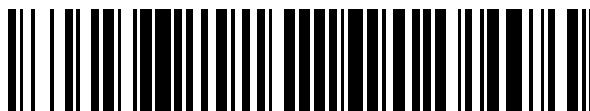


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 481**

51 Int. Cl.:

A61N 5/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2003** **E 03808962 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013** **EP 1581145**

54 Título: **Aparato de termoterapia para el tratamiento y prevención de cáncer en pacientes hombres y mujeres y ablación cosmética de tejido**

30 Prioridad:

15.10.2002 US 270312

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.03.2014

73 Titular/es:

**CELSION (CANADA) LIMITED (100.0%)
20 BAYWOOD ROAD UNIT NO. 1
TORONTO M9V 4A8, CA**

72 Inventor/es:

**FENN, ALAN J. y
MON, JOHN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 449 481 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

Aparato de termoterapia para el tratamiento y prevención de cáncer en pacientes hombres y mujeres y ablación cosmética de tejido.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere, en general, a la administración mínimamente invasiva de energía concentrada, tal como hipertermia de red en fase de microondas adaptativa o con aplicador individual, para el tratamiento de carcinomas ductales y glandulares e hiperplasia intraductal, así como lesiones benignas tales como fibroadenomas y quistes en el tejido mamario. El tejido mamario a tratar puede ser en pacientes masculinos o femeninos y, por tanto, el procedimiento descrito puede tratar pacientes con pecho pequeño o grande. Además, el procedimiento puede utilizarse para tratar tejido sano que contiene células microscópicas patológicamente alteradas no detectadas de alto contenido en agua para evitar la aparición o la recurrencia de lesiones de mama cancerosas, pre-cancerosas o benignas.

Para tratar el cáncer de mama primario con hipertermia es necesario calentar grandes volúmenes de tejido, tal como un cuadrante o más de la mama. Se sabe que aproximadamente el 90% de todos los cánceres de mama se originan en el interior de los tejidos ductales lactíferos (conductos de leche) originándose gran parte del resto de cánceres en los lóbulos de tejido glandular (sacos de leche) (Harris y otros, *The New England Journal of Medicine*, vol. 327, págs. 390-398, 1992). Los carcinomas de mama afectan a menudo a grandes regiones de la mama para las cuales los conservadores tratamientos actuales tienen un riesgo significativo de fracaso local. Schnitt y otros, *Cancer*, vol. 74 (6) páginas 1746-1751, 1994. Con un cáncer de mama en una etapa temprana, conocido como cánceres T1 (0-2 cm) o T2 (2-5 cm), todo la mama está en riesgo y, a menudo, se trata con cirugía preservadora de la mama combinada con irradiación de toda la mama para destruir cualquier posible célula cancerosa microscópica (no visible para el ojo humano sin la ayuda de un microscopio o mamografía) en el tejido mamario (Winchester y otros, *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 42, nº 3, páginas 134-162, 1992). El tratamiento exitoso de carcinomas ductales invasivos con un componente intraductal extensivo (EIC) en el que los carcinomas se han extendido a través de los conductos resulta particularmente difícil, ya que tienen que tratarse grandes partes de la mama. En Estados Unidos se realizan anualmente más de 800.000 biopsias de mama por punción de lesiones sospechosas, detectándose aproximadamente 205.000 casos de cáncer, siendo el resto no malignos, tales como los fibroadenomas y quistes. La Sociedad Americana del Cáncer estima que en 2002 el número de nuevos casos de cáncer de mama en los Estados Unidos será de 203.500 casos en pacientes de sexo femenino y 1.500 casos en pacientes de sexo masculino. (*Cancer Facts & Figures 2002*, American Cancer Society, Atlanta, Georgia, p. 4, 2002).

El uso de calor para tratar los carcinomas de mama puede ser eficaz en una serie de maneras, y en la mayoría de los casos el tratamiento térmico tiene que ser capaz de alcanzar, al mismo tiempo, áreas muy separadas del interior de la mama. Al calentar grandes volúmenes de mama pueden destruirse muchas o todas las células de carcinoma microscópicas en la mama, y reducir o evitar la recurrencia de cáncer - en la terapia de radiación se utiliza el mismo enfoque, donde toda la mama se irradia con rayos X para eliminar todas las células cancerosas microscópicas. El calentamiento del tumor y la eliminación de un gran porcentaje o de todas las células tumorales antes de la lumpectomía puede reducir la posibilidad de sembrar sin querer células cancerosas viables durante el procedimiento de lumpectomía, reduciéndose así las recurrencias locales de la mama. A veces, la mama afectada contiene dos o más masas tumorales distribuidas en el interior de la mama, conocido como cáncer multifocal, y de nuevo el campo de calentamiento debe alcanzar zonas muy separadas de la mama. Los carcinomas de mama localmente avanzados (conocidos como T3) (Smart y otros, *A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 47, págs. 134-139, 1997) pueden tener un tamaño de 5 cm o más y a menudo se tratan con mastectomía. El tratamiento de hipertermia preoperatoria del cáncer de mama localmente avanzado puede reducir el tumor lo suficiente para permitir llevar a cabo un procedimiento de lumpectomía quirúrgica, similar a la manera en que actualmente se utiliza la quimioterapia preoperatoria. El tratamiento de hipertermia preoperatoria del cáncer de mama localmente avanzado puede destruir todo el tumor, lo que elimina la necesidad de cualquier tipo de cirugía.

Es bien conocido que la energía de microondas puede calentar preferiblemente tejidos con un alto contenido en agua tales como tumores de mama y quistes, en comparación con el calentamiento que se produce en tejido con un bajo contenido en agua tal como tejido mamario graso. Muchos estudios clínicos han establecido que la hipertermia (temperatura elevada) inducida por absorción de energía electromagnética en la banda de microondas mejora significativamente el efecto de la radioterapia en el tratamiento de tumores malignos en el cuerpo humano (Valdagni, y otros, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 28, págs. 163-169, 1993; Overgaard y otros, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 12, nº 1, págs. 3-20, 1996; Vernon y otros, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 35, págs. 731-744, 1996; van der Zee y otros, *Proceedings of the 7th Congress of Hyperthermic Oncology*, Roma, Italia, 9-13 de Abril vol. II, págs. 215-217, 1996; Falk e Issels, "Hyperthermia in Oncology", *International Journal of Hyperthermia*, vol. 17, nº 1, 2001, págs. 1-18). Las células resistentes a la radiación, tales como las células en fase S, pueden eliminarse directamente por temperatura elevada (Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 4ª Edición, JB Lippincott Company, Philadelphia, págs. 262-263, 1994; Pérez y Brady, *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Segunda Edición, JB Lippincott Company,

Philadelphia, págs. 396-397, 1994). Los tratamientos de hipertermia con dispositivos de radiación de microondas se administran generalmente en varias sesiones de tratamiento, en los que el tumor maligno se calienta a aproximadamente 43° C durante aproximadamente 60 minutos. Se sabe que el tiempo necesario para eliminar células tumorales disminuye en un factor de dos por cada aumento de un grado de la temperatura por encima de aproximadamente 43° C (Sapareto y otros, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 10, págs. 787 - 800, 1984). Por lo tanto, un tratamiento de 60 minutos a 43° C puede reducirse a solamente unos 15 minutos a 45° C, lo que a menudo se denomina dosis equivalente ($T_{43^{\circ}\text{C}}$ minutos equivalentes). También se ha establecido clínicamente que la termoterapia aumenta el efecto de la quimioterapia (Falk e Issels, 2001). Durante los tratamientos con aplicadores de microondas no invasivos, ha sido difícil calentar tumores semiprofundos de manera adecuada evitando al mismo tiempo que los tejidos sanos superficiales de alrededor padezcan dolor o daño debido a puntos calientes no deseados. La tasa de absorción específica (SAR) en el tejido es un parámetro común utilizado para caracterizar el calentamiento de los tejidos. La SAR es proporcional al aumento de la temperatura durante un intervalo de tiempo determinado, y para la energía de microondas la SAR también es proporcional al campo eléctrico por la conductividad eléctrica del tejido al cuadrado. Las unidades de la SAR absoluta son vatios por kilogramo.

Los sistemas de tratamiento de hipertermia de red en fase no coherente o en fase no adaptativa típicamente pueden calentar tumores superficiales, pero están limitados en su uso para calentar tumores profundos o tejido profundo, ya que tienden a sobrecalentar tejidos superficiales intermedios, lo cual puede producir dolor y/o ardor. Los tratamientos de hipertermia con aplicador individual con el aplicador de guía de ondas de microondas refrigerado por aire TEM del cesionario de la presente invención han tenido éxito en el tratamiento de cánceres superficiales incluyendo el cáncer de mama recurrente (cáncer de pared torácica) (Shindig, H. y otros, "*Clinical Experience with Hyperthermia in Conjunction with Radiation Therapy*" *Oncology*, vol. 50, págs. 353-361, 1993). El primer informe publicado que describe una red en fase no adaptativa para hipertermia de tejido profundo es un estudio teórico (von Hippel y otros, Massachusetts Institute of Technology, Laboratory for Insulation Research, Technical Report 13, AD-769 843, págs. 16-19, 1973). La patente americana nº 3.895.639 de Rodler describe circuitos de hipertermia de red en fase no adaptativa de cuatro canales y de dos canales. Recientes desarrollos en sistemas de hipertermia van dirigidos efectivamente al suministro de calor al tejido profundo utilizando la tecnología de red en fase adaptativa desarrollada originalmente para sistemas de radar de microondas (Skolnik, *Introduction to Radar Systems*, Segunda edición, McGraw-Hill Book Company, 1980 págs. 332-333; Compton, *Adaptive Antennas, Concepts and Performance*, Prentice Hall, New Jersey, pág. 1, 1988; Fenn, *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, vol. 38, número 2, págs. 173-185, 1990; Patentes americanas nº 5.251.645; 5.441.532; 5.540.737; 5.810.888).

Bassen y otros, *Radio Science*, vol. 12, nº 6(5), Nov-Dic 1977, págs. 15-25, muestra que puede utilizarse una sonda de campo eléctrico para medir el patrón de campo eléctrico en el tejido y, en particular, muestra varios ejemplos en los que la medida del campo eléctrico tiene un pico focal en el tejido central. Este documento también describe un concepto para mediciones en tiempo real del campo eléctrico en especímenes vivos. Sin embargo, Bassen y otros no desarrollaron el concepto de la medición de un campo eléctrico utilizando tiempo real con una sonda eléctrica para enfocar adaptativamente una red en fase.

Un sistema de hipertermia de red en fase adaptativa utiliza mediciones de realimentación de campo eléctrico para concentrar su energía de microondas en tejidos profundos mientras que, al mismo tiempo, anula cualquier energía que pueda sobrecalentar tejido corporal sano de alrededor. Estudios preclínicos indican que las matrices en fase de microondas adaptativa tienen el potencial para suministrar calor profundo sin afectar a tejidos superficiales de temperaturas excesivas en torso profundo (Fenn y otros, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 10, nº 2, Marzo-Abril, págs. 189-208, 1994; Fenn y otros, *The Journal of Oncology Management*, vol. 7, número 2, págs. 22-29, 1998) y en la mama (Fenn, *Proceedings of the Surgical Applications of Energy Sources Conference*, 1996; Fenn y otros, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 15, nº 1, págs. 45-61, 1999; Gavrilov y otros, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 15, nº 6, págs. 495-507, 1999).

El aspecto más difícil de implementar la hipertermia en tejidos mamarios profundos, con energía de microondas, es producir un calentamiento suficiente a una profundidad predeterminada mientras se protege la piel contra las quemaduras. Pueden utilizarse matrices en fase de microondas adaptativas de aplicadores múltiples no invasivos con sondas de campo eléctrico invasivas y no invasivas para producir un haz concentrado adaptativamente en la posición del tumor con nulos adaptativos formados en tejidos sanos tal como se describe en las patentes americanas nº 5.251.645, 5.441.532, 5.540.737, y 5.810.888. Idealmente, un haz concentrado de radiación de microondas se concentra en el tumor con mínima energía suministrada al tejido sano de alrededor. Para controlar la potencia de microondas durante el tratamiento, en el tumor se inserta una sonda de realimentación de detección de temperatura (Samaras y otros, *Proceedings of the 2nd International Symposium*, Essen, Alemania, 2-4 de Junio, 1977, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1978, págs. 131-133), sin embargo, a menudo resulta difícil colocar con precisión la sonda en el tumor. Existe una dificultad adicional en el suministro de hipertermia al carcinoma propagado en todos los tejidos ductales o glandulares de la mama debido a la falta de una posición de destino bien definida para la sonda de realimentación de detección de temperatura. En otras situaciones, es deseable simplemente evitar la inserción de sondas (ya sea de temperatura o de campo eléctrico) en el tejido mamario con el fin de reducir el riesgo de infección o extender las células cancerosas cuando la sonda atraviesa la zona del tumor.

El estándar de atención médica para el tratamiento de quistes benignos que han sido detectados varía de no hacer nada a drenar los quistes. Existe la posición aceptada por razones médicas de no tratar los quistes debido a que el único procedimiento conocido de eliminación de quistes consiste en cirugía invasiva. La alternativa a abrir y extraer quirúrgicamente un quiste es drenar el quiste. El drenaje del quiste se consigue perforando el quiste y extrayendo el líquido del interior del quiste. Si bien este procedimiento puede aliviar temporalmente el dolor asociado al quiste, el quiste puede volver a crecer si el procedimiento de drenaje no pudo eliminar todo el quiste. Por lo tanto, existe la necesidad de una extracción no invasiva de estos quistes benignos.

Los inconvenientes anteriores se resuelven mediante el procedimiento del cesionario de la presente invención para el calentamiento de estados cancerosos de la mama que comprende las etapas de insertar un sensor de sonda de campo eléctrico en la mama, monitorizar temperaturas de la superficie de la piel, orientar dos aplicadores de microondas en lados opuestos de la mama, establecer la potencia y fase de microondas inicial suministrada a cada aplicador de microondas para concentrar el campo en sensor de campo eléctrico insertado, ajustar la potencia de microondas a suministrar a la mama en base a las temperaturas de la piel monitorizadas, y monitorizar la dosis de energía de microondas suministrada a la mama que se está tratando y completar el tratamiento cuando la dosis total de energía de microondas deseada ha sido suministrada por los aplicadores de microondas.

Por otra parte, el procedimiento anterior del cesionario de la presente invención tiene aplicación en situaciones tales como cuando no hay ninguna posición bien definida para colocar el sensor de realimentación de temperatura, o cuando es deseable evitar la inserción de una sonda de temperatura en el tejido mamario. Sólo se requiere un único sensor de campo eléctrico mínimamente invasivo en el procedimiento preferido que describe el cesionario. Por lo tanto, en el caso de cáncer de mama avanzado (por ejemplo, un tumor de 5-8 cm), este procedimiento puede destruir una parte significativa de las células de cáncer de mama y reducir el tamaño del tumor o lesión (es decir, reducción térmica a, por ejemplo, 2-3 cm) sustituyendo de este modo una mastectomía quirúrgica por una lumpectomía quirúrgica. En la alternativa, toda la lesión del cáncer de mama avanzado puede ser destruida y puede no requerirse cirugía. En el cáncer de mama en etapa temprana o para pequeñas lesiones de mama, el procedimiento del cesionario puede destruir todas las células de cáncer de mama o lesiones benignas con calor (es decir, una lumpectomía térmica) evitando así una lumpectomía quirúrgica. Además, el procedimiento puede utilizarse para mejorar la terapia de radiación o para la administración dirigida de medicamentos con liposomas termosensibles, tal como se describe en la patente americana nº 5.810.888 y/o la administración de una terapia génica dirigida. El procedimiento del cesionario puede utilizarse con una formulación de liposomas sensible a la temperatura recientemente desarrollada con agentes quimioterapéuticos tales como doxorubicina tal como se describe en la patente americana nº 6.200.598 "*Temperature Sensitive Liposomal Formulation*", 13 de Marzo de 2001, de Needham, en la que se liberan fármacos a temperaturas de aproximadamente 39 a 45 grados Celsius.

El procedimiento del cesionario descrito anteriormente destruye las células cancerosas sin dañar el tejido glandular normal, ductal, conectivo, y graso de la mama. De este modo, una lumpectomía térmica de acuerdo con la invención evita daños a dicho tejido sano y es una técnica de conservación de la mama.

Si bien el procedimiento del cesionario puede conseguirse empleando la tecnología de red en fase de microondas adaptativa, concentrando energía, en general, puede utilizarse para calentar y eliminar una zona de tejido. La energía concentrada puede incluir ondas electromagnéticas, ondas de ultrasonido u ondas de radiofrecuencia. Es decir, cualquier energía que pueda ser concentrada para calentar y eliminar una zona de tejido.

Si bien el procedimiento del cesionario descrito anteriormente elimina de manera no invasiva quistes de tejido mamario, surgen otros problemas debido a las microondas externamente concentradas y la presión mecánica empleada para comprimir el tejido mamario. Por lo tanto, se necesitan mejoras en la seguridad de dicho tratamiento contra el cáncer con termoterapia no invasiva.

Descripción de la invención

La invención se define en la reivindicación 1.

Los solicitantes superan las deficiencias de la técnica anterior con su aparato de la invención para el tratamiento de estados cancerosos o benignos de un órgano o áreas superficiales de un cuerpo por irradiación selectiva del tejido afectado con energía concentrada. El procedimiento en el cual se utiliza el aparato de acuerdo con la invención puede incluir las etapas de insertar un sensor de sonda de campo eléctrico a una profundidad apropiada en el tejido del órgano (si se emplean dos o más aplicadores de energía), monitorizar temperaturas de la superficie de la piel adyacente al órgano o parte del cuerpo a tratar, posicionar por lo menos un aplicador de energía (es decir, uno o más aplicadores) alrededor del órgano o del cuerpo a tratar, establecer el nivel de energía inicial suministrada a cada aplicador de energía, establecer la fase relativa inicial suministrada a cada aplicador de energía para concentrar la energía en la sonda de campo eléctrico colocada en el tejido del órgano (si se emplean dos o más aplicadores de energía), suministrar energía al por lo menos un aplicador de energía para irradiar selectivamente el tejido del órgano o tejido del cuerpo a tratar con energía concentrada y tratar estados cancerosos y/o benignos del órgano o del cuerpo a tratar, regular el nivel de potencia a suministrar a cada aplicador de energía durante el

tratamiento en base a las temperaturas de la piel monitorizadas, monitorizar la energía suministrada al por lo menos un aplicador de energía, determinar la energía total suministrada al por lo menos un aplicador de energía y visualizar la energía total en tiempo real durante el tratamiento, y completar el tratamiento cuando la dosis total de energía deseada ha sido suministrada por los aplicadores de energía al órgano. El órgano preferido a tratar es la mama y, en un procedimiento preferido, los aplicadores de energía pueden colocarse en un anillo alrededor de la mama (u otro órgano).

Un procedimiento preferido para el tratamiento de estados cancerosos o benignos de un órgano o cuerpo a tratar por irradiación selectiva del órgano o tejido del cuerpo con energía puede incluir las etapas de inyectar una sustancia que mejora el calentamiento a una profundidad apropiada en el tejido del órgano o tejido del cuerpo a tratar, monitorizar las temperaturas de la superficie de la piel adyacente al órgano o el cuerpo a tratar, colocar por lo menos un aplicador de energía alrededor del órgano o cuerpo a tratar, establecer el nivel de energía inicial suministrada a cada por lo menos un aplicador de energía, suministrar energía al por lo menos un aplicador de energía para irradiar selectivamente el tejido del órgano o cuerpo con energía y tratar estados cancerosos y/o benignos del órgano o cuerpo, monitorizar el nivel de potencia a suministrar a cada por lo menos un aplicador de energía durante el tratamiento en base a las temperaturas monitorizadas de la piel, monitorizar la energía suministrada al por lo menos un aplicador de energía, determinar la energía total suministrada al por lo menos un aplicador de energía y visualizar la energía total en tiempo real durante el tratamiento, y completar el tratamiento cuando la dosis total de energía deseada ha sido suministrada por el por lo menos un aplicador de energía al órgano o cuerpo a tratar. Es decir, los solicitantes prevén que el procedimiento pueda conseguirse con un aplicador individual y que pueda ser cualquier energía que pueda concentrarse sobre estados cancerosos o benignos del órgano o cuerpo a tratar.

A los aplicadores de termoterapia de microondas y a las palas de compresión de la mama se acoplan unas almohadillas de absorción de microondas y una protección metálica. Estas precauciones de seguridad que se añaden al procedimiento del cesionario reducen la intensidad de campo eléctrico y la temperatura fuera del campo de apertura del aplicador de microondas primario en las proximidades de la base de la mama, la zona de la pared torácica, y la cabeza y los ojos durante termoterapia de red en fase adaptativa en tejido mamario comprimido para el tratamiento del tumor de mama (maligno o benigno).

Con el fin de minimizar la cantidad de puntos de entrada de la piel invasivos, se utilizan unos sensores de campo eléctrico y temperatura combinados en el interior de un catéter individual con el procedimiento del cesionario. Como resultado, solamente se requiere un único punto de entrada de la piel mínimamente invasivo lo que resulta en una mejora de la comodidad del paciente y se reduce el riesgo de infección. En una realización alternativa con un aplicador de microondas individual, no se requiere un sensor de campo eléctrico, ya que la monitorización de la temperatura controla la potencia suministrada al aplicador. Por lo tanto, no es necesario tener un punto de entrada de la piel invasivo si se emplean sensores de temperatura de superficie.

Adicionalmente, puede utilizarse termoterapia de red en fase de microondas adaptativa como tratamiento térmico independiente para el cáncer de mama en fase inicial. Alternativamente, puede utilizarse termoterapia de red en fase de microondas adaptativa en combinación con un régimen de quimioterapia y/o modificadores génicos para el tratamiento del tumor de mama primario en un cáncer de mama localmente avanzado. Alternativamente, el tratamiento térmico independiente de termoterapia de la mama puede utilizarse como herramienta pre-quirúrgica para reducir la tasa de segundas o terceras incisiones (cirugía adicional) para pacientes de lumpectomía. Un uso adicional de la termoterapia de microondas adaptativa puede ser una prevención mejorada del cáncer de mama en la que la termoterapia se utiliza con tamoxifeno u otro fármaco antiestrógeno para bloquear la unión de estrógenos a receptores de estrógeno de carcinomas de mama y para la eliminación directa de células de cancerosas por calor.

En otro procedimiento se utilizaría un aplicador de energía independiente refrigerado por aire posicionado sobre la mama de un paciente para calentar el tejido mamario midiéndose la temperatura del tejido mamario mediante una sonda de temperatura insertada o bien unos sensores de temperatura conectados a la piel de la mama. Este procedimiento podría utilizarse en casos en los que la mama no se extiende hacia una abertura formada por dos o más aplicadores de energía (en lo que se denominaría paciente de pecho pequeño), o el tumor o tejido a tratar se encuentra en el borde de la abertura formado por los aplicadores. En función de la posición del tumor o tejido a tratar, el paciente puede encontrarse en posición prona o supina para recibir tratamiento desde el aplicador de energía individual refrigerado por aire.

El tejido mamario puede ser comprimido hacia la pared torácica por medio de un material o banda de forma tubular que rodea la zona del torso del paciente. La anchura del material puede corresponder a la anchura de la mama que se está tratando de manera que aplane la mama reduciéndose de este modo el flujo de sangre en las proximidades del tumor o tejido a tratar y reduciéndose la profundidad del tumor o tejido a tratar respecto a la piel.

En todavía otro procedimiento, el aplicador individual se colocaría en la mama o zonas superficiales que tengan un tumor benigno o canceroso, tal como la cabeza, cuello, torso, brazos o piernas para que la energía emitida vaya dirigida a uno de: un tumor (tratamiento para estados cancerosos o benignos) y una parte superior de la mama donde se producen la mayoría de los cánceres de mama (prevención del cáncer). Los solicitantes prevén un sistema

de control de la temperatura no invasivo aunque puede emplearse una sonda de temperatura invasiva dependiendo de la ubicación del tejido tratado y la capacidad para lograr la temperatura terapéutica en el tejido tratado. Por ejemplo, con un aplicador individual puede utilizarse uno o más sensores de temperatura de superficie para monitorizar la temperatura de la piel y su salida se utilizaría entonces como señales de realimentación para controlar el nivel de potencia de microondas suministrada a un aplicador de microondas. Puede administrarse una dosis de potencia de microondas de hasta aproximadamente 360 kilojulios, preferiblemente alrededor de 90 kilojulios (por ejemplo, 200 vatios de potencia de microondas durante aproximadamente 30 minutos, preferiblemente aproximadamente 50 vatios de potencia de microondas durante unos 30 minutos) a la mama a tratar para destruir un tumor antes de la lumpectomía o células microscópicas de cáncer de mama después de una lumpectomía, por ejemplo.

Se sabe que determinadas proteínas permiten que las células cancerígenas se propaguen, mientras que otras proteínas impiden que se propaguen las células cancerosas. En el caso del cáncer de mama se encuentran elevados niveles de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 en los cánceres de mama en fase inicial, en particular aquellas células cancerosas que tienen receptores de estrógeno (ER) positivo y proteína supresora de tumores p53 inmunonegativa. La familia de proteínas Bcl-2 reduce la muerte celular programada (conocida como apoptosis) en células de cáncer de mama de manera que las células cancerosas no mueren lo suficientemente rápido y posteriormente se propagan (Zapata y otros, "*Expression of Multiple Apoptosis-Regulatory Genes in Human Breast Cancer Cell Lines and Primary Tumors*", Breast Cancer Research and Treatment, vol. 47; páginas 129-140, 1998). Otras proteínas anti-apoptóticas en el cáncer de mama son Bcl-X_L, Mcl-1, y BAG-1. Se supone que las proteínas pro-apoptóticas tales como Bax, Bak, y CPP32 que impiden que las células cancerosas se propaguen no se ven afectadas por el tratamiento térmico. Proteínas similares están asociadas a otros tipos de tumores y la invención del solicitante prevé tratamientos de diversos tipos de cáncer. Los solicitantes teorizan en que el uso de calor que consigue el por lo menos un aplicador de energía, de acuerdo con la invención, calienta selectivamente proteínas anti-apoptosis en el sitio del cuerpo tratado u órgano promoviendo y aumentando de este modo la producción de inhibidores de la proteína de las proteínas anti-apoptosis en la zona del tumor, lo que suprime las proteínas anti-apoptosis y suprime la propagación del cáncer y otros estados o enfermedades asociados. Es decir, el calor producido al proporcionar energía al por lo menos un aplicador de energía elimina las proteínas anti-apoptosis o provoca la producción de inhibidores de proteína dirigidos a las proteínas anti-apoptosis que suprimen el desarrollo de cáncer y otros estados.

