radiación ionizante al paciente (7) desde diferentes direcciones.
- 35 4. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8)
 - a) está adaptado para inducir la hipertermia regional irradiando el paciente (7) con ondas ultrasónicas, electromagnéticas, en particular con ondas de radiofrecuencia o microondas, y/o
 - b) comprende una disposición de antenas (20) para irradiar el paciente (7) con ondas electromagnéticas, en la que la disposición de antenas preferentemente es anular o presenta la forma de un anillo y rodea al paciente (7), o
 - 40 c) comprende una sonda la cual se puede insertar en el paciente (7) en un área de tratamiento, calentando la sonda localmente al paciente (7) en el área de tratamiento.
5. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que
 - a) el programa proporciona una primera fase durante la cual el dispositivo de calentamiento

- termoterapéutico (8) está encendido y el aparato de radioterapia (2, 22) está apagado,
- b) el programa proporciona una segunda fase que sigue a la primera fase, en la cual tanto el dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) como el aparato de radioterapia (2, 22) están encendidos durante la segunda fase,
- 5 c) el programa proporciona una tercera fase que sigue a la segunda fase, en la cual el dispositivo de calentamiento terapéutico (8) está encendido y el aparato de radioterapia (2, 22) está apagado durante la tercera fase.
6. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que
- 10 a) la primera fase, la segunda fase y la tercera fase del tratamiento presentan cada una una duración comprendida en el intervalo de 5 minutos a 30 minutos, más preferentemente en el intervalo de 15 minutos a 25 minutos y/o
- b) la primera fase, la segunda fase y la tercera fase presentan una duración total acumulada comprendida en el intervalo de 30 minutos a 90 minutos.
- 15 7. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad de control (25) está adaptada para controlar la posición de las áreas regionales de tratamiento del aparato de radioterapia (22) y del dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) de tal modo que el área regional de tratamiento del aparato de radioterapia se solape espacialmente con el área regional de tratamiento del dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8).
- 20 8. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un escáner corporal (23, 24) que genera imágenes del interior del cuerpo del paciente (7).
9. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el escáner corporal (23, 24) es
- 25 a) un tomógrafo computarizado, en particular un tomógrafo computarizado de kilovoltaje (24) o un tomógrafo computarizado de megavoltaje (23),
- b) un tomógrafo de resonancia magnética,
- c) un tomógrafo de emisión de positrones,
- d) un aparato de rayos X,
- e) un ultrasonógrafo,
- f) un tomógrafo ultrasónico o
- 30 g) una combinación de los diferentes dispositivos generadores de imágenes especificados anteriormente en los puntos a) a f), en la que se fusionan las imágenes de los diferentes dispositivos generadores de imágenes.
10. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con la reivindicación 9, en el que
- 35 a) la unidad de control (25) está adaptada para controlar el dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) y/o el aparato de radioterapia (2, 22) en base a las imágenes generadas por el tomógrafo computarizado de megavoltaje (23) y/o el tomógrafo computarizado de kilovoltaje (24) y/o
- b) la unidad de control (25) realiza un control guiado por imágenes del aparato de radioterapia (2, 22) de tal modo que la distribución espacial real de la dosis se aproxime a la distribución espacial deseada de la dosis.
- 40 11. Dispositivo terapéutico (1) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dispositivo de calentamiento termoterapéutico (8) y/o el aparato de radioterapia (2, 22) se controlan en tiempo real y/o durante la terapia.

