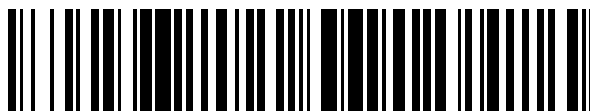


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 931**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2011** **PCT/EP2011/065409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012** **WO12032060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011** **E 11754866 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2613847**

54 Título: **Modelización de la acción de una fibra óptica en un tratamiento por terapia fotodinámica, y asistencia a la planificación de tal tratamiento**

30 Prioridad:

07.09.2010 EP 10305960

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

18.09.2017

73 Titular/es:

**STEBA MAOR SA (100.0%)
7 Place du Théâtre
2613 Luxemburg, LU**

72 Inventor/es:

**BETROUNI, NACIM;
HARDY, JOSEPH y
BOUKRIS, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 632 931 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

Modelización de la acción de una fibra óptica en un tratamiento por terapia fotodinámica, y asistencia a la planificación de tal tratamiento

La presente invención se refiere a un procedimiento de modelización de la acción de una fibra óptica destinada a ser utilizada en un tratamiento de un paciente por terapia fotodinámica, y a un procedimiento de asistencia a la planificación de tal tratamiento.

La terapia fotodinámica, o PDT (iniciales anglosajonas para PhotoDynamic Therapy), es una terapia que consiste en administrar una sustancia fotosensible, que se fija preferiblemente en los tejidos, por ejemplos sobre las células tumorales, y en irradiar después los tejidos mediante una fuente luminosa de longitud de onda apropiada, susceptible de activar la sustancia fotosensible, que libera así *in situ* oxígeno singlete o radicales libres que son extremadamente reactivos y oxidan los tejidos inmediatamente próximos, provocando la muerte de las células cancerosas por apoptosis (muerte celular programada) o por isquemia enfocando los vasos sanguíneos que irrigan las células tumorales (técnica de "Vascular-Targeted Photodynamic Therapy" o VTP). Las especies radicalares oxigenadas así producidas tienen generalmente una baja difusión y un muy corto tiempo de vida, si bien que su efecto tóxico está localizado. La técnica de PDT permite tratar patologías como algunos cánceres o DMLA (Degeneración macular relacionada a la edad).

Recientemente, varios estudios han mostrado que la PDT era una alternativa eficaz para el tratamiento del cáncer de la próstata, asociando la sustancia fotosensible con láseres específicos y fibras ópticas dedicadas.

Es así que la compañía solicitante ha estudiado diversos agentes fotosensibles, en particular el WST-09, o Tookad®, y más recientemente el WST-11, descritos en las solicitudes de patente WO 2004045492 y EP 1137411, que se han revelado particularmente adecuados para el tratamiento del cáncer de la próstata.

En el caso del cáncer de la próstata, el producto fotosensible se administra en primer lugar por vía intravenosa al paciente a fin de ser captado por las células cancerosas. En esta etapa, el medicamento sigue estando inactivo siempre que no se haya expuesto a la luz a la longitud de onda apropiada.

La luz se aplica después por medio de un láser que alimenta varias fibras ópticas posicionadas bajo el guiado ecográfico. Para este propósito, se introducen varias fibras ópticas aptas para ser alimentadas por un láser en la próstata. Una rejilla externa de tipo de la utilizada en braquiterapia permite al cirujano posicionar precisamente las diferentes fibras ópticas dentro de la próstata y las unas con respecto a las otras. Más precisamente, tal rejilla comprende una pluralidad de orificios dispuestos en un mismo plano según una matriz de varias líneas y de varias columnas de separación conocida. A título de ejemplo, la rejilla 1 de braquiterapia representada en la figura 1 comprende una matriz de trece líneas y trece columnas espaciadas de 0,5 mm, con un orificio pasante dispuesto en cada intersección de una línea y de una columna, como el orificio 2 situado en la intersección de la columna "F" y de la línea "5". Cada fibra óptica (no representada en la figura 1) se introduce perpendicularmente a la rejilla externa a través de un orificio hasta penetrar en la zona a tratar de la próstata. Un guiado ecográfico mediante una sonda unida a un monitor de control, permite al cirujano visualizar la próstata en la pantalla del monitor y hacer penetrar cada fibra sobre una longitud de penetración dada.

Para un tratamiento eficaz, el número de fibras utilizadas, su posicionamiento en un orificio particular de la rejilla de braquiterapia, y la longitud de introducción de cada fibra en la zona a tratar deben ser muy precisamente determinados para cada paciente. En particular, en el caso del tratamiento de la próstata la planificación de tratamiento individual es esencial ya que los diferentes parámetros que constituyen el número de fibras ópticas, su posicionamiento, y su longitud de introducción variarán claramente de un paciente a otro en función de la naturaleza de la próstata (volumen, forma, etc.) de la localización de los tumores cancerosos, y de las elecciones terapéuticas (tratamiento focal, hemiablação, etc.).

El documento "Computer model for photodynamic therapy of the prostate", Jerzy Jankun *et al.* se refiere a la planificación de un tratamiento por terapia fotodinámica de la próstata.

Se conoce ya, en particular del documento "Treatment and planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer", Sean R H Davidson *et al.*, Phys. Med. Biol. 54 (2009) 2293-2313, un producto de programa para la realización de un procedimiento de asistencia a la planificación de un tratamiento por terapia fotodinámica de la próstata con el objetivo de garantizar que un paciente recibirá la dosis suficiente de iluminación para la zona diana o zona a tratar, minimizando al mismo tiempo la dosis de iluminación recibida por las zonas de los alrededores no diana. En este documento, la planificación se basa en la predicción de la distribución de luz en la próstata y las zonas de los alrededores, y más precisamente sobre una resolución de la ecuación de la difusión de la luz por un método de resolución de elementos terminados. La acción de las fibras ópticas asociadas a la sustancia fotosensible así modelizada, la planificación consiste entonces en buscar la configuración (en particular el número de fibras y el posicionamiento de las fibras con respecto a una rejilla de braquiterapia) para la cual la distribución de luz modelizada es la más apropiada para el tratamiento del paciente.

El principal inconveniente de este método de planificación reside en los cálculos matemáticos complejos que intervienen en la modelización. Así, la duración total para obtener los resultados de la planificación, en función de los parámetros de la configuración, puede superar varias horas. Los ajustes efectuados por los profesionales (radiólogos o cirujanos) deben efectuarse repetitiva y manualmente, hasta la obtención de una distribución de luz compatible con la buscada.

Este método tiene marcadas dificultades de aplicación: La introducción de una sonda, después de fibras ópticas dentro de la próstata modifican de manera significativa la forma y el volumen de la próstata, e impactan la coherencia del plano, favoreciendo el modelo la posición relativa de las fibras ópticas frente al objetivo (zona a tratar).

Debido al tiempo necesario para el cálculo, resulta irrealizable un ajuste de los parámetros efectivamente relevados en el momento del tratamiento (por la sonda ecográfica).

Así, no existe hoy día ningún método conocido de modelización de la acción de las fibras ópticas ni asistencia a la planificación de un tratamiento PDT que sea suficientemente simple para proporcionar casi automáticamente una configuración optimizada con respecto a cada paciente de los parámetros a aplicar durante un tratamiento PDT, y que necesite sólo pocas intervenciones del experto.

La presente invención tiene en particular como objetivo paliar los inconvenientes de los métodos conocidos proponiendo, por un lado, una herramienta de modelización realizada por ordenador, fundada sobre cálculos simples, y, por otro lado, una herramienta de planificación, también realizada por ordenador, que sea simple de usar por el experto, y que permita obtener muy rápidamente, de manera típica en algunos minutos, una planificación adecuada a cada paciente que proporcione al experto la optimización del número de fibras a utilizar, así como sus longitudes y sus posiciones (con respecto a una rejilla externa como la utilizada en braquiterapia).

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de asistencia a la planificación de un tratamiento de un futuro paciente por terapia fotodinámica conforme a la reivindicación 1.

Según una realización preferida del procedimiento de asistencia según la invención, la etapa de determinación por el cálculo utiliza un algoritmo de optimización de tipo descenso de gradiente, por ejemplo el algoritmo de Powell.

Está previsto un producto de programa de ordenador que, cuando se utiliza en un ordenador informático, puede realizar la modelización según la invención.

La invención tiene finalmente por objeto un producto de programa de ordenador que, cuando se utiliza en un ordenador informático, realiza el procedimiento de asistencia a la planificación según la invención. Los dos productos de programas de ordenador pueden ser independientes, o reunidos dentro de un mismo producto de programa de ordenador.

