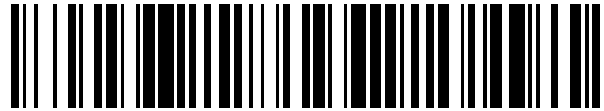


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 518**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06 (2006.01)
A61B 18/22 (2006.01)
A61B 18/00 (2006.01)
A61B 18/20 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014 PCT/EP2014/058934**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177663**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014 E 14721359 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2991730**

54 Título: **Aparato y método para controlar termoterapia por láser de inmovestimulación**

30 Prioridad:

30.04.2013 EP 13165962
30.04.2013 US 201361817743 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2019

73 Titular/es:

CLINICAL LASERTHERMIA SYSTEMS AB
(100.0%)
Medicon Village
223 81 Lund, SE

72 Inventor/es:

TRANBERG, KARL-GÖRAN y
DYMLING, STEPHAN

74 Agente/Representante:

MIAZZETTO , Fabrizio

ES 2 734 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método para controlar termoterapia por láser de inmuoestimulación

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere en general al campo de termoterapia intersticial de una lesión por tratamiento asociada con al menos una zona de un tumor. Más particularmente, la invención se refiere a un sistema para controlar el calentamiento y la destrucción del cáncer usando una fuente de calor. Incluso más particularmente, la invención se refiere además a obtener un efecto inmunológico antitumoral contra el cáncer tratado, es decir, termoterapia por láser de inmuoestimulación.

15 Descripción de la técnica anterior

Se sabe en la técnica que un tumor puede destruirse por calor, tal como termoterapia. Documentos que se refieren a termoterapia intersticial son, por ejemplo, el documento WO 2009 124 301 así como el documento WO 2005 046 753 y el documento JP H02 182 272. Una de las técnicas de la termoterapia más comunes es la hipertermia por láser intersticial, que destruye los tumores por absorción de la luz. Los estudios experimentales y clínicos tempranos usaban un láser Nd-YAG y fibras finales descubiertas insertadas en el centro de un tumor. La mayoría de estas carecían de un control adecuado del efecto tisular. Los métodos para mejorar el tamaño de la lesión incluían sistemas de múltiples fibras, fibras de tipo difusor y oclusión del flujo entrante vascular. Sin embargo, la aplicación convencional de hipertermia por láser intersticial provoca la evaporación y carbonización del tejido y daños tisulares relativamente impredecibles y tamaño de la lesión.

Los estudios en ratas y seres humanos han demostrado que el tratamiento térmico del cáncer puede dar lugar a un efecto inmunológico antitumoral. Si las células tumorales que mueren liberan antígenos tumorales no coagulados, estos antígenos pueden producir una respuesta inmunitaria cuando se presentan al sistema inmunitario del hospedador. Por tanto, el tumor tratado no solamente se destruirá, sino que el efecto inmunitario destruirá el tumor restante, de forma local o en sitios distantes, incluyendo ganglios linfáticos. El efecto inmunológico contribuye al daño tisular selectivo y la liberación relativamente pequeña de factores de crecimiento. La baja morbilidad por tratamiento da la posibilidad de usar quimioterapia de una manera más eficaz ya que la quimioterapia puede iniciarse antes o en el momento del tratamiento local.

Hasta ahora, no ha habido una manera real de controlar completamente y/u optimizar este efecto. Por tanto, un control mejorado de la estimulación térmica para obtener un efecto inmunológico sería ventajoso y puede aumentar la seguridad del paciente. Además, un control mejorado puede minimizar la evaporación y carbonización del tejido circundante a la fuente térmica y los efectos adversos asociados con el mismo.

40 Sumario de la invención

Por consiguiente, ejemplos de la presente divulgación buscan preferiblemente mitigar, aliviar o eliminar una o más deficiencias, desventajas o problemas de la técnica, tales como los identificados anteriormente, individualmente o en cualquier combinación proporcionando un aparato, un método y un medio legible por ordenador, para controlar un tratamiento térmico de un tumor para proporcionar un efecto antitumoral inmunológico, de acuerdo con las reivindicaciones de las patentes adjuntas.

El aparato y método divulgados en este documento pueden usarse para controlar la destrucción del tumor y/o para obtener un efecto antitumoral, tal como un efecto inmunológico. El efecto antitumoral puede ser un efecto distante después de destrucción local del tumor. El efecto antitumoral se activa por antígenos y puede destruir cualquier parte que haya quedado de un tumor tratado, pero también puede destruir otros tumores no tratados en el paciente. Por tanto, el efecto puede observarse como una "vacuna" contra un tumor. Los antígenos son un resultado de un tratamiento que causa muerte celular, pero sin coagulación/desnaturalización de los antígenos tumorales. Estos antígenos pueden desarrollarse durante 1 a 5 días después del tratamiento.

De acuerdo con algunos aspectos de la divulgación, se divulga un aparato para termoterapia de una lesión en tratamiento predeterminada que cubre al menos una parte de un tumor. El aparato comprende una sonda de calentamiento que comprende una fibra óptica y un catéter de refrigeración. La fibra óptica se inserta en el catéter de refrigeración y la sonda de calentamiento tiene una zona de emisor de luz. La sonda de calentamiento se puede insertar intersticialmente en la lesión en tratamiento predeterminada y se puede refrigerar internamente por un líquido que circula en el catéter. El aparato comprende además una fuente de luz conectable a la fibra óptica para el calentamiento de la lesión en tratamiento predeterminada y al menos un primer miembro detector térmico que tiene al menos una zona de detector. El primer miembro detector térmico se puede colocar en un límite de la lesión en tratamiento predeterminada o a una distancia de un límite de la lesión en tratamiento predeterminada para controlar o estimar una primera temperatura. El aparato también incluye una unidad de control para controlar una energía

ES 2 734 518 T3

producida de la fuente de luz basándose en la primera temperatura medida, de modo que una segunda temperatura en un límite entre la lesión en tratamiento predefinida y el tejido circundante sea una temperatura predeterminada.

5 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la temperatura predeterminada en el límite está en un intervalo de 50 a 55 °C. Esta temperatura ha demostrado mejorar el efecto antitumoral.

10 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, el primer miembro detector térmico está configurado para que se pueda colocar a una distancia de 2-7 mm, tal como de 3 a 6 mm, tal como de 4 a 5 mm, tal como de 2 a 5 mm, fuera del límite de la lesión en tratamiento predefinida. La unidad de control está configurada para controlar dicha energía producida de modo que la primera temperatura esté en un intervalo de 44 a 48 °C. Este intervalo de temperatura se prefiere para evitar la coagulación/desnaturalización de los antígenos tumorales, por tanto, puede obtenerse un efecto antitumoral.

15 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, un segundo miembro detector térmico se puede colocar a una distancia adyacente a la sonda de calentamiento y el segundo miembro detector térmico está adaptado para medir una tercera temperatura y la unidad de control se usa para controlar la energía producida de modo que la tercera temperatura esté por debajo de 200 °C.

20 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, el segundo miembro detector térmico se puede colocar a una distancia de menos de 5 mm desde la sonda de calentamiento.

En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, el segundo miembro detector térmico está colocado en la sonda de calentamiento.

25 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, el primer miembro detector térmico está configurado para que se pueda colocar a una distancia de 2-7 mm dentro de la lesión en tratamiento para medir la primera temperatura, la unidad de control está configurada para estimar una temperatura a una distancia de 2-7 mm fuera del límite basándose en la primera temperatura.

30 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la unidad de control está configurada para controlar la energía producida de modo que la temperatura estimada fuera del límite esté en un intervalo de 44 a 48 °C.

35 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la unidad de control está configurada para estimar la temperatura fuera del límite y/o la segunda temperatura mediante cálculos basados en una temperatura medida por el primer miembro detector térmico colocado dentro del límite y un gradiente de temperatura.

En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si hay una temperatura máxima predefinida de la tercera temperatura.

40 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se alcanza una temperatura diana predefinida de la segunda temperatura y/o la temperatura diana predefinida de la primera temperatura y/o una temperatura diana predefinida de la temperatura estimada fuera del límite fuera de un intervalo de tiempo predefinido.

45 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la unidad de control está configurada para inactivar la fuente de luz si se alcanza la temperatura máxima predefinida y/o la temperatura diana predefinida fuera del intervalo de tiempo predefinido.

50 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, el intervalo de tiempo predefinido está entre 5 a 15 minutos.

En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, al menos un miembro detector térmico de protección se puede colocar adyacente a un órgano en riesgo.

55 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, se usa una plantilla para colocar y mantener los miembros detectores térmicos y la sonda de calor.

En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, la zona de emisión de luz está adaptada para difundir la luz emitida.

60 En algunos ejemplos de la divulgación del aparato, al menos una de las zonas detectoras del primer y segundo miembro detector térmico se puede colocar a una profundidad de la zona de emisión de luz de la sonda de calor.

65 De acuerdo con algunos aspectos adicionales de la divulgación, un medio legible por ordenador que tiene incluido en el mismo un programa informático para procesarse por un ordenador, tal como la unidad de control del aparato divulgado en este documento. El programa informático que comprende una pluralidad de segmentos de código incluye obtener un tercer valor de temperatura medido por un segundo miembro detector térmico adyacente a una

sonda de calentamiento y/o una primera temperatura de un primer miembro detector térmico colocado dentro o fuera de un límite de una lesión. Los segmentos de código adicionales incluyen controlar, durante un periodo de calentamiento, una energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento que se está insertando intersticialmente en la lesión en tratamiento predefinida. Otros segmentos de código se usan para controlar, durante un periodo de tratamiento, la energía producida de modo que la tercera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la primera temperatura a una temperatura diana y/o para mantener una segunda temperatura en el límite de la lesión en tratamiento predefinida a una temperatura diana.

En algunos ejemplos de la divulgación, el medio legible por ordenador incluye un segmento de código adicional para proporcionar un aviso y/o conmutación de la energía producida si se alcanza la temperatura máxima y/o la temperatura diana fuera del periodo de calentamiento.

De acuerdo con algunos aspectos de la divulgación, se divulga un método de control de un proceso de calentamiento tisular, que incluye obtener un tercer valor de temperatura medida por un segundo miembro detector térmico adyacente a una sonda de calentamiento y/o una primera temperatura por un primer miembro detector térmico colocado dentro o fuera de un límite de una lesión en tratamiento predefinida. El método incluye además controlar, durante un periodo de calentamiento, una energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento que se está insertando intersticialmente en la lesión en tratamiento predefinida. El método también incluye, controlar, durante un periodo de tratamiento, la energía producida de modo que la tercera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la primera temperatura a una temperatura diana y/o para mantener una segunda temperatura en el límite de la lesión en tratamiento predefinida a una temperatura diana.

De acuerdo con algunos aspectos adicionales de la divulgación, se divulga un aparato para obtener una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia de una lesión en tratamiento definida que cubre al menos una parte de un tumor. El aparato comprende; una sonda de calentamiento que comprende una fibra óptica y un catéter de refrigeración. La fibra óptica se inserta en el catéter de refrigeración. Además, la sonda de calentamiento tiene una zona de emisión, tal como una zona para emitir luz desde la fibra hasta el tejido. La sonda de calentamiento se puede insertar intersticialmente en la lesión en tratamiento. La sonda de calentamiento, cuando está en uso, además se puede refrigerar internamente por un líquido que circula en el catéter.

El término intersticialmente se define como insertar un miembro o sonda en el tejido, tal como en la lesión en tratamiento, el tumor o tejido sano.

El aparato comprende además una fuente de luz que se puede conectar a la fibra óptica para calentar la lesión en tratamiento. La fuente de luz en uso está conectada a la fibra óptica.

Además, el aparato comprende al menos un primer miembro detector térmico que comprende al menos una zona de detector. El primer miembro detector térmico se puede colocar a una distancia adyacente a la sonda de calentamiento y está adaptado para medir una primera temperatura.

Además, el aparato comprende una unidad de control para controlar una energía producida de la fuente de luz basándose en la primera temperatura medida de modo que la primera temperatura esté por debajo de 200 °C, el funcionamiento del aparato divulgado, y que una segunda temperatura en un límite entre la lesión en tratamiento y el tejido circundante esté entre 50 y 55 °C.

En algunos ejemplos de la divulgación, el aparato comprende un segundo miembro detector térmico que tiene al menos una zona de detector. El segundo miembro detector térmico se puede colocar, y en funcionamiento está colocado, a una distancia de 2-7 mm, tal como de 3 a 6 mm, tal como de 4 a 5 mm, tal como de 2 a 5 mm, fuera de la lesión en tratamiento, para controlar una tercera temperatura del tejido circundante entre 44 y 48 °C. La temperatura controlada puede usarse en retroalimentación para controlar la energía producida de la sonda para mantener la temperatura estable a una distancia fuera y/o en el límite de la lesión en tratamiento. Estas temperaturas se prefieren para evitar la coagulación/desnaturalización de antígenos tumorales, por tanto, puede obtenerse un efecto antitumoral.

En algunos ejemplos de la divulgación, el segundo miembro detector térmico puede estar colocado a 2-7 mm, tal como de 3 a 6 mm, tal como de 4 a 5 mm, tal como de 2 a 5 mm, dentro de la lesión en tratamiento. Midiendo una temperatura dentro de la lesión en tratamiento, la segunda temperatura en el límite entre la lesión en tratamiento y el tejido circundante puede estimarse por cálculo.

En algunos ejemplos, la tercera temperatura a una distancia de 2-7 mm, tal como de 3 a 6 mm, tal como de 4 a 5 mm, tal como de 2 a 5 mm fuera de la lesión en tratamiento también puede calcularse midiendo esta temperatura de 2 a 7 mm dentro de la lesión en tratamiento.

