

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 341**

51 Int. Cl.:

A61B 5/05 (2006.01)

A61B 6/00 (2006.01)

A61B 5/103 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11150726 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2465428**

54 Título: **Sistema de detección electromagnética y procedimiento de localización de tumores/calcificaciones en tejidos**

30 Prioridad:

15.12.2010 EP 10195033

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

12.09.2017

73 Titular/es:

**MEDIELMA S.R.L. (100.0%)
Viale Tiziano 21
20145 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**SPAGNOLINI, UMBERTO;
BELLOROFONTE, CARLO y
CANONICO, MICHELANGELO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 341 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

Sistema de detección electromagnética y procedimiento de localización de tumores/calcificaciones en tejidos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a sistemas de detección electromagnética para la detección de anomalías (por ejemplo tumores y calcificaciones) en tejido vivo, y en particular a la detección precoz de cáncer de mama, colorrectal y prostático.

Antecedentes de la invención

10 Durante las últimas décadas, el diagnóstico precoz ha contribuido a reducir la tasa de incidencia de muertes causadas por tumores. Sin embargo, el cáncer todavía sigue siendo un problema de salud pública importante en el mundo ya que aproximadamente el 25 % de las muertes son debidas al cáncer, y más del 50 % para cada sexo son debidas a cáncer de próstata/mama, pulmón y colorrectal (véase el documento [1]). Los avances en el diagnóstico precoz y la terapia son las dos áreas complementarias importantes para reducir la incidencia de muertes.

15 Las herramientas de diagnóstico tienen diferentes eficacias dependiendo del tipo y la localización de los tumores, y los profesionales clínicos optimizan su uso sinérgico para minimizar el diagnóstico falso combinando su eficacia. En los diagnósticos, los negativos falsos inducen a retardar los tratamientos que son más eficaces en la etapa temprana, mientras que el positivo falso produce molestia innecesaria al paciente con costes redundantes para el sistema sanitario. Por tanto, cualquier investigación en los nuevos dispositivos de diagnóstico tiene que mejorar el procedimiento de diagnóstico global evaluado con la métrica de estadística de datos clínicos. Métodos de diagnóstico precoces para el cribado masivo necesitan cumplir algunos requisitos básicos para cada análisis tales como fiabilidad, complejidad y costes de equipo, simplicidad de uso, y tiempo para cada prueba de diagnóstico.

20 El tumor es una masa anormal de tejidos rodeados por tejido del cuerpo normal que no tiene función útil y crece a costa del tejido sano. La diseminación de las células malignas induce metástasis distantes letales con una probabilidad que depende del tamaño del tumor primario (véase el documento [6]). Generalmente, los tumores tienen contenido más alto de agua que las células circundantes normales debido a necrosis celular, vascularización elevada e irregular, y alguna alteración de nutrientes (véase el documento [5]).

25 Como muchos tumores tienen una conductividad eléctrica y permitividad diferente significativa de los tejidos circundantes normales, esta propiedad se usa en algunos métodos de diagnóstico. Como las propiedades eléctricas específicas muestran una gran diferencia para diferentes tumores, como concretamente dependiendo del tamaño y el estadio de desarrollo del tumor, las herramientas de diagnóstico electromagnético (EM) básicamente proporcionan a los profesionales clínicos las imágenes de la anatomía localmente alterada.

30 El conocimiento de la propiedad eléctrica de los tejidos es la base para el desarrollo de los métodos de diagnóstico EM para tumores. El tópico ha sido de interés durante más de un siglo por varios motivos, se han desarrollado modelos para explicar los comportamientos de tejidos biológicos tanto normales como patológicos (véase el documento [2]). La descripción microscópica de las propiedades eléctricas de las células se complica por la variedad y la distribución de las formas de las células, por tanto casi siempre se adopta un enfoque macroscópico para establecer la conductividad específica y la permitividad relativa de los sistemas biológicos. Incluso al nivel macroscópico estas propiedades se complican por varios factores tales como la orientación del tejido, frecuencia, falta de homogeneidad y factores fisiológicos.

35 Las mediciones experimentales en diferentes marcos y diversos tejidos se parametrizan de forma fiable usando el modelo de Debye que explica la variación de frecuencia con los tiempos de relajación. El mismo modelo puede extrapolar las propiedades macroscópicas a alta frecuencia (véanse los documentos [3] [4]).

40 Los diagnósticos no invasivos comunes se basan en la obtención de imágenes del cuerpo interno usando diferentes tecnologías (por ejemplo, ultrasonidos, rayos X, CAT, IRM, PET), ya que el profesional clínico puede evaluar el tamaño y la localización del tumor a partir de la anatomía alterada.

45 Se han investigado métodos de obtención de imágenes basados en las ondas EM no ionizantes durante las últimas décadas por varios ingenieros de microondas. Como los tejidos de mama normales son translúcidos a microondas (como la mayoría del tejido adiposo de bajo contenido de agua), el alto contraste dieléctrico de los tejidos malignos en comparación con el área circundante (al menos 5:1) y la geometría bastante simple del cuerpo local hace que el tumor de mama sea una patología excelente para optimizar el modelado de microondas y la obtención de imágenes (véase el documento [7]). Las técnicas de obtención de imágenes de microondas activo (>1 GHz) para el tumor de mama se basan en dos métodos principales: tomografía y radar.

50 El documento US-A-6061589 describe una antena de microondas para el sistema de detección de cáncer que comprende dipolos de polarización cruzada cargados con resistencia en la misma ubicación que se colocan directamente sobre la mama. Uno de los dipolos se usa para iluminar la mama con pulsos de muy corta duración con gran ancho de banda, normalmente que supera 3 GHz; el otro dipolo se usa para recibir los retornos

retrodifundidos. Un software procesa las formas de onda retrodifundidas con el fin de obtener imágenes de los tejidos.

5 El documento EP-A-1264576 describe un procedimiento médico de obtención de imágenes holográficas electromagnéticas de banda ancha. El documento US-A-2009-0129652 desvela un sistema de obtención de imágenes médicas y de terapia de radiofrecuencia de alta resolución.

El objeto de la tomografía es recuperar la propiedad dieléctrica de la mama a partir de múltiples vistas usando señales de banda estrecha (véase el documento [7]). El radar de banda ultra-ancha (UWB) busca identificar la presencia y la localización de un difusor significativo en la mama (véase el documento [8]), y similarmente a la tomografía pueden usarse múltiples vistas para obtener imágenes de estos difusores (véase el documento [9]).

10 El modelado numérico para el medio de propagación heterogéneo (hasta el 20 % de heterogeneidad) y realístico demostró que tumores superficiales (3-4 cm de profundidad) y pequeños (inferiores a 0,5 cm) pueden detectarse por el sistema de radar UWB durante un ancho de banda de 4-8 GHz [8]. Como todos estos procedimientos EM tienen como objeto proporcionar una imagen del cuerpo interno para diagnóstico, los principales inconvenientes son el coste para el equipo/adquisición que es comparable a las herramientas de obtención de imágenes de diagnóstico rutinariamente empleadas.

15 Hay un pico de absorción a aproximadamente 300-500 MHz, concretamente debido al aumento de agua y sodio en los tejidos malignos (véanse los documentos [2] y [4]). En hipertermia, esta propiedad se usa para elevar localmente la temperatura con el fin de inducir efectos citotóxicos y hacer las células malignas más vulnerables a la radiación ionizante y toxinas químicas como adyuvante a la radioterapia y/o quimioterapia (véase el documento [11]).

20 El uso diagnóstico de EM en el intervalo de frecuencia de aproximadamente 434 MHz es para la tomografía termoacústica (véase el documento [10]). Una vez más, las propiedades dieléctricas de tejidos en este intervalo de frecuencia hacen que la radiación EM se absorba de forma diferente de tejidos sanos/tumorales. Una vez radiados, la expansión de tejidos produce ondas de presiones que se miden en superficie y se usan para obtener imágenes de los tejidos biológicos basándose en su absorción de radiación EM.

25 Aunque señales de banda estrecha inferiores a 500 MHz no son aptas para la obtención de imágenes debido a la ausencia de resolución, los tejidos malignos tienen grandes contrastes eléctricos en comparación con los tejidos circundantes que pueden acoplarse estrechamente con la antena de radiación si los tumores son lo suficientemente superficiales (digamos por debajo de 5 cm si la permitividad oscila dentro de 5-10 como para tejidos adiposos), incluso para tumores de estadio temprano [8].

30 Un uso diagnóstico de acoplamiento de campo se describe por el documento WO-A-2001-07909 donde se desvela un oscilador de pulsos peculiar que puede desplazar su frecuencia dependiendo de la naturaleza de los tejidos con los que se acopla. Sin embargo, el desplazamiento de frecuencia y la atenuación para el conjunto de armónicos dependen en gran medida del grado de acoplamiento (por ejemplo, orientación del dispositivo con respecto al cuerpo) y así su uso en diagnósticos no es independiente de los profesionales clínicos.

35 **Lista de documentos del estado de la técnica adicionales**

[1] A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, and E. Ward, Cancer Statistics - 2010, Cancer J Clin. Vol. 60, pp.277-300, Sept.2010.

[2] K.R. Foster and H.P. Schwan, Dielectric properties of tissues. En: C. Polk and E. Postow eds., Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Field. New York: CRC Press, 1996

40 [3] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues", Phys. Med., Biol., vol. 41, no. 11, pp. 2271 - 2293, 1996.

[4] K.R. Foster and H.P. Schwan, Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review, Crit. Rev. Biomed. Eng., vol. 17,pp. 25 - 104, 1989.

45 [5] P. Vaupel, F. Kallinowski, and P. Okunieff, Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. Cancer Res., vol.49; pp. 6449-6465, Dec.1989.

[6] J.S. Michaelson et al., Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size, Cancer vol. 95, n.4, pp. 713-723, Aug.2002.

[7] E.C. Fear, S.H. Hagness, P. M. Meaney, M. Okoniewski, and M. A. Stuchly, Enhancing breast tumor detection with near field imaging, IEEE Microwave Mag., vol. 3, pp. 8-56, Mar 2002

50 [8] S. C. Hagness, A. Taflove, and J. E. Bridges, "Two-dimensional FDTD analysis of a pulsed microwave confocal system for breast cancer detection: fixed-focus and antenna-array sensors", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 45 , pp. 1470 - 1479, 1998.

- [9] E. C. Fear, X. Li, S. C. Hagness, and M. A. Stuchly, "Confocal microwave imaging for breast cancer detection: Localization of tumors in three dimensions", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 49, no. 8, pp. 812 - 822, 2002.
- 5 [10] R.A. Kruger, K.K. Kopecky, A.M. Aisen, D.R. Reinecke, G.A. Kruger, W.L. Kiser Jr, Thermoacoustic CT with radio-waves: a medical imaging paradigm, Radiology vol.211, n.1, pp.275-278, April 1999
- [11] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix and P. M. Schlag "Hyperthermia in combined treatment of cancer", Lancet Oncol., vol. 3, pp. 487 2002.
- [12] C. Bellorofonte, C. Vedruccio, P. Tombolini, M. Ruoppolo, A. Tubaro, Non-invasive detection of prostate cancer by electromagnetic interaction, European Urology, vol.47, pp.29-37, 2005.
- 10 [13] A. Vannelli, E. Leo, L. Battaglia, E. Poiasina, Diagnosis of rectal cancer by electromagnetic interactions: preliminary results. Disease of the Colon & Rectum, vol.52, n.1, pp.162-166, 2009.
- [14] Q. Fang, P.M. Meaney, K.D. Paulsen, The multidimensional phase unwrapping integral and applications to microwave tomographical image reconstruction. IEEE Trans. On Image Processing, vol. 15, n.11, pp.3311-3324, Nov..2006.
- 15 [15] H. Hinrikus, J. Riipulk, Microwave imaging. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, J. Wiley and Sons Ed., Apr.2006.

Sumario de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar un sistema para la detección de tejidos con anomalía que permita de forma fiable obtener una detección precoz y localización de anomalías y no requiera una experiencia especializada en la interpretación de imágenes del cuerpo.

20

El objeto de la invención se obtiene por el sistema de detección de la reivindicación 1. Realizaciones particulares del sistema de detección se definen por las reivindicaciones dependientes 2-14. Otro objeto de la invención es un procedimiento de detección como se define por la reivindicación 16.

Breve descripción de los dibujos

Características y ventajas adicionales serán más evidentes a partir de la siguiente descripción de realización preferida y de sus alternativas dadas como una forma de un ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

25

La Figura 1 muestra esquemáticamente una primera realización de un sistema de detección de anomalía de tejido que incluye un dispositivo de antena de sonda y un dispositivo de recepción;

30 la Figura 2 muestra un ejemplo de dicho dispositivo de antena de sonda;

la Figura 3 muestra esquemáticamente dicho sistema de detección que opera en un paciente;

la Figura 4 representa un fenómeno de difusión simplificado empleado por dicho sistema de detección;

la Figura 5A muestra esquemáticamente un ejemplo de dispositivo de antena de sonda con múltiples frecuencias;

35 la Figura 5B muestra esquemáticamente un demodulador para el sistema de antenas polarizadas dobles con un cuadracorrelador, empleable por dicho dispositivo de recepción;

la Figura 6 muestra un ejemplo particular de dicho sistema de detección que emplea múltiples antenas de polarización doble;

40 la Figura 7A ilustra esquemáticamente la propagación en un medio incluido entre dicho dispositivo de detección de antenas y dicho dispositivo de recepción;

la Figuras 7B muestra un ejemplo de la respuesta del medio variable con el tiempo en un enlace;

la Figura 8A representa un ejemplo de una vista espectral de una señal generada por un dispositivo de detección de antenas;

la Figura 8B representa un ejemplo de una vista espectral de una señal recibida por el dispositivo de recepción;

45 la Figura 9A ilustra un ejemplo de una respuesta del medio para un primer procedimiento de operación;

la Figura 9B muestra un ejemplo de una respuesta del medio para un segundo procedimiento de operación;

la Figura 10A muestra un comportamiento de potencia de difusión de tejidos tumorales;

la Figura 10B muestra un comportamiento de potencia de difusión de tejidos de calcificación;

la Figura 11A muestra una tabla de energía de difusión para el análisis de próstata sin tumor mientras que la Figura 11B se refiere a la presencia de tumor;

5 la Figura 11C muestra una vista en alzado de patrones de difusión de potencia para el análisis de próstata sin tumor mientras que la Figura 11D se refiere a la presencia de tumor;

la Figura 11E muestra esquemáticamente una pluralidad de tablas de energía de difusión a ser presentadas por un monitor del sistema de detección;

la Figura 12 muestra un ejemplo de una arquitectura de software empleable por el sistema de detección.