Los diferentes aspectos de la invención se entenderán mejor a la vista de la descripción siguiente, realizada en referencia a las figuras anexas, en las que:

- la figura 1, ya descrita anteriormente, representa un ejemplo de rejilla externa de tipo braquiterapia, que sirve para el posicionamiento de una pluralidad de fibras ópticas para un tratamiento PDT;

- la figura 2 ilustra, en forma de sinóptica simplificada, las diferentes etapas realizadas en un procedimiento de modelización conforme a la invención;

- la figura 3 ilustra los perfiles de emisión de una fibra óptica particular, bajo diferentes ángulos de observación, a una longitud de onda de 763 nm;

- la figura 4 representa esquemáticamente, un ejemplo de corte transversal de una próstata antes del tratamiento, y del posicionamiento de las fibras ópticas que se han utilizado efectivamente para el tratamiento PDT durante un ensayo clínico;

- la figura 5 representa un ejemplo de imagen de resonancia magnética que muestra un corte transversal de la próstata, obtenido siete días después del tratamiento PDT de un ensayo clínico;

- la figura 6 ilustra esquemáticamente el principio de la modelización de la acción de un conjunto de fibras ópticas en función de sus posiciones relativas en una rejilla de braquiterapia;

- la figura 7 ilustra los resultados de diferentes correlaciones efectuadas para validar la modelización;

- la figura 8 ilustra esquemáticamente dos fibras ópticas posicionadas con el fin de tener una zona de recubrimiento;

- la figura 9 representa, en forma de sinóptica simplificada, diferentes etapas de realización en un procedimiento de asistencia a la planificación conforme a la invención;

5 - la figura 10 es una copia de pantalla de ordenador que representa una interfaz gráfica de usuario al final de una primera etapa del procedimiento de asistencia a la planificación según la invención;

10 - las figuras 11, 12a y 12b son unas capturas de pantalla que representan unos ejemplos de visualización en una zona de visualización de la interfaz gráfica de usuario en diferentes etapas del procedimiento de asistencia a la planificación según la invención.

En un primer tiempo, las diferentes etapas del procedimiento de modelización según la invención de la acción de una fibra óptica destinada a ser utilizada en un tratamiento anti-canceroso de un paciente por terapia fotodinámica se detallarán en referencia a la figura 2. Se recuerda también que este procedimiento está destinado a ser realizado por un producto de programa apto para ser instalado en un ordenador. El producto de programa comprende así varias rutinas programadas, algunas en referencia con etapas de cálculo o de estimación que intervienen en la modelización, siendo otras más específicamente relacionadas con la gestión de una interfaz gráfica con el usuario, apto para ser mostrado sobre la pantalla del ordenador, y para el tratamiento de informaciones susceptibles de ser introducidas por el usuario a través de esta interfaz gráfica.

20 En su estudio, la solicitante ha validado su procedimiento de modelización para la utilización de una fibra óptica específica a la longitud de onda de 763 nm, en asociación con el agente fotosensible WST11, para el tratamiento de la próstata. Se comprenderá fácilmente que los principios de la modelización, así como los de la asistencia a la planificación que resulta de esta modelización, se pueden utilizar para otras asociaciones de fibras ópticas y de agentes fotosensibles, y aplicados al tratamiento de otros órganos.

30 El procedimiento de modelización según la invención se basa esencialmente en el hecho de que el volumen elemental de acción teórica de la fibra óptica considerada en asociación con el agente fotosensible puede ser modelizado por el de un cilindro de radio R que corresponde al radio de acción de la fibra, y de longitud L que corresponde a la longitud sobre la cual la fibra emite luz. Esta modelización se basa en el examen de los perfiles de emisión de la fibra bajo diferentes ángulos de observación, representados en la figura 3. Se constata en efecto, comparando las diferentes curvas que corresponden a diferentes ángulos de observación, que la intensidad máxima se obtiene para un ángulo de observación de 90° con respecto al eje longitudinal de la fibra. En consecuencia, la solicitante ha buscado un medio de poder determinar un valor de radio de acción R de una fibra, a partir de los resultados de ensayo clínicos anteriores.

Los estudios de la solicitante han mostrado que era posible establecer una relación afín, con un coeficiente de correlación superior a 0,8, entre:

40 - por un lado, los volúmenes de zonas efectivamente necrosadas durante ensayos clínicos realizados sobre diferentes pacientes, utilizando una misma sustancia fotosensible asociada a al menos una fibra óptica, estando cada ensayo clínico asociado a un conjunto de parámetros que corresponden a las condiciones reales del ensayo clínico y que comprende al menos el número de fibras ópticas utilizadas, su posición con respecto a una rejilla de braquiterapia, y la longitud de inserción de cada una de las fibras en la zona a tratar,

45 - y por otro lado, los volúmenes de acción teóricos calculados a partir del mismo conjunto de parámetros y del volumen elemental de acción teórico de una fibra.

50 Los volúmenes de acción teóricos dependen del volumen elemental de acción teórico de una fibra, que depende el mismo en particular del radio de acción, por lo tanto es posible determinar muy simplemente este radio de acción.

55 En referencia a la figura 2, el procedimiento 100 de modelización comprende así una etapa previa 110 de construcción de una base de datos a partir de los resultados de ensayos clínicos efectuados anteriormente en una pluralidad de pacientes utilizando la misma sustancia fotosensible según la misma dosificación, por ejemplo 4 mg/kg de WST11, asociada a al menos una fibra óptica que se desea modelizar. Esta construcción consiste en memorizar en la base de datos un registro por paciente que comprende al menos los elementos siguientes:

60 - un primer fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes de resonancia magnética de la zona a tratar antes del ensayo clínico, preferentemente de imágenes transversales;

- un segundo fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes de resonancia magnética de la zona después del ensayo clínico, preferentemente algunos días después del tratamiento de la zona por PDT;

65 - el conjunto de los parámetros que corresponde a las condiciones reales de realización del ensayo clínico, a saber al menos el número de fibras ópticas que han sido utilizadas, su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia, y la longitud de introducción de cada una de las fibras en la zona a tratar.

A título de ejemplo, la figura 4 representa, esquemáticamente, un corte transversal de una próstata de contorno 3 antes del tratamiento, las fibras ópticas 4 efectivamente utilizadas para el tratamiento PDT del ensayo clínico considerado, a saber doce fibras ópticas idénticas, así como su posicionamiento. El punto central 5 representa esquemáticamente la posición de la uretra. Al lado de cada punto representativo de una fibra óptica, un número indica la longitud de inserción de cada fibra en la próstata. La figura 5 representa por su parte la misma sección transversal de la próstata obtenida por una imagen de resonancia magnética tomada siete días después del tratamiento PDT.

Una vez la base de datos creada, se realiza una etapa 120 del procedimiento a fin de determinar por medición, para cada paciente de la base de datos, a saber para cada registro de la base de datos, el volumen de la zona efectivamente necrosada durante el ensayo clínico, a partir de dicho primer y segundo ficheros numéricos.

Según una realización preferida de la invención, esta etapa 120 comprende ventajosamente una primera etapa 121 durante la cual se carga la serie de imágenes del segundo fichero informático y después se muestra, imagen por imagen, en una interfaz gráfica de usuario (no representada) visualizada en una pantalla de ordenador. El usuario, en este caso el radiólogo o el cirujano, puede entonces proceder, en una etapa 122, al contorneado de la zona que se ha necrosado efectivamente por introducción directa sobre cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador, preferentemente por medio del ratón conectado al ordenador. El contorno introducido por el especialista se muestra directamente en superimpresión sobre cada una de las imágenes, permitiéndole aportar todas las modificaciones de contorno que sean necesarias antes de pasar a la etapa siguiente. El cálculo del volumen de la zona efectivamente necrosada puede entonces intervenir en una etapa 123, por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico clásico de los contornos introducidos.

Las etapas 121 a 123 se repiten para cada grabación de la base de datos. Al final de la etapa 120, se dispone así de todos los volúmenes de zonas efectivamente necrosadas para todos los ensayos clínicos memorizados en la base de datos.

La etapa siguiente 130 del procedimiento de la invención, que puede, por otro lado, llevarse a cabo indistintamente antes, después o incluso simultáneamente a la etapa 120, consiste entonces en el cálculo, para cada paciente de la base de datos, del volumen total teórico de acción en función del número total de fibras, de la posición de cada fibra, de la longitud de inserción de cada fibra y del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica dada por la relación siguiente:

$$V = \pi R^2 L$$

De nuevo aquí, este volumen se calcula mediante técnicas clásicas de reconstrucción volumétrica, pero teniendo en cuenta aquí, en cada plano transversal, el contorno global del conjunto de las fibras ópticas, siendo cada fibra óptica similar a un cilindro. La figura 6 da, a título de ejemplo, una comparación entre una imagen de resonancia magnética transversal de una próstata procedente del segundo fichero numérico en la que aparece en superimpresión la posición de las fibras ópticas 4 efectivamente utilizadas durante el ensayo clínico correspondiente, con respecto a la rejilla 1 de braquiterapia (parte izquierda de la figura 6) y el contorno global, en este mismo plano, cuando el volumen de acción de cada fibra, representada por un rectángulo blanco, se modeliza por un cilindro (parte derecha de la figura 6).