La irradiación selectiva de acuerdo con el procedimiento produce calor suficiente para crear daño en el ADN y se teoriza que la proteína, que es responsable de la capacidad de las células cancerosas para repararse por sí mismas, se retira o se elimina de su asociación a la molécula de ADN durante el calor alcanzado por los uno o más aplicadores de energía de acuerdo con la invención. Como resultado de la eliminación de esta proteína, las células cancerosas deben morir de manera natural por el proceso de la apoptosis. Las citotoxinas o sustancias que intoxican células vivas están asociadas a radiación, quimioterapia, o calor. Se teoriza que estas citotoxinas dañan la molécula de ADN eliminando la proteína responsable de la reparación celular. La eliminación o supresión de la proteína responsable de la reparación mejorará la capacidad de las citotoxinas para causar apoptosis y necrosis de células cancerosas.

Los solicitantes prevén, además, un procedimiento para destruir o fundir grasa y otros tejidos no deseados con fines cosméticos. Por ejemplo, la celulitis, que actualmente se trata mediante un procedimiento de liposucción invasiva y dolorosa, puede eliminarse con éxito de las piernas de un cuerpo inyectando un material con una elevada conductividad eléctrica, tal como una solución salina en la grasa de baja conductividad y después emitir radiación de microondas u otra energía hacia el cuerpo para fundir los depósitos de grasa. La celulitis es una masa o depósito de grasa y tejido fibroso que produce la formación de hoyuelos en la piel que lo recubre. El tejido fibroso suelto junto con la grasa puede provocar el aspecto grumoso de la celulitis. La exposición a la radiación de microondas u otra energía hacia el cuerpo puede reducir el tamaño de los tejidos conectivos tensando el tejido suelto y suavizando el aspecto grumoso antiestético. Para localizar o identificar la energía que absorbe la celulitis u otro tejido no deseado a tratar pueden inyectarse pequeñas dosis de un material con una conductividad eléctrica más alta que los tejidos de alrededor en un zona preseleccionada de la celulitis u otro tejido no deseado de un cuerpo de manera que la energía sea absorbida preferiblemente en la zona o zonas preseleccionadas mejorando de este modo el calentamiento de la zona preseleccionada. La inyección del material de mayor conductividad eléctrica puede realizarse hasta media hora antes de la exposición a radiación de microondas u otra energía. Un material de mayor conductividad eléctrica puede ser una solución salina o una solución con compuestos metálicos. La inyección del material con una conductividad eléctrica más elevada puede utilizarse en combinación con otros fármacos o medicamentos para mejorar el calentamiento de la zona preseleccionada. Dependiendo de la zona del cuerpo a tratar, el por lo menos un aplicador de energía puede ser externo al cuerpo o insertarse en una cavidad natural del cuerpo (por ejemplo, transuretral, transrectal). Puede utilizarse un manto de microondas u otra cubierta protectora para proteger la zona del cuerpo de energía parásita.

La exposición a la radiación de microondas u otra energía teóricamente debería provocar que los depósitos grasos inyectados con un material de mayor conductividad eléctrica se vuelvan desnaturalizados y/o fluidos. Si la grasa se desnaturaliza, en teoría ésta puede ser reabsorbida de manera natural por el cuerpo y, por lo tanto, puede no ser

necesario eliminarla. En esa situación, los grumos pueden suavizarse envolviendo la zona del cuerpo que estuvo expuesta a calor creado por la radiación de microondas u otro tipo de energía. La envoltura del cuerpo tendría una presión suficiente para moldear posteriormente o conformar previamente el cuerpo que fue tratado. Sin embargo, si hay que eliminar la grasa, la grasa más líquida sería más fácil de eliminar de la zona que se trata que los procedimientos de liposucción conocidos mediante una succión asistida por vacío. Puede utilizarse tubos o agujas largos como los asociados a procedimientos de liposucción conocidos para succionar la grasa fundida de la zona a tratar. Dado que la grasa tratada por exposición a radiación de microondas u otra energía será fluida o en forma líquida, el procedimiento de extracción debería ser más fácil, más rápido y menos doloroso que los procedimientos de liposucción conocidos, que intenta utilizar succión para eliminar depósitos de grasa sólida.

Otros objetivos y ventajas serán más claros al considerar la descripción y los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La invención se comprenderá mejor mediante la lectura de la siguiente descripción detallada con referencia a las figuras que se acompañan, en las que los números de referencia similares se refieren a los mismos elementos, y en los cuales:

La figura 1 es una vista lateral detallada de una mama de mujer;

La figura 2 muestra unos ejemplos de la progresión de carcinomas ductales y carcinomas lobulares en el tejido ductal y glandular de la mama;

La figura 3 muestra los valores medidos de la constante dieléctrica y la conductividad eléctrica para tejido mamario normal y tumor de mama para tres estudios diferentes. El estudio etiquetado B (Burdette) fue para mediciones a través de la piel de la mama que explica las diferencias entre los otros estudios, indicados por C y J;

La figura 4 muestra el contenido en agua medido de grasa de mama, tejido glandular/conectivo, fibroadenoma benigno, y carcinoma de mama (de Campbell y Land 1992);

La figura 5 muestra el sistema de acuerdo con la invención para calentar la mama bajo compresión;

La figura 6 muestra la paciente en una posición prona con la mama comprimida y una sonda de campo eléctrico insertada a la profundidad focal deseada en la mama;

La figura 7 muestra la energía de microondas focal calculada en función del grosor del tejido mamario comprimido;

La figura 8 muestra una vista tridimensional de los aplicadores de guía de ondas de microondas opuestos duales simulados por ordenador utilizados en el calentamiento de la mama;

La figura 9 muestra una vista lateral calculada del patrón de calentamiento de la tasa de absorción específica (SAR) a 915 MHz en tejido mamario normal homogéneo con foco central;

La figura 10 muestra una vista superior calculada del patrón de calentamiento de la SAR a 915 MHz en tejido mamario normal homogéneo con foco central;

La figura 11 muestra una vista frontal calculada del patrón de calentamiento de la SAR a 915 MHz en tejido mamario normal homogéneo con foco central;

La figura 12 muestra una vista desde arriba calculada del patrón de calentamiento de la SAR a 915 MHz cuando hay dos tumores mamarios simulados, cada uno con un diámetro de 1,5 cm, separados 5 cm. El 50% de los contornos de la SAR están alineados con los tumores, indicativo de un calentamiento selectivo;

La figura 13 muestra un corte lineal calculado del patrón de calentamiento de la SAR a 915 MHz (a través del plano central de la figura 12) cuando hay dos tumores mamarios simulados, cada uno con un diámetro de 1,5 cm, separados 5 cm. La SAR tiene picos pronunciados que están alineados con los tumores, indicativo de un calentamiento selectivo;

La figura 14 ilustra un sistema de termoterapia de mama de acuerdo con la invención con características de seguridad adicionales, que incluyen almohadilla de absorción de microondas en la parte superior del aplicador de guía de ondas y protección metálica que cubre la sección superior de la abertura de guía de ondas;

La figura 15 es una vista lateral que muestra un modelo de mama sencillo en forma de T con almohadillas de absorción de microondas, protección metálica, espacios de aire, y concentración de campo eléctrico combinado y sondas de temperatura;

La figura 16 es una vista lateral que muestra un modelo con forma de mama con almohadillas de absorción de microondas, protección metálica, espacios de aire, y concentración de campo eléctrico combinado y sondas de temperatura;

5 La figura 17 muestra una pala de compresión con una ventana de forma rectangular en la superficie vertical y una almohadilla de absorción de microondas unida a la superficie superior de la pala;

La figura 18 es una vista lateral de unos aplicadores de guía de ondas con protección metálica que se añaden a la parte superior de las palas de compresión sobre la superficie hacia afuera de la piel de la mama;

La figura 19 es una gráfica que muestra la temperatura medida frente al tiempo para el modelo simple en forma de T calentado por los aplicadores de red en fase adaptativa, sin protección y almohadillas de absorción;

10 La figura 20 es una gráfica que muestra la temperatura medida en frente al tiempo como el modelo simple en forma de T calentado por los aplicadores de red en fase adaptativa con protección y almohadillas de absorción;

La figura 21 es una vista lateral de un pecho pequeño entre dos aplicadores de energía;

La figura 22 ilustra esquemáticamente un procedimiento de calentamiento alternativo en el que un aplicador de energía individual calienta un tumor de un pecho pequeño de un paciente en posición prona;

15 La figura 23 es una vista lateral del procedimiento de calentamiento de la figura 22 con una sonda de temperatura insertada en el tumor;

La figura 24 ilustra esquemáticamente un procedimiento de calentamiento alternativo en el que un aplicador de energía individual calienta un tumor de un pecho pequeño de un paciente en posición supina;

20 La figura 25 es una vista lateral del procedimiento de calentamiento de la figura 24 con una sonda de temperatura insertada en el tumor;

La figura 26 ilustra esquemáticamente el procedimiento de calentamiento mostrado en la figura 22 donde una banda de material comprime el pecho pequeño; y

La figura 27 muestra esquemáticamente el procedimiento de calentamiento de la figura 22 con una bolsa de bolo de acoplamiento de agua unida a la boca del aplicador de energía individual.

25 Descripción detallada de la realización preferida

Propiedades dieléctricas del tejido mamario

30 En la figura 1 se muestra una vista lateral detallada de la mama de una mujer (*Mammography - A User's Guide*, National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP Informe nº 85, 1 de Agosto 1987, pág. 6). La cantidad de tejido glandular y graso dentro de la mama puede variar ampliamente, de tejido principalmente graso a tejido glandular extremadamente denso. Se supone que la mama masculina tiene una composición similar. Las células del cáncer de mama, que son células con un alto contenido en agua, se forman normalmente dentro de los conductos lactíferos y lóbulos de tejido glandular, tal como se muestra en la figura 2 (adaptado de *Dr. Susan Love's Breast Book*, Addison Wesley, Mass., 1990, págs. 191-196). La primera indicación de crecimiento celular anormal dentro del conducto se denomina hiperplasia intraductal, seguido de hiperplasia intraductal con atipia. Cuando los conductos quedan casi llenos, el estado se conoce como carcinoma intraductal *in situ* (CDIS). Estos tres estados se denominan precánceres. Finalmente, cuando los carcinomas ductales rompen a través de la pared ductal, la lesión se denomina cáncer ductal invasivo. El cáncer se forma de la misma manera en los lóbulos glandulares de la mama.

35 Todas las células anteriores a menudo se citan como que son de alto contenido en agua, con excepción de tejido graso puro (bajo contenido en agua) y tejido glandular/conectivo puro (contenido en agua bajo a medio) dentro de la mama.

45 La radiación de microondas en la banda Industrial, Científica, Médica (ISM) de 902 a 928 MHz se utiliza comúnmente en sistemas de hipertermia clínicos comerciales, y es la banda de frecuencias principal que se considera aquí. Existe muy poca información detallada de calentamiento por microondas en tejidos mamarios femeninos - sin embargo, es bien conocido que los carcinomas de la mama se calientan selectivamente en comparación con los tejidos de mama grasos de alrededor. Cuatro artículos principales son: 1) Chaudhary y otros, *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, vol. 21, págs. 76-79, 1984; 2) Joines y otros, *Medical Physics*, vol. 21,

50 nº 4, págs. 547-550, 1994; 3) Surowiec y otros, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 35, nº 4, págs. 257-263, 1988 y 4) Campbell y Land, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 37, nº 1, 193-210, 1992. Otro artículo, Burdette, *AAPM Medical Physics Monographs*, nº 8, págs. 105, 130, 1982, ha medido datos para tejido mamario, sin embargo, estos datos se midieron a través de la piel y probablemente no son representativos de tejido mamario. Las propiedades dieléctricas vienen dadas generalmente en términos de constante dieléctrica y conductividad eléctrica tal como se ilustra para el tejido mamario normal y tumor de mama, tal como se muestra en la figura 3. A 915 MHz,

55

eliminando los datos del estudio de Burdette, la constante dieléctrica media de la mama normal es 12,5 y la conductividad media es 0,21 S/m. En cambio, para un tumor de mama la constante dieléctrica media es de 58,6 y la conductividad media es 1,03 S/m. Nota: Los datos de los estudios de Chaudhary y otros (C) y Joines y otros (J) se miden a temperatura ambiente (25 °C). Cabe señalar que, a medida que aumenta la temperatura, generalmente la constante dieléctrica disminuye y la conductividad eléctrica aumenta. Los parámetros dieléctricos de una mama normal y de un tumor de mama son similares al tejido graso con bajo contenido en agua y el tejido muscular con alto contenido en agua, respectivamente. Cabe señalar que el tejido mamario normal contiene una mezcla de tejido graso, glandular y conectivo. En un artículo de Gabriel y otros, *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, págs. 2271-2293, 1996 se presenta información detallada sobre 17 tipos de tejidos, incluyendo piel, músculo y grasa. El artículo de Surowiec y otros ha detallado información sobre tejido glandular, ductal, graso y canceroso seleccionado, pero solamente median los parámetros en la gama de 20 kHz a 100 MHz. Es posible estimar las propiedades eléctricas de los tejidos mamarios a 915 MHz a partir de datos medidos a 100 MHz. Los solicitantes no tienen conocimiento de ningún dato de parámetro dieléctrico medido sobre tejido ductal puro y glandular mamario para la frecuencia de interés, es decir, 915 MHz.

El artículo de Campbell y Land ha medido datos de parámetros dieléctricos a 3,2 GHz, y el porcentaje de contenido en agua de grasa mamaria, tejido glandular y conectivo, tumores benignos (incluyendo fibroadenomas), y tumores malignos. Sus datos medidos de porcentaje de contenido en agua pueden utilizarse para evaluar la capacidad de calentamiento relativa de tejidos mamarios, es decir, los tejidos con mayor contenido en agua se calientan más rápidamente que los tejidos con menor contenido en agua. El rango de valores para el contenido en agua medido (en peso) es el siguiente: grasa mamaria (11 a 31%), tejido glandular y conectivo (41 a 76%), tumores benignos (62 a 84%), y tumores malignos (66 a 79%) donde los valores seleccionados se representan en la figura 4. Así, en base al contenido en agua se espera que las lesiones de mama benignas y los tumores de mama se calentarán mucho más rápido que el tejido mamario glandular, conectivo y graso. Típicamente, para una conductividad eléctrica a 3,2 GHz, su mejor opción de valores medidos es la siguiente: grasa mamaria (0,11 a 0,14 S/m), tejido glandular y conectivo (0,35 a 1,05 S/m), tumores benignos (1,0 a 4,0 S/m), y tumores malignos (3,0 a 4,0 S/m). En consecuencia, la conductividad eléctrica de tumores benignos y malignos tiende a ser hasta aproximadamente cuatro veces más alta que el tejido glandular y conectivo y hasta aproximadamente 30 veces más alta que la grasa pura. Estos datos son consistentes con los datos de conductividad eléctrica medidos a 915 MHz por Chaudhary y otros así como por Joines y otros y mostrados en la figura 3.

Por otra parte, Chaudhary 1984 ha medido datos de conductividad eléctrica para el tejido mamario normal a 3 GHz, donde la conductividad es 0,36 S/m, consistente con el rango (0,35 a 1,05 S/m) para el tejido glandular y conectivo normal medido por Campbell y Land a 3,2 GHz. Por lo tanto, a partir de los mejores datos disponibles, la grasa mamaria tiene un bajo contenido en agua, el tejido glandular y conectivo tiene un contenido en agua medio, y los tumores de mama tienen un alto contenido en agua. Por consiguiente, se espera que las células tumorales benignas y malignas se calienten mucho más rápidamente y a temperaturas significativamente más elevadas que las células de tejido graso, glandular, ductal y conectivo de alrededor. En otras palabras, en este tratamiento se calientan preferiblemente sólo las células tumorales microscópicas y visibles, con todos los tejidos grasos, glandulares, ductales, y conectivos de alrededor a salvo de daños por calor.

La conductividad eléctrica del tejido es un parámetro de control principal para el calentamiento de tejido con energía de microondas. La conductividad eléctrica del tejido también se conoce como conductividad iónica del tejido con unidades de Siemens por metro. La conductividad eléctrica es una función de las propiedades del tejido, principalmente el contenido en agua, el contenido de iones y la temperatura (F. A. Duck, *Physical Properties of Tissue*, Academic Press, 1990, Capítulo 6, págs. 167-223). La conductividad eléctrica aumenta a medida que aumenta el contenido en agua, el contenido de iones, y la temperatura del tejido. Por ejemplo, una solución salina fisiológica tiene una conductividad iónica mayor que el agua pura. Una solución salina caliente tiene una conductividad iónica mayor que una solución salina fría. Se ha reportado que las células de cáncer de mama invasivo o infiltrante se diferencian moderadamente o muy poco, lo que significa que cada vez más pierden la capacidad de funcionar como células normales. A medida que las células cancerosas pierden su funcionalidad éstas pueden hincharse aumentando de tamaño y absorber más agua aumentando así el porcentaje de contenido en agua. Los iones en el agua de una célula cancerosa desempeñan un papel importante en la conductividad iónica de la célula. Los iones son partículas cargadas eléctricamente positivas o negativas. Los iones importantes en los tejidos incluyen potasio (K⁺), calcio (Ca²⁺), sodio (Na⁺), y cloro (Cl⁻). El ion calcio tiene dos electrones menos que protones y está cargado positivamente (2⁺). El calcio puede atraer y retener dos iones cloro (Cl⁻). El potasio puede atraer y retener solamente un ión cloro (Cl⁻). Los iones calcio y cloruro en el cloruro de calcio (CaCl₂) se disociarán o se separarán y aumentará la movilidad al disolverse en agua lo que aumenta la conductividad iónica de la solución de agua. Los depósitos de calcio estrechamente agrupados (conocidos como microcalcificaciones) que aparecen en las mamografías a menudo se asocian a carcinomas (S.M. Love, *Dr. Susan Love's Breast Book*, Tercera Edición, Persus Publishing, 2000, págs. 130-131). Un pequeño grupo de microcalcificaciones en un conducto de leche suele atribuirse a lesiones precancerosas. Trozos grandes de calcio generalmente se asocian a una lesión benigna, tal como un fibroadenoma. Algunas de las calcificaciones que aparecen en la mama son de calcio que deja el hueso, que avanza a través del flujo sanguíneo y se deposita al azar en el interior de la mama.

Las proteínas y componentes iónicos en el fluido del quiste mamario han sido medidos (B. Gairard, y otros, "*Proteins and Ionic Components in Breast Cyst Fluids*", Endocrinology of Cystic Breast Disease, A. Angeli y otros editores, Raven Press, Nueva York, 1983, págs. 191-195. HL Bradlow, y otros, "*Cations in Breast Cyst Fluid*" Endocrinology of Cystic Breast Disease, A. Angeli y otros editores, Raven Press, Nueva York, 1983, págs. 197-201). Los fluidos del quiste mamario contienen iones de sodio (Na⁺), potasio (K⁺), cloruro (Cl⁻), calcio (Ca²⁺), fosfato (PO₄⁻), y magnesio (Mg²⁺). Bradlow cita tres categorías de fluidos de quistes mamaros:

Tipo I: niveles altos de potasio (K⁺) y niveles medios de sodio (Na⁺) y cloruro (Cl⁻),

Tipo II: altos niveles de potasio (K⁺) y sodio (Na⁺) y niveles medios de cloruro (Cl⁻), y

Tipo III: niveles altos de sodio (Na⁺), niveles medios de cloruro (Cl⁻), y niveles bajos de potasio (K⁺). El alto contenido en agua e iones de los quistes mamaros debe permitir un calentamiento preferencial con microondas en comparación con el calentamiento del tejido mamario sano normal de alrededor.

Existen varios tipos de quistes: quistes gruesos que forman tumores palpables, quistes que contienen leche engrosada (espesa) - denominados "galactoceles", quistes que evolucionan a partir de ectasia ductal, quistes resultantes de necrosis grasa, quistes asociados a papiloma intraductal - denominados "cistoadenoma papilar" y quistes inducidos por la administración de estrógenos. Los quistes gruesos (muy grandes) pueden desarrollarse rápidamente y tener un tamaño moderado que persiste, mientras que algunos disminuyen de tamaño e incluso desaparecen con el tiempo. En la fase premenstrual o menstrual se descubren partes considerables de quistes gruesos y se agrandan rápidamente y se vuelven dolorosos y delicados. Los quistes gruesos se asocian a veces a signos de inflamación aguda, dolor, sensibilidad, y un ligero enrojecimiento de la piel que lo recubre. Después de la succión con aguja del líquido del quiste, los signos de la inflamación desaparecen rápidamente. Tras completarse la succión, sólo queda una pared del quiste fibroso. Sin embargo, el líquido del quiste que escapa hacia el tejido mamario de alrededor puede producir irritación aguda. Los quistes gruesos son más comunes en el grupo de edad entre 30 y 54 años, o aproximadamente un 95% de los casos. Cuanto más ampliamente explore la mama un cirujano que opera estados quísticos probablemente encontrará más quistes.

Los fibroadenomas (grumos benignos muy comunes, también denominados fibromas) son lisos y duros y pueden variar de tamaño de 5 mm a aproximadamente 5 cm. Los fibroadenomas tienen un alto contenido en agua (una media de un 78,5%, n = 6) en base a una pequeña muestra de mediciones (Campbell y Land, "*Dielectric Properties of Female Human Breast Tissue Measured in vitro at 3,2 GHz*", Phys Med Biol 1992; vol. 37 (1), págs. 193-210) y deben calentarse fácilmente mediante energía de microondas en comparación con el tejido mamario sano de alrededor. Estas lesiones benignas suelen percibirse en una mamografía y por ultrasonidos y pueden eliminarse quirúrgicamente, si se desea. Algunos pacientes tendrán múltiples fibroadenomas, y la cirugía conservadora de la mama se vuelve entonces poco práctica. Existen datos limitados para el contenido en agua medido de otros tumores benignos del estudio de Campbell y Land tal como se indica a continuación.

Tumores de fibrosis benignos: El contenido medio en agua para un paciente (26 años) en el estudio de Campbell y Land fue de un 65,5%, lo que sugiere un alto contenido en agua. La fibrosis se refiere a la formación de tejido fibroso que puede producirse como un proceso reparativo o reactivo. La enfermedad mamaria fibrosa es un tipo especial de fibrosis que suprime y elimina tanto los ácinos de los lóbulos como de los conductos mamaros en una parte localizada de la mama, y forma un tumor palpable. La fibrosis es anormalmente firme (pero no tan dura como un carcinoma) y por lo general requiere de una escisión local; sin embargo, los límites de la enfermedad a menudo no están bien definidos ya que la forma de la lesión es irregular discoidal en lugar de redondeada como un quiste.

Tumores de fibroadrosis benignos: El contenido medio en agua para un paciente (27 años) en el estudio de Campbell y Land fue de un 73,5%, lo que sugiere un alto contenido en agua.

Tumores de epiteliosis (también conocido como papilomatosis) benignos: El contenido medio en agua para un paciente (40 años) en el estudio de Campbell y Land fue de un 61%, lo que sugiere un alto contenido en agua. La papilomatosis es una proliferación papilar del epitelio ductal que llena parcialmente los conductos más pequeños y en un grado que los distiende. La papilomatosis generalmente es microscópica y a menudo aparece con enfermedad quística, adnosis tumoral, papiloma múltiple, o alguna otra lesión de formación de tumor.

Tumores de adnosis benignos: El contenido medio en agua para un paciente (43 años) en el estudio de Campbell y Land fue de un 38%, lo que sugiere un bajo contenido en agua. La adnosis benigna es una proliferación de los ácinos de los lóbulos mamaros que aparecen microscópicamente y como tumor definido. Estos tumores (adnosis benigna) pueden no calentarse de manera significativa en comparación con el tejido mamario normal de alrededor, pero solamente se midió una muestra de datos y puede no ser representativo de otros tumores de adnosis benignos.

En resumen, las lesiones benignas tales como quistes, fibroadenomas, fibrosis, fibroadrosis y epiteliosis (también conocido como papilomatosis) parecen ser de un contenido en agua y/o de iones alto y deben calentarse fácilmente por energía de microondas. Las lesiones de adnosis benigna no pueden calentarse tan rápidamente como los quistes que tienen un alto contenido en agua y/o de iones; sin embargo, esto no está claro dado que los datos, en los que esta basado, se limitan a un solo paciente.

En el caso de cáncer de mama avanzado (por ejemplo, un tumor de 5-8 cm), el procedimiento del cesionario puede destruir una parte importante de las células de cáncer de mama solo con calor o calor en combinación con quimioterapia. Reduciendo el tumor o lesión (es decir, una reducción térmica a, por ejemplo, 2-3 cm), puede ser posible sustituir una mastectomía quirúrgica por una lumpectomía quirúrgica. Idealmente puede destruirse toda la lesión del cáncer de mama avanzado (es decir, una mastectomía térmica o una termoquimio-mastectomía) y puede no requerirse cirugía. Tal como verá más adelante, con el procedimiento del cesionario puede destruirse el cáncer de mama en fase inicial o pequeñas lesiones mamarias. Es decir, todas las células de cáncer de mama o lesiones benignas pueden destruirse con calor (es decir, una lumpectomía térmica) evitándose de este modo una lumpectomía quirúrgica.

La termoterapia puede utilizarse como tratamiento térmico independiente antes de una lumpectomía inicial (o segunda o tercera) para reducir la necesidad de una nueva escisión (cirugía adicional), que se produce cuando se detectan márgenes positivos (células cancerosas) en un espécimen de lumpectomía. Alrededor de un 30% del espécimen de lumpectomía presenta márgenes positivos que requieren una segunda incisión. Dado que el procedimiento descrito calienta el tejido desde el exterior hacia la zona de destino (al contrario que con la ablación por radiofrecuencia, que calienta de dentro hacia fuera), el procedimiento trata los márgenes. Por lo tanto, el tratamiento de termoterapia puede aplicarse antes de la cirugía con la expectativa de que las células cancerosas en los márgenes sean eliminadas. Como resultado, después de la cirugía inicial (lumpectomía) se analiza el área alrededor del tejido eliminado (márgenes) y se espera una reducción del cáncer en los márgenes evitándose de este modo la necesidad de una segunda (o tercera) incisión. El tratamiento de termoterapia podría emplearse, teóricamente, como termo-lumpectomía, que sustituye al procedimiento quirúrgico de lumpectomía invasiva. Por lo tanto, la cantidad de cáncer en la mama puede reducirse o destruirse significativamente totalmente mediante el tratamiento de termoterapia.

Se prevé, además, que el tratamiento de termoterapia pueda utilizarse en combinación con modificadores génicos para beneficiar a pacientes que tengan genes anormales (mutantes) en su tejido, tales como el BRCA1, BRCA2, u otros genes. Se ha demostrado que la presencia de estos genes anormales aumenta el riesgo de que ese paciente contraiga cáncer y, por lo tanto, la ablación de estos genes debería reducir el riesgo del paciente de contraer cáncer. Un tratamiento de termoterapia con calentamiento individual o bien termoterapia con quimioterapia y/o modificadores génicos en combinación con calor debe reducir la recurrencia de cáncer de mama destruyendo cualquier célula cancerosa en los márgenes proporcionando de este modo tejido libre de cáncer, o para destruir o reparar genes mutantes responsables de cáncer y otras enfermedades. Además, el procedimiento puede utilizarse en combinación con liposomas termosensibles tal como se describe en la patente americana nº 5.810.888 y/o administración de terapia génica específica para el tratamiento de lesiones de mama para mejorar la terapia de radiación y/o para la administración dirigida de medicamentos para ayudar en la destrucción de células cancerosas o anormales en los márgenes. El cáncer de mama comienza en el interior de los conductos de la mama y después invade hacia el exterior hacia tejidos mamarios de alrededor y posteriormente se propaga fuera de la mama a través del sistema linfático y vascular (sanguíneo). Por lo tanto, un tratamiento de termoterapia solo o en combinación con quimioterapia y/o modificadores génicos debería reducir la recurrencia del cáncer de mama en el interior de la mama u otros órganos eliminando células cancerosas o genes mutantes dentro del sistema linfático y vascular de la mama.