10 **Descripción detallada**

En la Figura 1 se muestra esquemáticamente una primera realización de un sistema de detección de anomalía de tejido 1000 (en lo sucesivo también llamado "sistema de detección"). El sistema de detección 1000 está estructurado para detectar anomalías en tejidos de cuerpos humanos o animales. Las anomalías pueden ser, como un ejemplo, tumores y/o calcificaciones. Particularmente, pueden detectarse tumores en el estadio temprano (por ejemplo, tumores malignos de mama, prostático y colorrectal) por el sistema 1000.

El sistema de detección 1000 incluye un dispositivo de antena de sonda 100, un dispositivo de recepción 200 y un módulo de procesamiento 300. El dispositivo de antena de sonda 100 puede ser, particularmente, portátil y está estructurado para radiar una señal de radiofrecuencia incidente. Particularmente, el dispositivo de antena de sonda 100 incluye una primera antena 1 conectada a un primer módulo de modulación MOD1. El dispositivo de antena de sonda 100 está provisto de al menos una segunda antena 2 conectada a un segundo módulo de modulación MOD2. El dispositivo de antena de sonda 100 también está provisto de un primer módulo de control 4 (SONDA de controlador) configurado para controlar el primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2. El dispositivo de antena de sonda 100 puede estar provisto de amplificadores de ganancia variable dispuestos entre cada uno del módulo de modulación MOD1-MOD2 y cada una de la primera y segunda antenas 1 y 2.

El dispositivo de antena de sonda 100 incluye un oscilador de frecuencia variable EL-S que opera como fuente de ondas electromagnéticas que está controlado por el primer módulo de control 4 y está conectado con el primer y segundo moduladores MOD1-MOD2. También se observa que según otro ejemplo la fuente de ondas electromagnéticas EL-S, el primer módulo de control 4, el primer y segundo módulos de modulación MOD1 y MOD2 pueden ser externos al dispositivo de antena de sonda 100.

El sistema de detección 1000 opera con ondas electromagnéticas a una frecuencia inferior a 700 MHz. Según un ejemplo, la fuente electromagnética EL_S está configurada para generar señales de radiofrecuencia a K frecuencias f_1, f_2, \dots, f_K apropiadamente elegidas para estar dentro de un alcance de frecuencia predefinido alrededor de una frecuencia portadora central f_0 con $350 \text{ MHz} < f_0 < 550 \text{ MHz}$. El máximo alcance de frecuencia de las K frecuencias podría ser inferior a 100 MHz, valores típicos son 1 MHz, 5 MHz, 10 MHz. Además, según una segunda realización que se describirá en detalle después, el primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2 pueden incluir un bloque de FDM (multiplexación por división de frecuencia) respectivo que actúa sobre cada una de dichas señales de radiofrecuencia a K frecuencias f_1, f_2, \dots, f_K . Particularmente, el número de frecuencias puede ser $K=201$, incluso $K=31$, $K=7$ y degenerar a $K=1$ en algunos casos.

La Figura 2 muestra una realización particular del dispositivo de antena de sonda 100 que emplea una única antena, es decir, la primera antena 1 que puede ser, según el ejemplo, una antena de dipolo que opera a la mitad de longitud de onda. Además, la primera antena 1 opera para generar un campo electromagnético linealmente polarizado.

El dispositivo de antena de sonda 100 de la Figura 2 comprende una caja 9 fabricada, como un ejemplo, de material dieléctrico tal como plástico, que define una porción de radiación activa 10, que incluye la primera antena 1, y una porción de asa 11. La porción de asa 11 incluye elementos de absorción de ondas electromagnéticas 12 (por ejemplo, anillos de ferrita). Los elementos de absorción 12 son un ejemplo de transformador simétrico-asimétrico empleable para minimizar cualquier influencia sobre la porción de radiación 10 de cualquier soporte usado para soportar el dispositivo de antena de sonda 100, tal como la mano de un usuario. Según el ejemplo particular mostrado en la Figura 2, la primera antena 1 está conectada al primer módulo de modulación MOD1 por un primer cable 8 adecuado (como un ejemplo, que pasa a través de la porción de asa 11 y los anillos de ferrita 12) y posiblemente un segundo cable 3, externo a la caja 9. Se reconoce que el dispositivo de antena de sonda 100 genera radiación no ionizante.

También se observa que la primera antena 1 se usa en un intervalo de frecuencia de radiación fijo. Para los fines de la presente invención, con la expresión "intervalo de frecuencia de radiación fijo" se indica que el intervalo de frecuencia de radiación de la antena es sustancialmente independiente tanto de la interacción con el tejido radiado como de las variaciones de posición de la primera antena 1. Como un ejemplo, la primera antena 1 opera al

siguiente intervalo de radiofrecuencia: 320 MHz-390 MHz. Se observa que las consideraciones hechas para la primera antena 1 pueden hacerse también para la segunda antena 2.

5 El dispositivo de antena de sonda 100 incluye dos antenas, la primera antena 1 radia ondas electromagnéticas que tienen una primera polarización lineal y la segunda antena 2 radia ondas electromagnéticas que tienen una segunda polarización diferente de la primera polarización lineal. Como un ejemplo, la primera polarización lineal es una polarización horizontal H y la segunda polarización lineal es una polarización vertical V. El par de antenas de emisión en la sonda 100 forma una unidad de antena de polarización doble. Además, según una realización particular, el sistema de detección 1000 puede comprender un segundo módulo de control 5 conectado, mediante un enlace alámbrico o inalámbrico 7, con el primer módulo de control 4, y también conectada con la unidad de procesamiento 10 300 y un monitor 6.

Refiriéndose de nuevo a la Figura 1, el dispositivo de recepción 200 comprende al menos una unidad de antenas de recepción que incluye dos antenas de recepción R_{H1} - R_{V1} . Preferentemente, el dispositivo de recepción 200 incluye una pluralidad de unidades de antenas de recepción que incluye cada una dos antenas y que forman una matriz de recepción R_{H1} - R_{VN} . Cada antena de un par de antenas de recepción R_{Hi} - R_{Vi} está configurada y orientada para recibir ondas electromagnéticas según polarizaciones lineales ortogonales. 15

El dispositivo de recepción 200 incluye al menos un módulo de demodulador DEM_{11} y, según la realización descrita, incluye una pluralidad de módulos de demodulador DEM_{11} - DEM_{MK} cada uno asociado a un par de antenas de recepción R_{Hi} - R_{Vi} respectivas. Particularmente, como se describirá con referencia a la Figura 5A, la segunda realización, si se emplean módulos de modulación de FDM MOD1 y MOD2, cada demodulador DEM_{11} - DEM_{MN} puede incluir al menos un demodulador de IFDM (FDM inverso). 20

El dispositivo de recepción 200 y el módulo de procesamiento 300 están estructurados para analizar a partir de los datos resultantes una difusión de potencia de campo eléctrico frente al patrón de frecuencia y detectar dicha anomalía asociada a nulos o mínimos en dicho patrón.

Primera realización de un procedimiento de operación

25 Una primera realización de operación del sistema de detección 1000 se describirá en el presente documento después también con referencia a la Figura 3 que muestra un paciente P, que tiene una región tumoral T, y esquematizaciones del dispositivo de antena de sonda 100 y el dispositivo de recepción 200.

30 El dispositivo de antena de sonda 100, que actúa de sonda de diagnóstico, se mueve (por ejemplo, sujetado con la mano por un profesional clínico) y se pone en contacto íntimo con la piel del paciente. El movimiento continuo del dispositivo de antena de sonda 100 tiene como objetivo permitir que el usuario localice la posición sobre la piel donde el patrón de radiación llega a ser complejo, si lo es, que es un indicador de resonancia anómala con tejidos de tumor o de calcificación.

35 El dispositivo de antena de sonda 100 genera un campo electromagnético (es decir, una señal incidente) que se acopla localmente en el campo cercano con los tejidos en contacto. Como un ejemplo, con referencia al tumor prostático, se observa que alrededor del perineo el área es electromagnéticamente muy heterogénea y no puede describirse por solo simples valores macroscópicos. Sin embargo, por razonamiento, suponiendo que una permitividad relativa a 434 MHz oscila entre 7 y 12 como para la grasa mixta y huesos, la longitud de onda en el cuerpo es aproximadamente 19-25 cm. El tamaño de la próstata es 3-4 cm, se incorpora dentro de 3-4 cm de la posición del perineo donde el profesional clínico ha puesto el dispositivo de antena de sonda 100 y está en el campo cercano. 40

Más específicamente, "campo cercano" significa que la distancia D entre la antena de radiación (por ejemplo, la primera antena 1) y la falta de homogeneidad diana es más corta que la longitud de onda usada. Particularmente, la distancia D puede ser inferior a 1/5 de la longitud de onda, preferentemente, inferior a 1/10 de la longitud de onda o, más preferentemente, inferior a 1/20. La operación de campo cercano permite un acoplamiento con tejidos malignos que es muy superior a aquél normalmente alcanzable por sistemas de campo lejano convencionales usados para la obtención de imágenes de microondas. 45

Las células cancerosas en tejidos profundos de la región tumoral T son excitadas a partir de radiofrecuencia con gran longitud de onda, esta excitación genera un campo electromagnético secundario (es decir, una señal inducida). El campo electromagnético incidente y el campo electromagnético inducido generan un campo electromagnético difuso (señal difusa). Particularmente, como el tumor T está en estrecha distancia del dispositivo de antena de sonda 100 en términos de longitud de onda, el campo difuso es una combinación compleja de campo incidente y el generado por tejidos heterogéneos con tumor (si está presente). Cuanto más próximo esté el dispositivo de antena de sonda 100 al tumor T incorporado en tejidos heterogéneo, y más fuerte sea el acoplamiento con el tumor, esto a su vez genera un patrón de retrodifusión más complejo con múltiples nulos de difusión. 50

55 Se observa que las propiedades electromagnéticas de tejidos malignos están alteradas, mostrando una gran discontinuidad y conductividad dieléctricas con respecto al tejido circundante. El campo electromagnético difundido cuando el dispositivo de antena de sondas 100 está en estrecha interacción con estas faltas de homogeneidad

muestra patrones de interferencia complejos con nulos profundos. Se observa que el patrón de retrodifusión es menos complejo y menos estructurado cuando los tejidos son menos heterogéneos, tal como para no tumores.

5 La señal difusa es recibida por las antenas de recepción del dispositivo de recepción 200 y es equivalente a una señal modulada que es adecuadamente demodulada por los módulos de demodulación DEM_{11} - DE_{MK} . Una señal demodulada digital es entonces alimentada a la unidad de procesamiento 300. Se observa que el dispositivo de recepción 200 está colocado de tal forma que esté en un campo lejano del paciente, normalmente más de una o dos longitudes de onda de distancia, digamos separado 1-3 metros.

10 Particularmente, cada antena de recepción R_{H1} - R_{VN} está conectada a un amplificador que transfiere las señales recibidas amplificadas al demodulador respectivo DEM_{ii} que se sincroniza con el primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2 en términos de fase/frecuencia y señal de modulación. Todos los demoduladores DEM_{ii} adquieren el campo retrodifundido sincronamente, y la sincronización de cada demodulador con el dispositivo de antena de sonda 100 puede ser o bien garantizada por una conexión física 7 entre el dispositivo de antena de sonda 100 y el segundo módulo de control 5, o por un enlace inalámbrico, o bien puede ser auto-recuperada como en sistemas de receptor convencionales usando procedimientos conocidos.

15 Las señales demoduladas de todas las antenas de recepción junto con la polarización correspondiente se transfieren al módulo de procesamiento 300 que aplica algoritmos de procesamiento.

20 La presencia de nulos o mínimos (por debajo de un umbral) en el campo de difusión está asociada a la presencia de anomalías de tejido. La unidad de procesamiento 300 permite ejecutar algoritmos para localizar los nulos o mínimos de difusión en el patrón y proporciona una indicación al usuario (como un ejemplo, en el monitor 6) que informa así que el dispositivo de antena de sonda 100 está en contacto con una región del cuerpo del paciente en la que hay una falta de homogeneidad tal como el tumor T.

Por tanto, el procedimiento de operación incluye una etapa de mover el dispositivo de antena de sonda 100 hasta que el patrón de los nulos de retrodifusión medido alcance algún grado de complejidad.

25 Además, la unidad de procesamiento 300 puede analizar efectos variables con el tiempo en nulos para los fines de diagnóstico con el fin de proporcionar indicadores fiables sobre la naturaleza de la falta de homogeneidad.

La Figura 4 se refiere a una situación simplificada que permite ilustrar los fenómenos de difusión empleados por el sistema de detección 100. La primera antena 1 se acopla con un punto de difusión T que representa el tumor a distancia $\Delta \ll \lambda$ que re-radía la misma señal escalada según un factor de acoplamiento α ($|\alpha| \leq 1$) y con retardo de fase que depende de la distancia.

30 La señal recibida por una antena de recepción R_{H1} a la distancia r es precisamente la interferencia que surge del rayo directo y difundido. Si la distancia $r \gg \Delta$, la potencia frente al ángulo para el patrón de radiación retrodifundida es independiente de r . Concretamente, la posición angular de los nulos de difusión depende del retardo de fase de la difundida (aquí depende de la distancia Δ), mientras que el factor de acoplamiento α cambia la profundidad del nulo (aquí cambia de $\alpha=1$ a $\alpha=0,8$). El análisis de interferencia de la difusión del nulo tiene un efecto de aumento sobre el acoplamiento α , ya que pequeños cambios en α producen una gran variación de la atenuación cuando se evalúa a mínimos del patrón de retrodifusión.

Segunda realización del sistema de detección

40 Las Figuras 5A y 5B se refieren a una segunda realización del sistema de detección de anomalía de tejido 1000 y muestran realizaciones particulares del dispositivo de antena de sonda 100 (Figura 5A) y de un demodulador DEM_{mn} (Figura 5B) incluido en el dispositivo de recepción 200. Los módulos o componentes idénticos o análogos a los anteriormente descritos se representan en las figuras por los mismos números de referencia.

45 El dispositivo de antena de sonda 100 de la Figura 5A tiene una matriz de unidades de antenas de polarización doble, cada una provista de la primera antena 1 que radia un campo electromagnético que tiene la polarización horizontal H y la segunda antena 2 que radia un campo electromagnético en la polarización vertical V. Particularmente, en la Figura 5A se emplea una única unidad de antenas de polarización que comprende la primera y segunda antena 1 y 2.

50 El primer módulo de modulación MOD1 incluye un primer bloque de generación de firma 13 conectado a un primer módulo de modulación de FDM 14. El segundo módulo de modulación MOD2 incluye un segundo bloque de generación de firma 15 conectado a un segundo módulo de modulación de FDM 16. El primer y segundo bloques de generación de firma 13 y 15 están estructurados para generar vectores de señal modulada para ser proporcionados al primer y segundo módulos de modulación de FDM 14 y 16 correspondientes.

55 El demodulador DEM_{mn} (Figura 5B) está conectado a una primera antena de recepción R_H y una segunda antena de recepción R_V respectivamente conectada a un primer bloque de demodulación de IFDM 17 y un segundo bloque de demodulación de IFDM 18, incluido en el demodulador DEM_{mn} . Los puertos de salida del primer y segundo bloques de demodulación de IFDM 17 y 18 están conectados a un bloque computacional de elementos de matriz de

transferencia 50 que es, particularmente, un cuadricorrelador.