Una vez que se han realizado las etapas 120 y 130, queda sólo por proceder, durante una etapa referenciada 140 en la figura 2, a la determinación del radio de acción R de una fibra óptica por correlación, para cada paciente en la base de datos, del volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido de la zona efectivamente necrosada.

El procedimiento de modelización 100 descrito anteriormente se ha validado en una base de datos constituida a partir de los resultados procedentes de 28 ensayos clínicos realizados con una dosificación de 4 mg por kilo de pacientes en cuestión, utilizando cada vez un número de fibras sobre longitudes de inserción que varían de 15 a 40 mm por tramo de 5 mm.

La curva representada en la parte derecha de la figura 7 ilustra la correlación muy buena (índice de correlación igual a 0,87) obtenida entre los volúmenes teóricos y los volúmenes de las zonas efectivamente necrosadas tras los ensayos clínicos. Buscando el valor de R, para el cual el volumen teórico es el más cercano al volumen de la zona efectivamente necrosada para los 28 ensayos clínicos, se ha encontrado un radio medio de 7,49 mm, con una precisión de 1,08 mm.

El gráfico en la parte izquierda de la figura 7 representa, a su vez, los resultados de una correlación del volumen efectivamente necrosado con la suma de los volúmenes elementales de las fibras. Se observa por lo tanto que se obtiene una correlación mucho mejor considerando que la suma de los volúmenes reales de todas las fibras en función de su posición, en lugar de la suma de los volúmenes elementales de las fibras, ya que permite tener en cuenta el hecho de que, cuando dos fibras A y B están posicionadas con el fin de tener una zona de recubrimiento

C, como se ilustra a título de ejemplo en la figura 8, el volumen real no corresponde a la suma de los volúmenes elementales de dos fibras separadas, sino a la suma de estos volúmenes elementales menos el volumen común. Dicho de otra manera, la acción de una fibra no debe ser considerada en la modelización en una parte de volumen ya recubierta por la acción de otra fibra, ya que las células presentes en la zona de recubrimiento sólo pueden ser necrosadas una vez.

Los resultados de la modelización descrita anteriormente podrán ser ahora utilizados para la planificación de cualquier futuro tratamiento por PDT, utilizando el procedimiento 200 de asistencia a la planificación según la invención que se describirá ahora, en referencia en particular a la figura 9.

Aquí de nuevo, el procedimiento de asistencia está destinado a ser realizado por un producto de programa apto para ser instalado en un ordenador, y algunas etapas del procedimiento necesitan la intervención de un usuario, típicamente el especialista, por medio de una interfaz gráfica apta para ser mostrada en la pantalla del ordenador, y controlada por el producto de programa. El objetivo de esta planificación es poder proporcionar rápidamente al especialista un conjunto de parámetros optimizados en términos de números de fibras a utilizar, de su posicionamiento con respecto a una rejilla de braquiterapia, y de longitud de inserción en la zona a tratar, con respecto a cualquier paciente que debe sufrir un tratamiento por terapia fotodinámica.

Para poder realizar las diferentes etapas 210 a 240 que se detallarán ahora, se debe haber efectuado previamente una calibración del producto de programa con el fin de fijar el valor de radio de acción R de una fibra óptica. Esto se puede realizar memorizando el valor R determinado por otro lado, o dando la posibilidad al usuario de elegir un valor de R entre un conjunto de valores posibles, por ejemplo el conjunto de valores [5,5 mm; 5,6 mm; 6,5 mm; 7,5 mm; 8,5 mm]. Sin embargo, preferentemente, como se ilustra en la figura 9, este valor R está determinado dentro del mismo producto de programa, utilizando las etapas del procedimiento de modelización 100 descrito anteriormente. Así, es posible recalibrar en cualquier momento el valor de radio de acción tomando en cuenta cualquier nuevo ensayo clínico.

Una primera etapa 210 del procedimiento de asistencia consiste entonces en permitir la carga y la visualización de un fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas, o bien por resonancia magnética, o bien por ultrasonidos, preferentemente transversales planas, de la zona a tratar en una interfaz gráfica de usuario mostrada en una pantalla del ordenador. El fichero numérico está por ejemplo en formato DICOM. La figura 10 ilustra, a título de ejemplo, una captura de pantalla de ordenador que representa la interfaz gráfica de usuario 6 que comprende una zona en la que se ha cargado, para su visualización, una imagen transversal 7 de una próstata de un paciente. Como se puede ver en esta captura de pantalla, la interfaz gráfica 6 comprende también una zona 8 de informaciones con varios campos que el usuario puede dar mediante introducción directa mediante un teclado conectado al ordenador, y diferentes teclas de control que permiten al usuario iniciar varias acciones. En particular, al final de la etapa 210, el usuario puede navegar entre los diferentes cortes del fichero numérico de imágenes gracias a las teclas de navegación de una zona 9 de la interfaz, acercar la imagen, respectivamente alejar la imagen, sobre cada imagen 7 mostrada por medio de dos teclas de una zona 10 de la interfaz. Otras teclas permiten el desplazamiento de la imagen mostrada, o la modificación del contraste. Se pueden introducir diversas informaciones sobre el paciente directamente en la zona 8 de la interfaz, por ejemplo el centro de examen, el identificador y el nombre del paciente, su fecha de nacimiento, la dosis y la energía suministradas, y cualquier comentario apropiado. Todas estas informaciones son grabadas al final de la planificación, por ejemplo en un fichero en formato PDF.

Al final de la etapa 210, el especialista puede proceder, directamente sobre la interfaz gráfica 6, a una etapa 220 de contorneado de la zona a tratar. Este contorneado se efectúa por introducción directa sobre cada imagen 7 de la serie mostrada en la interfaz gráfica 6, preferentemente por medio del ratón conectado al ordenador. El contorno introducido por el especialista se muestra directamente en superposición sobre cada una de las imágenes, permitiéndole aportar todas las modificaciones del contorno que sean necesarias antes de pasar a la etapa siguiente. La figura 11 representa, a título de ejemplo, una captura de pantalla de ordenador que representa la zona de la interfaz gráfica de usuario en la que se puede visualizar un contorno 11 dibujado por el usuario que aparece en superposición de la imagen transversal plana 7.

Conviene señalar en esta etapa que, durante un tratamiento por PDT del cáncer de la próstata, se pueden tratar diferentes zonas de la glándula. De conformidad con estos diferentes procedimientos realizados en clínica, el procedimiento de asistencia realizado por ordenador permite ventajosamente al usuario definir el apropiado para el paciente. Ofrece así cuatro posibilidades:

- el tratamiento de la glándula entera;
- el tratamiento del lóbulo derecho (hemiablación derecha);
- el tratamiento del lóbulo izquierdo (hemiablación izquierda);
- el tratamiento focal.

Previamente a la etapa de contorneado 220, el usuario puede seleccionar ventajosamente el tipo de tratamiento que considera, por ejemplo por medio de una zona de selección 12 por menú desplegable de la interfaz gráfica de usuario (véase la figura 10).

- 5 En función del tipo de tratamiento seleccionado, el usuario podrá tener que introducir, además del contorno de la próstata, otros contornos que definen más precisamente la zona a tratar.

10 Al final de la etapa de contorneado 220, se dispone así de una serie de IRM transversales y de contornos de la zona a tratar que aparecen en superposición sobre la zona de visualización de la interfaz gráfica de usuario. Las mismas teclas de navegación 9, de aumento 10, de modificación de contraste o de desplazamiento que los descritos anteriormente pueden ser utilizados en esta etapa. Los contornos pueden ser ventajosamente grabados para cargarse y mostrarse ulteriormente en cualquier momento.

15 La etapa siguiente 230 del procedimiento de asistencia a la planificación según la invención consiste en la medición del volumen de la zona a tratar por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico clásico de los contornos introducidos en la etapa 220. Esta etapa se inicia preferentemente tras la acción del usuario sobre una tecla de control específica, tal como la tecla de control 13 representada en la figura 10, en el caso en el que la zona a tratar corresponde al conjunto de la próstata. El volumen así medido se muestra ventajosamente en cm^3 sobre la interfaz gráfica. Cuando el volumen medido es el de la próstata, se puede también prever calcular y mostrar las dimensiones máximas en milímetros de la próstata en los tres planos del espacio (transversal, sagital y coronal).

