

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 020 943**

51 Int. Cl.:

A61N 2/00 (2006.01)

A61N 7/02 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2022 PCT/EP2022/053424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2022 WO22171826**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2022 E 22703686 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2025 EP 4291301**

54 Título: **Tratamiento no invasivo de cáncer**

30 Prioridad:

12.02.2021 EP 21382115

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2025

73 Titular/es:

**SCIENTIA BIOTECH S.L. (50.00%)
HS&Co. Avenida Marqués de Sotelo 5, A, 1st
floor
46002 Valencia, ES y
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (50.00%)**

72 Inventor/es:

**ESTRELA ARIGÜEL, JOSÉ MARÍA;
HERRERA GASPAS, JOSÉ JUAN;
CIBRIAN ORTIZ DE ANDA, ROSA MARÍA;
NAVARRO CAMBA, ENRIQUE y
OBRADOR PLA, MARÍA ELENA**

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

ES 3 020 943 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

Tratamiento no invasivo de cáncer

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a un aparato para tratar un sitio diana canceroso. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a un aparato configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante no ionizante y calentamiento local en el sitio diana. La divulgación también se refiere a métodos asociados para tratar un sitio canceroso y a composiciones para su uso en el tratamiento de un sitio diana canceroso.

Antecedentes

Los métodos no invasivos de tratamiento de cáncer son métodos importantes, particularmente para cánceres tales como glioblastoma que son difíciles de extirpar mediante cirugía. Existe un deseo de nuevos métodos no invasivos de tratamiento de cáncer que reduzcan o eliminen eficazmente las células cancerosas de un sitio diana en el organismo.

La radioterapia es un tipo de terapia contra el cáncer que usa radiación ionizante para destruir células malignas en un sitio diana. Se proporciona la radiación ionizante al sitio diana, lo cual provoca daño por la acción directa o indirecta de la radiación sobre el ADN y otras moléculas celulares. En la acción directa, la radiación incide, por ejemplo, directamente en la molécula de ADN, alternando su estructura molecular. Tal cambio estructural conduce a daño celular o incluso muerte celular y, por tanto, proporciona un mecanismo para el tratamiento de células malignas.

Otra forma de tratamiento, conocida como terapia con campo eléctrico alternante o campos de tratamiento tumoral (campos TT) aplica campos eléctricos no ionizantes al sitio diana. El mecanismo de campos TT que hace que sea útil para el tratamiento de cáncer es diferente del de la radioterapia. En particular, durante la formación de husos mitóticos, el conjunto de microtúbulos se deforma. La mitosis de células tumorales sigue siendo el estadio interdivisión durante un tiempo prolongado. Cuando se forma el surco de segmentación en la parte media a tardía de la mitosis, todas las moléculas polares y dipolos en las células experimentan di-electroforesis bajo la acción de campos TT, que se acumulan en el surco de segmentación y finalmente provocan que la membrana celular se rompa. Los resultados mitóticos provocados por la aplicación de campos TT incluyen segregación anómala del cromosoma, lo cual desencadena diferentes formas de muerte celular.

La hipertermia es un método conocido para tratar un sitio canceroso. Sin embargo, puede ser difícil seleccionar eficazmente como diana el sitio canceroso. Por un lado, el tejido que rodea a la zona que está tratándose también puede verse afectado por hipertermia, particularmente cuando el sitio canceroso se calienta hasta una alta temperatura. Por otro lado, el sitio canceroso puede no destruirse eficazmente si el sitio no se calienta hasta una temperatura suficientemente alta. Además, aunque aplicar calor a un sitio canceroso puede provocar daño celular e incluso muerte celular en el sitio canceroso, si el calor no se aplica de manera correcta y precisa al sitio canceroso a la dosis correcta, el sitio canceroso puede ser resistente a tal calentamiento. Por ejemplo, si la hipertermia calienta el tejido sano circundante además del crecimiento canceroso, se potenciará el flujo de sangre, y el suministro de nutrientes al crecimiento canceroso puede ser mayor. Por tanto, en algunas circunstancias, el alto flujo de sangre como resultado de calentamiento ayuda a la diseminación de nutrientes que pueden alcanzar el sitio canceroso y, por tanto, tener el efecto opuesto al previsto, o al menos dar como resultado un tratamiento ineficaz. Además, se ha observado que diferentes fases en el ciclo celular de células cancerosas tienen diferentes resistencias al calentamiento. Más adicionalmente, aumentos de temperatura en células regulan por incremento de manera transitoria genes de choque térmico que codifican para una clase de proteínas de choque térmico (HSP). El mecanismo responsable de la respuesta de choque térmico es un bucle autorregulatorio; las HSP mantienen normalmente el factor de transcripción responsable (HSF-1) inactivo, pero, al calentar, las HSP se unen con afinidad superior a proteínas no plegadas, desencadenando la liberación de HSF-1 a partir de HSP lo cual inicia la transcripción de genes de HSP gene. Una vez restaurado el daño/agregación de proteínas tras el choque térmico mediante las HSP, las propias HSP libres de sustrato pueden participar en atenuar la respuesta uniéndose de nuevo a HSF-1. Como resultado, los niveles de HSP aumentan de manera transitoria tras el calentamiento, pero también disminuyen de nuevo gradualmente con periodos prolongados libres de estrés. La regulación por incremento de HSP está estrechamente asociada con un estado resistente transitorio de células frente a un segundo choque térmico posterior. Se piensa que los niveles elevados de HSP, mediante su actividad chaperona, protegen a las células frente al daño de proteínas inducido por un calentamiento adicional. Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar hipertermia que proporcione el calentamiento requerido al sitio canceroso de manera más precisa y fiable, con el fin de evitar cualquier resistencia al calentamiento de las células cancerosas como resultado de desviación con respecto a la cantidad requerida de calor aplicado.