La estimación de la segunda y/o tercera temperatura puede hacerse por simulaciones (por ejemplo, Monte Carlo, método de elementos finitos o trazado de rayos basado en propiedades ópticas), estimación de un gradiente de temperatura u otros métodos fácilmente disponibles para los expertos en la materia.

Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos, el segundo miembro detector térmico puede tener múltiples detectores espaciados entre sí. Conociendo la distancia entre los detectores, las temperaturas medidas pueden usarse para calcular un gradiente térmico.

- 5 Esta manera de usar un segundo miembro detector térmico que tiene múltiples detectores puede ser viable para algún tumor sólido donde las propiedades ópticas no están bien establecidas suficientemente para usar únicamente la primera temperatura para estimar la tercera temperatura, pero donde hay una desventaja de colocar el segundo miembro detector térmico fuera de la lesión en tratamiento donde hay un riesgo de que algunas células cancerosas viables estén presentes después de realizar un tratamiento. Cuando se retira el segundo miembro detector de
- 10 temperatura, algunas de las células cancerosas viables pueden extraerse junto con el detector de temperatura después del tratamiento, la llamada siembra por seguimiento de células cancerosas. El riesgo de siembra por seguimiento puede reducirse considerablemente colocando el segundo miembro detector térmico dentro de la lesión en tratamiento.
- 15 Las temperaturas estimadas pueden usarse en retroalimentación para controlar la energía producida de la sonda para mantener la temperatura estable a una distancia fuera de la lesión en tratamiento y/o en el límite de la lesión en tratamiento. Estas temperaturas se prefieren para evitar la coagulación/desnaturalización de los antígenos tumorales; por tanto, puede obtenerse ventajosamente un efecto antitumoral.
- 20 En algunos ejemplos de la divulgación, el primer miembro detector térmico se puede colocar a una distancia de menos de 5 mm, tal como 2 mm, tal como 3 mm, de la sonda de calentamiento. A esta distancia, puede alcanzarse la temperatura máxima. Por tanto, es importante medir y controlar esta temperatura de modo que no exceda una temperatura máxima.
- 25 En algunos ejemplos de la divulgación, el primer miembro detector térmico está colocado en la sonda de calentamiento. Esto puede hacerse para evitar una perforación adicional del tumor cuando se coloca el primer miembro detector térmico.
- 30 En algunos ejemplos de la divulgación, la segunda temperatura y/o tercera temperatura pueden estimarse mediante cálculo basado en un gradiente de temperatura estimado y la primera temperatura. Esto puede ser viable para algún tumor sólido donde las propiedades ópticas están bien establecidas, tal como para cáncer de mama. Una alternativa es usar un primer detector que tenga más de un elemento detector para medir el gradiente a usar cuando se calcula la segunda temperatura. Estos cálculos pueden hacerse por la unidad de control del aparato.
- 35 Como alternativa y/o adicionalmente, la temperatura puede estimarse usando simulaciones (por ejemplo, Monte Carlo, método de elementos finitos o trazado de rayos basado en propiedades ópticas) y la primera temperatura.
- Los expertos en la materia tendrán conocimientos generales para configurar o programar la unidad de control en consecuencia después de leer la presente divulgación.
- 40 En algunos ejemplos de la divulgación, la unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se alcanza una temperatura máxima predefinida de la primera temperatura. Por tanto, la seguridad del paciente y/o la eficacia de tratamiento pueden optimizarse ventajosamente. Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos de la divulgación, la unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se excede una temperatura diana predefinida de la segunda temperatura. Esto permitirá que el facultativo ajuste los parámetros para controlar el
- 45 tratamiento.
- Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos de la divulgación, la unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se excede una temperatura diana predefinida de la tercera temperatura. Esto permitirá que el facultativo ajuste los parámetros para controlar el tratamiento.
- 50 Durante un periodo de calentamiento, si se alcanza la temperatura máxima o cualquiera de las temperaturas diana fuera de un intervalo de tiempo definido predefinido, la unidad de control también puede dar un aviso. Este aviso es indicar que puede haber absorción demasiado elevada cerca de la sonda que tiene que ajustarse o que el
- 55 tratamiento tiene que interrumpirse. Si no se obtiene la segunda temperatura dentro del periodo de calentamiento, la energía producida puede ser demasiado baja o la sonda de calentamiento puede tener que moverse más cerca del límite del tumor.
- 60 En algunos ejemplos de la divulgación, la unidad de control está configurada para inactivar la fuente de luz si se alcanza la temperatura máxima predefinida y/o una temperatura diana predefinida fuera del intervalo de tiempo definido predefinido del periodo de calentamiento. Por tanto, los ejemplos protegen automáticamente al paciente de carbonización o de riesgos causados por rotura de la sonda de calor. Adicionalmente, inactivando la fuente de luz si se alcanza la temperatura máxima predefinida y/o una temperatura diana predefinida. La coagulación/desnaturalización de antígenos tumorales se evita. El intervalo de tiempo predefinido puede estar
- 65 preferiblemente entre 5 a 15 minutos.

Además, durante el tratamiento, el láser se inactiva o bloquea automáticamente si las temperaturas son demasiado elevadas. Cuando las temperaturas se han reducido hasta un nivel adecuado, el láser puede activarse de nuevo automáticamente.

5 En algunos ejemplos de la divulgación, al menos un miembro detector térmico de protección puede colocarse adyacente a un órgano en riesgo. La temperatura medida por el miembro detector térmico de protección puede usarse para evitar daños a la zona sensible o al órgano en riesgo.

10 En algunos ejemplos de la divulgación, el aparato comprende una plantilla para colocar y mantener los miembros detectores térmicos y la sonda de calor.

En algunos ejemplos de la divulgación, la zona de emisión de luz está adaptada para difundir la luz emitida.

15 En algunos ejemplos de la divulgación, al menos una de las zonas detectoras del primer y segundo miembro detector térmico se puede colocar a la profundidad de la zona de emisión de luz.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se divulga un medio legible por ordenador que tiene incluido en el mismo un programa informático para procesarse por un ordenador, tal como la unidad de control del aparato divulgado en este documento. El programa informático comprende una pluralidad de segmentos de código.

20 Un segmento de código se proporciona para obtener un primer valor de temperatura medido por un primer miembro detector térmico adyacente a la sonda de calentamiento y/o una temperatura de un segundo miembro detector térmico dentro o fuera de un límite de una lesión en tratamiento.

25 Un segmento de código se proporciona para controlar, durante un periodo de calentamiento, una energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento que se está insertando intersticialmente en la lesión en tratamiento.

30 Un segmento de código se proporciona para controlar, durante un periodo de tratamiento, la energía producida de modo que la primera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la segunda temperatura a una temperatura diana y/o para mantener una tercera temperatura a una temperatura diana.

35 En algunos ejemplos del medio legible por ordenador divulgado, se almacena un segmento de código adicional en el mismo para proporcionar un aviso y/o inactivación de la energía producida si se alcanza la temperatura máxima y/o temperatura diana antes o después de un periodo de calentamiento.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se divulga un método de obtención de una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia de una lesión en tratamiento que cubre al menos una parte de un tumor. El método comprende:
controlar una energía producida de una fuente de luz basándose en una primera temperatura medida de modo que la primera temperatura esté por debajo de 200 °C, cuando está en funcionamiento, y de modo que una segunda temperatura en un límite entre la lesión en tratamiento y el tejido circundante esté entre 50 a 55 °C.

45 En algunos ejemplos de la divulgación, el método comprende calentar la parte del tumor mediante una sonda de calor intersticialmente en la lesión en tratamiento.

En algunos ejemplos de la divulgación, el método comprende medir una primera temperatura adyacente a la sonda de calentamiento.

50 En un ejemplo del método divulgado, el método comprende medir una tercera temperatura a una distancia de 2-7 mm fuera del límite. La tercera temperatura es preferiblemente entre 44 a 48 °C.

55 En un ejemplo del método divulgado, la medición de una temperatura a una distancia de 2-7 mm dentro del límite; y las estimación de una tercera temperatura del tejido circundante entre 44 y 48 °C se mantiene a una distancia de 2-7 mm fuera del límite y/o la segunda temperatura en el límite basándose en la temperatura medida.

La invención se define en las reivindicaciones; otros dispositivos, ejemplos, realizaciones y métodos se divulgan con fines ilustrativos únicamente.

60 Debe destacarse que el término "comprende/comprendiendo" cuando se usa en esta memoria descriptiva se acepta que especifica la presencia de elementos indicados, números enteros, etapas o componentes, pero no excluye la presencia o adición de uno o más elementos, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos diferentes.

Breve descripción de los dibujos

65 Estos y otros aspectos, características y ventajas cuyos ejemplos de la divulgación podrán ser evidentes y

dilucidarse a partir de la siguiente descripción de ejemplos de la invención, haciendo referencia a los dibujos que adjuntos, en los que

- 5 la fig. 1 es una ilustración esquemática sobre un aparato ejemplar para obtener una respuesta inmunitaria por termoterapia de un tumor;
 la fig. 2 es una ilustración esquemática de una configuración ejemplar del aparato;
 las fig. 3A, 3B, 3C, y 3D son ilustraciones esquemáticas de lesiones en tratamiento ejemplares y la colocación de la sonda de calor y los miembros detectores térmicos;
 10 las fig. 4A y 4B son ilustraciones esquemáticas de un ejemplo de una sonda de calor y la colocación de miembros detectores térmicos en relación con la sonda de calor;
 la fig. 5 es una ilustración esquemática de un ejemplo de un miembro detector térmico de múltiples detectores en relación con una sonda de calor;
 la fig. 6 es una ilustración esquemática de un ejemplo de la distribución de calor en el tejido alrededor de una sonda de calor;
 15 la fig. 7 es un diagrama de flujo que ilustra un método para controlar una respuesta inmunitaria por termoterapia de un tumor;
 la fig. 8 es un diagrama de flujo que ilustra un método para obtener una respuesta inmunitaria por termoterapia de un tumor; y
 la fig. 9 es un gráfico que ilustra un ejemplo de una relación entre el láser producido y el calor al lado de una sonda de calor y fuera de la lesión en tratamiento.
 20

Descripción de las realizaciones preferidas

25 Se describirán ejemplos específicos de la divulgación con referencia a los dibujos adjuntos. Esta divulgación puede plasmarse, sin embargo, de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a los ejemplos expuestos en este documento; en su lugar, estos ejemplos se proporcionan de modo que la presente divulgación sea exhaustiva y completa y que transmita completamente el alcance de la divulgación a los expertos en la materia. La terminología usada en la descripción detallada de los ejemplos ilustrados en los dibujos adjuntos no pretende ser limitante de la divulgación. En los dibujos, números similares se refieren a elementos similares.
 30

La siguiente descripción se centra en ejemplos aplicables a un aparato, método y programa informático incluido en un ordenador para controlar la termoterapia de una lesión en tratamiento que cubre al menos una parte de un tumor. En particular, la divulgación se refiere a un aparato, método y programa informático incluido en un ordenador para obtener una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia de al menos una parte de un tumor. Sin embargo, se apreciará que la invención no está limitada a esta aplicación, sino que puede aplicarse a otras áreas de tratamiento por termoterapia de tumores.
 35

En un ejemplo de acuerdo con la fig. 1, se da una ilustración esquemática sobre un aparato ejemplar 1 para obtener una respuesta inmunitaria por termoterapia de un tumor, es decir, un aparato para termoterapia por láser de inmunoestimulación.
 40

El aparato 1 ilustrado comprende una unidad principal 50 que tiene una unidad de salida, tal como una pantalla, y una unidad de entrada, tal como un teclado, ratón y/o pantalla táctil (no mostrada en la fig. 1). La unidad principal 50 tiene además una unidad de control 51 para controlar y ajustar la energía producida de una fuente de calor, tal como un generador láser. La unidad de control se conecta a una unidad de bomba 52 y al menos un generador de láser 53, tal como una fuente de luz láser. Como alternativa, o adicionalmente, pueden usarse otras fuentes de calor, tales como fuentes de RF y microondas.
 45

La unidad de bomba 52 y el generador láser 53 se pueden conectar a una sonda de calentamiento 10 insertable intersticialmente. La sonda de calentamiento 10 comprende en ejemplos una fibra óptica que se inserta en un catéter de refrigeración (no mostrado en la fig. 1). El catéter de refrigeración está conectado de forma fluida a una bomba de la unidad de bomba 52 que permite que un fluido, tal como un líquido de refrigeración, circule dentro y fuera de los canales del catéter de refrigeración, refrigerando de ese modo la sonda de calentamiento 10.
 50

El propósito del sistema de refrigeración interno es refrigerar la sonda de calentamiento para evitar calor intenso en la superficie de la sonda de calentamiento. El riesgo de carbonizar el componente en la sonda que puede dañar la sonda causando que se rompa al menos se reduce o evita ventajosamente gracias al sistema de refrigeración interno.
 55

Cerca de la punta de la sonda de calentamiento 10 hay una zona de emisión de luz para emitir luz desde la fibra óptica para calentar una lesión en tratamiento. La energía, en el ejemplo luz de una determinada potencia, se emite desde la zona de emisión de la sonda de calentamiento 10, en funcionamiento de la misma, para el calentamiento de la lesión. La sonda está preferiblemente en aposición con la lesión en tratamiento, o al menos colocada en la lesión en tratamiento. La lesión en tratamiento puede cubrir al menos una parte de un tumor a tratar. La parte cubierta de un tumor tiene un límite adyacente al tejido sano que rodea al tumor. Adicionalmente, la sonda de calentamiento puede emitir luz difusa desde la zona de emisión. La luz difusa puede proporcionarse equipando un extremo distal
 60
 65

de la fibra óptica con un difusor de luz.