25 La etapa 240 siguiente del procedimiento de asistencia a la planificación según la invención consiste en permitir la visualización y el posicionamiento de una representación plana de la rejilla de braquiterapia en superposición sobre cada imagen de la serie y contornos introducidos correspondientes. Para este propósito, el usuario debe seleccionar una imagen, entre la serie de imágenes transversal previamente cargada, preferentemente la que corresponde al corte central de la serie. Esta imagen seleccionada se muestra en la zona de visualización, correspondiente de la interfaz gráfica con, en superposición, el o los contornos previamente introducidos en la etapa 220. En esta etapa, el usuario puede ventajosamente definir un primer margen de seguridad que corresponde a la distancia mínima necesaria entre las posiciones de las fibras elegibles y la cápsula de la próstata. Esta distancia es, por defecto, inicializada a un valor fijo predeterminada, por ejemplo igual a 6 mm, pero puede ser modificada por medio de la interfaz gráfica, a nivel de una zona de introducción 14 (véase la figura 10). La etapa 240 se inicia preferentemente por el usuario, por ejemplo por accionamiento de una tecla de acción específica de la interfaz gráfica de usuario situado en la zona de introducción 14.

35 Las figuras 12a y 12b representan, a título de ejemplo, dos copias de pantalla obtenidas durante la realización de la etapa 240. Más precisamente, la figura 12a representa la zona de la interfaz gráfica de usuario en la que aparecen simultáneamente la imagen transversal plana 7 seleccionada, el contorno 11 asociado previamente introducido por el usuario (etapa 220), y un cuadrado 15 cuyo lado corresponde al primer margen de seguridad, y cuyo centro corresponde a una posición específica en la rejilla de braquiterapia, típicamente la posición D1 que corresponde a la intersección entre la columna central D de la rejilla ilustrada en la figura 1, y la línea inferior 1 de esta rejilla. Este cuadrado puede desplazarse ventajosamente por el usuario por medio de la interfaz gráfica pulsando sobre su punto central.

45 La figura 12b representa, por su parte, la zona de la interfaz gráfica 6 en la que aparece una representación plana gráfica 16 de la rejilla de braquiterapia, en superposición, con respecto a una imagen transversal plana 7 seleccionada y a un contorno 11 correspondiente previamente introducido (etapa 220). La representación plana 16 aparece como una pluralidad de signos, aquí unos círculos, dispuestos en matriz según la rejilla de braquiterapia de la figura 1. Unos colores pueden utilizarse ventajosamente en esta etapa para dar una indicación visual al usuario de las posiciones de fibras eventualmente elegibles para el tratamiento. Por ejemplo, un círculo de color blanco significaría que la posición no es elegible ya que está situada fuera del contorno de la próstata, y un círculo de color rojo correspondería a una posición en el interior del contorno de la próstata, pero no elegible o bien por que no está en la zona a tratar, o bien por que está demasiado cerca de una zona de riesgo, por ejemplo de la cápsula o de la uretra, en función del margen de seguridad previamente definido. Un círculo de color verde podrá entonces significar que una posición particular es elegible, lo que da así una indicación sobre el número máximo de fibras ópticas que podrá seleccionarse.

60 La etapa siguiente 250 (figura 9) constituye el núcleo del procedimiento de asistencia a la planificación según la invención. Se refiere a la determinación automática por el cálculo de los parámetros óptimos en término de número de fibras ópticas a utilizar, de su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia y de su longitud de inserción que permitirán obtener la mejor correspondencia entre un volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido en la etapa 230 de la zona a tratar.

65 El cálculo del volumen teórico de acción se basa en los mismos principios de modelización que los explicitados en referencia al procedimiento de modelización 100 de la figura 2. Así, este volumen total teórico de acción se calcula en función de la posición de cada fibra, y del volumen elemental de acción teórica de una fibra, correspondiendo este último volumen elemental al volumen de un cilindro de radio de acción R predeterminado, y de la altura que

corresponde a la longitud de inserción de la fibra.

Para permitir la optimización, la etapa 250 utiliza preferentemente un algoritmo de optimización de tipo descenso de gradiente, como el algoritmo de Powell. Este algoritmo realiza unas minimizaciones unidimensionales según unas direcciones conjugadas. Dos vectores (o direcciones) S_1 y S_2 de $\mathbb{R}^n$ son conjugados frente a una matriz definida positiva y simétrica A si $S_1^T A S_2 = 0$. Este algoritmo necesita así la definición de una función objetiva f a minimizar. Aquí, la función f se ha determinado de manera que el algoritmo posicione las fibras lo mejor posible, es decir con un recubrimiento óptimo de la zona diana, pero bajo la restricción de que no debe haber región necrosada extraprostática (fuera de la diana). La función utilizada puede definirse matemáticamente por la relación siguiente:

$$f = \sum_{i=1}^N w_1 v_i \cap T - w_2 v_i \cap H$$

En la que N es un número total de fibras, i es un índice representativo de una fibra específica, v es un voxel, T la región diana y H la que se queda fuera de la diana, y w_1 y w_2 son unos pesos positivos fijados.

Dicho de otra manera, el algoritmo de Powell se utiliza aquí para encontrar los mejores valores de parámetros (número N , posición de cada fibra i , longitud de inserción) que minimizarán la diferencia entre el volumen teórico calculado para diferentes valores de parámetros y el volumen medido de la zona a tratar. En la práctica, el algoritmo empezará imponiendo un primer valor de N posible, estimado dividiendo el volumen diana medido en la etapa 230 por el volumen elemental de acción teórico de una fibra, siendo este último igual a $\pi R^2 L$, en el que R es el radio de acción predefinido de la fibra.

El algoritmo se prosigue entonces buscando de manera repetitiva, para todas las posiciones y longitud de inserción posibles de fibras, las que permitirán al algoritmo converger hacia el valor mínimo de la función f . Teniendo en cuenta la modelización seleccionada y la simplicidad de los cálculos utilizados por el algoritmo, se puede obtener muy rápidamente un resultado, al final de un tiempo de algunos minutos solamente. Los cálculos son aún más rápidos ya que el algoritmo considera sólo las posiciones efectivamente elegibles (círculos de color verde sobre la representación plana de la rejilla mostrada en la etapa 240).

La etapa de optimización 250 se inicia preferentemente por el usuario, por ejemplo por accionamiento de una tecla de acción específica 17 de la interfaz gráfica de usuario 6 situada en una zona de introducción 18 (véase la figura 10).

Conviene señalar que una de las mayores flexibilidad de utilización puede también ofrecerse proponiendo al usuario, antes del lanzamiento de la optimización 250, elegir algunos parámetros, como por ejemplo el número de fibras a utilizar, por tanto que este número no sea incompatible con el número máximo de fibras que son elegibles en la zona a tratar. En este caso, el número de fibras se introduce directamente por el usuario, preferentemente a nivel de la zona de introducción 18 de la interfaz gráfica. Por otro lado, el usuario puede definir el mismo, además del primer margen de seguridad antes citado, dos márgenes de seguridad suplementarios, un primer margen que corresponde a la distancia mínima entre el extremo de las fibras y la cápsula de la próstata a nivel de la base (fijada por defecto a 5 mm), y un segundo margen de seguridad que corresponde a la distancia mínima entre el extremo de las fibras y la cápsula de la próstata a nivel del ápex (fijado por defecto a 3 mm). Estos diferentes márgenes de seguridad pueden modificarse ventajosamente por el usuario, por introducción directa, a nivel de campos específicamente designados en la zona de introducción 18 de la interfaz gráfica. Finalmente, como ya se ha mencionado anteriormente, el usuario puede seleccionar el valor R del radio de acción en el conjunto de valores {5,5 mm; 5,6 mm; 6,5 mm; 7,5 mm; 8,5 mm}.

En todos los casos, al final de la etapa 250 de optimización, se dispone de un resultado que da como mínimo el número (seleccionado por el usuario u optimizado automáticamente), la posición y la longitud de cada fibra, habiendo sido el valor de todos estos parámetros optimizado en el caso particular del paciente. Este resultado se muestra ventajosamente en la interfaz gráfica del usuario, por ejemplo en una zona de visualización específica 19 (figura 10) próxima de la zona de introducción 18.

Además de estos datos, se pueden prever también mostrar los datos adicionales siguientes:

- el porcentaje de recubrimiento de la necrosis simulado con respecto al volumen diana.
- un índice que corresponde a la suma de las longitudes de las fibras sobre el volumen diana.
- la suma de la longitud de las fibras.
- una representación gráfica del volumen de acción simulado sobre las imágenes IRM en las tres incidencias (axial – coronal y sagital).