Muchos métodos de hipertermia requieren administrar un mediador (tal como un fluido de nanopartículas) al sitio. Después se calienta el mediador, por ejemplo, mediante un campo eléctrico, que entonces calienta indirectamente el sitio diana. El mediador puede calentarse usando un campo eléctrico que tiene un intervalo de frecuencia igual o

similar a los campos de TT. Esto puede considerarse ventajoso ya que se ataca el sitio canceroso tanto por hipertermia como por el mecanismo de campo de TT. Sin embargo, dado que el mediador es un fluido inyectado en el cuerpo del paciente, es difícil controlar la ubicación del calentamiento cuando se administra la radiación electromagnética.

5 Existe un deseo de hallar métodos de tratamiento de cáncer más eficaces para los métodos de tratamiento anteriores. En este contexto, se menciona el documento US 2020/306554 A1 que proporciona una terapia contra el cáncer combinada.

10 **Breve descripción de la invención**

La invención y sus realizaciones más ventajosas se definen en el juego de reivindicaciones adjunto.

15 La presente invención se enfrenta al problema de proporcionar métodos de tratamiento de cáncer más eficaces proporcionando un aparato para tratar un sitio diana canceroso, que comprende:

un emisor electromagnético configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante no ionizante en un sitio diana; y

20 una fuente de calor configurada para proporcionar calor en el sitio diana para provocar hipertermia en el sitio diana; en el que el aparato está configurado para aplicar el campo electromagnético alternante no ionizante y el calentamiento de manera independiente. En particular, la fuente de calor está configurada para proporcionar calentamiento directo en el sitio diana.

25 En el presente documento se indica que la fuente de calor puede ser cualquier fuente de calor que calienta un sitio diana específico sin el uso de un mediador (por ejemplo, de manera directa y no indirecta a través de un mediador).

30 En una realización preferida, el aparato está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante en la diana durante un primer periodo de tiempo, y para proporcionar el calentamiento directo en el sitio diana durante un segundo periodo de tiempo. El segundo periodo de tiempo puede estar parcial o completamente superpuesto con el primer periodo de tiempo. Por ejemplo, el primer periodo de tiempo puede comenzar al mismo tiempo que el segundo periodo de tiempo, o puede comenzar una cantidad predeterminada de tiempo después de comenzar el primer periodo de tiempo, o puede comenzar cuando caduca el primer periodo de tiempo. Se prefiere que el primer y segundo periodos de tiempo estén completamente superpuestos de modo que los campos TT y el calentamiento se apliquen simultáneamente al sitio, proporcionando un efecto sinérgico sobre las células en el sitio diana tal como se comenta en más detalle a continuación.

40 Se indica que la secuencia del primer y segundo periodos de tiempo puede repetirse dos o más veces. Por ejemplo, el aparato puede estar configurado para aplicar el campo electromagnético alternante no ionizante durante un primer periodo de tiempo, y aplicar el calentamiento durante un segundo periodo de tiempo un tiempo predeterminado después de comenzar el primer periodo. Posteriormente, el aparato puede estar configurado, de nuevo, para aplicar el campo electromagnético alternante no ionizante durante un primer periodo de tiempo, y aplicar el calentamiento durante un segundo periodo de tiempo el tiempo predeterminado después de comenzar el primer periodo. La duración del primer y segundo periodos de tiempo, y sus tiempos de inicio uno con respecto al otro, pueden ser configurables por un usuario o según uno o más calendarios guardados en una memoria del aparato.