En el ejemplo ilustrado, se muestra solamente una sonda de calentamiento 10, pero dependiendo del tamaño y la forma del tumor a tratar, puede usarse más de una sonda de calentamiento.

5 Adicionalmente a la sonda de calentamiento 10, el aparato 1 puede incluir un primer miembro detector térmico 20, tal como una sonda de alta temperatura, para medir la temperatura en la proximidad a una zona de emisión de la sonda de calentamiento 10. El primer miembro detector térmico 20 está conectado a la unidad de control 51.

10 Como alternativa a colocar el primer miembro detector térmico 20 fuera de la sonda de calentamiento 10, el primer miembro detector térmico 20 podría colocarse en un canal de la sonda de calentamiento 10. De ese modo, puede evitarse ventajosamente una ubicación perforante diferente para el miembro detector térmico 20.

15 El propósito del primer miembro detector térmico 20 es evitar o minimizar el riesgo de carbonización del tejido tumoral alrededor de la sonda de calentamiento 10. El término "alrededor" significa "adyacente a" y/o "en aposición con". La carbonización puede afectar negativamente al tratamiento del tumor o dañar la sonda de calentamiento, que debe evitarse. Además, la carbonización del tejido puede aumentar el riesgo de efectos adversos, tales como, infecciones bacterianas o abscesos de tejido. Además, las altas temperaturas también podrían dañar el material de la sonda de calentamiento 10, causando que la sonda de calentamiento 10 se rompa y de ese modo pueda causar filtraciones del sistema de refrigeración. La rotura de la sonda de calentamiento también puede dar lugar al depósito de material exógeno en el sitio de tratamiento, con un posible efecto tóxico. Estas implicaciones se evitan de forma eficaz, al menos por el primer miembro detector térmico 20 proporcionado.

25 Adicionalmente y/o como alternativa, en algunas condiciones, la temperatura medida por el primer miembro detector térmico 20 puede usarse para estimar la temperatura del tejido a una distancia definida desde la lesión en tratamiento o una temperatura en un límite entre la al menos una parte del tumor y el tejido sano circundante. Esto podría hacerse obteniendo un gradiente de temperatura, por ejemplo, el cambio de temperatura por milímetro, ejecutando simulaciones de ordenador (es decir, Monte Carlo, método de elementos finitos o trazado de rayos basado en propiedades ópticas). Como alternativa y/o adicionalmente, en algunos ejemplos, puede usarse un primer miembro detector térmico que tiene múltiples puntos de medición espaciados por una distancia conocida para estimar el gradiente térmico.

30 Adicionalmente y/o como alternativa al primer miembro detector térmico 20, en algunos ejemplos, puede colocarse un segundo miembro detector térmico 30, tal como una sonda de control en el tejido circundante, unos pocos milímetros fuera del límite de una lesión en tratamiento definida. Por tanto, la temperatura en el tejido circundante, fuera de la parte del tumor cubierta por la lesión en tratamiento, puede controlarse para obtener un efecto inmunológico antitumoral eficaz contra el cáncer tratado.

40 Adicionalmente al primer y/o segundo miembro detector térmico, en algunos ejemplos, puede usarse un miembro detector térmico adicional, o una pluralidad de dichos miembros detectores térmicos, como miembro detector térmico de protección 40. Un miembro detector térmico de protección 40 puede colocarse, como precaución, en cercana proximidad a una zona delicada de un órgano para evitar daños debido al calor. Una zona delicada podría ser cualquier parte dentro de la lesión en tratamiento o fuera de la lesión.

45 Los detectores para medir la temperatura en el primer miembro detector térmico 20, el segundo miembro detector térmico 30 y el miembro detector térmico de protección 40 puede ser, por ejemplo, termistores, termopares o una fibra con rejilla de Bragg (FBG).

50 Como alternativa, en lugar de usar sondas perforantes para la medición intersticial de la temperatura, pueden usarse imágenes de resonancia magnética (RM) para medir la temperatura mientras se calienta el tumor con una sonda de calentamiento colocada intersticialmente, tal como incluyendo una fibra óptica basada en fuente de láser.

55 Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos, cualquiera de los miembros detectores térmicos 20, 30, 40 puede tener un único punto de medición o múltiples detectores para medir en múltiples puntos.

60 Las temperaturas medidas de los miembros detectores proporcionados, tales como los miembros detectores térmicos ilustrados 20, 30, 40, se usan como entrada a la unidad de control 51 para ajustar la energía producida del generador láser 53 ajustando la potencia de una fuente láser del mismo, por ejemplo, mediante un sistema de retroalimentación.

Si la temperatura en cualquiera de los puntos de medida excede un valor de temperatura predeterminado, la unidad de control 51 puede disminuir la energía producida del generador láser 53. Como alternativa, la unidad de control 51 puede inactivar el generador láser 53.

65 Si la temperatura en cualquiera de los puntos de medida llega a ser menor de un valor de temperatura predeterminado, la unidad de control 51 puede aumentar la energía producida del generador láser 53. Como

alternativa, la unidad de control 51 puede activar el generador láser 53, si se ha inactivado previamente.

La temperatura predeterminada puede ser un único valor máximo o diana. Como alternativa, la temperatura predeterminada puede ser un intervalo que tiene una temperatura umbral superior e inferior.

5 El ajuste de la energía producida puede hacerse automáticamente por la unidad de control 51. Esto podría hacerse, por ejemplo, mediante un algoritmo de control implementado en el programa informático de la unidad de control 51. Como alternativa y/o adicionalmente, la unidad de control 51 puede proporcionar una alarma, tal como para alertar a un facultativo médico para que establezca manualmente y/o ajuste la energía producida del generador láser 53.

10 Una temperatura máxima a establecer adyacente a la sonda de calor 10, medida por el primer miembro detector térmico 20, es decir, la sonda de alta temperatura, depende de dos propiedades principales. En primer lugar, las propiedades del material de la sonda de calor 10. La temperatura máxima predeterminada debe ajustarse a un valor para evitar que la sonda de calor se rompa. Los problemas principales son que, dependiendo del material de la sonda de refrigeración, la sonda puede fundirse o debilitarse por el calor, causando que la sonda de calor 10 se rompa. Otro problema puede ser que el fluido que circula en la sonda de calentamiento puede vaporizarse, por tanto, puede expandirse. La presión interna entonces puede causar que la sonda se rompa. Por ejemplo, si se usan algunos plásticos en el catéter de refrigeración, la temperatura no debe exceder de 170 °C, tal como 160 °C, mientras que algunos materiales de vidrio pueden tolerar la exposición a temperaturas mucho más altas. Para el fluido en el catéter de refrigeración, la temperatura máxima depende de factores tales como el tamaño de los canales, la tasa de bombeo, la constante térmica del líquido de refrigeración, la energía producida máxima y el coeficiente de absorción a la longitud de onda usada por el láser. La energía producida máxima depende no solamente del generador láser, sino también está limitada por el tamaño de la zona de emisión. La zona de emisión de la sonda de calor está preferiblemente entre 5 a 30 mm de longitud.

25 La longitud de onda puede ser cualquier longitud de onda siempre que haya una absorción adecuada en el tejido irradiado para generar calor. Preferiblemente, la longitud de onda debe tener una alta penetración cercana a la sonda de calentamiento, es decir, baja absorción. Una absorción demasiado alta de energía puede aumentar el calor suministrado y la temperatura muy rápidamente alrededor de la sonda de calentamiento, por tanto, no puede proporcionar suficiente energía en el límite de la al menos una parte de un tumor cubierto por la lesión en tratamiento. Si no se proporciona suficiente energía, el calor generado no puede proporcionar la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, una longitud de onda con la absorción adecuada puede encontrarse en la región de longitud de onda visual o infrarroja cercana, tal como la región de 700 a 1300 nm, tal como de 900 a 1100 nm tal como 1064 nm. Además, como saben los expertos en la materia, la dispersión de la luz tendrá una función en la manera en que se transfiere la energía dentro del tejido.

40 En segundo lugar, la temperatura máxima adyacente a la sonda de calor 10 debe ajustarse a un valor que reduzca los riesgos para el paciente, pero que al mismo tiempo de un tratamiento óptimo, tal como una respuesta inmunológica antitumoral óptima. La temperatura máxima debe ajustarse a un valor que no cause que el tejido circundante a la sonda se carbonice durante la termoterapia. Además, dependiendo del tiempo total del tratamiento, pueden requerirse diferentes temperaturas para minimizar el riesgo de carbonización. Otras cosas que pueden afectar a las temperaturas máximas adyacentes a la sonda de calor 10 pueden ser la forma del tumor, el tamaño del tumor o la lesión en tratamiento definida y/o las propiedades ópticas del tejido.

45 Desde una perspectiva médica, una ventaja es limitar la temperatura máxima en el tejido. La temperatura máxima puede alcanzarse de aproximadamente 2 y 5 mm desde una zona de emisión de la sonda de calentamiento 10 refrigerada. Por tanto, al menos un detector del primer miembro detector térmico 20 debe colocarse preferiblemente dentro de este intervalo de distancia, lateral al centro de la zona de emisión de la sonda de calentamiento o en otra posición cerca de la zona de emisión, por ejemplo, cerca de la punta 316.

50 Preferiblemente, la temperatura máxima adyacente a la sonda de calentamiento 10 medida por el primer miembro detector térmico 20 debe mantenerse por debajo de 200 °C para minimizar el riesgo de carbonización que puede causar, por ejemplo, inflamación bacteriana o abscesos en el tejido. Al mismo tiempo, la temperatura máxima tiene que ser suficientemente alta adyacente a la sonda de calor 10 de modo que pueda alcanzarse una temperatura diana en un límite de la parte de un tumor. Adicionalmente y/o como alternativa, la temperatura máxima tiene que ser suficientemente alta para que pueda obtenerse una temperatura diana a una distancia definida desde un límite establecido de la lesión en tratamiento. Esta temperatura diana puede medirse por un segundo miembro detector térmico 30.

60 Preferiblemente, una temperatura diana está entre 50 a 55 °C y debe proporcionarse en límite de la al menos una parte de un tumor cubierta por la lesión en tratamiento para obtener la respuesta inmunológica antitumoral. Una temperatura demasiado baja requiere un tiempo de tratamiento largo. Un tiempo de tratamiento más largo puede exponer al paciente a tratar a riesgos y complicaciones. Para la mayoría de tipos de tumores, la temperatura máxima debe estar preferiblemente por encima de 60 °C para poder proporcionar la temperatura preferida en el límite. 65 Preferiblemente, la temperatura máxima adyacente a la sonda de calor 10 debe estar por debajo de 200 °C, tal como, 170 °C, tal como, 160 °C, tal como 150 °C, para minimizar la carbonización, por tanto, mejora la recuperación

del paciente después del tratamiento y reduce el riesgo de efectos adversos, tal como el riesgo de inflamaciones y abscesos del tejido. Además, no exceder 150 °C también permite usar la mayoría de materiales en la sonda de calentamiento 10 sin riesgo de rotura debido al debilitamiento del material o la vaporización del fluido de refrigeración. La rotura de la sonda de calentamiento también puede dar lugar al depósito de material exógeno en el sitio de tratamiento. Además, algunos materiales pueden tener un posible efecto tóxico a altas temperaturas.

Como alternativa y/o adicionalmente, la temperatura máxima adyacente a la sonda de calentamiento puede ajustarse a una temperatura mayor o menor dependiendo de si se desea tratamiento radical o no radical. Un tratamiento con radicales puede requerir una mayor temperatura para destruir el tumor, mientras que un tratamiento radical puede requerir una temperatura menor para evitar la destrucción del tumor o las zonas delicadas cercanas.

El control de la temperatura en el límite de la al menos una parte de un tumor o a una distancia del límite de la lesión en tratamiento puede hacerse por un segundo miembro detector térmico 30. El segundo miembro detector térmico 30, por ejemplo, una sonda de control, puede estar colocada a 2-7 mm, tal como entre 2 a 5 mm, fuera de un límite establecido de una lesión en tratamiento. La elección de la distancia depende de las características del tumor y del tejido circundante. La temperatura diana en el segundo miembro detector térmico 30 puede estar en el intervalo de 44 y 48 °C para obtener radicalidad local y una respuesta inmunológica antitumoral. La temperatura preferida en esta ubicación es de aproximadamente 46 °C para obtener una respuesta inmunológica antitumoral.

Para obtener la respuesta inmunológica antitumoral y para mantener el riesgo para el paciente al mínimo, las temperaturas diana deben mantenerse estables durante un tiempo de tratamiento entre 20 y 60 minutos. Preferiblemente, el tiempo de tratamiento debe ser de aproximadamente 30 minutos. Antes de empezar el tiempo de tratamiento, tienen que alcanzarse las temperaturas diana. Durante esta fase de calentamiento, el láser producido se ajusta hasta que se obtiene la temperatura correcta en el límite de la al menos una parte de un tumor o en la segunda sonda detectora térmica 30. El tiempo hasta la diana puede tardar entre 5 y 15 minutos, tal como entre 5 y 10 min, dependiendo de los mismos parámetros mencionados previamente, por ejemplo, la energía producida máxima y los coeficientes ópticos de los diferentes tejidos y entre diferentes pacientes.

Si la temperatura máxima predefinida en el primer miembro detector térmico 20 se alcanza y la excede demasiado rápido, puede ser una indicación de hemorragia cerca de la sonda de calentamiento 10. Una hemorragia cerca de la sonda de calentamiento 10 puede requerir el ajuste de la temperatura máxima o el tratamiento puede tener que interrumpirse. Si la temperatura diana en el segundo miembro detector térmico 30 no se alcanza en el periodo de calentamiento, la temperatura máxima del primer miembro detector térmico 20 puede tener que aumentarse. Como alternativa, el tratamiento puede tener que interrumpirse, por ejemplo, si el tamaño de la lesión tratada se ha establecido demasiado grande.