Además, un bloque de sincronización y de adquisición de firma 19 gestiona la sincronización del demodulador DEM_{mn} y el primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2 en términos de fase/frecuencia y señal de modulación. El segundo módulo de control 5 (Figura 1) proporciona la señal de modulación de referencia y señales de sincronización que van a ser usadas por el bloque de sincronización y de adquisición de firma 19.

Ejemplos de algoritmos de procesamiento

Se hace referencia, particularmente, a la segunda realización del sistema de detección 1000, como se ha descrito anteriormente con referencia a las Figuras 5A y 5B.

Además, también se hará referencia a la esquematización del sistema de detección 1000 mostrado en la Figura 6. El dispositivo de recepción 200 mostrado en la Figura 6 incluye una matriz bidimensional con 2N antenas de recepción sobre la rejilla rectangular, la separación entre elementos normalmente es inferior a la longitud de onda (por ejemplo, 10 cm). Cada unidad de antena de polarización doble (R_{Ht}, R_{Vt}) contiene polarizaciones cruzadas y actúa de un sistema MIMO (salida múltiple entrada múltiple) de 2X2 con 4 respuestas de canal para los enlaces HH, NV, VH, VV links, en total hay 4N enlaces equivalentes.

Como el medio de propagación biológico está influido por la radiación, los canales equivalentes son variables con el tiempo según la configuración del sistema y propiedades del tejido.

La primera y segunda antenas 1 y 2 transmiten señales incidentes sobre la polarización H y V; la señal incidente está dispuesta en un vector s(t):

$$\mathbf{s}(t) = [s^H(t), s^V(t)]^T \tag{1}$$

La señal recibida por un enlace de recepción ℓ basado en las antenas R_{Ht} y R_{Vt} se expresa como:

$$\mathbf{r}_\ell(t|\tau) = \begin{bmatrix} r_\ell^H(t|\tau) \\ r_\ell^V(t|\tau) \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} g^{HH}(t|\tau, \ell) & g^{HV}(t|\tau, \ell) \\ g^{VH}(t|\tau, \ell) & g^{VV}(t|\tau, \ell) \end{bmatrix}}_{\mathbf{G}(t|\tau, \ell)} * \mathbf{s}(t) \tag{2}$$

Donde la matriz de difusión G(t|τ,ℓ) es la función de transferencia 2X2 en el dominio del tiempo para el enlace ℓ y las variaciones de tiempo de los medios de propagación se representan por el factor temporal τ, el símbolo "*" indica la convolución.

Pasemos por alto el índice de recepción de antena y se desprecian los ℓ demoduladores considerando un enlace de transmisión/recepción. Como la posición de los nulos de difusión de la matriz de función de transferencia variable con el tiempo G(t|τ) (o cualquiera de sus elementos) que va a usarse como diagnóstico depende de la longitud de onda (o equivalentemente a la frecuencia), las señales de expresión (1) generadas por el dispositivo de antena de sonda 100 pueden estar compuestas, por ejemplo, por una superposición de un conjunto de señales de banda estrecha que son un conjunto mutuamente no interferente de K frecuencias f₁, f₂, ..., f_K apropiadamente elegidas para estar dentro de un alcance de frecuencia predefinido alrededor de la frecuencia portadora f₀ con 350 MHz <f₀< 550 MHz.

Esta modulación de múltiples frecuencias se lleva a cabo por el primer módulo de modulación de FDM 14 y el segundo módulo de modulación de FDM 16 (Figura 5A), incluido en cada primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2, que modula por separado tanto señales H como V por técnicas de FDM_H y FDM_V, respectivamente usando los conceptos conocidos de la modulación de banco de filtros empleada en los sistemas de multiplexación por división de frecuencia.

El ancho de banda Bw de cada uno de estos componentes de banda estrecha es lo suficientemente pequeño como para usar la suposición de que la respuesta del canal como resultado de la interacción con el cuerpo puede considerarse constante dentro del ancho de banda Bw siempre que 1/Bw sea inferior a los tiempos de relajación de los tejidos biológicos (valor típico Bw>1KHz).

El ancho de banda Bw y la rejilla de frecuencia f₁, f₂, ..., f_K tienen diferentes combinaciones, por ejemplo pueden ser elegidos tanto para tener señales de banda estrecha que no se superponen (Bw<<|f_k-f_{k-1}|) como señales ortogonales (Bw~|f_k-f_{k-1}|) como para sistemas de OFDM (FDM ortogonal), la diferencia está en la forma en que se generan las señales de banda estrecha (por FDM) y se demodulan (por IFDM) sin cambiar las propiedades de diagnóstico del dispositivo en cuestión.

La descomposición de frecuencia desacopla la medición de difusión de una atenuación específica en una frecuencia por base de frecuencia a partir de cambios variables lentos en las propiedades eléctricas de tejidos representados por el tiempo τ. Este enfoque se parece a la transformada de Fourier de tiempo corto (STFT) para el análisis de

procesos no estacionarios, excepto que aquí se aplica a un sistema activo usado para diagnósticos.

La Figura 8A muestra un ejemplo de una vista espectral de la potencia transmitida frente a la frecuencia para cualquiera del enlace HH, VH, HV, VV (constante τ).

5 Ahora se hace referencia al enlace MIMO 2x2 esquemáticamente mostrado en la Figura 7; cada una de la forma de onda de banda estrecha para ambas polarizaciones se modula por el primer y segundo módulos de modulación MOD1-MOD2 correspondiente por el siguiente vector de señal de modulación de la amplitud (también denominado firma):

$$\mathbf{a}_k(t) = [a_k^H(t), a_k^V(t)]^T \quad (3)$$

10 diferente para cada una de la frecuencia f_k alrededor de la frecuencia portadora f_0 . Los componentes del vector de modulación se generan por el primer y segundo bloques de generación de firma 13 y 15 anteriormente mencionados (Figura 5B).

Por tanto, las señales radiadas por el dispositivo de antena de sonda 100 pueden expresarse por:

$$\mathbf{s}(t) = \text{Re} \left\{ \sum_{k=1}^K \mathbf{a}_k(t) \times \exp(j2\pi(f_0 + f_k)t) \right\} \quad (4)$$

15 aquí se usa la notación compleja equivalente. La elección de las firmas H y V $a_k^H(t), a_k^V(t)$ debe garantizar estimar el k^o componente espectral de los cuatro elementos de la matriz de difusión de valores complejos

$$\mathbf{G}_k(\tau) = \begin{bmatrix} g_k^{HH}(\tau) & g_k^{VH}(\tau) \\ g_k^{HV}(\tau) & g_k^{VV}(\tau) \end{bmatrix} = \int \mathbf{G}(t|\tau) \times \exp(-j2\pi f_k t) dt \quad (5)$$

20 por desacoplamiento de los componentes H y V usando enfoques estándar tales como el enfoque de probabilidad máxima. Las firmas se repiten periódicamente con el periodo T (valor típico T=10-100 ms) que es el periodo de muestreo de la matriz de difusión variable con el tiempo en la ecuación (5). Las firmas H y V son mutuamente ortogonales dentro de un periodo T, concretamente debe conservarse la siguiente relación convolutiva:

$$\mathbf{a}_k(t) * \mathbf{a}_k^T(-t) = \int \begin{bmatrix} a_k^H(\xi) a_k^H(t+\xi) & a_k^H(\xi) a_k^V(t+\xi) \\ a_k^V(\xi) a_k^H(t+\xi) & a_k^V(\xi) a_k^V(t+\xi) \end{bmatrix} d\xi = E_a \begin{bmatrix} \delta(t) & 0 \\ 0 & \delta(t) \end{bmatrix} \quad (7)$$

25 donde E_a es la energía de la firma (para simplificar, todas las firmas tienen la misma energía) y la función de Dirac $\delta(t)$ indica que las firmas tienen propiedades de autocorrelación ideales. En la práctica, es suficiente que la correlación cruzada $\int a_k^V(\xi) a_k^H(t+\xi) d\xi$ esté por debajo del aislamiento entre los pares H y V en las antenas de emisión 1 y 2, y las antenas de recepción R_{Hl} y R_{Vl} .

Ejemplo de selección práctica de firmas

Además de las limitaciones de propiedades de ortogonalidad mutua y autocorrelación ideal como en la expresión (7), la elección de las firmas H y V $a_k^H(t), a_k^V(t)$ se diseñan para modular de una forma controlada la cantidad de energía de radiofrecuencia que se transfiere a tejidos una vez irradiados de la sonda 100. Se indica que la potencia o energía radiada durante un corto tiempo hace que la matriz de difusión $\mathbf{G}(t|\tau)$ sea variable con el tiempo como resultado del cambio en las propiedades electromagnéticas de tejidos debido al calentamiento o cualquier ajuste iónico relevante de tejidos biológicos. La potencia total sobre T es la suma de la potencia de H y V con respecto a todas las frecuencias K: $P_{TX} = KE_a/T$, su valor es intencionalmente modulado a partir de las firmas y/o periodo T para fines de diagnóstico.

35 Puede apreciarse un pequeño cambio tal en las propiedades eléctricas de la falta de homogeneidad en el campo de retrodifusión solo a partir de las inspecciones del comportamiento de atenuación frente al tiempo en los nulos de difusión (o mínimos) de los elementos de la matriz de difusión durante una escala de tiempo de 1-2 segundos donde los presentes inventores pueden suponer que el profesional clínico que inspecciona puede mantener la misma posición del dispositivo de antena de sonda 100 sin ningún cambio significativo (digamos dentro de 1-2 cm).

40 Según estas limitaciones particulares relacionadas con el procedimiento de diagnóstico, se proponen a continuación dos ejemplos prácticos denominados "procedimiento del espectro ensanchado" o "procedimiento biestable".

Procedimiento de espectro ensanchado

Las firmas $a_k^x(t)$ (donde x indica polarización H o V) pueden elegirse como un conjunto de secuencias de modulación basadas en la composición de códigos binarios $\{c_k^x[1], c_k^x[2], \dots, c_k^x[L]\}$ con $c_k^x[\ell] = \pm 1$ seleccionados de cualquier conjunto ortogonal conocido (por ejemplo, Hamming, Hadamard) como para los sistemas de comunicación de espectro ensanchado y de CDMA (acceso múltiple por división de código).

$$a_k^x(t) = \sum_{\ell=1}^L c_k^x[\ell] \times \text{rect}_{T_a}(t - \ell T_a)$$

La firma es un conjunto de formas de onda cuadradas retardadas de amplitud unitaria todas con la misma duración $T_a \ll T$ de manera que $LT_a \leq T$ para todas las frecuencias. El periodo T_a se elige para garantizar la propiedad no interferente entre cada par de las señales de banda estrecha que puede elegirse para ser $|f_i - f_j| > 1/T_a$ para cada $f_i \neq f_j$.

Sistema biestable

Otra elección es alternar la activación entre la primera antena 1, polarización H, y la segunda antena 2, polarización V, (generación biestable) de manera que para cualquier valor instantáneo es $a_k^H(t)a_k^V(t) = 0$.

Una solución simple (pero no única) es elegir $a_k^H(t) = 1$ para $0 < t < T_a$ y $a_k^V(t) = 1$ para $T_a < t < 2T_a$ de manera que la potencia total sea $P_{TX} = KT_a/T$ y cualquier variación del periodo de activación T_a gobierne la potencia transferida a los tejidos.

El procedimiento biestable es la elección preferida cuando la interferencia medioambiental sea baja, mientras que el procedimiento de espectro ensanchado es más inmune a la interferencia debido a la muy conocida propiedad de desensanchado (o filtrado adaptado) usada en el DEM de receptor para la mitigación de interferencia.

Sin embargo, la firma del procedimiento de espectros ensanchados permite obtener un promedio del rendimiento variable con el tiempo de la función de transferencia durante el periodo LT_a mientras que el biestable permite medir la variación local. La Figura 9A ilustra la respuesta para el procedimiento de espectros ensanchados y la Figura 9B muestra la respuesta para el procedimiento biestable en caso de un enlace de la matriz de transferencia (cualquiera de HH, HV, VH, VV).

La señal recibida en el dispositivo de recepción 200 aquí para cualquier par de antenas de recepción puede expresarse como:

$$\mathbf{r}(t|\tau) = \begin{bmatrix} r^H(t|\tau) \\ r^V(t|\tau) \end{bmatrix} = \text{Re} \left\{ \sum_{k=1}^K \begin{bmatrix} b_k^H(t|\tau) \\ b_k^V(t|\tau) \end{bmatrix} \times \exp(j2\pi(f_0 + f_k)t) \right\} + \begin{bmatrix} n^H(t) \\ n^V(t) \end{bmatrix} \quad (8)$$

con $\mathbf{b}_k(t|\tau) = [b_k^H(t|\tau), b_k^V(t|\tau)]^T$, mientras que $[n^H(t), n^V(t)]^T$ explica cualquier ruido de sistema o alteraciones medioambientales. El modelo equivalente de banda base para señales de valor complejo

$$\mathbf{b}_k(t|\tau) = \mathbf{G}_k(\tau) * \mathbf{a}_k(t) \quad (9)$$

La señal de banda base se obtiene a partir de una estimación $\hat{\mathbf{b}}_k(t|\tau)$ (es decir, en general $\hat{\mathbf{b}}_k(t|\tau) \neq \mathbf{b}_k(t|\tau)$) después de que las señales recibidas se desacoplen de los componentes espectrales usando la demodulación de bancos de filtros del bloque de IFDM para los componentes H y V.

La estimación de la matriz de transferencia de valor complejo $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau)$ como modelo de banda base se obtiene a partir de las señales recibidas y desmoduladas $\hat{\mathbf{b}}_k(t|\tau)$. Según la selección de las firmas transmitidas, las entradas de valor complejo de la matriz de transferencia se obtienen como:

$$\hat{\mathbf{G}}_k(\tau) = \begin{bmatrix} \hat{g}_k^{HH}(\tau) & \hat{g}_k^{HV}(\tau) \\ \hat{g}_k^{VH}(\tau) & \hat{g}_k^{VV}(\tau) \end{bmatrix} = \int \begin{bmatrix} \hat{b}_k^H(\xi|\tau)a_k^H(\xi) & \hat{b}_k^H(\xi|\tau)a_k^V(\xi) \\ \hat{b}_k^V(\xi|\tau)a_k^H(\xi) & \hat{b}_k^V(\xi|\tau)a_k^V(\xi) \end{bmatrix} d\xi \quad (10)$$

El cuadricorrelador 50 mostrado en la Figura 5B puede usarse para calcular los elementos (cada par HH, HV, VH, VV) de la matriz de expresión (10).