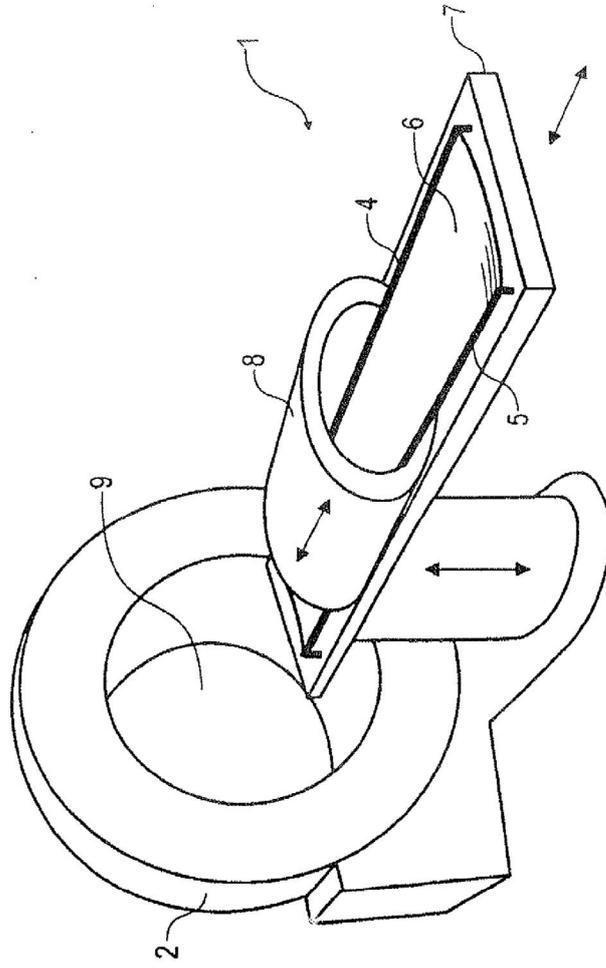


Fig. 1

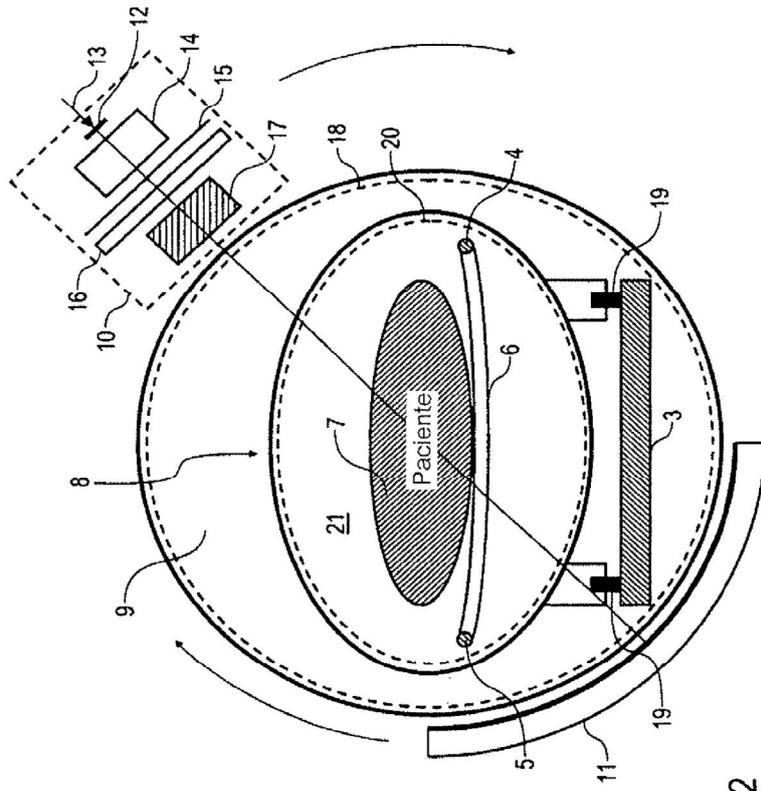


Fig. 2

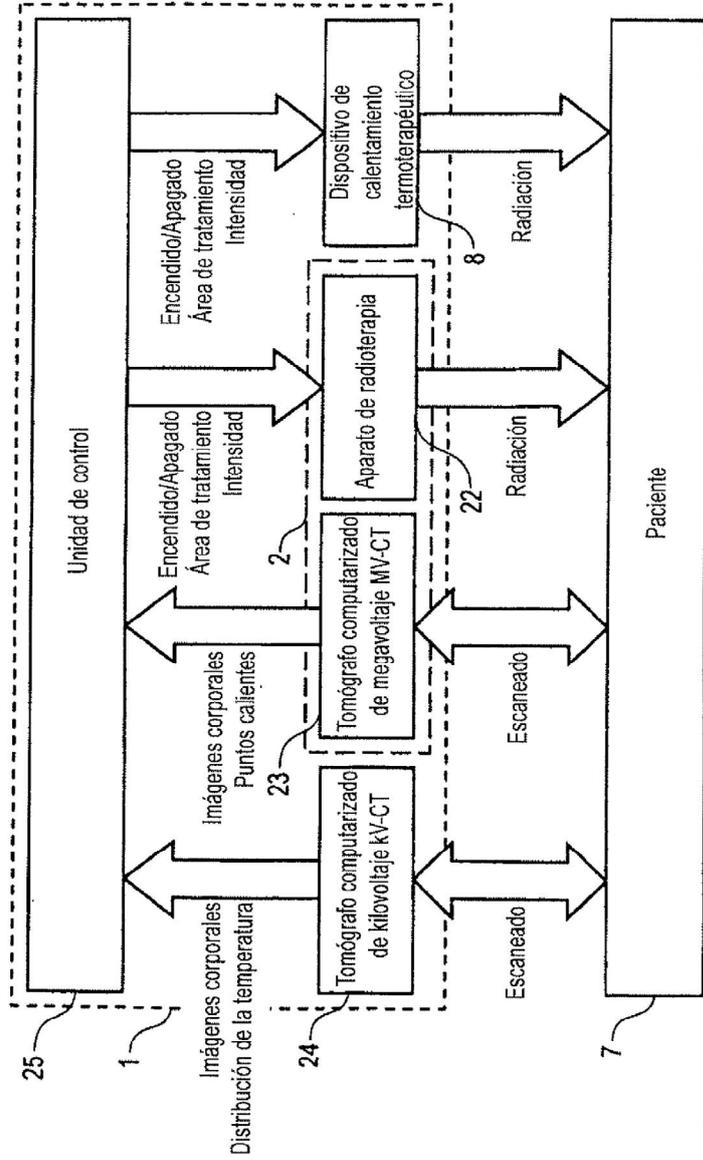


Fig. 3

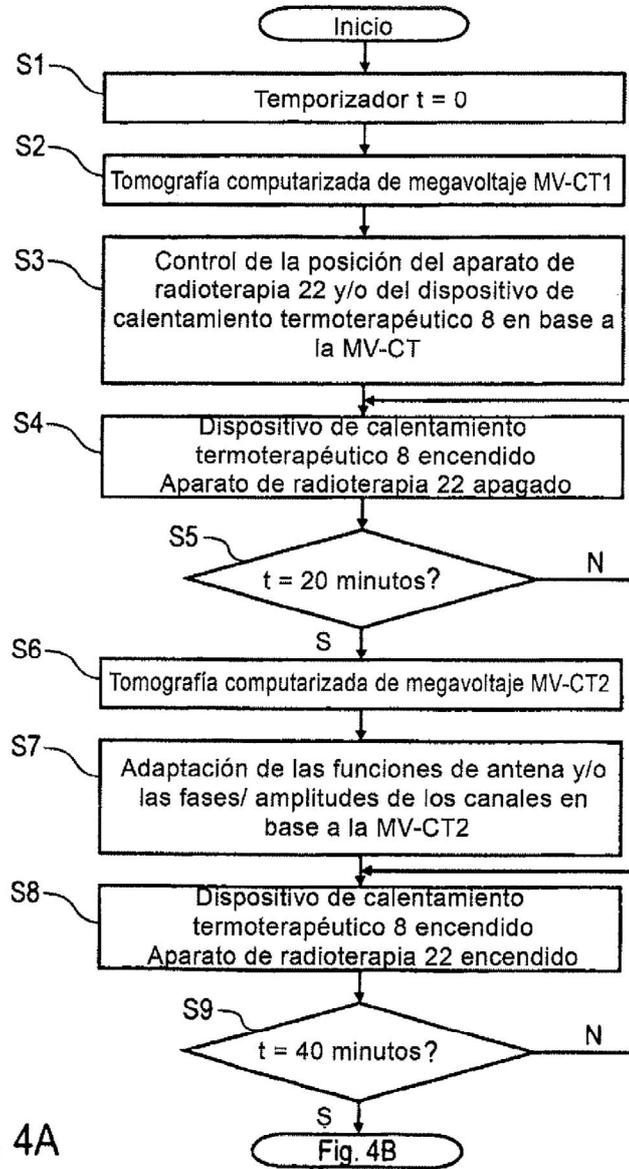


Fig. 4A

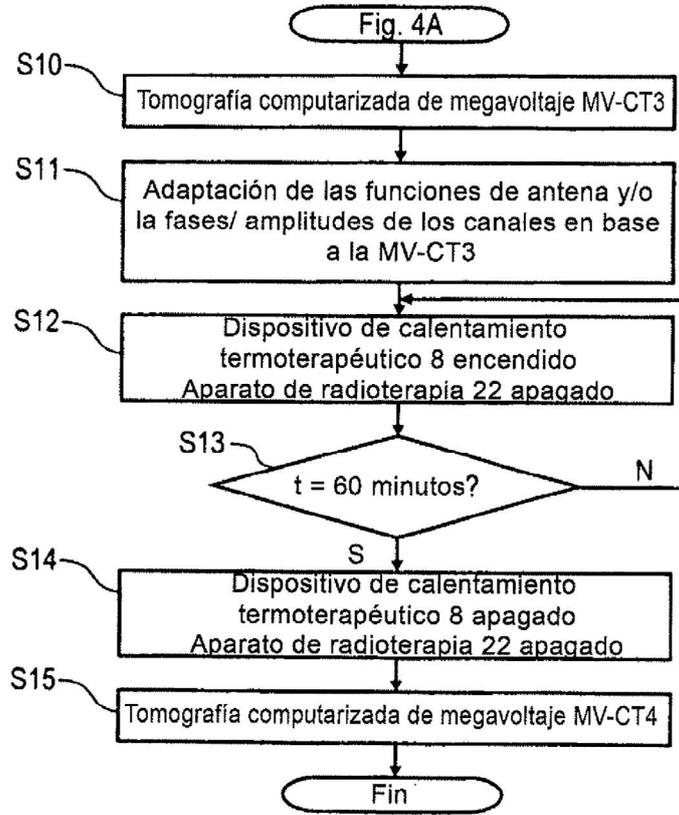


Fig. 4B

DOCUMENTOS INDICADOS EN LA DESCRIPCIÓN

5 En la lista de documentos indicados por el solicitante se ha recogido exclusivamente para información del lector, y no es parte constituyente del documento de patente europeo. Ha sido recopilada con el mayor cuidado; sin embargo, la EPA no asume ninguna responsabilidad por posibles errores u omisiones.

Documentos de patente indicados en la descripción

- 10
- WO 2007067830 A [0011]
 - WO 0059576 A [0011]
 - WO 0160236 A [0011]
 - EP 0719571 A [0011]
 - WO 0245790 A [0011]
 - JP 9099097 A [0011]
 - GB 1045546 A [0011]

Literatura de la patente no citada en la descripción

- 15
- **MONTES**, Un sistema para la entrega simultánea de la hipertermia intraoperative de la radiación y del ultrasonido. *International Journal de Hyperthermia*, 1995, vol. 11(1 [0011]