Por supuesto, el resultado se graba también, por ejemplo en forma de un fichero en formato PDF, de manera que el usuario pueda consultar en cualquier momento, mediante visualización en ordenador o impresión sobre papel, un informe de planificación que da un resumen en particular:

- 5 - de cualquier información del paciente previamente entrada en la interfaz gráfica;
- de los diferentes volúmenes medidos;
- 10 - del tipo de tratamiento seleccionado;
- de los márgenes de seguridad considerados en la optimización;
- del radio de acción de las fibras utilizado;
- 15 - del número de fibras elegido u optimizado;
- de la posición y longitud de las fibras;
- 20 - de las distancias entre cada fibra;
- del índice, de la suma de las longitudes de las fibras y del porcentaje de recubrimiento obtenidos;
- de los diferentes cortes IRM utilizados para la planificación.
- 25 La planificación obtenida puede ser ventajosamente afinada, por ejemplo modificando manualmente el número de fibras. En cada adición o supresión de fibra, el porcentaje de recubrimiento, el índice y la suma de las longitudes de las fibras son recalculados y mostrados en la interfaz. Una nueva planificación para un mismo paciente puede además impulsarse fácilmente modificando uno o varios parámetros seleccionados entre:
- 30 - el posicionamiento de la rejilla de braquiterapia
- el número de fibras
- 35 - los márgenes de seguridad
- el radio de acción de las fibras.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento (200) de asistencia, realizado por ordenador, para la planificación de un tratamiento de un futuro paciente por terapia fotodinámica, durante el cual una sustancia fotosensible predefinida debe administrarse al futuro paciente, después sometida a una iluminación a una longitud de onda predeterminada por medio de un número de fibras ópticas idénticas aptas para ser introducidas en una longitud de inserción en la zona a tratar según una posición con respecto a una rejilla de braquiterapia (1), siendo cada fibra óptica del tipo que emite con una intensidad máxima en una dirección perpendicular al eje longitudinal de la fibra, que comprende:
 - 5 - una fase de modelización del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible por el de un cilindro de radio de acción R y de longitud L que corresponde a dicha longitud de inserción, siendo dicho radio de acción R determinado por la realización de las etapas siguientes:
 - construcción (110) de una base de datos informática a partir de datos de una pluralidad de ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes pacientes utilizando dicha sustancia fotosensible asociada a al menos una fibra óptica, estando cada ensayo clínico asociado a un conjunto de parámetros que corresponden a las condiciones reales del ensayo clínico y que comprende al menos el número de fibras ópticas utilizadas, su posición con respecto a una rejilla de braquiterapia, y la longitud de inserción de cada una de las fibras en la zona a tratar, consistiendo dicha construcción en memorizar para cada paciente, en dicha base de datos, un primer fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona a tratar antes del ensayo clínico, un segundo fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona después del ensayo clínico, y dicho conjunto de parámetros que corresponde a las condiciones reales del ensayo clínico;
 - medir (120), para cada paciente de la base de datos, el volumen de la zona efectivamente necrosada durante el ensayo clínico, a partir de dichos primer y segundo ficheros numéricos;
 - calcular (130) para cada paciente de la base de datos, el volumen total teórico de acción en función de los parámetros de dicho conjunto y del volumen elemental de acción teórico de una fibra;
 - determinar (140) dicho radio de acción R por correlación del volumen total teórico de acción calculado, para cada paciente en la base de datos, con el volumen medido de la zona efectivamente necrosada;
 - una fase de planificación del tratamiento del futuro paciente que comprende las etapas de:
 - cargar y visualizar (210) un fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes (7) numéricas de la zona a tratar en una interfaz gráfica de usuario (6) mostrado en una pantalla de ordenador;
 - contornear (220) la zona a tratar por introducción directa sobre cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador;
 - medir (230) el volumen de la zona a tratar por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico de los contornos (11) introducidos;
 - visualizar y posicionar (240) una representación plana (16) de la rejilla de braquiterapia (1) en superposición sobre cada imagen (7) de la serie y contornos (11) introducidos correspondientes;
 - determinar (250) mediante el cálculo del número de fibras ópticas a utilizar, su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia y de su longitud de inserción que optimizan la correspondencia de un volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido de la zona a tratar, siendo dicho volumen total teórico de acción calculado en función de la posición de cada fibra, y del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible modelizado durante la fase de modelización.
 - 10 - una fase de modelización del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible por el de un cilindro de radio de acción R y de longitud L que corresponde a dicha longitud de inserción, siendo dicho radio de acción R determinado por la realización de las etapas siguientes:
 - construcción (110) de una base de datos informática a partir de datos de una pluralidad de ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes pacientes utilizando dicha sustancia fotosensible asociada a al menos una fibra óptica, estando cada ensayo clínico asociado a un conjunto de parámetros que corresponden a las condiciones reales del ensayo clínico y que comprende al menos el número de fibras ópticas utilizadas, su posición con respecto a una rejilla de braquiterapia, y la longitud de inserción de cada una de las fibras en la zona a tratar, consistiendo dicha construcción en memorizar para cada paciente, en dicha base de datos, un primer fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona a tratar antes del ensayo clínico, un segundo fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona después del ensayo clínico, y dicho conjunto de parámetros que corresponde a las condiciones reales del ensayo clínico;
 - medir (120), para cada paciente de la base de datos, el volumen de la zona efectivamente necrosada durante el ensayo clínico, a partir de dichos primer y segundo ficheros numéricos;
 - calcular (130) para cada paciente de la base de datos, el volumen total teórico de acción en función de los parámetros de dicho conjunto y del volumen elemental de acción teórico de una fibra;
 - determinar (140) dicho radio de acción R por correlación del volumen total teórico de acción calculado, para cada paciente en la base de datos, con el volumen medido de la zona efectivamente necrosada;
 - una fase de planificación del tratamiento del futuro paciente que comprende las etapas de:
 - cargar y visualizar (210) un fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes (7) numéricas de la zona a tratar en una interfaz gráfica de usuario (6) mostrado en una pantalla de ordenador;
 - contornear (220) la zona a tratar por introducción directa sobre cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador;
 - medir (230) el volumen de la zona a tratar por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico de los contornos (11) introducidos;
 - visualizar y posicionar (240) una representación plana (16) de la rejilla de braquiterapia (1) en superposición sobre cada imagen (7) de la serie y contornos (11) introducidos correspondientes;
 - determinar (250) mediante el cálculo del número de fibras ópticas a utilizar, su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia y de su longitud de inserción que optimizan la correspondencia de un volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido de la zona a tratar, siendo dicho volumen total teórico de acción calculado en función de la posición de cada fibra, y del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible modelizado durante la fase de modelización.
 - 15 - construcción (110) de una base de datos informática a partir de datos de una pluralidad de ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes pacientes utilizando dicha sustancia fotosensible asociada a al menos una fibra óptica, estando cada ensayo clínico asociado a un conjunto de parámetros que corresponden a las condiciones reales del ensayo clínico y que comprende al menos el número de fibras ópticas utilizadas, su posición con respecto a una rejilla de braquiterapia, y la longitud de inserción de cada una de las fibras en la zona a tratar, consistiendo dicha construcción en memorizar para cada paciente, en dicha base de datos, un primer fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona a tratar antes del ensayo clínico, un segundo fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes numéricas de la zona después del ensayo clínico, y dicho conjunto de parámetros que corresponde a las condiciones reales del ensayo clínico;
 - 20 - medir (120), para cada paciente de la base de datos, el volumen de la zona efectivamente necrosada durante el ensayo clínico, a partir de dichos primer y segundo ficheros numéricos;
 - 25 - calcular (130) para cada paciente de la base de datos, el volumen total teórico de acción en función de los parámetros de dicho conjunto y del volumen elemental de acción teórico de una fibra;
 - 30 - determinar (140) dicho radio de acción R por correlación del volumen total teórico de acción calculado, para cada paciente en la base de datos, con el volumen medido de la zona efectivamente necrosada;
 - una fase de planificación del tratamiento del futuro paciente que comprende las etapas de:
 - cargar y visualizar (210) un fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes (7) numéricas de la zona a tratar en una interfaz gráfica de usuario (6) mostrado en una pantalla de ordenador;
 - contornear (220) la zona a tratar por introducción directa sobre cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador;
 - medir (230) el volumen de la zona a tratar por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico de los contornos (11) introducidos;
 - visualizar y posicionar (240) una representación plana (16) de la rejilla de braquiterapia (1) en superposición sobre cada imagen (7) de la serie y contornos (11) introducidos correspondientes;
 - determinar (250) mediante el cálculo del número de fibras ópticas a utilizar, su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia y de su longitud de inserción que optimizan la correspondencia de un volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido de la zona a tratar, siendo dicho volumen total teórico de acción calculado en función de la posición de cada fibra, y del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible modelizado durante la fase de modelización.
 - 35 - cargar y visualizar (210) un fichero numérico que corresponde a una serie de imágenes (7) numéricas de la zona a tratar en una interfaz gráfica de usuario (6) mostrado en una pantalla de ordenador;
 - 40 - contornear (220) la zona a tratar por introducción directa sobre cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador;
 - 45 - medir (230) el volumen de la zona a tratar por reconstrucción volumétrica a partir de un tratamiento numérico de los contornos (11) introducidos;
 - 50 - visualizar y posicionar (240) una representación plana (16) de la rejilla de braquiterapia (1) en superposición sobre cada imagen (7) de la serie y contornos (11) introducidos correspondientes;
 - 55 - determinar (250) mediante el cálculo del número de fibras ópticas a utilizar, su posición con respecto a la rejilla de braquiterapia y de su longitud de inserción que optimizan la correspondencia de un volumen total teórico de acción calculado con el volumen medido de la zona a tratar, siendo dicho volumen total teórico de acción calculado en función de la posición de cada fibra, y del volumen elemental de acción teórica de una fibra óptica en asociación con dicha sustancia fotosensible modelizado durante la fase de modelización.
 2. Procedimiento (200) de asistencia según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha serie de imágenes (7) numéricas de la zona a tratar corresponde a unas imágenes transversales de la zona a tratar.
 3. Procedimiento (200) de asistencia según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que dichas imágenes numéricas son unas imágenes de resonancia magnética o unas imágenes por ultrasonidos.
 4. Procedimiento (200) de asistencia según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la etapa (250) de determinación por el cálculo utiliza un algoritmo de optimización de tipo bajada de gradiente.
 5. Procedimiento (200) de asistencia según la reivindicación 4, caracterizado por que la etapa (250) de determinación por el cálculo utiliza el algoritmo de Powell.
 6. Procedimiento (200) de asistencia según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que, durante la fase de modelización, las series de imágenes numéricas de dichos primero y segundo ficheros numéricos

