

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 112**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/053** (2011.01)

**A61B 18/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014** E 20217359 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023** EP 3824805

54 Título: **Aparato para tratar un tumor con un campo eléctrico alterno y para seleccionar una frecuencia de tratamiento sobre la base del tamaño celular estimado**

30 Prioridad:

**06.05.2013 US 201361819717 P**

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

**18.10.2023**

73 Titular/es:

**NOVOCURE GMBH (100.0%)  
Park 6  
6039 Root D4, CH**

72 Inventor/es:

**PALTI, YORAM y  
DISHON, MATAN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 951 112 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 tratar un tumor con un campo eléctrico alterno y para seleccionar una frecuencia de tratamiento sobre la base del tamaño celular estimado

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere, de manera general, a un aparato para tratar adaptativamente un tumor con un campo eléctrico alterno, el aparato para su uso en el tratamiento a largo plazo de tumores.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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

15

Cuando están en proceso de división, las células de los organismos pueden destruirse, o controlarse su proliferación, mediante métodos que se basan en la sensibilidad de las células en división de estos organismos a ciertos agentes químicos o físicos.

20

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

25

El rápido crecimiento de los tumores, en general, y de los tumores malignos en particular, como se ha descrito anteriormente, es el resultado de una división celular relativamente frecuente de estas células en comparación con las células de los tejidos normales. La división celular distinguiblemente frecuente de las células cancerosas es la base de la eficacia de muchos tratamientos contra el cáncer existentes, por ejemplo, la terapia de irradiación y el uso de diversos agentes quimioterapéuticos. Tales tratamientos se basan en el hecho de que las células que experimentan división son más sensibles a la radiación y a los agentes quimioterapéuticos que las células que no se dividen. Como las células tumorales se dividen con mucha más frecuencia que las células normales, es posible, hasta cierto punto, dañar o destruir selectivamente las células tumorales mediante radioterapia y/o quimioterapia. La sensibilidad real de las células a la radiación y a 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 mayor que la de muchos tipos de tejidos normales y, por lo tanto, los tratamientos contra el cáncer existentes típicamente provocan un daño significativo a los tejidos normales, lo que limita la eficacia terapéutica de tales tratamientos. Además, ciertos tipos de tumores no son sensibles en absoluto a los métodos de tratamiento existentes.

30

35

40

Durante muchos años se han usado los campos y las corrientes eléctricas con fines médicos. 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 que se mantiene una diferencia de potencial. Estas corrientes eléctricas se usan o para ejercer sus efectos específicos, es decir, para estimular el tejido excitable, o para generar calor en el cuerpo.

45

Los ejemplos del primer tipo de aplicación incluyen los siguientes: desfibriladores cardíacos, estimuladores de nervios periféricos y músculos y estimuladores cerebrales.

50

Las corrientes se usan para calentar, por ejemplo, en dispositivos para la ablación de tumores, la ablación de tejido cardíaco o cerebral defectuoso, cauterización, relajación de dolores musculares reumáticos y otros dolores.

Otro uso de los campos eléctricos con fines médicos implica la utilización de campos oscilantes de alta frecuencia transmitidos desde una fuente que emite una onda eléctrica, como una onda de RF o una fuente de microondas, que se dirige a la parte del cuerpo de interés (es decir, un objetivo).

55

Históricamente, los campos eléctricos usados en aplicaciones médicas se dividían en dos tipos, concretamente (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 los tejidos, y (2) campos alternos de alta frecuencia (por encima de 1 MHz) aplicados al cuerpo por medio de electrodos conductores o por medio de electrodos aislados.

60

El primer tipo de campo eléctrico se ha usado, por ejemplo, para estimular nervios y músculos o para marcar el ritmo del corazón.

65

De hecho, tales campos se usan en la naturaleza para propagar señales en las fibras nerviosas y musculares, el sistema nervioso central (SNC) y el corazón. El registro de tales campos naturales es la base para el ECG, EEG, EMG y ERG. La intensidad del 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 generadas de este modo pueden calcularse mediante la ley de Ohm. Esas corrientes, sin embargo, pueden tener efectos estimuladores peligrosos sobre el corazón y el SNC y pueden dar como resultado cambios de concentración de iones potencialmente dañinos. Además, si las corrientes son lo suficientemente fuertes, pueden provocar un calentamiento excesivo en los tejidos. Este calentamiento puede calcularse por la potencia disipada en el tejido (el producto del voltaje por la corriente).

Cuando tales campos y corrientes eléctricas se alternan, su poder estimulante (por ejemplo, sobre nervios y músculos) disminuye con la frecuencia. A frecuencias por encima de 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 en el 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.

Independientemente de la frecuencia, cuando se aplican tales campos inductores de corriente, a menudo se asocian con efectos secundarios dañinos provocados 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 nocivos de la electrólisis.

Históricamente, se pensaba que los campos alternos de frecuencias medias (de aproximadamente 50 kHz-1 MHz) no tenían ningún efecto biológico excepto por el calentamiento. Pero más recientemente, se ha reconocido la utilidad de dichos campos, 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 Estados Unidos 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 tales campos tienen la capacidad de afectar específicamente a células cancerosas y sirven, entre otros usos, para el tratamiento del cáncer. Estos campos se denominan en la presente TFields.

Las referencias enumeradas anteriormente demuestran que la eficacia de los campos alternos para dañar específicamente las células cancerosas depende 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 para el glioblastoma multiforme es de 200 kHz. Se demostró además que estas diferencias son el resultado de las diferencias en el tamaño de las células, como se muestra en otra publicación de Kirson (ver Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, et al. Los campos eléctricos alternos detienen la proliferación celular en modelos de tumores animales y tumores cerebrales humanos. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:10152-10157). Por tanto, para cada tipo de cáncer, el tratamiento se administra preferiblemente con una frecuencia óptima particular.

La frecuencia usada para el tratamiento se basa en la relación inversa entre el tamaño de la célula y la frecuencia de tratamiento óptima calculada por Kirson (consulte Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, et al. Los campos eléctricos alternos detienen la proliferación celular en modelos de tumores animales y tumores cerebrales humanos. Proc Natl Acad Sci EE. UU. 2007; 104: 10152-10157) sobre la base de la intensidad eléctrica máxima ejercida sobre las partículas polares en la célula tumoral en división (durante la citocinesis) se representa en la FIG. 1. Tener en cuenta que la frecuencia de tratamiento óptima determinada experimentalmente y las mediciones histológicas del tamaño celular en el melanoma y el glioma caen razonablemente bien en la curva calculada.

Una deficiencia de los enfoques anteriores, como se ha descrito anteriormente, es el uso de una única frecuencia fija durante todo el tratamiento de un tumor. Aunque la frecuencia puede ser óptima al comienzo del tratamiento, los enfoques anteriores no tuvieron en cuenta la posibilidad de que las células del tumor cambien de tamaño a medida que avanza el tratamiento. Por tanto, los enfoques anteriores no lograron optimizar la frecuencia de la radiación dirigida al tumor durante todo el proceso de tratamiento.

## SUMARIO DE LA INVENCION

El aparato descrito en la presente proporciona una mejora de segundo orden a los avances de Palti y Kirson, basado en el reconocimiento del inventor de que durante el curso del tratamiento para un tipo particular de cáncer, el tamaño celular medio puede no permanecer constante. Como resultado, la eficacia del tratamiento puede mejorarse optimizando la frecuencia a lo largo del tiempo durante el tratamiento para que coincida con los cambios esperados en el tamaño de las células que se producen a lo largo del tiempo.

