

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 463**

51 Int. Cl.:

A61B 18/02 (2006.01)

A61B 34/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2009 PCT/US2009/069046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10075305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 09835716 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2367492**

54 Título: **Sistema de control de ablación de tejido a base de isotermas**

30 Prioridad:

23.12.2008 US 203313 P

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

02.02.2018

73 Titular/es:

**CRYOMEDIX LLC (100.0%)
11508 San Victorio Avenue NE
Albuquerque, New Mexico 87111, US**

72 Inventor/es:

**BABKIN, ALEXEI y
LITTRUP, PETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 652 463 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 control de ablación de tejido a base de isoterma

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente invención reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional n.º 61/203.313, enviada el 23 de diciembre de 2008.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a planificar, monitorizar y a la regulación de gradientes de temperatura o isoterma, para el tratamiento térmico del tejido y, en particular, la crioablación del tejido.

10 El tratamiento térmico de los tejidos se ha vuelto un procedimiento de tratamiento en aumento eficaz para una diversidad de casos patológicos. Por ejemplo, las malignidades en órganos corporales tales como hígado, pulmones, riñón, próstata, mama y otros órganos se tratan exitosamente por ablación térmica cuando el calor o el frío destruyen irreversiblemente el tejido patológico. Las temperaturas diana se enfatizan generalmente ya que los cambios irreversibles que destruyen una célula se dan más confiables a estos niveles, pero el tiempo en que se mantienen aquellas temperaturas diana también es importante.

15 Por ejemplo, la muerte celular consistente usando calor requiere habitualmente temperaturas mayores de 50 °C durante más de un (1) minuto, mientras que la congelación de tejido requiere dos (2) ciclos de temperaturas de tejido diana a menos de -20 °C durante más de tres (3) minutos cada uno, separados espacialmente por una descongelación pasiva de más de tres (3) minutos. Estas suposiciones generales son variables dependiendo de las condiciones del tejido local de: 1) vasos sanguíneos adyacentes o vasculatura, que actúan como sumideros de calor; 20 2) perfusión del tejido desde el flujo sanguíneo de la micro-vasculatura y; 3) las características térmicas globales del tejido, tales como conductividad térmica y capacitancia, que parecen relacionadas con la relación de fluido y/o el contenido de fibra.

25 En conexión con los crio-tratamientos, la anatomía localizada que rodea a un área diana a tratarse (por ejemplo, congelarse) o tumor, puede evaluarse por diversas técnicas de formación de imagen tales como ultrasonidos (US), rayos X, tomografía computarizada (CT) o formación de imagen por resonancia magnética (MRI).

El ultrasonido claramente muestra solo los ecos brillantes del borde delantero del hielo más cercano a la sonda de ultrasonidos. La interfaz entre el tejido congelado y no congelado tiene diferencias de velocidad del sonido marcadas. Casi todos los ecos se reflejan penetrando mínimas señales en la bola de hielo. Esto provoca una formación de sombra marcada detrás del borde delantero del hielo, oscureciendo todas las estructuras posteriores.

30 La técnica de rayos X planos solo es capaz de mostrar el borde del tejido congelado de menor densidad. Esto es posible, sin embargo, solamente si el tejido está suficientemente comprimido para permitir la detección de la diferencia de densidad como una sombra proyectada que es perpendicular al eje principal del rayo X. Tanto las técnicas de ultrasonidos como de rayos X proporcionan de esta manera solo información parcial que se refiere al tamaño y la posición del tejido congelado tridimensional y no pueden definir el volumen de crioablación 35 tridimensional contenido dentro del tejido congelado.

Las técnicas de CT y MRI se prefieren por encima de los ultrasonidos y los rayos X ya que pueden producir un volumen de tejido reconstruido a partir de la secuencia habitual de imágenes axiales. Además, pueden realizarse antes, durante y después de la potenciación de contraste intravenoso para evaluar la vascularidad del tumor diana con respecto a los tejidos circundantes. CT está más fácilmente disponible que las unidades de MR intervencionales 40 dentro de la comunidad y no tienen problemas de incompatibilidad con metales. Sin embargo, la MRI puede proporcionar mayor contraste entre los diferentes tejidos blandos y/o congelados que CT y tiene secuencias de formación de imágenes sensibles a temperatura. A diferencia de CT, MRI no usa radiación ionizante, pero usa un campo magnético poderoso y campos de radiofrecuencia pulsada para provocar que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotatorio detectable por el escáner. Estas señales pueden manipularse por campos 45 magnéticos adicionales para formar suficiente información para construir una imagen volumétrica del objeto diana.

Las Pat. de EE.UU. N.º 6.773.408 y 6.904.305 se refieren a procedimientos y terapias intervencionales médicos de MRI, aplicando energía de ablación a los tejidos diana y que se refieren además a monitorizar tal terapia por aplicación de resonancia magnética. La tecnología descrita en las patentes '408 y '305 se basa parcialmente en el hecho de que ciertas secuencias de MRI conocidas son sensibles a temperatura, de tal manera que los datos de 50 resonancia magnética adquiridos usando estos procedimientos indicarán cambios en la temperatura de los tejidos. Por ejemplo, un parámetro de resonancia magnética denominado **T1** (tiempo de relajación de espín) variará con la temperatura. Si un aparato de formación de imagen de resonancia magnética se adecúa a adquirir **T1** para diversos elementos con volumen dentro del sujeto, los datos para diferentes elementos variarán con la temperatura, al menos dentro de un tejido que tenga generalmente la misma composición. Los datos pueden 55 mostrarse como imagen visible y por lo tanto diferentes temperaturas pueden mostrarse por las diferencias en el brillo o el color dentro de la imagen mostrada. Desafortunadamente, este enfoque solamente puede mostrar el grado

de calentamiento dentro de una localización dentro del cuerpo a calentarse.

Estos procedimientos se han conocido bien pero no se han adoptado ampliamente en la práctica médica. Los instrumentos de formación de imagen de resonancia magnética incluyen imanes grandes y precisos que se disponen para imponer un campo magnético alto pero también limitan gravemente el acceso al sujeto diana. Además, los instrumentos MRI deben ser de tal manera que no se afecten sustancialmente por el campo magnético poderoso del sistema de MRI. Los instrumentos médicos contruidos con materiales no compatibles con MRI pueden someterse a fuerzas indeseadas poderosas generadas por interacción magnética entre el instrumento y el campo magnético de MRI que pueden distorsionar la imagen de MRI. Adicionalmente, los circuitos eléctricos usados dentro del ambiente del MRI deben escudarse porque pueden someterse a corrientes inducidas generadas dentro del circuito eléctrico. La corriente inducida puede dar lugar a procedimientos sin control tales como la distorsión de los datos o las señales control. Las corrientes eléctricas inducidas por un campo magnético externo que interactúa con los componentes de los circuitos electrónicos podrían tener unos efectos distorsionadores durante su funcionamiento normal. Por ejemplo, los circuitos electrónicos con componentes de conmutación que conmutan a altas frecuencias (por ejemplo, ordenadores) y con potencial para la emisión de campos electromagnéticos deben escudarse estrictamente.

Otro defecto de la MRI es que los sistemas de MRI disponibles en el mercado no detectan ni muestran temperaturas dentro del tejido congelado. Se ha realizado investigación evaluando eco-tiempos ultracortos para evaluar el parámetro R2* y generar evaluación de temperatura dentro de la bola de hielo pero estas secuencias son complejas y especializadas a centros limitados.

Lo que se necesita es un sistema que proporcione la capacidad de la identificación directa o la localización de isotermas dentro del tejido congelado con identificación fiable del borde externo del volumen de ablación. Lo que se necesita además es un sistema que sea capaz de proporcionar estimación precisa del tamaño y la posición del volumen de ablación en criocirugía, ya que es una meta ablacionar todo el tejido patológico dañando tan poco como sea posible el tejido sano que rodea al tejido patológico. Lo que se necesita además es permitir que un médico, durante un procedimiento, tenga información precisa de qué tejidos se han congelado. Lo que se necesita además es un sistema adaptado para hacer el borde del volumen de ablación o alternativamente un sistema que facilite la estimación precisa del tamaño y la posición de dicho borde, para disminuir el peligro de las complicaciones quirúrgicas y evitar diversas consecuencias deletéreas a la salud a largo plazo y la calidad de vida del paciente que se recupera.