La terapia de tratamiento térmico podría utilizarse sola o en combinación con quimioterapia y/o modificadores génicos para tratar previamente otros órganos, tales como la próstata, hígado, ovarios, etc., en los que la presencia de genes anormales o mutantes puede dar lugar a una mayor incidencia de cáncer. Además, el uso de termoterapia con calentamiento independiente o termoterapia con quimioterapia y/o modificadores génicos puede ser beneficioso cuando hay presencia de células atípicas en un órgano, tal como se determina por lavado ductal u otras tecnologías de diagnóstico.

Termoterapia para cáncer de mama en fase inicial

En un pequeño grupo de pacientes con cáncer de mama en fase inicial, los tratamientos de termoterapia clínica de fase II llevados a cabo con el sistema de termoterapia de mama Celsion Corporación Microfocus APA 1000 han reducido significativamente el porcentaje de células tumorales viables del orden de 70 a 90% empleando uno o dos tratamientos de calentamiento independientes. En algunos pacientes, la termoterapia por calentamiento independiente puede destruir por completo las células de cáncer de mama antes de la lumpectomía programada evitando así la cirugía y evitando la recurrencia local del cáncer de mama. En otros pacientes, la termoterapia por calentamiento independiente puede reducir la necesidad de segunda o tercera lumpectomía proporcionando márgenes libres de células cancerosas. Estos tratamientos de calentamiento independientes producen dosis térmicas equivalentes (respecto a 43 grados C) hasta aproximadamente 200 minutos con temperaturas tumorales máximas de 48,3 grados C y una dosis de energía de microondas de 250 kilojulios. Pueden ser necesarios tratamientos de termoterapia adicionales, mayores dosis térmicas equivalentes y temperaturas de tumor de mama más elevadas para completar la ablación con calentamiento independiente de los carcinomas de mama. Pueden ser necesarias temperaturas tumor en el rango de 49 al 50 grados C o hasta 55 grados C para la ablación completa de tumores con una dosis térmica equivalente de 400 minutos y una dosis de energía de microondas de hasta 500

kilojulios. Con estas dosis significativas de energía térmica y de microondas puede ser necesario proporcionar procedimientos de seguridad adicionales para la protección de la piel de la mama y los tejidos sanos de alrededor, tales como la zona de la pared torácica de cualquier daño por calor.

5 Termoterapia para carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

El carcinoma ductal *in situ*, también conocido como CDIS o carcinoma intraductal, representa un dilema terapéutico importante. Se espera que aproximadamente 41.000 nuevos casos de CDIS se diagnostiquen en el año 2001 de acuerdo con *Cancer Facts and Figures 2001*, American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia. Además, se esperan 10 192.200 nuevos casos de cáncer de mama invasivo. Fuera de los 238.600 nuevos casos esperados de cáncer de mama diagnosticados, el 80,6% son invasivos, un 17% son CDIS, el resto (un 2,4%) son CLIS (Carcinoma lobular *in situ*) (*Cancer Facts and Figures 2001*). Un diagnóstico de biopsia por punción de CDIS puede subestimar la presencia de la enfermedad invasiva debida a un error de muestreo. Como resultado del error de muestreo, puede ser difícil obtener un diagnóstico preciso de la evolución de la enfermedad. Los estudios reportan que de un 16% a 15 un 20% de los pacientes con carcinoma ductal *in situ* diagnosticados mediante biopsia por punción fueron diagnosticados posteriormente con enfermedad invasiva tras escisión quirúrgica (DP Winchester, J.M. Jeske, R.A. Goldschmidt, "The Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast", CA Cancer J. Clin 2000; 50: págs. 184-200). Por lo tanto, la escisión quirúrgica actualmente es un requisito para los pacientes de CDIS, con el fin de determinar una estrategia de tratamiento apropiada. Por ejemplo, después de un diagnóstico inicial de 20 carcinoma ductal *in situ* con una determinación posterior de cáncer invasivo tras lumpectomía y patología, puede ser necesario realizar una biopsia y tratar los ganglios linfáticos (especialmente el(los) nodo(s) linfático(s) centinela). En ese momento, también puede ser necesaria una terapia sistémica apropiada de la fase. El objetivo principal de cualquier evaluación patológica de un paciente de CDIS es determinar el nivel de riesgo de la invasión posterior con el fin de ofrecer un tratamiento adecuado y evitar un posible exceso o falta de tratamiento.

25 En base a la evaluación mamográfica y patológica de la enfermedad de CDIS en algunos casos la cirugía conservadora de la mama puede conseguirse con un resultado cosmético aceptable. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de los pacientes de CDIS tratados con la terapia de ablación y radiación quirúrgica completa muestra que hasta un 19% o más de los pacientes de CDIS experimentan una recurrencia local, siendo hasta un 50% de 30 estas recurrencias locales invasiva. Para los pacientes de CDIS tratados sólo con lumpectomía, la tasa de recurrencia puede ser tan alta como de un 26%.

Para entender el impacto en las tasas de supervivencia asociadas a una recurrencia local, hay que considerar lo siguiente: Para pacientes de CDIS que tienen márgenes negativos tras cirugía y una terapia de radiación 35 posoperatoria estándar, por lo menos el 80% logrará un control local a largo plazo. Es decir, con un seguimiento a largo plazo, aproximadamente el 20% de los pacientes experimentará recurrencias locales. De ese 20%, un 10% tendrá recurrencia no invasiva y un 10% tendrá recurrencia invasiva. Los pacientes con recurrencia no invasiva lograrán prácticamente un control local del 100% y se curarán con mastectomía. Los pacientes con recurrencia local 40 invasiva experimentarán una tasa de supervivencia de cinco años de un 75% con mastectomía, es decir, el 25% no sobrevivirá cinco años. Por lo tanto, para pacientes con CDIS a los que se les administra un tratamiento para preservar la mama, el 10% de los pacientes tendrá una recurrencia no invasiva posteriormente, y entonces se le debe realizar una mastectomía. El otro 10% que tiene recurrencia invasiva se le debe realizar una mastectomía, y un 25% de los pacientes morirá en 5 años. De este modo, aproximadamente un 2,5% de los pacientes que reciben 45 tratamiento para preservar la mama (lumpectomía y radiación) para CDIS morirá dentro de los 5 años de recurrencia local. En base a los 41.000 casos de CDIS por año, un 2,5% de estos pacientes representa 1.025 pacientes de CDIS que morirán a 5 años a partir de la recurrencia invasiva. Teniendo en cuenta estos porcentajes, la mayoría de los pacientes elegirán un enfoque de conservación de la mama; sin embargo, estos pacientes experimentan efectos secundarios significativos de la parte de la terapia de radiación de conservación de la mama. También hay que señalar que la terapia de radiación es un procedimiento costoso y que requiere mucho tiempo (generalmente se 50 requieren de 20 a 30 tratamientos fraccionados).

Un nuevo enfoque para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es el uso de termoterapia (uno o dos 55 tratamientos) tras la lumpectomía para proporcionar una tasa de recurrencia igual o menor que la tasa de recurrencia para la radioterapia tras la lumpectomía, con menos efectos secundarios. Se espera que el coste para la termoterapia sea inferior que el coste de la radioterapia, lo que resulta en un ahorro en el coste sanitario global. La termoterapia también puede administrarse varias veces con radioterapia convencional para aumentar la eficacia en la destrucción de carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

60 Termoquimioterapia para el cáncer de mama localmente avanzado en la mama intacta.

Para el cáncer de mama avanzado puede utilizarse calor y quimioterapia juntos para destruir y/o reducir el tamaño del cáncer de mama primario convirtiendo de este modo los pacientes candidatos de mastectomía a una cirugía de 65 lumpectomía más conservadora. En ciertas situaciones, los pacientes pueden requerir quimioterapia preoperatoria, como parte de su régimen de tratamiento contra el cáncer de mama. Esto implicaría cuatro ciclos o sesiones de quimioterapia administrados de acuerdo con la administración de quimioterapia preoperatoria y postoperatoria

estándar como en NSABP B-18 (Fisher y otros, 1997, *J. Clinical Oncology*, vol. 15 (7), páginas 2483-2493; y Fisher y otros, 1998, *J. Clinical Oncology*, vol. 16(8), páginas 2672-2685). Cada ciclo de adriamicina (doxorrubicina) a 60 mg/m² y Citoxan (ciclofosfamida) a 600 mg/m² se administra cada 21 días. El tamaño del tumor se mide por medio de un examen clínico y representación por ultrasonidos al principio de cada ciclo de quimioterapia. Puede administrarse una sesión de termoterapia de red en fase de microondas concentradas el mismo día que la administración de la primera, segunda, y tercera sesión de quimioterapia pre-operatoria AC o dentro de las 36 horas de administración de quimioterapia AC. El (cuarto) ciclo de quimioterapia AC restante se administraría entonces sin termoterapia antes de la cirugía con el fin de dar tiempo suficiente a que desaparezca cualquier efecto de termoterapia relacionado con la piel (por ejemplo, ampollas en la piel). No es hasta después de completarse el cuarto ciclo de quimioterapia que se realiza una evaluación final de la mama para determinar si se realizó mastectomía o cirugía de mama conservadora. Otros tratamientos de quimioterapia de combinación, tales como doxorrubicina y docetaxel o FAC (5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida), para el cáncer de mama podrían combinarse con termoterapia para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Los solicitantes también prevén que la termoterapia pueda aplicarse antes de la quimioterapia para reducir el tumor de mama antes de infundir la quimioterapia.

Se sabe que la quimioterapia pre-operatoria AC hará que aproximadamente el 80% de los tumores de cáncer de mama tenga cierta contracción. La reducción del tumor generalmente se aprecia después de que se ha completado la primera sesión de quimioterapia AC y se observa típicamente por visualización por ultrasonidos aproximadamente 21 días después de finalizar la primera sesión de quimioterapia AC. No hay suficientes datos para demostrar que la combinación de termoterapia y quimioterapia AC provoque que los tumores se reduzcan tanto como la quimioterapia AC por sí misma. Por lo tanto, en otra realización, para apreciar una contracción significativa puede ser deseable administrar por lo menos una dosis de quimioterapia previa a la administración de termoterapia. Si se utilizan tres sesiones de termoterapia, la termoterapia puede administrarse el mismo día o dentro de las 36 horas de la administración de la segunda, tercera y cuarta sesión de quimioterapia preoperatoria. Si se utilizan dos sesiones de termoterapia, la termoterapia puede administrarse el mismo día o dentro de las 36 horas de la administración de la segunda y tercera sesión, o la tercera y cuarta sesión de quimioterapia preoperatoria o la segunda y cuarta sesión de quimioterapia.

Tras la administración de quimioterapia, la termoterapia se aplica de modo que las temperaturas tumorales alcanzan aproximadamente 43-46 grados C, y los tumores reciben una dosis térmica equivalente de aproximadamente 50 a 100 minutos por tratamiento, y unas dosis de energía de microondas de aproximadamente 100 a 300 kilojulios. Al final de la cuarta y última sesión de quimioterapia, se tomó la decisión, en base a los mismos criterios utilizados cuando el paciente fue inscrito en el estudio (es decir, tamaño y ubicación del tumor, tamaño de la mama, salud del paciente, y edad del paciente), si el paciente recibe mastectomía o mastectomía parcial (lumpectomía) para conservación de la mama. Después del régimen termoquimioterapia pre-operatoria se les dará a todos los pacientes el nivel de atención habitual (incluyendo medicamentos y radiación). A criterio del médico, los pacientes que son receptores de estrógeno positivo recibirán tamoxifeno a 10 mg dos veces al día durante 5 años, a partir del día después de la última dosis de quimioterapia. Además, la terapia de radiación a los tejidos mamarios y ganglios linfáticos se administrará como parte del nivel de atención para pacientes elegibles.

Termoterapia para lesiones de mama benignas

Los tratamientos de termoterapia clínicos de fase II recientes de lesiones de mama malignas realizadas con el sistema de termoterapia de mama Celsion Corporación Microfocus APA 1000 revelaron un daño significativo a los carcinomas de mama y lesiones mamarias benignas (quistes) a partir de tratamientos térmicos solamente. En base a estos tratamientos clínicos, pueden ser necesarias temperaturas tumorales en el rango de aproximadamente 47 a 50 °C o hasta aproximadamente 55 °C para la ablación completa de lesiones de mama benignas. Las temperaturas tumorales anteriores junto con una dosis térmica equivalente de hasta 360 minutos y dosis de energía de microondas de hasta 400 kilojulios deben eliminar lesiones mamarias benignas. Dado que normalmente se administran analgésicos (pastillas de naproxeno sódico 220 mg) a los pacientes que sufren dolor de lesiones de mama benignas, se podría administrar uno o más tratamientos de termoterapia junto con analgésicos para la reducción del dolor.

Termoterapia y terapia con medicamentos para la prevención del cáncer de mama primario

El actual estándar de tratamiento para la prevención del cáncer de mama es la mastectomía profiláctica (ablación quirúrgica de la mama) o bien el tratamiento con tamoxifeno. El tamoxifeno (y otros fármacos como el raloxifeno) es un fármaco antiestrogénico que tiene una afinidad por los receptores de estrógeno y evita que el estrógeno se una a carcinomas de mama. Es decir, el tamoxifeno bloquea la absorción de estrógeno bloqueando los receptores de estrógeno evitando de este modo que el estrógeno se una a los carcinomas de mama. En el NSABP P-1 *Breast Cancer Prevention Trial*, 13.175 participantes recibieron tamoxifeno (20 mg al día durante 5 años) o placebo. En general, se observó una reducción del 49% en el riesgo de carcinomas de mama invasivo en el grupo del tamoxifeno (nombre comercial Nolvadex) (Fisher B. y otros "Tamoxifen For Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study", Journal of National Cancer Institute, Volumen 90, págs.

1371-1388, 1998; M. Morrow y Jordan V.C., " *Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer in High-risk Woman*", *Annals Surg Oncol*, Volumen 7(1), págs. 67-71, 2000). Una nueva hipótesis es que la termoterapia añadida a un tratamiento de prevención con tamoxifeno puede aumentar todavía más la reducción del riesgo de carcinomas de mama invasivo aumentando la obstrucción de estrógeno reduciendo de este modo la cantidad de estrógeno absorbida y suministrada a los receptores de estrógeno de carcinomas de mama. La cantidad de bloqueo de estrógeno puede conseguirse dañando o modificando los receptores de estrógeno y/o eliminando carcinomas de mama directamente con el calor.

Alternativamente, puede utilizarse radiación de tejido selectiva como sustituto del tamoxifeno. La radiación selectiva puede emplearse para eliminar selectivamente los receptores de estrógeno bloqueando de este modo la absorción de estrógeno y la resultante unión con un carcinoma de mama que pueden promover el cáncer de mama. Si los tratamientos de termoterapia eliminan con éxito los receptores de estrógeno que promueven el cáncer de mama, los solicitantes prevén que dicho tratamiento de calentamiento independiente puede permitir que las mujeres tomen un programa de sustitución de estrógeno para superar los síntomas asociados a cambios de humor y desequilibrio hormonal. Es decir, el tratamiento termoterapia por calentamiento independiente puede permitir el uso de un sustituto hormonal a la vez que se evita el cáncer de mama potencial. Si el uso de sustitutos hormonales se asocia a un aumento del riesgo de otros tipos de cáncer, tales como de ovario, de cuello del útero, etc., tal como se ha explicado anteriormente, la termoterapia puede utilizarse en combinación con un tratamiento de prevención con tamoxifeno.

En dicho hipotético ensayo clínico, los pacientes en la sección de termoterapia y tamoxifeno recibirían la dosis de tamoxifeno estándar (20 mg por día durante 5 años) y termoterapia a intervalos regulares durante el mismo período de 5 años. En un hipotético ensayo clínico alternativo, los pacientes en la sección de termoterapia y tamoxifeno recibirían la mitad de la dosis de tamoxifeno estándar. Es decir, recibirían 10 mg diarios de tamoxifeno o un medicamento similar durante 5 años y termoterapia a intervalos regulares durante el mismo período de 5 años. Como se prevé que los pacientes en dicho ensayo clínico no tengan una lesión bien definida, la zona de destino sería simplemente la parte superior de la mama, donde se produce aproximadamente un 70% de todos los cánceres de mama según se mide desde el pezón hacia la base superior de la mama (*Mammography - A User's Guide*, NCRP Report No. 85, *National Council on Radiation Protection and Measurements*, Bethesda, pág. 7, 1987). Para el tratamiento con termoterapia dirigido a la parte superior de la mama, la compresión de la mama se realizaría en el lado craneal-caudal (de la cabeza a los pies) y la sonda de concentración de campo eléctrico se colocaría aproximadamente 0,5 a 1,5 cm hacia el lado craneal de la mama (según se mide desde la profundidad central de la mama). Se administra a la mama una dosis de energía de microondas de aproximadamente 180 kilojulios (un total de 100 vatios durante 30 minutos) en cada uno de los múltiples tratamientos separados a intervalos de un año durante la administración de tamoxifeno. Un grupo de control para este hipotético ensayo clínico incluiría pacientes que recibieron el tratamiento de tamoxifeno solamente. Una potencia de microondas inicial para cada uno de los dos canales puede ser de aproximadamente 50 vatios, que se ha verificado que es un nivel de potencia de seguridad en base al tratamiento de aproximadamente 35 pacientes con cáncer de mama en estudios clínicos de termoterapia mamaria de red en fase adaptativa de fase I y fase II de Celsion Corporation. Pueden monitorearse unos sensores de temperatura de la piel y puede regularse la potencia de microondas de los dos canales, o de un canal en el caso de un tratamiento con aplicador independiente con el fin de mantener las temperaturas de la piel por debajo de aproximadamente 41 grados Celsius durante el tratamiento de termoterapia.

En los tratamientos de termoterapia para uno de: cáncer de mama en fase inicial, cáncer de mama localmente avanzado, lesiones de mama benignas y prevención del cáncer de mama, se prefiere que las temperaturas de la piel se mantengan por debajo de aproximadamente 40 a 42 °C durante el tratamiento. Sin embargo, tal como se ha descrito anteriormente, pueden generarse temperaturas tumorales en el rango de aproximadamente 43 a 50 °C o superior.

Durante la pruebas clínicas en fase I y II del sistema de microondas de red en fase adaptativa externamente concentrada de Celsion Microfocus 1000, los solicitantes indicaron que, en unos pocos casos, el tejido de la piel en la zona de la base de la mama, cerca de la pared torácica, se calentaba más de lo deseado. Además, se descubrió también que la compresión mecánica del tejido mamario producía a veces una ampolla no térmica en el borde de la placa de compresión donde la presión es mayor. En consecuencia, la presente invención proporciona mejoras en el sistema de red de microondas en fase adaptativa del cesionario para aliviar y/o reducir estos efectos secundarios.

Procedimiento para calentar carcinomas ductales y glandulares y tejidos mamarios de alrededor

La figura 5 muestra un sistema preferido para calentar carcinomas en mama intacta, utilizando un sistema de hipertermia de red en fase de microondas adaptativa con un campo eléctrico y retroalimentación de temperatura. Con el fin de calentar tejidos profundos de manera fiable a frecuencias de microondas, es necesario rodear el cuerpo (mama) con dos o más aplicadores coherentes 100 controlados por un algoritmo de red en fase adaptativa. En el caso de un paciente con pecho pequeño, puede ser apropiado utilizar un solo aplicador de microondas. El círculo negro, indicado como foco 190, representa un tumor o tejido sano que se va a tratar. En la realización preferida, se utiliza una sonda de realimentación de campo eléctrico 175 para concentrar la radiación de microondas, y se utilizan

unos sensores de realimentación de temperatura 410 conectados a la superficie de la piel de la mama para regular el nivel de potencia de microondas para calentar el tumor a una temperatura deseada. Se utiliza una red en fase adaptativa de dos canales para calentar tejidos profundos en el interior de una mama comprimida similar a la geometría utilizada en la mamografía de rayos x. Preferiblemente, la sonda de campo eléctrico se utiliza con un algoritmo de búsqueda de gradiente de aceleración rápida de red en fase adaptativa, tal como se describe en la patente americana nº 5.810.888 de Fenn, para dirigir la radiación de microondas al sitio del tumor.

Adicionalmente, se utilizan preferiblemente unas aberturas aplicadoras de guía de ondas refrigeradas por aire para proporcionar un patrón de calentamiento que puede calentar grandes volúmenes de tejido mamario que contienen los carcinomas ductales y glandulares. El aire para la refrigeración de las aberturas de guía de ondas puede ser refrigerado con aire acondicionado o temperatura ambiente. En base a las diferencias en los parámetros dieléctricos a 915 MHz entre tejidos con alto contenido en agua y tejido mamario graso, se espera que los tejidos de carcinoma ductal y glandular con alto contenido en agua se calienten más rápidamente que el tejido mamario normal. Por lo tanto, la zona tratada se concentrará en el tejido de carcinoma de alto contenido en agua (canceroso y precanceroso) y lesiones benignas, tales como fibroadenomas y quistes, sin afectar al tejido mamario normal (sano).

El cuerpo o mama se comprime entre dos placas de compresión 200, que están realizadas en un material dieléctrico tal como plexiglás transparente a las microondas. La compresión de la mama tiene una serie de ventajas potenciales para tratamientos de hipertermia mamaria intacta. El uso de compresión de la mama se traduce en una menor profundidad de penetración requerida para lograr el calentamiento por microondas profundo y reduce el flujo sanguíneo lo cual mejora también la capacidad para calentar el tejido. Comprimir la mama en una superficie plana mejora la interfaz y el acoplamiento de campo eléctrico entre el aplicador de microondas y el tejido mamario, y permite que un único par de aplicadores trate una amplia gama de tamaños de mama. El enfriamiento de las placas de compresión de la mama con aire durante tratamientos de hipertermia ayuda a evitar la posibilidad de puntos calientes en la superficie de la piel. Comprimir la mama con el paciente en una posición prona, tal como la que se utiliza en procedimientos de biopsia mamaria estereotáctica por punción de 20 a 40 minutos (Bassett y otros, *A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 47, págs. 171-190, 1997), maximiza la cantidad de tejido mamario en el interior del dispositivo de compresión. Una suave compresión inmoviliza el tejido mamario de manera que se elimina cualquier posible complicación en el movimiento del paciente. Las placas de compresión 200, que pueden incluir pequeñas aberturas, son compatibles con rayos x y técnicas de visualización por ultrasonidos para localizar con precisión la zona ductal/glandular central y ayudar en la colocación del sensor de sonda de campo eléctrico invasivo. La cantidad de compresión puede variar de aproximadamente 4 a 8 cm para acomodar la tolerancia del paciente durante un tratamiento de hipertermia de 20 a 40 minutos o más. Un estudio del confort del paciente en la compresión de la mama en una mamografía indicó que la mamografía era dolorosa (definida como muy incómoda o intolerable) solamente en un 8% de las 560 mujeres examinadas. En ese estudio el grosor de compresión medio era de 4,63 cm con una desviación estándar (1 sigma) de 1,28 cm (Sullivan y otros, *Radiology*, vol. 181, págs. 355-357, 1991). Por lo tanto, los tratamientos de hipertermia bajo compresión suave de la mama durante 20 a 40 minutos o más son factibles.

Antes del tratamiento de hipertermia, la mama se comprime entre unas placas de compresión 200 y se inserta un único sensor de realimentación de campo eléctrico invasivo 175 dentro del sitio de tejido glandular/ductal/de tumor central (foco 190) en la mama, paralelo a la polarización de los aplicadores de microondas 100. La sonda de campo eléctrico 175 se utiliza para monitorizar la amplitud de campo eléctrico focal cuando los desfases se regulan para una señal de realimentación máxima utilizando un algoritmo de búsqueda de gradiente de red en fase adaptativa. Las sondas de temperatura no invasivas 410 se sujetan con cinta adhesiva o de otra manera a la superficie de la piel de la mama para monitorizar la temperatura de la piel. Las sondas de temperatura están orientadas típicamente en ángulo recto respecto a la polarización de campo eléctrico para que no se calienten por la energía de microondas. La red en fase adaptativa del aplicador dual junto con la sonda de realimentación de campo eléctrico permite regular los desfases de manera para poder generar un campo eléctrico concentrado permitiendo un calentamiento concentrado de tejido en profundidad.

Las figuras 6 y 14 a 17 muestran una realización de procedimientos de seguridad aplicados a termoterapia de red en fase de microondas adaptativa externamente concentrada para el tratamiento de tumores de mama (benignos y malignos). En un procedimiento preferido ilustrado en la figura 6, el paciente se encuentra en posición prona con la mama colgando a través de un orificio en la mesa de tratamiento 210 y la mama tratada 220 se comprime con unas placas de compresión planas de plástico 200, que inmovilizan el tejido mamario, reducen el flujo sanguíneo, y reducen la profundidad de penetración requerida para la radiación de microondas. La mesa de tratamiento 210 puede ser similar a una mesa de biopsia de mama por punción de visualización estereotáctica tal como la fabricada por Fischer Imaging (Denver, Colorado) en la que la mesa es metálica y está cubierta por una almohadilla suave para comodidad del paciente. Para fines de representación de la mama, la cama metálica sirve de soporte estructural rígido. Para termoterapia de mama, la mesa metálica 210 también sirve como protección para la radiación de microondas, para que todo el cuerpo, especialmente la cabeza y los ojos del paciente, queden totalmente protegidos de cualquier radiación de microondas dispersa de los aplicadores de microondas 100. La mesa metálica 210 puede fabricarse en aluminio o acero o plástico, ya sea con una lámina metálica o un recubrimiento de malla

metálica. La almohadilla de la mesa 212 puede ser de un material de espuma y puede contener un material absorbente de microondas para una protección adicional de la radiación de microondas dispersa de los aplicadores.

Las placas de compresión de la mama están realizadas en un material plástico transparente a las microondas, y pueden contener una o más aberturas de forma rectangular o circular para permitir la visualización de tejidos mamarios y la colocación de una sonda de realimentación de campo eléctrico mínimamente invasivo 175 a la profundidad focal deseada. La inserción de la sonda de retroalimentación de campo eléctrico 175 puede conseguirse mediante el guiado de un transductor de ultrasonidos. Para proporcionar una protección adicional contra daños a la piel de los campos de microondas, uno o más ventiladores proporcionan un flujo de aire 180 de aire fresco (no mostrado).