Además, el software de procedimiento de diagnóstico incluye el análisis de la característica de transferencia en los nulos de difusión de los elementos de $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau)$ que explica la información polarimétrica que puede derivarse de

cualquiera de la transformación y descomposición polarimétrica conocida de la matriz de difusión $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau)$.

Las características del sistema lineal equivalente representado por la matriz de difusión $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau)$ pueden expresarse para cada entrada (no exclusivamente) por: atenuación α_i , retraso de la respuesta τ_i , polos p_i y oscilaciones amortiguadas ω_i .

5 Se observa que el medio en el que se propaga el campo de retrodifusión contiene una mezcla desconocida de grasa, músculo, glándulas, tejidos de conducto, etc... incorporada en una estructura heterogénea bastante aleatoria, esto previene cualquier interpretación simple de la energía de retrodifusión compleja, y esta energía de retrodifusión está cambiando bastante suavemente a través del espacio si se compara con la misma estructura con tumor maligno. El indicador de suavidad de los parámetros explica la desviación de las características del sistema lineal
10 equivalente, por ejemplo el conjunto de atenuación $\{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_N\}$ con respecto a la media, o mediana, para un subconjunto relacionado con antenas vecinas con la misma polarización. Pueden considerarse indicadores de diagnóstico similares para un subconjunto de frecuencias, y/o polarizaciones, y/o cualquier combinación como se indica a continuación.

15 En la búsqueda de nulos de difusión, estas transformaciones polarimétricas ayudan al indicador de diagnóstico a seleccionar efectos de interferencia relevantes de cualquier ángulo de polarización que dé múltiples nulos de retrodifusión en las posiciones específicas del dispositivo de antena de sonda 100 con respecto a las antenas del dispositivo de recepción 200, estado de frecuencia y polarización del dispositivo de antena de sonda 100 y el dispositivo de recepción 200.

20 Estas transformaciones están relacionadas con el análisis del estado de polarización de la matriz de difusión $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau)$ con el principal objetivo de simplificar el uso del dispositivo de diagnóstico ya que minimiza la solicitud para que el profesional clínico gire el dispositivo de antena de sonda 100 para hacer coincidir la difusión del nulo en la polarización (en algunas localizaciones anatómicas estas rotaciones podrían limitarse a algunos grados tales como en el perineo, si no imposible). Para ilustrar mejor el procedimiento de detección, el análisis preliminar del estado de polarización de las transformaciones polarimétricas y descomposición puede ser despreciado a continuación, ya que
25 las transformaciones polarimétricas y descomposición son evidentes para el experto.

También se observa que los elementos de la matriz de transferencia son variables con el tiempo debido a la radiación. Cuando el dispositivo de antena de sonda 100 se coloca cerca de los tejidos (y se mantiene quieto), los elementos de la matriz de transferencia cambian frente al tiempo τ con comportamiento diferente dependiendo de la naturaleza del tejido y la potencia total. En caso de tejidos sanos, el campo difuso es heterogéneo con nulos dispersos mientras que en presencia de tejidos malignos y calcificaciones hay patrones de interferencia complejos con nulos profundos.
30

Particularmente, una vez que una (o más) antenas R_{H1} - R_{VN} del dispositivo de recepción 200 se alinean con un nulo cuando el dispositivo de antena de sonda 100 se mantiene quieto, la potencia de difusión (o ganancias de la matriz de transferencia) aumenta de forma diferente para tumores y calcificaciones. La Figura 10A muestra el comportamiento de la potencia de difusión de tejidos tumorales mientras que la Figura 10B se refiere a tejidos de calcificación. Concretamente, en presencia de tumor, la potencia de difusión en el nulo aumenta más lentamente que para la calcificación. La tasa de aumento de la potencia difusa se usa, según una realización particular, para discriminar tejidos dependiendo de la respuesta con respecto a la potencia de radiación radiada por el dispositivo de antena de sonda 100.
35

40 Se observa que en el caso de una pluralidad de antenas de recepción R_{H1} - R_{VN} , como para una matriz de antenas incluidas en el dispositivo de antena de sonda 200, el procesamiento anteriormente mencionado se duplica simplemente para cada enlace de transmisión/recepción. La estimación de la matriz de transferencia para cualquier enlace es $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau, \ell)$ y la transformación polarimétrica se aplica a cada matriz de difusión $\hat{\mathbf{G}}_k(\tau, \ell)$. El procedimiento de

45 detección incluye una estimación del conjunto $\{\hat{\mathbf{G}}_k(\tau = q \times T, \ell)\}_{k=1, \ell=1, q=1}^{K, N, Q}$ a partir del grupo de Q copias de señales recibidas (con el tiempo $\mathbf{r}(t|T=T, \ell), \mathbf{r}(t|T=2T, \ell), \dots, \mathbf{r}(t|T=QT, \ell)$) en N antenas (índice ℓ) que contienen la combinación de múltiples portadores (índice k) y polarización. El procedimiento de detección para $N=1$ y/o $L=1$ y/o una polarización también se cuenta como caso especial.

Particularmente, además de la estimación de la ganancia, la pendiente para cada uno del filtro de banda base también puede estimarse dentro de cada periodo de medición T para aproximarse localmente (para $qT \leq \tau < (q+1)T$ o equivalentemente $0 \leq \delta\tau < T$) a la amplitud (o potencia) de los elementos variables con el tiempo de la matriz de difusión:
50

$$|\hat{\mathbf{G}}_k(qT + \delta\tau, \ell)| \approx \underbrace{\begin{bmatrix} \alpha_k^{HH}(qT, \ell) & \alpha_k^{YH}(qT, \ell) \\ \alpha_k^{HV}(qT, \ell) & \alpha_k^{VV}(qT, \ell) \end{bmatrix}}_{\hat{\mathbf{G}}_k(qT, \ell)} + \underbrace{\begin{bmatrix} \beta_k^{HH}(qT, \ell) & \beta_k^{YH}(qT, \ell) \\ \beta_k^{HV}(qT, \ell) & \beta_k^{VV}(qT, \ell) \end{bmatrix}}_{\delta\hat{\mathbf{G}}_k(qT, \ell)} \times \delta\tau \quad (11)$$

Las pendientes indicada por las variables β puede derivarse de la amplitud (o potencia) de la matriz estimada

$\hat{G}_k(\tau=qT, \ell)$ con respecto a los periodos vecinos con análisis estándar o pueden derivarse de señales recibidas a lo largo de cada banda de frecuencia si se usan firmas biestables como se ilustra en la Figura 9B.

Como un ejemplo, un indicador de diagnóstico agregado selecciona el conjunto de valores mínimos de elementos de $|\hat{G}_k(\tau=qT, \ell)|$ por debajo de una umbral de amplitud predefinido η_α y cuenta (operador count[.]) su aparición del conjunto total de mediciones 4QNK como

$$p_a = \left\{ \frac{\text{count}\left[\left\{\alpha_k^{HH}(qT, \ell) < \eta_\alpha\right\}_{k=1, \ell=1, q=1}^{K, N, Q}\right] + \text{count}\left[\left\{\alpha_k^{HV}(qT, \ell) < \eta_\alpha\right\}_{k=1, \ell=1, q=1}^{K, N, Q}\right] + \text{count}\left[\left\{\alpha_k^{VH}(qT, \ell) < \eta_\alpha\right\}_{k=1, \ell=1, q=1}^{K, N, Q}\right] + \text{count}\left[\left\{\alpha_k^{VV}(qT, \ell) < \eta_\alpha\right\}_{k=1, \ell=1, q=1}^{K, N, Q}\right]}{4QNK} \right\} \quad (12)$$

$$\beta_a = \frac{4QNK}{p_a} \left\{ \sum_{\substack{k=1, \ell=1, q=1 \\ s.t. \alpha_k^{HH}(qT, \ell) < \eta_\alpha}}^{K, N, Q} \beta_k^{HH}(qT, \ell) + \sum_{\substack{k=1, \ell=1, q=1 \\ s.t. \alpha_k^{HV}(qT, \ell) < \eta_\alpha}}^{K, N, Q} \beta_k^{HV}(qT, \ell) + \sum_{\substack{k=1, \ell=1, q=1 \\ s.t. \alpha_k^{VH}(qT, \ell) < \eta_\alpha}}^{K, N, Q} \beta_k^{VH}(qT, \ell) + \sum_{\substack{k=1, \ell=1, q=1 \\ s.t. \alpha_k^{VV}(qT, \ell) < \eta_\alpha}}^{K, N, Q} \beta_k^{VV}(qT, \ell) \right\} \quad (13)$$

La medición p_a es un parámetro de diagnóstico para el tumor o calcificación ya que cuenta los mínimos de retrodifusión en la matriz de las antenas de recepción incluidas en el dispositivo de antena como indicador de la complejidad del campo de onda de retrodifusión. El parámetro β_a modela la variación del tiempo de los mínimos de retrodifusión usando una regresión lineal y es:

$$|\beta_a| < \eta_\beta \text{ para tumor,} \quad (14)$$

$$|\beta_a| > \eta_\beta \text{ para calcificación.} \quad (15)$$

Donde el umbral η_β es adecuadamente elegido.

Resultados experimentales

La Figura 11 muestra los resultados experimentales, en forma de tablas, obtenidos usando el sistema de detección 1000 que emplea un dispositivo de antena de sonda 100 que tiene dos antenas (polarización doble) y un dispositivo de recepción 200 que tiene una matriz plana 10X7 de antenas de recepción. Ilustrando solo una polarización VV, la Figura 11A muestra la energía de difusión en unidades arbitrarias para el análisis de próstata sin tumor mientras que la Figura 11B se refiere a la presencia de tumor como evidente a partir de los múltiples mínimos mostrados por la distribución de energía de difusión.

Se observa que el uso de un dispositivo de antena de sonda 100 que tiene más de una antena de emisión y de un dispositivo de recepción 200 que tiene más de una antena de recepción es de ayuda para reducir el tiempo de detección, ya que el profesional clínico no es obligado a buscar el alineamiento espacial con posición angular de uno de los nulos de difusión si se usa solo una antena de recepción R_{H1} o R_{V1} fijada en el espacio.

Como la forma en la que el cuerpo cambia el estado de polarización del campo EM es bastante compleja para ser modelada, las antenas de emisión podrán tener una polarización o polarizaciones dobles y el campo de difusión se mide o bien con una polarización o bien polarizaciones dobles. Una vez más, la polarización única implicaría que el profesional clínico que sujeta la sonda tiene que girarla en búsqueda del ángulo que minimiza el campo medido, el análisis de polarización (tanto en transmisión como en recepción) reduce el tiempo de la detección y la tasa de negativos falsos. La Figura 11C y 11D muestra ejemplos de patrones de difusión de potencia asociados a una afección no tumoral (como en la Figura 11A) y detección de tumor (como en la Figura 11B), respectivamente.

La energía de difusión como se representa en la Figura 11A y 11B, por medio de tablas, son ejemplos de resultados que pueden ser presentados por el monitor 6 para ser vistos por el usuario del sistema de detección 1000. Los parámetros relevantes (indicadores de diagnóstico) resultantes del análisis hecho pueden ser presentados también según otras formas de representación (por ejemplo, una lista de parámetros). Particularmente, una pluralidad de tablas de energía de difusión (Figura 11E) se asoció a una posición del dispositivo de sonda de antena 100, cada uno empleó frecuencia de FDM y cada par de polarizaciones usadas puede ser presentada por el monitor 6.

Además, se observa que la enseñanza de la presente invención proporciona una herramienta de diagnóstico/detección para la detección precoz principalmente, pero no exclusivamente, para aquellos tumores que se localizan próximos a la superficie de la piel (tal como próstata, colon-recto, mama) basándose en el efecto de interferencia entre una antena de radiación que opera en el intervalo de 350-600 MHz colocada en el contacto de la piel en estrecho acoplamiento EM con tejidos malignos (para la detección de cáncer de próstata la antena se coloca sobre el perineo dentro de 3-4 cm de la próstata).

Esquema de la arquitectura de software

La Figura 12 muestra por medio de una esquematización un ejemplo de una posible arquitectura de un software 400

empleable por la unidad de procesamiento 300 para llevar a cabo los procedimientos descritos. El software 400 comprende una pluralidad de módulos de software de medición 20 que están configurados para procesar adecuadamente las señales recibidas por el dispositivo de recepción 200 para medir, por ejemplo, la potencia recibida y así actuar como un detector de envolvente. Además, el software 400 incluye una pluralidad de análisis de potencia y módulos de corrección 21 que permite proporcionar una pluralidad de parámetros (tales como atenuación α_i , retraso de la respuesta τ_i , polos p_i y oscilaciones amortiguadas ω_i) que representan la matriz estimada $\hat{G}_k(\tau)$, según la ecuación (10).

Además, el software 400 está provisto de un módulo de base de datos de calibración de matriz 22 que permite configurar adecuadamente, en una etapa de calibración, los módulos de análisis de potencia y de corrección 21. Un módulo de calibración del umbral mínimo de ruido 23 permite compensar sustancialmente errores en los módulos de análisis de potencia y de corrección 21 debido a interferencias producidas por objetos externos u otras fuentes interferentes.

El software 400 está provisto de un módulo de análisis de diagnóstico paramétrico 24 que realiza el cálculo según las expresiones (11), (12), (13), (14) y (15) con el fin de proporcionar información de detección y de diagnóstico, que puede visualizarse por un módulo de monitor 25 del monitor 6 y guardarse en una base de datos 26. Ventajosamente, puede proporcionarse un módulo de interfaz 27 que conecta el módulo de análisis de diagnóstico paramétrico 24 con dispositivos de diagnóstico externo (por ejemplo, un dispositivo de ultrasonidos).

Como es evidente a partir de la descripción de la realización de la Figura 1 y el procedimiento de operación de la misma, el sistema de detección 1000 permite obtener una detección precoz fiable de tumores malignos sospechosos, que se empareja con un procedimiento para procesar los datos de retrodifusión, sin la necesidad de experiencia especializada en la interpretación de imágenes del cuerpo.

Como las terapias pueden reducir los contrastes eléctricos anómalos de tejidos tumorales, el sistema de detección 1000 también puede usarse como herramienta para la evaluación precoz de la eficacia de cualquiera de las terapias tales como quimioterapia, mientras que estas terapias están en progreso en vez de a partir de la investigación de la reducción de tamaño del tumor como por dispositivos de obtención de imágenes del cuerpo entero tales como CAT y/o IRM.

También se subraya que el uso de un dispositivo de antena de sonda 100 que emplea antenas de polarización doble minimiza la necesidad de que el profesional clínico gire el dispositivo de sonda portátil 100 cuando se opera en búsqueda de tumores y/o calcificaciones.

El sistema y procedimiento descrito puede detectar la presencia y localizar anomalías con una cantidad mínima de tiempo para programas de cribado a gran escala.

Además, es particularmente ventajosa la realización que muestra la capacidad para separar tejidos malignos de calcificaciones evaluando y caracterizando la respuesta variable con el tiempo del patrón de difusión del análisis específico de los nulos de difusión, o mínimos.