Los intentos para proporcionar sistemas para la criocirugía guiada por MRI se describen en la Pat. de EE.UU. N.º 5978697 y la Solicitud de Pat. de EE.UU. N.º 2006/0155268. La patente '697 describe un sistema con módulos internos y externos para la criocirugía guiada por MRI que comprende un imán de MRI que tiene una apertura para permitir el acceso de un cirujano al paciente quien está acomodado dentro de la habitación de MRI, un miembro de línea de un dispositivo quirúrgico que se extiende a través del canal del imán de MRI, un propio dispositivo quirúrgico que incluye: (a) un miembro de operación para operar al paciente; (b) un miembro de control para controlar al miembro de operación, posicionándose el miembro de control externamente a la habitación de MRI; (c) un miembro de línea que tiene un primer extremo conectable al miembro de operación y un segundo extremo conectable a dicho miembro de control, en el que una porción del miembro de línea se recibe dentro del canal del imán MRI. El miembro de línea incluye una porción subterránea que se extiende a través de un canal subterráneo. El miembro de funcionamiento es una sonda criogénica que incluye un intercambiador de calor Joule-Thomson y el miembro de línea es un tubo de gas. El miembro de control incluye un microprocesador para controlar la operación del dispositivo criquirúrgico. Un miembro de visualización se posiciona dentro de la habitación de MRI, estando el miembro de visualización eléctricamente conectado al microprocesador para proporcionar información con respecto a la operación. La sonda criogénica incluye un sensor térmico conectado eléctricamente al microprocesador.

Una desventaja del sistema descrito en la patente '697 es la separación de las funciones de control en módulos internos y externos que requieren dos operadores de equipo quirúrgico, siendo un primer operador un cirujano posicionado dentro del módulo interno, es decir, dentro del campo magnético del equipo MRI, y un segundo operador cuya función incluye introducir comandos de control de gas e informar al cirujano del estado del sistema de criocirugía que el cirujano desde su posición dentro del módulo interno no puede ver ni estimar por sí mismo y no puede controlar directamente. Otra desventaja del sistema descrito en la patente '697 es una imposibilidad de mostrar y controlar temperaturas dentro del tejido congelado ablacionado porque el sensor térmico colocado en el extremo distal de la criosonda puede proporcionar solamente información acerca de la temperatura en el punto central del volumen de ablación.

La Solicitud N.º 2006/0155268 describe un sistema de criocirugía guiado por y compatible con MRI que comprende una criosonda que se puede hacer funcionar para enfriarse por expansión de gas de enfriamiento a alta presión a través de un orificio Joule-Thomson. Este sistema esquemáticamente presentado permite a un cirujano posicionado cerca de un paciente y dentro de un ambiente magnético de MRI tanto a monitorizar el progreso de una intervención observando imágenes MR de la intervención a tiempo real como a controlar completamente los aspectos de la operación de una criocirugía. El aparato descrito puede controlar remotamente una fuente de suministro de fluidos posicionada externa al ambiente magnético permitiendo de esta manera el control guiado por MRI a tiempo real de un procedimiento de crioblación. Una realización presentada esquemáticamente permite el cálculo y la visualización de los bordes de un volumen de ablación que rodea una criosonda enfriada y permite además el

control automatizado de elementos de un procedimiento de crioablación, cuyos elementos se disparan cuando se encuentran la forma y la posición del volumen de ablación calculado. El módulo de intervención esquemático puede comprender una pluralidad de criosondas, un molde compatible con MRI que se puede hacer funcionar para guiar la inserción de la criosonda en el cuerpo del paciente y un sensor térmico que se puede hacer funcionar para

5 posicionarse en una posición seleccionada dentro del cuerpo. La criosonda puede comprender un sensor térmico que puede hacerse funcionar para informar de temperaturas dentro de la criosonda o para informar de la temperatura externa a la criosonda.

Un defecto de la Solicitud N.º 2006/0155268 es que no está disponible la información completa sobre la distribución de temperaturas dentro del volumen congelado de ablación con sensores térmicos. Adicionalmente, el perfil de

10 distribución de temperaturas descrito a través de un tejido congelado esquemático formada por la punta de la sonda crioquirúrgica, hacia la superficie externa del volumen congelado, parece de alguna manera arbitrario y no realista.

Por lo tanto, existe una necesidad de tener un sistema de ablación térmica que pueda proporcionar a un médico la distribución de isotermas dentro del tejido diana para planificar, monitorizar y controlar la ablación del tejido usando la respuesta térmica para la caracterización anatómica y del tejido.

15 La Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º WO 2006/072958 se refiere al mapeado térmico de un volumen de crioablación para criocirugía guiada por imagen. La Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º WO 02/09571 se refiere a planificar sistemas y procedimientos de facilitación para criocirugía.

Sumario de la invención

20 Un sistema para su uso con al menos una criosonda para el tratamiento de tejido biológico con ablación térmica incluye recibir datos de procedimiento en los que los datos de procedimiento comprenden una temperatura de flujo de entrada en una localización a lo largo de un conducto de flujo de entrada de la sonda y una temperatura de flujo de salida en una localización a lo largo del conducto de flujo de salida. El procesador calcula una firma de procedimiento o perfil a base de los datos de procedimiento y compara la firma de procedimiento con una firma de planificación a base de datos de imagen adquiridos previamente y o el modelo del tejido.

25 En otra realización la firma de planificación es un volumen de isoterma de planificación del tejido y la firma de procedimiento es un volumen de isoterma de tejido obtenido durante la intervención o crioablación. En otra realización el procesador está operativo además para comparar la información y regular automáticamente el caudal de un criógeno hacia la criosonda.

30 Para fines ilustrativos, se describe un procedimiento ejemplar para el tratamiento de un volumen diana de tejido biológico que usa al menos un aparato de ablación de tejido térmico. El método comprende un número de etapas: 1) recibir datos de procedimiento, comprendiendo los datos de procedimiento una temperatura de entrada del fluido dentro del conducto de entrada y en una localización dentro de la porción de tratamiento de tejido en el conducto de entrada y a una localización dentro de la porción de tratamiento de tejido del aparato y una temperatura de salida del fluido dentro del conducto de salida y a una localización dentro de la porción de tratamiento de tejido del aparato; 2)

35 determinar una firma de procedimiento a base de los datos de procedimiento; y 3) comparar la firma de procedimiento a una firma de planificación previamente determinado. En otro aspecto el procedimiento comprende además aplicar automáticamente una cantidad de energía térmica al tejido a base de la etapa de comparación. En otro el procedimiento comprende además la etapa de proporcionar el aparato de ablación térmica en el que el fluido es un líquido frío con un punto de congelación menor de -90 °C. Otro aspecto el líquido frío es un líquido seleccionado del grupo de propano, perfluoropropano, R-124 y R-1270. En otro aspecto la etapa de comparación se realiza sustancialmente de forma continua durante el tratamiento y la cantidad de energía térmica a aplicarse se ajusta a base de la información a tiempo real determinada por la etapa de comparación. En una realización, un ordenador incluye un bucle de retroalimentación y calcula la diferencia entre las dos firmas y determina la cantidad de ajuste a los parámetros de potencia de la criosonda para forzar a la señal de procedimiento que coincida o

40 converja con la señal planificada.

45

De acuerdo con un uso ejemplificado del sistema un procedimiento de planificación de tratamiento comprende observar un marcador, o semilla, que se deposita antes del tratamiento dentro del volumen diana y se visualiza bien por US, CT o MRI. El marcador bien visualizado se usa al principio de la sesión de tratamiento para confirmar la localización de los márgenes del tumor y la vascularización con relación a la colocación real de la sonda. El

50 marcador se usa después para validar la localización anatómica de los márgenes del tumor y la vascularidad con relación a desarrollar márgenes de tratamiento durante el tratamiento, sirviendo de esta manera como una de las entradas para la potencia de la sonda continuamente ajustada durante el protocolo de tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional se proporciona un procedimiento ejemplar que permite monitorizar la respuesta del tejido a cambios térmicos inducidos por sondas insertadas en la región de tratamiento diana, por lo que toda la

55 respuesta térmica tisular se refleja en la diferencia entre la temperatura de entrada de la sustancia que entra a la cámara de intercambio en la punta de la sonda y la temperatura de salida conforme sale de la cámara.