50 Preferiblemente, el aparato está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante en el sitio diana durante un primer periodo de tiempo de entre 1 minuto y 24 horas.

En otra realización preferida, el aparato está configurado además para proporcionar el calentamiento en el sitio diana durante un segundo periodo de tiempo de entre 1 minuto y 360 minutos. El calentamiento puede aplicarse simultáneamente al campo electromagnético alternante no ionizante durante un tercer periodo de tiempo. El tercer periodo de tiempo puede ser la totalidad o parte del segundo periodo de tiempo.

55 El emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante que tiene una frecuencia de entre 10 kHz y 300 kHz, preferiblemente en el intervalo de desde 100 kHz hasta 300 kHz. Se observa que el efecto terapéutico del campo de tratamiento tumoral aumenta significativamente cuando la frecuencia está por debajo de 300 kHz.

60 Además, el emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante en el sitio diana que tiene una densidad de flujo magnético de entre 0,1 pT y 1 mT, o entre 0,1 pT y 100 μT, o entre 100 μT y 1 mT y preferiblemente una intensidad de campo eléctrico de entre 1 V/cm y 3 V/cm.

65 En otra realización preferida, el emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante en el sitio diana que tiene una densidad de flujo magnético de entre 0,5 μT y 1 mT, y

más preferiblemente entre 8 μ T y 1 mT.

5 En otra realización preferida, la fuente de calor está configurada para calentar el sitio diana hasta una temperatura de al menos 42 °C y preferiblemente entre 42 °C y 57 °C. Calentar el sitio diana hasta una temperatura de al menos 42 °C induce efectos de calentamiento sobre el sitio diana que corresponden a hiperpirexia extrema.

10 En otra realización preferida, la fuente de calor comprende un emisor de ultrasonidos configurado para proporcionar radiación de ultrasonidos al sitio diana, opcionalmente en la que la radiación de ultrasonidos tiene una o más zonas focales en el sitio diana. La una o más zonas focales pueden proporcionarse a partir de un único transductor o una pluralidad de transductores.

En una realización preferida adicional, la fuente de calor comprende un o más de:

15 un emisor electromagnético configurado para proporcionar radiación electromagnética al sitio diana;

una bomba de fluidos configurada para bombear fluido al sitio diana y un elemento de calentamiento para calentar el fluido antes de que alcance el sitio diana; y/o

20 un emisor de calor por conducción configurado para proporcionar calor al sitio diana por conducción de calor.

En todavía una realización preferida adicional, el aparato comprende adicionalmente un controlador electrónico para controlar electrónicamente el emisor electromagnético y la fuente de calor.

25 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar un sitio diana canceroso usando un aparato según las realizaciones anteriores, en el que el aparato puede adoptar cualquier configuración divulgada en las mismas y en el que el método se implementa preferiblemente posicionando de manera adecuada el emisor 10 y la fuente 20 de calor sobre el paciente. Por ejemplo, los aplicadores del emisor 10 electromagnético pueden colocarse en puntos predeterminados en el cuerpo del paciente y la fuente 20 de calor (por ejemplo, el transductor 204 descrito en relación con la figura 2) también puede posicionarse de manera adecuada. En el que el método comprende:

30 En la etapa S1, se proporciona el campo electromagnético alternante no ionizante para dar una densidad de flujo magnético en el sitio diana usando el emisor 10 electromagnético.

35 En la etapa S2, se proporciona el calor (y más particularmente calor directo) al sitio diana usando la fuente 20 de calor. Esto puede proporcionarse mientras está proporcionándose también el campo electromagnético al sitio 30 diana o dentro de un tiempo predeterminado antes o después de proporcionarse el campo electromagnético. En algunas realizaciones, puede suceder que sólo se proporcione el campo electromagnético alternante para producir la densidad de flujo magnético en el sitio diana sin el calentamiento durante un primer periodo de tiempo, antes de proporcionarse ambos simultáneamente al sitio diana.

40 Opcionalmente, en la etapa S3, se proporciona una composición anticancerosa al sitio diana. La composición anticancerosa puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que la composición anticancerosa puede proporcionarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S4 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S4.