En algunos ejemplos, cuando el tratamiento se ha interrumpido debido a un aumento demasiado rápido de la primera temperatura adyacente a la sonda de calentamiento 10 o si la segunda temperatura en el tejido circundante no se alcanza, la sonda de calentamiento 10 y el primer detector térmico 20 pueden recolocarse y puede repetirse el calentamiento.

Adicionalmente, en algunos ejemplos cuando se usa al menos un miembro detector térmico de protección 40 para proteger al menos una zona delicada dentro o fuera de la lesión en tratamiento, la temperatura medida también puede usarse en la retroalimentación a la unidad de control 51. Por tanto, la energía producida puede tener que ajustarse para que no exceda una temperatura que pueda causar daño a la zona delicada. Cuando se tratan tumores cerca de la superficie de la piel, el detector térmico de protección puede colocarse sobre la superficie de la piel para proteger la piel del daño térmico.

La fig. 2A ilustra un ejemplo de una configuración de un aparato 100 para obtener una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia. La unidad principal 150 comprende una pantalla 160, una unidad de entrada 165, tal como un teclado o un ratón. Como alternativa y/o adicionalmente, la pantalla 160 también podría ser una unidad de entrada, tal como una pantalla táctil. La unidad principal 150 comprende además una unidad de control, no ilustrada, una unidad de bomba 152 y un generador de luz, no ilustrado. En la unidad principal 150 está la sonda de calentamiento 110 conectada mediante una fibra óptica 111. La fibra óptica 111 puede estar conectada al generador de luz en la unidad principal 150. Además, la sonda de calentamiento 110 puede estar conectada con dos tubos 112 a la unidad de bomba 152 para bombear y hacer circular el fluido de refrigeración en la sonda de calentamiento 110. La sonda de calentamiento 110 se puede insertar intersticialmente en un tumor 180 ubicado en, por ejemplo, un órgano corporal 170. En el ejemplo ilustrado, la lesión en tratamiento tiene el mismo tamaño que el tumor.

Adyacente a la sonda de calentamiento 110 hay un primer miembro detector térmico 120 ubicado. La primera temperatura medida puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control 51 para ajustar la potencia del láser, para evitar la carbonización del sujeto, así como la rotura de la sonda de calor 110. Adicionalmente y/o como alternativa, la primera temperatura medida puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control 51 para ajustar la refrigeración del líquido de refrigeración que circula en sonda de calentamiento 110.

Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos puede usarse un segundo miembro detector térmico 130

para medir una segunda temperatura en el tejido circundante fuera de un límite de la lesión en tratamiento. La segunda temperatura medida puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control 51 ajustando la potencia del láser. Adicionalmente y/o como alternativa, la segunda temperatura medida puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control para ajustar la refrigeración del líquido de refrigeración que circula en sonda de calentamiento 110. La segunda temperatura medida puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control 51 para ajustar la potencia del láser para mantener la temperatura correcta durante el tratamiento y, de ese modo, obtener la respuesta inmunitaria contra el tumor tratado.

Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos órganos puede haber una zona delicada 190 que no debe exponerse al calor, que está presente o en proximidad del tejido que se está calentando. Para proteger esta zona delicada 190, puede colocarse un miembro detector de protección 140 cerca de la zona delicada 190. La temperatura medida en el miembro detector de protección 140 puede usarse en una retroalimentación a la unidad de control para ajustar la potencia del láser, reduciendo de este modo la temperatura en la zona delicada 190.

Para ayudar al facultativo a colocar la sonda de calor 110 y el primer y/o segundo miembro detector térmico 120, 130 puede usarse una plantilla. La plantilla puede proporcionarse después de haber investigado el tumor usando guía por imágenes, por ejemplo, ultrasonidos.

La fig. 3A a 3C ilustra diferentes ejemplos de planificación de dosimetría estableciendo una lesión en tratamiento. La planificación de dosimetría puede variarse dependiendo del tamaño del tumor, la forma u órganos cercanos delicados. Por ejemplo, la dosimetría puede planificarse para un tratamiento radical para destruir el tumor completo en el mismo momento que puede obtenerse una respuesta inmunológica antitumoral. Como alternativa, el tratamiento puede no ser radical donde puede obtenerse una respuesta inmunológica antitumoral además de destrucción del tejido de una parte del tumor. Como alternativa, el tratamiento no radical puede provocar únicamente una respuesta inmunológica antitumoral sin o con destrucción tisular mínima.

La fig. 3A ilustra una vista en sección transversal de un tumor 280 que tiene un tamaño que permite que el tumor completo pueda cubrirse por la lesión en tratamiento predefinida y tratarse. Para poder tratar el tumor completo, el diámetro del tumor puede estar preferiblemente por debajo de 6 cm de diámetro, tal como por debajo de 3 cm de diámetro. Por tanto, la lesión en tratamiento 285 puede aproximarse al tamaño del tumor, como se ilustra en la fig. 3A. La aproximación de la lesión en tratamiento 285 al límite del tumor 280 puede hacerse como se ilustra en la fig. 3A, donde se ajusta una forma circular o elíptica al tamaño de una sección transversal de un tumor en imágenes 280. En esta ilustración, esta forma ajustada puede aproximarse al límite completo del tumor, por tanto, el tumor completo se cubre por la lesión en tratamiento. Como alternativa, el tumor 280 puede aproximarse a un volumen 3D, tal como, una esfera o un elipsoide triaxial. Puede haber alternativas adicionales para hacer el ajuste al límite del tumor usando, por ejemplo, polinomios o curvas polinomiales.

Dentro de la lesión en tratamiento aproximada 285 está la sonda de calor 210 insertada de forma intersticial. Adicionalmente, un primer miembro detector térmico 220 puede insertarse intersticialmente adyacente a la sonda de calor. En algunos ejemplos, pueden colocarse sondas de calor adicionales en diferente ubicación del tumor, en los que cada una tiene un miembro detector térmico colocado de forma adyacente asociado. Como alternativa, puede usarse más de una sonda de calor para tratar por calor un tumor más grande.

Adicionalmente y/o como alternativa al primer miembro detector térmico 220, puede insertarse un segundo miembro detector térmico 230 en el tejido a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite de la lesión en tratamiento 285.

Como alternativa, en algunos ejemplos cuando la lesión en tratamiento definida 285 tiene un límite idéntico al límite establecido del tumor 280, el segundo miembro detector térmico 230 puede insertarse en el tejido a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite del tumor 280 y tejido circundante.

La fig. 3B es una vista en sección transversal que ilustra un tumor 280 donde un tratamiento del tumor completo puede no ser adecuado, porque el tumor es demasiado grande o debido a una zona delicada 290 que está demasiado cerca del tumor 280. En dicho caso, la lesión en tratamiento predefinida puede estar cubriendo únicamente una parte 283 del tumor 280. En este caso, tiene que establecerse un límite 284 donde puede obtenerse una respuesta inmunológica. Esto puede hacerse como se ilustra en la fig. 3B, en la que se ajusta una forma circular o elíptica con un tamaño apropiado a una sección transversal de un tumor en imagen. Como se ilustra, una parte del límite 284 de la lesión en tratamiento solapa con parte del límite 282 del tumor. Para optimizar las condiciones para proporcionar un efecto de respuesta inmunológica, el límite 282 del tumor se aproxima por el límite 284 de la lesión en tratamiento que debe ser lo más grande posible. Como está en la superficie de contacto del límite 282 del tumor entre la parte de un tumor 283, cubierta por la lesión en tratamiento y el tejido circundante donde puede obtenerse el efecto de respuesta inmunológica antitumoral por activación de antígenos.

Como alternativa, la lesión en tratamiento puede aproximarse a un volumen 3D, tal como, una esfera o un elipsoide triaxial. Alternativas adicionales pueden ser aproximar el límite 284 de la lesión en tratamiento al límite 282 del tumor usando, por ejemplo, polinomios o curvas polinomiales.

Si el tratamiento del tumor completo puede no ser adecuado debido a una zona delicada 290 que está demasiado cerca del tumor 280. La lesión en tratamiento puede elegirse suficientemente lejos de la zona delicada 290, como se ilustra en la fig. 3B.

5 Dentro de la lesión en tratamiento aproximada está la sonda de calor 210 insertada de forma intersticial. Adicionalmente, un primer miembro detector térmico 220 puede insertarse intersticialmente adyacente a la sonda de calor. Como alternativa, en algunos ejemplos, pueden usarse sondas de calor adicionales, que tienen cada una un primer miembro detector térmico colocado de forma adyacente asociado.

10 Adicionalmente y/o como alternativa al primer miembro detector térmico 220, puede insertarse un segundo miembro detector térmico 230 a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite 284 de la lesión en tratamiento.

15 Como alternativa, en algunos ejemplos cuando la lesión en tratamiento definida tiene un límite 284 idéntico al límite establecido 282 de la parte de tumor 283, el segundo miembro detector térmico 230 en el tejido a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite 282 de la parte de tumor 283.

20 Una alternativa adicional puede ser definir más de una lesión en tratamiento para cubrir una parte más grande de tumor. Cada lesión en tratamiento definida tiene su propia sonda de calor, adyacente al primer miembro detector térmico y segundo miembro detector térmico asociados a la misma.

25 La fig. 3C ilustra un tumor 280 con una forma irregular. La lesión en tratamiento predefinida 287 en este ejemplo se define para que cubra el tumor completo, tal como para un tratamiento radical. Para optimizar las condiciones para proporcionar una respuesta inmunológica, el límite establecido del tumor se aproxima por el límite de la lesión en tratamiento de modo que esté solapando lo más posible el límite del tumor o esté adyacente al límite de la lesión en tratamiento.

30 Dentro de la lesión en tratamiento aproximada está la sonda de calor 210 insertada de forma intersticial. Adicionalmente, un primer miembro detector térmico 220 puede insertarse intersticialmente adyacente a la sonda de calor. Como alternativa, en algunos ejemplos, pueden usarse sondas de calor adicionales que tienen cada una un primer miembro detector térmico colocado de forma adyacente asociado.

Adicionalmente y/o como alternativa al primer miembro detector térmico 220, puede insertarse un segundo miembro detector térmico 230 a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite de la lesión en tratamiento 287.

35 Como alternativa, en algunos ejemplos cuando la lesión en tratamiento definida 287 tiene un límite idéntico al límite establecido de la parte del tumor 280, el segundo miembro detector térmico 230 puede insertarse en el tejido a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite del tumor 280.

40 Una alternativa adicional puede ser definir más de una lesión en tratamiento para cubrir una parte más grande de tumor. Cada lesión en tratamiento definida tiene su propia sonda de calor, adyacente al primer miembro detector térmico y segundo miembro detector térmico asociados a la misma.

45 Adicionalmente a las disposiciones ilustradas en las fig. 3A a 3C, puede insertarse más de un segundo miembro detector térmico 230 en diferentes posiciones a una distancia entre 2 y 7 mm fuera del límite de la lesión en tratamiento y/o el límite del tumor.

Adicionalmente, en los ejemplos de una zona delicada 290 presente cerca del tumor o lesión en tratamiento, puede colocarse un miembro detector térmico de protección 240 cerca de la zona delicada 290.

50 En la fig. 3D hay un ejemplo de un volumen de tratamiento 286 relacionado con una lesión en tratamiento predefinida ilustrada. El volumen de tratamiento 286 puede determinarse por la distancia 232 desde la posición 231 de un detector del segundo miembro detector térmico 230, es decir, una sonda de control, hasta una zona de emisión 213 de una sonda de calentamiento 210 y la longitud de la zona de emisión.

55 En algunos ejemplos, se usa únicamente un primer miembro detector térmico, es decir, una sonda de alta temperatura, adyacente a la sonda de calentamiento 210; el volumen de tratamiento 286 puede estimarse calculando la ubicación fuera de la lesión en tratamiento donde la temperatura está en el intervalo de 44-48 °C, preferiblemente 46 °C. Esto puede hacerse usando simulaciones o cálculos usando propiedades ópticas conocidas de tejido combinadas con la temperatura medida en el primer miembro detector térmico. La simulación o cálculos pueden basarse en, por ejemplo, Monte Carlo, método de elementos finitos o trazado de rayos. Si el primer miembro detector térmico está equipado con múltiples detectores espaciados, las temperaturas medidas pueden usarse para calcular un gradiente térmico para estimar la ubicación fuera de la lesión en tratamiento donde la temperatura está en el intervalo de 44-48 °C, preferiblemente 46 °C.

65 Como alternativa y/o adicionalmente a los ejemplos ilustrados en las fig. 3A a 3D, puede colocarse un segundo miembro detector térmico 230 2-7 mm dentro de la lesión en tratamiento. Midiendo una temperatura dentro la lesión

en tratamiento, la segunda temperatura en el límite entre la lesión en tratamiento y el tejido circundante puede estimarse por cálculo. Como alternativa y/o adicionalmente, en algunos ejemplos, la tercera temperatura de 2-7 mm fuera de la lesión en tratamiento también puede calcularse midiendo esta temperatura de 2 a 7 mm dentro de la lesión en tratamiento.

5 La estimación de la segunda y/o tercera temperatura puede hacerse por simulaciones (por ejemplo, Monte Carlo, trazado de rayos o método de elementos finitos), estimación de un gradiente de temperatura u otros métodos fácilmente disponibles para los expertos en la materia.