La divulgación y la invención incluyen específicamente la combinación de rasgos de diversas realizaciones así como combinaciones de las diversas realizaciones donde sea posible. La descripción, los objetos y las ventajas de la

presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada a seguir, junto con las figuras que acompañan. La invención se limita por la realización 1 independiente adjunta. Las realizaciones adicionales preferidas se desvelan en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1a es una ilustración de un sistema de control de ablación de tejido de acuerdo con una realización de la presente invención.
 La Figura 1b es un diagrama de flujo que muestra las etapas de un procedimiento ejemplar.
- La Figura 2a es una vista esquemática que muestra una pluralidad de criosondas distribuidas dentro de un tumor sin vascularidad adyacente.
- 10 La Figura 2b es una vista esquemática que muestra una distribución de isoterma para el tumor mostrado en la Figura 2a.
 La Figura 3a es una vista esquemática que muestra una pluralidad de criosondas distribuidas dentro de un tumor con vascularidad adyacente.
- 15 La Figura 3b es una vista esquemática que muestra una distribución de isoterma para el tumor mostrado en la Figura 3a.
 La Figura 4a es un gráfico que muestra una diferencia de carga de calor proporcionada por la sonda para tejido diana peri-vascular (línea sólida) y no vascular (línea discontinua).
- La Figura 4b es un gráfico que muestra una diferencia de carga de calor entre dos fases de congelación (primera congelación = línea sólida; segunda = línea discontinua) de tejido diana con un contenido de agua alto y sin vascularidad adyacente.
- 20 La Figura 5 es un gráfico que muestra una diferencia de carga de calor para dos fases de congelación de un tejido diana fibroso sin vascularidad adyacente.

Descripción detallada de la invención

25 La Figura 1a ilustra un sistema de control de ablación térmica de acuerdo con una realización de la invención. El ordenador 100 se muestra en comunicación con una o más criosondas 110. El ordenador 100 puede ser un ordenador de fin general que incluye un procesador. El ordenador también está en comunicación con (o tiene incorporado en el mismo) un controlador (no mostrado) para potenciar las criosondas. En el caso de una criosonda, el controlador puede controlar tales parámetros como caudal de un criógeno líquido hacia la criosonda, la temperatura del criógeno, las válvulas de activación, etc. Adicionalmente, pueden colocarse en la cabina 120 un tanque de criogenización, un refrigerador, una bomba, un suministro eléctrico y otro equipo.

30 La sonda 110a incluye un mango 112 y una porción de tratamiento de tejido o zona 114 de congelación. La porción de tratamiento de tejido se muestra como un eje rígido que tiene una punta puntiaguda. Sin embargo, el eje puede ser flexible y atraumático en otras realizaciones. Adicionalmente, aunque esta realización se dirige a una criosonda, se contemplan otras sondas y se destinan a estar dentro del ámbito de la invención excepto cuando se excluyan por el ámbito de las reivindicaciones adjuntas. En uso, el eje 114 se inserta en el tejido diana. Esto puede realizarse en, por ejemplo, procedimientos percutáneos o abiertos.

35 La porción de tratamiento de tejido encierra una cámara de intercambio suministrada por un conducto de entrada de fluidos. La forma de la cámara de intercambio puede variar ampliamente y en una realización, comprende una cavidad alargada. Un conducto de salida de fluido se une fluidamente a la cámara de intercambio para devolver el fluido a la fuente de fluido o el tanque de reservorio (no mostrado). La porción de tratamiento de tejido aplica energía al tejido y en caso de un criotratamiento, congela el tejido en la vecindad de la porción de tratamiento de tejido. Un ejemplo de una criosonda y un sistema que puede proporcionar una crioterapia se describe en la Publicación de EE.UU. N.º 20090270851 de Babkin y col.

40 En otra realización la criosonda no tiene una cámara de intercambio en sí. El conducto sigue un camino que da lugar a y desde la porción de tratamiento de tejido. Puede proporcionarse más de un conducto y la sección transversal del conducto puede variar en forma y tamaño.

45 Como se menciona anteriormente, la presente invención incluye el uso de datos de temperatura de la sonda. Para este fin, las sondas que son útiles con el sistema de la presente invención incluyen un sensor dentro de cada conducto de entrada de fluido y conducto de salida de fluido. Preferentemente, los sensores, tales como termopares, se localizan en la porción de tratamiento de tejido o zona de congelación de la sonda y en algunos casos, en la porción más distal de la punta. Los sensores pueden colocarse también en la entrada y salida inmediatas a la cámara de intercambio, o en cualquier lugar dentro de la porción distal aislada de la sonda. De esta manera, puede obtenerse una diferencia de temperatura en vivo o a tiempo real en la sonda 110 y se envía al ordenador 100 durante un procedimiento de pretratamiento o tratamiento.

50 La Figura 1b ilustra las etapas generales de un procedimiento ejemplar de la presente invención. Las etapas mostradas en la Figura 1b incluyen: (a) estimar una firma de tratamiento a base de diversas informaciones incluyendo, por ejemplo, una distribución 150 de isoterma planificada; (b) determinar una firma de procedimiento o una distribución de isoterma basada en recibir datos de procedimiento que incluyen, por ejemplo, un gradiente de

temperatura a tiempo real entre el flujo de entrada y el flujo de salida de una porción de tratamiento de tejido del aparato 160 de ablación; y (c) comparar la firma de procedimiento con la firma 170 de tratamiento planificada. En una realización, la energía o potencia suministrada al tejido se ajusta automáticamente a base de la etapa de comparación anteriormente descrita como se representa por el número de referencia 180. Una vez que el perfil de procedimiento coincide con el perfil estimado, el tratamiento puede parar como se representa en la etapa 190 de la Figura 1b.

El perfil o la firma de tratamiento estimado o planificado puede tener una diversidad de formas. En una realización de la invención, la firma de tratamiento es una distribución de isoterma planificada para un volumen diana de tejido. Determinar una respuesta térmica al tejido diana depende sin embargo de un número de variables no la menos importante de las cuales es la vascularidad o la perfusión de tejido. Las respuestas térmicas del tejido se refieren en parte a los cambios fisiológicos producidos por la perfusión del tumor. Estos cambios se reemplazan probablemente por efectos de sumidero de calor mayores de la vasculatura adyacente durante la ablación. Varias investigaciones actuales sugieren tasas de recurrencia de tumores significativamente mayores para la radiofrecuencia (RF) u otra ablación a base de calor cuando el tumor tiene un margen lindante con vasos sanguíneos mayores que tienen 3 mm de diámetro. El flujo sanguíneo es diferente de forma distinta entre las arterias y las venas pero una regla general en la crioterapia sostiene que el efecto de sumidero de calor de las venas mayores de 6 mm de diámetro prevendrán el congelamiento luminal que se da en el vaso sanguíneo, asumiendo los niveles de potencia de las actuales criosondas tipo Joule-Thomson (JT) (Endocare, Inc, Irvine, CA). Sin embargo, la mayoría de los procedimientos de ablación se realizan sin contraste lo que limita tanto la diferenciación del margen del tumor como la identificación clara de vasos adyacentes.

Los sumideros de calor, ya surjan de la vascularidad o de otra manera, pueden incorporarse en este modelo o simulación tisular para determinar la distribución de isoterma planificada para el tejido diana. Un modelado de tejido puede contar para determinantes mayores de respuesta tisular al calentamiento y a la congelación. Se han desarrollado estimados de modelación para crioterapia para planificado de tratamiento de próstata, pero su uso de un calentador de uretra sirve también como un excelente sustituto para los efectos de sumidero de calor de un vaso sanguíneo mayor. De forma similar a las simulaciones de ablación RF, estos modelos usan la ecuación de biocalentamiento clásica: $C^*(\partial T/\partial t) = \Delta(k\Delta T) + W_b \cdot C_b(T_b - T) + q_{met}$, donde C^* es el calor específico volumétrico del tejido, T la temperatura, t el tiempo, k la conductividad térmica del tejido, W_b el caudal volumétrico de perfusión sanguínea por volumen unitario de tejido, C_b el calor específico volumétrico de la sangre, T_b la temperatura de la sangre que entra al área térmicamente tratada y q_{met} es la generación de calor metabólico. Los modelos también estresan la no linealidad de los cambios en la conductividad térmica y el calor específico por los cambios de fase que ocurren durante la congelación, así como la gran incertidumbre de la dependencia de temperatura de la perfusión sanguínea y la vasculatura adyacente. Sin embargo, ninguno de los esfuerzos de modelación por ordenador actualmente existentes tienen en cuenta las variaciones en la localización real de las colocaciones finales de la sonda durante el procedimiento, mucho menos las diferencias resultantes en los parámetros de flujo experimentados por cada sonda debido a estas inexactitudes de colocación.