También se reconoce que, como un ejemplo, el sistema de detección y procedimiento descritos pueden usarse para fines de diagnóstico de absorción de tejidos a baja frecuencia (inferior a 1 GHz), aunque la longitud de onda (normalmente mayor de 3-4 cm cuando se propaga en tejido adiposo) sea mucho más grande que el tamaño del tumor maligno (normalmente inferior a 1-2 cm).

En esta condición, los fenómenos físicos usados para fines de diagnóstico no son la translucidez, como para la obtención de imágenes de microondas usando frecuencias más altas (por encima de 1-2 GHz con ancho de banda superior a 1 GHz para cuestiones de resolución). Por el contrario, y como ya se ha descrito, los fenómenos implicados es el acoplamiento de campo cercano que se usa para inferir la presencia de tumores malignos, u otras faltas de homogeneidad tales como calcificaciones que tienen contrastes eléctricos anómalos, de los nulos en el patrón retrodifundido.

Se observa que el sistema de detección 1000 no proporciona ninguna imagen directa del tumor o estimación cuantitativa directa de las propiedades eléctricas de tejidos como para la difusión inversa, más bien detecta la presencia o no por barrido en diferentes localizaciones del cuerpo donde los tumores malignos son buscados por proximidad de sonda.

Además, con referencia al dispositivo de antena de sonda 100, el desacoplamiento de la generación de señal incidente de la porción de antena de radiación 10 tienen los beneficios de:

- 1) reducir el tamaño de la porción de antena de radiación 10 del dispositivo de antena de sonda;
- 2) aumentar el acoplamiento entre la antena y los tejidos sin la necesidad de incorporar los tejidos investigados como parte de la generación de señal y de frecuencia;
- 3) controlar la frecuencia y el patrón de generación de señal independientemente de los tejidos con los que

va a acoplarse;

4) optimizar el diseño y la sincronización de firmas generadas para la mitigación de interferencias;

5) evitar o minimizar la generación de múltiples armónicos fuera de la frecuencia portadora fundamental, por ejemplo, en el intervalo 350-550 MHz.

5

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de detección de anomalía de tejido (1000), que comprende:

- 5 un dispositivo de antena de sonda (100) estructurado para radiar una señal de radiofrecuencia incidente de banda estrecha a una frecuencia inferior a 700 MHz para irradiar un tejido en condiciones de campo próximo para producir una señal de radiofrecuencia resultante;
- un oscilador de frecuencia variable (E-LS) que opera como una fuente de ondas electromagnéticas conectada a primero y segundo módulos de modulación (MOD1-MOD2) para proporcionar señales electromagnéticas;
- un módulo de control (4) configurado para controlar el oscilador de frecuencia variable (E-LS) que opera como fuente de ondas electromagnéticas;
- 10 un dispositivo de recepción (200) estructurado para recibir la señal resultante y proporcionar datos recibidos correspondientes;
- un módulo de procesamiento (300) estructurado para procesar los datos recibidos para proporcionar una información que indica detección de una anomalía en dicho tejido;

en el que:

- 15 el dispositivo de antena de sonda tiene un intervalo de frecuencia de radiación fijo y está estructurado de manera que la señal resultante sea una señal difusa resultante de una combinación de la señal incidente y una señal de radiofrecuencia inducida producida por el tejido radiado; el dispositivo de antena de sonda (100) incluye al menos una primera antena de emisión (1) conectada al primer módulo de modulación (MOD1) y estructurada para radiar primeras ondas electromagnéticas que tienen una primera polarización lineal y al menos una segunda antena de emisión (2) conectada al segundo módulo de modulación (MOD2) y estructurada para radiar segundas ondas electromagnéticas que tienen una segunda polarización lineal ortogonal a la primera polarización;
- 20 el dispositivo de recepción (200) incluye al menos una unidad de antenas de recepción que incluye dos antenas de recepción (R_{H1} - R_{V1}) orientadas para recibir ondas electromagnéticas según la polarización lineal ortogonal y al menos un módulo de demodulación (DEM_{11});
- 25 el módulo de procesamiento (300) está estructurado para analizar a partir de los datos resultantes una difusión de potencia de campo eléctrico frente al patrón de frecuencia y detectar dicha anomalía asociada a nulos o mínimos en dicho patrón.

30 2. El sistema de detección de la reivindicación 1, en el que dicha señal de radiofrecuencia incidente de banda estrecha muestra un ancho de banda de manera que una respuesta de una interacción de la señal de radiofrecuencia incidente de banda estrecha con el tejido sea constante dentro del ancho de banda.

35 3. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de antena de sonda (100) incluye una primera porción (10) para ser puesta en contacto con un cuerpo y provista con dicha primera antena de emisión (1) y una porción de soporte que tiene (11) material absorbente de campo electromagnético (12); la primera antena de emisión (1) está configurada para generar un campo electromagnético linealmente polarizado.

4. El sistema de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de recepción (200) incluye al menos una primera antena de recepción (R_{H1}) estructurada para recibir dichas primeras ondas electromagnéticas y está conectado a un módulo de demodulación (DEM_{11}).

40 5. El sistema de la reivindicación 4, en el que el dispositivo de recepción (200) incluye al menos una segunda antena de recepción (R_{V1}) estructurada para recibir dichas segundas ondas electromagnéticas y está conectado al módulo de demodulación (DEM_{11}).

45 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de antena de sonda (100) está adaptado para radiar la señal de radiofrecuencia incidente que comprende una pluralidad de señales portadoras según una técnica de multiplexación por división de frecuencia y dicho dispositivo de recepción está adaptado para procesar la señal resultante según una técnica de multiplexación por división de frecuencia inversa.

7. El sistema según al menos la reivindicación 4, en el que:

- el primer y segundo módulos de modulación (MOD1-MOD2) están adaptados para modular una amplitud de una señal portadora según una señal de modulación para obtener una señal incidente modulada para ser radiada por el dispositivo de antena de sonda, y
- 50 dicho módulo de demodulación (DEM_{11}) está estructurado para demodular la señal resultante como se recibe en el dispositivo de recepción (200) y proporcionar una señal difusa recibida.

8. El sistema de la reivindicación 5 y 7, en el que la señal de modulación es un conjunto de formas de onda cuadradas retardadas.
- 5 9. El sistema de las reivindicaciones 5 y 7, en el que el dispositivo de antena de sonda (100) está estructurado para radiar la señal incidente alternando la activación de la al menos la primera antena (1) y la al menos la segunda antena (2).
10. El sistema de la reivindicación 7, en el que el módulo de procesamiento (300) está estructurado para procesar la señal difusa de recepción basándose en dicha señal de modulación para calcular una matriz de difusión que va a analizarse para detectar dichos nulos o mínimos.
- 10 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que el módulo de procesamiento (300) está configurado para analizar la matriz de difusión y contar dichos nulos o mínimos por debajo de un umbral asociado a una anomalía.
12. El sistema de la reivindicación 11, en el que el módulo de procesamiento (300) está configurado para analizar la matriz de difusión para determinar un parámetro de pendiente de tiempo asociado a una variación de tiempo del comportamiento de retrodifusión de la anomalía radiada.
- 15 13. El sistema de la reivindicación 12, en el que el módulo de procesamiento está estructurado para comparar el parámetro de pendiente de tiempo con un valor de referencia para determinar si la anomalía es un tumor o una calcificación.
14. El sistema de la reivindicación 1, en el que la señal incidente es una onda de radiofrecuencia no ionizante que tiene una frecuencia portadora incluida en el intervalo de 350-600 MHz.
- 20 15. El sistema de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de antena de sonda está configurado para generar señales de radiofrecuencia a K frecuencias f_1, f_2, \dots, f_K elegidas dentro de un alcance de frecuencia predefinido alrededor de una frecuencia portadora central f_0 con $350 \text{ MHz} < f_0 < 550 \text{ MHz}$; en el que el alcance de frecuencia de las K frecuencias es inferior a 100 MHz.
16. Un procedimiento, que comprende las etapas de:
- 25 proporcionar un sistema de detección de anomalía de tejido (1000) según cualquier reivindicación precedente que comprende un dispositivo de antena de sonda (100) que tiene un intervalo de frecuencia de radiación fijo; el dispositivo de antena de sonda (100) incluye al menos una primera antena (1) conectada a un primer módulo de modulación (MOD1) y estructurada para radiar primeras ondas electromagnéticas que tienen una primera polarización lineal y al menos una segunda antena de emisión (2) conectada a un segundo módulo de modulación (MOD2) y estructurada para radiar segundas ondas electromagnéticas que tienen una segunda polarización lineal ortogonal a la primera polarización;
- 30 y un oscilador de frecuencia variable que opera como fuente de ondas electromagnéticas (E-LS) conectado al primer módulo de modulación (MOD1) y el segundo módulo de modulación (MOD2) para proporcionar señales electromagnéticas;
- 35 controlar por el módulo de control (4) el oscilador de frecuencia variable (E-LS) que opera como fuente de ondas electromagnéticas;
- mover el dispositivo de antena de sonda (100) que radia una señal de radiofrecuencia de banda estrecha incidente a una frecuencia inferior a 700 MHz para irradiar un tejido en condiciones de campo próximo;
- 40 producir una señal difusa resultante de una combinación de la señal incidente y una señal de radiofrecuencia inducida producida por el tejido irradiado;
- recibir en un dispositivo de recepción (200) la señal difusa y proporcionar datos recibidos correspondientes que representan un patrón de difusión de potencia de campo eléctrico; incluye al menos una unidad de antenas de recepción que incluye dos antenas de recepción (R_{H1} - R_V) y al menos un módulo de demodulación (DEM_{11});
- 45 procesar los datos recibidos para proporcionar una información asociada a nulos de potencia o mínimos de potencia del patrón de difusión de potencia de campo eléctrico.