10 Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos, el segundo miembro detector térmico puede tener múltiples detectores espaciados, cuyas temperaturas medidas pueden usarse para calcular un gradiente térmico.

Esta manera de colocar el segundo miembro detector térmico puede ser viable para algún tumor sólido donde las propiedades ópticas no están bien establecidas suficientemente para usar únicamente la primera temperatura para estimar la tercera temperatura, pero donde hay una desventaja de colocar el segundo miembro detector térmico fuera de la lesión en tratamiento donde hay un riesgo de que algunas células cancerosas viables estén presentes después de realizar un tratamiento. Cuando se retira el segundo miembro detector de temperatura, algunas de las células cancerosas viables pueden extraerse junto con el detector de temperatura después del tratamiento, la llamada siembra por seguimiento de células cancerosas. El riesgo siembra por seguimiento puede reducirse considerablemente colocando el segundo miembro detector térmico dentro de la lesión en tratamiento.

La fig. 4A ilustra un extremo distal de una sonda de calentamiento 310. El extremo distal de la sonda de calentamiento 310 incluye una fibra óptica 312 colocada de forma central en un catéter de refrigeración que comprende un conducto interno 314 y un conducto externo 315 en que está circulando el fluido de refrigeración mediante una bomba externa. La punta de la fibra tiene al menos una zona de emisión de luz 313. La longitud de la zona de emisión de luz puede ser entre 5 y 30 mm. Adicionalmente, para proporcionar una distribución más homogénea de la luz emitida, la fibra óptica 312 puede comprender un difusor 317.

Además, el extremo distal de una sonda de calentamiento 310 puede comprender además una punta de catéter 316.

La fig. 4B ilustra un ejemplo de la colocación de los extremos distales de una sonda de calentamiento 310, un primer miembro detector térmico 320 y el segundo miembro detector térmico 330 en un tumor 380 de una lesión en tratamiento. El primer miembro detector térmico 320 se coloca a una distancia 321 desde la sonda de calentamiento 310. La distancia 321 está en el intervalo de 2 a 5 mm. Adicionalmente, en algunos ejemplos, al menos uno de los detectores 322 del primer miembro detector térmico 320 se coloca en el centro de la zona de emisión 313 de la sonda de calentamiento 310.

Adicionalmente y/o como alternativa, en algunos ejemplos cuando se usa un segundo miembro detector térmico 330, el segundo miembro detector térmico 330 debe colocarse a una distancia 331 de aproximadamente 2 a 7 mm, preferiblemente entre 2 y 5 mm, fuera del límite estimado de una lesión tratada, aquí ilustrada como el límite del tumor 380.

En la fig. 5 se ilustra un ejemplo de un primer miembro detector térmico 720 que es una sonda de múltiples detectores. El primer miembro detector térmico se ilustra en el ejemplo con cuatro detectores 722a a 722d en diferentes posiciones a lo largo de la longitud de la parte insertada intersticialmente del miembro detector. El primer detector térmico 720 se coloca adyacente a una sonda de calor 710 en un tumor 780. En el ejemplo, se ilustra una hemorragia local y/o acumulación de sangre 790 cerca de la punta de la sonda 716. En la mayoría de los casos, la sangre tiene una mayor absorción que el tumor. Por tanto, la temperatura puede aumentar rápidamente hasta una temperatura que puede dañar la sonda o causar efectos adversos. Controlando la temperatura cerca de la punta 716 usando el elemento detector más distal 722d, puede ajustarse la potencia del láser para evitar el calentamiento excesivo, si, por ejemplo, hay sangre presente. El elemento detector puede tener una temperatura máxima asociada, tal como por debajo de 200 °C, tal como por debajo de 170 °C, tal como por debajo de 150 °C en esta ubicación. El elemento detector 722 b, lateral al centro de la zona de emisión 713 de la sonda de calentamiento 710, puede tener, en algún ejemplo, una temperatura máxima asociada diferente, tal como por debajo de 140 °C, tal como por debajo de 130 °C, tal como por debajo de 120 °C.

Ajustar la temperatura máxima del elemento detector 722 b a un nuevo valor cuando se detecta un aumento anómalo del calor, lo que puede indicar la presencia de una hemorragia o una acumulación de sangre, puede disminuir el riesgo de exposición de la sonda de calentamiento y el tejido a un calentamiento excesivo. Esto puede obtenerse gracias a que la energía producida del láser puede controlarse usando retroalimentación desde más de un elemento detector térmico.

Utilizando una sonda de múltiples detectores, tal como el primer detector térmico 720, puede realizarse un tratamiento en condiciones en que de lo contrario tendría que interrumpirse.

En la fig. 6, se ilustra un ejemplo de un perfil de calor 500 alrededor de una sonda de calor refrigerada internamente

410 con una zona de emisión 413. La temperatura máxima 506 se mide aproximadamente a una distancia 505 entre 2 y 5 mm fuera de la sonda de calentamiento 410. Por tanto, la colocación óptima de un primer miembro detector térmico adyacente es alrededor de las proximidades de un pico de temperatura 506 máximo. Pueden obtenerse otras formas del perfil de calor 500 dependiendo de las propiedades de la sonda de calentamiento y las propiedades ópticas del tumor.

La fig. 7 es un diagrama de flujo de un método 1000 de control de una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia de una lesión en tratamiento que cubre al menos una parte zonal de un tumor. Las etapas en el método 1000 puede realizarse manualmente o implementarse como segmentos de código en un programa informático y ejecutarse en un ordenador o procesador, tal como la unidad de control del aparato divulgado anteriormente en este documento.

Las etapas del método ejemplar incluyen obtener un primer valor de temperatura 1001 medido por un primer miembro detector térmico adyacente de una sonda de calentamiento y/o una temperatura de un segundo miembro detector térmico dentro o fuera de un límite de una lesión en tratamiento.

Además, el método 1000 incluye controlar 1002, durante un periodo de calentamiento, una energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento que se está insertando intersticialmente en la lesión en tratamiento. La fuente de luz puede ser la de los ejemplos descritos anteriormente.

El tejido puede calentarse durante el periodo de calentamiento. Durante este periodo, la energía producida de una fuente de calor, por ejemplo, un generador láser conectado a la sonda de calentamiento, puede controlarse manual o automáticamente hasta que se alcanza una temperatura diana. La temperatura diana puede ser la temperatura en un límite de la lesión en tratamiento o a una distancia fuera del límite de la lesión en tratamiento, es decir, en el tejido circundante. Esta temperatura diana puede ser un valor calculado basado en la energía acumulada proporcionada al tejido basándose en las mediciones de temperatura adyacentes a la sonda de calentamiento.

Durante el periodo de calentamiento de la lesión en tratamiento, debe tenerse cuidado de evitar que las temperaturas medidas adyacentes a la sonda de calentamiento nunca excedan una temperatura máxima predeterminada. Esta temperatura máxima puede ajustarse a un valor que puede reducir el riesgo de carbonización y que protege la sonda de rotura debido al calor.

Una manera de realizar este calentamiento es aumentar la energía producida de forma continua o en etapas discontinuas hasta que se alcanza la temperatura diana en una posición fuera del límite de la lesión en tratamiento o en el límite. Al mismo tiempo, la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento no debe exceder su temperatura máxima. Esta retroalimentación puede realizarse automática o manualmente.

Como alternativa, otra manera de realizar este calentamiento es disminuir la energía producida desde una alta producción de forma continua o en etapas discontinuas hasta que se alcanza la temperatura diana en una posición fuera del límite de la lesión en tratamiento o en el límite. Al mismo tiempo, la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento no debe exceder su temperatura máxima. Esta retroalimentación puede realizarse automática o manualmente.

Posterior al periodo de calentamiento, o cuando está presente una lesión en tratamiento, el método incluye controlar 1003, durante un periodo de tratamiento, la energía producida de modo que la primera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la segunda temperatura a una temperatura diana y/o para mantener una tercera temperatura a una temperatura diana.

Controlando la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento, puede evitarse que esa temperatura exceda una temperatura máxima que pueda dañar o romper la sonda. También puede evitar la carbonización de tejido que puede prolongar la curación o tener efectos adversos en un paciente que se está tratando.

Adicionalmente y/o como alternativa, el control de la temperatura en el límite de la lesión en tratamiento o en una ubicación a una distancia fuera del límite del tumor o la lesión en tratamiento puede aumentar el éxito de obtener una respuesta inmunitaria. Como esta temperatura controlada será parte de la retroalimentación al aparato. Esto también puede tener un efecto sobre la estabilidad de la temperatura requerida en el límite del tumor para obtener la respuesta inmunitaria.

Adicionalmente y/o como alternativa, la temperatura en el límite y/o a una distancia fuera del límite, puede estimarse basándose en una temperatura medida dentro de la lesión en tratamiento. Esta temperatura medida dentro de la lesión en tratamiento puede ser la temperatura del miembro detector térmico colocado adyacente a la sonda de calor, pero también puede ser un segundo miembro detector térmico colocado dentro de la lesión en tratamiento.

Es importante, durante el periodo de tratamiento, controlar cualquier cambio en las temperaturas medidas, de modo que la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento no exceda un valor máximo. Esto puede ser una indicación del comienzo de carbonización o cambios anómalos de las propiedades ópticas. Por tanto, tiene que

ajustarse en consecuencia la energía producida del láser. Adicionalmente y/o como alternativa, a veces, puede que tenga que ajustarse la temperatura máxima del primer detector térmico durante el tratamiento.

5 Adicionalmente, es importante que la temperatura en un límite de la lesión en tratamiento o fuera de un límite de la lesión en tratamiento se mantenga a un alto nivel para aumentar la probabilidad de una respuesta inmunitaria optimizada contra el tumor. Adicionalmente, en algunos ejemplos, el límite de la lesión en tratamiento se define como el límite estimado de la parte de tumor cubierta por la lesión en tratamiento.

10 Adicionalmente, en algunos ejemplos, el método incluye proporcionar un aviso y/o conmutación de la energía producida si se alcanza la temperatura máxima y/o la temperatura diana fuera del periodo de calentamiento.

15 Si la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento aumenta demasiado rápidamente, tal como excediendo la temperatura máxima establecida. Esto puede indicar hemorragia local o acumulación de sangre alrededor de la sonda de calentamiento y/o el primer miembro detector térmico. La hemorragia puede causar problemas debido a la alta absorción y el tratamiento puede tener que interrumpirse debido a riesgos de daño en la sonda de calentamiento o riesgo de efectos adversos al paciente.

20 Adicionalmente, si la temperatura diana en un límite de la lesión en tratamiento o fuera a una distancia desde un límite de la lesión en tratamiento no se alcanza durante el tiempo esperado, esto puede indicar que la energía producida es demasiado baja y/o que la temperatura diana adyacente a la sonda de calentamiento sea justa demasiado baja. Esto puede deberse a variaciones de las propiedades ópticas entre los pacientes. La temperatura diana al lado de la sonda de calentamiento puede tener que aumentarse y/o la energía producida del láser tiene que ajustarse.

25 Una alternativa es recolocar la sonda de calentamiento más cerca de un límite de la lesión en tratamiento.

Además, en caso de que la temperatura en o fuera del límite del tumor esté por debajo de sus temperaturas diana, la unidad de control puede dar un aviso y/o pausar temporalmente de forma automática el temporizador de tratamiento. El temporizador puede iniciarse de nuevo manual y/o automáticamente cuando se obtiene la temperatura correcta. Por tanto, el periodo de tratamiento puede durar un tiempo eficaz.

30 La fig. 8 es un diagrama de flujo sobre un método 2000 de obtención de una respuesta inmunológica antitumoral por termoterapia de una lesión en tratamiento que cubre al menos una parte zonal de un tumor. En primer lugar, el tumor y el tejido circundante tienen que investigarse para establecer el tamaño y la forma del tumor. Esto puede hacerse usando ultrasonidos, RM u otras modalidades de imágenes adecuadas.

35 El método incluye controlar 2001 una energía producida de una fuente de luz basándose en las temperaturas medidas, de modo que una primera temperatura adyacente a la fuente de luz esté por debajo de 200 °C, en funcionamiento, y de modo que una segunda temperatura en un límite entre la lesión en tratamiento y el tejido circundante esté entre 50 y 55 °C.

Adicionalmente y/o como alternativa, el método puede incluir la colocación 2002 de una sonda de calor intersticialmente en la lesión en tratamiento para calentar la parte del tumor cubierta por la lesión en tratamiento.

45 Adicionalmente y/o como alternativa, el método puede incluir la colocación 2003 de un primer miembro detector térmico adyacente a la sonda de calentamiento para medir una primera temperatura. Adicionalmente y/o como alternativa, la etapa 2002 puede incluir la colocación de un segundo miembro detector térmico a una distancia de 2-7 mm fuera del límite para controlar una tercera temperatura del tejido circundante entre 44 y 48 °C. Adicionalmente y/o como alternativa, la etapa 2002 puede incluir la colocación de un segundo miembro detector térmico a una distancia de 2-7 mm dentro del límite para medir una temperatura. Si la segunda sonda se coloca dentro de la lesión en tratamiento, tal como dentro de la parte del tumor cubierta por la lesión en tratamiento, la tercera temperatura se usa para estimar una tercera temperatura del tejido circundante entre 44 y 48 °C a una distancia de 2-7 mm fuera del límite y/o la segunda temperatura de 50 a 55 °C en el límite.

50 Adicionalmente y/o como alternativa, el método puede incluir las etapas de control del control 2003, durante un periodo de calentamiento, de la energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento. Adicionalmente, la etapa de control puede incluir el control, durante un periodo de tratamiento, de la energía producida de modo que la primera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la segunda temperatura a una temperatura diana.

