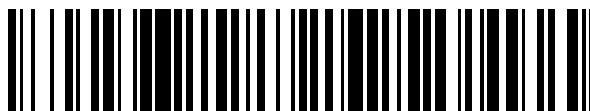


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 004**

51 Int. Cl.:

A61B 5/053 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

A61B 18/12 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

A61B 90/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2014 PCT/IB2014/000688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14181167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014 E 14752362 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2994045**

54 Título: **Aparato para el tratamiento de un tumor con un campo eléctrico alternante y para la selección de una frecuencia de tratamiento basada en el tamaño de células estimado**

30 Prioridad:

06.05.2013 US 201361819717 P

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

07.02.2020

73 Titular/es:

**NOVOCURE LIMITED (100.0%)
Le Masurier House, La Rue Le Masurier
St. Helier, Jersey (Channel Islands) JE2 4YE, GB**

72 Inventor/es:

**PALTI, YORAM y
DISHON, MATAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 741 004 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 para el tratamiento de un tumor con un campo eléctrico alternante y para la selección de una frecuencia de tratamiento basada en el tamaño de células estimado

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere, en general, a un aparato para el tratamiento de forma adaptativa un tumor con un alternante de campo eléctrico, el aparato para ser utilizado en el tratamiento a largo plazo de los tumores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los organismos vivos proliferan por división celular, incluyendo tejidos, cultivos de células, microorganismos (tales como bacterias, micoplasmas, levaduras, protozoos, y otros organismos unicelulares), hongos, algas y células vegetales.

[0003] En el proceso de dividir, las células de los organismos pueden ser destruidas, o su proliferación controlada, por métodos que se basan en la sensibilidad de las células en división de estos organismos a ciertos agentes químicos o físicos.

[0004] Es bien sabido que los tumores, particularmente los tumores malignos, crecen sin control en comparación con el tejido normal. Este crecimiento acelerado permite que los tumores ocupen un espacio cada vez mayor y dañen o destruyan tejidos y órganos adyacentes. Además, ciertos cánceres se caracterizan por la capacidad de diseminar metástasis a nuevas ubicaciones donde las células cancerosas metastásicas se convierten en tumores adicionales.

[0005] El rápido crecimiento de los tumores, en los tumores malignos generales, y, en particular, como se ha descrito anteriormente, es el resultado de la división celular relativamente frecuente de estas células en comparación con células de tejido normal. La división celular de las células cancerosas, que se distingue con frecuencia, es la base de la efectividad de muchos tratamientos contra el cáncer existentes, por ejemplo, la radioterapia y el uso de diversos agentes quimioterapéuticos. Dichos tratamientos se basan en el hecho de que las células en división son más sensibles a la radiación y los agentes quimioterapéuticos que las células que no se dividen. Debido a que las células tumorales se dividen con mayor frecuencia que las células normales, es posible, en cierta medida, dañar o destruir selectivamente las células tumorales mediante radioterapia y/o quimioterapia. La sensibilidad real de las células a la radiación y los agentes terapéuticos también depende de las características específicas de los diferentes tipos de células normales o malignas. Desafortunadamente, en muchos casos la sensibilidad de las células tumorales al agente terapéutico aplicado no es lo suficientemente alta como la de muchos tipos de tejidos normales, y, por lo tanto, los tratamientos contra el cáncer existentes generalmente causan un daño significativo a los tejidos normales, lo que limita la efectividad terapéutica de tales tratamientos. Además, ciertos tipos de tumores no son sensibles en absoluto a los métodos de tratamiento existentes.

[0006] Los campos eléctricos y corrientes han sido utilizados con fines médicos durante muchos años. El uso más común es la generación de corrientes eléctricas en un cuerpo humano o animal mediante la aplicación de un campo eléctrico por medio de un par de electrodos conductores entre los cuales se encuentra un campo. Se mantiene la diferencia esencial. Estas corrientes eléctricas se utilizan para ejercer sus efectos específicos, es decir, para estimular tejidos excitables o para generar calor en el cuerpo.

[0007] Los ejemplos del primer tipo de aplicación incluyen los siguientes: desfibriladores cardíacos, estimuladores nerviosos y musculares periféricos y estimuladores cerebrales. Las corrientes se utilizan para calentar, por ejemplo, en dispositivos para la ablación tumoral, ablación de mal funcionamiento del tejido cardíaco o cerebral, cauterización, relajación del dolor reumático muscular y otros dolores.

[0008] Otro uso de los campos eléctricos para fines médicos implica la utilización de campos oscilantes de alta frecuencia transmitida desde una fuente que emite una onda eléctrica, tal como una onda de RF o una fuente de microondas, que se dirige a la parte del cuerpo que es de interés (es decir, una diana).

[0009] El documento US 2012/157989 A1 describe un sistema con medios para caracterizar tejidos y con medios para seleccionar adaptativamente una frecuencia de tratamiento basada en un perfil de firma de células diana.

[0010] Históricamente, los campos eléctricos utilizados en las aplicaciones médicas se separaron en dos tipos, a saber: (1) campos constantes o campos que cambian a velocidades relativamente lentas, y campos alternos de bajas frecuencias que inducen corrientes eléctricas correspondientes en el cuerpo o tejidos, y (2) campos alternos de alta frecuencia (por encima de 1 MHz) aplicados al cuerpo por medio de los electrodos conductores o por medio de electrodos aislados.

[0011] El primer tipo de campo eléctrico se ha utilizado, por ejemplo, para estimular los nervios y los músculos o controlar el ritmo del corazón.

[0012] De hecho, tales campos se usan en la naturaleza para propagar señales en el nervio y las fibras musculares, el sistema nervioso central (SNC) y el corazón. La grabación de dichos campos naturales es la base para el ECG, EEG, EMG y ERG. La intensidad de campo en un medio que tiene propiedades eléctricas uniformes es simplemente el voltaje aplicado a los electrodos de estimulación/registro dividido por la distancia entre ellos. Las corrientes así generadas pueden ser calculadas por la ley de Ohm. Sin embargo, esas corrientes pueden tener efectos estimulantes peligrosos en el corazón y el SNC y pueden provocar cambios de concentración de iones potencialmente dañinos. Además, si las corrientes son lo suficientemente fuertes, pueden causar un calentamiento excesivo en los tejidos. Este calentamiento puede calcularse por la potencia disipada en el tejido (el producto del voltaje y la corriente).

[0013] Cuando tales campos y corrientes eléctricas son alternantes, su poder de estimulación (por ejemplo, en los nervios y músculos) disminuye con la frecuencia. En frecuencias superiores a 10 kHz, la potencia de estimulación del campo se aproxima a cero. Esta limitación se debe al hecho de que la excitación inducida por la estimulación eléctrica normalmente está mediada por cambios de potencial de membrana, cuya velocidad está limitada por las propiedades resistivas y capacitivas (con constantes de tiempo del orden de 1 ms) de la membrana.

[0014] Con independencia de la frecuencia, cuando se aplican tales campos de inducción de corriente, a menudo se asocian con efectos secundarios nocivos causados por las corrientes. Por ejemplo, un efecto negativo es el cambio en la concentración iónica en los diversos compartimentos dentro del sistema y los productos dañinos de la electrólisis.

[0015] Históricamente, se pensaba que campos alternos de frecuencias medias (aproximadamente 50 kHz a 1 MHz) no tienen ningún efecto biológico excepto debido a la calefacción. Pero más recientemente, la utilidad de tales campos ha sido reconocida, particularmente cuando los campos se aplican a un medio conductor, como un cuerpo humano, a través de electrodos aislados. En tales condiciones, los electrodos inducen corrientes capacitivas en el cuerpo. En las patentes de EE.UU. 7,016,725, 7,089,054, 7,333,852, 7,805,201 y 8,244,345 de Palti y en una publicación de Kirson (ver Eilon D. Kirson, et al., Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields, Cancer Res. 2004 64: 3288-3295), se ha demostrado que estos campos tienen la capacidad de afectar específicamente a las células cancerosas y sirven, entre otros usos, para tratar el cáncer. Estos campos se denominan aquí como campos TT.

[0016] Las referencias enumeradas anteriormente demuestran que la eficacia de campos alternos en dañar específicamente las células del cáncer es dependiente de la frecuencia, y también demuestran que la frecuencia óptima es diferente para diferentes tipos de células. Así, por ejemplo, la frecuencia óptima para las células tumorales de melanoma maligno es de 100 kHz, mientras que la de glioblastoma multiforme es de 200 kHz. Se demostró además que estas diferencias resultan de las diferencias en el tamaño de la célula como se muestra en otra publicación de Kirson (ver Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, et al. Los campos eléctricos alternativos detienen la proliferación celular en modelos de tumores animales, y tumores cerebrales humanos. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2007; 104: 10152-10157). Por lo tanto, para cada tipo de cáncer, el tratamiento se administra preferiblemente a una frecuencia óptima particular.

[0017] La frecuencia utilizada para el tratamiento se basa en la relación inversa entre el tamaño de célula y la frecuencia de tratamiento óptimo calculado por Kirson (ver Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2007; 104: 10152-10157) sobre la base de la fuerza eléctrica máxima ejercida sobre las partículas polares en la célula tumoral que se divide (durante la citocinesis) se muestra en la FIG. 1. Tenga en cuenta que la frecuencia de tratamiento óptima determinada experimentalmente y las mediciones histológicas del tamaño celular en el melanoma y el glioma se encuentran razonablemente bien en la curva calculada.

[0018] Uno de los defectos de los enfoques anteriores como se describe anteriormente, es el uso de una sola frecuencia fija durante todo el tratamiento de un tumor. Si bien la frecuencia puede ser óptima al inicio del tratamiento, los enfoques anteriores no tuvieron en cuenta la posibilidad de que las células en el tumor puedan cambiar de tamaño a medida que el tratamiento avanza. Por lo tanto, los enfoques anteriores no lograron optimizar la frecuencia de radiación dirigida al tumor durante todo el proceso de tratamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0019] El aparato descrito en este documento proporciona una mejora de segundo orden a los avances de Palti y Kirson, en base al reconocimiento del inventor de que durante el curso del tratamiento para un tipo particular de cáncer, el tamaño de célula promedio puede no permanecer constante. Como resultado, la eficacia del tratamiento puede mejorarse optimizando la frecuencia a lo largo del tiempo para que coincida con los cambios esperados en el tamaño de la célula que se producen con el tiempo.