De esta manera las simulaciones de ordenador no se han vuelto parte de la crioterapia convencional ya que no representan condiciones de congelación reales debido a las inexactitudes de colocación. Las localizaciones finales de las criosondas dentro del tejido diana solamente pueden monitorizarse a tiempo real por el médico que usa una formación de imagen de ultrasonidos y/o CT disponible, o datos de termopares adicionales para la crioterapia de próstata. No se han descrito parámetros de formación de imagen confiables para evaluar correlacionados de la conductividad térmica o la capacitancia de calor que se refieran a los componentes tisulares, tales como mayor contenido de agua o de colágeno (es decir, consistencia fibrosa). Por lo tanto, los efectos de la vasculatura adyacente solamente pueden estimarse para consideraciones de colocación de sonda, con respecto al número de criosondas totales globales y el espaciado.

La Figura 2a demuestra un modelo para estimar los requerimientos de sonda para cubrir un tumor 1 más grande (es decir, >3 cm de diámetro) con sondas 202 Joules Thompson de diámetro del eje de 2,4 mm. Esto sigue un estimado actual de la "regla 1-2", por la que las criosondas 202 se colocan de forma circunferencial no más de 1 cm desde el margen del tumor y menos de 2 cm entre sí dentro del tumor 1. Asumiendo un tumor relativamente no fibroso sin vascularidad adyacente y aplicando la ecuación anteriormente descrita para isotermas, se muestra una distribución de isoterma en la Figura 2b donde la isoterma de -40 °C generalmente cubre solo el contorno del tumor y las isotermas de -20 °C y 0 °C se extienden hasta 5 y 10 mm desde el margen del tumor, respectivamente. Como se muestra, el hielo visible observado por CT/US/MRI se predice que coincida estrechamente con la isoterma de 0 °C hasta 10 mm más allá del margen del tumor subyacente.

Los efectos de los vasos sanguíneos 1 mayores (es decir, >3 mm de diámetro) adyacentes al tumor se ilustran en la Figura 3a y la Figura 3b, incluyendo la alteración requerida estimada en la colocación 300 de la sonda para lograr aún isotermas citotóxicas a lo largo de todo el tumor. El sumidero de calor del recipiente se supera colocando las criosondas más cercanas entre sí (es decir, ~1 cm) e incluso más cercanas al vaso adyacente (<5 mm) como se muestra en la Figura 3^a. Esto produce una línea de transición aguda de <2 mm desde la temperatura de la luz del vaso de ~30 °C a las isotermas letales dentro del tumor como se muestra en la Figura 3b.

La modelización predictiva de la crioterapia es más precisa cuando el tamaño del tumor y la localización y el tamaño

de los vasos adyacentes se conocen. Sin embargo, la respuesta global a la congelación, dejando sola la consistencia del tejido, es difícil de predecir sin retroalimentación de termopar intersticial. Estos se colocan actualmente alrededor de la periferia de una glándula prostática durante la crioterapia para asegurar las temperaturas letales que se extienden hacia el margen de este órgano. El margen anterior de la próstata tiene también numerosos vasos contiguos de venas del plexo de Santorini. Sin embargo, otros órganos no son tan fácilmente accesibles como la próstata (por ejemplo, hígado, riñón, retroperitoneo) o tienen mayor riesgo de punción (por ejemplo, pulmón) de tal manera que los termopares se evitan en favor de colocaciones precisas de las criosondas y la evaluación visual de la formación de hielo (es decir, la isoterma de 0 °C) por uno de CT/US/MRI. Aunque, la clara visualización de los márgenes de hielo en relación a los márgenes del tumor subyacente es frecuentemente sub-óptima. Los artefactos de las criosondas degradan tanto las imágenes de CT como de US que son las más comúnmente usadas y modalidades de orientación disponibles. Los márgenes del tumor o los vasos adyacentes no pueden verse bien sin contraste IV durante la colocación de la sonda de tal manera que existe una mayor probabilidad tanto del tratamiento inadecuado de todos los márgenes del tumor por temperaturas citotóxicas así como de complicaciones potenciales mayores. La presente invención desvela nuevos conceptos para mejorar la localización del tejido diana en combinación con nueva criotecnología para el control más preciso y automatizado de isotermas citotóxicas.

En algunas realizaciones de la presente invención, se coloca un marcador tal como un clip, un implante o una semilla visible dentro de las masas diana antes de la ablación por mejor planificación del tratamiento y localización. Un clip radio-opaco colocado antes de un procedimiento de crioterapia ayuda a localizar el tumor en relación a sus márgenes y los vasos adyacentes. Si se ha colocado un clip metálico antes de una sesión de ablación, una sencilla inyección de contraste realizada inmediatamente antes de las colocaciones de criosonda podrían verificar los márgenes del tumor y los vasos adyacentes en relación a la localización del clip 3D dentro de la diana tumoral. Incluso después de que haya pasado el bolo de contraste, los márgenes del tumor y los vasos adyacentes todavía pueden localizarse en una secuencia de formación de imagen volumétrica (por ejemplo, CT/MRI) de acuerdo con la localización del clip que es altamente visible. El clip ahora sirve como el punto de referencia 3D estático para recordar la sesión de tratamiento. Los márgenes en desarrollo de la bola de hielo pueden verse después en relación con la localización anatómica del clip para la retroalimentación 3D para planificar inmediatamente la distribución de la criosonda y ajustar interactivamente las potencias de tratamiento de todas las criosondas.

El siguiente aspecto de la presente invención se refiere a un control mejorado de la ablación por la caracterización de la respuesta tisular para una o más sondas. Lo siguiente describe un sistema y una metodología por lo que la respuesta del tejido que rodea a una sonda puede categorizarse por las diferencias de temperatura ΔT instantáneas entre las sustancias entrantes y salientes de la punta de la sonda. Mientras que la presente invención puede incluir también una realización que produzca calor en la punta de la sonda desde sustancias que fluyen calientes hacia dentro de la sonda, esta realización incluye sustancias que fluyen frías, o criógenos, que fluyen hacia y fuera de una cámara en la punta de la sonda. La tasa de transferencia de calor al criógeno refleja la tasa de congelación dentro de los tejidos circundantes. Aunque puede usarse un número de criógenos, es deseable en una realización preferida que el criógeno tenga una conductividad térmica y una capacitancia suficientes para proporcionar la retroalimentación precisa rápida o instantánea de las temperaturas cambiantes del tejido circundante. La velocidad y la precisión de la monitorización de la respuesta de congelación del tejido es proporcional a la conductividad térmica y la capacidad del criógeno circulante. Adicionalmente, en esta realización, la superficie de contacto de la sonda está hecha de un material altamente conductor.

El aparato para aplicar energía al tejido comprende una porción de tratamiento de tejido distal, un conducto de entrada de fluido, un conducto de salida de fluido y una cámara de intercambio en comunicación fluida con el conducto de entrada y el conducto de salida. Un fluido entra en la cámara de intercambio a través de la entrada de fluido y sale de la cámara de intercambio a través de la salida de fluido. La cámara de intercambio está colocada dentro de la porción de tratamiento de tejido del aparato.