60 Adicionalmente, si se usa al menos un segundo miembro detector térmico, la etapa de control puede incluir el control 2003, durante un periodo de calentamiento, de la energía producida de una fuente de luz conectada a la sonda de calentamiento. La etapa también incluye controlar, durante un periodo de tratamiento, la energía producida de modo que la primera temperatura no exceda una temperatura máxima y/o para mantener la segunda temperatura a una temperatura diana y/o para mantener una tercera temperatura a una temperatura diana.

65 Adicionalmente y/o como alternativa, el método puede incluir la provisión 2004 de un aviso y/o conmutación de la

energía producida si se alcanza la temperatura máxima y/o temperaturas diana antes o después del periodo de calentamiento.

5 Durante el periodo de calentamiento y el periodo de tratamiento, el calentamiento puede hacerse usando una fuente de luz continua o una fuente de luz de impulsos. Como alternativa, puede usarse tanto luz continua como luz de impulsos, tal como luz continua durante el calentamiento y luz de impulsos durante el periodo de tratamiento.

10 Adicionalmente, en algunos ejemplos, si durante el periodo de tratamiento la temperatura controlada o estimada en el límite o fuera del límite del tumor estuviera por debajo de una temperatura diana, la unidad de control puede dar un aviso y/o pausar temporalmente de forma automática el temporizador de tratamiento. El temporizador puede iniciarse de nuevo manual y/o automáticamente cuando se obtiene la temperatura correcta. Por tanto, el periodo de tratamiento puede durar un tiempo eficaz.

15 Adicionalmente, el método puede incluir además medir una temperatura usando un miembro detector térmico de protección colocado adyacente a una zona delicada de un órgano como se divulga anteriormente en este documento en relación al aparato.

Ejemplo

20 Se realizó un ejemplo experimental *in vitro* para demostrar que el catéter de refrigeración de la sonda de calor puede manipular los niveles de láser requeridos de un intervalo de tratamiento completo sin daños. También se demostró que puede usarse un sistema de retroalimentación para detectar la temperatura cerca del catéter y que ajusta la energía de acuerdo con esta temperatura para evitar la carbonización, que puede dar lugar a avería del catéter o efectos adversos en el paciente tratado.

25 El ensayo se hizo con músculo bovino picado calentado hasta 37 °C en un baño de agua. Una sonda de calentamiento, un primer miembro detector térmico colocado a 2 mm desde la sonda de calentamiento y un segundo miembro detector térmico colocado a 20 mm desde la sonda de calentamiento se insertó en el músculo picado. El catéter de refrigeración de la sonda de calentamiento se llenó con agua a temperatura ambiente y se bombeó a un caudal de 20 ml/minuto. Para empujarlo realmente, el efecto de la energía se ajustó casi al máximo ya desde el inicio, y después se redujo. Las condiciones de ensayo se consideraron extremas y se aplicaron para sobrecargar el sistema.

30 Se implementó un control de retroalimentación de modo que, cuando se alcanzaba la temperatura diana de 46 °C en el segundo miembro detector térmico, la termoterapia por láser se suministrara durante 30 min. Cuando la temperatura en el segundo miembro detector térmico excedía 46 °C, el láser se inactivaba; cuando bajaba por debajo de 46 °C, el láser se activaba (regulación de encendido/apagado). Además, cuando la temperatura excedía 150 °C en el primer miembro detector térmico, la energía de emisión láser se reducía por etapas de 1 W hasta que la temperatura controlada bajaba por debajo de 150 °C. La regulación se realizó tanto durante el intervalo de calentamiento como durante el tratamiento, si fuera necesario.

La sesión de tratamiento se concluyó mediante un periodo de refrigeración de 5 minutos.

45 La fig. 9 muestra un gráfico 600 de un resultado de un ensayo realizado. La línea continua 601 muestra la energía producida, la línea discontinua superior 602 muestra la temperatura medida del primer miembro detector térmico y la línea discontinua inferior 603 muestra la temperatura medida del segundo miembro detector térmico. Cuando la temperatura medida del segundo miembro detector térmico alcanzaba la temperatura diana de 46 °C en el tiempo t1, el periodo de calentamiento finalizaba y empezaba el periodo de tratamiento. Entre t0 y t1, se ajustaba la energía producida a la baja cada vez que la temperatura del primer miembro detector térmico excedía 150 °C. Como es claramente visible del gráfico 600, cuando la energía producida se ajustaba a la baja, la temperatura inicialmente disminuía y después empezaba a aumentar. Después del tiempo t1, cuando empezaba el intervalo de tratamiento, la energía producida del láser se regulaba para mantener una temperatura estable de 46 °C en el segundo miembro detector térmico, es decir, la sonda de control. Incluso durante el intervalo de tratamiento, la energía producida puede tener que ajustarse. Por ejemplo, el pico 604 es un aumento en la energía producida que provoca casi inmediatamente un aumento en la temperatura adyacente a la sonda de calentamiento, el pico 605.

60 Las inspecciones de la muestra de carne y de la punta del catéter muestran que pueden evitarse los daños de la sonda de calentamiento ajustando la energía para obtener una temperatura máxima en la posición del primer miembro detector térmico.

65 Como resultado de los ensayos similares, se muestra que el tiempo necesario para alcanzar la temperatura máxima de 150 °C puede variar significativamente dependiendo de las propiedades ópticas del tejido, principalmente debido a su contenido de sangre. De hecho, la temperatura de 150 °C se alcanzaba después de solamente unos pocos segundos durante el calentamiento cuando se usaba una muestra más oscura. La difusión del calor parecía tener un comportamiento diferente con respecto a la obtenida tratando muestras más claras, la tendencia es tener una respuesta más lenta de la temperatura detectada por el segundo miembro detector térmico, es decir, la sonda de

5 control. Por lo tanto, esta temperatura tiende a elevarse unos pocos grados sobre 46 °C al inicio del tiempo de tratamiento. Una explicación podría ser que la absorción más fuerte cerca de la sonda de calentamiento difuso causa un rebasamiento de la energía de difunde hasta el límite del tumor tratado después del tiempo de calentamiento. Este aspecto tiene que investigarse *in vivo*, ya que la perfusión de sangre puede afectar significativamente a este fenómeno.

10 A partir de la coloración de la lesión es posible observar que la temperatura máxima se alcanza a una distancia de aproximadamente 2 mm del eje central de la punta de fibra difundida debido al sistema de refrigeración. Esto indica que la colocación del primer miembro detector térmico, es decir, la sonda de alta temperatura, a una distancia de 2 mm del eje central de la sonda de calentamiento es correcta para detectar la temperatura más alta alcanzada en el tejido, dado que el último es aproximadamente homogéneo

15 Los artículos indefinidos "un/o" y "una", como se usan en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, salvo que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que significan "al menos uno". La expresión "y/o", como se usan en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "cualquiera o ambos" de los elementos así vinculados, es decir, elementos que se presentan conjuntivamente en algunos casos y se presentan disyuntivamente en otros casos.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (100) para termoterapia de una lesión en tratamiento predefinida que cubre una parte de un tumor (180), comprendiendo dicho aparato:
- 5 una sonda de calentamiento (10, 110) que comprende una fibra óptica (111) y un catéter de refrigeración, dicha fibra óptica se inserta en dicho catéter de refrigeración, dicha sonda de calentamiento tiene una zona de emisión de luz, y dicha sonda de calentamiento se puede insertar intersticialmente en dicha lesión en tratamiento predefinida, y se puede refrigerar internamente mediante un fluido que circula en dicho catéter; y en la que dicha sonda de calentamiento se puede conectar a una unidad de bomba (52, 152) mediante dos tubos configurados para que circule dicho fluido;
- 10 una fuente de luz que se puede conectar a dicha fibra óptica para calentar dicha lesión en tratamiento predefinida, estado el aparato **caracterizado por** comprender además:
- 15 al menos un primer miembro detector térmico que comprende al menos una zona de detector, dicho primer miembro detector térmico se puede colocar en el tejido a una distancia fuera de un límite de dicha lesión en tratamiento predefinida para controlar o estimar una primera temperatura,
- 20 una unidad de control para controlar una energía producida de dicha fuente de luz basándose en dicha primera temperatura medida para mantener dicha primera temperatura a una temperatura predeterminada, obteniendo de ese modo y manteniendo dicha lesión en tratamiento predefinida.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicho primer miembro detector térmico está configurado para que se pueda colocar a una distancia de 2-7 mm fuera de dicho límite para medir dicha primera temperatura y dicha unidad de control está configurada para controlar dicha energía producida de modo que la temperatura predeterminada esté en un intervalo de 44 a 48 °C.
- 25 3. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que un segundo miembro detector térmico se puede colocar a una distancia adyacente a dicha sonda de calentamiento, dicho segundo miembro detector térmico está adaptado para medir una tercera temperatura y usar dicha unidad de control para controlar dicha energía producida de modo que dicha tercera temperatura esté por debajo de 200 °C.
- 30 4. El aparato de la reivindicación 3, en el que dicho segundo miembro detector térmico se puede colocar a una distancia de menos de 5 mm desde la sonda de calentamiento.
- 35 5. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que dicho primer miembro detector térmico está colocado en dicha sonda de calentamiento.
- 40 6. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicha unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se alcanza una temperatura máxima predefinida de dicha tercera temperatura.
7. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha unidad de control está adaptada para proporcionar un aviso si se alcanza una temperatura diana predefinida de dicha primera temperatura fuera de un intervalo de tiempo predefinido.
- 45 8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha unidad de control está configurada para inactivar dicha fuente de luz si se alcanza dicha temperatura diana predefinida fuera de dicho intervalo de tiempo predefinido.
- 50 9. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en el que dicho intervalo de tiempo predefinido está entre 5 y 15 minutos.
- 55 10. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que al menos un miembro detector térmico de protección (40, 140, 240) se puede colocar adyacente a un órgano en riesgo; y/o que comprende una plantilla para colocar y mantener dichos miembros detectores térmicos y dicha sonda de calor; y/o en el que dicha zona de emisión de luz está adaptada para difundir dicha luz emitida; y/o en el que al menos una de dichas zonas de detector de dicho primer y segundo miembro detector térmico se puede colocar a una profundidad de dicha zona de emisión de luz de dicha sonda de calor; y/o en el que dicho primer miembro detector de temperatura tiene múltiples zonas de detector espaciadas entre sí.
- 60 11. Un medio legible por ordenador que tiene incluido en el mismo un programa informático para procesarse por un ordenador, comprendiendo el programa informático una pluralidad de segmentos de código para controlar un tratamiento de tejido usando una sonda de calentamiento, incluyendo los segmentos de código:
- 65 obtener una primera temperatura medida de un primer miembro detector térmico que se puede colocar en el tejido fuera de un límite de una lesión en tratamiento predefinida;
- controlar, durante un periodo de calentamiento, una energía producida de una fuente de luz conectada para calentar dicha lesión en tratamiento predefinida a dicha sonda de calentamiento que está insertada

intersticialmente en dicha lesión en tratamiento predefinida; y
controlar, durante un periodo de tratamiento, dicha energía producida para mantener dicha primera temperatura a una temperatura diana;
5 en el que la pluralidad de segmentos de código está adaptada para controlar un aparato para termoterapia de un tumor, comprendiendo dicho aparato:

dicha sonda de calentamiento; y
dicho primer miembro detector térmico que tiene al menos una zona de detector.

- 10 12. El medio legible por ordenador de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende un segmento de código adicional para proporcionar un aviso y/o conmutación de dicha energía producida si se alcanza dicha temperatura diana fuera de dicho periodo de calentamiento.