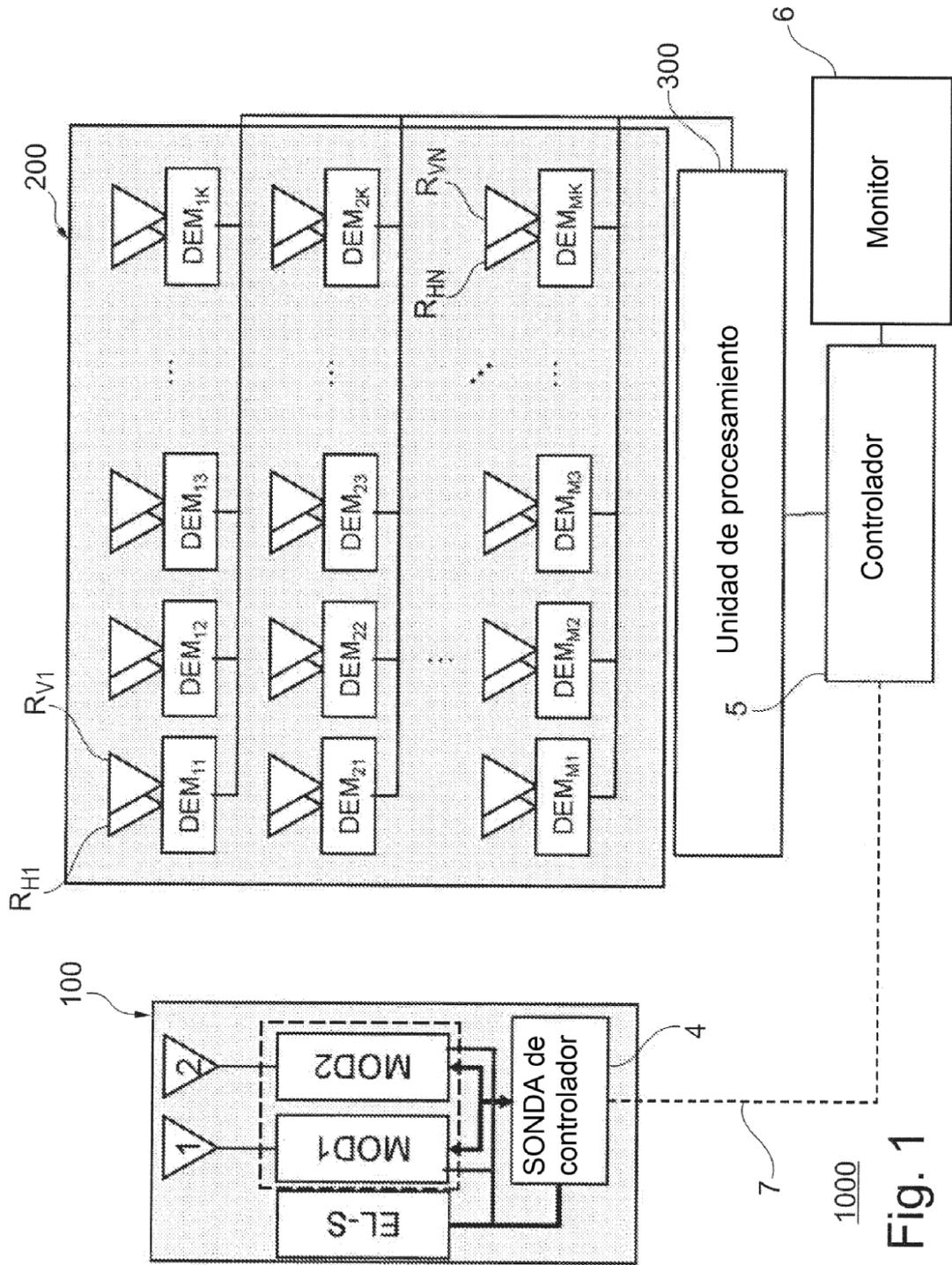


Fig. 1

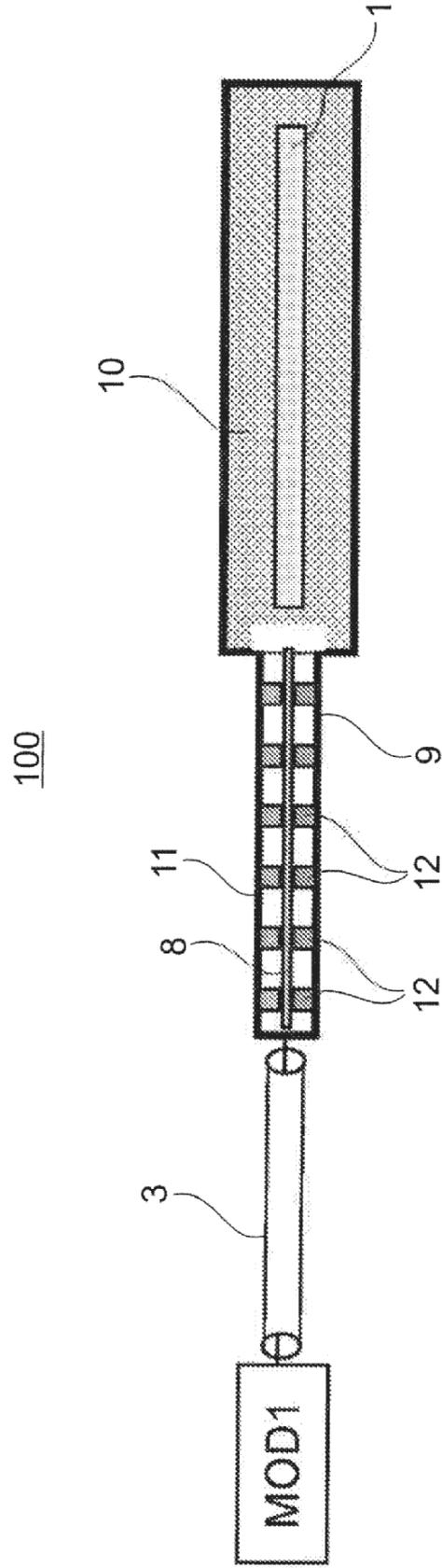
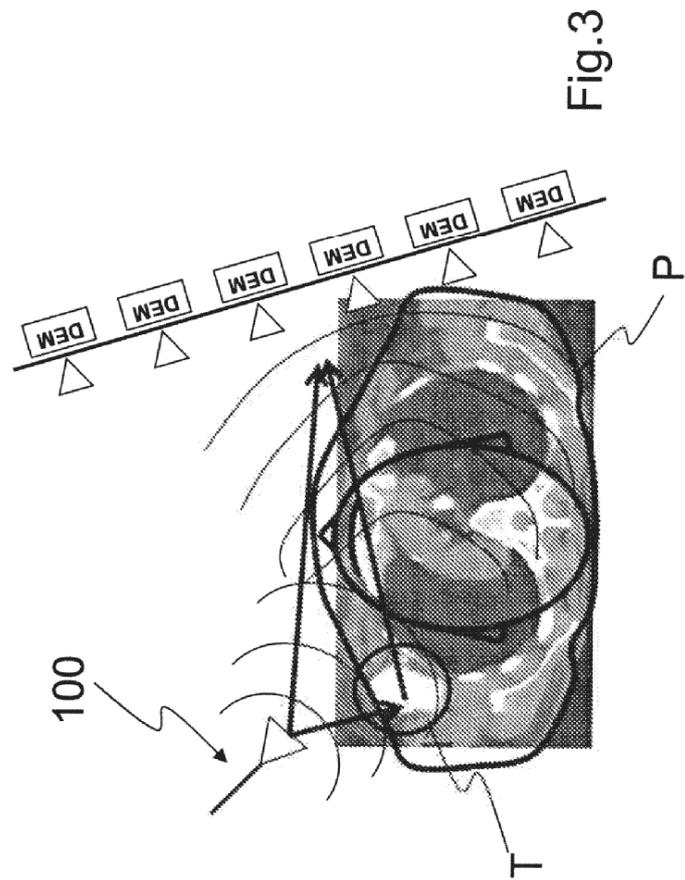
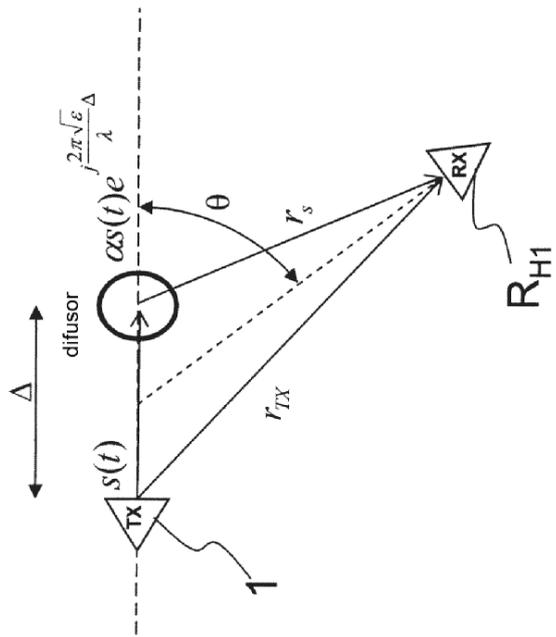


Fig. 2



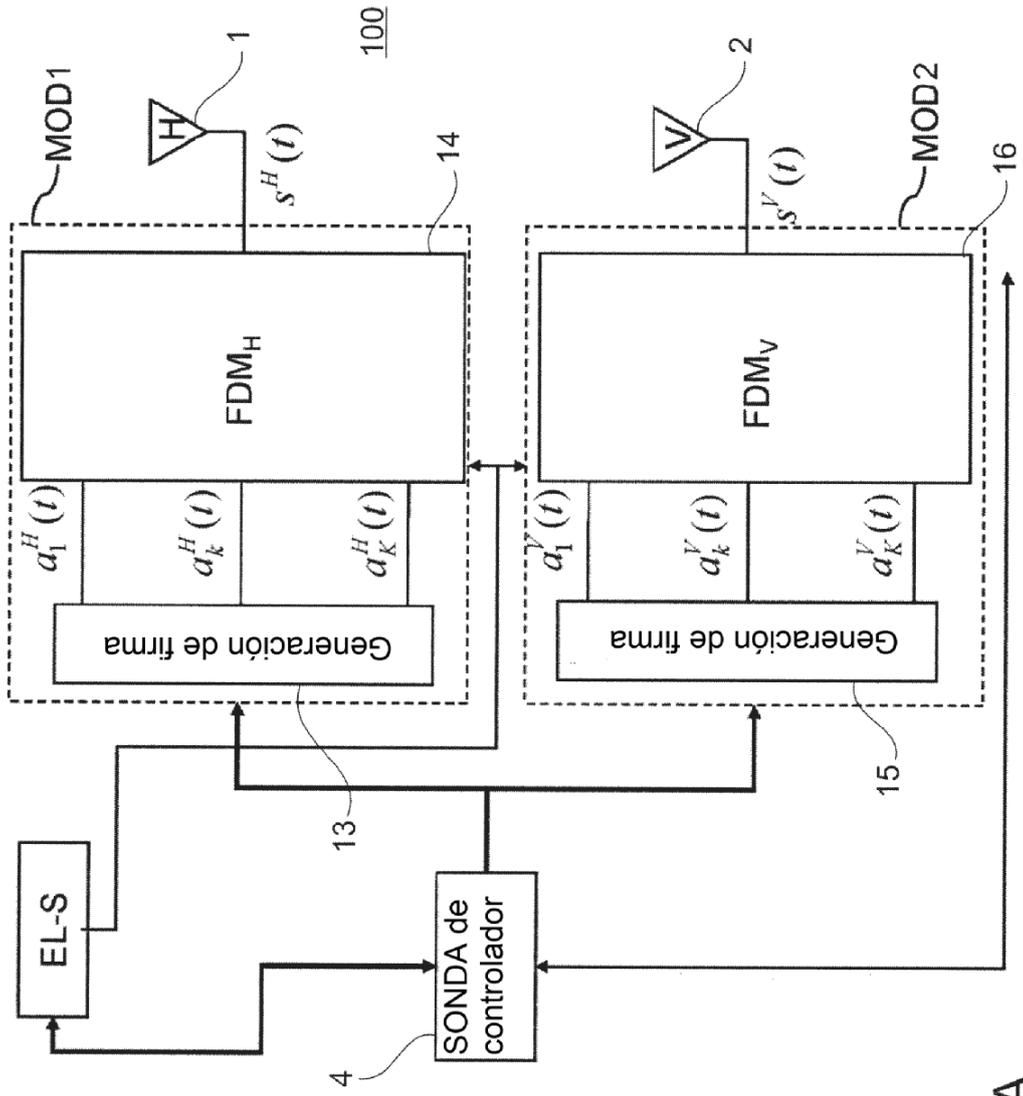


Fig. 5A

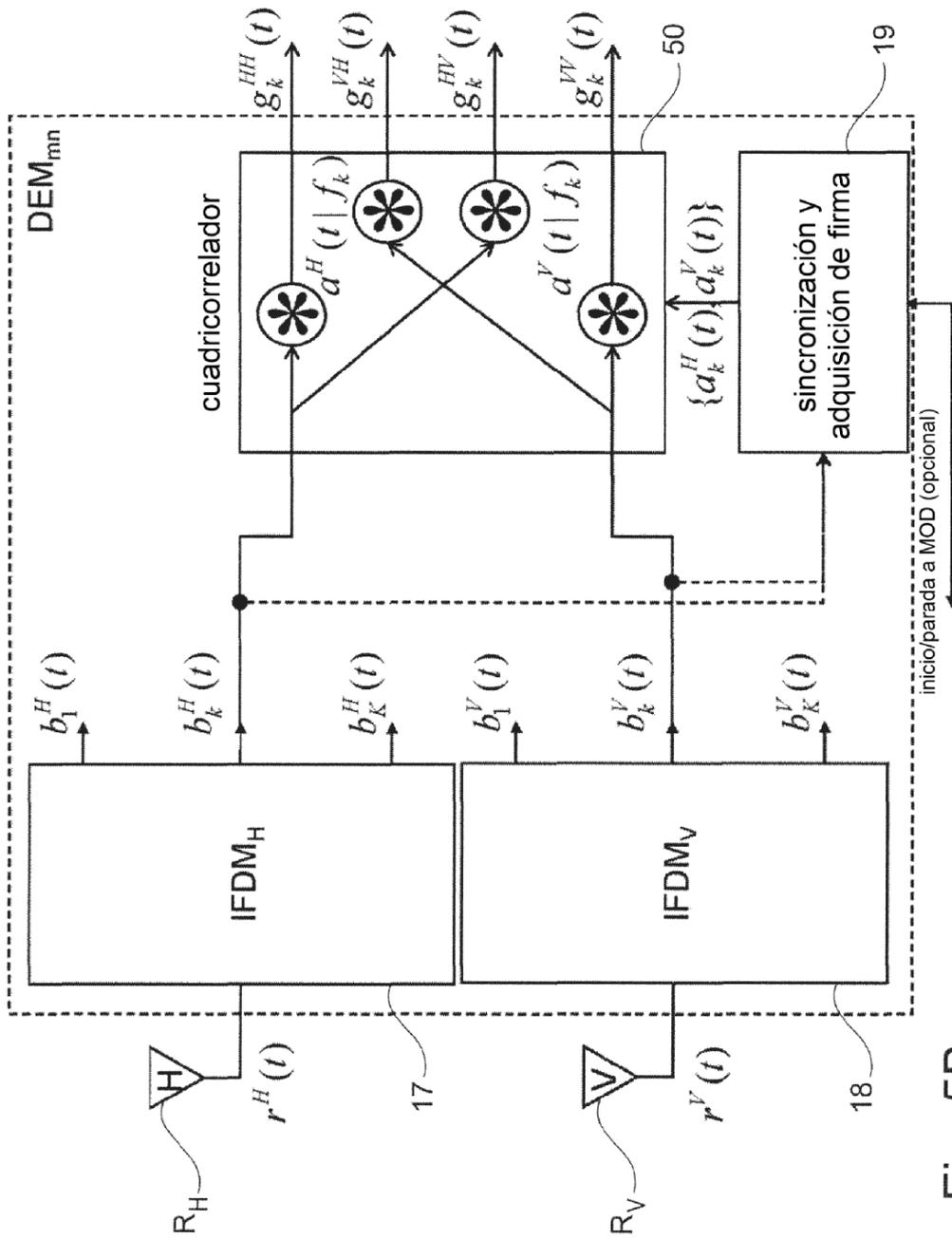


Fig. 5B

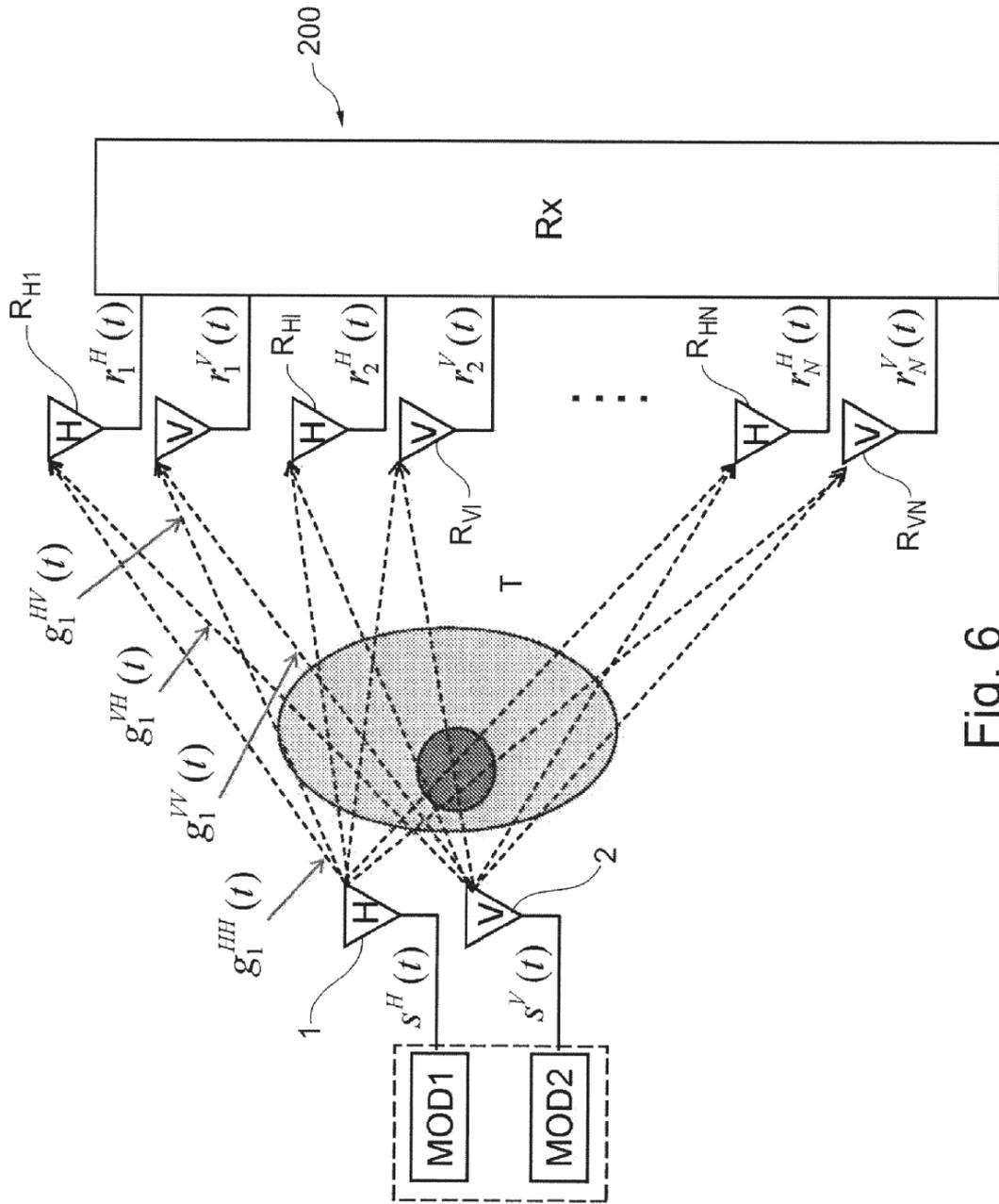
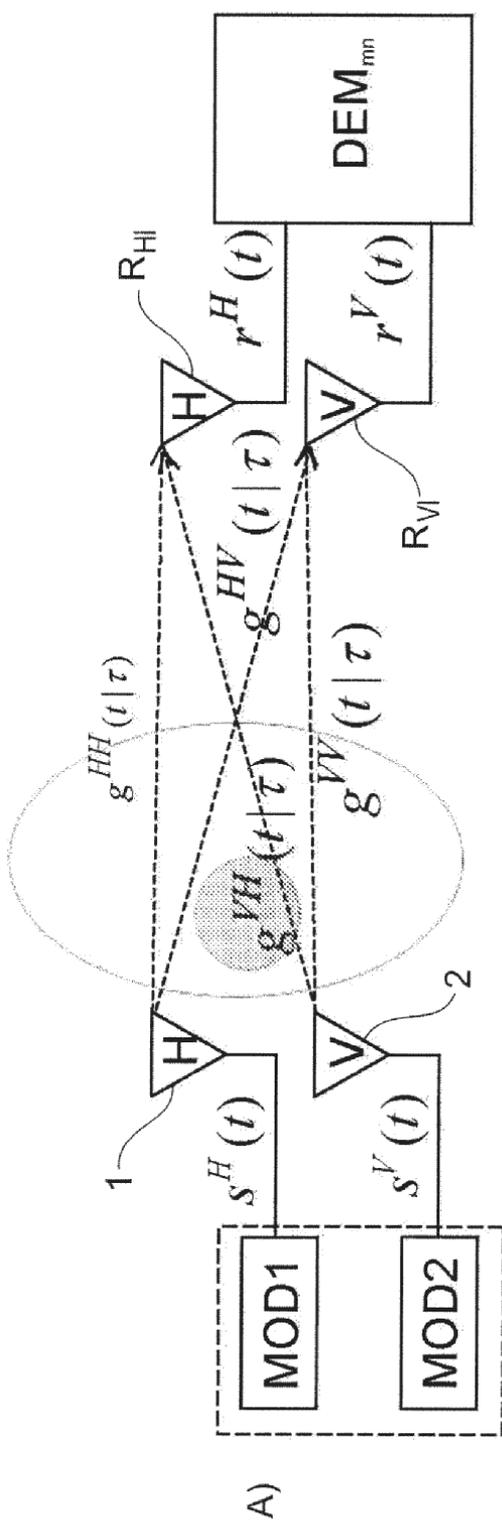