Ejemplos de composiciones anticancerosas que pueden usarse para implementar la presente invención se describen en detalle a lo largo de la totalidad de la presente invención.

50 También opcionalmente, en la etapa S4, se proporciona una composición de agotamiento de glutatión (GSH) al sitio diana además del compuesto anticanceroso. La composición de agotamiento de GSH puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que la composición de agotamiento de GSH puede administrarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S3 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S3, preferiblemente un tiempo predeterminado después de la etapa S3. Ejemplos de composiciones de agotamiento de GSH que pueden usarse para implementar la presente invención se describen en detalle a lo largo de la totalidad de la presente invención.

60 En la etapa S5 se detiene el calentamiento directo y en la etapa S6 se detiene el campo eléctrico alternante no ionizante. Se indica que las etapas S5 y S6 pueden producirse simultáneamente o el calentamiento directo puede detenerse antes de detenerse el campo electromagnético alternante no ionizante, de tal manera que sólo se aplica el campo electromagnético alternante no ionizante durante un tiempo predeterminado después de detenerse el calentamiento directo.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición anticancerosa para su uso en un método para tratar un sitio diana canceroso usando un aparato según las realizaciones anteriores, en la que el aparato puede adoptar cualquier configuración divulgada en las mismas y en la que el método se implementa preferiblemente

posicionando de manera adecuada el emisor 10 y la fuente 20 de calor sobre el paciente. Por ejemplo, los aplicadores del emisor 10 electromagnético pueden colocarse en puntos predeterminados en el cuerpo del paciente y la fuente 20 de calor (por ejemplo, el transductor 204) también puede posicionarse de manera adecuada. En el que el método comprende:

5 En la etapa S1, se proporciona el campo electromagnético alternante no ionizante para dar una densidad de flujo magnético en el sitio diana usando el emisor 10 electromagnético.

10 En la etapa S2, se proporciona el calor (y más particularmente calor directo) al sitio diana usando la fuente 20 de calor. Esto puede proporcionarse mientras también está proporcionándose el campo electromagnético al sitio 30 diana o dentro de un tiempo predeterminado antes o después de proporcionarse el campo electromagnético. En algunas realizaciones, puede suceder que sólo se proporcione el campo electromagnético alternante para producir la densidad de flujo magnético en el sitio diana sin el calentamiento durante un primer periodo de tiempo, antes de proporcionarse ambos simultáneamente al sitio diana.

15 En la etapa S3, se proporciona una composición anticancerosa al sitio diana. La composición anticancerosa puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que la composición anticancerosa puede proporcionarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S4 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S4. Ejemplos de composiciones anticancerosas que pueden usarse para implementar la presente invención se describen en detalle a lo largo de la totalidad de la presente invención.

20 Opcionalmente, en la etapa S4, se proporciona una composición de agotamiento de glutatión (GSH) al sitio diana además del compuesto anticanceroso. La composición de agotamiento de GSH puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que la composición de agotamiento de GSH puede proporcionarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S3 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S3, preferiblemente un tiempo predeterminado después de la etapa S3. Ejemplos de composiciones de agotamiento de GSH que pueden usarse para implementar la presente invención se describen en detalle a lo largo de la totalidad de la presente invención.

25 En la etapa S5 se detiene el calentamiento directo y en la etapa S6 se detiene el campo eléctrico alternante no ionizante. Se indica que las etapas S5 y S6 pueden producirse simultáneamente o el calentamiento directo puede detenerse antes de detenerse el campo electromagnético alternante no ionizante, de tal manera que sólo se aplica el campo electromagnético alternante no ionizante durante un tiempo predeterminado después de detenerse el calentamiento directo.

35 **Breve descripción de los dibujos**

Ahora se explicarán realizaciones en detalle, únicamente a modo de ejemplos no limitativos, con referencia a las figuras adjuntas descritas a continuación.