Se proporciona un aparato para optimizar el tratamiento del cáncer con TFields. La optimización se logra ajustando la frecuencia del campo eléctrico alterno 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 método correspondiente es el hecho de que la intensidad máxima ejercida sobre los componentes de la célula por las intensidades del campo eléctrico, incluyendo las intensidades de dielectroforesis, depende tanto del tamaño de la célula como de la frecuencia. Como resultado, hay una frecuencia de tratamiento óptima que depende del tamaño específico de la célula tumoral en un momento dado. Además, como el tamaño de las células cambia con el tiempo, la frecuencia debe cambiarse para compensar los cambios en el tamaño de las células para mantener el tratamiento más eficaz.

En un aspecto, se describe un método para tratar adaptativamente un tumor con un campo eléctrico alterno. El método implica aplicar un campo eléctrico alterno que tiene una primera frecuencia al tumor. El método implica además determinar una impedancia del tumor sobre la base de una corriente medida mientras se aplica el campo eléctrico alterno a la primera frecuencia.

Además, el método implica estimar el tamaño de las células en el tumor sobre la base de la impedancia determinada. El método también implica seleccionar una segunda frecuencia sobre la base del tamaño estimado de las células. Además, el método implica aplicar un campo eléctrico alterno al tumor en la segunda frecuencia para tratar el tumor.

En algunos casos, el método implica esperar durante un período de tiempo. El método implica además aplicar al tumor un campo eléctrico alterno que tiene una tercera frecuencia. El método implica además determinar una segunda impedancia del tumor sobre la base de una corriente medida mientras se aplica el campo eléctrico alterno que tiene la tercera frecuencia. El método implica además estimar un segundo tamaño de células en el tumor sobre la base de la segunda impedancia determinada. El método implica además la selección de una cuarta frecuencia sobre la base del segundo tamaño estimado de las celdas. El método implica además aplicar un campo eléctrico alterno al tumor en la cuarta frecuencia para tratar el tumor.

En algunos casos, el método implica además esperar un período de por lo menos una semana. En algunos casos, el método implica además determinar el tamaño, la forma, el tipo o la ubicación del tumor. En algunos casos, el método implica además estimar el tamaño de las células basándose en un diagrama de Cole-Cole. En algunos casos, el método implica además obtener imágenes del tumor con CT, MRI o PET para localizar partes del tumor que no tengan exceso de sangre o líquido del quiste y estimar el tamaño de las células sobre la base de una impedancia medida de las partes localizadas.

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 usando una frecuencia tal que puede determinarse el tamaño de las células en el tumor a partir de la impedancia medida del tumor. El aparato también incluye un generador de señales 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 sobre la base de la impedancia medida del tumor y establecer la frecuencia del generador de señales de CA sobre la base del tamaño estimado de las células en el tumor. El aparato también incluye por lo menos un par de electrodos conectados operativamente al generador de señales de CA de tal manera que se aplica un campo eléctrico alterno al tumor para destruir selectivamente las células del tumor.

En algunas realizaciones, el tamaño de las células en el tumor se determina sobre la base de un diagrama de Cole-Cole. En algunas realizaciones, el aparato incluye además un dispositivo de imagenología de CT, MRI o PET configurado para localizar partes del tumor que no tienen exceso de sangre o líquido del quiste; y en donde 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 por lo menos una semana. En algunas realizaciones, la periodicidad de las mediciones de impedancia es de por lo menos un mes. En algunas realizaciones, la periodicidad de las mediciones de impedancia se basa en la 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 señales de CA se establece sobre la base de un espectro de tamaños de célula. En algunas realizaciones, la frecuencia del generador de señales de CA se establece sobre la base de un tamaño de célula medio. En algunas realizaciones, el procesador calcula el tamaño de las células en el tumor basándose en una tabla de consulta de la base de datos.

Se describe un método para tratar adaptativamente un tumor con un campo eléctrico alterno. El método implica determinar un primer tamaño de células en el tumor. El método también implica seleccionar una primera frecuencia sobre la base del primer tamaño determinado. El método también implica aplicar un campo eléctrico alterno al tumor a la primera frecuencia para tratar el tumor. El método también implica esperar un período de tiempo y posteriormente determinar un segundo tamaño de células en el tumor. El método también implica seleccionar una segunda frecuencia sobre la base del segundo tamaño determinado. El método también implica aplicar un campo eléctrico alterno al tumor a la segunda frecuencia para tratar el tumor.

En algunos casos, el método implica además que el primer tamaño y el segundo tamaño se determinen sobre

la base de una biopsia del tumor. En algunos casos, el método implica además seleccionar un segundo parámetro de tratamiento sobre la base de la segunda impedancia determinada. El método implica además aplicar un tratamiento al paciente de acuerdo con el segundo parámetro de tratamiento seleccionado.

5 En algunos casos, el método implica además estimar un tamaño de células en el grupo de células de pacientes sobre la base de la impedancia determinada o la segunda impedancia determinada. El método implica además seleccionar un parámetro de tratamiento sobre la base del tamaño estimado de las células. En algunos casos, el tratamiento médico es la quimioterapia. En algunos casos, el tratamiento médico es una cirugía o una terapia. En algunos casos, la terapia es terapia acústica, farmacoterapia, radioterapia o terapia nutricional.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las ventajas descritas anteriormente, junto con ventajas adicionales, pueden entenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción tomada junto con los dibujos acompañantes. Los dibujos no están necesariamente a escala, sino que generalmente se hace hincapié en ilustrar los principios de la invención.

La FIG. 1 es un gráfico de una relación calculada entre el radio de la célula y la frecuencia de tratamiento óptima.  
 La FIG. 2 es un gráfico que muestra el volumen celular en picolitros (pl) frente al tiempo en horas (h).  
 La FIG. 3 es una imagen que muestra una mama normal y una mama con un tumor.  
 La FIG. 4 es una imagen de un tumor y del tejido circundante.  
 La FIG. 5 es una imagen que muestra una representación de modelo geométrico para células en un tejido.  
 La FIG. 6 es un diagrama que muestra un circuito RC equivalente a un modelo PCIC.  
 La FIG. 7 es un gráfico que muestra la parte real de la impedancia trazada frente al diámetro de la célula para una variedad de frecuencias diferentes.  
 La FIG. 8 es un gráfico que muestra la parte imaginaria de la impedancia trazada frente al diámetro de la célula para una variedad de frecuencias diferentes.  
 La FIG. 9 es un gráfico que muestra las partes real e imaginaria de la impedancia frente a la frecuencia para una variedad de diferentes diámetros de célula.  
 La FIG. 10 es un gráfico que muestra un diagrama de Cole-Cole.  
 La FIG. 11 es un diagrama de flujo que ilustra un método para el ajuste de la frecuencia del tratamiento durante el curso del tratamiento del tumor.  
 La FIG. 12 es un diagrama de un aparato para ajustar la frecuencia de tratamiento de un tumor durante el curso del tratamiento.