Fig. 6



Respuesta de medio variable con el tiempo

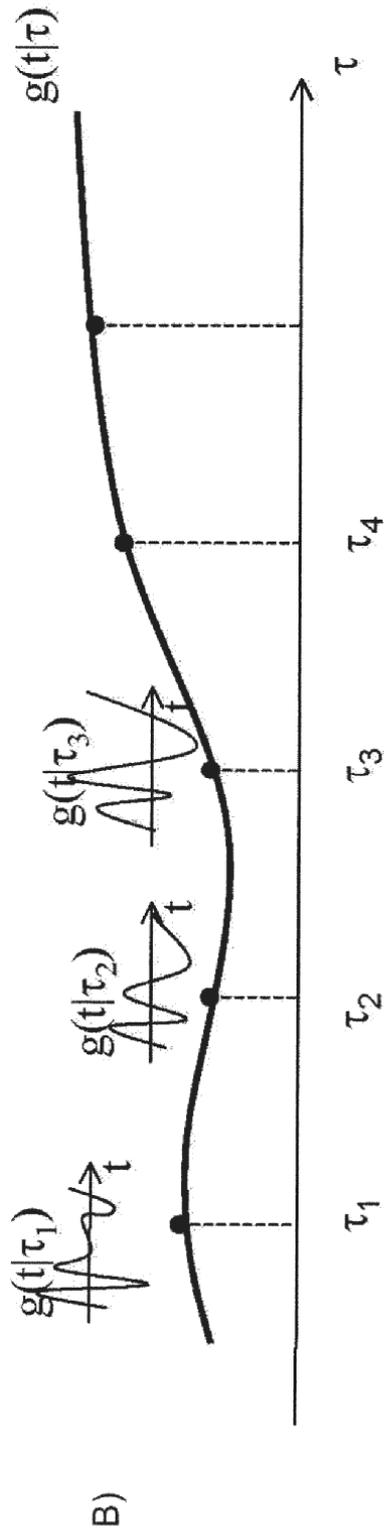
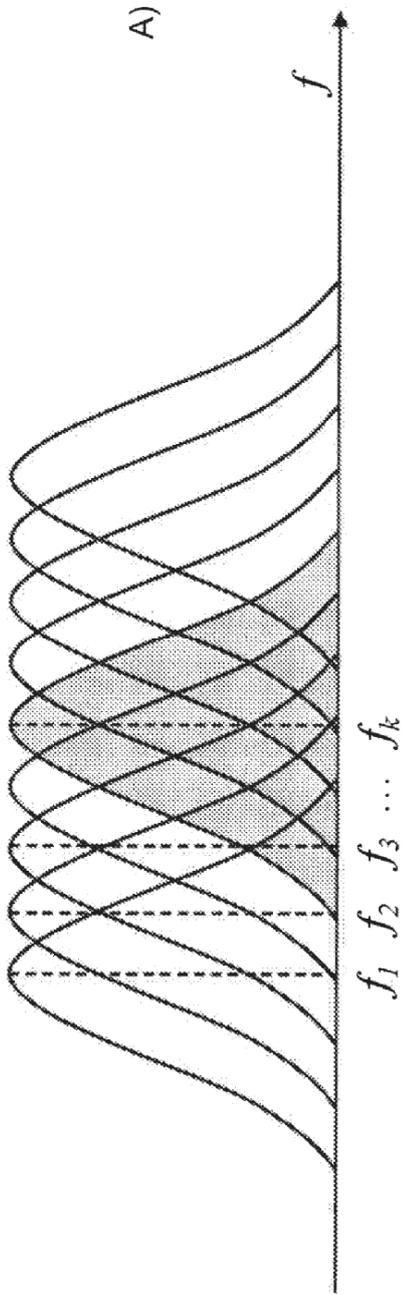


Fig. 7

Vista espectral de la señal H o V generada



Vista espectral de la señal H o V recibida (después del desacoplamiento HM)

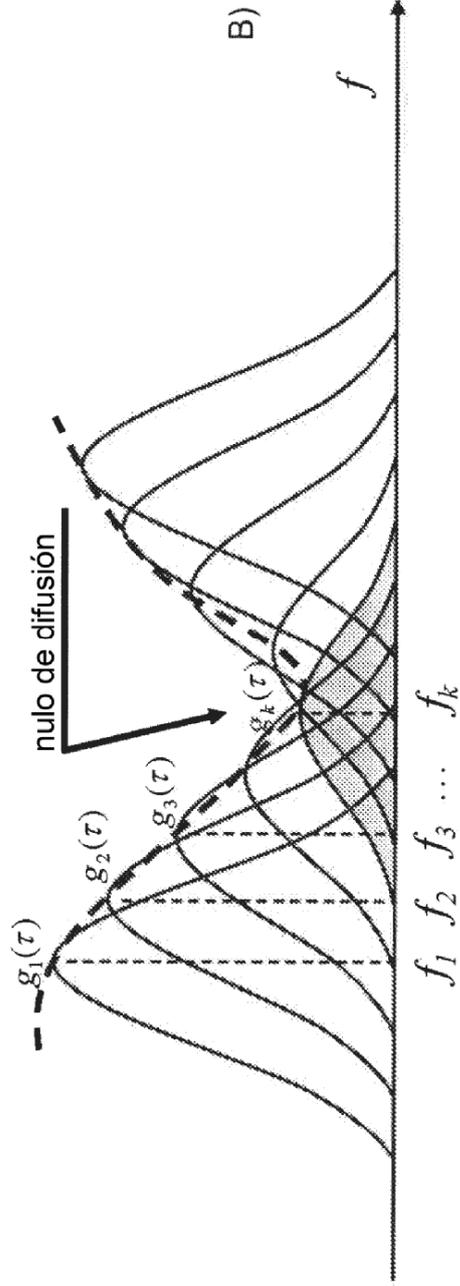


Fig. 8

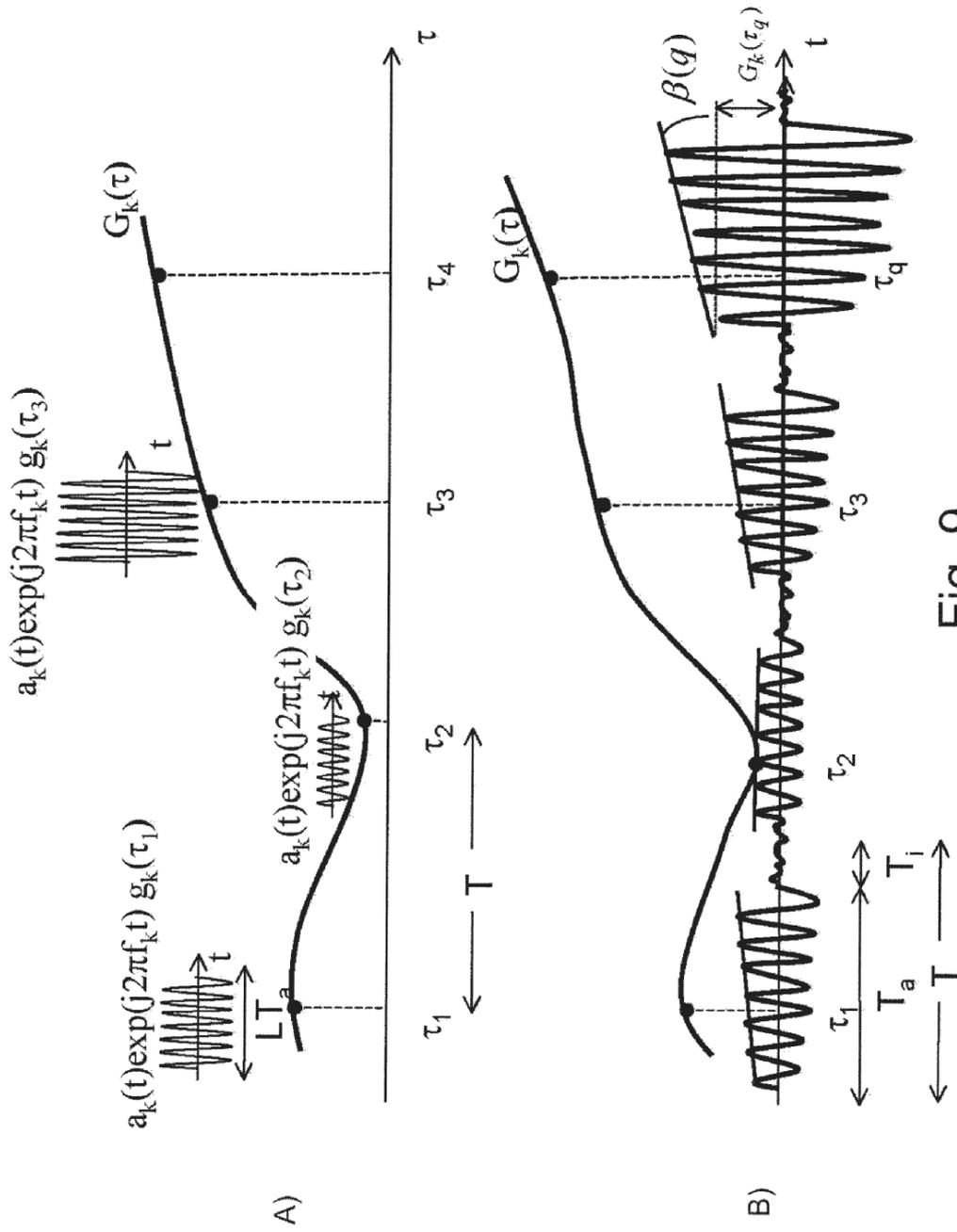


Fig. 9

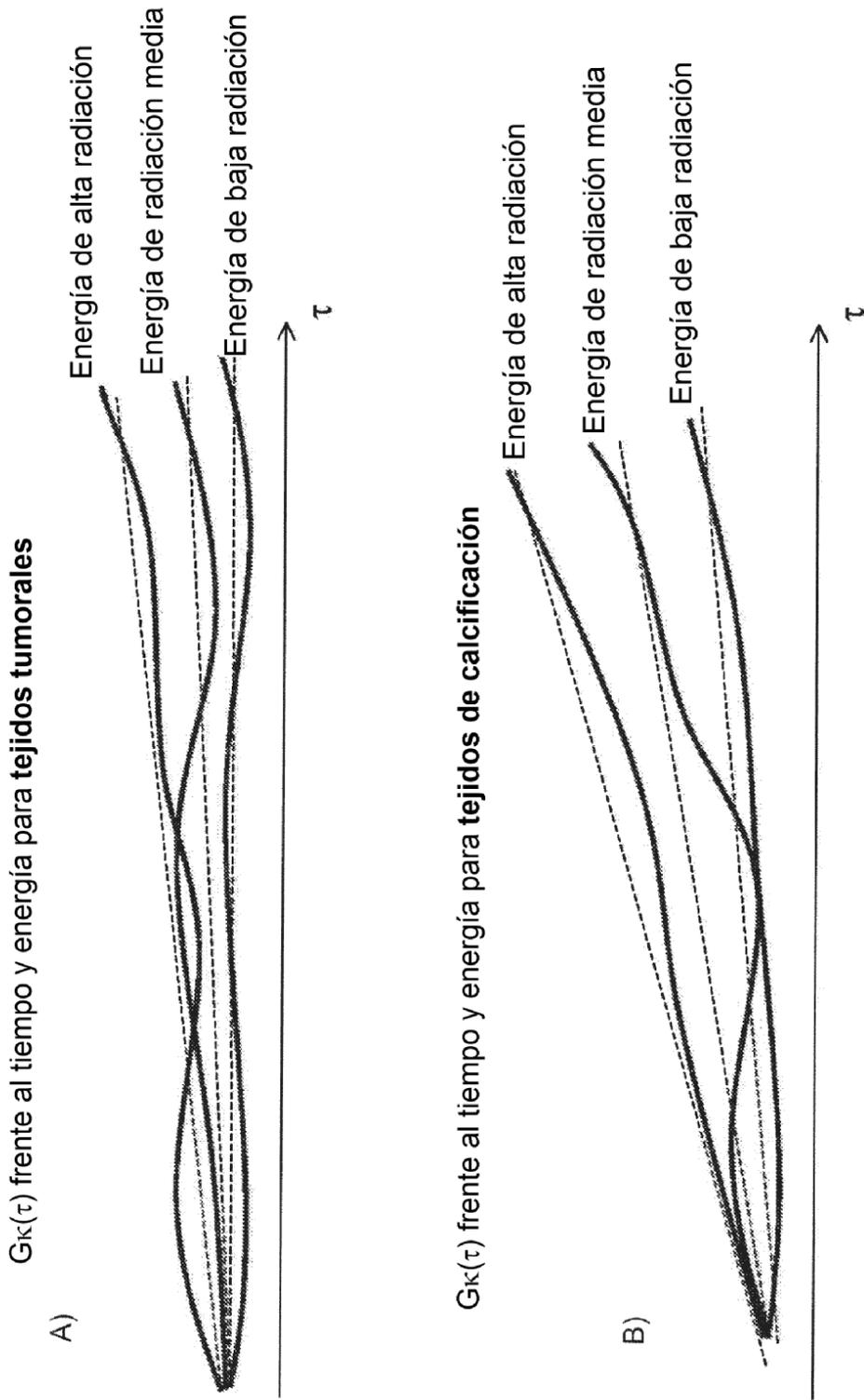


Fig. 10

Sin tumor

Pol VV	Canal 1	Canal 2	Canal 3	Canal 4	Canal 5	Canal 6	Canal 7	Canal 8	Canal 9	Canal 10
Fila 1	230	160	142	204	260	231	230	130	278	284
Fila 2	250	151	230	209	274	253	244	285	200	181
Fila 3	316	77	183	273	223	153	276	185	239	247
Fila 4	229	13	296	163	132	176	242	247	237	262
Fila 5	192	107	145	268	264	241	240	3	192	280
Fila 6	220	219	159	203	208	184	186	241	241	261
Fila 7	227	229	236	190	214	171	198	184	173	254