En una realización, el aparato es una criosonda en contacto con el tejido diana sin vasculatura adyacente y en consecuencia, la sonda será diagnóstica como un sumidero de calor relativamente bajo y la temperatura del criógeno que fluye cambiaría en una pequeña cantidad. Este cambio se detectaría por los sensores tales como termopares que monitorizan la temperatura del criógeno que pasa a través de la cámara de intercambio dentro de los tubos de entrada y de salida dentro de la porción de tratamiento de tejido o la "zona de congelación" del aparato. En una realización, el aparato es una sonda y la zona de congelación comprende la punta de la sonda. Sin embargo, en otras realizaciones, la zona de congelación comprende secciones adicionales del catéter que transfieren energía al tejido circundante. De forma inversa, una localización tisular sumidero de alto calor, tal como una sonda que está cerca de un vaso sanguíneo, mostraría un gran cambio en la temperatura del criógeno que pasa a través de la cámara de intercambio de calor.

De esta manera podría monitorizarse el conocimiento directo de los efectos sumidero de calor continuos del tejido local que rodea una criosonda. El poder de congelación de cada criosonda dentro de un tumor se averigua y se ajusta por control manual o automático, para contar para las diferencias de sumidero de calor en cada localización de criosonda. Se obtiene una congelación más controlada y simétrica que cubre cuidadosamente todos los márgenes del tumor. Los niveles de potencia de la criosonda se ajustan en proporción a cada condición de sumidero de calor que las criosondas individuales están experimentando en cada una de sus localizaciones.

La Figura 4a es un gráfico que muestra la diferencia de temperatura ΔT modelada o planificada entre el criógeno entrante y el saliente como un parámetro diagnóstico de la congelación del tejido de acuerdo con la proximidad de una vascularidad adyacente. La localización de la sonda peri-vascular (línea sólida) puede experimentar dos veces la carga de calor inicial en comparación con la localización de sonda no vascular y puede mostrar una formación de hielo muy lenta como se representa por una caída muy lenta en la ΔT hasta después de 4 minutos de congelación activa. La localización de sonda no vascular (línea discontinua) muestra la formación y el crecimiento del hielo como caída progresiva en la ΔT de 1 a 5 minutos, después de lo que el hielo se estabiliza y se alcanza el estado estable.

El tejido bien perfundido con alto contenido de agua y/o buena conductividad térmica (por ejemplo, el tumor de la corteza renal), se congela exhaustivamente con excelentes resultados. Este caso se muestra en la Figura 4b como dos fases de congelación con diferente carga de calor inicial $\Delta T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la primera congelación (línea sólida) y $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la segunda congelación (línea discontinua). Tras la congelación, los tumores renales tienen un sumidero de calor inicial antes de la formación del hielo debido a la energía requerida para superar el tejido cortical bien perfundido, que se refleja por una ΔT modesta. El tumor "acuoso" y la vascularidad similar de la corteza normal circundante presentarían un sumidero de calor que disminuye establemente durante el tiempo conforme el hielo continúa creciendo. Un estado estable a una ΔT muy baja se desarrollaría cuando no se observe más crecimiento del hielo. Esto representa una progresión baja para superar la microvasculatura, volviéndola en un hielo a base de agua altamente conductiva térmicamente. Una vez se forma, la carga de calor se disminuye progresivamente ya que supera la energía requerida para el cambio de fase, así como el hielo que ahora tiene cuatro veces la conductividad térmica del agua líquida (es decir, $0,61\text{ W/mK}$ para el agua frente a $2,4\text{ W/mK}$ para el hielo). Sin embargo, el hielo creciente finalmente llegará al punto estático donde el tamaño de la bola de hielo se estabiliza y la curva " ΔT -tiempo" se aplanan (por ejemplo, $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la marca de minuto 5,5 para la primera línea de congelación en la Figura 4). Durante la descongelación (no mostrada) entre las dos congelaciones, la carga de calor aumenta desde la periferia conforme el hielo se funde lentamente, pero el volumen del hielo se mantiene. Después de la re-congelación con la segunda congelación, la sonda experimenta una carga de calor inicial menor y después ΔT disminuye a una velocidad similar conforme crece el hielo hasta que alcanza su estado estacionario ya a los 3 minutos.

La Figura 5 muestra una respuesta térmica de un tejido altamente fibroso o de baja conductividad térmica, tal como el parénquima pulmonar periférico (es decir, sin vascularidad adyacente) que puede tener una carga de calor inicial menor que el riñón debido a la conductividad térmica baja del parénquima lleno de aire que rodea al tumor que actúa como un aislante durante la primera congelación. En otras palabras, la ΔT en la primera congelación puede ser solamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, en lugar de los $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ observados para la segunda congelación en la Figura 4. Sin embargo, durante la fase de descongelación entre las dos congelaciones, más edema o exudado tisular puede crear mayor conductividad térmica local desde el fluido. Por lo tanto, durante los pocos minutos iniciales de la segunda congelación, puede experimentarse un sumidero de calor inicial mayor por la criosonda, tal como $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Además, necesita más tiempo que la segunda congelación alcance el estado estacionario (es decir, 4 min frente a 2,5 min) ya que una bola de hielo más grande abarca ahora los tejidos "acuosos" más conductivos que rodean ahora al tumor.

De forma similar, los antecedentes fibrosos de la cirrosis durante la congelación de un tumor hepático primario (es decir, hepatoma, carcinoma hepatocelular o HCC) puede empezar con mayor carga de calor inicial (por ejemplo, $\Delta T \sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) debido a un tumor hipervasculares (es decir, volumen local inicial más grande de microvasculatura). Después de que el hielo haya avanzado a través del volumen tumoral, la ΔT puede empezar a aplanarse más rápidamente, como en el pulmón, debido a la menor conductividad térmica del hígado fibroso y el efecto aislante relativo del hígado cirrótico. Estos patrones hipotéticos sugieren que cada tumor y tejido circundante pueden tener cambios característicos que permiten que el tejido se congele con ajustes rápidos para cambiar las condiciones locales durante la congelación.

La planificación de ablación volumétrica descrita anteriormente puede usarse ahora para comparar los datos de procedimiento reales o en vivo y las posiciones de la sonda y los ajustes de potencia pueden corregirse y ajustarse para las diferencias en la posición de sonda eventual dentro del tejido diana, los descubrimientos de carga de calor local, así como los ciclos de tratamiento más rápidos con mayor control de las medidas de protección para estructuras adyacentes. Estos ajustes o correcciones durante el procedimiento de ablación incluyen pero no se limitan a: a) corregir las suposiciones de la planificación de tratamiento volumétrico inicial; b) equilibrar las necesidades de potencia de sonda iniciales para lograr una congelación simétrica; c) ajustar los tiempos de congelación de cada sonda en cada nivel de potencia necesaria; d) dirigir los perfiles de calentamiento necesarios de los dispositivos protectores, descritos a continuación; e) alterar el tratamiento durante la fase de descongelación (después de la primera congelación) para un cubrimiento más exhaustivo de la segunda congelación.

Actualmente, las planificaciones de tratamiento volumétrico pueden corregirse observando las diferencias en la colocación de la sonda planificada frente a eventual usando adquisiciones de volumen 3D actuales por CT (o MRI) durante o después del primer ciclo de congelación. Sin embargo, esto requiere condiciones de tejido local estimadas para la carga de calor vascular ya que no existe actualmente retroalimentación. Pero usando con la presente invención sondas y criógenos de alta conductividad térmica, se usa la retroalimentación tisular incluso durante la fase inicial de "congelación en palo" (es decir, ciclo frío corto no ablativo para fijar las sondas en el tejido con mínima formación de hielo) para caracterizar y anticipar la respuesta de congelación posterior global. En una realización, tanto los efectos peri-vascular como de perfusión, así como los parámetros de consistencia tisular de conductividad térmica y capacitancia tanto del tumor como del tejido orgánico adyacente se conjeturan antes de que se inicie la

primera congelación. Por lo tanto, las condiciones reales de carga de calor de la sonda, o ΔT , dentro del volumen tisular diana validarán cualquier simulación de ordenador de una planificación de tratamiento, permitiendo de esta manera la corrección parcial de la planificación de tratamiento antes de iniciar el primer ciclo de congelación. Sin embargo, incluso esta corrección puede no contar completamente para los cambios en las características del tejido durante la congelación.