[0020] Está previsto un aparato para optimizar el tratamiento del cáncer con TTFields. La optimización se logra ajustando la frecuencia del campo eléctrico alternativo al valor que es clínicamente óptimo para el tumor específico en el paciente individual en diferentes momentos durante el curso del tratamiento. La base del correspondiente método es el hecho de que la máxima fuerza ejercida sobre los componentes celulares por las fuerzas del campo eléctrico, incluidas las fuerzas de dielectroforesis, depende tanto del tamaño de la célula como de la frecuencia. Como resultado,

existe una frecuencia de tratamiento óptima que depende del tamaño específico de la célula tumoral en cualquier momento dado. Además, como el tamaño de la célula cambia con el tiempo, la frecuencia debe cambiarse para compensar los cambios en el tamaño de la célula para mantener el tratamiento más efectivo.

[0021] En un aspecto, se describe un método para el tratamiento adaptativo de un tumor con un campo eléctrico alterno. El método consiste en aplicar un campo eléctrico alternativo que tiene una primera frecuencia al tumor. El método implica además determinar una impedancia del tumor en función de una corriente medida mientras que el campo eléctrico alternativo se aplica a la primera frecuencia. Además, el método implica estimar un tamaño de células en el tumor en función de la impedancia determinada. El método también implica seleccionar una segunda frecuencia según el tamaño estimado de las células. Además, el método implica aplicar un campo eléctrico alternativo al tumor en la segunda frecuencia para tratar el tumor.

[0022] En algunos casos, el método implica la espera de un período de tiempo. El método implica además la aplicación de un campo eléctrico alternativo que tiene una tercera frecuencia al tumor. El método implica además determinar una segunda impedancia del tumor en base a una corriente medida mientras se aplica el campo eléctrico alternativo que tiene la tercera frecuencia. El método implica además estimar un segundo tamaño de células en el tumor basándose en la segunda impedancia determinada. El método implica además la selección de una cuarta frecuencia basada en el segundo tamaño estimado de las células. El método implica además aplicar un campo eléctrico alternativo al tumor en la cuarta frecuencia para tratar el tumor.

[0023] En algunos casos, el método además implica la espera de un período de al menos una semana. En algunos casos, el método implica además determinar un tamaño, forma, tipo o ubicación del tumor. En algunos casos, el método implica además la estimación del tamaño de las células en base a un gráfica de Cole-Cole. En algunos casos, el método incluye las imágenes del tumor con TC, IRM o TEP para localizar partes del tumor que no tienen exceso de sangre o líquido quístico y estimar el tamaño de las células en función de la impedancia medida de las partes localizadas.

[0024] La invención se refiere a un aparato para tratar adaptativamente un tumor con radiación electromagnética. El aparato incluye un dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica para medir la impedancia del tumor, el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica utiliza una frecuencia tal que un tamaño de células en el tumor se puede determinar a partir de la impedancia medida del tumor. El aparato también incluye un generador de señal de CA que tiene una frecuencia de salida controlable. El aparato también incluye un procesador para estimar el tamaño de las células en el tumor en función de la impedancia medida del tumor y establecer la frecuencia del generador de señales de CA en función del tamaño estimado de las células en el tumor. El aparato también incluye al menos un par de electrodos conectados operativamente al generador de señal de CA de manera que se aplica un campo eléctrico alternativo al tumor para destruir selectivamente las células en el tumor.

[0025] En algunas realizaciones, el tamaño de las células en el tumor se determina basándose en un gráfica Cole-Cole. En algunas realizaciones, el aparato incluye además un dispositivo de imágenes de TC, IRM o TEP configurado para localizar partes del tumor que no tienen exceso de sangre o líquido quístico; y en el que el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica solo mide la impedancia de las partes localizadas. En algunas realizaciones, el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica está configurado para realizar mediciones de impedancia periódicas. En algunas realizaciones, la periodicidad de las mediciones de impedancia es de al menos una semana. En algunas realizaciones, la periodicidad de las mediciones de impedancia se basa en una historia del tumor. En algunas realizaciones, la periodicidad de las mediciones de impedancia se basa en el tipo de tumor. En algunas realizaciones, la frecuencia del generador de señal de CA se establece en función de un espectro de tamaños de célula. En algunas realizaciones, la frecuencia del generador de señales de CA se establece en función de un tamaño de célula promedio. En algunas realizaciones, el procesador calcula un tamaño de células en el tumor basándose en una tabla de búsqueda de base de datos.

[0026] Se describe un método para el tratamiento de un tumor de forma adaptativa con un campo eléctrico alterno. El método consiste en determinar un primer tamaño de células en el tumor. El método también implica seleccionar una primera frecuencia en función del primer tamaño determinado. El método también implica aplicar un campo eléctrico alternativo al tumor en la primera frecuencia para tratar el tumor. El método también implica esperar un período de tiempo y luego determinar un segundo tamaño de células en el tumor. El método también implica seleccionar una segunda frecuencia en función del segundo tamaño determinado. El método también implica aplicar un campo eléctrico alternativo al tumor en la segunda frecuencia para tratar el tumor.

[0027] En algunos casos, el procedimiento implica además el primer tamaño y el segundo tamaño se determina en base a una biopsia de tumor. En algunos casos, el método implica además seleccionar un segundo parámetro de tratamiento basado en la segunda impedancia determinada. El método implica además aplicar un tratamiento al paciente de acuerdo con el segundo parámetro de tratamiento seleccionado.

[0028] En algunos casos, el procedimiento implica además estimar un tamaño de las células en el grupo de células del paciente basado en la impedancia determinada o la segunda impedancia determinada. El método implica además

seleccionar un parámetro de tratamiento basado en el tamaño estimado de las células. En algunos casos, el tratamiento médico es la quimioterapia. En algunos casos, el tratamiento médico es una cirugía o terapia. En algunos casos, la terapia es terapia acústica, farmacoterapia, radioterapia o terapia nutricional.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0029] Las ventajas descritas anteriormente, junto con otras ventajas, se pueden entender mejor con referencia a la siguiente descripción tomada en conjunción con los dibujos adjuntos. Los dibujos no son necesariamente a escala, sino que generalmente se hace hincapié en ilustrar los principios de la invención.

FIG. 1 es un gráfico de una relación calculada entre el radio de la célula y la frecuencia de tratamiento óptima.

FIG. 2 es un gráfico que muestra el volumen de la célula en picolitros (pL) trazados frente al tiempo en horas (h).

FIG. 3 es una imagen que muestra un seno normal y un seno con un tumor.

FIG. 4 es una imagen de un tumor y tejido circundante.

FIG. 5 es una imagen que muestra una representación del modelo geométrico para células en un tejido.

FIG. 6 es un diagrama que muestra un circuito RC equivalente a un modelo PCIC.

FIG. 7 es un gráfico que muestra la parte real de la impedancia representada contra el diámetro de la célula para una variedad de diferentes frecuencias.

FIG. 8 es un gráfico que muestra la parte imaginaria de la impedancia representada contra el diámetro de la célula para una variedad de diferentes frecuencias.

FIG. 9 es un gráfico que muestra las partes reales e imaginarias de la impedancia trazada contra la frecuencia para una variedad de diámetros de célula diferentes.

FIG. 10 es una gráfica que muestra una gráfica de Cole-Cole.

FIG. 11 es un diagrama de flujo que ilustra un método para ajustar la frecuencia del tratamiento durante el curso del tratamiento del tumor.

FIG. 12 es un diagrama de un aparato para ajustar la frecuencia de tratamiento de un tumor durante el curso del tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0030] El tamaño de las células en un tumor se puede determinar a lo largo de un proceso de tratamiento utilizando TTFields. La frecuencia de los TTFields se optimiza en función del tamaño de célula determinado. Una forma de determinar el tamaño de célula (paso 1120 en la Figura 11) es primero tomar mediciones de impedancia y luego usar esas mediciones de impedancia para calcular el tamaño de célula. La impedancia del tumor se puede determinar, por ejemplo, mediante tomografía de impedancia eléctrica IRM in vivo (MREIT), o siguiendo un método de estimación de impedancia del tumor que puede denominarse "Tomografía de impedancia eléctrica inversa" que se realiza de la siguiente manera:

En la etapa inicial de la estimación de la impedancia, se realiza una tomografía computarizada (TC), una resonancia magnética (RM), una TEP o una imagen equivalente del cuerpo/tejido del tumor del paciente dentro de su área natural circundante. Esta imagen sirve para determinar la ubicación del tumor, el tamaño y la forma del tumor en relación con los marcadores corporales específicos.

[0031] A continuación, la tomografía de impedancia eléctrica (TIE) del tumor junto con el área circundante se lleva a cabo por medios convencionales. Como es bien sabido, el TIE estándar se lleva a cabo mediante la aplicación de un campo eléctrico alternativo de frecuencias seleccionadas al cuerpo en el área relevante mediante electrodos apropiados mientras se mide la distribución del potencial de superficie por medio de electrodos adicionales. Sobre la base de esta información, se construye una imagen 3D de la impedancia del área seleccionada, como se ilustra en la Figura 3. Este tipo de procedimiento se realiza normalmente para determinar si hay un tumor (caracterizado por un área con una impedancia que es diferente de los entornos normales) en el área escaneada. Cuando esta medición se realiza en el marco de la tomografía de impedancia eléctrica inversa, la frecuencia de corriente/campo alterno estándar se reemplaza por una que es la más adecuada para la determinación del tamaño de célula.