35 DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El tamaño de las células en un tumor puede determinarse mediante un proceso de tratamiento utilizando TTFields. Luego, la frecuencia de los TTFields se optimiza basándose en el tamaño de célula determinado. Una manera de determinar el tamaño de célula (paso 1120 en la FIG. 11) es primero tomar mediciones de impedancia y luego usar esas mediciones de impedancia para calcular el tamaño de la célula. La impedancia del tumor puede determinarse, por ejemplo, mediante tomografía de impedancia eléctrica MRI (MREIT) in vivo, o siguiendo un método de estimación de la impedancia del tumor que puede denominarse "tomografía de impedancia eléctrica inversa" que se lleva a cabo de la siguiente manera:

En la etapa inicial de la estimación de la impedancia se realiza una CT, MRI, PET o una imagenología equivalente del cuerpo/tejido del tumor del paciente dentro de su área circundante natural. Esta imagen sirve para determinar la localización del tumor, el tamaño y la forma del tumor con respecto a marcadores corporales específicos.

A continuación, se realiza una tomografía de impedancia eléctrica (EIT) del tumor junto con el área circundante por medios convencionales. Como es bien sabido, la EIT estándar se lleva a cabo aplicando un campo eléctrico alterno de frecuencias seleccionadas al cuerpo en el área relevante mediante electrodos apropiados mientras se mide la distribución de potencial superficial 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. Normalmente este tipo de procedimiento se realiza para determinar si hay un tumor (caracterizado por un área con una impedancia que es diferente al del entorno normal) en el área escaneada. Cuando esta medición se lleva a cabo en el marco de la tomografía de impedancia eléctrica inversa, la frecuencia de corriente/campo alterno estándar se reemplaza por la que mejor se adapta a la determinación del tamaño de la célula.

Es importante tener en cuenta que la EIS/EIT produce un mapa de impedancia de un objeto basado 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 típicamente aparecen en un mapa EIS como áreas que tienen mayor intensidad (más blancas). A partir de estos mapas se obtiene una medida de las propiedades eléctricas del volumen dentro de la superficie. Un ejemplo de un dispositivo diseñado para detectar tumores por EIT es el Siemens TS2000.

En este caso se está llevando a cabo un proceso inverso de la siguiente manera: En la etapa uno anterior se ha establecido la existencia y localización del tumor mediante CT, MRI o PET. Las coordenadas del tumor obtenidas de este modo se proporcionan al procesador que construye la imagen EIT para que proporcione los valores de impedancia medios calculados en el área del tumor seleccionada como se representa en la FIG. 4.

Los valores de impedancia de las áreas tumorales específicas se registran para compararlos con valores posteriores obtenidos en momentos posteriores. Tener en cuenta que la impedancia es una función de la frecuencia de campo alterno usada en la EIT. La impedancia del área tumoral seleccionada se convierte ahora en tamaño de célula medio o un espectro de tamaños de célula sobre la base de las curvas o tablas de impedancia eléctrica frente al tamaño de célula del tumor relevante, si está disponible, o de lo contrario, sobre los cálculos basados en una célula geométrica o prismática en un modelo de cubo (PCIC).

La FIG. 1 muestra un gráfico 100 que incluye una relación calculada 104 entre el radio de la célula ( $\mu\text{m}$ ) y la frecuencia de tratamiento óptima (kHz) calculada sobre la base de la intensidad eléctrica máxima ejercida sobre las partículas polares en la célula tumoral en división (durante la citocinesis). La FIG. 1 también muestra frecuencias de tratamiento determinadas experimentalmente para el glioma 108 y el melanoma 112. Tener en cuenta que las frecuencias de tratamiento óptimas determinadas experimentalmente y las mediciones histológicas del tamaño celular en el melanoma y el glioma caen razonablemente bien en la curva calculada.

La FIG. 2 muestra un gráfico 200 del volumen celular en picolitros (pl) trazado frente al tiempo en horas (h). La FIG. 2 ilustra cómo puede cambiar el tamaño celular con el tiempo en un cultivo celular de la línea celular de cáncer de ovario humano A2780 expuesta a TTFields. Puede verse que en este caso durante las primeras 72 horas de tratamiento aumenta el volumen celular. Por ejemplo, la FIG. 2 muestra que para las células no expuestas a TTFields (curva 204), el volumen celular 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 desde un valor de aproximadamente 2 pl a un valor de aproximadamente 3 pl durante el transcurso de aproximadamente 72 horas. De manera similar, durante el tratamiento in vivo de larga duración, también pueden diferir los cambios en el volumen celular. Por ejemplo, en un paciente al que se le realizaron 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, preferiblemente se repite un procedimiento de ajuste de frecuencia durante el curso del tratamiento (por ejemplo, cada pocas semanas o meses), preferiblemente dependiendo del tipo de tumor y el historial del tumor en el paciente específico.

La FIG. 3 muestra una imagen 300 que comprende una imagen de una mama normal 304 y una imagen de una mama con un tumor 308. Las imágenes 304 y 308 pueden adquirirse por rayos X, tomografía computarizada (CT), imagenología por resonancia magnética (MRI) o tomografía por emisión de positrones (PET). El tumor de mama 312 aparece como una mancha blanca dentro de la imagen 308. La imagen 308 muestra la forma, el tamaño, el tipo y la localización del tumor 312.

La FIG. 4 es un gráfico 400 de una imagen de tomografía de impedancia eléctrica (EIT) de un tumor junto con las áreas circundantes, que muestra la conductividad eléctrica (S/m) de la región de la que se han tomado imágenes representada frente a la posición (m). El tumor está localizado en la región rectangular 404 del gráfico.

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, electrorrotación y potencial transmembrana inducido. Gimsa J, Wachner D. Biophys J. agosto 1998; 75(2): 1107-16), el tejido puede modelarse como cubos elementales 504, en los que cada cubo elemental 504 está incrustado con una célula elemental de geometría prismática 508. La representación del modelo 500 puede denominarse célula prismática en un modelo de cubo (PCIC). El modelo geométrico 500 puede ser simétrico especular en el plano medio del cubo.

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

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

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

La conductividad compleja puede modelarse como:

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

Puede usarse el circuito RC equivalente para modelar un medio homogéneo que contenga un medio intracelular 603, un medio extracelular 601 y una membrana celular externa 602. En los casos en que el modelo geométrico es simétrico especular en el plano medio del cubo, como se muestra en la FIG. 5, debe resolverse la impedancia de solo la mitad del circuito equivalente y la impedancia total es justo el doble de la calculada.

Las FIGS. 7-9 muestran gráficos de las partes real e imaginaria de la impedancia en función del diámetro de la célula de las células constituyentes para un intervalo de frecuencias electromagnéticas entre 1 kHz y 1 MHz usadas durante la medición de la impedancia. La FIG. 7 muestra un gráfico 700 del componente real de la impedancia representado frente al diámetro de la célula 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, 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. La FIG. 8 muestra un gráfico 800 del componente imaginario de la impedancia representado frente al 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, 815, 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. La FIG. 9 muestra un gráfico 900 de las partes real e imaginaria de la impedancia representada frente a la frecuencia para diferentes diámetros de célula 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 de célula de 5 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm, 10 µm, 13 µm, 16 µm, 19 µm, 22 µm y 25 µm, 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 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm, 10 µm, 13 µm, 16 µm, 19 µm, 22 µm y 25 µm, respectivamente. La FIG. 10 muestra un gráfico 1000 de la parte real de la impedancia representada frente a la parte imaginaria de la impedancia para una variedad de diferentes diámetros de célula de células constituyentes. Por ejemplo, las curvas 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010 y 1011 corresponden a diámetros de célula de 5 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm, 10 µm, 13 µm, 16 µm, 19 µm, 22 µm y 25 µm respectivamente. Las curvas 1001-1011 contienen además información sobre la frecuencia electromagnética aplicada a las células constituyentes. De derecha a izquierda, la frecuencia aumenta a lo largo de la dirección de la curva en el sentido de las agujas del reloj desde aproximadamente 100 Hz en el extremo derecho hasta aproximadamente 1 MHz en el extremo izquierdo. A partir de los datos que se muestran en las FIGS. 7-9 puede construirse un diagrama de Cole-Cole como se muestra en la FIG. 10.