A)

Tumor prostático

Pol VV	Canal 1	Canal 2	Canal 3	Canal 4	Canal 5	Canal 6	Canal 7	Canal 8	Canal 9	Canal 10
Fila 1	116	132	71	204	152	72	133	3	171	227
Fila 2	154	133	73	77	111	42	84	174	72	165
Fila 3	236	36	77	115	153	166	210	83	136	179
Fila 4	22	5	231	8	176	94	167	202	164	155
Fila 5	76	94	143	145	168	138	104	223	137	252
Fila 6	142	129	119	73	207	9	147	167	164	31
Fila 7	173	198	132	41	201	122	106	123	172	55

B)

Fig. 11

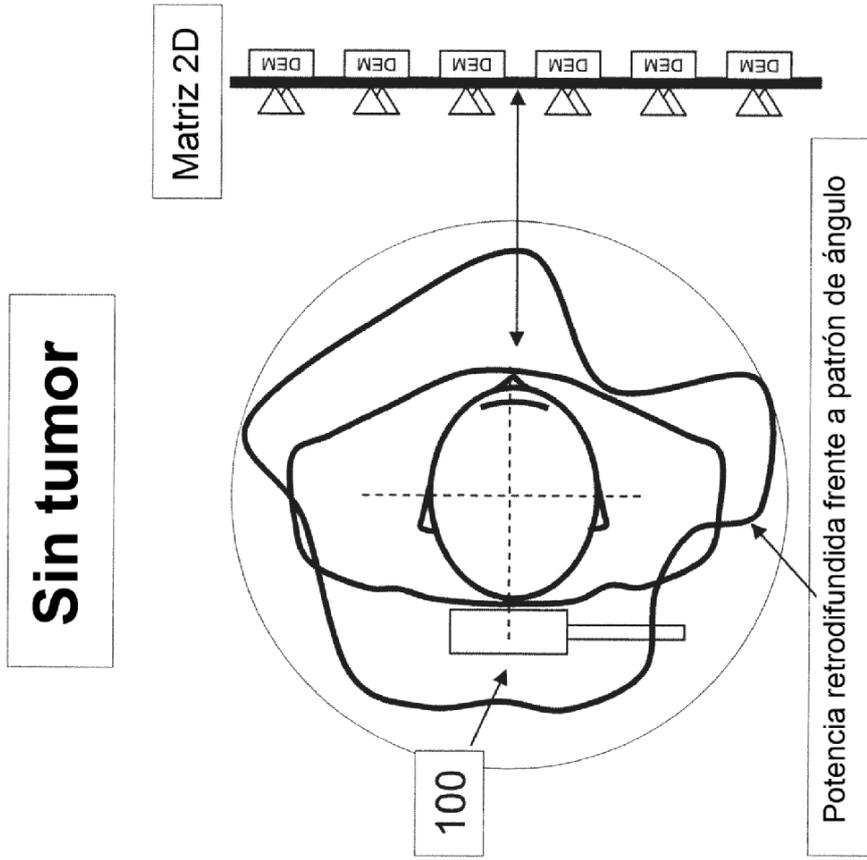


Fig. 11C

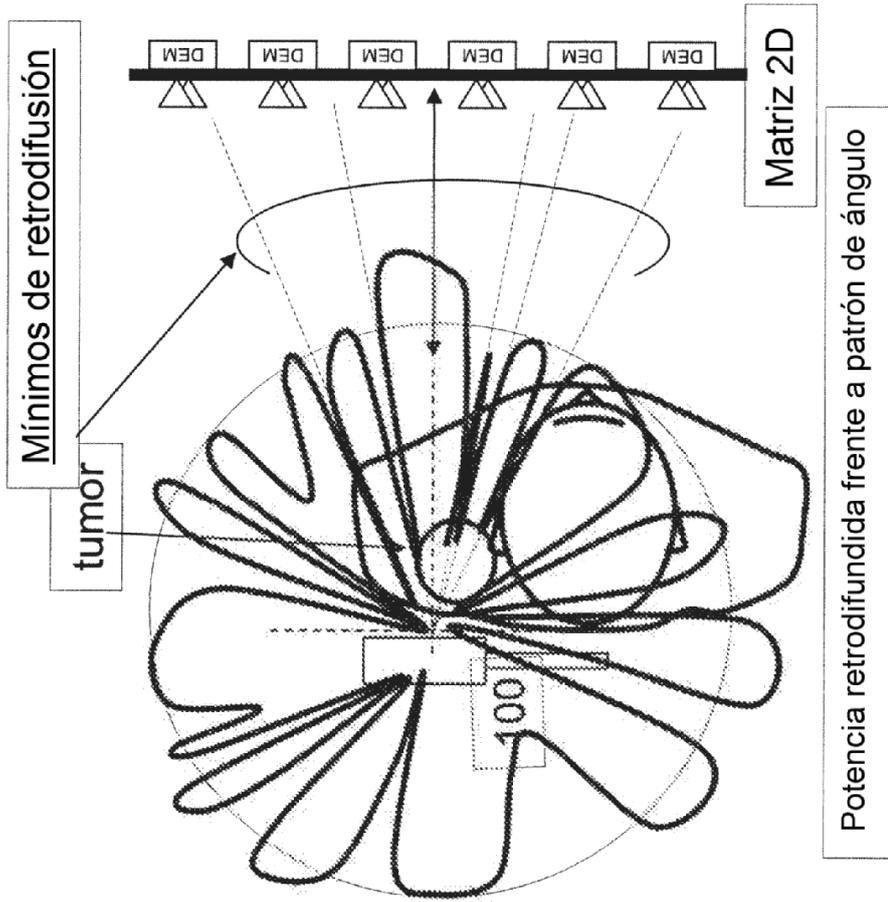


Fig.11D

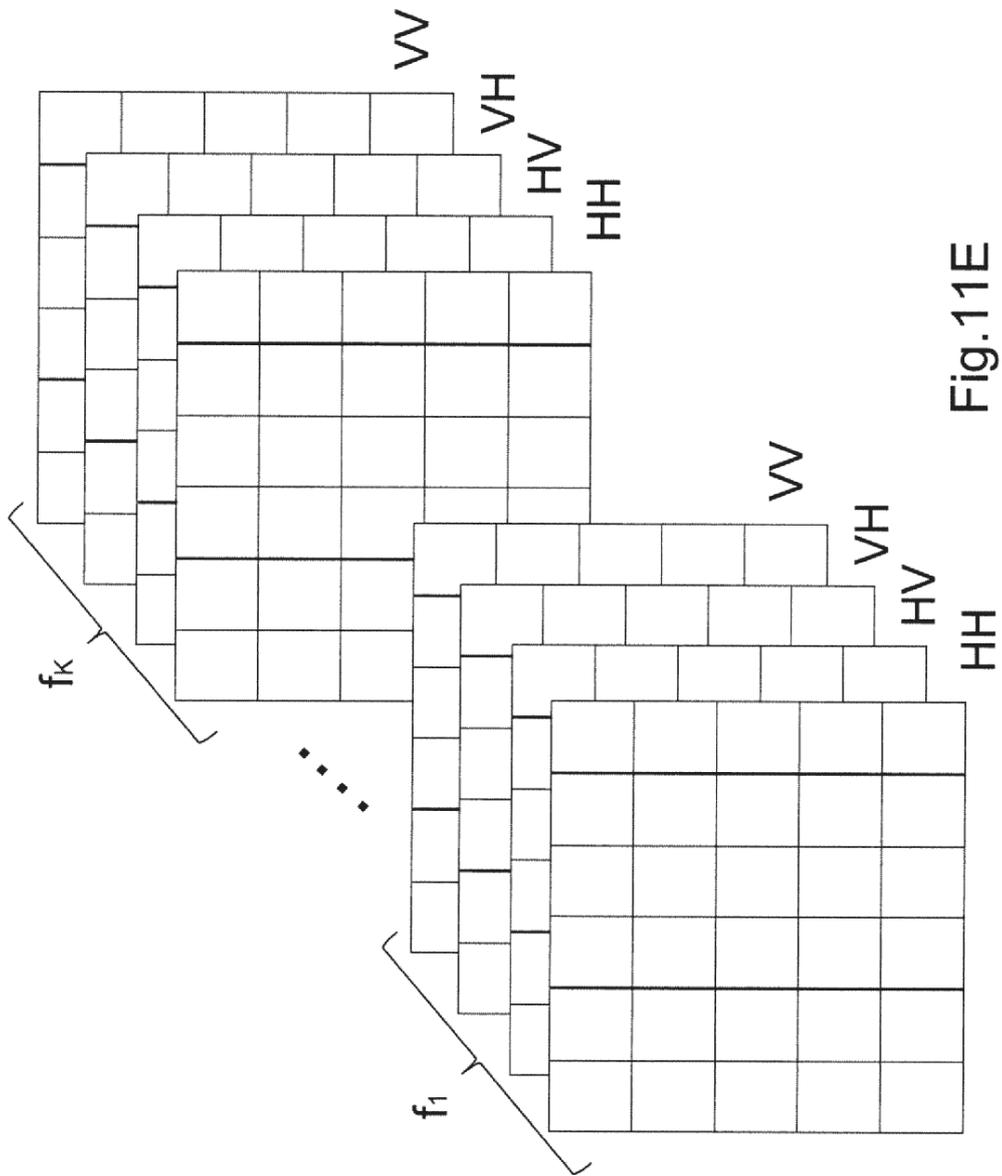


Fig.11E

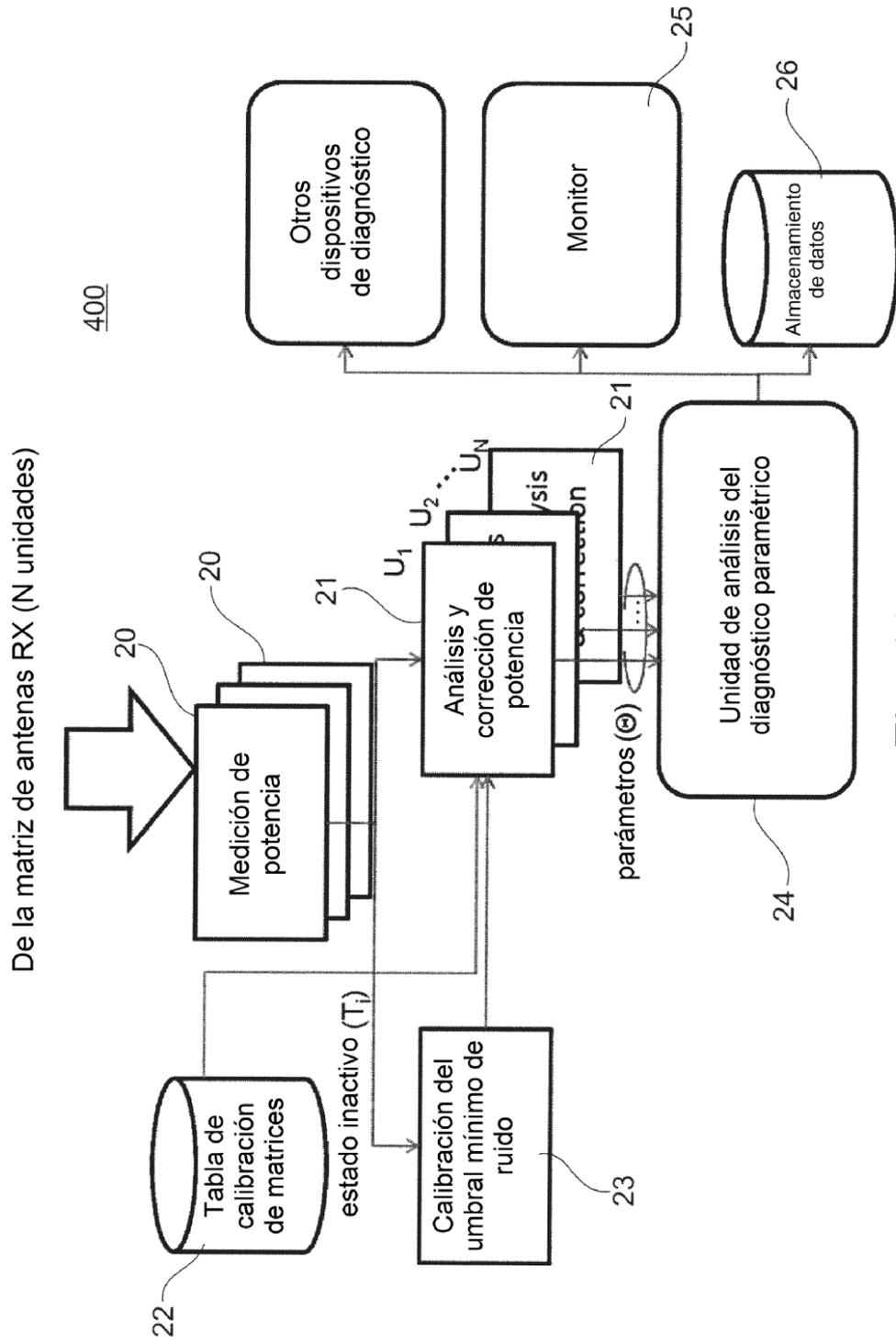


Fig. 12