[0032] Es importante señalar que EIS/TIE produce un mapa de la impedancia de un objeto basándose en las características eléctricas espaciales en todo el volumen del objeto. Cuando se inyecta una corriente en un objeto,

según la ley de Ohm, la caída de voltaje será proporcional a la impedancia del objeto siempre que el objeto tenga características eléctricas pasivas. En la EIS, se inyecta una corriente conocida en la superficie y el voltaje se mide en varios puntos (electrodos) en la superficie del objeto. La resolución de la imagen resultante depende del número de electrodos. Las áreas de baja impedancia generalmente aparecen en un mapa EIS como áreas que tienen mayor intensidad (en blanco). Una medida de las propiedades eléctricas del volumen dentro de la superficie se obtiene de estos mapas. Un ejemplo de un dispositivo diseñado para detectar tumores por TIE es el Siemens TS2000.

[0033] En este caso, un proceso inverso se está llevando a cabo como sigue: En la primera etapa por encima de la existencia y la ubicación del tumor se han establecido usando TC, IRM o TEP. Las coordenadas tumorales obtenidas de este modo se proporcionan al procesador que construye la imagen TIE para que proporcione los valores de impedancia promedio calculados en el área tumoral seleccionada como se ha representado en la FIG. 4.

[0034] Los valores de impedancia de áreas de tumor específicas están registrados para la comparación con los valores posteriores obtenidos en momentos posteriores. Tenga en cuenta que la impedancia es una función de la frecuencia de campo alterna utilizada en el TIE. La impedancia del área del tumor seleccionado ahora se convierte a un tamaño de célula promedio o un espectro de tamaños de célula sobre la base de las curvas o tablas de impedancia eléctrica vs. tamaño de célula del tumor relevante, si está disponible, o de otra manera, en los cálculos basados en una célula geométrica o prismática en un modelo de cubo (PCIC).

[0035] La FIG. 1 muestra un gráfico 100 que incluye una relación calculada 104 entre el radio celular (μm) y la frecuencia de tratamiento óptima (kHz), calculada sobre la base de la fuerza eléctrica máxima ejercida sobre las partículas polares en la célula tumoral en división (durante la citoquina). FIG. 1 también muestra las frecuencias de tratamiento determinadas experimentalmente para el glioma 108 y el melanoma 112. Tenga en cuenta que las frecuencias de tratamiento óptimas determinadas experimentalmente y las mediciones histológicas del tamaño de las células en el melanoma y el glioma se encuentran razonablemente bien en la curva calculada.

[0036] La FIG. 2 muestra un gráfico 200 del volumen de la célula en picolitros (pL) trazados frente al tiempo en horas (h). FIG. 2 ilustra cómo el tamaño de la célula puede cambiar con el tiempo en un cultivo celular de la línea celular de cáncer de ovario humano A2780 expuesta a TTFields. Se puede observar que en este caso, durante las primeras 72 horas de tratamiento, el volumen celular aumenta. Por ejemplo, la FIG. 2 muestra que para las células no expuestas a campos TT (curva 204), el volumen de la célula permanece aproximadamente constante, con un valor de aproximadamente 2 pL. Además, la FIG. 2 muestra que para las células expuestas a TTFields (curvas 201-203), el volumen celular aumenta de un valor de aproximadamente 2 pL a un valor de aproximadamente 3pL en el transcurso de aproximadamente 72 horas. De manera similar, durante el tratamiento de larga duración in vivo, los cambios en el volumen celular también pueden diferir. Por ejemplo, en un paciente que recibió tres biopsias de GBM durante un período de dos años de tratamiento con TTFields, las secciones histológicas indicaron una disminución del 30% en el volumen celular. En vista de estos cambios de volumen con el tiempo, un procedimiento de ajuste de frecuencia se repite preferiblemente durante el curso del tratamiento (por ejemplo, cada pocas semanas o meses), preferiblemente según el tipo de tumor y la historia del tumor en el paciente específico.

[0037] La FIG. 3 muestra una imagen 300 que comprende una imagen de un seno normal 304 y una imagen de un seno con un tumor 308. Las imágenes 304 y 308 pueden adquirirse mediante rayos X, tomografía computarizada (TC), imagen de resolución magnética (IRM) o tomografía por emisión de positrones (TEP). El tumor de mama 312 aparece como un parche blanco dentro de la imagen 308. La imagen 308 muestra la forma, el tamaño, el tipo y la ubicación del tumor 312.

[0038] La FIG. 4 es un gráfico 400 de una imagen de tomografía de impedancia eléctrica (TIE) de un tumor junto con las áreas circundantes, que muestra la conductividad eléctrica (S/m) de la región de la imagen representada en la posición (m). El tumor se localiza en la región rectangular 404 de la gráfica.

[0039] La FIG. 5 muestra una representación de modelo geométrico 500 para células en un tejido. Siguiendo a Gimsa (un modelo unificado de resistencia-condensador para impedancia, dielectroforesis, electrorotación y potencial de transmembrana inducido. Gimsa J, Wachner D. Biophys J. 1998 Agosto; 75 (2): 1107-16.), El tejido se puede modelar como cubos elementales 504, en los que cada cubo elemental 504 está empotrado con una célula elemental de geometría prismática 508. La representación del modelo 500 se puede denominar una célula prismática en un modelo de cubo (PCIC). El modelo geométrico 500 puede ser simétrico de espejo en el plano medio del cubo.

[0040] La FIG. 6 muestra un circuito RC 600 (es decir, un circuito que contiene resistencias y condensadores) equivalente a un modelo PCIC, que corresponde a la mitad de la célula prismática en un cubo. Para un medio homogéneo, i , que contiene los siguientes elementos de tejido/célula: medio intracelular, medio extracelular y membrana celular externa, la impedancia se modela como un circuito RC paralelo con una impedancia correspondiente (FIG. 6):

$$Z_i = \frac{L_i}{\sigma_i^* A_i}$$

donde, L_i , A_i , y σ_i^* son la longitud en paralelo a la corriente, el área perpendicular a la corriente y la conductividad compleja del medio i , respectivamente.

5 **[0041]** La conductividad compleja puede ser modelada como:

$$\sigma_i^* = \sigma_i + j\omega\epsilon_i\epsilon_0$$

10 **[0042]** El circuito RC equivalente se puede utilizar para modelar un medio homogéneo que contiene un medio intracelular 603, un medio extracelular 601 y una membrana celular externa 602. En los casos en que el modelo geométrico es simétrico al espejo en el plano medio del cubo, como se muestra en la FIG. 5, la impedancia de solo la mitad del circuito equivalente debe resolverse y la impedancia total es solo el doble de la calculada.

15 **[0043]** Las FIGS. 7-9 muestran gráficas de las partes reales e imaginarias de la impedancia en función del diámetro de célula de las células constituyentes para un rango de frecuencias electromagnéticas entre 1 kHz y 1 MHz utilizado durante la medición de impedancia. FIG. 7 muestra un gráfico 700 del componente real de la impedancia representada en función del diámetro celular para una variedad de frecuencias electromagnéticas. Por ejemplo, las curvas 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718 y 719 corresponden a frecuencias electromagnéticas de 1 kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz, 6kHz, 9kHz, 13kHz, 18kHz, 26 kHz, 38 kHz, 55 kHz, 78 kHz, 113 kHz, 162 kHz, 234 kHz, 336 kHz, 483 kHz, 695 kHz y 1000 kHz, respectivamente. FIG. 8 muestra una gráfica 800 del componente imaginario de impedancia representada contra el diámetro de la célula para una variedad de frecuencias electromagnéticas. Por ejemplo, las curvas 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 816, 817, 818 y 819 corresponden a frecuencias electromagnéticas de 1 KHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 9 kHz, 13 kHz, 18 kHz, 26 kHz, 38 kHz, 55 kHz, 78 kHz, 113 kHz, 162 kHz, 234 kHz, 336 kHz, 483 kHz, 695 kHz y 1000 kHz, respectivamente. FIG. 9 muestra un gráfico 900 de las partes reales e imaginarias de la impedancia trazada contra la frecuencia para diferentes diámetros celulares de las células constituyentes. Por ejemplo, las curvas 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, y 911 corresponden a la parte real de la impedancia para diámetros celulares de 5 μ m, 6 μ m, 7 μ m, 8 μ m, 9 μ m, 10 μ m, 13 μ m, 16 μ m, 19 μ m, 22 μ m, y 25 μ m, respectivamente. Además, las curvas 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921 y 922 corresponden a la parte imaginaria de la impedancia para diámetros de célula de 5 μ m, 6 μ m, 7 μ m, 8 μ m, 9 μ m, 10 μ m, 13 μ m, 16 μ m, 19 μ m, 22 μ m, y 25 μ m, respectivamente. FIG. 10 muestra un gráfico 1000 de la parte real de la impedancia representada contra la parte imaginaria de la impedancia para una variedad de diferentes diámetros celulares de células constituyentes. Por ejemplo, las curvas 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, y 1011 corresponden a los diámetros celulares de 5 μ m, 6 μ m, 7 μ m, 8 μ m, 9 μ m, 10 μ m, 13 μ m, 16 μ m, 19 μ m, 22 μ m, y 25 μ m respectivamente. Las curvas 1001-1011 además contienen información sobre la frecuencia electromagnética aplicada a las células constituyentes. De derecha a izquierda, la frecuencia aumenta en el sentido de las agujas del reloj de la curva desde aproximadamente 100 Hz en el extremo derecho hasta aproximadamente 1 MHz en el extremo izquierdo. Una gráfica de Cole-Cole como se muestra en la FIG. 10 se puede construir en base a los datos mostrados en las FIGS. 7-9.