corresponden a imágenes transversales de la zona respectivamente antes y después del tratamiento.

7. Procedimiento (200) de asistencia según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que durante la fase de modelización, la etapa (120) de medición del volumen de la zona efectivamente necrosada comprende las etapas siguientes:

- cargar y visualizar (121) la serie de imágenes del segundo fichero informático en una interfaz gráfica de usuario mostrado en una pantalla de ordenador;

- contornear (122) de la zona efectivamente necrosada por introducción directa en cada imagen de la serie mostrada en la pantalla de ordenador;

- medir (123) el volumen de la zona efectivamente necrosada por reconstrucción volúmica a partir de un tratamiento numérico de los contornos introducidos.

8. Producto de programa de ordenador que, cuando se utiliza en un ordenador informático, realiza el procedimiento de asistencia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

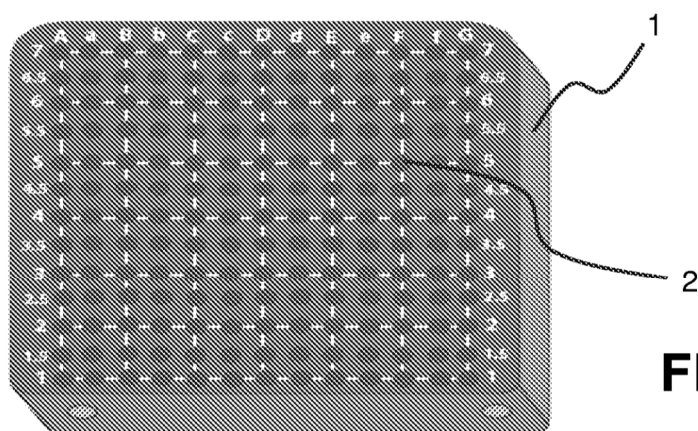


FIG. 1

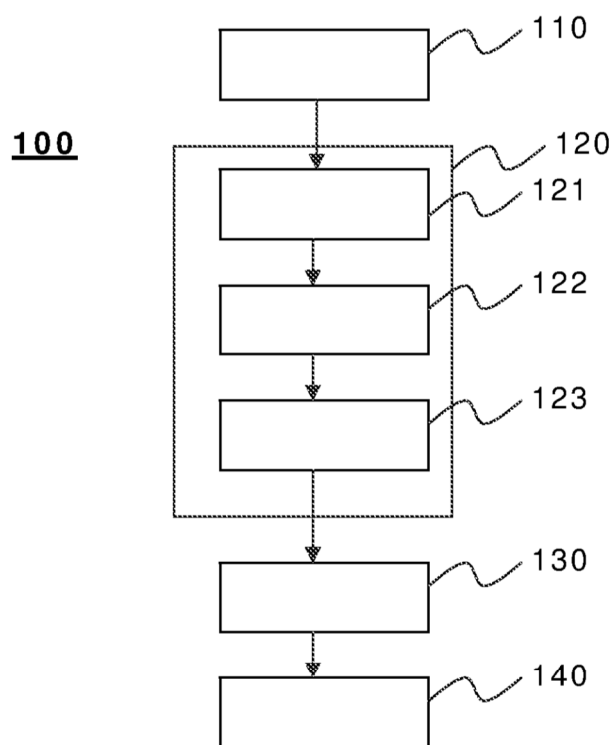


FIG. 2

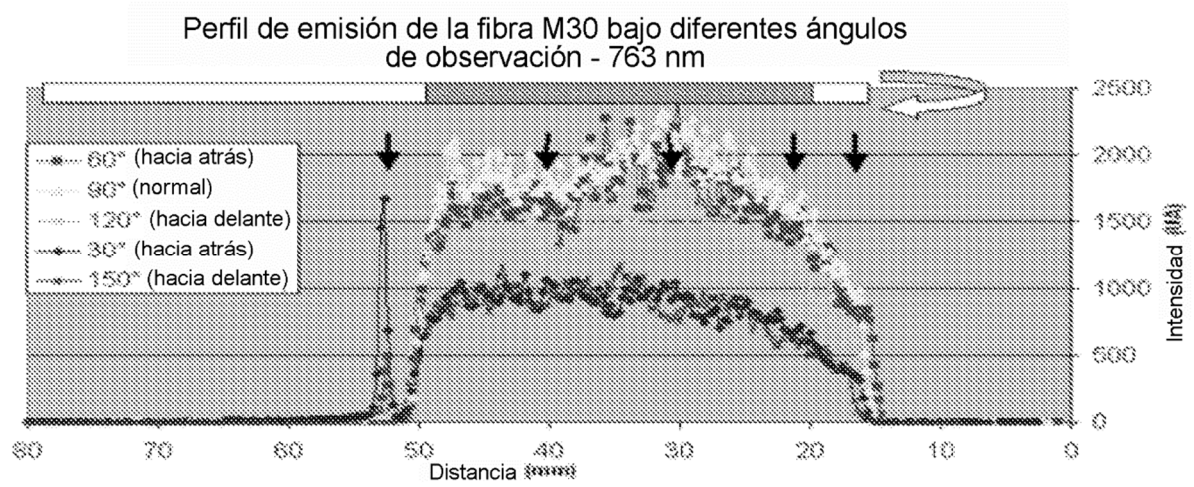


FIG.3

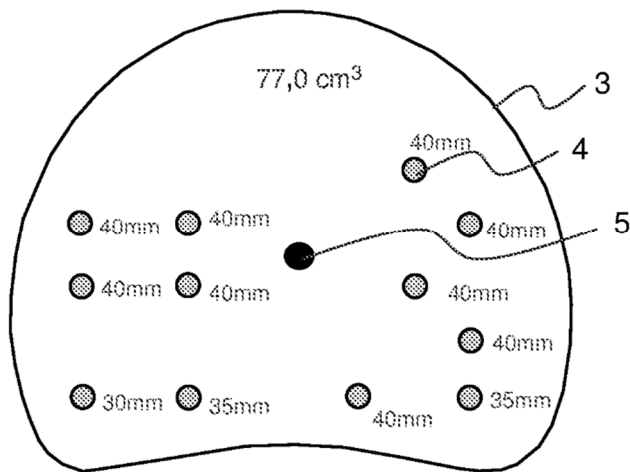
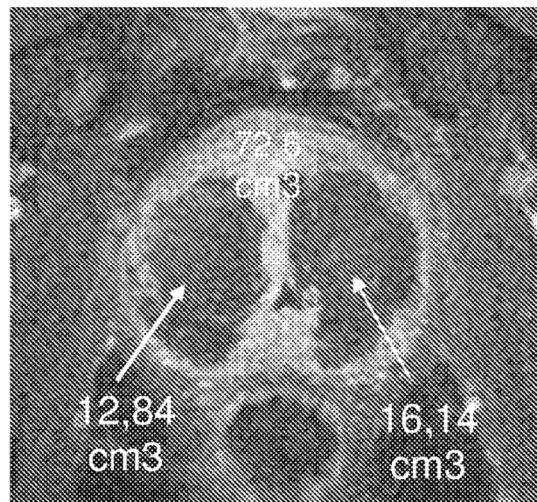