Tal como se muestra en la figura 5, se conectan dos o más sensores de sonda de realimentación de temperatura 410 a la superficie de la piel de la mama y producen las señales de realimentación de temperatura 400. En lados opuestos de las placas de compresión 200 se colocan dos aplicadores de guía de ondas de microondas refrigerados por aire 100. Un oscilador de microondas de 915 MHz 105 se encuentra dividido en el nodo 107 y alimenta los desfases 120. La señal de control de fase 125 controla la fase de la señal de microondas en el rango de 0 a 360 grados eléctricos. La señal de microondas del desfase 120 se envía al amplificador de potencia de microondas 130 que está controlado por una señal de control generada por ordenador 135, que establece el nivel de potencia de microondas inicial. La potencia de microondas a 915 MHz coherente se suministra a los dos aplicadores de guía de ondas 100 mientras se regulan los desfases 120 de cada canal para maximizar y concentrar la energía de microondas en el sensor de sonda de campo eléctrico 175 con el fin de maximizar la potencia de microondas en la posición de concentración 190. El tratamiento se inicia entonces.

Durante el tratamiento de hipertermia, el nivel de potencia de microondas suministrada a cada uno de los aplicadores 100 se mide como una señal de realimentación 500, y el control de la potencia se regula manualmente o automáticamente para controlar las temperaturas de la piel y dosis térmica equivalente medida por los sensores de la piel 410 para evitar elevadas temperaturas que podrían producir quemaduras o ampollas en la piel. La cantidad de compresión de la mama se ajusta por medio de las placas de compresión 200 según sea necesario durante el tratamiento para proporcionar confort al paciente. Cada vez que se regula la compresión de la mama o se vuelve a posicionar la mama, los desfases 120 se reajustan/reorientan de manera que el sensor de sonda de campo eléctrico 175 recibe máxima potencia. La energía de microondas total, desde el comienzo del tratamiento, suministrada a los aplicadores de microondas se calcula en el ordenador 250 y se visualiza en el monitor del ordenador 260 durante el tratamiento. El tratamiento se completa cuando se suministra una cantidad de energía de microondas total deseada a los aplicadores de microondas 100. Como realización alternativa, la energía de microondas total calculada a partir de la señal de realimentación de campo eléctrico 450 recibida por la sonda de campo eléctrico 175 se utiliza para controlar la duración del tratamiento. Con el fin de determinar la efectividad del tratamiento, el tejido mamario se representa a través de un dispositivo de mamografía incluyendo visualización por rayos x y resonancia magnética antes y después de administrar la dosis de energía de microondas total, así como los resultados patológicos de biopsia por punción de los tejidos mamarios.

Como realización alternativa, la sonda de campo eléctrico invasiva individual 175 se sustituye por dos sondas de campo eléctrico no invasivo 185 colocadas en las superficies de la piel opuestas. La potencia total medida por las dos sondas de campo eléctrico no invasivo se minimiza (como en la patente americana nº 5.810.888) regulando los desfases de microondas 120, creándose una sonda de campo eléctrico concentrada en la parte central de la mama. Con esta realización no hay riesgo de infección debido a una sonda insertada, no hay riesgo de cicatrización de la piel de la mama por el procedimiento de mellado de la piel y la inserción de la sonda, y se evita cualquier riesgo de propagación de las células cancerosas por la sonda que pasa a través el lecho tumoral. Asimismo, dado que tanto las sondas de temperatura como de campo eléctrico pueden colocarse en la piel de la mama con esta realización del procedimiento, este procedimiento funcionaría bien cuando no hay una zona única definida.

Preferiblemente, cada canal (a ambos lados del nodo 107) de la red en fase contiene un amplificador de potencia de microondas electrónicamente variable 130 (0 a 100 W), un desfase electrónicamente variable 120 (0 a 360 grados), y unos aplicadores de guía de onda rectangular linealmente polarizados refrigerados por aire 100. Los aplicadores 100 pueden el Modelo Número TEM-2 fabricado por Celsion Corporation, Columbia, MD. Las dimensiones de la abertura rectangular de un par preferido de aplicadores de guía de onda metálicos TEM-2 son de 6,5 cm por 13,0 cm.

Aunque la realización preferida describe energía de microondas a aproximadamente 915 MHz, la frecuencia de la energía de microondas puede ser entre 100 MHz y 10 GHz. La frecuencia de la energía de microondas podría seleccionarse a partir del rango entre 902 MHz y 928 MHz. De hecho, pueden utilizarse frecuencias de energía más bajas para realizar una ablación o evitar tejido canceroso.

En una realización preferida, la potencia de microondas inicial suministrada a cada aplicación de guía de ondas es entre 20 y 60 vatios. Durante todo el tratamiento del tejido, la potencia de microondas suministrada a cada aplicación

de guía de ondas puede ajustarse en el rango de 0-150 vatios para administrar la dosis de energía de microondas deseada y evitar el sobrecalentamiento de la piel.

La carga dieléctrica de las paredes laterales de la zona de guía de ondas rectangular de los aplicadores 100 se utiliza para obtener buenos estados de adaptación de impedancia para la radiación de microondas del aplicador TEM (Cheung y otros, "*Dual-beam TEM applicator for direct-contact heating of dielectrically encapsulated malignant mouse tumor*", Radio Science, vol. 12, n° 6(S) Suplemento, págs. 81-85, 1977; Gautherie (Editor), *Methods of External Hyperthermic Heating*, Springer-Verlag, Nueva York, pág. 33, 1990). El artículo de Cheung y otros de 1977 muestra un ejemplo de aplicadores de microondas no coherentes opuestos duales que calientan secuencialmente un tumor de un ratón - en sus experimentos no se utilizó sonda de campo eléctrico. La refrigeración con aire se consiguió a través de la abertura de guía de ondas por medio de un ventilador (no mostrado) montado detrás de una pantalla conductora perforada que sirve como plano de tierra de reflexión paralela para la alimentación del monopolo de entrada 104 para la guía de ondas. Teniendo en cuenta el grosor de los bloques dieléctricos en contacto con las paredes laterales de la guía de ondas, el tamaño efectivo en sección transversal para el enfriamiento por aire es aproximadamente de 6,5 cm por 9,0 cm para el aplicador TEM-2. En base a las diferencias de parámetros dieléctricos a 915 MHz entre los tejidos tumorales de alto contenido en agua y el tejido mamario normal, se espera que los carcinomas ductales y glandulares de alto contenido en agua y las lesiones benignas se calienten más rápidamente que el tejido mamario normal. Así, la región SAR de 50% se concentrará en el tejido de alto contenido en agua (lesiones cancerosas, precancerosas y benignas incluyendo fibroadenomas y quistes) sin afectar el tejido normal.

En una realización preferida, puede utilizarse una sonda monopolo coaxial de campo eléctrico invasivo de 0,9 mm de diámetro exterior (DE) (RG-034 semi-rígida), con el conductor central extendido 1 cm, para medir la amplitud del campo eléctrico dirigido al tejido y proporcionar la señal de realimentación utilizada para determinar la fase relativa necesaria para los desfases electrónicos antes del tratamiento. Las sondas monopolo alimentadas coaxialmente de este tipo se han utilizado para realizar mediciones precisas de campos eléctricos linealmente polarizados en modelos de mama comprimida (Fenn y otros, *International Symposium on Electromagnetic Compatibility* 17-19 de Mayo de 1994 págs. 566-569; Fenn y otros *International Journal of Hyperthermia*, vol. 10, n° 2, Marzo-Abril, págs. 189-208, 1994). Esta sonda de campo linealmente polarizado se inserta dentro de un catéter de teflón de 1,5 mm de DE. Para medir la temperatura local en el tumor durante el tratamiento se utilizaron unas sondas termopar (Physitemp Instruments, Inc., Tipo T cobre-constantán, encerradas en el interior de un catéter de teflón de 0,6 mm de DE). Estas sondas de temperatura tienen un tiempo de respuesta de 100 ms con una precisión de 0,1°C.

Pruebas de calentamiento de tejidos vivos de mama comprimida

En el marco de un estudio clínico de fase I aprobado por la FDA realizado por el cesionario, Celsion Corporation, que se inició en Diciembre de 1999, se trataron varios pacientes voluntarios, con tumores de mama que variaban de tamaño máximo de 3 a 6 cm, con una red en fase de microondas adaptativa donde se insertaron tanto la sonda de campo eléctrico como la de temperatura en el tejido mamario. Los pacientes recibieron un tratamiento de 40 minutos de hipertermia y aproximadamente una semana más tarde se sometieron a mastectomía. Este estudio clínico incluía una medición de la potencia suministrada a los aplicadores de microondas, la cual se utilizó para calcular la dosis de energía de microondas suministrada, pero no se utilizó para controlar la duración del tratamiento. En Gardner y otros se publica información más detallada sobre este estudio clínico de fase I, "*Focused Microwave Phased Array Thermotherapy For Primary Breast Cancer*", Annals Surg Oncol, Volumen 9(4), págs. 326-332, 6 de Mayo de 2002.

La sonda de campo eléctrico se utilizó con el algoritmo de búsqueda de gradiente de aceleración rápida en fase adaptativa, tal como se describe en la patente americana 5.810.888 de Fenn, para dirigir la radiación de microondas en el sitio del tumor. La temperatura detectada por la sonda de temperatura invasiva en el tumor se utilizó como señal de realimentación en tiempo real durante el tratamiento. Esta señal de realimentación se utilizó para controlar el nivel de potencia de salida de microondas de los amplificadores de potencia variable, que establecían y mantenían la temperatura focal en el lugar del tumor en el intervalo entre 43 y 46 °C. La potencia y fase suministrada a los dos canales de la red en fase se reguló de manera adaptativa utilizando convertidores digital a analógico bajo control de un ordenador.

Las placas de compresión de la mama estaban realizadas en un material acrílico (plexiglás) que es un material dieléctrico de baja pérdida y casi transparente a los campos de microondas. Las placas de compresión contenían unas escotaduras (aberturas) cuadradas, de aproximadamente 5,5 cm de lado, que dan cabida a unos pequeños transductores de ultrasonidos (nominalmente de 4 cm de largo) para ayudar en la colocación de las sondas mínimamente invasivas (de campo eléctrico y temperatura). Las escotaduras también permiten un mejor flujo de aire para enfriar la piel.

En base a los resultados de estas recientes pruebas clínicas de hipertermia con microondas con tratamiento por red en fase de microondas adaptativa, los solicitantes reconocieron que, en tejido vivo de mama comprimida de 4,5 a 6,5 cm, una dosis de energía de microondas entre 138 kJ (kilojulios o de manera equivalente kW segundo) y 192 kJ

produce una dosis térmica equivalente que oscila entre 24,5 minutos y 67,1 minutos respecto a 43 °C, tal como indica a continuación en la Tabla 1.

	Dosis térmica equivalente T ₄₃ °C medida en el tumor (minutos)	Dosis de energía de microondas total (kJulios)
Prueba 1	41,0	192,0
Prueba 2	24,5	162,0
Prueba 3	67,1	186,0
Prueba 4	47,8	138,0
Promedio	45,1	169,5

Tabla 1. Dosis térmica equivalente (minutos) y energía de microondas (kilojulios) suministrada en las cuatro pruebas de tejido vivo de mama.

Por lo tanto, la dosis de energía de microondas total puede utilizarse para estimar el tiempo de calentamiento requerido. Es decir, los solicitantes vieron que un medio de detección de temperatura equivalente no invasivo podría sustituir las sondas de temperatura invasivas, y que la dosis de energía de microondas total podría utilizarse de manera fiable para controlar la duración del tratamiento. En la Tabla 1, la dosis térmica media es de 45,1 minutos y el promedio de energía de microondas total es 169,5 kJ. En estas cuatro pruebas, el valor máximo de energía (192,0 kJ) varía solamente en un 13% de la media y el valor mínimo de energía (138,0 kJ) varía solamente en un 14% de la media. La compresión de la mama utilizada en estos ensayos, tal como se ha indicado anteriormente, reduce el flujo de sangre lo cual probablemente elimina los efectos del flujo de sangre en la energía de microondas requerida para el tratamiento y puede ayudar a explicar la pequeña variación de la energía requerida en estas pruebas. Los solicitantes también vieron que las imágenes post-tratamiento de estas cuatro pruebas normalmente mostraban un daño significativo al tumor, pero poco o ningún daño a la piel, grasa de la mama, y tejido normal glandular, ductal, y conectivo.

La energía de microondas total suministrada a los aplicadores de guía de ondas para determinar el fin del tratamiento es entre 25 kilojulios y 250 kilojulios. La cantidad total de dosis de energía de microondas que destruiría cualquier tejido canceroso o precanceroso sería de aproximadamente 175 kilojulios. Pero, en determinados estados, la dosis de energía de microondas necesaria puede ser tan baja como 25 kilojulios. También pueden emplearse mayores dosis de energía de microondas de hasta 400 kilojulios para destruir completamente células tumorales cancerosas.

La siguiente Tabla 2 muestra el grosor de compresión de tejido mamario para las cuatro pruebas. Cabe señalar que el grosor de compresión más pequeño (4,5 cm) corresponde a la dosis de energía más pequeña suministrada (138 kJ), produciéndose ambas en la Prueba 4. Tal como indican los solicitantes y tal como se probará teóricamente a continuación, el grosor de compresión más pequeño puede requerir menores dosis de energía de microondas (en comparación con un mayor grosor de compresión) para tratamientos efectivos en la prevención o destrucción de lesiones cancerosas, precancerosas o benignas.

	Grosor de compresión de la mama (cm)
Prueba 1	6,5
Prueba 2	6,5
Prueba 3	6
Prueba 4	4,5

Tabla 2. Grosor de compresión de la mama para las cuatro pruebas de tejido vivo mamario comprimido (cm)

A partir de estos estudios clínicos, resulta evidente que es importante seleccionar un nivel inicial de potencia de microondas (P₁, P₂) apropiado suministrado a cada aplicador así como la fase de microondas apropiada entre los dos aplicadores para concentrar la energía en la zona a tratar. A partir de los experimentos de mama comprimida, se obtuvieron los siguientes datos para las cuatro pruebas que se indican en la Tabla 3:

	Potencias iniciales de microondas P ₁ , P ₂ (W)	Fase de microondas relativa (grad.)
Prueba 1	30	-90
Prueba 2	30	-180
Prueba 3	40	-180
Prueba 4	40	-10

Tabla 3. Potencia de microondas inicial y fase de microondas inicial para concentrar la radiación en tejido mamario vivo comprimido.

Tal como puede apreciarse a partir de las Tablas 1 y 3, la potencia de microondas inicial de 30 a 40 vatios para cada aplicador fue suficiente para lograr unas dosis térmicas significativas. Además, la fase de microondas relativa inicial entre los aplicadores varió de -10 grados eléctricos a -180 grados eléctricos y no sigue ninguna tendencia definida, demostrándose que es necesario concentrar siempre la radiación de microondas con un sensor de campo eléctrico.

Para un grosor de compresión comparable, 6,5 y 6,0 cm en las pruebas 2 y 3, respectivamente, el nivel de potencia de microondas se mantuvo constante durante los primeros minutos de los tratamientos para determinar el aumento de temperatura lineal en el tumor -esto, en efecto, proporciona una medición de la SAR. Se encontró que para 30 vatios de potencia se tardaba 2,5 minutos en conseguir un aumento de un grado de la temperatura C en el tumor. Para 40 vatios de potencia, se tardó solamente 1,5 minutos en conseguir un aumento de temperatura de un grado C.

Durante el tratamiento de hipertermia, es necesario controlar las temperaturas de la piel para que no aumenten de manera significativa por encima de aproximadamente 41 grados centígrados durante más de unos minutos. La dosis térmica equivalente para la piel puede calcularse (Sapareto, y otros, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 10, págs. 787-800, 1984) y puede utilizarse como señal de realimentación. Típicamente, es necesario evitar un suministro de más de una dosis térmica de unos pocos minutos equivalentes. Evitar elevadas temperaturas en la piel se lleva a cabo regulando las potencias individuales (P₁, P₂) suministradas a los aplicadores durante el tratamiento ya sea por control por ordenador manual o automático.

Los solicitantes indican que puede utilizarse el ultrasonido *Doppler* para medir el flujo sanguíneo en tumores y tejido mamario de alrededor, antes y durante el tratamiento para planificar y regular la dosis de energía de microondas. Por ejemplo, se requiere una menor dosis de energía cuando se reduce el caudal sanguíneo del tumor, lo cual puede ocurrir cuando la mama se comprime y/o el tumor se calienta a temperaturas terapéuticas. Alternativamente, el contenido en agua y los parámetros dieléctricos de tejido tumoral de la mama a partir de biopsias por punción podrían medirse y utilizarse para determinar, antes del tratamiento, la dosis de energía de microondas requerida. Por ejemplo, un mayor contenido en agua y una conductividad eléctrica más elevada en el tumor reduciría la cantidad de dosis de energía de microondas requerida. Además de las variables anteriores, el tamaño del tumoral impacta en la dosis de energía de microondas requerida. Los tumores más grandes son más difíciles de calentar que los tumores más pequeños y requieren una mayor dosis de energía de microondas. Puede realizarse una sesión de planificación de tratamiento inicial que implica un suministro de dosis baja de energía de microondas para evaluar la capacidad de calentamiento del tumor, seguido de un tratamiento completo a la dosis de energía de microondas completa requerida.

Teoría de la radiación de microondas simplificada.

La energía de microondas de los aplicadores de hipertermia, en el campo cercano de un cuerpo, se irradia como una onda esférica con la amplitud de campo eléctrico que varía, en parte, como la inversa de la distancia radial r desde el aplicador. Además, la amplitud decae como una función exponencial del producto de la constante de atenuación α de un tejido del cuerpo y la distancia recorrida (o profundidad) d dentro del cuerpo. La fase de campo eléctrico varía linealmente con la distancia según el producto de la constante de propagación de fase β y la distancia d . Por simplicidad, se analizan aquí aplicadores opuestos dobles bajo el supuesto de que la radiación del aplicador se aproxima a una onda plana. Matemáticamente, el campo eléctrico de onda plana frente a la profundidad en el tejido viene dado por $E(d) = E_0 \exp(-\alpha d) \exp(-i\beta d)$, donde E_0 es el campo eléctrico superficial (representado, en general, por una amplitud y ángulo de fase), i es el número imaginario (Field y Hand, *An Introduction to the Practical Aspects of Clinical Hyperthermia*, Taylor y Francis, Nueva York p. 263, 1990).

La energía electromagnética de onda plana, a la frecuencia de microondas de 915 MHz, se atenúa a una velocidad de aproximadamente 3 dB por cm en tejido de alto contenido en agua, tal como un tumor de mama ductal o glandular, y aproximadamente 1 dB por cm en tejido mamario normal. Por lo tanto, un aplicador radiante individual tiene una fracción significativa de su energía de microondas absorbida por tejido corporal superficial intermedio en comparación con la energía que irradia tejido profundo, creándose probablemente un punto caliente en el tejido superficial. Como que el enfriamiento de la superficie de la piel con aire o agua protege el tejido solamente a una profundidad máxima de aproximadamente 0,25 a 0,5 cm, con el fin de evitar puntos calientes, es necesario introducir

un segundo aplicador de fase coherente, que tiene la misma amplitud de radiación de microondas que el primer aplicador. El segundo aplicador de fase coherente puede aumentar teóricamente la potencia (y por lo tanto la energía) suministrada a tejido profundo en un factor de cuatro en comparación con un aplicador individual (Field y Hand, pág. 290, 1990).

Las características de fase de la radiación electromagnética de dos o más aplicadores (conocidos como red en fase) pueden tener un efecto pronunciado en la distribución de potencia suministrada a diferentes tejidos. La tasa de absorción específica relativa (SAR) en tejido homogéneo se aproxima por el cuadrado de la amplitud de campo eléctrico $|E|^2$. La SAR es proporcional al aumento de la temperatura durante un intervalo de tiempo determinado. A continuación se describe en detalle un caso simplificado, tejido mamario homogéneo, en el que la radiación de microondas se concentra en un lugar de tejido central. Tal como se describe en el artículo de Fenn y otros, *International Symposium on Electromagnetic Compatibility*, Sendai, Japón, vol. 10, nº 2, 17-19 de Mayo, págs. 566-569, 1994, los efectos de múltiples reflexiones de la señal de microondas en modelo de mama pueden ignorarse.

La longitud de onda en tejido normal de mama homogéneo (aproximadamente con una constante dieléctrica de 12,5 y una conductividad eléctrica de 0,21 S/m (valores promedio de Chaudhary y otros, 1984, Joines y otros, 1994) es de aproximadamente 9,0 cm a 915 MHz, y la pérdida de microondas es (1 dB/cm). La constante de atenuación α es de 0,11 radianes/cm y la constante de propagación β es de 0,69 radianes/cm. (Para un espesor del modelo de 4,5 cm, el campo eléctrico de un aplicador individual que irradia en el lado izquierdo es E_0 en la superficie, $-i0,8E_0$ (donde i representa un desfase de 90 grados) en la posición central (2,25 cm de profundidad, y $-0,6E_0$ en la superficie derecha. Combinando dos aplicadores coherentes en fase se obtiene un valor de campo eléctrico de $0,4E_0$ en ambas superficies y $-1,6E_0$ en la posición central (2,25 cm de profundidad). Por lo tanto, para la mama existe una SAR considerablemente menor en la superficie, en un factor de 16 en comparación con la SAR central. El desfase de 180 grados que experimenta el campo de microondas transmitido a través de 4,5 cm de tejido mamario cancela parcialmente o anula el campo que entra en el tejido con un desfase de 0 grados. Debido a la interferencia destructiva de las microondas alejadas del foco central se esperarían unas temperaturas inferiores en los tejidos mamarios superficiales. La medición y la realización de una menor SAR en las superficies de la piel opuestas concentra de manera efectiva la profundidad de la energía de microondas en la mama.

El sistema de red en fase adaptativa de acuerdo con la invención utiliza dos canales de microondas, alimentados por un oscilador común 105, que contienen dos desfases regulables electrónicamente 120 para concentrar la energía de microondas en una sonda de realimentación de campo eléctrico 175. Este sistema de red en fase adaptativa de la invención presenta una ventaja significativa en una red en fase no adaptativa. Una red en fase no adaptativa con dos canales podría producir, en teoría, un valor nulo, máximo, o intermedio de campo eléctrico en función de si las dos ondas están desfasadas 180 grados, están completamente en fase, o están parcialmente desfasadas, respectivamente. Es decir, la fase de microondas suministradas a los aplicadores de microondas, según la invención, puede regularse entre -180 grados y 180 grados antes y durante el tratamiento para crear un campo concentrado en el tejido mamario.

Debido a que la red en fase adaptativa de acuerdo con la invención concentra automáticamente el campo eléctrico en presencia de todas las estructuras de dispersión en el tejido, este tipo de red debe proporcionar un calentamiento concentrado profundo más fiable en comparación con matrices en fase controladas con planificación regulada o pre-tratamiento tal como se describe en la patente americana nº 4.589.423 de Turner. Además, el sistema de red en fase adaptativa de acuerdo con la realización preferida de la invención no utiliza una sonda de temperatura metálica invasiva que podría dispersar o alterar el campo eléctrico en el sitio del tumor.

Cálculo de la energía de microondas

El consumo de energía eléctrica se expresa comúnmente en unidades de kilovatios hora. Matemáticamente, la expresión de la energía de microondas W suministrada mediante un aplicador viene dada por (Vitrogan, *Elements of Electric and Magnetic Circuits*, Rinehart Press, San Francisco, págs. 31-34, 1971):

$$W = \Delta t \sum P_i \quad (1)$$

En la ecuación anterior, Δt representa los intervalos constantes (en segundos) en los cuales se mide la potencia de microondas y la suma $\sum$ es sobre el intervalo de tratamiento completo con la potencia (en vatios) en el i -ésimo intervalo indicado por P_i .

La energía de microondas W tiene unidades de vatios-segundo, que también se indican como Julios. Por ejemplo, en tres intervalos de 60 segundos consecutivos si la potencia de microondas es de 30 vatios, 50 vatios, 60 vatios, respectivamente, la energía de microondas total suministrada en 180 segundos se calcula como $W = 60 (30 + 50 + 60) = 8.400$ vatios-segundo = 8.400 julios = 8,4 kJ.

Para comprender mejor la energía concentrada por unidad de tiempo W' (donde 'indica prima) depositada en una posición central en tejido mamario homogéneo de grosor variable (indicado por D) a través de unos aplicadores duales opuestos, considérese el siguiente cálculo. Se considera P_1 y P_2 como la potencia suministrada a los dos aplicadores, respectivamente. El campo eléctrico irradiado por cada aplicador es proporcional a la raíz cuadrada de la potencia suministrada al aplicador. Suponiendo simetría, los campos irradiados están en fase en la posición enfocada central desde los dos aplicadores. Suponiendo igual la potencia de cada aplicador, es decir, $P_1 = P_2 = P$, e iluminación de onda plana, entonces la energía concentrada por unidad de tiempo a la profundidad central se expresa como:

$$W'(D) = IEI^2 = 4P \exp(-\alpha D) \quad (2)$$

La ecuación (2) se utilizó para calcular la energía de 915 MHz concentrada por unidad de tiempo a la profundidad central de tejido mamario normal que varía de grosor de 4 cm a 8 cm con la constante de atenuación igual a 0,11 radianes/cm, tal como se muestra en Tabla 4 y la figura 7.

Grosor de compresión (cm)	Energía relativa en foco
4,00	0,643
4,25	0,626
4,50	0,608
4,75	0,592
5,00	0,576
5,25	0,560
5,50	0,545
5,75	0,530
6,00	0,516
6,25	0,502
6,50	0,488
6,75	0,475
7,00	0,462
7,25	0,449
7,50	0,437
7,75	0,425
8,00	0,413

Tabla 4. Energía de microondas relativa en un foco central en tejido mamario normal simulado para ondas planas opuestas duales a 915 MHz

Para un nivel de potencia dado, se produce mayor energía en el foco a medida que la posición focal se mueve hacia la piel.

Cálculo de dosis térmica equivalente

La dosis térmica equivalente acumulativa o total respecto a 43 grados Celsius se calcula como una suma (Sapareto, y otros, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 10, págs. 787-800, 1984):

$$\text{Minutos equivalentes } t_{43}^{\circ\text{C}} = \Delta t \sum R^{(43-T)}, \quad (3)$$

donde Σ es la suma sobre una serie de mediciones de temperatura durante el tratamiento, T es la serie de mediciones de temperatura ($T_1, T_2, T_3, \dots$), Δt es el intervalo constante de tiempo (unidades en segundos y pasado a minutos) entre mediciones, R es igual a 0,5 si $T > 43^\circ\text{C}$ y R es igual a 0,25 si $T < 43^\circ\text{C}$. El cálculo de la dosis térmica equivalente es útil para evaluar cualquier posible daño por calor a los tejidos de la mama y la piel.