40 **[0044]** Una vez que se conoce la impedancia del tumor, las FIGS. 7-9 se pueden utilizar para inferir el tamaño de la célula. La impedancia de una matriz de bloques PCIC, es decir, el *IMP*, se puede deducir fácilmente de la impedancia de un bloque PCIC, el *imp*, a través de:

$$45 \quad IMP = \frac{\left(\frac{D}{a}\right)}{\left(\frac{D}{a}\right)^2} imp = \frac{a}{D} imp$$

50 donde D es la longitud lateral de un cubo del tejido (o tumor) y a es la longitud del lado del bloque PCIC. Es importante tener en cuenta que las FIGS. 7-9 indican que hay frecuencias preferibles que deben usarse en la tomografía de impedancia. Como se ve, por ejemplo, en la FIG. 7 hasta las frecuencias de aproximadamente 30 kHz, la impedancia (componente real) frente a las curvas de tamaño de célula tienen un pico, es decir, hay tamaños de célula con la misma impedancia (dos soluciones relevantes para las ecuaciones), lo que deja una ambigüedad en cuanto al tamaño real. Sin embargo, para frecuencias más altas, las curvas son monótonas y existe una solución/tamaño único que corresponde a cada valor de impedancia. Por lo tanto, la tomografía de impedancia se debe realizar preferiblemente en frecuencias que proporcionen tamaños de célula únicos. Una vez que se determina el tamaño de la célula, la frecuencia de tratamiento óptima se puede determinar sobre la base de curvas como las que se muestran en la FIG. 1. Tenga en cuenta que para los cálculos presentados en las FIGS. 7-9, el cubo elemental de tejido (o tumor) se elige para tener un tamaño de 1mm. Otros parámetros utilizados en los cálculos mostrados en la FIG. 7-9 se pueden encontrar en la Tabla 1 como se muestra en la FIG. 13. En casos alternativos, los datos de la FIG. 10 se pueden usar para inferir el tamaño de la célula una vez que se ha determinado la impedancia.

65 **[0045]** La FIG. 10 muestra una gráfica de Cole-Cole que se puede usar para determinar el tamaño de una célula basándose en una medición de impedancia. La gráfica de Cole-Cole muestra el espectro de impedancia de las células constituyentes en función del diámetro de la célula. Tenga en cuenta que en los casos en que tanto el tamaño de la célula tumoral, el área de necrosis, el quiste o el nivel de vascularización cambian con el tiempo, los cambios de

impedancia resultantes de los cambios en el líquido o el volumen de sangre dentro del tumor pueden introducir un error potencial. Esto se puede corregir a lo largo de dos vías. Cuando el volumen de líquido (sangre, quiste) es lo suficientemente grande, puede ser detectado por la TC y las imágenes de tomografía de impedancia y, por lo tanto, las áreas no afectadas pueden seleccionarse para el cálculo. Alternativamente, se pueden hacer correcciones sobre la base del hecho de que las membranas celulares de la masa celular tienen componentes tanto capacitivos como resistivos, es decir, reales e imaginarios, mientras que los fluidos y la sangre son, en una buena aproximación, elementos principalmente resistivos. Aquí, la corrección se basa en la construcción de una gráfica de Cole-Cole (consulte el ejemplo dado en la FIG. 10) a partir de los valores de impedancia del tumor según lo determinado por la tomografía de impedancia. En nuestro caso, estas mediciones se llevan a cabo en frecuencias en el rango dictado por los requisitos de la gráfica de Cole-Cole para tejido en lugar de por los requisitos de frecuencia óptimos de la tomografía por impedancia. Tenga en cuenta que los cambios en el contenido de sangre del tumor se reflejarán principalmente en el aspecto resistivo de la gráfica de Cole-Cole. La utilización de la relación entre la impedancia del tumor y el tejido que lo rodea puede aumentar la precisión.

[0046] La FIG. 11 muestra un método para tratar de forma adaptativa un tumor con radiación electromagnética. El método incluye determinar un tamaño de célula (paso 1110). El tamaño de la célula se puede determinar primero ubicando el tumor mediante un método de imagen convencional, como TC, IRM o TEP. El tamaño de la célula también puede determinarse a partir de secciones histológicas hechas de muestras obtenidas por biopsias del tumor tomadas del paciente específico. El tamaño de la célula también se puede predecir según el tipo de cáncer involucrado. Después de localizar el tumor, se invoca la impedancia eléctrica inversa. Se puede realizar una extracción rápida (IEIT) del tumor junto con el área circundante. Como es bien sabido, el TIE estándar se lleva a cabo mediante la aplicación de un campo eléctrico alternativo de frecuencias seleccionadas al cuerpo en el área relevante mediante electrodos apropiados mientras se mide la distribución del potencial de la superficie por medio de electrodos adicionales.

[0047] Sobre la base de esta información, se construye una imagen 3D de la impedancia del área seleccionada, como se ilustra en la FIG. 4. Este tipo de procedimiento se realiza normalmente para determinar si hay un tumor (caracterizado por un área con impedancia que es diferente de los alrededores normales) en el área escaneada. Cuando esta medición se realiza dentro del marco del IEIT, la frecuencia de campo/corriente alterna estándar se reemplaza por una que es la más adecuada para la determinación del tamaño de célula. Las FIGS 7-10 muestran frecuencias ejemplares adecuadas para llevar a cabo IEIT.

[0048] Por ejemplo, en referencia a la FIG. 7, una frecuencia de 38 kHz (correspondiente a la curva 711) puede ser preferible al determinar el tamaño de célula a través de IEIT. El método también incluye establecer una frecuencia basada en el tamaño de célula determinado (paso 1120). La frecuencia se puede seleccionar sobre la base de curvas como las que se muestran en la FIG. 1. El ajuste de frecuencia del tratamiento ocurre preferiblemente antes de la inicialización del tratamiento y, según este método, el reajuste continúa durante el tratamiento, cuya duración puede ser de meses e incluso años. El método también incluye tratar el tumor durante un intervalo de tiempo (paso 1130), utilizando la nueva frecuencia de tratamiento. En algunos casos, la frecuencia de tratamiento puede incluir dos o más frecuencias que se pueden aplicar al tumor de forma secuencial o simultánea. El ajuste inicial de la frecuencia se selecciona preferiblemente determinando primero o estimando el tamaño promedio de la célula tumoral y el espectro de tamaños de célula en el paso 1110.

[0049] El tamaño inicial se determina preferiblemente a partir de secciones histológicas realizadas de muestras obtenidas por biopsias del tumor tomadas del paciente específico. Pero también se puede establecer usando una predicción que se basa en el tipo de cáncer o usando el enfoque de impedancia descrito en relación con las FIGS. 7-9. Después de que haya transcurrido un intervalo de tiempo adecuado (por ejemplo, unas pocas semanas o meses), se toma la decisión de continuar el tratamiento (paso 1140). Si se va a continuar con el tratamiento, el procesamiento vuelve al paso 1110, donde se realiza la siguiente determinación del tamaño de célula. De lo contrario, el ajuste del tratamiento termina. El tamaño de la célula tumoral se evalúa preferiblemente de manera periódica, por ejemplo, cada 1-3 meses, preferiblemente usando uno o más de los siguientes tres enfoques: (1) biopsias tumorales, (2) los algoritmos descritos aquí que relacionan el tamaño celular con la impedancia del tumor del paciente según lo determinado por procedimientos especiales, o (3) una tabla de consulta de base de datos. Si el tamaño de célula ha cambiado, la frecuencia del campo de tratamiento se ajusta de acuerdo con el paso 1120. La nueva frecuencia de tratamiento se usa en el paso 1130.

[0050] La FIG. 12 es un diagrama de bloques de un sistema que puede aplicar TTFields con las diferentes frecuencias al paciente. El núcleo del sistema es un generador de señal de CA 1200 cuya salida está conectada a al menos un par de electrodos E1. Preferiblemente, al menos un par adicional de electrodos E2 también está conectado a salidas adicionales del generador de señal. Las señales se aplican preferentemente a los diferentes pares de electrodos de forma secuencial para cambiar la dirección del campo eléctrico, como se describe en la patente de EE.UU. 7.805.201.

[0051] El generador de señal de CA 1200 tiene un control que cambia la frecuencia de las señales que se generan. En algunos casos, este control puede ser tan simple como un mando integrado en el generador de señales. Pero más preferiblemente, el generador de señales de CA 1200 está diseñado para responder a una señal que llega a una entrada de control, y el control de frecuencia 1202 envía una señal adecuada (por ejemplo, una señal analógica o digital) a la entrada de control del generador de señal de CA 1200 para ordenar al generador de señales que genere

una salida a la frecuencia deseada. El control de frecuencia 1202 puede enviar una indicación de frecuencia al generador de señales de CA 1200 basado en un diámetro de célula medido o estimado. El diámetro de la célula se puede determinar mediante una medición histológica o por IEIT.

[0052] Una vez que se determina el diámetro de la célula, se puede determinar una frecuencia de tratamiento óptima. El control de frecuencia 1202 puede enviar una señal de control al generador de señales de CA 1200 para configurar la frecuencia del generador de señales de CA a la frecuencia de tratamiento óptima. Se puede acoplar un procesador al control de frecuencia 1202 para automatizar el proceso de selección de una frecuencia de tratamiento óptima basada en un diámetro de célula medido o estimado. El procesador puede recibir información sobre el tamaño de célula medido o estimado y luego determinar una frecuencia de tratamiento óptima en función de la información recibida. Después de determinar una frecuencia de tratamiento óptima, el procesador puede enviar una señal de control al control de frecuencia 1202 que hace que el control de frecuencia 1202 envíe una señal al generador de señales de CA 1200 que hace que el generador de señales de CA emita la frecuencia de tratamiento óptima.

[0053] Mientras que los métodos descritos hasta el momento se han centrado en el tratamiento de forma adaptativa de un tumor con TT-Fields, los métodos tienen implicaciones más amplias. En varios casos, IEIT podría usarse para medir la impedancia de un grupo de células de pacientes. La impedancia determinada del grupo de células del paciente podría utilizarse para ajustar un parámetro del tratamiento. El tratamiento podría ser una cirugía o una terapia como quimioterapia, radioterapia, farmacoterapia o terapia nutricional. En algunos casos, la impedancia determinada de las células del paciente se puede usar para estimar el tamaño de las células en el grupo de células del paciente. Un parámetro del tratamiento podría ajustarse basándose en el tamaño de célula estimado.

[0054] La terminología usada en este documento es para el propósito de describir el aparato particular y no se pretende que sean limitativos de los conceptos inventivos. Se entenderá que, aunque los términos primero, segundo y tercero se usan aquí para describir diversos elementos, componentes, regiones, capas y/o secciones, estos elementos, componentes, regiones, capas y/o secciones no deben ser limitarse por estos términos. Estos términos solo se usan para distinguir un elemento, componente, región, capa o sección de otro elemento, componente, región, capa o sección.