Equilibrar las necesidades de potencia de la sonda y sus tiempos de congelación asociados se realiza durante la congelación usando los parámetros de retroalimentación tisular de las firmas de carga de calor de la sonda individual. Todas las presunciones tisulares iniciales cambiarán significativamente conforme se forma el hielo, que entonces ocluye la microvasculatura y además cambia la conductividad térmica del tejido local. En una realización de la presente invención, los requerimientos de potencia de sonda se ajustan automáticamente de forma continua para mantener una congelación "equilibrada", por lo que todas las sondas se dirigen para obtener el objeto global de producir temperaturas citotóxicas de tejido a lo largo de todo el tumor. La invención también incluye ajustar la potencia, la localización, el número de sondas, etc., manualmente.

Obsérvese que estos cambios en múltiples sondas durante el tiempo se gestionarían mucho más fácilmente por un programa automatizado. Este programa puede requerir solamente las mediciones de formación de imagen adicionales de las distancias desde el margen del tumor a cada sonda (es decir, <1 cm de la "regla 1-2") y el espaciamiento final entre sondas cerca del tumor medio. La retroalimentación de carga de calor desde las criosondas dirigiría después cada criosonda tan largo y tan fuerte como sea necesario para empujar el hielo letal más allá de los márgenes del tumor estimados. Por lo tanto, el protocolo de congelación entero puede completarse más rápidamente optimizando las capacidades funcionales de sonda de acuerdo con las firmas ΔT de la respuesta del tejido alrededor de cada sonda.

Además de las etapas descritas anteriormente, la seguridad puede mejorarse además protegiendo estructuras cruciales adyacentes de la lesión térmica. Actualmente, esto puede realizarse "sobre la marcha" inyectando el médico fluido tal como solución salina, o colocando globos antes de que un margen de hielo avance cerca del intestino, un nervio u otra estructura crucial. Sin embargo, las técnicas actuales son de alguna manera indeseables en que confían fuertemente en el manual y en la habilidad "sobre la marcha" del médico. En contraste, la presente invención mejora el procedimiento de ablación térmica proporcionando diversas entradas y salvavidas automáticos. En particular, en una realización de la presente invención, se conecta un dispositivo de protección al sistema de monitorización y se usa como un parámetro de entrada adicional para el sistema de planificación de tratamiento como una característica de seguridad automatizada. Como un ejemplo, un termopar en una aguja de inyección podría proporcionar una entrada térmica que solamente activaría una inyección intermitente y/o continua de solución salina calentada (por ejemplo, 37-42 °C) cuando se alcanzara una cierta temperatura diana (por ejemplo, <10 °C). Esta inyección proporcionaría distensión apropiada del espacio entre la bola de hielo y la estructura crucial, elevando la temperatura en el termopar. Este bucle de retroalimentación cortaría entonces la inyección.

La propia aguja podría preverse tanto como un elemento de detección como de calentamiento para proporcionar una barrera protectora contra el avance del hielo si se usan múltiples de dichos "calentadores" sensores/sonda. Estas sondas podrían calentarse directamente (por ejemplo, eléctricas) o usar fluido calentado circulante interno de una manera multifuncional, de tal manera que este fluido pueda conmutarse con el criógeno según sea necesario.

Un aspecto diagnóstico único de la presente invención es que la aguja de protección podría usar también diferencia de calor para ayudar a caracterizar los tejidos fuera de la zona de ablación (por ejemplo, un medio diagnóstico). Es decir, la diferencia de calor entre incluso ráfagas cortas de un fluido caliente que circula ahora dentro de la aguja-sensor-sonda podría realizarse para evitar el daño del tejido circundante del propio calor. Esto podría realizarse también con un criógeno circulante según se necesite para un pulso de diagnóstico corto del criógeno que también ayude a "fijar como un palo" la aguja-sensor-sonda en su sitio. Esta sonda multifuncional también podría conmutarse a un ajuste terapéutico (por ejemplo, criógeno más frío a mayor potencia y duración) si se necesita mayor capacidad de congelación en la localización periférica. Similarmente, el ajuste de calor del dispositivo podría proporcionar un aspecto terapéutico aumentando el calentamiento local alrededor de la sonda a >60 °C durante ~<1 min para proporcionar coagulación. Esto también podría concebirse para cada criosonda, no solamente para la función de descongelación para liberar la criosonda después de que se complete la ablación, sino también para coagular la trayectoria de la punción según se extrae la sonda.

Otra realización de la invención incluye usar firmas de ΔT de respuesta tisular para el control automatizado de la congelación para ayudar con la decisión de colocar una sonda adicional, o re-ajustar la colocación actual y la configuración de sondas existentes. Esta realización incluye la etapa de analizar las firmas de ΔT durante o después de una aplicación de congelación. Por ejemplo, firmas ΔT de una o más sondas se analizan para: (1) una ΔT inicial desproporcionadamente alta que persiste, (2) formación de hielo más lenta o pendiente de ΔT más baja de lo esperado (o planificado de acuerdo con la firma de planificación) y/o (3) carencia de lograr un estado estacionario a ΔT baja. Siguiendo los análisis y o la comparación de las firmas ΔT , la presente realización incluye, pero no se limita al reajuste de la localización de la sonda durante la fase de descongelación y/o añadir otra sonda para ayudar a superar la carga de calor y lograr la ablación completa para esa región tumoral. Adicionalmente, el procedimiento podría repetirse para aplicaciones de congelación adicionales hasta que en última instancia, un estado de congelación final coincida o converja con la firma ΔT esperada o planificada y proporcione al médico y al paciente

con confianza que la ablación exhaustiva se ha realizado al tumor diana. Puede emplearse una técnica de optimización usando un programa de software para minimizar un valor de una función, es decir, para minimizar la diferencia entre las firmas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema para su uso con al menos una criosonda (110) para el tratamiento de tejido biológico con ablación térmica, comprendiendo dicha al menos una criosonda una porción (114) de tratamiento distal, una cámara de intercambio en dicha porción de tratamiento distal, un conducto de flujo de entrada para transportar un criógeno hacia dicha cámara de intercambio de la porción de tratamiento distal y un conducto de flujo de salida para transportar dicho criógeno desde dicha cámara de intercambio de la porción de tratamiento distal, estando el sistema **caracterizado porque:**
- 10 un sensor de temperatura de flujo de entrada en una primera localización a lo largo del conducto de flujo de entrada y configurado para detectar una temperatura de flujo de entrada del criógeno que fluye a través de dicho conducto de flujo de entrada en la primera localización;
- un sensor de temperatura de flujo de salida en una segunda localización a lo largo del conducto de flujo de salida y configurado para detectar una temperatura de flujo de salida del criógeno que fluye a través de dicho conducto de flujo de salida en la segunda localización;
- 15 un procesador (100) operativo para recibir datos de procedimiento, comprendiendo dichos datos de procedimiento la temperatura de flujo de entrada y la temperatura de flujo de salida durante el tiempo; calcular una firma (160) de procedimiento a base de una diferencia de temperatura entre dicha temperatura de flujo de entrada y dicha temperatura de flujo de salida durante el tiempo; y
- comparar (170) la firma de procedimiento a una firma de planificación a base de datos de imagen previamente adquiridos de dicho tejido; y
- 20 ajustar (180) la potencia a la al menos una criosonda a base de comparar dicha firma de procedimiento con dicha firma de planificación.
2. El sistema de la reivindicación 1 en el que dicha firma de planificación es un volumen de isoterma de planificación de tejido y dicha firma de procedimiento es una isoterma de volumen de tejido obtenida durante o inmediatamente después del procedimiento.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 1 en el que dicho procesador es operativo además para regular automáticamente un caudal de criógeno de dicho criógeno a dicha al menos una criosonda.
4. El sistema de la reivindicación 1 en el que dicho procesador es operativo además para regular automáticamente la temperatura de dicho criógeno a dicha al menos una criosonda.
- 30 5. El sistema de la reivindicación 1 en el que dicho procesador es operativo además para determinar dicha firma de planificación.
6. El sistema de la reivindicación 5 en el que dicho procesador es operativo además para recibir entrada manual.
7. El sistema de la reivindicación 5 en el que dichos datos de imagen de tejido adquiridos previamente comprenden datos de marcador de un marcador depositado en dicho tejido.
8. El sistema de la reivindicación 1 en el que dichos datos de procedimiento comprenden datos de imagen en vivo.
- 35 9. El sistema de la reivindicación 5, en el que el procesador es operativo para determinar la firma de planificación a base de una presencia de un vaso sanguíneo en la proximidad al tejido.
10. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además un refrigerador.
11. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además un tanque de criógeno, en comunicación fluida con dicha criosonda.
- 40 12. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además una bomba.
13. El sistema de la reivindicación 1 en el que la primera localización y la segunda localización están dentro de la porción de tratamiento distal de la criosonda.
14. El sistema de la reivindicación 13 en el que el criógeno tiene un punto de congelación menor que -90 grados C.
- 45 15. El sistema de la reivindicación 14 en el que dicho criógeno es un líquido seleccionado del grupo de propano, perfluoropropano, Refrigerante 124, Refrigerante 1270.
16. El sistema de la reivindicación 1 en el que el procesador es operativo para parar el tratamiento si la firma de procedimiento coincide con la firma de planificación.