Cálculos detallados de tasa de absorción específica de microondas en tejido mamario simulado

Para estimar el patrón de calentamiento en el tejido mamario normal y en el tejido mamario normal con tumor expuesto a radiación de microondas se calcularon unos patrones de calentamiento de tasa de absorción específica tridimensional (SAR) utilizando la teoría de diferencias finitas en el dominio tiempo y simulaciones por ordenador (Taflove, *Computational Electrodynamics: The finite-difference time-domain method*, Artech House, Inc., Norwood, Massachusetts, pág. 642, 1995). Tal como se representa en la figura 7, estas simulaciones se realizaron mediante unos aplicadores de guía de ondas TEM-2 opuestos duales de modelado (Celsion Corp., Columbia, Maryland) funcionando a 915 MHz. Los aplicadores se combinaron coherentemente para concentrar el haz radiado en la posición central de tejido mamario normal (mezcla de graso y glandular) homogéneo de 6 cm de grosor. Se supone

que los aplicadores irradian a través de unas láminas delgadas de plexiglás que simulan las placas utilizadas para la compresión de la mama en el sistema de hipertermia de mama de red en fase adaptativa.

Cada guía de ondas metálica se carga en las paredes laterales con material de alta constante dieléctrica, que se utiliza para igualarse y conformarse a la radiación en el interior de la abertura de la guía de ondas. Los aplicadores de guía de ondas están polarizados linealmente con la alineación del campo eléctrico en su dirección como en la figura 8. Una lámina plana de plexiglás de 3 mm de grosor se encuentra adyacente a cada aplicador y paralela a la abertura de la guía de ondas. Entre los dos aplicadores TEM-2 opuestos hay un modelo de tejido mamario normal homogéneo de 6 cm de grosor. El volumen restante se llena con células cúbicas que simulan aire.

Las distribuciones de la SAR se calcularon elevando al cuadrado la amplitud del campo eléctrico y multiplicándolo por la conductividad eléctrica del tejido. La SAR se describe con frecuencia en niveles (un 50% se designa normalmente como zona de calentamiento efectivo) respecto al valor SAR máximo de 100%. La SAR es proporcional al aumento inicial de temperatura por unidad de tiempo ignorando el efecto del flujo sanguíneo y la conducción térmica.

Los patrones de la SAR se calcularon en los tres planos principales (xy, xz, yz) tal como se muestra en las figuras 9 a 13 para tejido mamario normal homogéneo. En la figura 9 se muestra el patrón de la vista lateral de la SAR (plano xy, $z = 0$) (contornos de 75% y 50%) en el tejido mamario normal homogéneo. El patrón presenta, en general, forma de campana y centrado entre los aplicadores TEM-2. La figura 10 muestra el patrón de la SAR en vista superior (plano xz, $y = 0$) (contornos de 75% y 50%). El patrón presenta una pequeña zona de SAR de 75% de forma elíptica rodeada por una región de SAR de 50% de forma elíptica con tres lóbulos. El pequeño tamaño de la SAR de 75% se debe a la forma del modo del campo eléctrico irradiado para este tipo de aplicador. La figura 11 muestra la vista frontal (plano yz, $x = 0$) del patrón de SAR (contornos de 75% y 50%). El patrón presenta una pequeña zona de SAR de 75% de forma circular rodeada por una zona de SAR de 50% de forma elíptica con tres lóbulos de aproximadamente el tamaño de la abertura de la guía de ondas.

Los resultados mostrados en las figuras 9 a 11 muestran que puede calentarse un gran volumen de tejidos mamaros profundos mediante la red en fase adaptativa con aplicadores de guía de ondas TEM-2, mientras que los tejidos superficiales no se calientan sustancialmente. Todos los tejidos de alto contenido en agua expuestos a este gran campo calefactor se calentarán preferiblemente en comparación con el tejido mamario normal de alrededor. Para demostrar el calentamiento selectivo (preferente), se incrustaron dos tumores simulados de forma esférica de 1,5 cm de diámetro (constante dieléctrica 58,6, conductividad eléctrica 1,05 S/m) en el tejido mamario normal con una separación de 5 cm y en la figura 12 se muestra el cálculo del FDTD para la vista superior. Comparando este resultado con la figura 10, está claro que el patrón de la SAR ha variado significativamente y las dos zonas tumorales de alto contenido en agua se calientan selectivamente. Para mostrar la exactitud del calentamiento selectivo, en la figura 13 se muestra el patrón de la SAR calculada a lo largo del eje z en $x = 0$ cm. Hay un pico agudo situado en las posiciones de los dos tumores, demostrándose una vez más el calentamiento selectivo de carcinoma de alto contenido en agua en comparación con el tejido mamario normal de alrededor. Para lesiones de mama benignas, tales como fibroadenomas y quistes se esperarían resultados similares.

La figura 14 muestra el sistema de termoterapia de red en fase adaptativa externamente concentrada de la figura 5 con dos de los procedimientos de seguridad aplicados a los aplicadores de guía de ondas 100. En la realización preferida, una tira metálica de protección delgada 605 de 1 a 2 cm de ancho cubre la sección superior de la abertura de la guía de ondas rectangular 600 para bloquear la radiación parásita evitando que llegue a la base de la mama cerca de la zona de la pared torácica. Una almohadilla fina de absorción de microondas 610 (por ejemplo, una lámina absorbente MT-30 de Cuming Microwave Corporation de 0,125 pulgadas de grosor, atenuación 40 dB/pulgada) cubre toda la superficie superior del aplicador de guía de ondas 100 (por ejemplo, aplicador de guía de ondas TEM2 de Celsion Corporación). La almohadilla de absorción de microondas 610 puede atenuar o suprimir cualquier corriente superficial de microondas que pudiera volver a irradiar energía de microondas hacia la base de la zona de la mama y la pared torácica. La almohadilla de absorción de microondas 610 se pega o se une de otro modo a la superficie superior del aplicador de guía de ondas.

La figura 15 muestra una vista lateral de los aplicadores de termoterapia de red en fase adaptativa externamente concentrada 100 con placas de compresión de mama (palas) 200 a cada lado de un modelo de mama sencillo en forma de T 700 que se utiliza para simular la mama para experimentos de calentamiento por microondas. Los aplicadores 100 tienen unas almohadillas 610 y una tira protectora contra las microondas 605 con unas almohadillas aislantes adicionales 620 colocadas entre la placa de compresión 200 y el modelo en T 700 que representa la pared torácica o los músculos que soportan el tejido mamario. Un recinto simulado en forma de T está fabricado preferiblemente de plexiglás u otro material plástico y forma parte de las placas de compresión 200. En una realización preferida, la sección superior en "T" de las placas de compresión 200 se extiende una distancia entre la almohadilla 610 y la almohadilla 620, tal como se muestra en la figura 15. La sección superior del modelo de mama en forma de T 700 contiene el tejido muscular modelo equivalente (M. Gauthrie, editor: *Methods of External Hyperthermic Heating*, Springer Verlag, pág. 11 (Chou formulation), 1990) y la sección inferior contiene tejido modelo equivalente de mama de masa grasa (J.J.W. Lagendijk y P. Nilsson, *Hyperthermia Dough: A Fat and Bone*

Equivalent Phantom to Test Microwave/Radiofrequency Hyperthermia Heating Systems", Physics in Medicine and Biology, vol. 30, nº 7, págs. 709-712, 1985). La almohadilla 620 es suave por comodidad y contiene material absorbente de las microondas para reducir la energía de microondas parásita.

Los aplicadores 100 están diseñados de manera que entre el aplicador y el tejido mamario se prevé una zona de separación 635. La zona de separación 635 permite el flujo de aire de tubos de aire o ventiladores externos que apuntan hacia la separación para enfriar la zona cerca de la base de cada lado de la mama y la zona de la pared torácica. En una realización preferida, pueden utilizarse tubos de aire de plástico con boquillas de forma acampanada o cónica, tal como los fabricados por Lockwood Products, Inc., Lake Oswego, OR, para guiar el flujo de aire hacia la zona de separación 635 para enfriar la región de la mama.

En una realización preferida, una sonda del sensor de temperatura de fibra óptica 415 y una sonda de concentración de microondas de campo eléctrico 175 son paralelas entre sí y dispuestas conjuntamente dentro de un catéter individual. La punta del sensor de temperatura de fibra óptica se coloca dentro del sitio del tumor o la posición de enfoco 190 y la sonda de concentración de campo eléctrico 175 se encuentra a la misma profundidad del tumor medido entre las placas de compresión. El sensor de temperatura de fibra óptica en el tumor que puede ser de tipo fluoróptico es no metálico y no interfiere con la energía de microondas (M. Gauthrie, editor: *Methods of External Hyperthermic Heating*, Springer Verlag, pág. 119, 1990). La sonda de concentración de campo eléctrico metálica 175 consiste en un cable coaxial metálico muy delgado de 0,020 pulgadas de diámetro (UT-20). La sección de la punta de la sonda de concentración de campo eléctrico 175 consiste en un pivote central del cable coaxial que se extiende aproximadamente 1 cm más allá del revestimiento exterior del cable coaxial. La punta de la sonda de concentración de campo eléctrico se sitúa aproximadamente a 0,5 cm de la punta del sensor de temperatura de fibra óptica.

La figura 16 muestra un modelo de mama de forma más realista 710 en el que la mama es curvada. Para este modelo, la parte curvada de la mama puede fabricarse utilizando una bolsa de plástico (polietileno) llena de un material modelo graso compresible que se adapte a la forma de una mama. Pueden utilizarse también modelos de representación de la mama por ultrasonidos compresibles para experimentos de microondas. En la figura 16, las posiciones marcadas como 7 y 8 se encuentran en la superficie de la piel próxima a la base de la mama cerca de la zona de la pared torácica. Además, tal como ilustra este diagrama, una parte (la parte inferior por debajo del punto de entrada en la piel) de la sonda de concentración de campo eléctrico coaxial metálica 175 no está protegida por el tejido mamario y queda expuesta directamente a la energía de microondas irradiada por los dos aplicadores de guía de ondas 100. La energía de microondas posiblemente puede sobrecalentar el cable coaxial metálico expuesto produciendo una quemadura de la piel donde la sonda de concentración de campo eléctrico entra en la piel. En tal caso, es deseable extraer la sonda de concentración de campo eléctrico 175 después de que termine el proceso de concentración de microondas antes de calentar la mama. La sonda de concentración de campo eléctrico 175 preferida es un cable coaxial con el pivote central extendido para formar una antena monopolo. Sin embargo, la sonda de concentración también puede fabricarse utilizando una antena monopolo o dipolo conectada a unas líneas de transmisión paralelas de un material metálico o bien de carbono. Alternativamente, la sonda de concentración puede ser una antena monopolo o dipolo con un convertidor de microondas a óptico conectado a un cable de fibra óptica para evitar efectos de calentamiento metálico en el punto de entrada en la piel. El modulador óptico puede ser un modulador Mach Zehnder, por ejemplo.

La figura 17 muestra una vista tridimensional detallada del procedimiento de seguridad mejorado con placa de compresión 200 y almohadilla 620. El borde de la placa de compresión 210 es una potencial fuente de daños a la piel dado que las superficies verticales y horizontales de la placa forman un ángulo recto y el borde es adyacente a la pared torácica y el tejido mamario. En consecuencia, la almohadilla de absorción de microondas 620 se dispone entre el borde 210 y la pared torácica. La almohadilla de absorción de microondas 620 tiene dos funciones. En primer lugar, la almohadilla contiene un material de espuma suave y amortigua la piel de la mama de la abrasión o presión a medida que la mama se comprime contra el borde de la placa de compresión 210. En segundo lugar, la almohadilla contiene un material de absorción de microondas para atenuar cualquier radiación de microondas parásita de los aplicadores 100 que podría recalentar el tejido cercano. La placa 200 o pala de compresión puede contener una o más aberturas rectangulares 205 para permitir que un transductor de ultrasonido toque la piel para obtener imágenes del tejido mamario mientras la sonda de concentración de campo eléctrico y la sonda de temperatura se insertan en la zona del tumor de mama. En otra realización de acuerdo con la invención, la figura 18 muestra una vista lateral de los aplicadores de guía de ondas 100 y las placas de compresión 200 con tiras metálicas de protección 615 pegadas o unidas de otro modo a la superficie de las placas de compresión 200 en el exterior de la piel de la mama.

Resultados del experimento de protección

Tal como se describió anteriormente, la figura 15 muestra la geometría de la termoterapia de microondas de red en fase adaptativa externamente concentrada para el tratamiento del tumor de mama. En las pruebas, se utilizaron dos aplicadores de microondas TEM-2 de Celsion Corporación que irradian a 915 MHz para inducir la termoterapia. Por simplicidad, el tejido del paciente se ha representado mediante un modelo que consiste en una caja de plexiglás en forma de T que contiene tejido mamario simulado en la parte inferior y tejido muscular simulado en la parte superior.

Adicionalmente, en la posición 1 se encuentra un tumor de mama simulado que consiste en un modelo de tejido muscular (de aproximadamente 1,5 cm de diámetro). En estos experimentos se utilizaron siete sondas de temperatura (designadas # 1 a # 7). La sonda 1 era una sonda de temperatura de fibra óptica y las sondas restantes eran sondas termopar que quedaban apoyadas fuera de la piel simulada del tejido mamario. La sonda 1 se colocó en el sitio de concentración deseado 190 donde se encuentra la posición del tumor simulado. Las sondas 2 y 3 se dispusieron en la esquina superior de las palas de compresión fuera del campo de microondas principal. Las sondas 4 y 5 se dispusieron en el centro del campo de microondas donde existe la máxima intensidad de campo. Las sondas 6 y 7 se dispusieron por encima de las sondas 4 y 5 donde se esperaba una intensidad de campo inferior. Una sonda de enfoque de campo eléctrico 175 también se dispuso a la misma profundidad que la posición de la sonda 1 para concentrar la energía de microondas. La sonda de concentración de campo eléctrico 175 y la sonda de temperatura de fibra óptica 1 se insertaron dentro de un catéter común (teflón, 1,65 mm de diámetro exterior).

Se llevaron a cabo dos experimentos en los que la potencia de microondas en cada canal era de 70 vatios y los desfases en la red fueron enfocados adaptativamente a la posición de la sonda central # 1 en un modelo de mama de 6 cm de grosor. En el primer experimento no se utilizó ningún absorbedor de microondas ni protección metálica, tal como se muestra en la figura 5. En el segundo experimento se utilizaron unas almohadillas de absorción de microondas y una tira de protección metálica que cubría la parte superior (2 cm) de la abertura, tal como se muestra en la figura 15. En cada experimento se calculó la pendiente de la temperatura inicial (grados por minuto) para cada sensor de medición para los primeros 30 segundos de calentamiento.

Tabla 5. Pendientes de temperatura medida sin absorbedor ni protección

Sensor de temperatura	Pendiente de la temperatura sin absorbedor ni protección
1 (posición del tumor simulado)	3,8 °C/ minuto
2 (sitio de la superficie de la pared tumoral, izquierda)	4,4 °C/ minuto
3 (sitio de la superficie de la pared tumoral, derecha)	5,2 °C/ minuto
4 (superficie de la piel izquierda, centro del campo)	0,8 °C/ minuto
5 (superficie de la piel derecha, centro del campo)	1,0 °C/ minuto
6 (superficie de la piel izquierda, por encima del centro del campo)	0,8 °C/ minuto
7 (superficie de la piel derecha, por encima del centro del campo)	1,6 °C/ minuto

Los sitios de la superficie de la pared torácica se calientan más rápido que la posición del tumor simulado. Esto se muestra gráficamente en la figura 19.

Sensor de temperatura	Pendiente de la temperatura (con absorbedor y protección)
1 (posición del tumor simulado)	5,6 °C/ minuto
2 (sitio de la superficie de la pared tumoral, izquierda)	1,8 °C/ minuto
3 (sitio de la superficie de la pared tumoral, derecha)	2,4 °C/ minuto
4 (superficie de la piel izquierda, centro del campo)	2,2 °C/ minuto
5 (superficie de la piel derecha, centro del campo)	1,6 °C/ minuto
6 (superficie de la piel izquierda, por encima del centro del campo)	0,8 °C/ minuto
7 (superficie de la piel derecha, por encima del centro del campo)	1,2 °C/ minuto

Tabla 6. Pendientes de temperatura medida con absorbedor en la parte superior de la placa de compresión de la mama y en la parte superior del aplicador de guía de ondas y protección cubriendo la sección superior de los aplicadores.

Tal como muestran los resultados de la Tabla 6 el sitio del tumor simulado se calienta significativamente más rápido que los sitios de la superficie, incluyendo los de la zona de la pared torácica. Esto se ilustra gráficamente en la figura 20. En consecuencia, con las mejoras de seguridad, el tumor se calienta más rápidamente y las pendientes de temperatura para las posiciones de los sensores 2 y 3 son la mitad respecto a si no se utilizan las mejoras de seguridad. Los resultados térmicos para estos dos experimentos muestran claramente la eficacia de las almohadillas de absorción de microondas y la tira de protección metálica que cubren la sección superior del aplicador de guía de ondas al reducir el calentamiento de la superficie cerca de la pared torácica. Las pendientes de temperatura para las posiciones de los sensores 4 y 5 aumentaron con las mejoras de seguridad, pero todavía eran por lo menos de un factor de dos por debajo de la pendiente de la temperatura del tumor. Un flujo de aire y aire enfriado adicional podrían ayudar a reducir aún más el calentamiento de la superficie.

Tratamiento de mama pequeña (femenina y masculina)

En algunos casos, cuando la mama femenina o masculina es pequeña (en comparación con la abertura de tratamiento formada por aplicadores de red en fase opuestos) o el tumor se encuentra localizado fuera de la abertura de tratamiento del aplicador de red en fase, es necesario considerar procedimientos alternativos para calentar el tumor de mama. La figura 21 muestra una vista lateral de una mama comprimida 940 en posición prona donde el tumor se encuentra ligeramente más alto que la parte superior de los aplicadores tal como se indica por la línea de trazos 101. Por lo tanto, el tumor se encuentra justo en el borde superior de la abertura de tratamiento formada por placas de compresión 200 y sobre cuyos aplicadores 100 se encuentra dispuesta la alimentación monopolar 104. La ubicación del tumor puede ser el resultado de un pecho pequeño en un paciente ya sea hombre o mujer, o simplemente puede ser un tumor que se encuentre más cerca de la pared torácica. En estos casos, se espera que el tumor sea difícil de calentar, ya que está fuera del campo de calentamiento principal de los aplicadores 100. Tal como se ha indicado anteriormente, el ejemplo de la figura 21 ilustra el procedimiento cuando el paciente se encuentra en posición prona y la dirección vertical se indica mediante el eje y positivo.

Una configuración de tratamiento alternativa, de acuerdo con la invención, emplearía un único aplicador de energía refrigerado por aire 100 con una alimentación monopolar 104 situada para que emita energía hacia el tumor cuando el paciente se encuentra en posición prona para calentar el tumor de mama tal como se muestra en la figura 22. El aplicador 100 puede ser una guía de ondas de forma rectangular u otra forma con una alimentación monopolar 104 situada en el interior. La abertura de la guía de ondas del aplicador 100 debe colocarse sobre la mama de modo que el tumor o tejido a tratar se encuentre en el punto medio o centro de la abertura de la guía de ondas o muy cerca del mismo, tal como se muestra aproximadamente en las figuras 22-26. En la figura 22 se muestra una vista lateral de un seno colgando en posición prona y el posicionamiento de la guía de ondas del aplicador 100 donde la mama es pequeña y puede ser la de un paciente hombre o mujer. Se espera que la energía del aplicador individual 100 caliente el tumor relativamente fácil a una temperatura apropiada, ya que el tumor de la figura 22 se encuentra dentro del campo de calentamiento principal del aplicador 100. Este procedimiento de calentamiento con aplicador individual utilizaría una monitorización de temperatura similar, controlando la potencia al aplicador y la terminación del tratamiento, tal como se ha descrito anteriormente con relación a las figuras 5 y 14.

Los aplicadores 100 están diseñados para ser de acoplamiento del aire directo sin contacto o por contacto directo con un medio de baja pérdida (tal como se describe a continuación con referencia a la figura 27). Es decir, los aplicadores 100 por sí mismos no están en contacto con la piel de la mama a tratar sino que en su lugar hay una separación 106 a través de la cual fluye aire proporcionando un acoplamiento a la mama a tratar. La temperatura del aire que fluye a través de la separación 106 puede variar de aire refrigerado a caliente dependiendo de la situación y para conseguir diferentes beneficios médicos. El rango de temperaturas del aire que conecta la energía hacia la mama tratada puede estar en el intervalo entre 0 °C y 50 °C. La temperatura variable puede utilizarse para acondicionar previamente el sitio de tratamiento y/o para acondicionar un tratamiento posterior de la zona tratada. Por ejemplo, algunas situaciones pueden sugerir enfriar o calentar la piel o el tejido a varias profundidades para lograr el efecto terapéutico deseado.

En otra realización de acuerdo con la invención puede insertarse en el tumor una sonda de temperatura para monitorizar la temperatura del tejido calentado durante el tratamiento. Estas mediciones de temperatura podrían utilizarse para controlar la potencia de microondas durante el tratamiento. La figura 23 muestra una vista a lo largo del eje x en la que el paciente se encuentra en posición prona y en el tumor se inserta una sonda de temperatura 410 en una orientación aproximadamente perpendicular al campo eléctrico. Alternativamente, el paciente podría encontrarse en posición supina y el tumor de mama podría calentarse por encima de la mama tal como se representa en la figura 24. Es decir, el aplicador 100 se mueve desde por debajo del paciente en posición prona hacia por encima del paciente en posición supina de modo que la energía emitida desde el aplicador es sobre la mama 940. La figura 25 muestra una vista a lo largo del eje x en la que el paciente se encuentra en posición supina y en el tumor se inserta una sonda de temperatura 410 en una orientación aproximadamente perpendicular al campo eléctrico. Cabe señalar que para un paciente en posición supina la mama tendería a ser más plana debido a la gravedad (es decir, la gravedad tira del tejido mamario hacia la pared torácica) en comparación con la mama en posición prona (la gravedad tira del tejido mamario alejándose de la pared torácica). La posición supina puede ser ventajosa para aplanar el tejido mamario para reducir la profundidad del tumor de mama respecto a la piel de la mama. La posición de prona podría resultar ventajosa para mantener la zona de tratamiento alejada de la región de la pared torácica, proporcionando un margen de seguridad para los tejidos de la pared torácica.

En algunos casos puede ser ventajoso comprimir la mama mientras el paciente se encuentra en posición prona o supina por medio de una banda de tela 1000 que rodee el torso del paciente y sea de una anchura comparable a la anchura de la mama. La figura 26 muestra un ejemplo para la compresión de mama con una banda de tela cuando el paciente se encuentra en posición prona. La compresión de la mama de esta manera aplanar el tejido mamario, tal como se representa en la figura 26, y puede reducir el flujo sanguíneo cerca del tumor/tejido a tratar y reducir la profundidad del tumor o tejido a tratar respecto a la piel haciendo así más fácil calentar el tumor o el tejido a tratar. La banda de compresión debe estar realizada preferiblemente en un material de tipo tela fina, tal como el nylon, que permitirá que el flujo de aire desde el aplicador penetre en la banda de compresión y enfrie la piel de la mama. A

modo de ejemplo, la banda de compresión de la mama puede utilizarse como prenda superior tubular durante el tratamiento. El procedimiento de tratamiento con aplicador individual puede utilizarse con o sin compresión para tratar ventajosamente algunos pacientes. Del mismo modo, el tratamiento con aplicador individual puede utilizarse cuando el paciente se encuentra acostado boca abajo (prono) o hacia arriba (supino). El aplicador individual puede utilizarse para calentar directamente una parte de la pared torácica y en consecuencia se prevé como eficaz para tratar o prevenir el cáncer de mama masculino, así como el cáncer de mama femenino, y prevenir la recurrencia de estos tipos de cáncer.

Si el paciente con pecho pequeño está recibiendo tratamiento para el cáncer de mama o para la prevención de cáncer de mama, el aplicador individual quedaría dirigido hacia el tumor o la parte superior de la mama donde se producen la mayoría de los cánceres de mama. En la realización preferida, se administró una dosis de energía de microondas de aproximadamente 90 kilojulios (50 vatios de potencia de microondas durante 30 minutos) a la mama para destruir un tumor de mama antes de una lumpectomía o células de cáncer de mama microscópicas tras una lumpectomía para CDIS. Puede administrarse una dosis similar en cada uno de los múltiples tratamientos separada a intervalos de un año durante el período de administración de tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama. Pueden monitorearse unos sensores de temperatura de la piel y se regularía la potencia de microondas del canal individual para mantener la temperatura de la piel por debajo de 41 grados centígrados durante los tratamientos de termoterapia. En una realización alternativa, se dispone un sensor de temperatura dentro de la zona de tratamiento, y la temperatura del tumor medida se utilizaría para controlar la potencia de microondas suministrada al aplicador de termoterapia de manera que se suministre una dosis térmica equivalente de entre 120 minutos y 240 minutos a la zona de tratamiento del tumor o el tejido mamario.

La figura 27 muestra una realización alternativa en la que el aplicador 100 se llena con un medio de baja pérdida tal como agua 1500 y una bolsa de plástico u otro material no conductor impermeable encierra la boca del aplicador de guía de ondas formando un bolo de agua 1010 para el acoplamiento de energía de microondas al tejido mamario. El bolo de agua 1010 puede presionar contra el tejido mamario comprimiendo de ese modo la mama para reducir el flujo sanguíneo en la zona tratada y para reducir el grosor del tejido o la distancia entre la superficie de la piel y el tumor o tejido mamario a tratar. El agua puede ser agua destilada o desionizada y puede ser fría o caliente para la circulación contra el tejido mamario. El agua puede circular hacia el aplicador de guía de ondas 100 y alrededor de la mama 940 a través de unos tubos (no mostrados) que están conectados de manera conocida por los expertos en la materia.

Además de la realización de microondas descrita anteriormente, los solicitantes prevén que otras realizaciones puedan utilizar cualquier tipo de energía concentrada incluyendo electromagnética, de ultrasonidos, de radiofrecuencia, láser u otra fuente de energía concentrada que sea conocida para los expertos en la materia. Es decir, cualquier energía o combinación de energías diferentes que puedan concentrarse para calentar y eliminar una zona de tejido pueden emplearse en el procedimiento descrito. Mientras que la energía concentrada puede ser la fuente de calor principal, ésta puede combinarse con una inyección de sustancia que aumente o mejore el calentamiento a la zona objetivo (tumor). La sustancia puede ser agua salina o agua mezclada con un metal u otra sustancia conductora eléctrica, tal como un clip de mama quirúrgico metálico de manera que la sustancia aumente la cantidad de calor que se suministra a la zona de destino.

Dado que la sustancia inyectada aumenta el calentamiento de la zona de destino, éste es un procedimiento alternativo para la obtención de un calentamiento selectivo de la zona objetivo. En consecuencia, los solicitantes prevén que una energía no concentrada, cuando se combina con una inyección de agua salina o agua mezclada con metal, calentaría suficientemente el área de destino para la ablación de células cancerosas y/o células benignas. Por lo tanto, el aplicador de energía empleado en esta realización podría ser un aplicador que suministre energía no concentrada. En esta realización, utilizando solamente energía no concentrada, no sería necesaria una sonda de campo eléctrico.