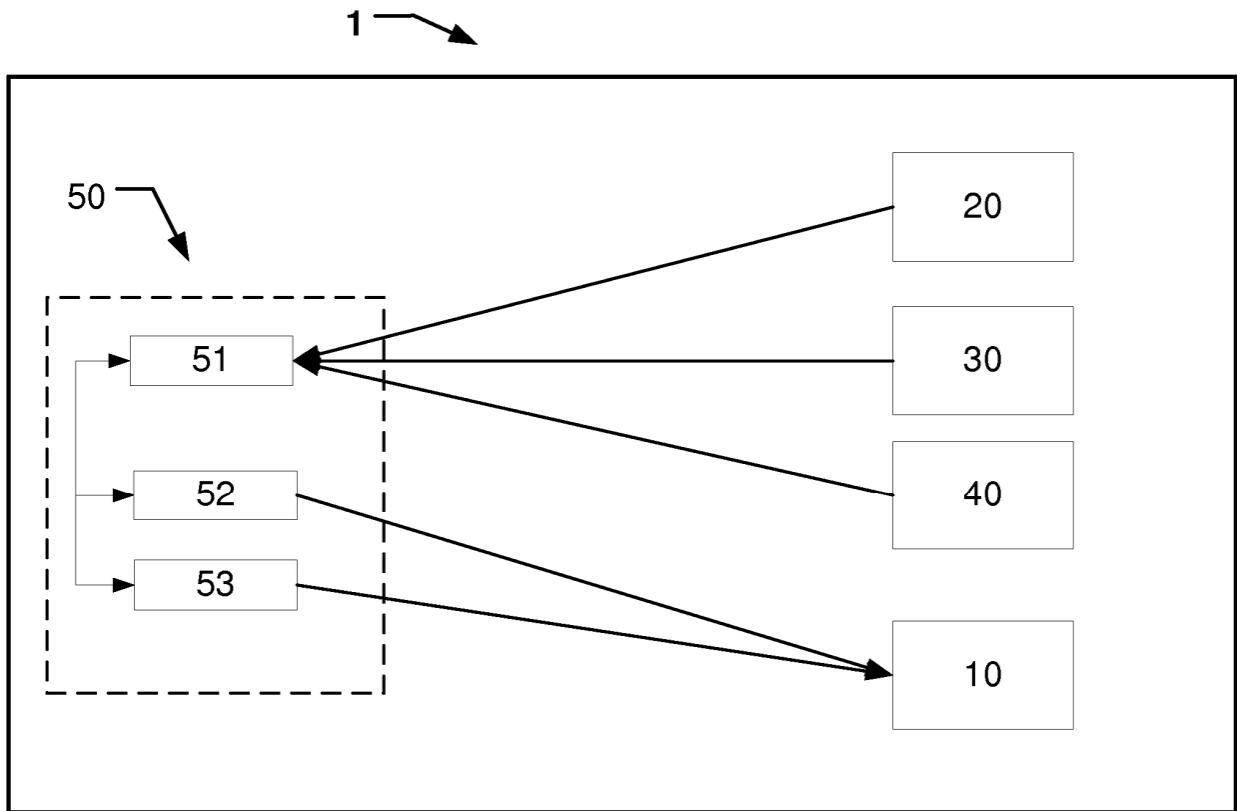


Fig. 1

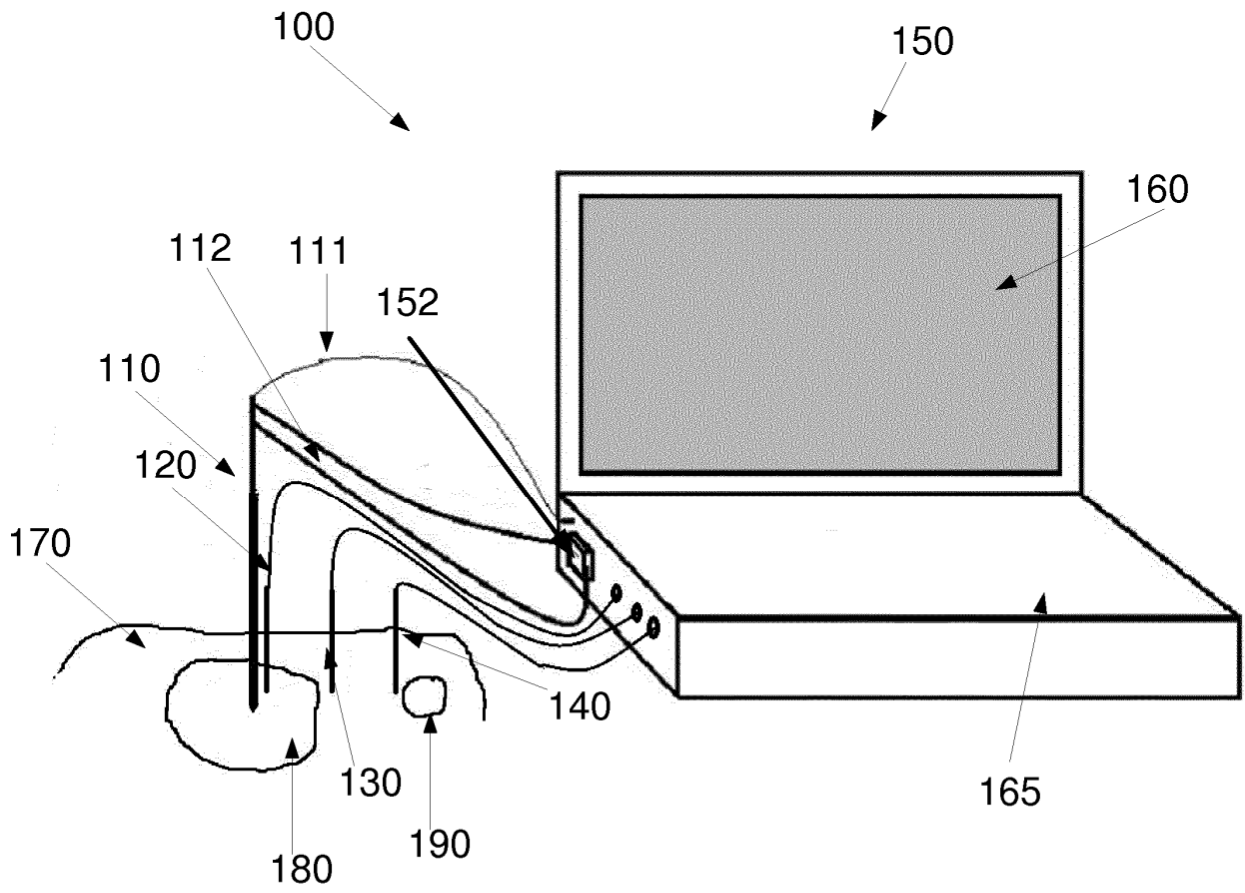


Fig. 2

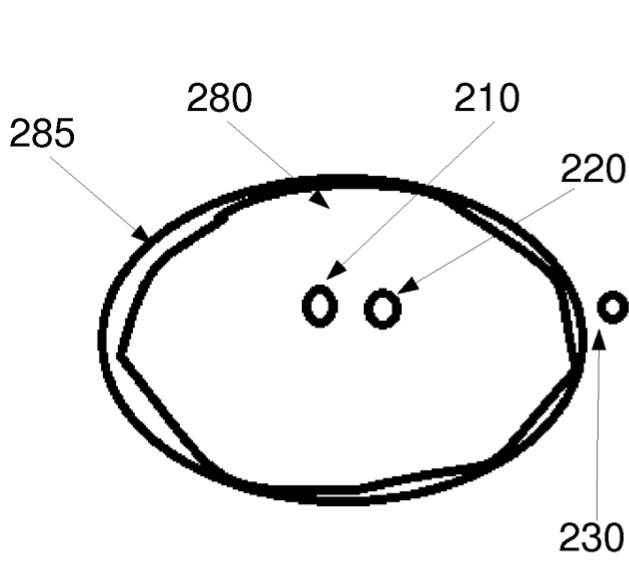


Fig. 3A

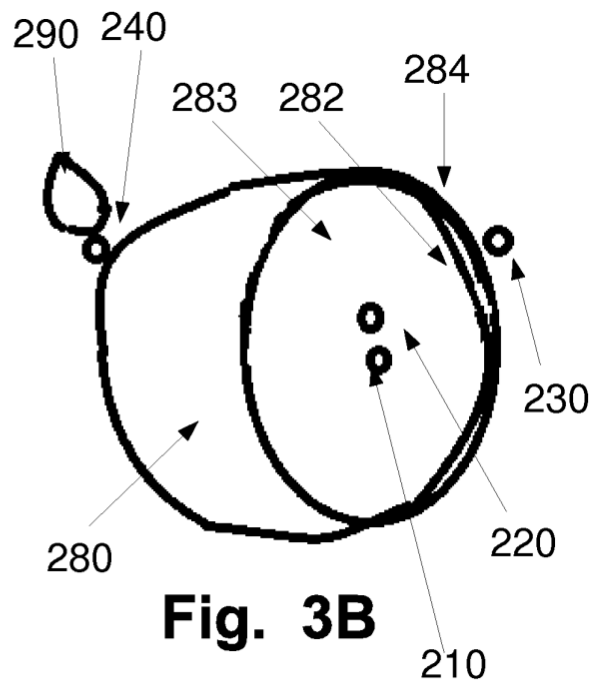


Fig. 3B

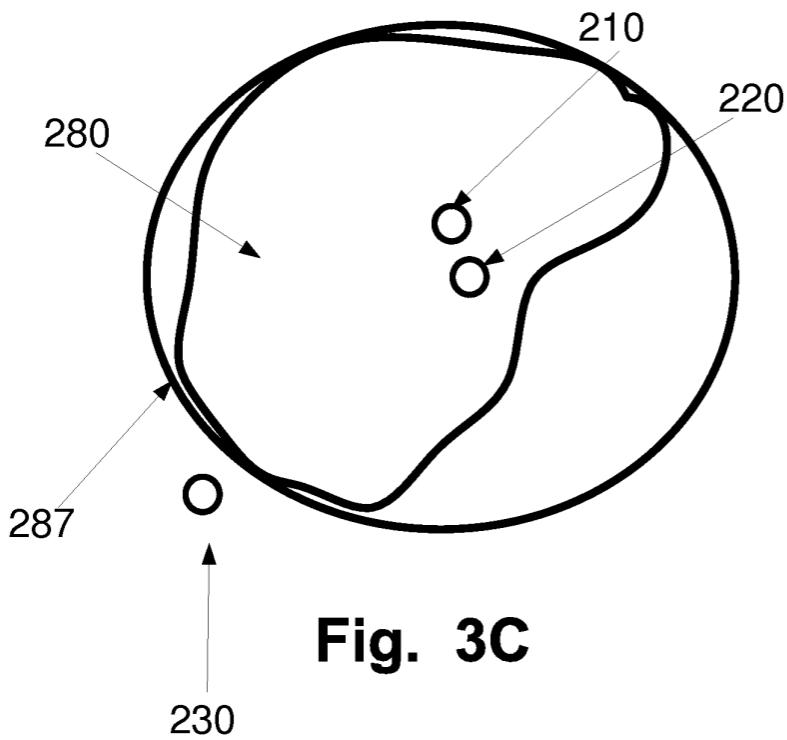


Fig. 3C

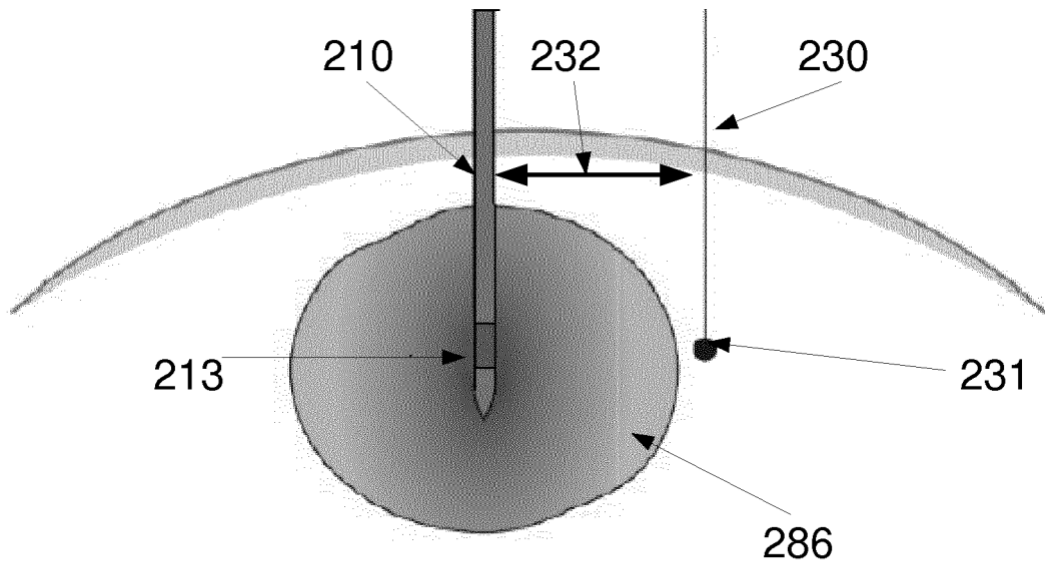


Fig. 3D