[0055] La invención se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el tratamiento adaptativo de un tumor con un campo eléctrico alterno, comprendiendo el aparato:

un dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica para medir la impedancia del tumor, de manera que una característica de las células en el tumor se puede determinar a partir de la impedancia medida del tumor; un generador de señal de CA que tiene una frecuencia de salida controlable; un procesador configurado para estimar las características de las células en el tumor en función de la impedancia medida del tumor y para establecer de forma adaptativa la frecuencia de salida del generador de señales de CA en función de la característica estimada de las células en el tumor; y al menos un par de electrodos conectados operativamente al generador de señales de CA para aplicar un campo eléctrico alterno en la frecuencia de salida al tumor para destruir selectivamente las células en el tumor;

caracterizado porque la característica es el tamaño.

2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células en el tumor usando una gráfica de Cole-Cole o una tabla de consulta de la base de datos.

3. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además:

un dispositivo de imágenes por TC, IRM o TEP configurable para localizar partes del tumor que no tienen exceso de sangre o líquido quístico; y en el que el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica está configurado solo para medir la impedancia de las partes localizadas.

4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica está configurado para realizar mediciones de impedancia periódicas, opcionalmente, la periodicidad de las mediciones de impedancia es:

- (i) al menos una semana;
- (ii) al menos un mes;
- (iii) basada en los antecedentes del tumor; o
- (iv) basada en el tipo de tumor.

5. El aparato de la reivindicación 1, en el que la frecuencia del generador de señal de CA se establece de forma adaptativa basándose en un espectro de tamaños de célula o un tamaño de célula promedio.

6. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado, por primera vez, para estimar un primer tamaño de células en el tumor y establecer la frecuencia de salida del generador de señales de CA en una primera frecuencia basada en el primer tamaño estimado de células en el tumor, y, por segunda vez, para estimar un segundo tamaño de células en el tumor y establecer la frecuencia de salida del generador de señales de CA en una segunda frecuencia basada en el segundo tamaño estimado de células en el tumor.

7. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además:

medios para seleccionar un parámetro de tratamiento médico basado en la impedancia medida; y medios para proporcionar el parámetro de tratamiento seleccionado.

8. El aparato de la reivindicación 7, en el que los medios para seleccionar un parámetro de tratamiento médico se configuran, por primera vez, para seleccionar un primer parámetro de tratamiento médico basándose en una primera impedancia medida, y se configuran los medios para proporcionar el parámetro de tratamiento seleccionado. para proporcionar el primer parámetro de tratamiento médico seleccionado y, por segunda vez, seleccionar un segundo parámetro de tratamiento médico basado en una segunda impedancia medida, y los medios para proporcionar el parámetro de tratamiento seleccionado están configurados para proporcionar el segundo parámetro de tratamiento médico seleccionado.

9. El aparato según la reivindicación 7, que comprende además:

medios configurados para estimar un tamaño de células en un grupo de células de pacientes en función de la impedancia medida; y en donde los medios para seleccionar un parámetro de tratamiento médico están configurados para seleccionar el parámetro de tratamiento médico basado en el tamaño estimado de las células.

10. El aparato de la reivindicación 9, en el que el parámetro de tratamiento médico es para cirugía o terapia, quimioterapia, terapia acústica, farmacoterapia, terapia de radiación o terapia nutricional.

11. El aparato de la reivindicación 9, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células usando una gráfica de Cole-Cole o una tabla de consulta de la base de datos.

5 **12.** El aparato de la reivindicación 9, que comprende además:

un dispositivo de imágenes por TC, IRM o TEP configurable para localizar partes del tumor que no tienen
exceso de sangre o líquido quístico; y
10 en el que el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica está configurado solo para medir la impedancia de las porciones localizadas.

13. El aparato de la reivindicación 9, en el que el dispositivo de tomografía de impedancia eléctrica está configurado para realizar mediciones de impedancia periódicas, opcionalmente, la periodicidad de las mediciones de impedancia es:

- 15 (i) al menos una semana;
 (ii) al menos un mes;
 (iii) basada en los antecedentes del tumor; o
20 (iv) basada en el tipo de tumor.

14. El aparato de la reivindicación 9, en el que la frecuencia del generador de señal de CA se establece de forma adaptativa basándose en un espectro de tamaños de célula o un tamaño de célula promedio.