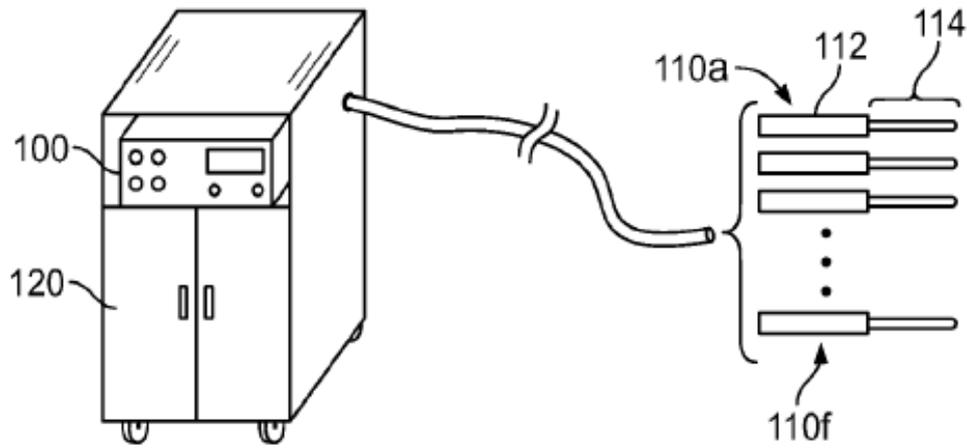


FIG. 1a

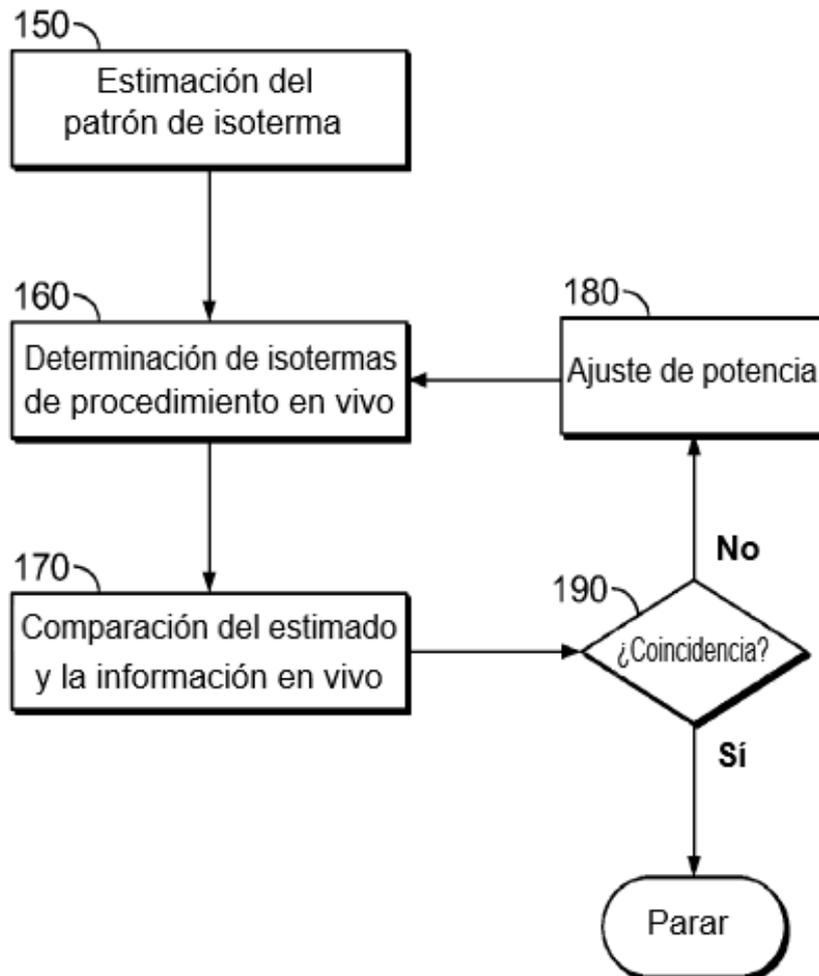


FIG. 1b

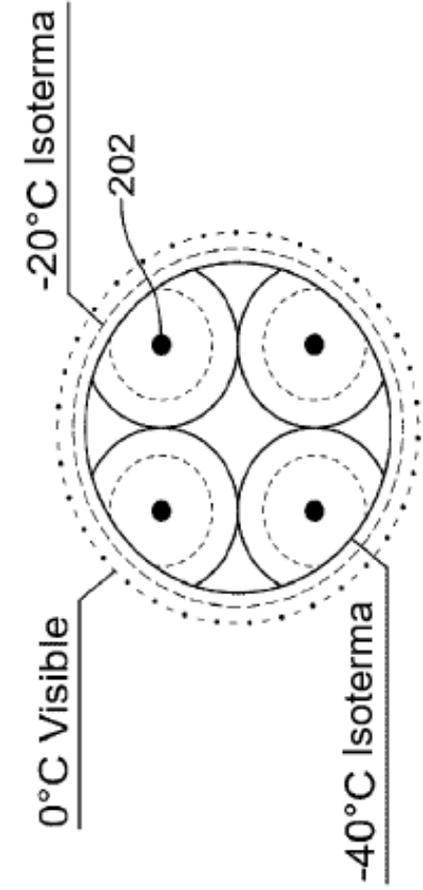


FIG. 2a

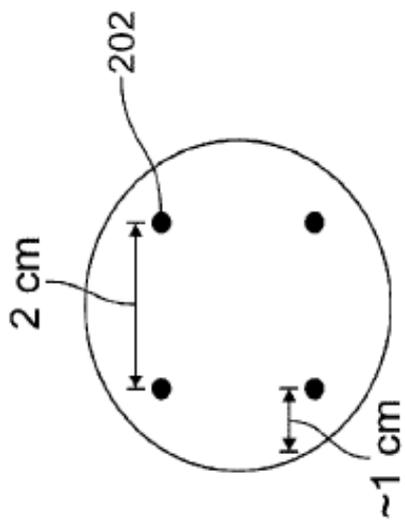


FIG. 2b

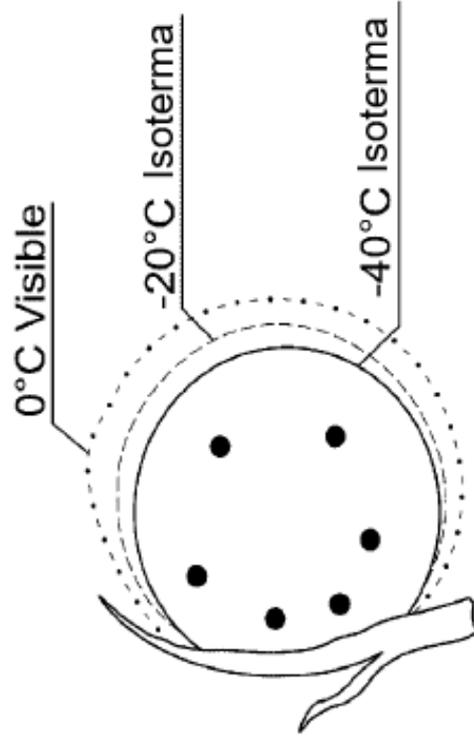