Aunque esta invención se ha mostrado y se ha descrito particularmente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden introducirse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, aunque el sistema de hipertermia se ha descrito con relación al tratamiento de carcinomas de mama y lesiones de mama benignas, la invención es aplicable al tratamiento de otros tipos de cánceres tales como de próstata, hígado, pulmón, y ovario, así como enfermedades benignas tales como hiperplasia prostática benigna (HPB). Del mismo modo, los expertos en la materia entenderán que los procedimientos de seguridad que se han descrito aquí pueden aplicarse a tratamientos de termoterapia por microondas o radiofrecuencia de otros apéndices y partes del cuerpo humano, tales como piernas y brazos y el torso.

También se entiende que pueden utilizarse con resultados similares un mayor o menor número de aplicadores de antena de red o aplicadores de antena individuales. Además, los procedimientos descritos aquí pueden utilizarse con sistemas de tratamiento de múltiples aplicadores no coherentes - en un sistema no coherente no sería necesaria una sonda de concentración de campo. En situaciones en las que la compresión de la mama u otro órgano no se desea o no es apropiada, la etapa de compresión puede omitirse. Si no se utiliza la etapa de compresión, entonces

- 5 las almohadillas absorbentes y otras características de protección metálica pueden no emplearse. Algunos de los procedimientos y técnicas que se han descrito aquí son también aplicables a un sistema de hipertermia por ultrasonidos en particular el uso de dosis de energía para control de retroalimentación. El procedimiento puede utilizarse para mejorar la terapia de radiación o para la administración dirigida de medicamentos utilizando liposomas termosensibles y/o suministro dirigido de genes. El procedimiento es aplicable también a sistemas de hipertermia no médicos, tales como los utilizados para el calentamiento de materiales industriales o alimenticios.

REIVINDICACIONES

1. Aparato de hipertermia, utilizable en el tratamiento de estados cancerosos o benignos de un cuerpo por irradiación selectiva del tejido del cuerpo con energía, comprendiendo el aparato

medios (410) para monitorizar temperaturas de la superficie de la piel adyacente al tejido del cuerpo a irradiar; por lo menos un aplicador de energía (100) posicionable alrededor de un sitio del cuerpo a tratar; medios de control (250) para establecer el nivel de potencia inicial suministrada a cada uno del por lo menos un aplicador de energía; en el que dichos medios de control están adaptados para suministrar energía al por lo menos un aplicador de energía para irradiar selectivamente el tejido del cuerpo con energía y tratar por lo menos uno de: estados cancerosos y benignos del cuerpo; y en el que dichos medios de control están adaptados, además, para regular el nivel de potencia a suministrar a cada uno de dicho por lo menos un aplicador de energía durante el tratamiento en base a las temperaturas de la piel monitorizadas; medios para monitorizar la energía suministrada al por lo menos un aplicador de energía; medios para determinar la energía total suministrada al por lo menos un aplicador de energía en tiempo real durante el tratamiento; y medios para finalizar el tratamiento cuando la dosis de energía total deseada ha sido suministrada mediante el por lo menos un aplicador de energía al tejido del cuerpo,

caracterizado por

medios para acondicionar previamente el tejido del cuerpo a tratar configurados para pasar selectivamente aire enfriado a través del sitio del cuerpo a tratar o aire calentado a través del sitio del cuerpo antes de suministrar energía al por lo menos un aplicador; y medios para acondicionar posteriormente el tejido del cuerpo a tratar configurados para pasar selectivamente aire enfriado a través del sitio del cuerpo a tratar o aire calentado a través del sitio del cuerpo después de suministrar energía al por lo menos un aplicador.

2. Aparato según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el cuerpo es una mama en uno de: un paciente masculino o un paciente femenino y el por lo menos un aplicador está adaptado para calentar la mama.

3. Aparato según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el cuerpo es una mama y comprende, además, un material de tela de forma tubular (1000) adaptado para comprimir la mama hacia la pared torácica.

4. Aparato según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la energía es por lo menos una de: ondas electromagnéticas, ultrasonidos, radiofrecuencia y láser.

5. Aparato según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el cuerpo es un órgano.

6. Aparato según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el cuerpo es una zona superficial de uno de: la cabeza, cuello, torso, brazos y piernas de un paciente.

7. Aparato según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el por lo menos un aplicador incluye un bolo (1010) que contiene un medio de baja pérdida unido a un extremo del por lo menos un aplicador adyacente al cuerpo a tratar en el que el medio de baja pérdida acopla la energía del aplicador al tejido del cuerpo.

8. Aparato según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el medio de baja pérdida es uno de: agua destilada y agua desionizada.