FIG.4

FIG.5



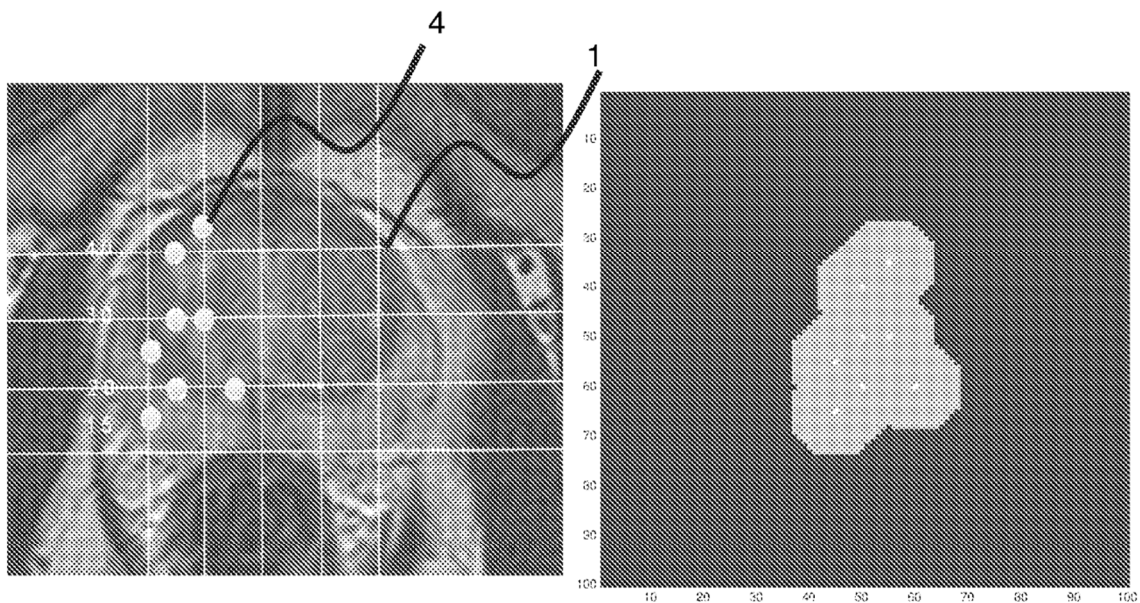


FIG. 6

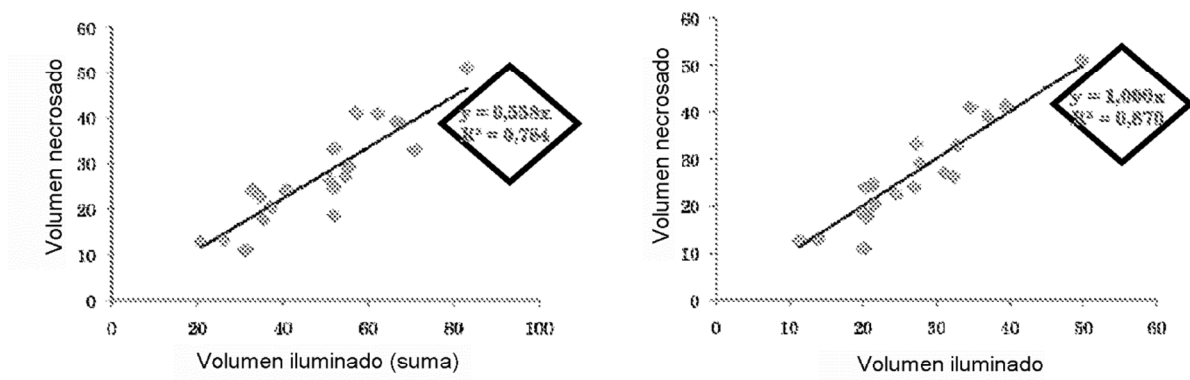


FIG. 7

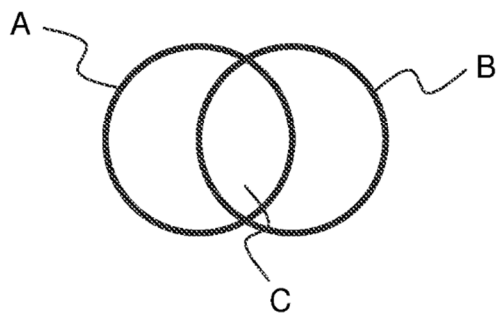
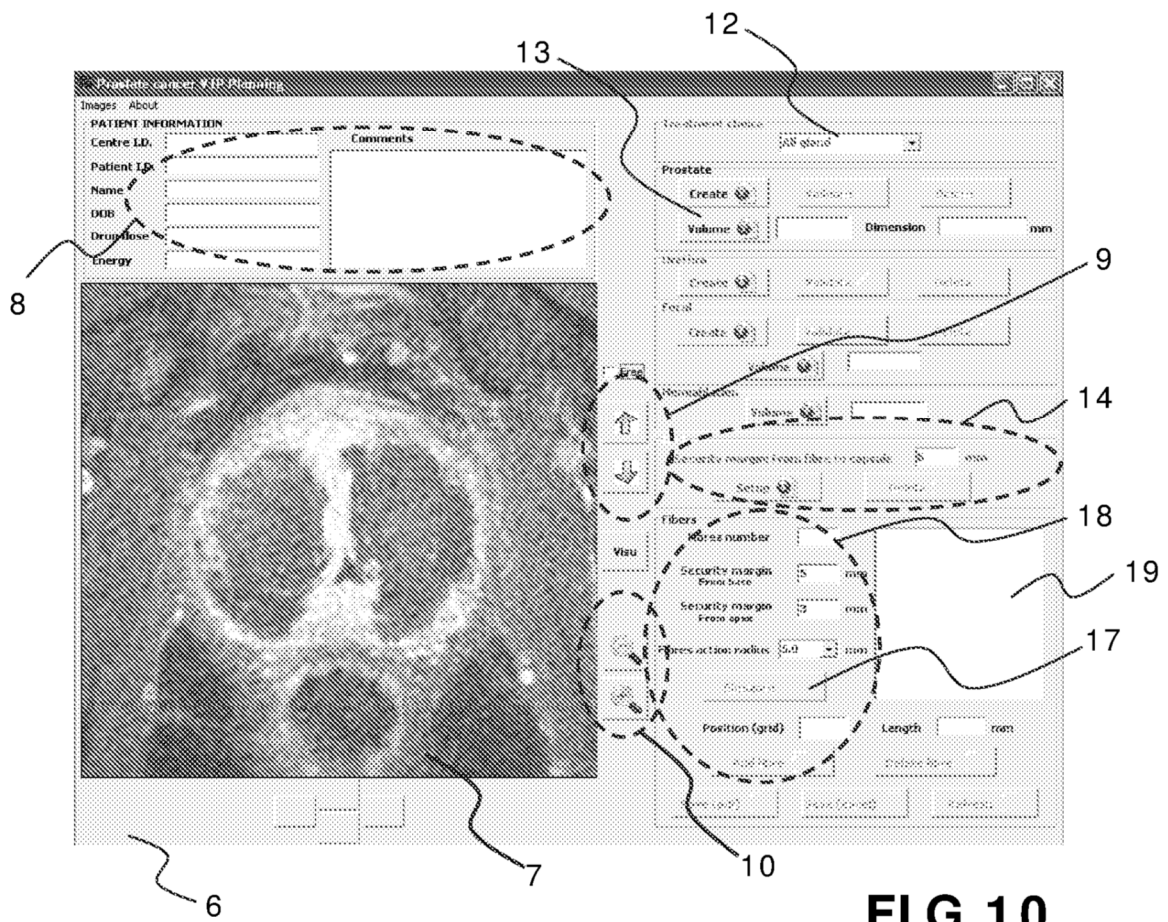
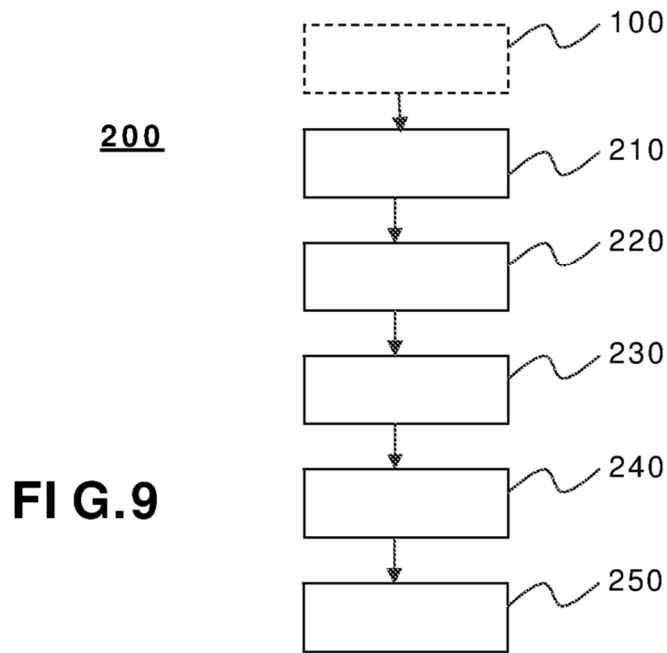
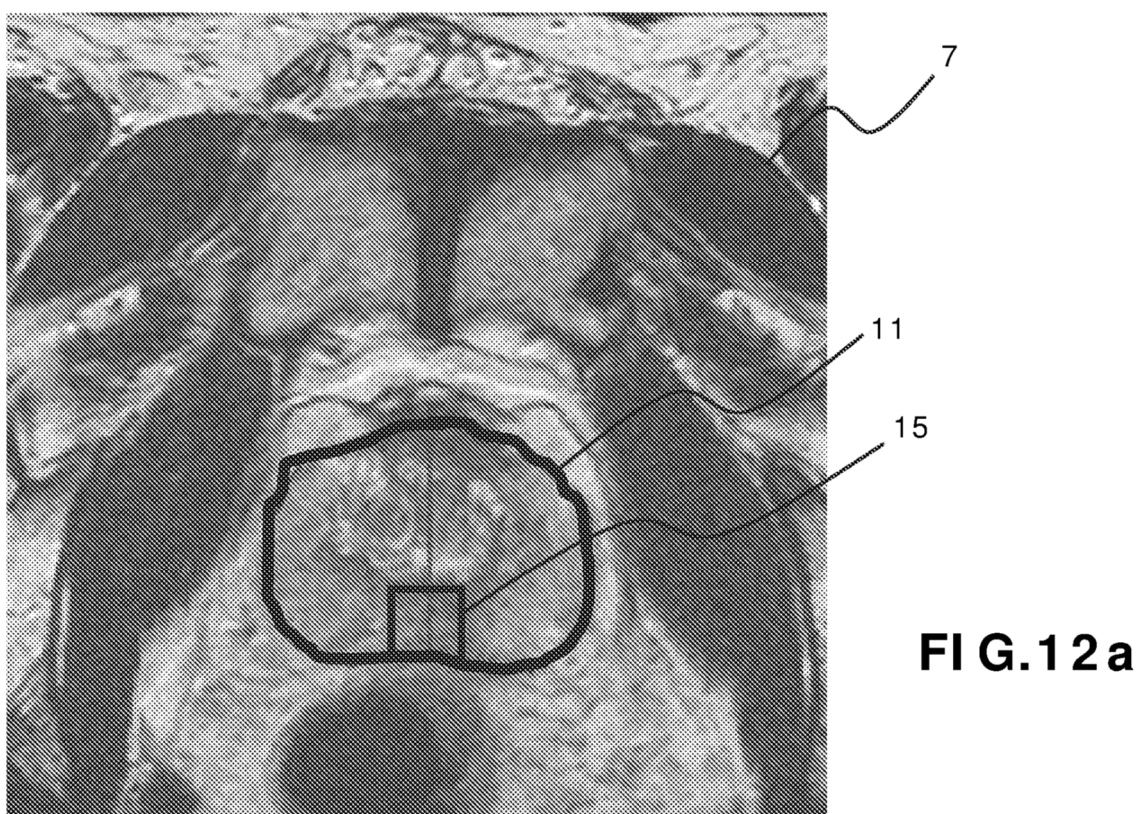
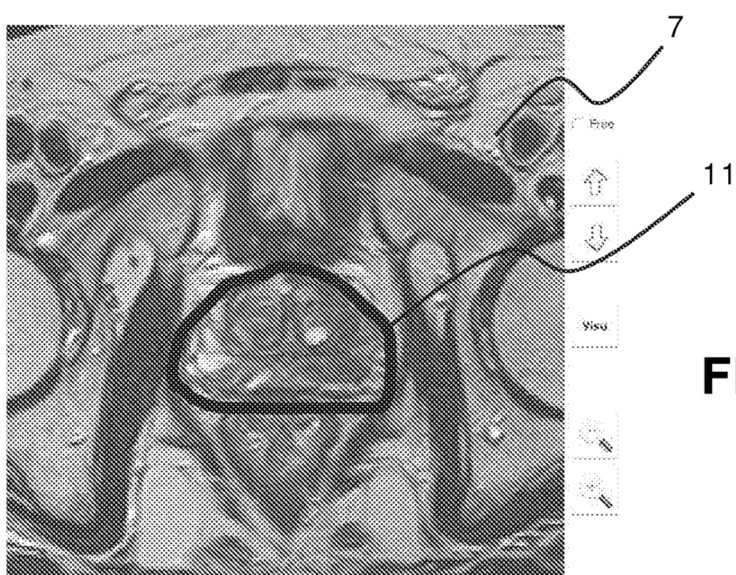