FIG. 3a

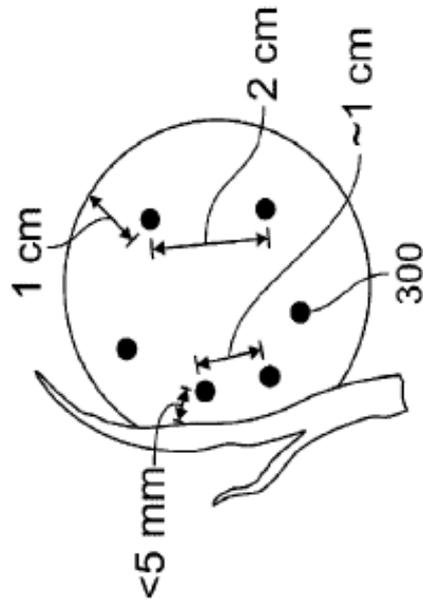


FIG. 3b

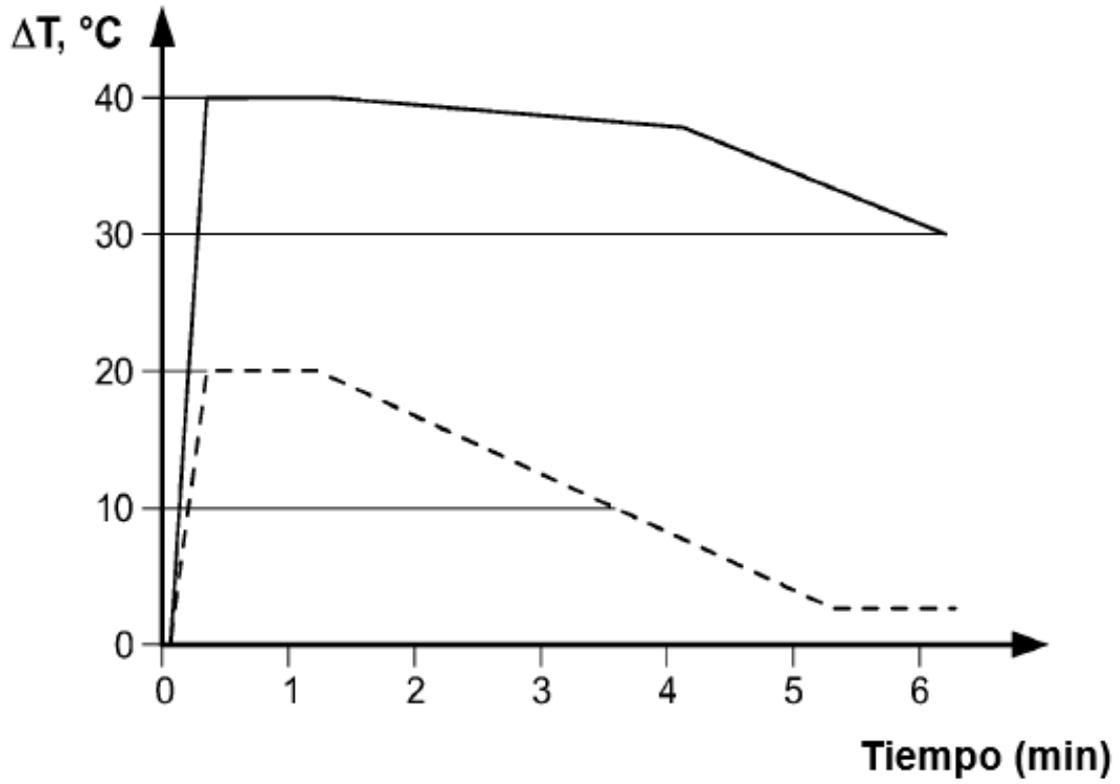


FIG. 4a

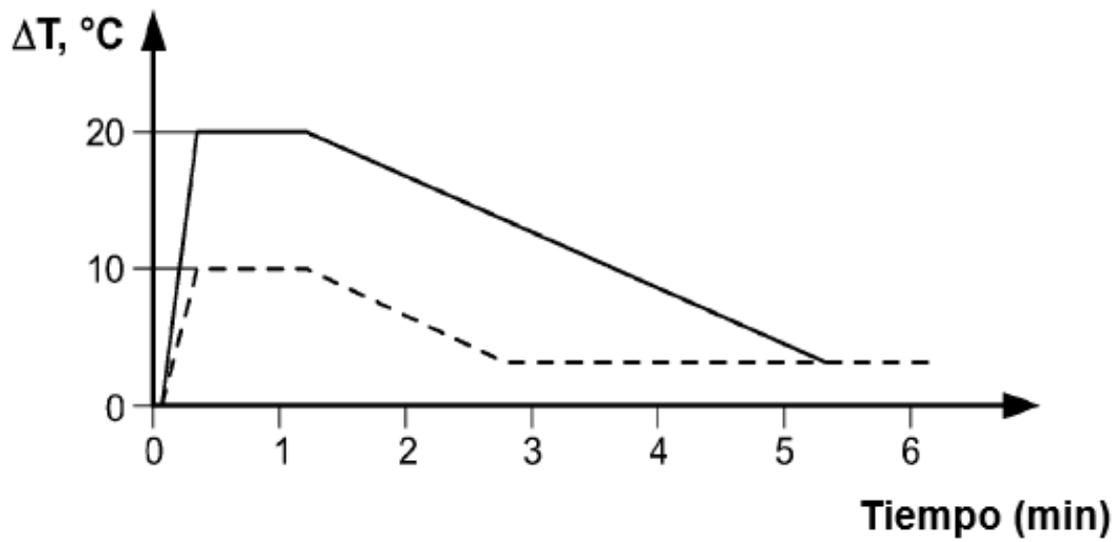


FIG. 4b

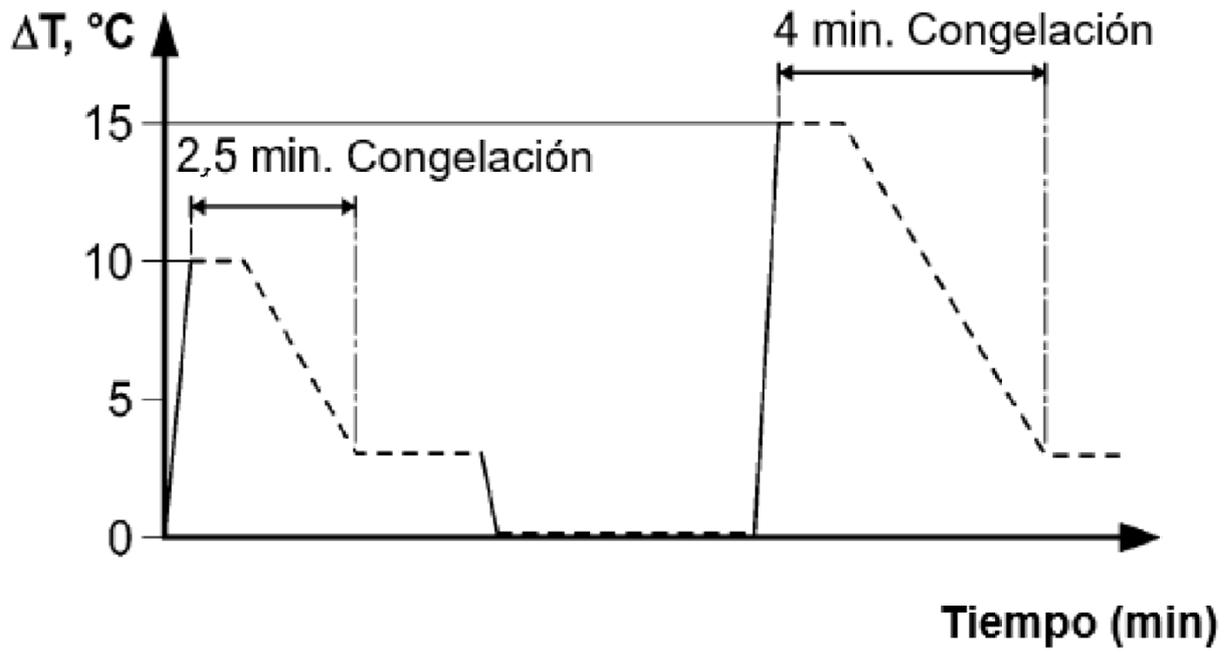


FIG. 5