Una vez conocida la impedancia del tumor, pueden usarse las FIGS. 7-9 para inferir el tamaño de la célula. La impedancia de una matriz de bloques PCIC, es decir, el *IMP*, puede deducirse fácilmente a partir de la impedancia de un bloque PCIC, el *imp*, a través de:

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

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

La FIG. 10 muestra un diagrama de Cole-Cole que puede usarse para determinar el tamaño de una célula basándose en una medición de impedancia. El diagrama de Cole-Cole muestra el espectro de impedancia de las células constituyentes en función del diámetro de la célula. Tener en cuenta que en los casos en que el tamaño de las células tumorales, el área de necrosis, el quiste o el nivel de vascularización cambian con el tiempo, puede introducirse un error potencial debido a los cambios de impedancia resultantes de los cambios en el volumen de líquido o sangre dentro del tumor. Esto puede corregirse mediante dos vías. Cuando el volumen de líquido (sangre, líquido del quiste)

es lo suficientemente grande, puede ser detectado por la CT y las imágenes de tomografía de impedancia y, por lo tanto, pueden seleccionarse para el cálculo las áreas no afectadas. Alternativamente, pueden hacerse correcciones sobre la base del hecho de que las membranas celulares de la masa celular tienen capacidades tanto capacitivas como resistivas, es decir componentes reales e imaginarios, mientras que los fluidos y la sangre son, en buena aproximación, elementos principalmente resistivos. Aquí la corrección se basa en la construcción de un diagrama de Cole-Cole (ver el ejemplo dado en la FIG. 10) de los valores de impedancia del tumor determinados por tomografía de impedancia. En nuestro caso, estas mediciones se realizan a frecuencias en el intervalo dictado por los requisitos del diagrama de Cole-Cole para tejido en lugar de los requisitos de frecuencia óptimos de la tomografía de impedancia. Tener en cuenta que los cambios en el contenido de sangre del tumor se reflejarán principalmente en el aspecto resistivo del diagrama de Cole-Cole. Utilizar la relación entre la impedancia del tumor y el tejido que rodea al tumor puede aumentar la precisión.

La FIG. 11 muestra un método para tratar adaptativamente un tumor con radiación electromagnética. El método incluye determinar un tamaño de célula (paso 1110). El tamaño de la célula puede determinarse localizando primero el tumor mediante un método de imagenología convencional, como CT, MRI o PET. El tamaño de las células también puede determinarse a partir de secciones histológicas hechas de muestras obtenidas por biopsias del tumor tomadas del paciente específico. El tamaño de las células también puede predecirse basándose en el tipo de cáncer implicado. Después de localizar el tumor, puede realizarse una tomografía de impedancia eléctrica inversa (IEIT) del tumor junto con el área circundante. Como es bien sabido, la EIT estándar se lleva a cabo aplicando un campo eléctrico alterno de frecuencias seleccionadas al cuerpo en el área relevante mediante electrodos apropiados mientras se mide la distribución de potencial superficial mediante electrodos adicionales.

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 normalmente se realiza para determinar si hay un tumor (caracterizado por un área con una impedancia diferente al entorno normal) en el área escaneada. Cuando esta medición se lleva a cabo en el marco de la IEIT, la frecuencia de corriente/campo alterno estándar se reemplaza por una que es la más adecuada para la determinación del tamaño de las células. Las FIGS. 7-10 muestran frecuencias ejemplares adecuadas para la realización de IEIT.

Por ejemplo, en referencia a la FIG. 7, puede ser preferible una frecuencia de 38 kHz (correspondiente a la curva 711) cuando se determina el tamaño de las células a través de IEIT. El método también incluye establecer una frecuencia basada en el tamaño de célula determinado (paso 1120). La frecuencia puede seleccionarse sobre la base de curvas como las que se muestran en la FIG. 1. El ajuste de la frecuencia del tratamiento se produce preferiblemente antes del inicio del tratamiento y, de acuerdo con 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), usando la nueva frecuencia de tratamiento. En algunos casos, la frecuencia del tratamiento puede incluir dos o más frecuencias que pueden aplicarse al tumor secuencial o simultáneamente. El ajuste inicial de la frecuencia se selecciona preferiblemente determinando o estimando primero el tamaño medio de la célula tumoral y el espectro de tamaños de células en el paso 1110.

El tamaño inicial se determina preferiblemente a partir de secciones histológicas realizadas de muestras obtenidas mediante biopsias del tumor tomadas del paciente específico. Pero también puede configurarse usando una predicción basada 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 la célula. De lo contrario, finaliza el ajuste del tratamiento. El tamaño de las células tumorales se evalúa preferiblemente periódicamente, por ejemplo, cada 1-3 meses, preferiblemente usando uno o más de los tres enfoques siguientes: (1) biopsias tumorales, (2) los algoritmos descritos en la presente que relacionan el tamaño celular con la impedancia del tumor del paciente según se determina por procedimientos especiales, o (3) una tabla de búsqueda de base de datos. Si el tamaño de la célula ha cambiado, la frecuencia del campo de tratamiento se ajusta en consecuencia en el paso 1120. Luego se usa la nueva frecuencia de tratamiento en el paso 1130.

La FIG. 12 es un diagrama de bloques de un sistema que puede aplicar TFields con las diferentes frecuencias al paciente. El núcleo del sistema es un generador de señales de CA 1200 cuya salida está conectada a por lo menos un par de electrodos E1. Preferiblemente, por lo menos un par adicional de electrodos E2 también está conectado a salidas adicionales del generador de señales. Las señales se aplican preferiblemente a los diferentes pares de electrodos secuencialmente para cambiar la dirección del campo eléctrico, como se describe en la Patente de Estados Unidos 7.805.201.

El generador de señales 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 rotatorio 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 señales 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 sobre la base de un diámetro de célula medido o estimado. El diámetro celular puede determinarse mediante una medición histológica o por IEIT.

5           Una vez que se ha determinado el diámetro de la célula, puede determinarse una frecuencia de tratamiento óptima. El control de frecuencia 1202 puede luego enviar una señal de control al generador de señales de CA 1200 para establecer la frecuencia del generador de señales de CA en la frecuencia de tratamiento óptima. Puede acoplarse un procesador al control de frecuencia 1202 para automatizar el proceso de selección de una frecuencia de tratamiento  
10           óptima sobre la base de 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 basándose en 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.