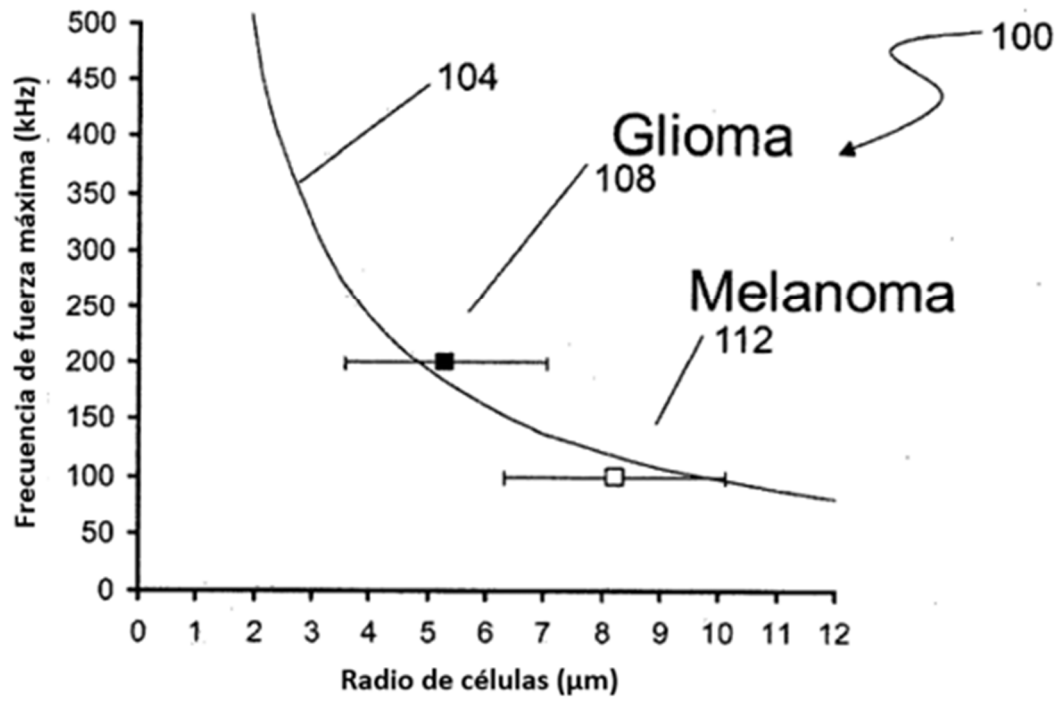


FIG. 1

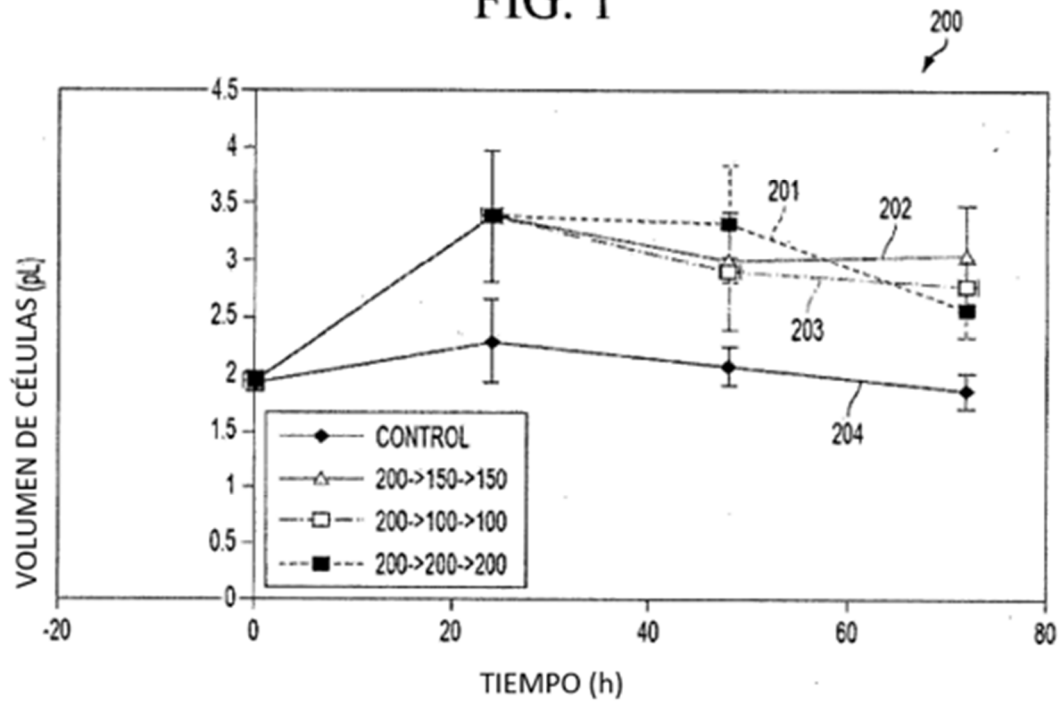
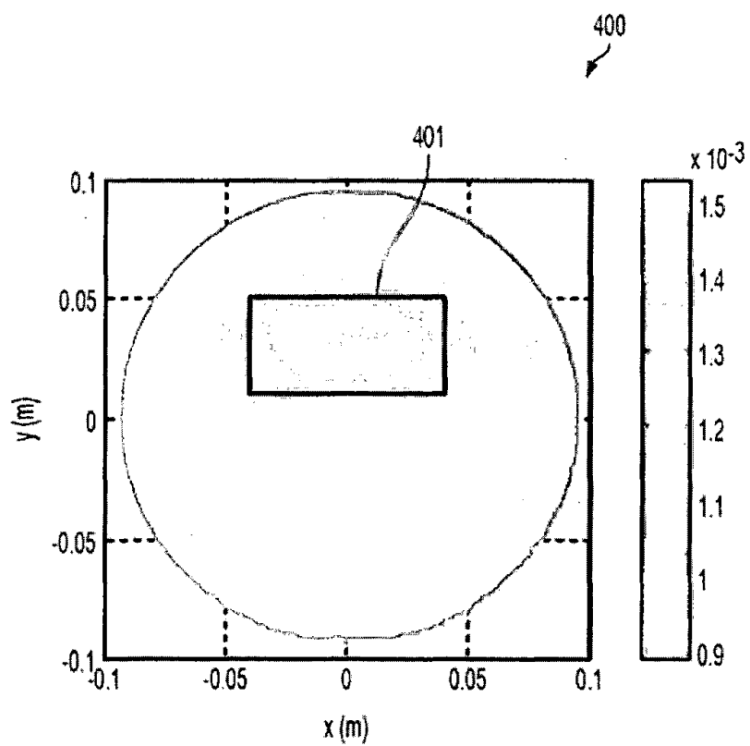
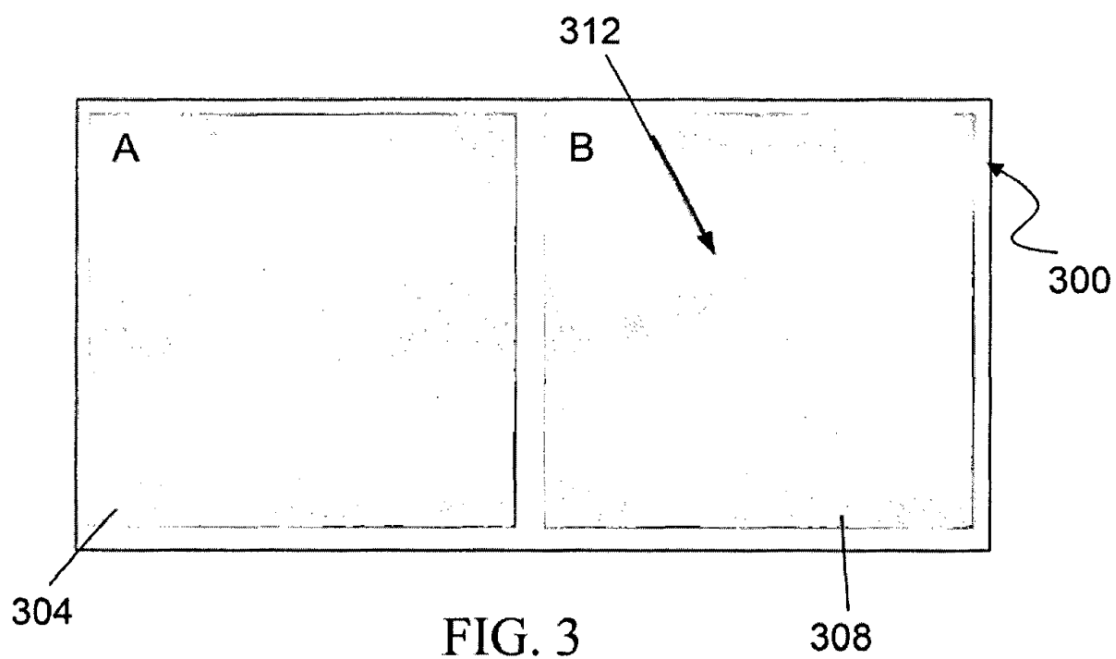