40 La figura 1 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones;

45 la figura 2 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

la figura 3 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

50 la figura 4 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

55 la figura 5 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

la figura 6 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

60 la figura 7 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

la figura 8 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

65 la figura 9 muestra un diagrama esquemático de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones adicionales;

la figura 10 muestra un esquema de un aparato para tratar un sitio diana canceroso según una o más realizaciones;

5 la figura 11 muestra un esquema de un método para tratar un sitio diana canceroso usando un aparato según la divulgación;

10 la figura 12 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células U87MG. El campo de TT aplicado fue de 300 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una densidad de flujo magnético promedio de 8 μ T. La hipertermia aplicada fue de 42 °C durante 10 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 130). Se aplicaron 20 μ M de pterostilbena durante 120 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 240). Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos, con $P < 0,01$ usando la prueba de *t* de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF + HT para los marcados con #;

15 la figura 13 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG (ATCC) cuando se expusieron a un campo magnético oscilante;

20 la figura 14 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a calor;

las figuras 15A-F muestran imágenes de microscopio de cultivos de células U87MG *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos, y una imagen de control;

25 la figura 16 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a un campo electromagnético, calor y temozolomida (TMZ);

la figura 17 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a un campo electromagnético, calor y resveratrol o sus derivados;

30 la figura 18 muestra los datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células AsPC1 (adenocarcinoma pancreático, ATCC) cuando se expusieron a un campo magnético oscilante;

35 la figura 19 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células AsPC1 cuando se expusieron a calor;

la figura 20 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células AsPC1;

40 las figuras 21A a 21H muestran imágenes de microscopio de cultivos de células AsPC1 *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos, y una imagen de control;

la figura 22 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), gemcitabina ("GEM"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células AsPC1;

45 la figura 23 muestra los datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células A2058 (melanoma, ATCC) cuando se expusieron a un campo magnético oscilante;

50 la figura 24 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células A2058 cuando se expusieron a calor;

la figura 25 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células A2058;

55 las figuras 26A a 26H muestran imágenes de microscopio de cultivos de células A2058 *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos, y una imagen de control; y

la figura 27 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF" y "TTF" se usan de manera intercambiable), hipertermia ("HT"), paclitaxel ("PAC") y sus combinaciones sobre células A2058.

60 **Descripción detallada**

65 La presente invención se refiere a un aparato que está configurado para proporcionar tanto un campo electromagnético alternante no ionizante como hipertermia a un sitio diana, en el que el campo electromagnético y la hipertermia pueden proporcionarse de manera independiente. El campo electromagnético puede aplicarse, por ejemplo, por medio de un aplicador magnético que proporciona una densidad de flujo magnético en el sitio diana. En tratamientos por hipertermia que implican un mediador, se proporciona un campo electromagnético alternante de

este tipo que también puede absorberse por el mediador. Sin embargo, dado que el mediador absorbe la energía electromagnética, los efectos de tratamiento tumoral del campo electromagnético pueden reducirse. La presente invención supera este problema proporcionando hipertermia de manera independiente de tal manera que pueden proporcionarse ambos tratamientos al sitio canceroso sin reducir la eficacia del otro. En la presente invención, los efectos de tratamiento tumoral se deben a una aplicación combinada de campos electromagnéticos con hipertermia directa. El campo electromagnético puede introducirse con un aplicador de campo magnético. En algunos ejemplos adicionales de la presente divulgación, el tratamiento puede incluir además la administración de una composición anticancerosa.

Tal como se usa en el presente documento, puede entenderse que el término “campo de tratamiento tumoral”, “campo de TT” o “TTF” significa un campo electromagnético oscilante aplicado a un sitio diana. En particular, el campo electromagnético se genera mediante aplicadores que están eléctricamente aislados del sitio diana de modo que no fluye corriente eléctrica entre el sitio diana y los aplicadores.

La figura 1 muestra un diagrama esquemático de un aparato 1 para tratar un sitio 30 diana canceroso. El aparato comprende un emisor 10 electromagnético y una fuente 20 de calor. El emisor 10 electromagnético está configurado para proporcionar un campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. La fuente 20 de calor está configurada para proporcionar calentamiento 25 directo en el sitio 30 diana para provocar hipertermia en el sitio 30 diana. En una configuración, el aparato 1 está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante y el calentamiento directo en el sitio 30 diana dentro de un periodo de tiempo predeterminado. El sitio 30 diana puede incluir al menos un crecimiento canceroso y puede incluir además parte del tejido que rodea al crecimiento canceroso. En algunas realizaciones, el aparato 1 puede estar configurado para proporcionar un campo 15 magnético alternante no ionizante.