15           Aunque los métodos descritos hasta ahora se han centrado en tratar adaptativamente un tumor con TTFields, los métodos tienen implicaciones más amplias. En varios casos, podría usarse IEIT para medir la impedancia de un grupo de células del paciente. La impedancia determinada del grupo de células del paciente podría usarse luego para  
20           ajustar un parámetro del tratamiento. El tratamiento podría ser una cirugía o una terapia como quimioterapia, radioterapia, farmacoterapia o terapia nutricional. En algunos casos, podría usarse la impedancia determinada de las células del paciente para estimar el tamaño de las células en el grupo de células del paciente. Luego, podría ajustarse un parámetro del tratamiento sobre la base del tamaño de célula estimado.

25           La terminología usada en la presente tiene el propósito de describir un aparato particular y no se pretende que sea una limitación de los conceptos inventivos. Se entenderá que, aunque los términos primero, segundo y tercero se usan en la presente para describir varios elementos, componentes, regiones, capas y/o secciones, estos elementos, componentes, regiones, capas y/o secciones no deben estar limitados por estos términos. Estos términos solo se usan para distinguir un elemento, componente, región, capa o sección de otro elemento, componente, región, capa o  
30           sección.

30           La invención se define por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para tratar adaptativamente un tumor con un campo eléctrico alterno, el aparato comprendiendo:
- 5 un generador de señales de CA (1200) que tiene una frecuencia de salida controlable; y  
por lo menos un par de electrodos (E1, E2) conectados operativamente al generador de señales de CA (1200)  
para aplicar un campo eléctrico alterno a la frecuencia de salida al tumor selectivamente para destruir células en  
el tumor;
- 10 **caracterizado por:**  
un procesador configurado, durante el uso del aparato en el tratamiento del tumor, para estimar un tamaño de las  
células del tumor y ajustar la frecuencia de salida del generador de señales de CA (1200) sobre la base del tamaño  
estimado de las células del tumor.
- 15 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado, en un primer momento, para estimar un  
primer tamaño de las células en el tumor y establecer la frecuencia de salida del generador de señales de CA (1200)  
a una primera frecuencia basada en el primer tamaño estimado de las células en el tumor y, en un segundo momento,  
para estimar un segundo tamaño de las células en el tumor y establecer la frecuencia de salida del generador de  
señales de CA (1200) a una segunda frecuencia basada en el segundo tamaño estimado de las células en el tumor.
- 20 3. 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 tabla de consulta de una base de datos.
4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células en  
el tumor sobre la base del tipo de cáncer.
- 25 5. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células en  
el tumor sobre la base de la tomografía de impedancia eléctrica de las células en el tumor.
- 30 6. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células en  
el tumor sobre la base de la imagenología de las células en el tumor, opcionalmente la imagenología se selecciona de  
tomografía computarizada (TC), imagenología por resonancia magnética (MRI) y tomografía por emisión de positrones  
(PET).
- 35 7. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar el tamaño de las células del  
tumor sobre la base de secciones histológicas de las células en el tumor.
8. El aparato de la reivindicación 1, en el que el procesador está configurado para estimar periódicamente el tamaño  
de las células en el tumor.
- 40 9. El aparato de la reivindicación 8, en el que la periodicidad de la estimación del tamaño de las células en el tumor se  
basa en la historia del tumor.
10. El aparato de la reivindicación 8, en el que la periodicidad de la estimación del tamaño de las células en el tumor  
se basa en el tipo de tumor.
- 45 11. El aparato de la reivindicación 1, en el que el tamaño estimado de las células en el tumor es un tamaño celular  
medio.