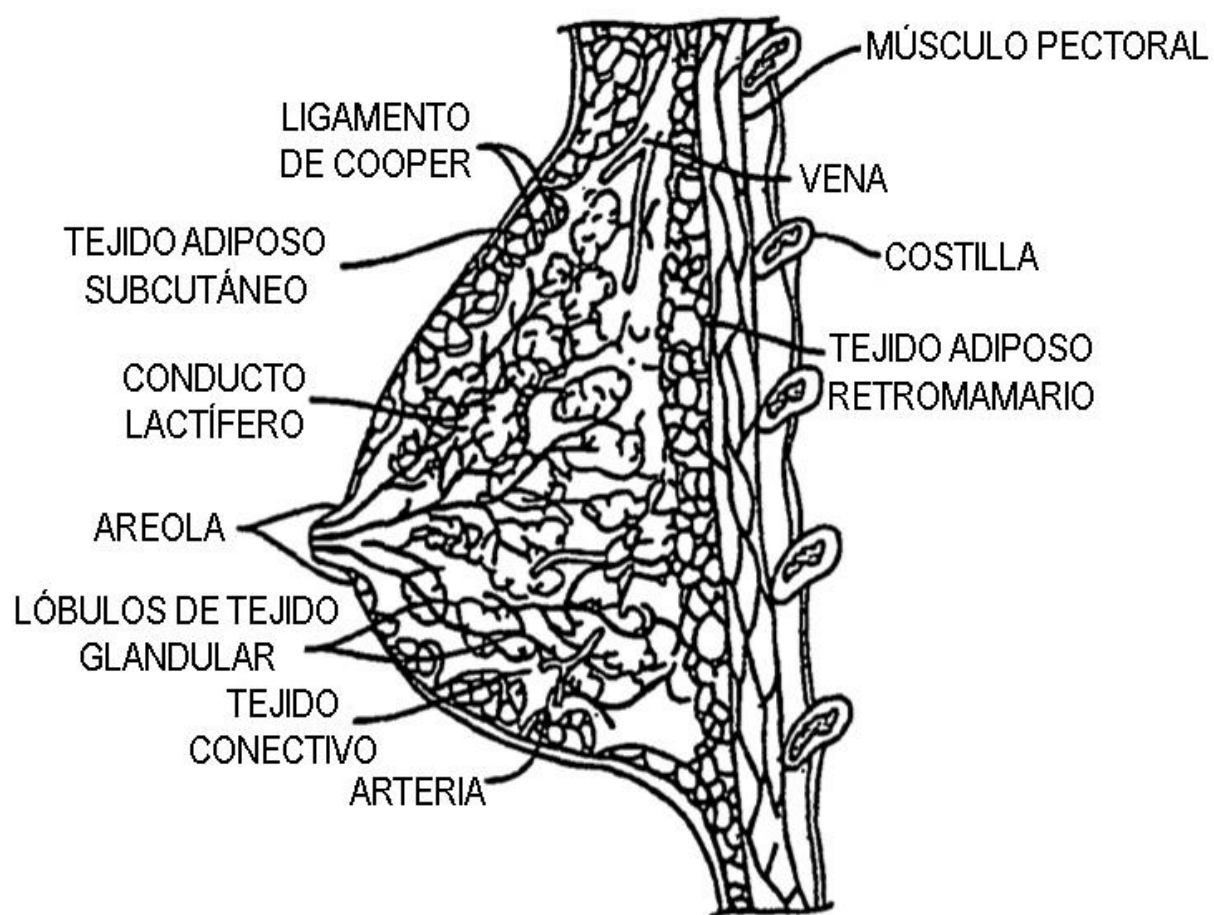


FIG. 1

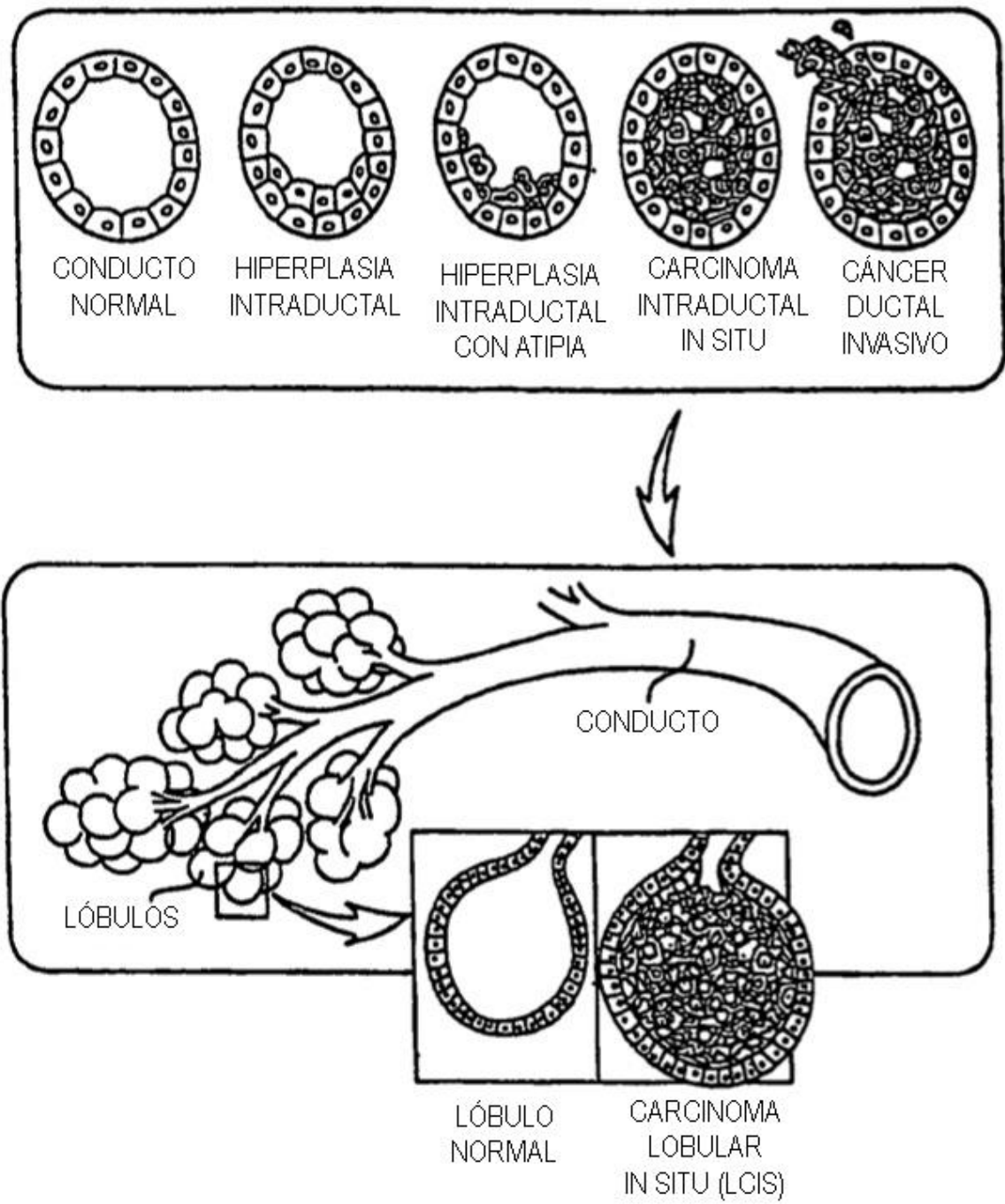


FIG. 2

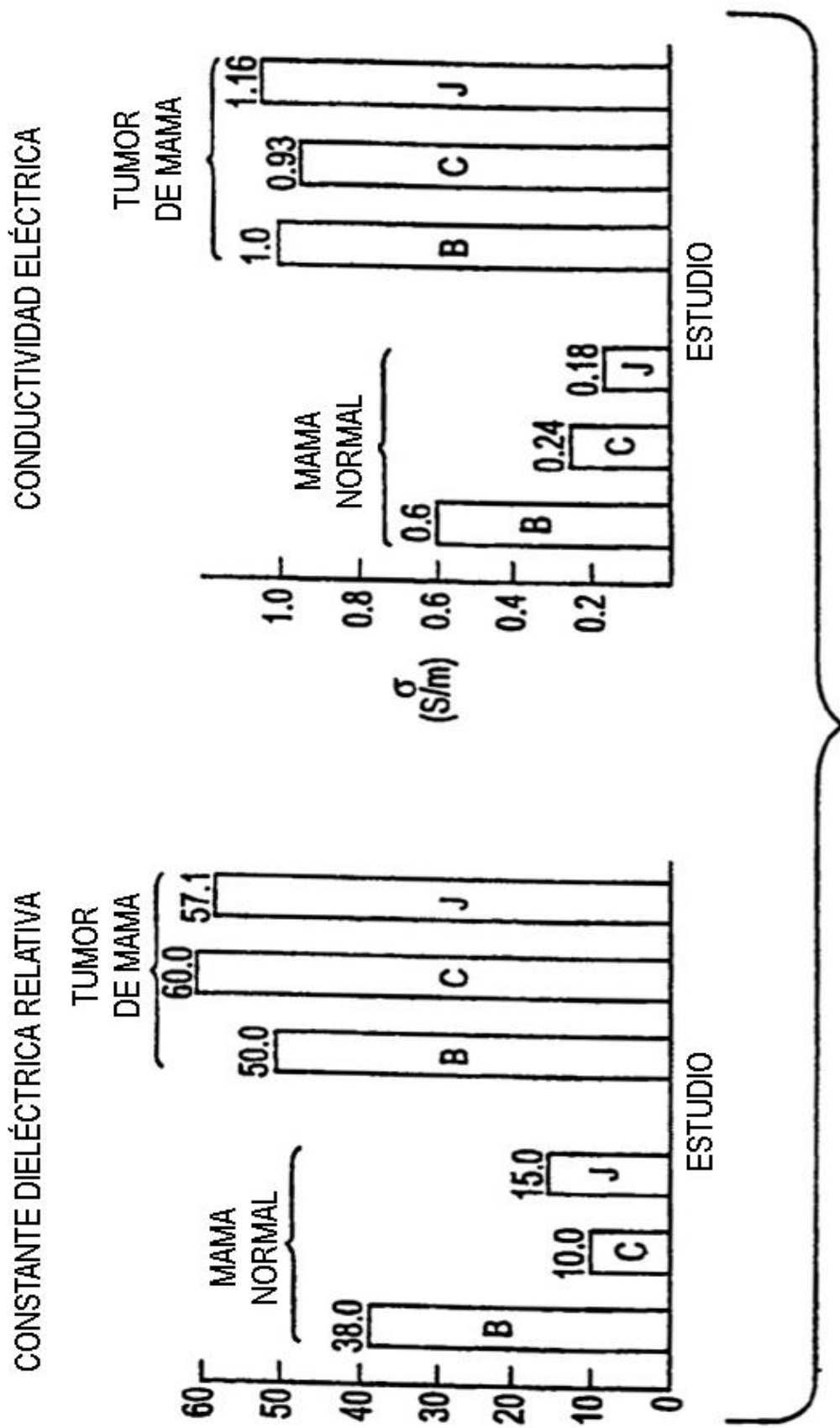


FIG. 3

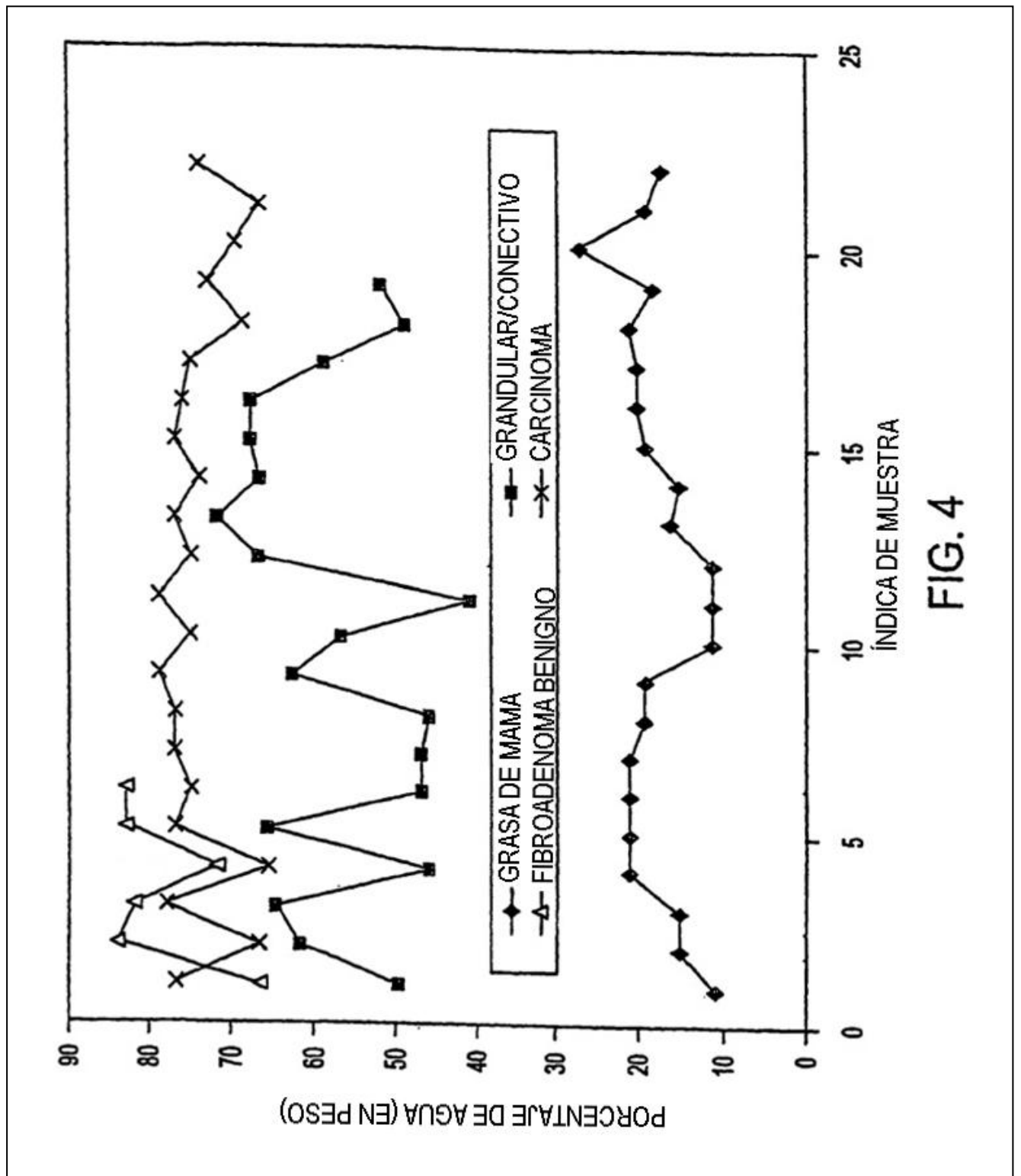


FIG. 4

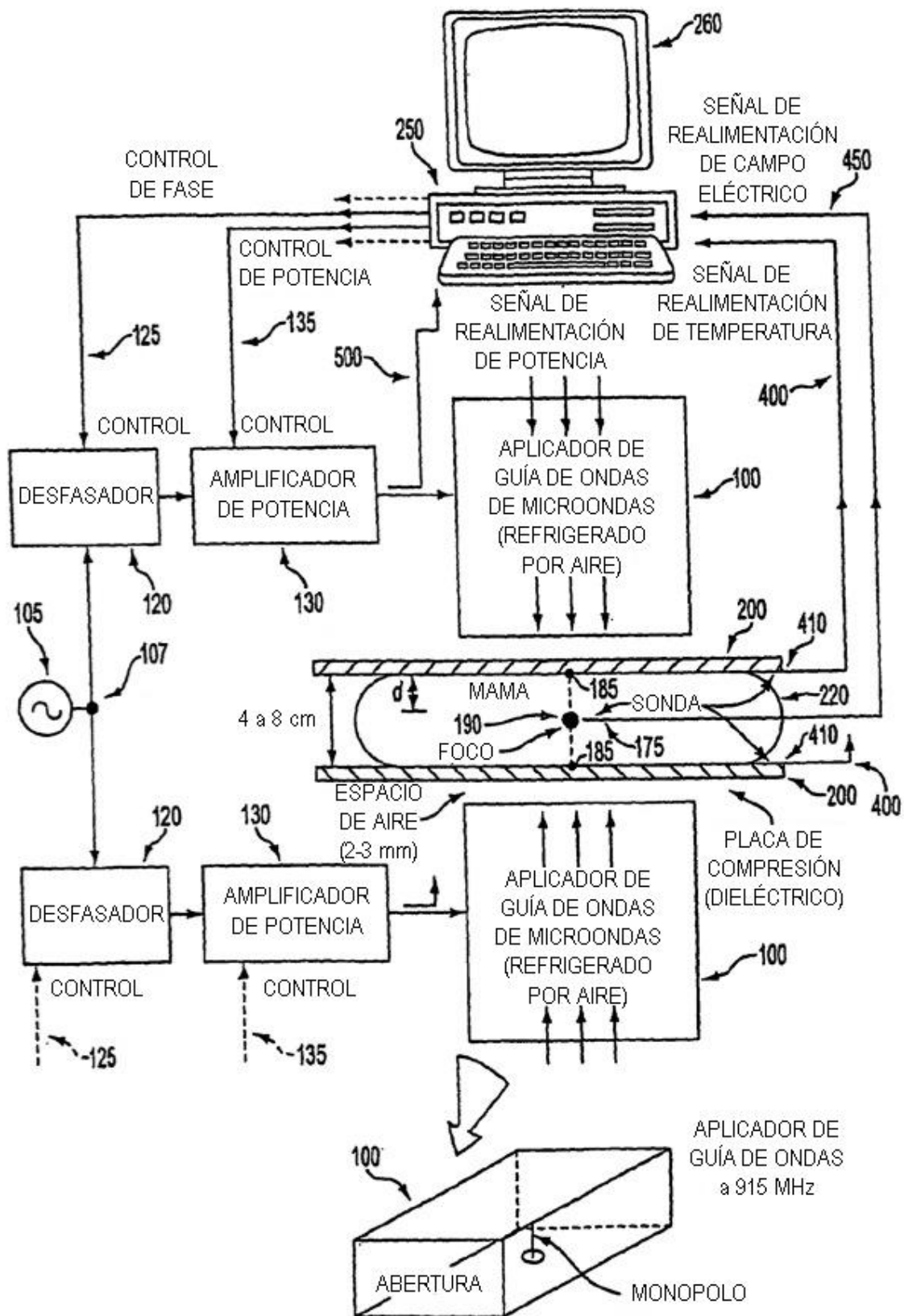


FIG. 5

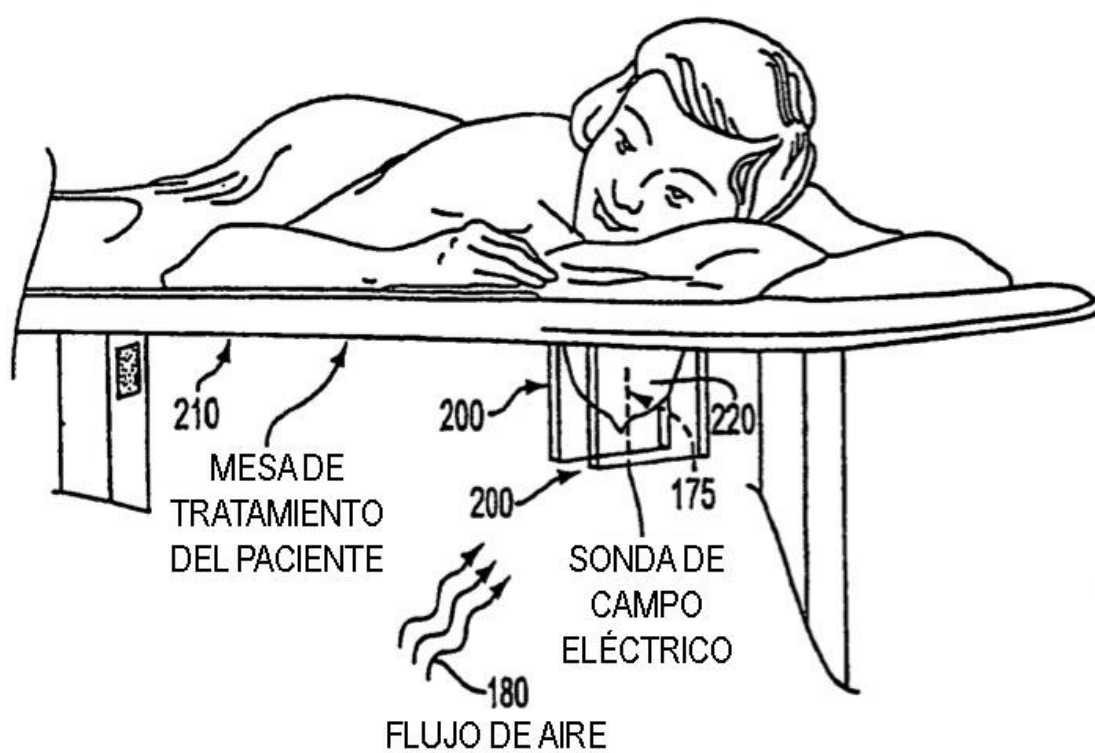


FIG. 6

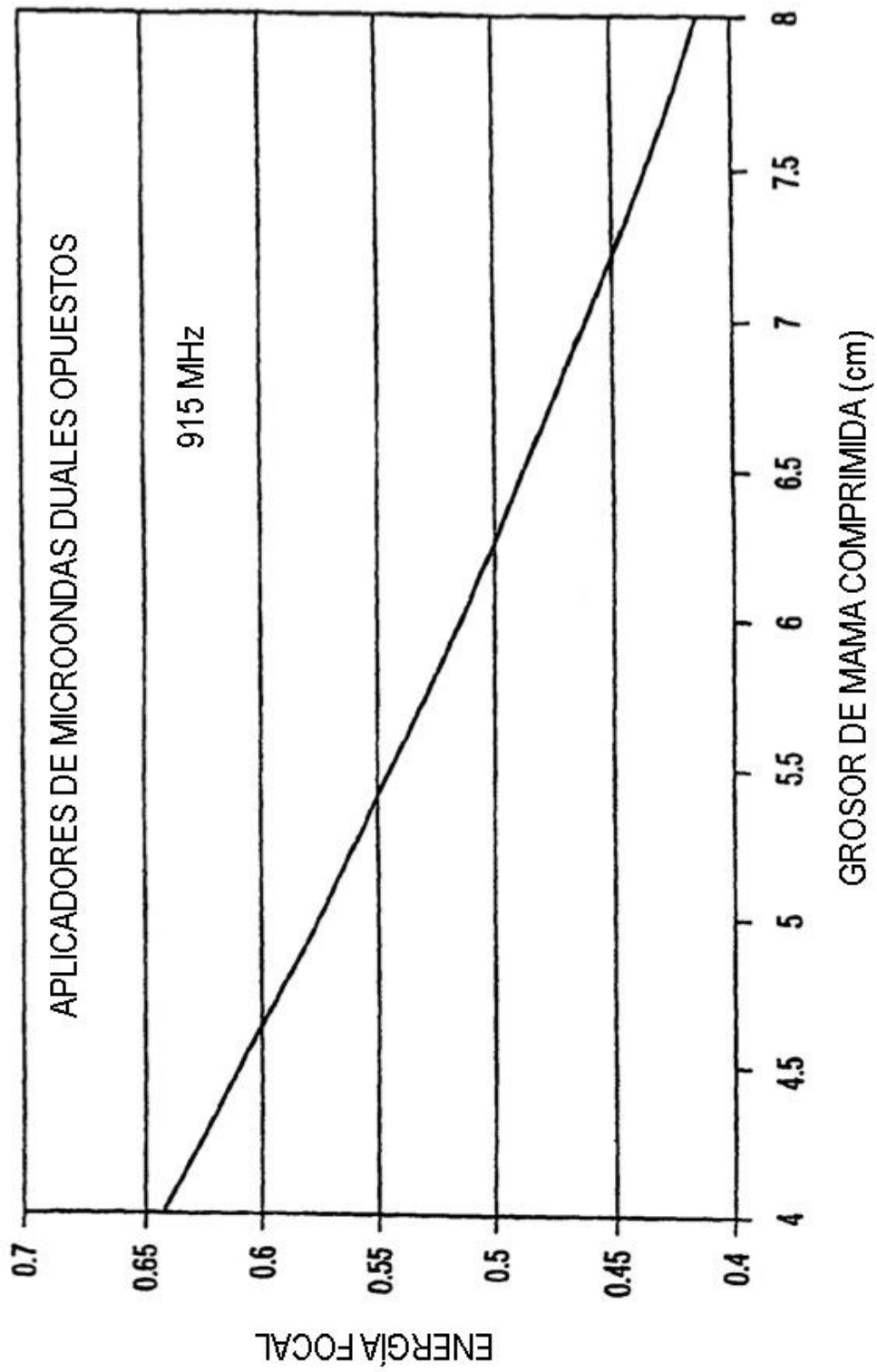


FIG. 7

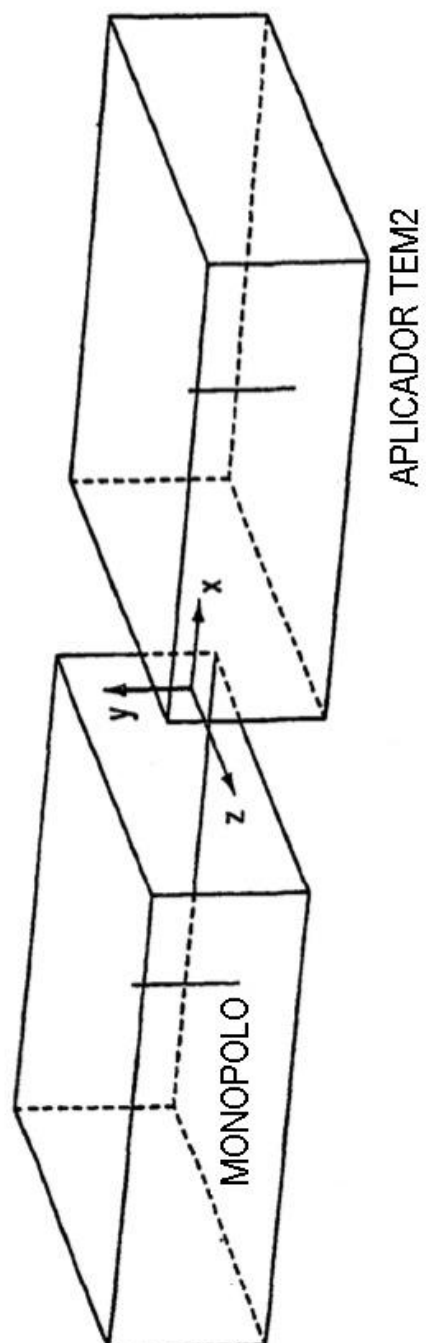


FIG. 8

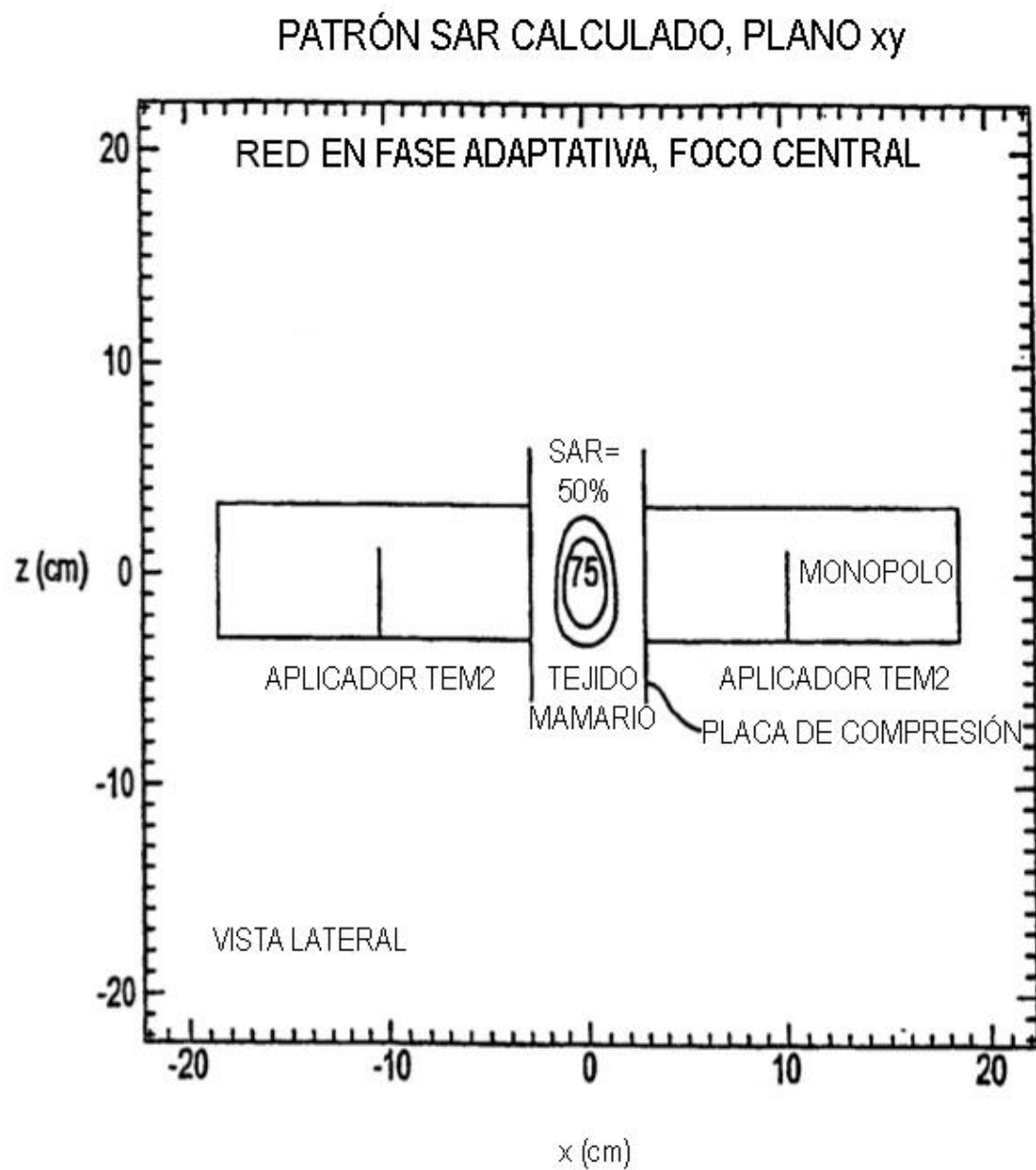


FIG. 9

PATRÓN DE SAR CALCULADO, PLANO xz

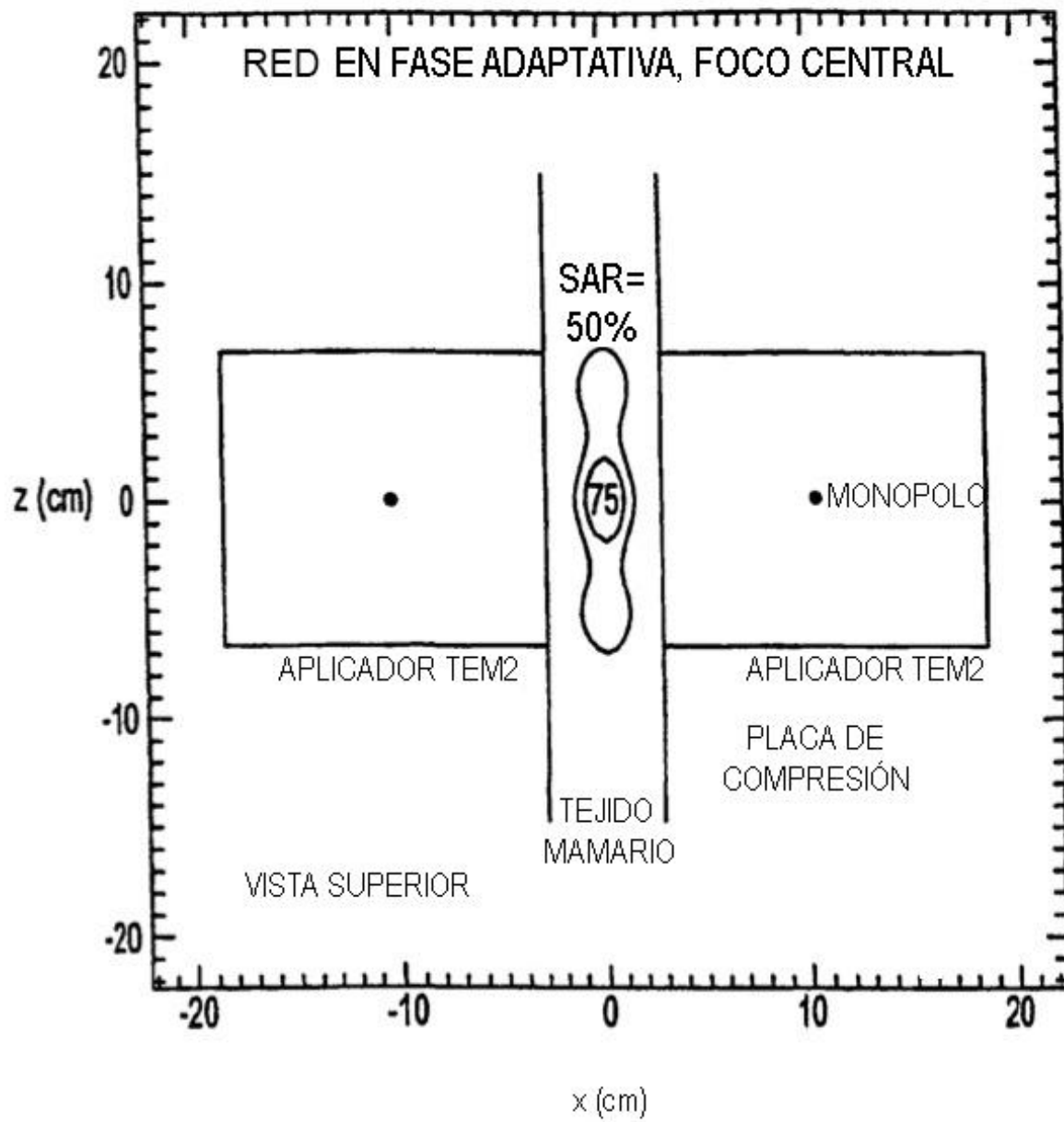


FIG. 10

PATRÓN SAR CALCULADO, PLANO yz

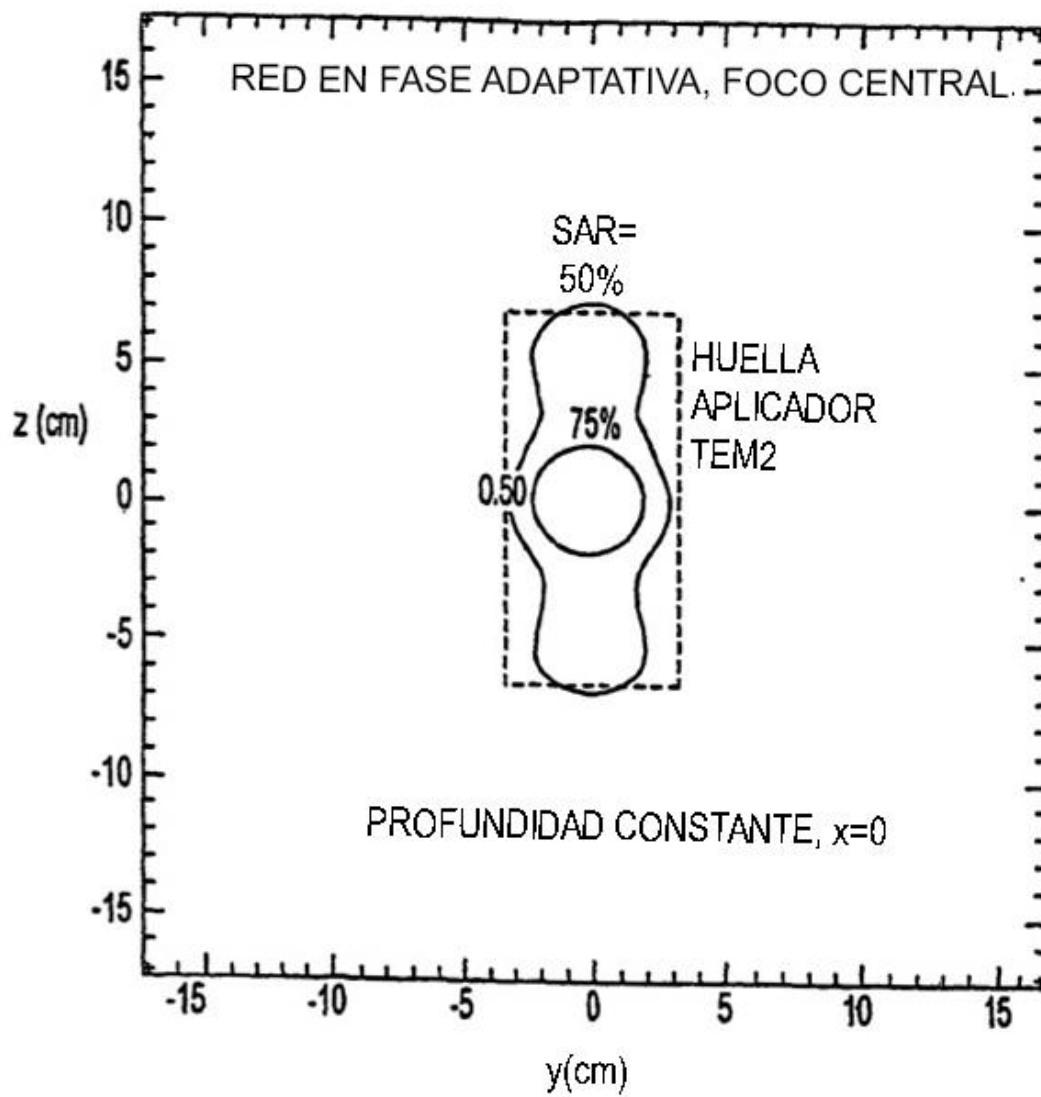
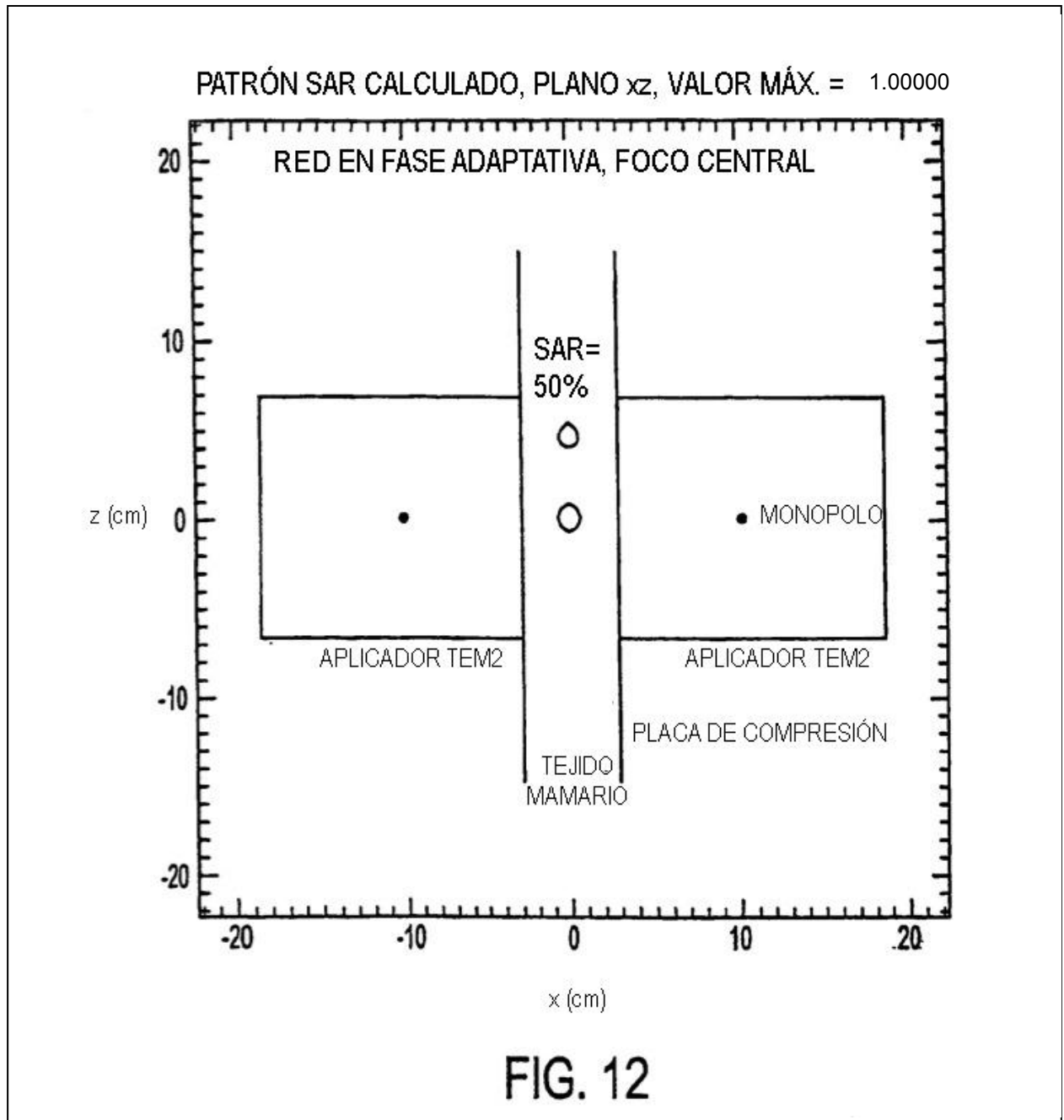


FIG. 11



PLANO SAR CALCULADO, PLANO xz, VALOR Máx. = 1.00000

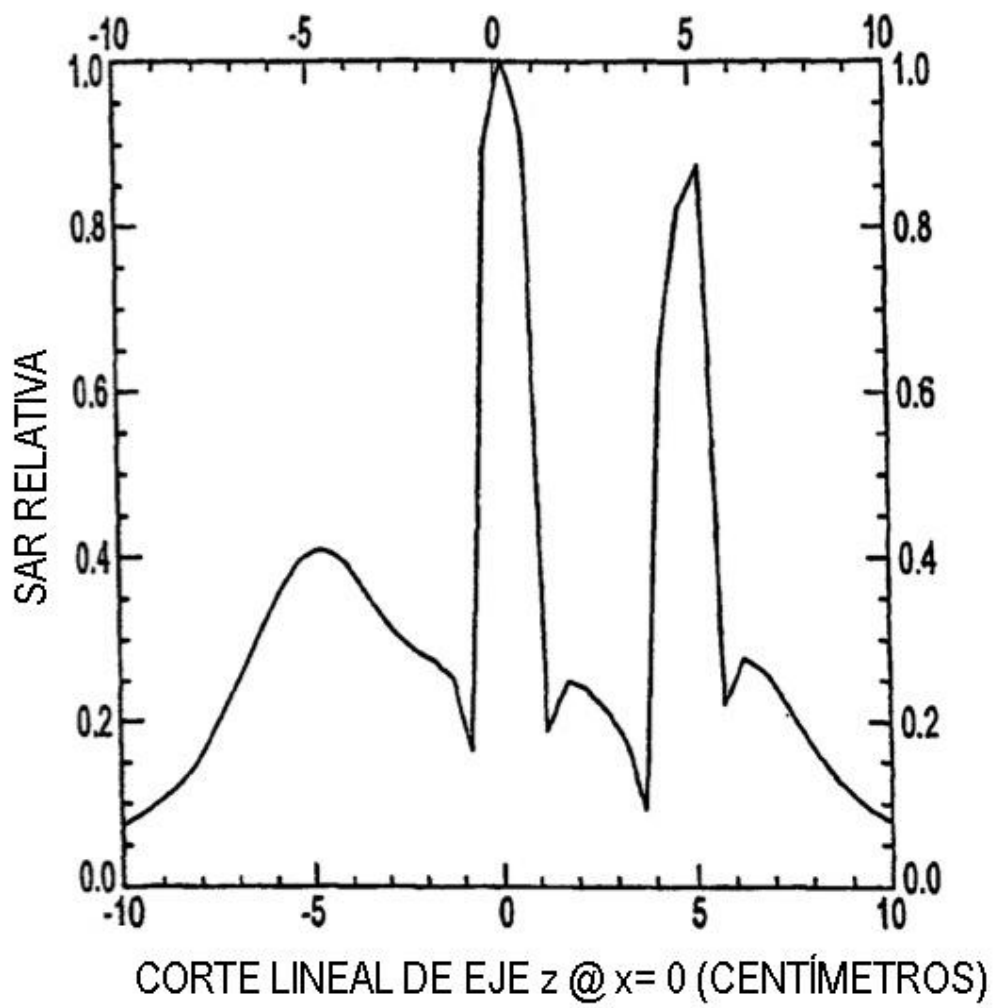


FIG. 13

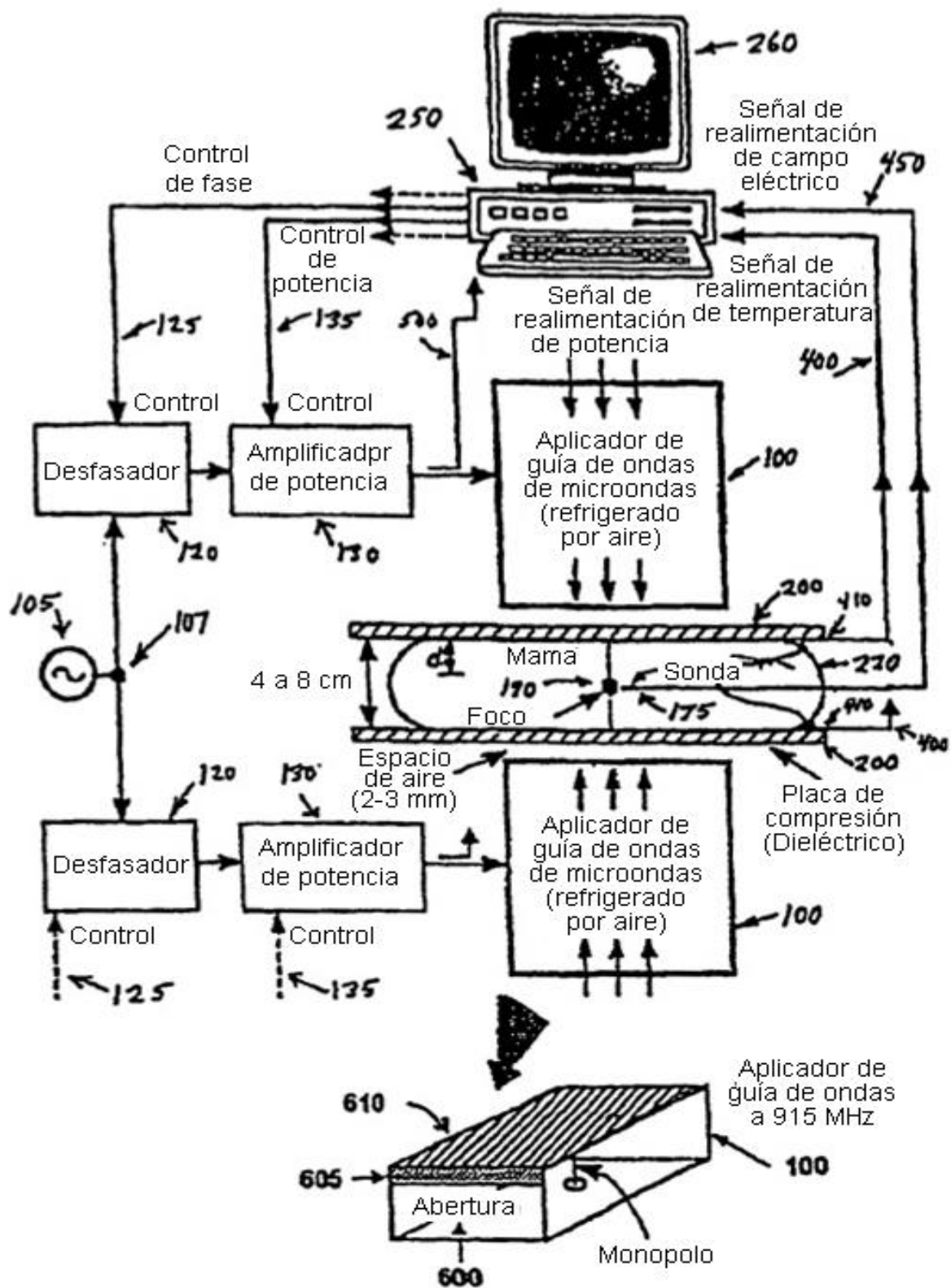
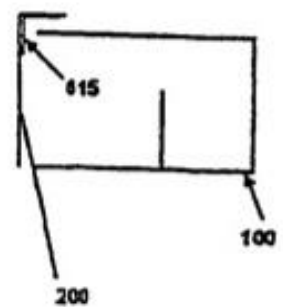
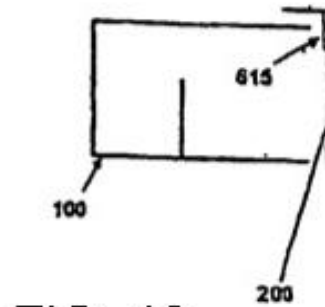
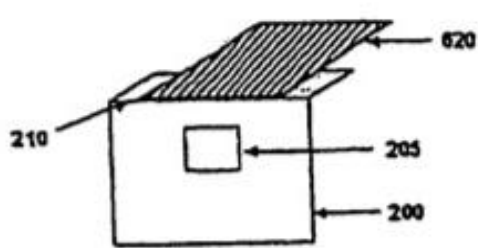
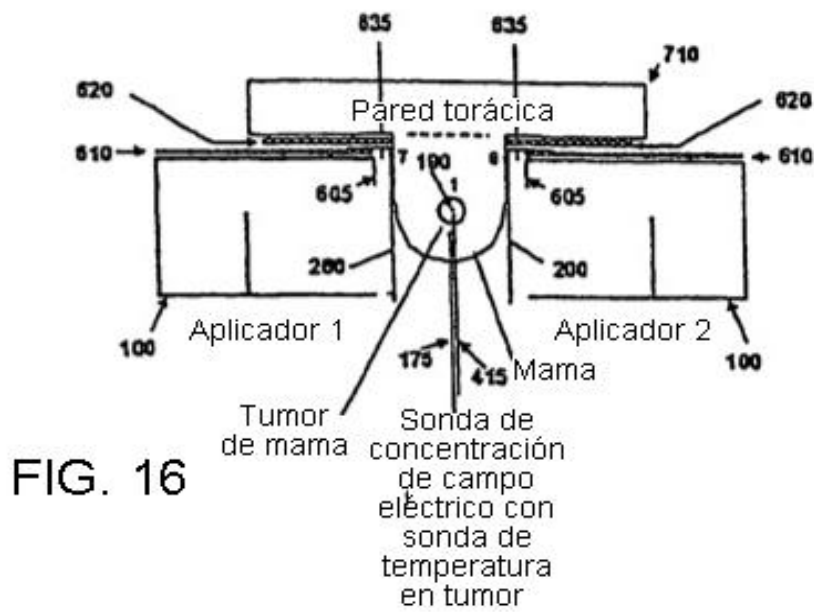
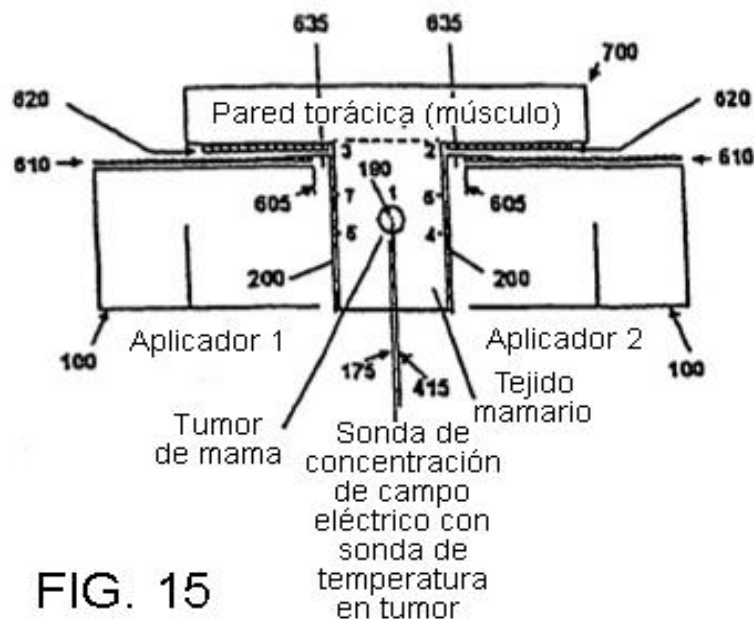