FIG. 2



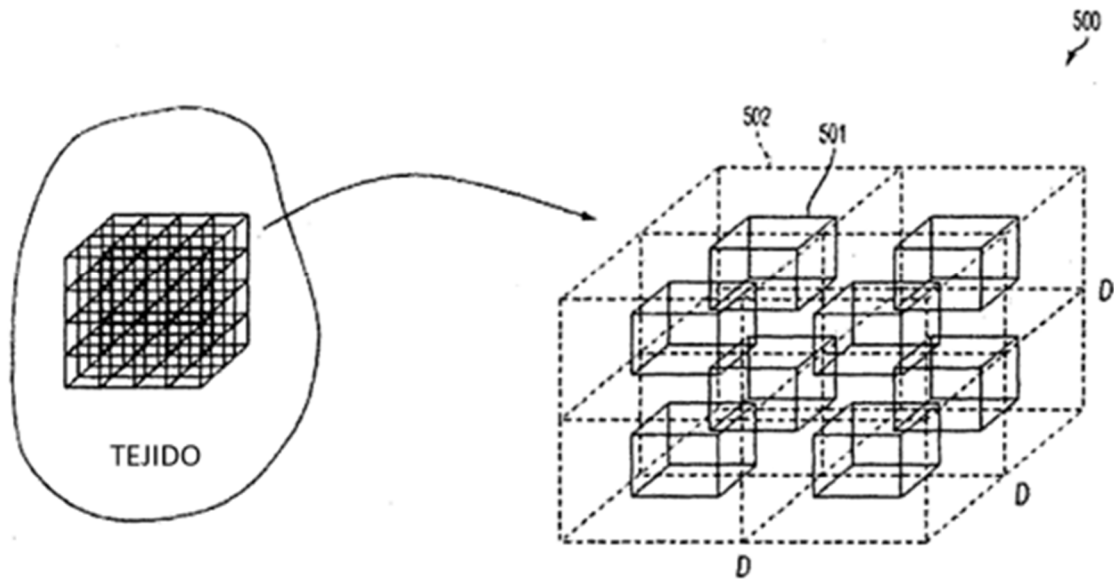


FIG. 5

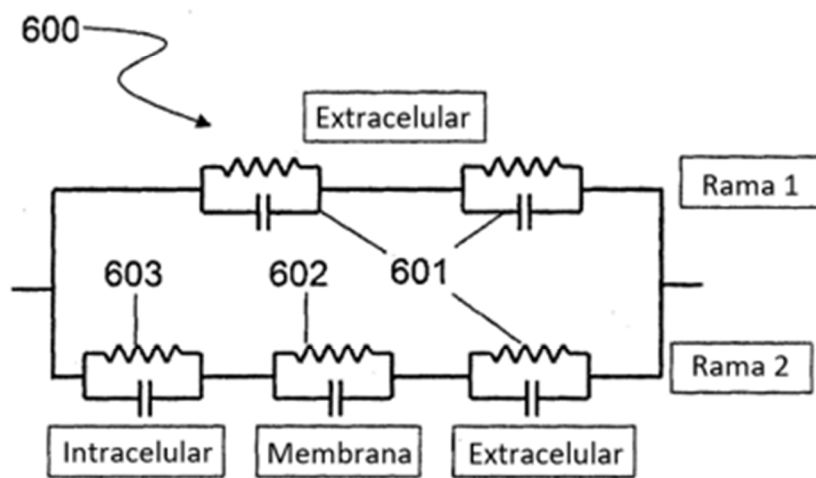


FIG. 6

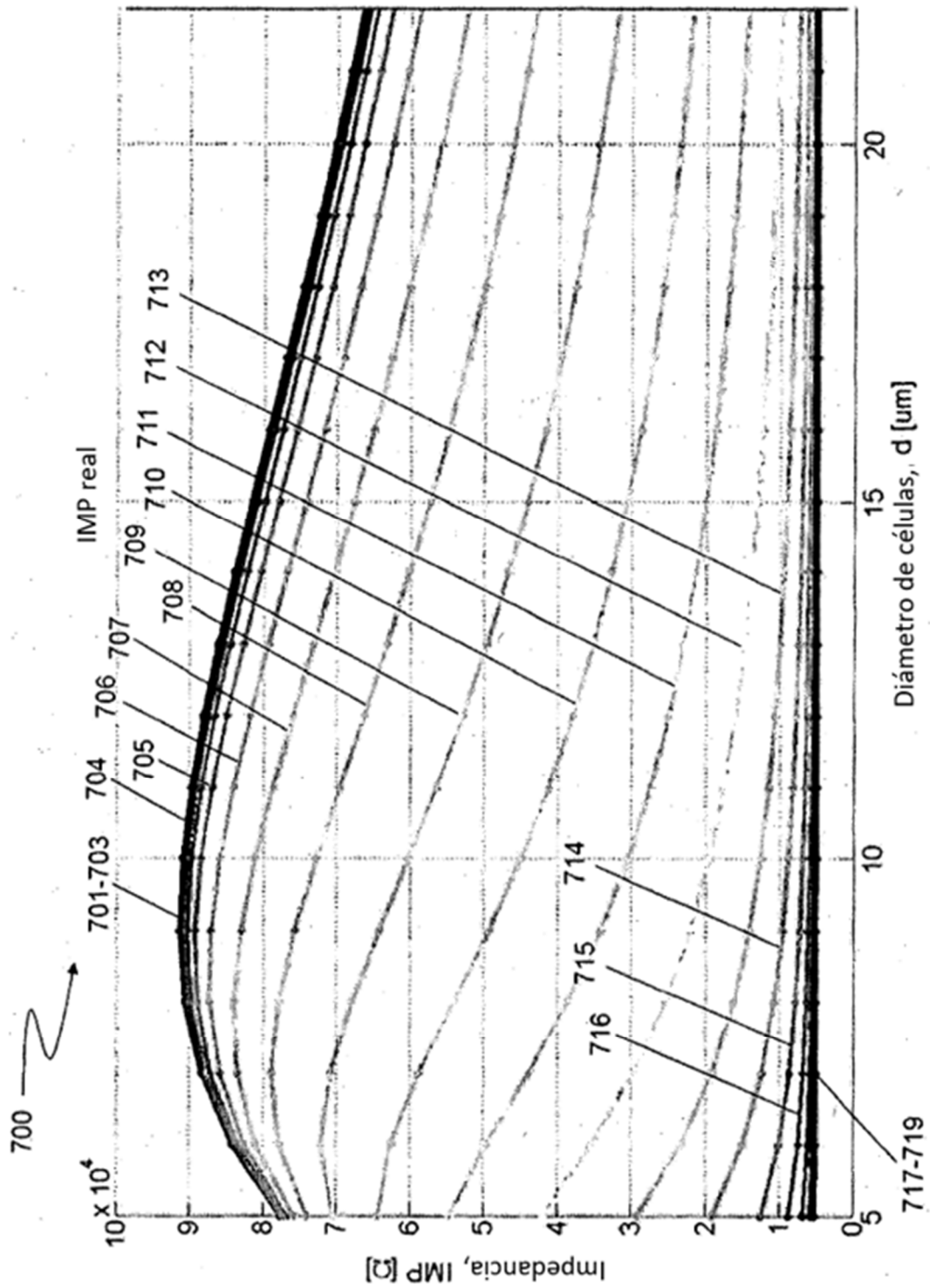


FIG. 7

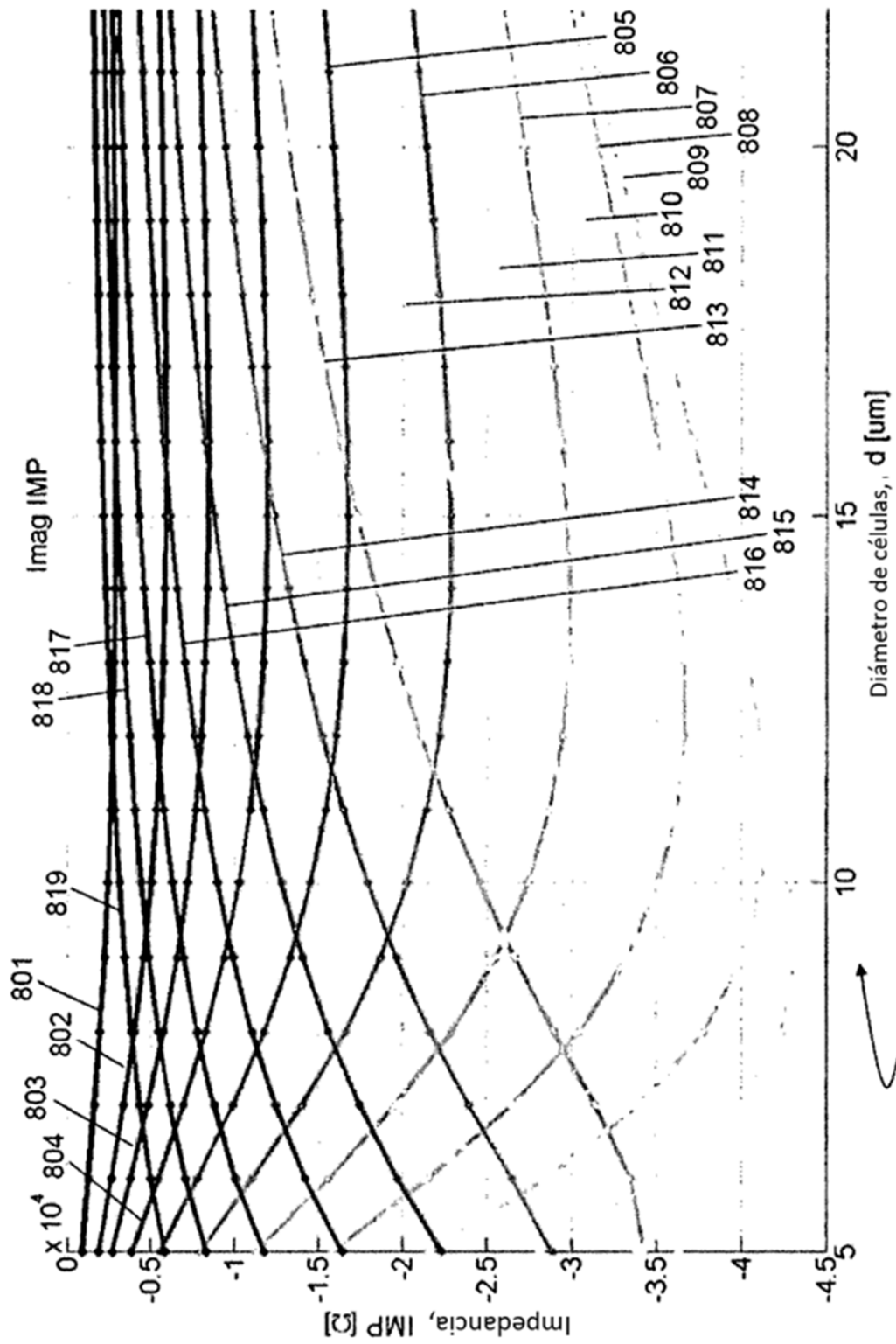


FIG. 8

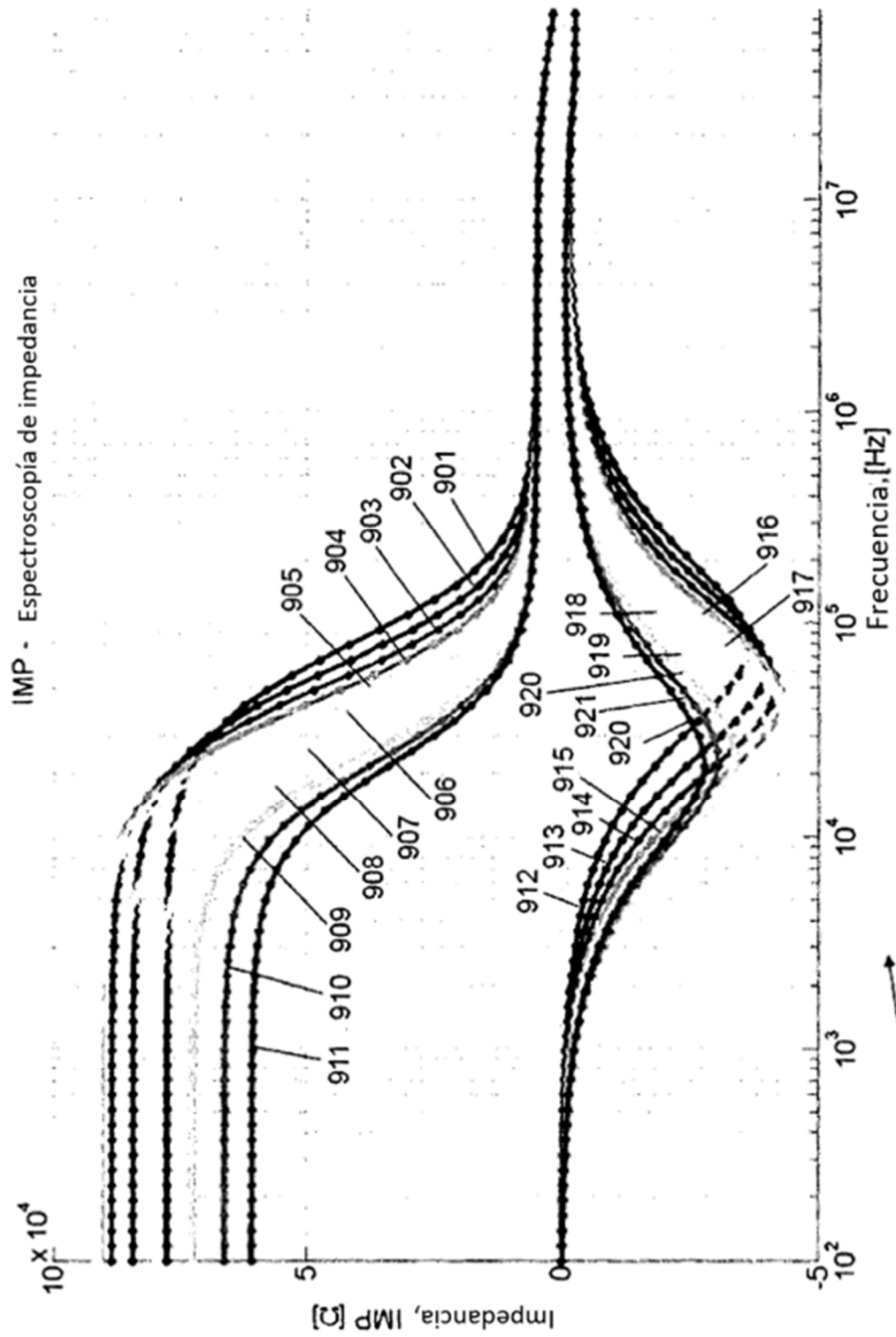


FIG. 9

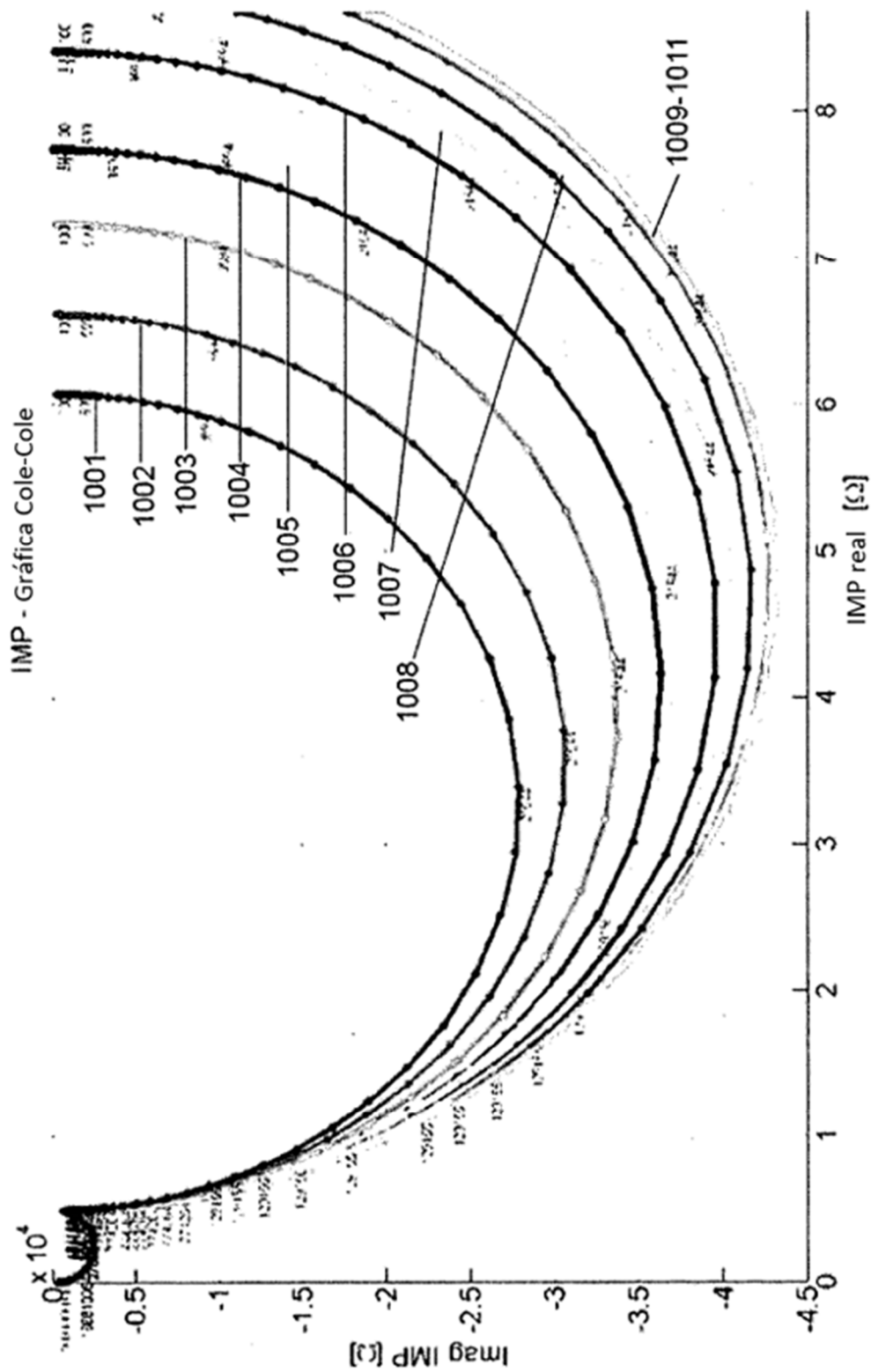


FIG. 10

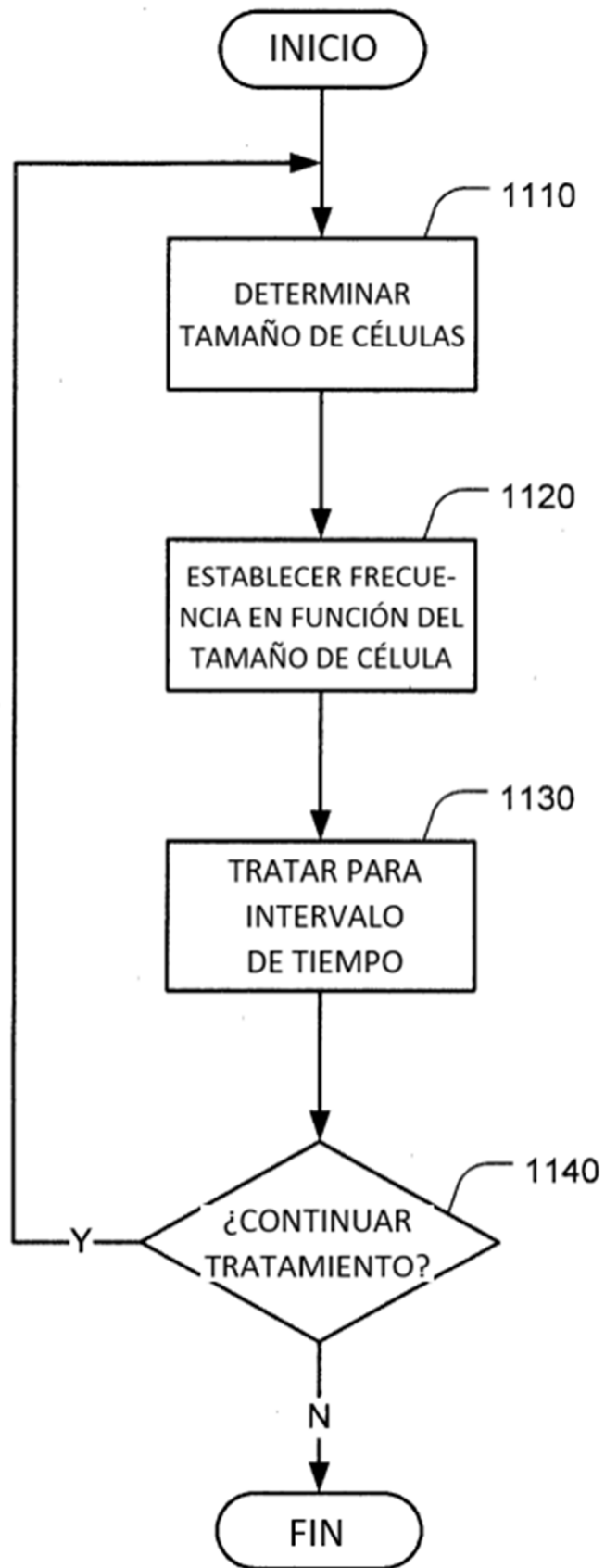


FIG. 11

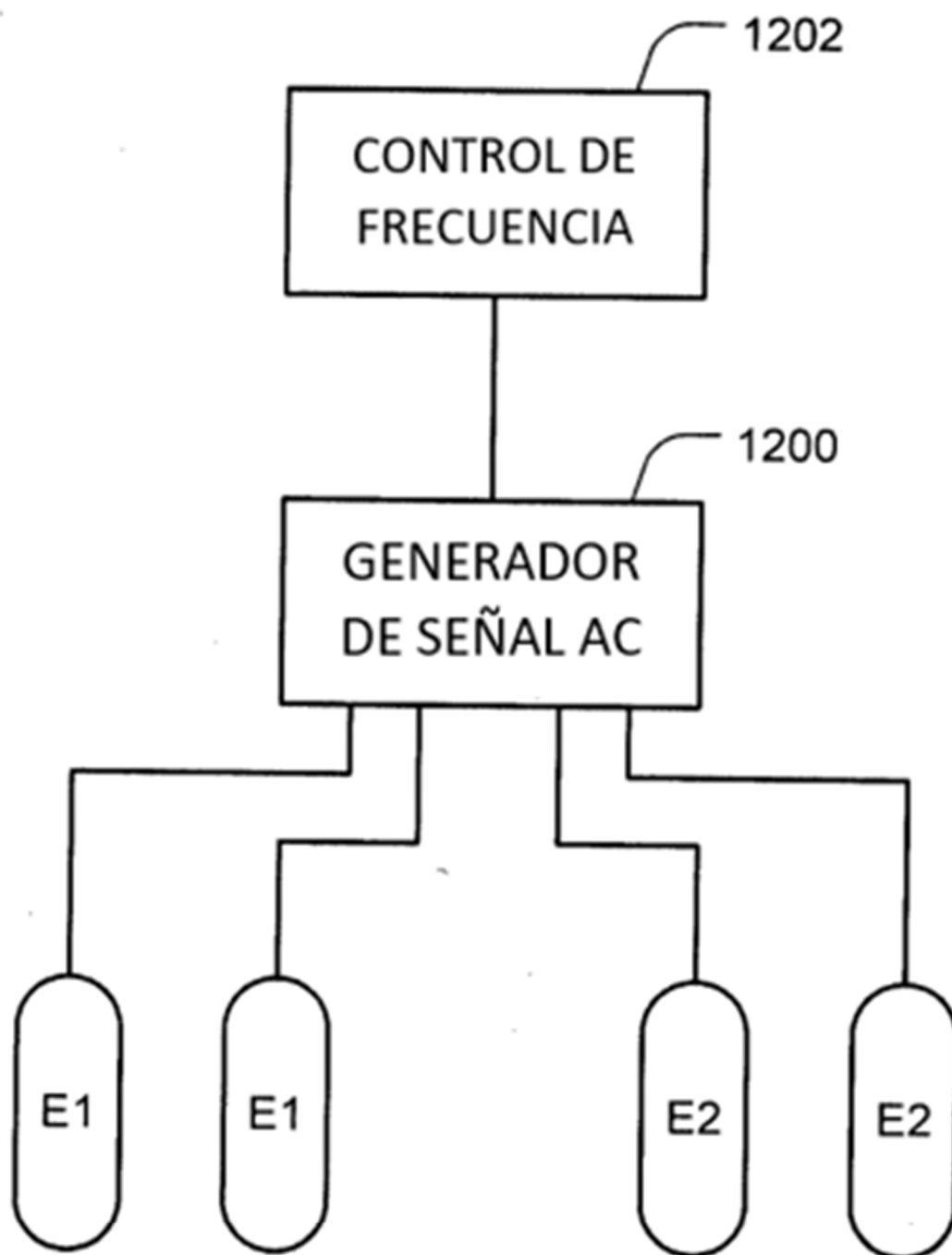


FIG. 12

e0	8.85e-12[F/m]	Permitividad de espacio libre
Vtot	1[V]	Voltaje total aplicado
d	5[um]	Diámetro de la célula
gap	50 [nm]	Espacio entre las células
g	gap/2	
a	d+2*g	Longitud de bloque
rhoExt	200[ohm*cm]	Resistividad extracelular
rhoMem	10e6 [ohm*cm]	Resistividad de membranas
rhoInt	500[ohm*cm]	Resistividad intracelular
ereExt	60	Permitividad relativa extracelular
ereMem	9.04	Permitividad relativa de membranas
ereInt	60	Permitividad relativa intracelular
dMem	8[nm]	Espesor de membranas
CpAMem	eMem/dMem	Capacitancia de membranas
RpAMem	dMem/sMem	Conductancia de membranas
sExt	1/rhoExt	Conductividad extracelular
sMem	1/rhoMem	Conductividad de membranas
sInt	1/rhoInt	Conductividad intracelular
eMem	e0*ereMem	Permitividad de membranas

Tabla 1

FIG. 13