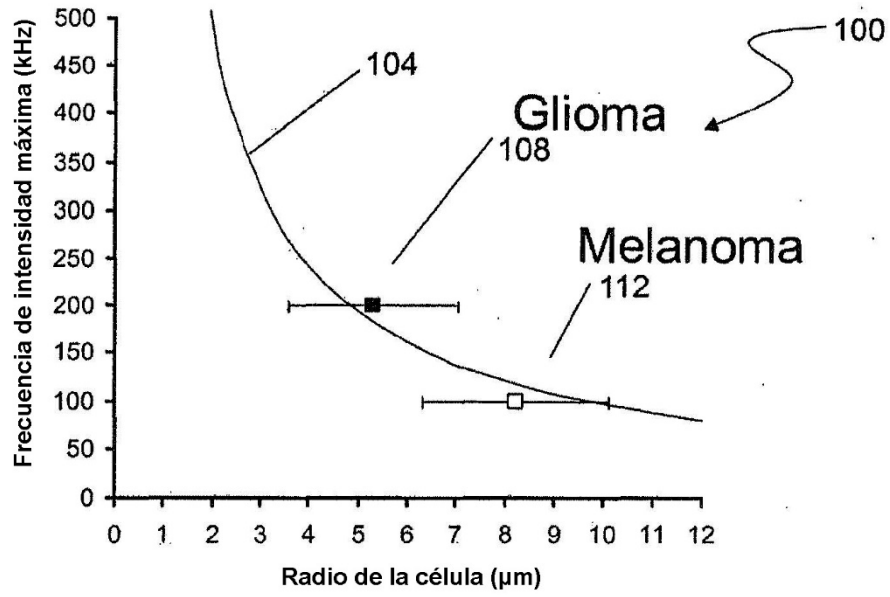


FIG. 1

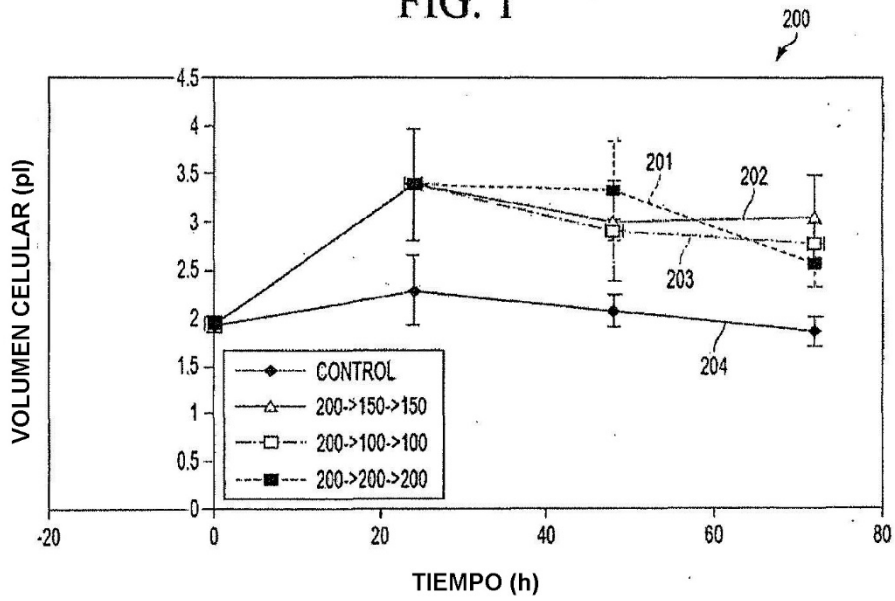
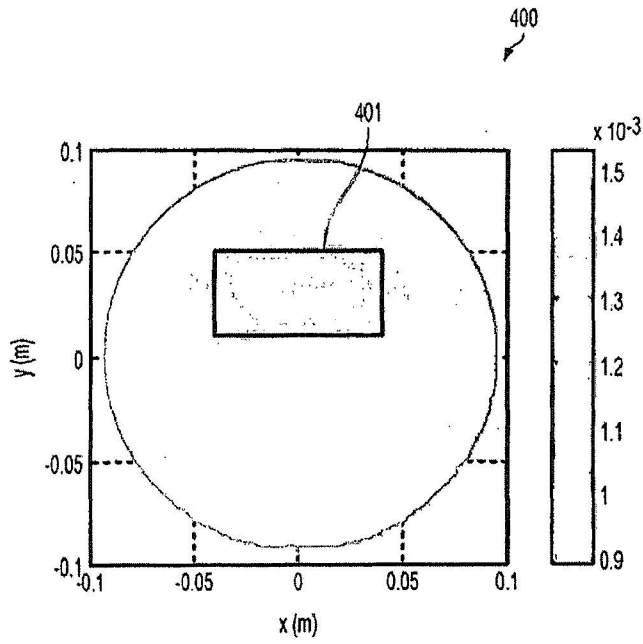
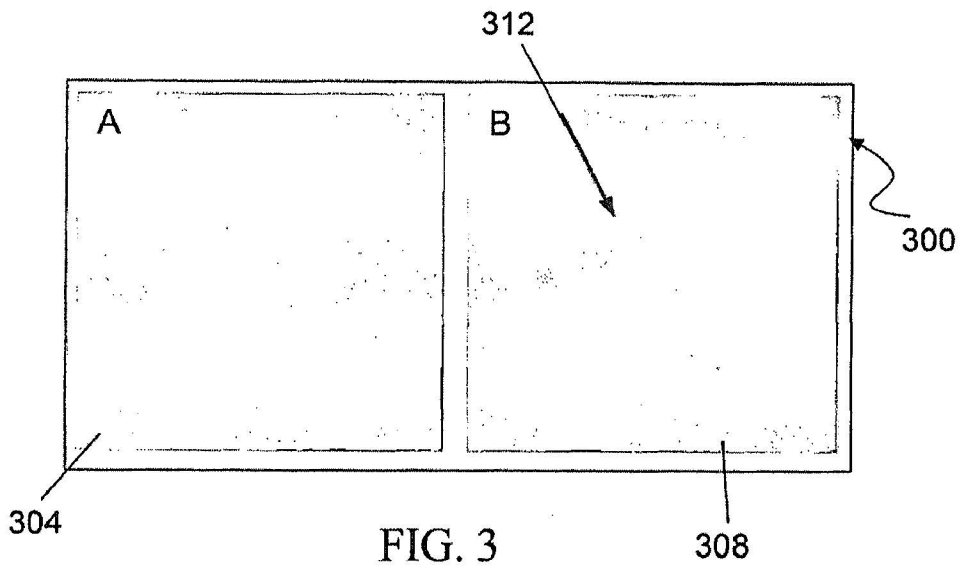