FIG. 14



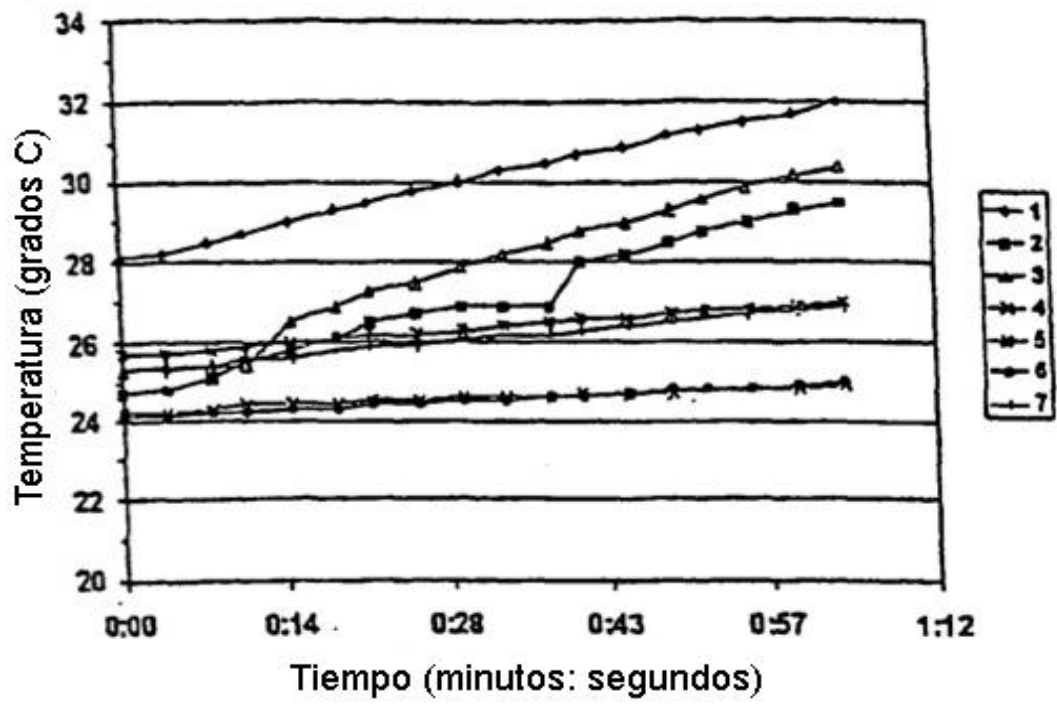


FIG. 19

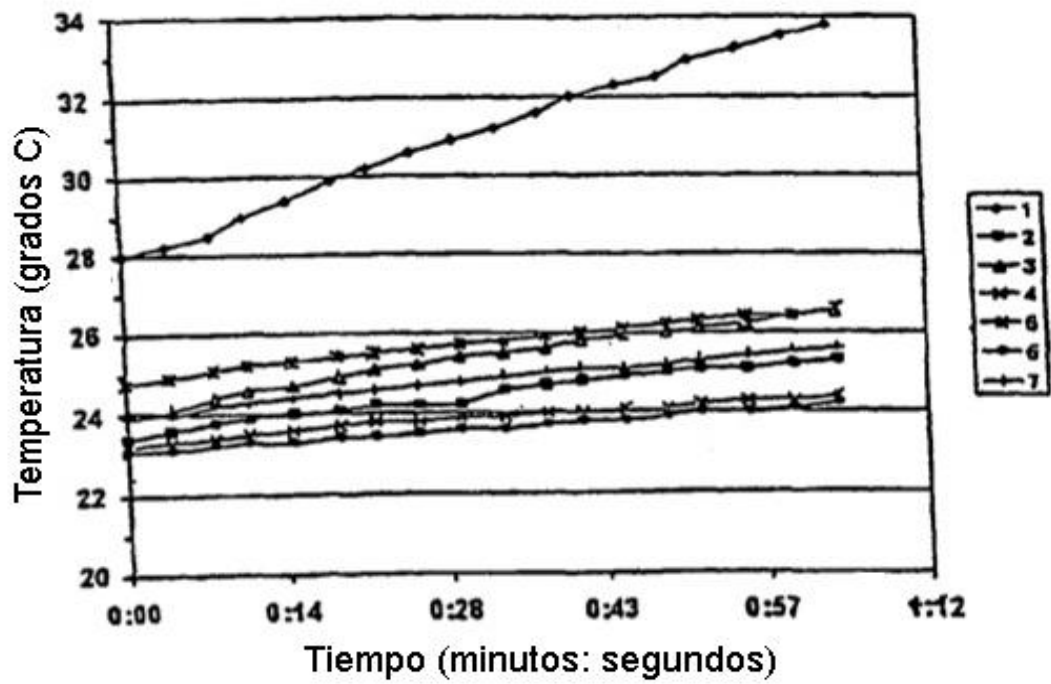
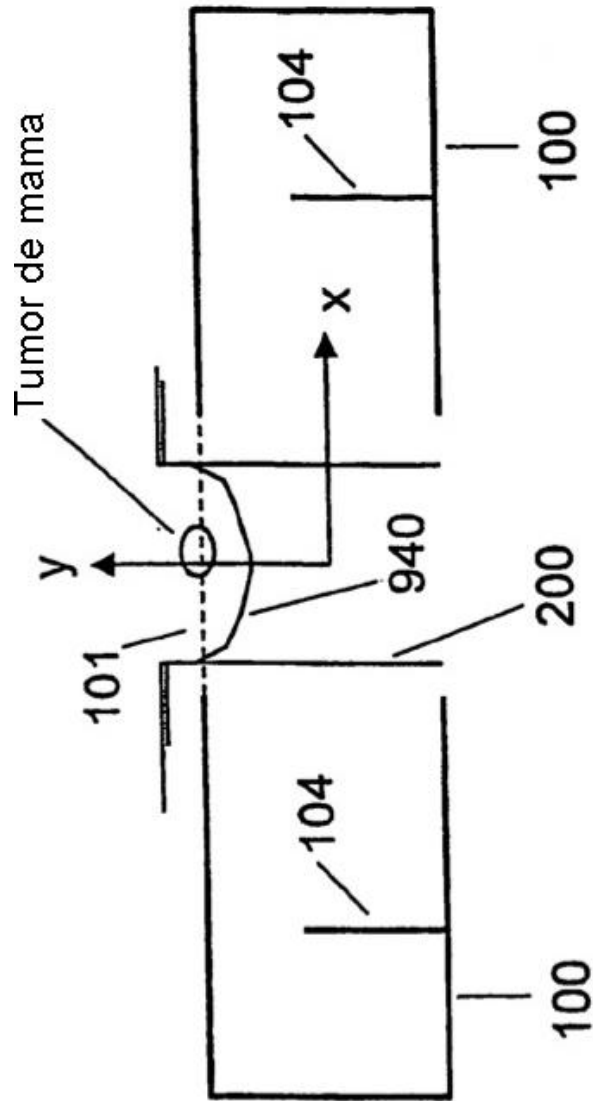
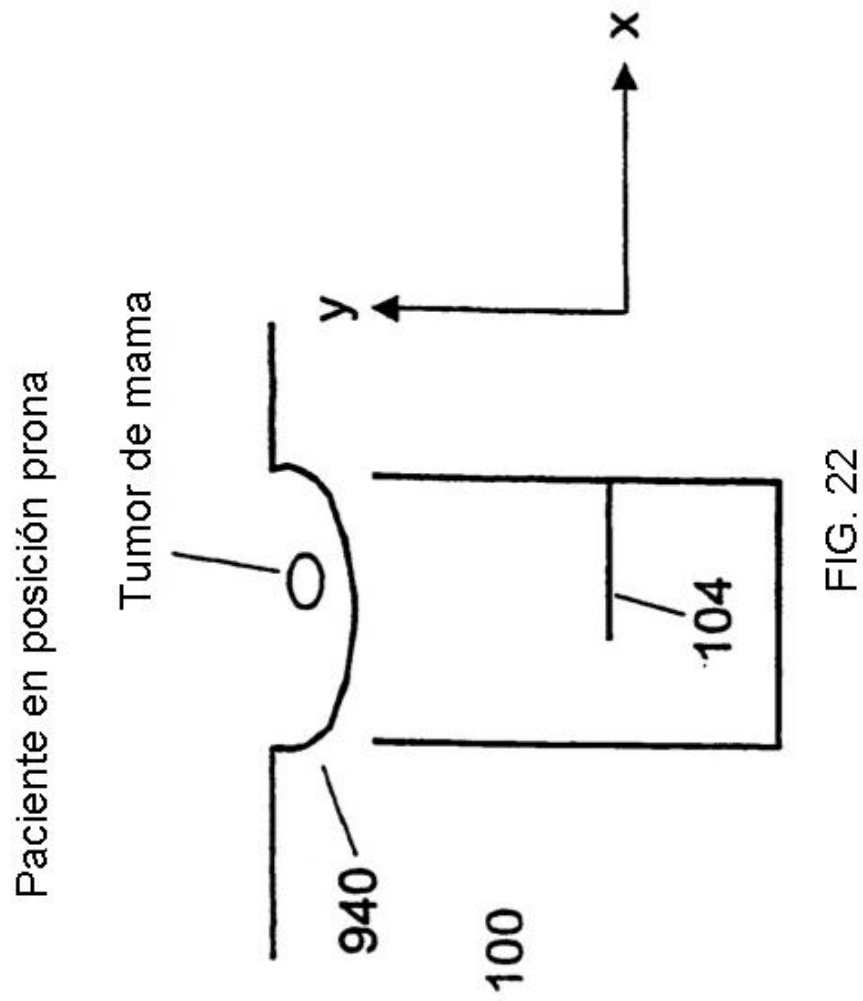


FIG. 20



Paciente en posición prona

FIG. 21



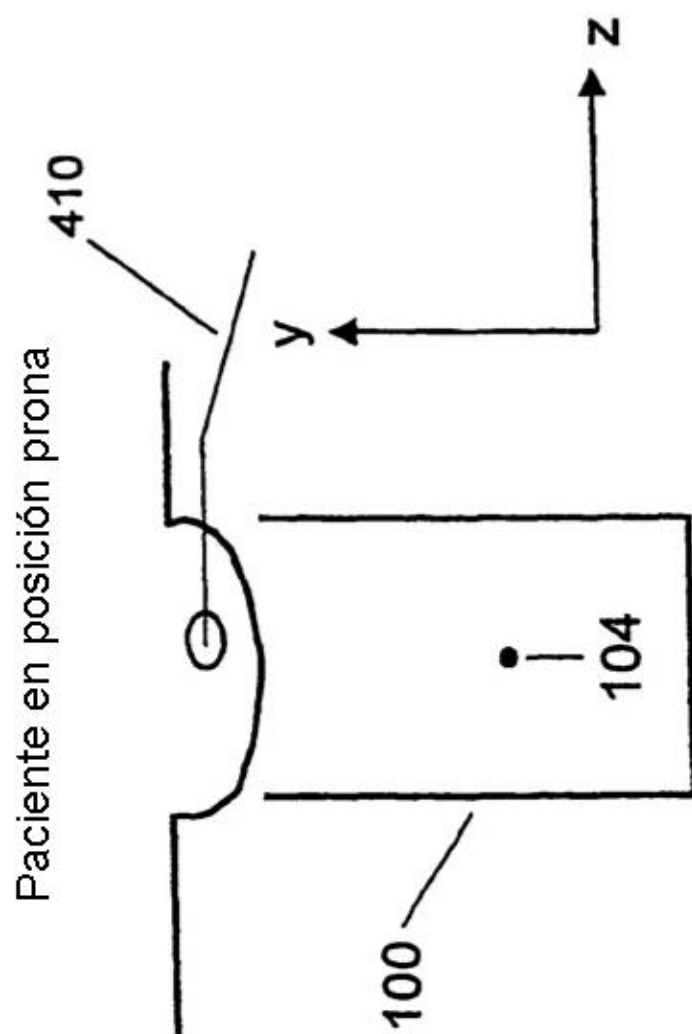
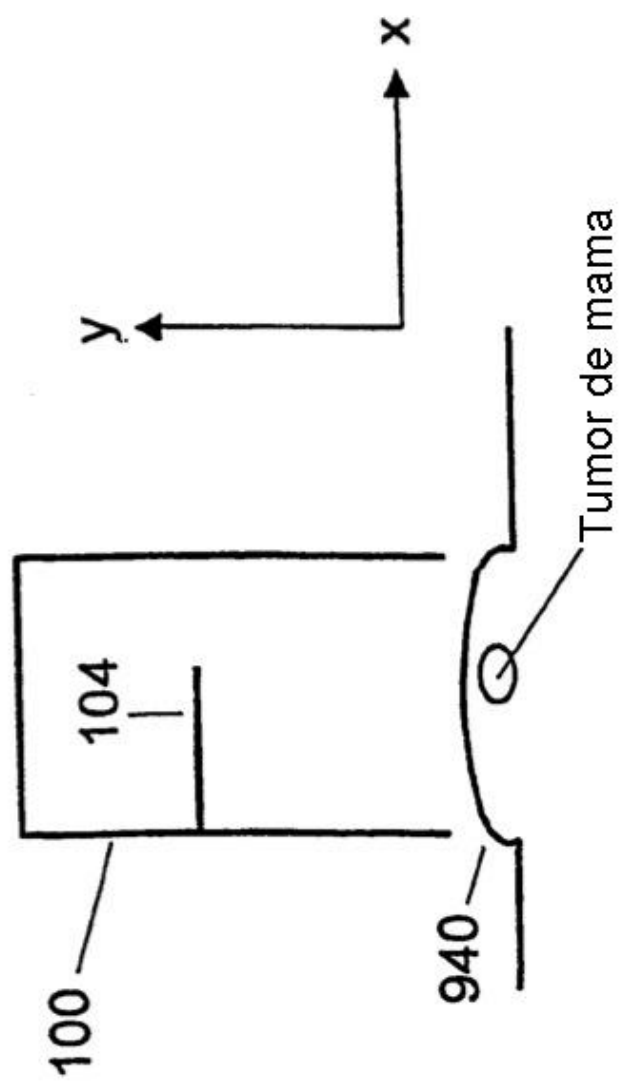
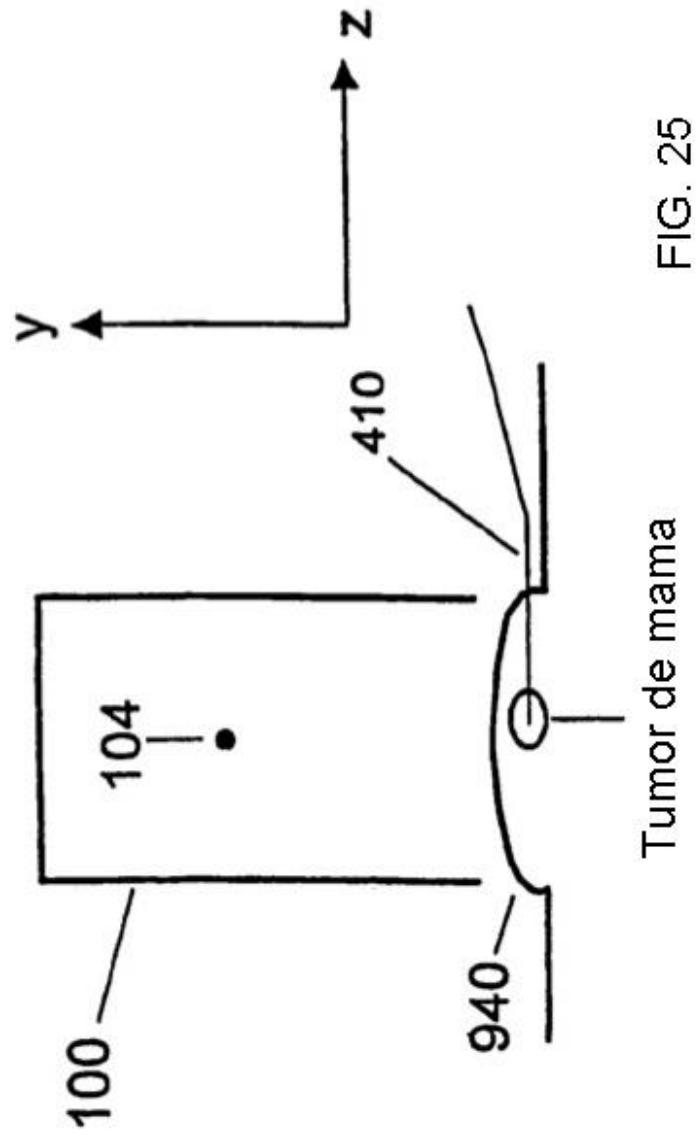


FIG. 23



Paciente en posición supina

FIG. 24



Paciente en posición supina

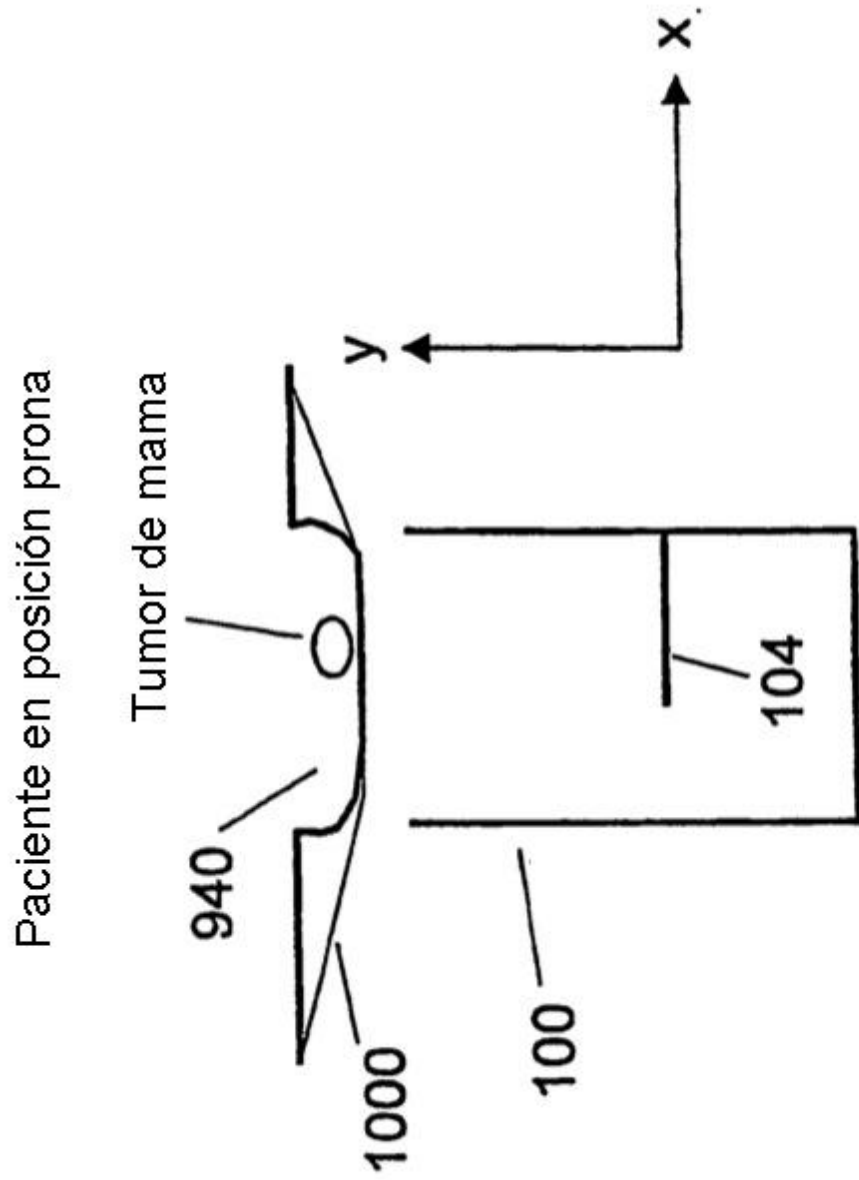


FIG. 26

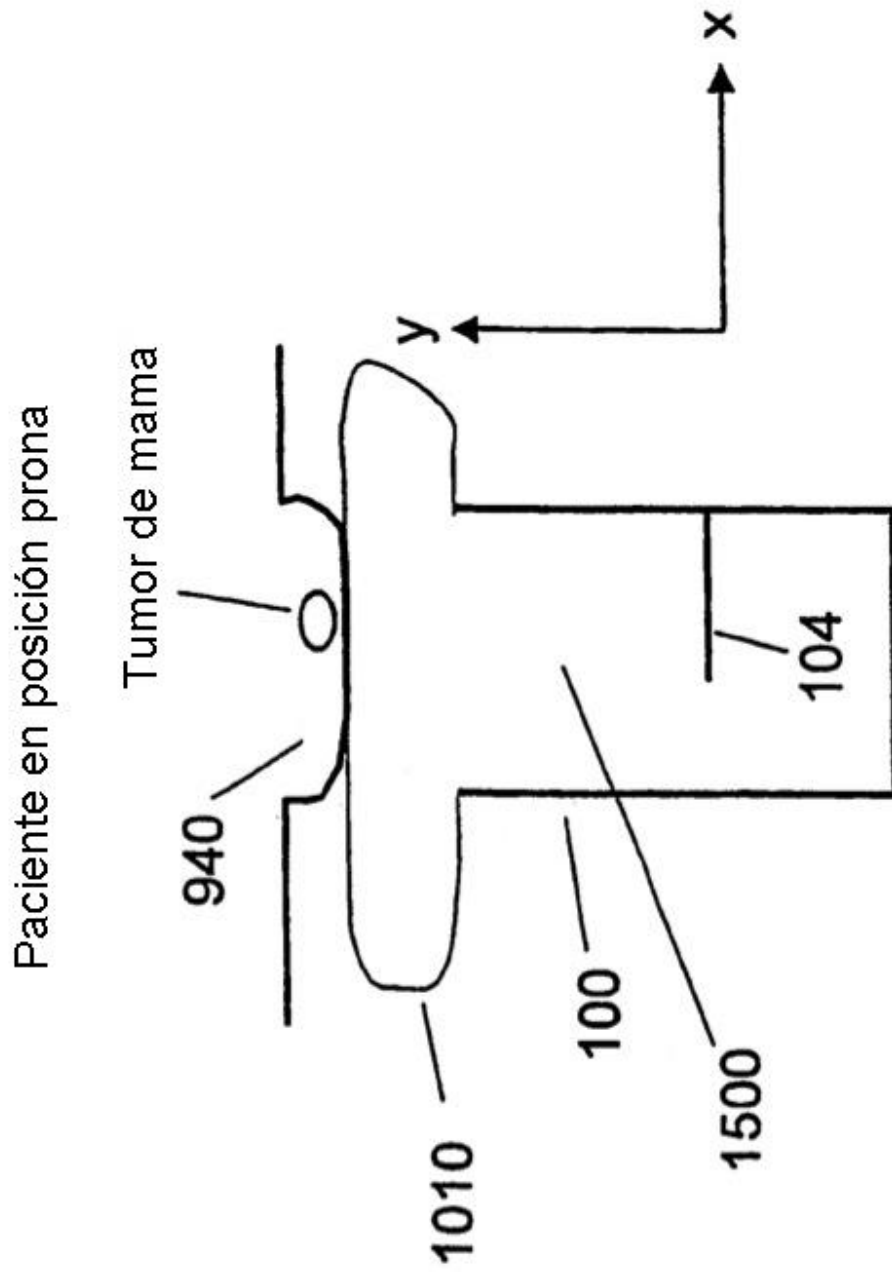


FIG. 27