FIG. 8





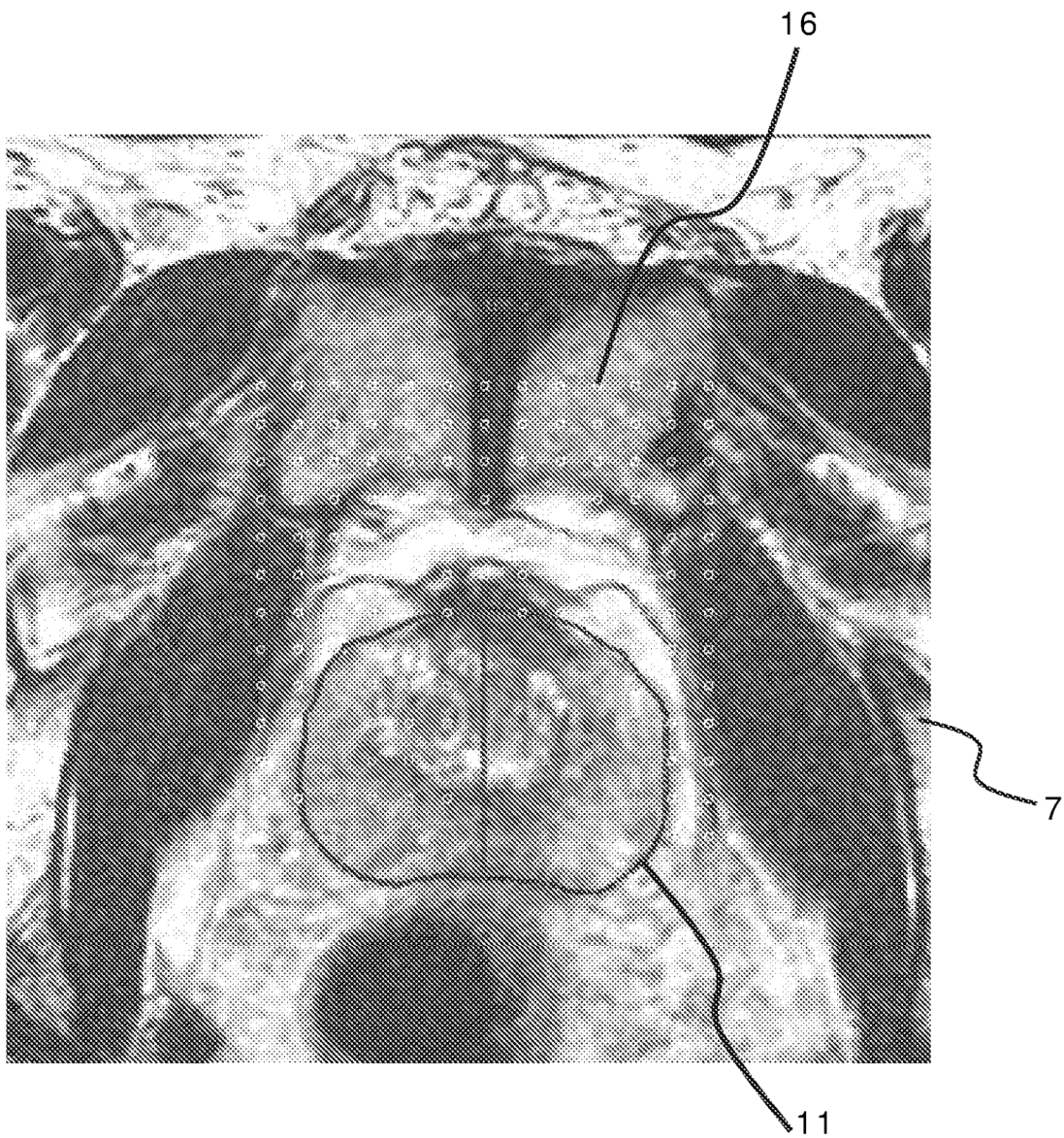


FIG.12b