FIG. 2



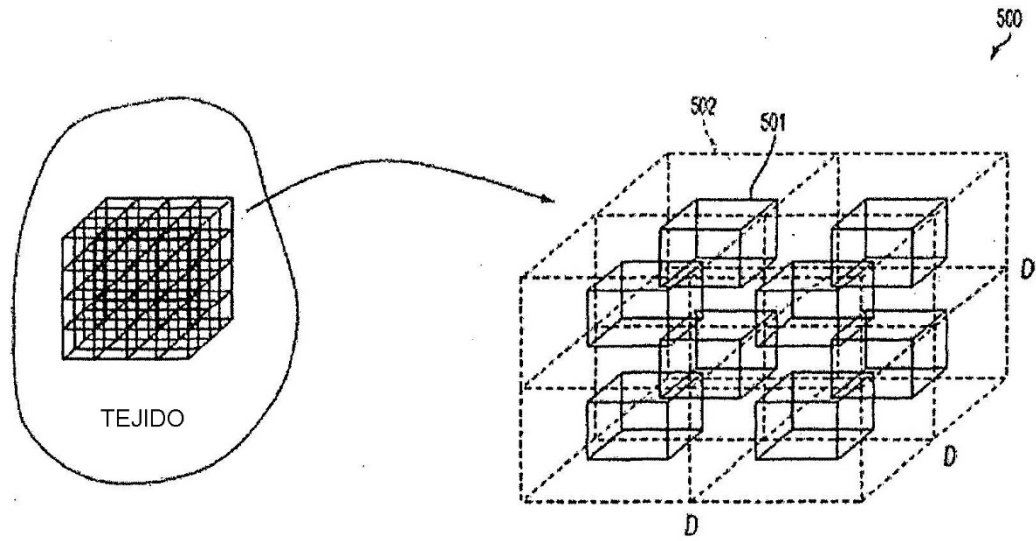


FIG. 5

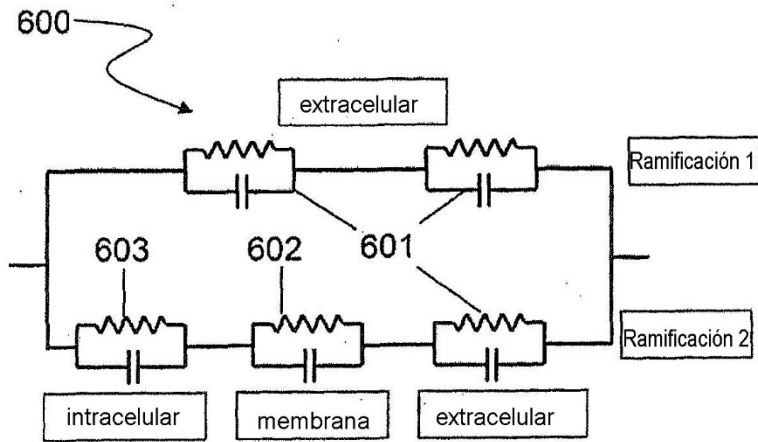


FIG. 6

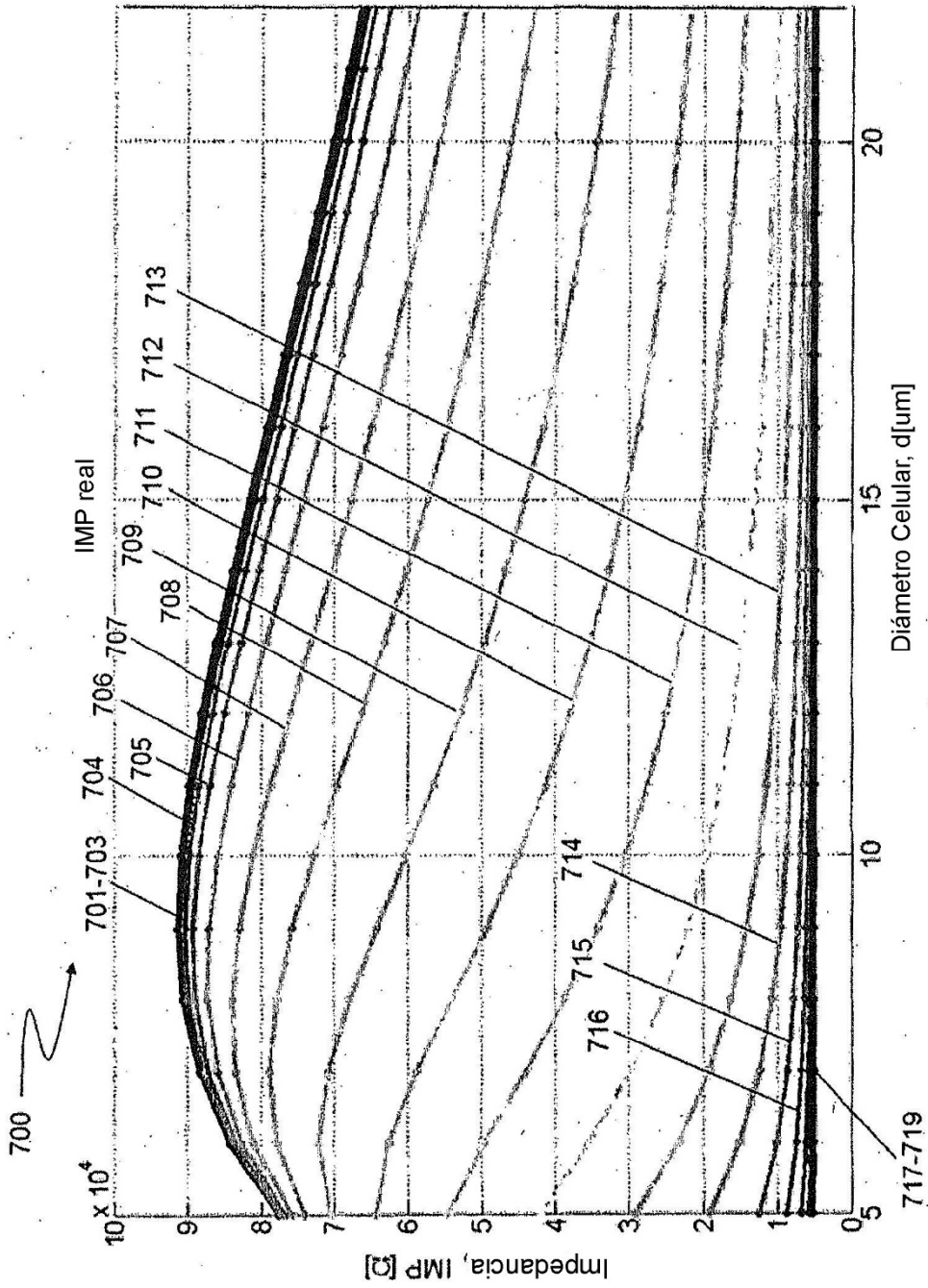


FIG. 7

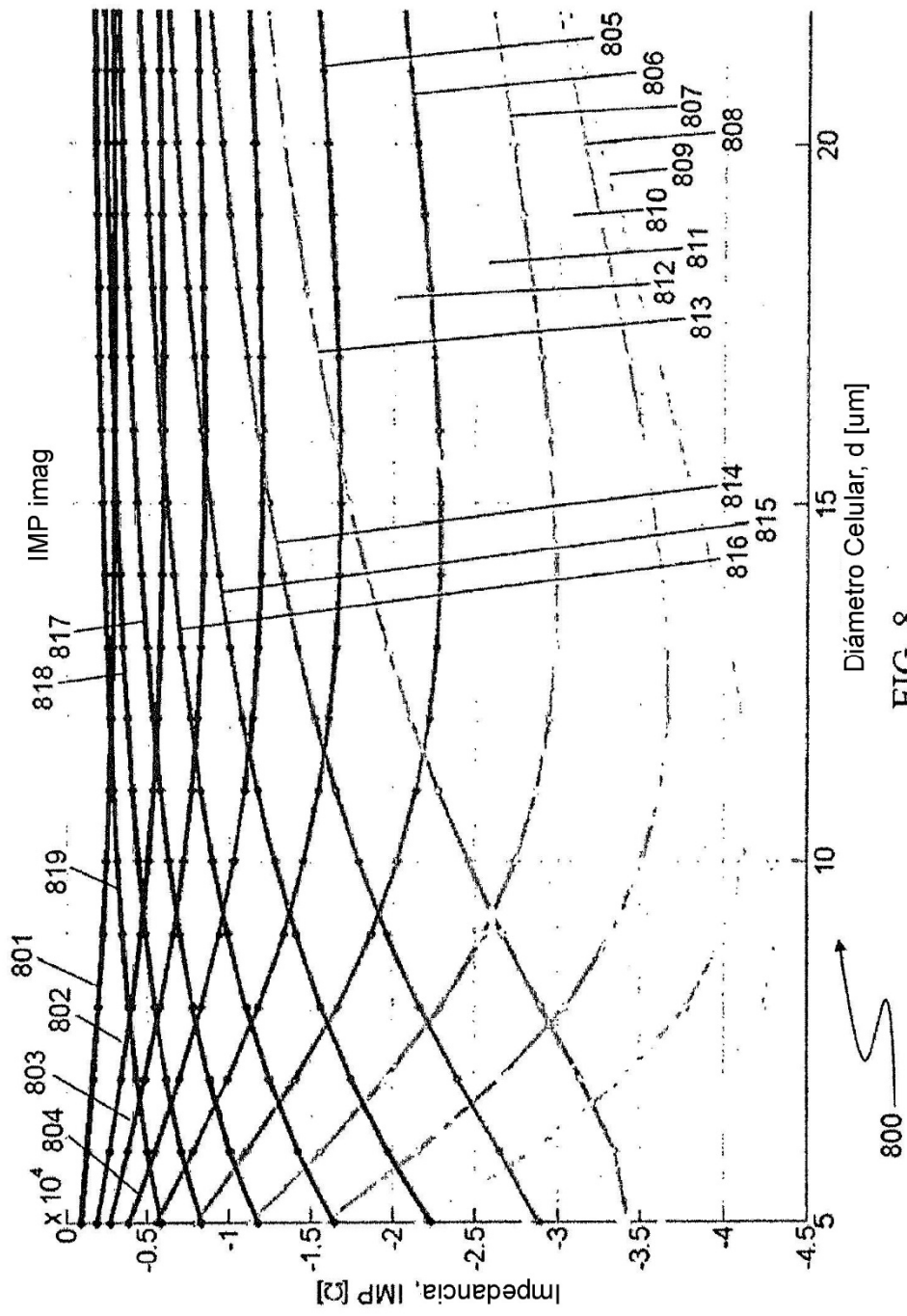


FIG. 8

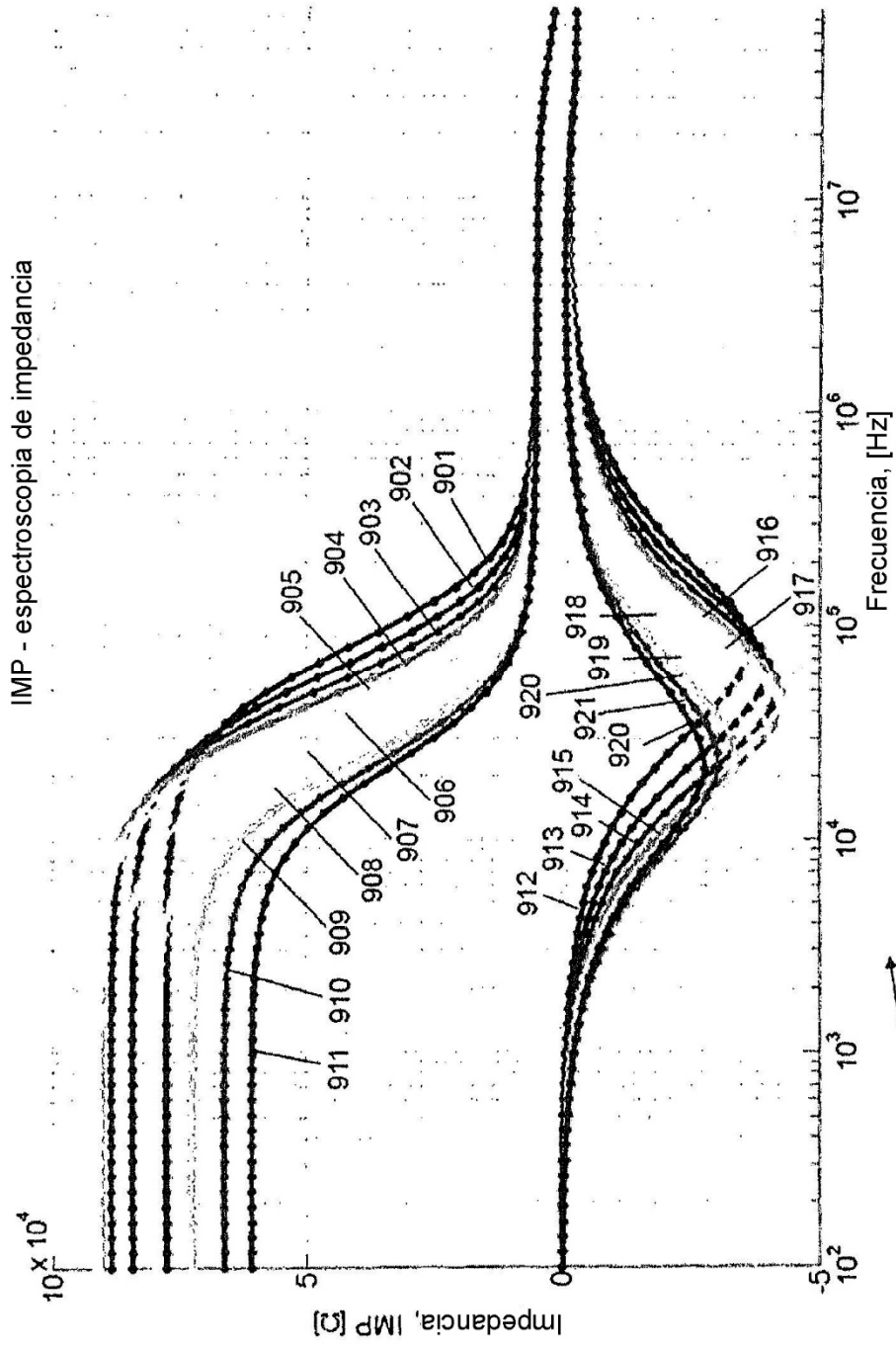


FIG. 9



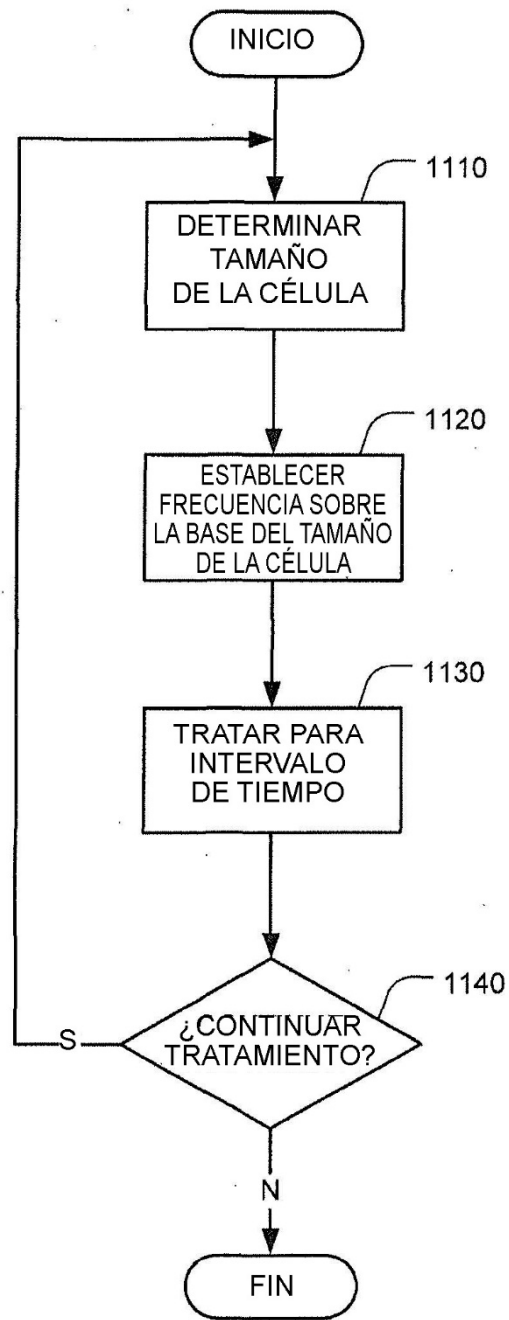


FIG. 11

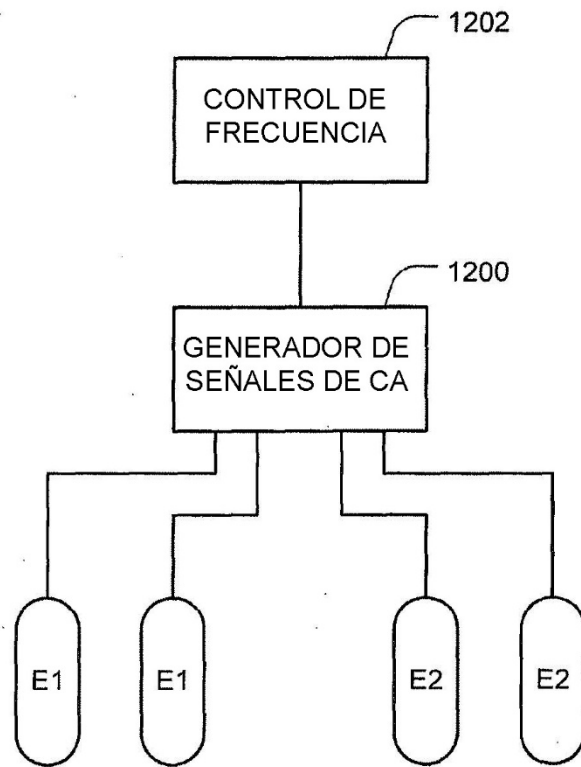


FIG. 12

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 células
g	gap/2	
a	d+2*g	longitud del bloque
rhoExt	200[ohm*cm]	Resistividad extracelular
rhoMem	10e6 [ohm*cm]	Resistividad de membrana
rhoInt	500[ohm*cm]	Resistividad intracelular
ereExt	60	permitividad relativa extracelular
ereMem	9.04	permitividad relativa de membrana
ereInt	60	permitividad relativa intracelular
dMem	8[nm]	espesor de membrana
CpAMem	eMem/dMem	capacitancia de membrana
RpAMem	dMem/sMem	conductancia de membrana
sExt	1/rhoExt	conductividad extracelular
sMem	1/rhoMem	conductividad de membrana
sInt	1/rhoInt	conductividad intracelular
eMem	e0*ereMem	permitividad de membrana

Tabla 1

FIG. 13