Fig. 4A

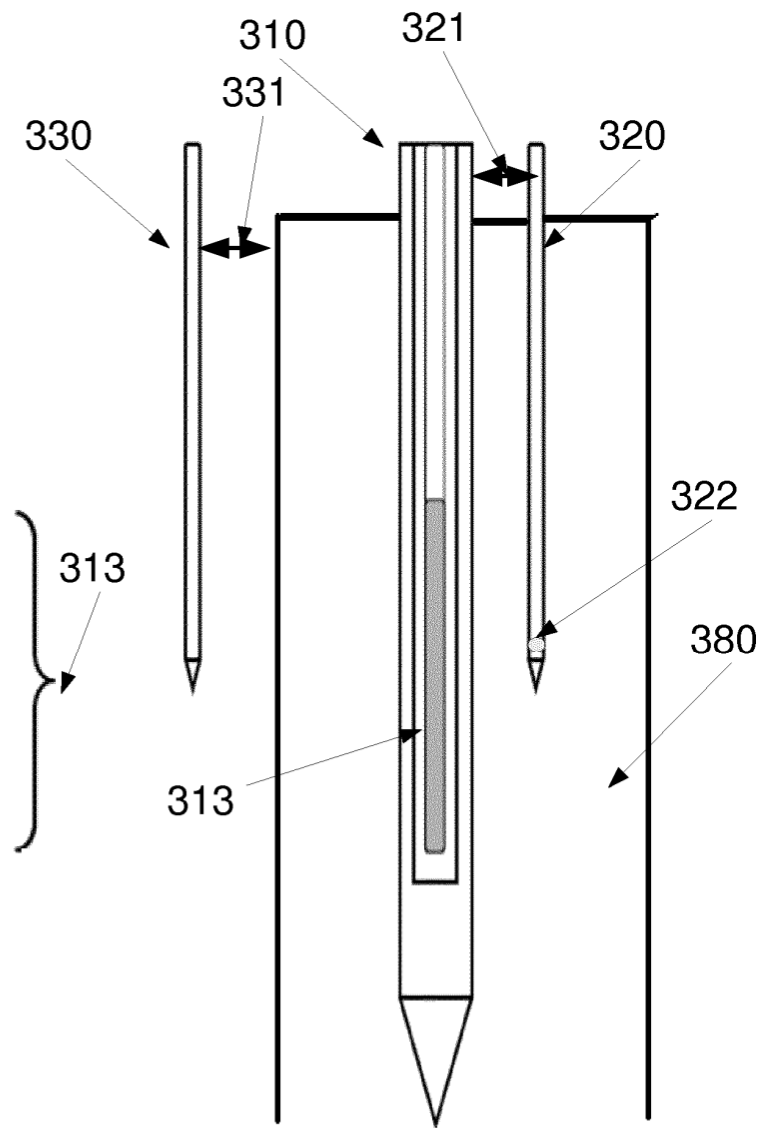


Fig. 4B

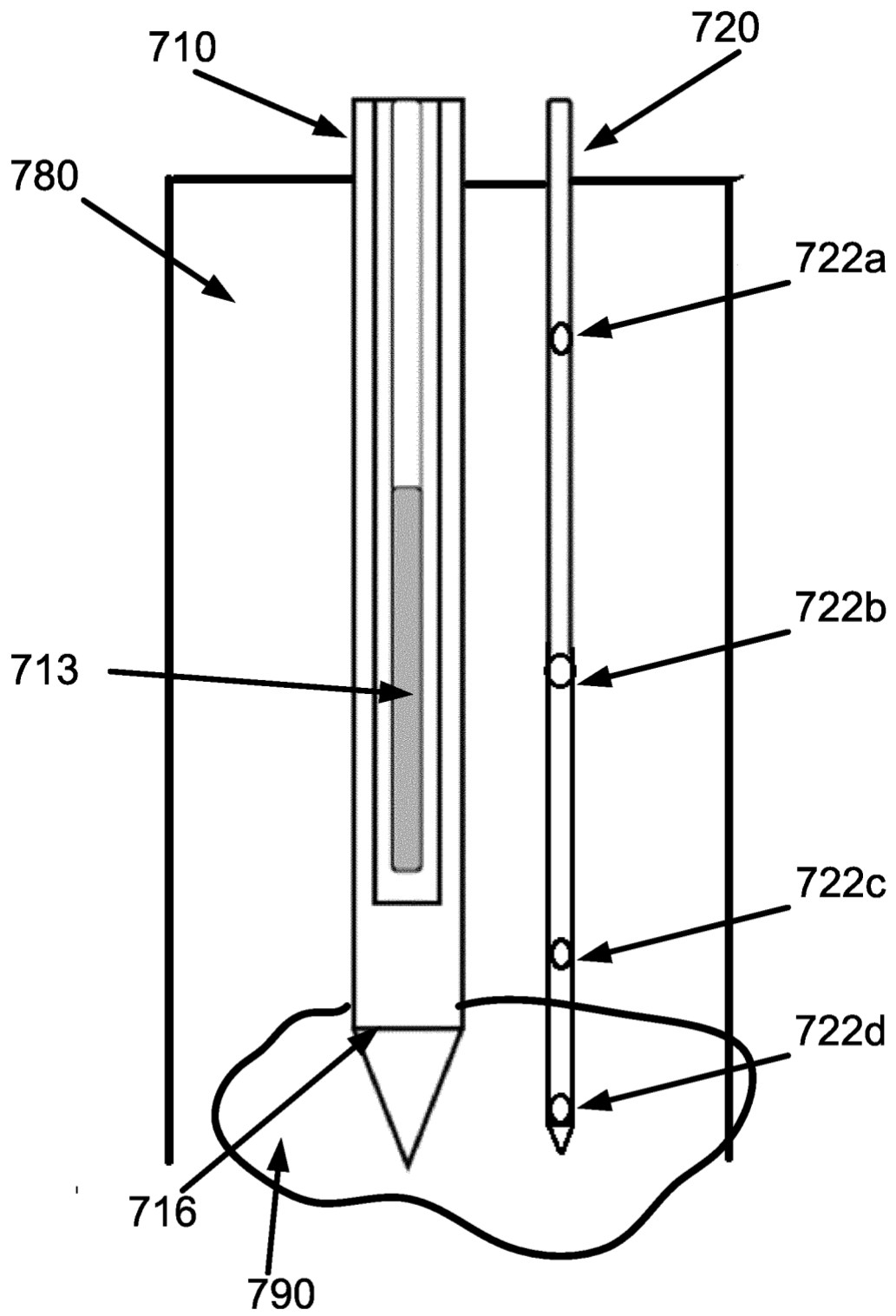


Fig. 5

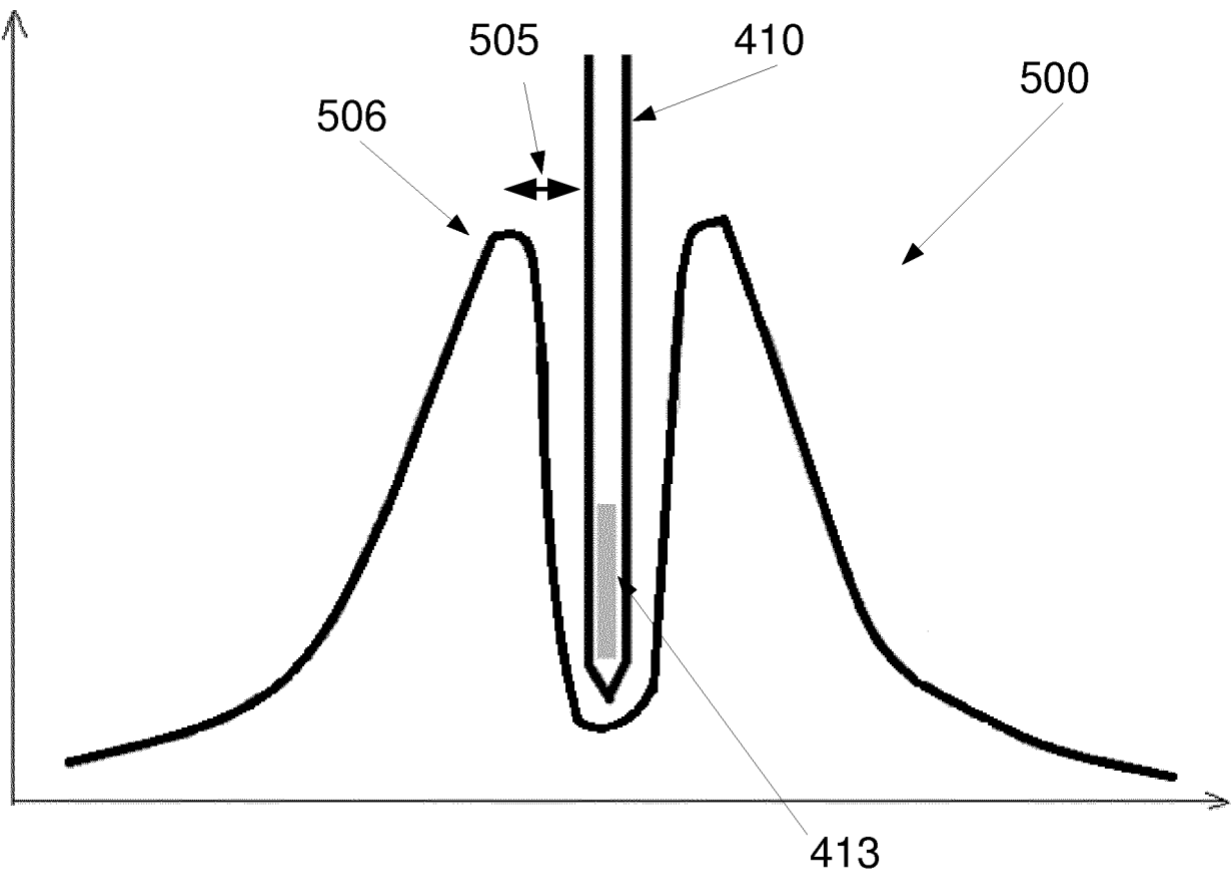


Fig. 6

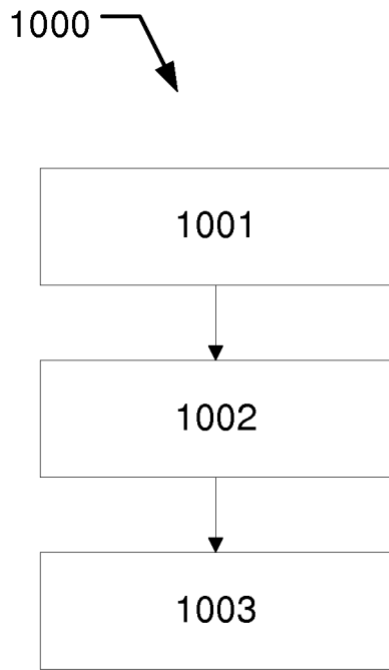


Fig. 7

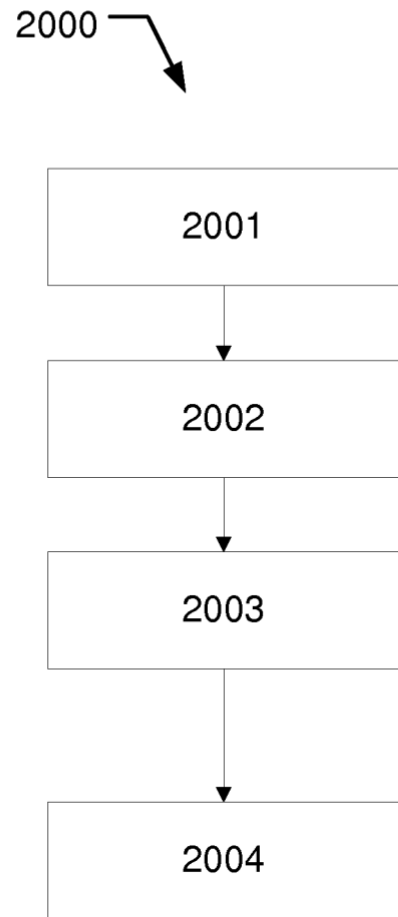


Fig. 8

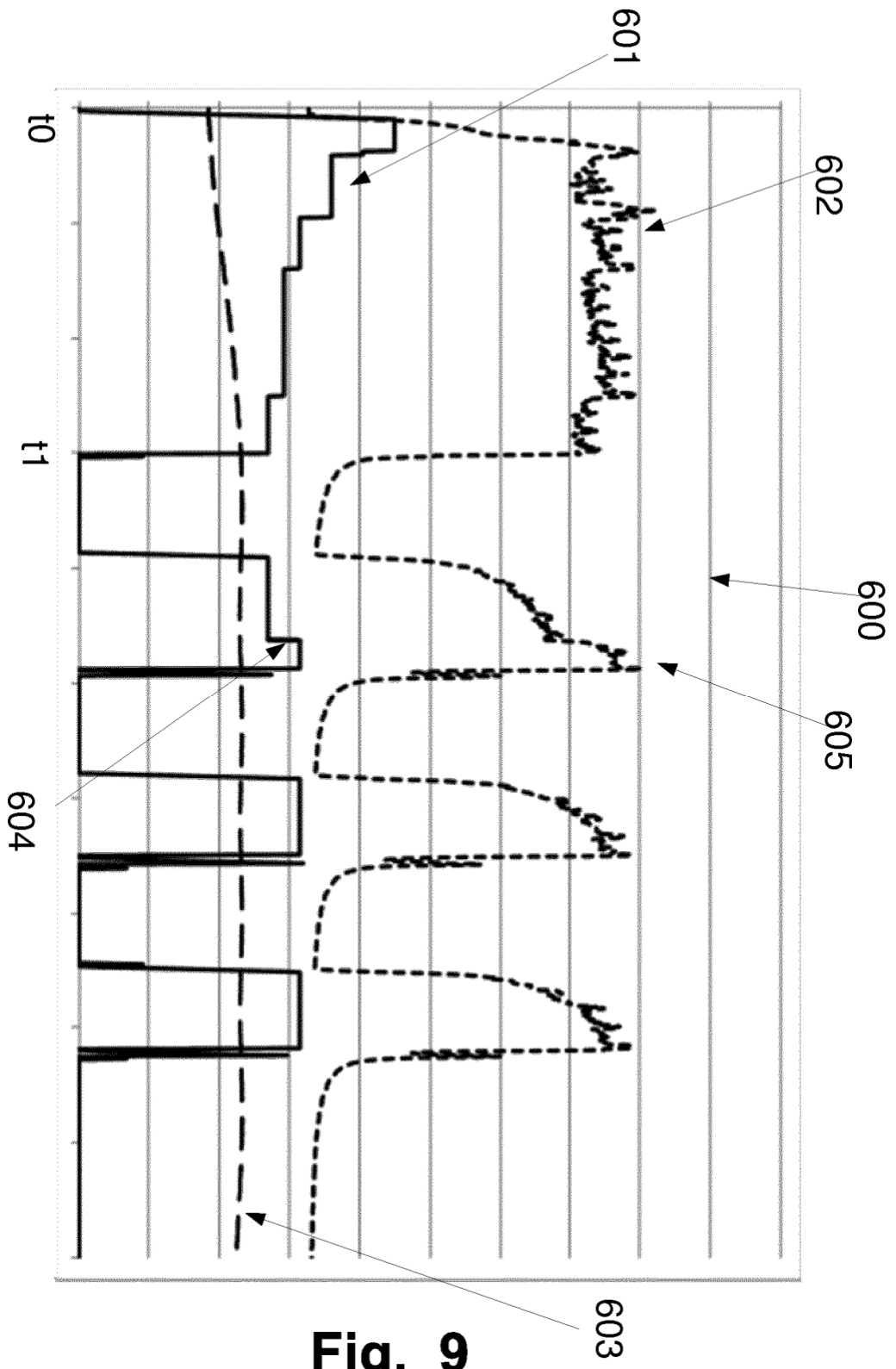


Fig. 9