Tal como se divulga en el presente documento, la hipertermia puede definirse como un aumento hasta una temperatura por encima de 37,5 °C. Por consiguiente, los aparatos divulgados en el presente documento pueden estar configurados para calentar un sitio diana hasta temperaturas por encima de 37,5 °C. Se indica que hipertermia se define como una temperatura de más de entre 37,5 °C y 38,3 °C (dependiendo de la referencia usada), que se produce sin un cambio en el punto de referencia de temperatura corporal. En cambio, la hiperpirexia es un aumento extremo de la temperatura corporal que, dependiendo de la fuente, se clasifica como temperatura corporal central de más de o igual a 40,0 ó 41,0 °C; el intervalo de hiperpirexias incluye casos considerados graves (≥ 40 °C) y extremos (≥ 42 °C). Difiere de la hipertermia en que el punto de referencia del propio sistema termorregulador para la temperatura corporal se establece por encima de lo normal, entonces se genera calor por el organismo para alcanzarlo. En cambio, la hipertermia implica que la temperatura corporal aumenta por encima de su punto de referencia debido a factores externos.

Además, se indica que la ablación térmica es un tipo de procedimiento que usa calor, frío, microondas y corrientes eléctricas para la vaporización (ablación) de células cancerosas y tumores calentando hasta por encima de >50 °C.

En realizaciones preferidas, el aparato está configurado para calentar el sitio diana hasta una temperatura de entre 39 °C y 52 °C (el calentamiento por encima de 39 °C puede aumentar la sensibilidad de un crecimiento canceroso frente a otras terapias tales como campos de TT, quimioterapia y radioterapia) y preferiblemente al menos 41,1 °C (por encima de lo cual, ventajosamente, se provoca un daño irreversible a las células). Se prefiere que la fuente de calor esté configurada para calentar el sitio diana hasta una temperatura de al menos 42 °C y preferiblemente entre 42 °C y 57 °C. Calentar el sitio diana hasta una temperatura de al menos 42 °C induce efectos de calentamiento en el sitio diana que corresponden a hiperpirexia extrema.

La fuente 30 de calor puede ser cualquier fuente de calor adecuada para proporcionar calentamiento directo al sitio 30 diana, y puede comprender calentamiento electromagnético, tal como calentamiento por radiofrecuencia capacitivo, calentamiento por radiofrecuencia radiativo, calentamiento por microondas, calentamiento por infrarrojos y calentamiento por láser, calentamiento por ultrasonidos, calentamiento mediante un fluido calentado, calentamiento mediante un emisor de calor por conducción, o cualquier otro método adecuado que calienta el sitio 30 diana independientemente del campo 15 electromagnético alternante no ionizante. La fuente 30 de calor puede ser cualquier fuente de calor que calienta el sitio diana sin el uso de un mediador (por ejemplo, de manera directa y no indirecta a través de un mediador).

En cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, el emisor 10 electromagnético puede estar configurado para proporcionar un campo 15 electromagnético que tiene una frecuencia de entre 10 kHz y 500 kHz y más preferiblemente entre 10 kHz y 300 kHz. El campo electromagnético puede tener una densidad de flujo magnético de entre 0,1 pT y 1 mT, o entre 0,1 pT y 100 μ T, o entre 100 μ T y 1 mT, y/o el campo eléctrico correspondiente de entre 1 V/cm y 3 V/cm dependiendo de la impedancia tisular (es decir, teniendo en cuenta una posible atenuación del campo a medida que se desplaza desde el emisor 10 electromagnético hasta el sitio 30 diana, que puede determinarse a partir de la impedancia que surge de los diferentes tipos de tejido presentes entre el emisor 10 electromagnético y el sitio 30 diana). Tal como se indicó anteriormente, el campo 15 electromagnético no es ionizante, y su mecanismo sobre el sitio canceroso es diferente del de la radiación ionizante tal como se comentó en la sección de antecedentes de la presente divulgación. Además, el propio campo 15 electromagnético

no proporciona calentamiento directo al sitio 30 diana debido a la intensidad relativamente baja del campo oscilante.

Se apreciará que en cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento el emisor 10 electromagnético y las fuentes de calor pueden alimentarse con potencia mediante cualquier fuente de potencia, y pueden alimentarse con potencia mediante la misma o diferentes fuentes de. Asimismo, cada uno del emisor 10 electromagnético y la fuente 20 de calor puede comprender una interfaz de usuario para seleccionar los parámetros de funcionamiento de cada emisor (frecuencia, intensidad de campo, amplitud, etc.), o el emisor 10 y la fuente 20 de calor pueden comprender secuencias previamente programadas para emitir radiación electromagnética y calor según un programa predeterminado seleccionable por el usuario.

En cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, el aparato puede comprender además un elemento de termometría para medir la temperatura del sitio 30 diana. Por ejemplo, el aparato puede comprender una sonda de termometría implantable configurada para implantarse de manera proximal al sitio 30 diana para medir una temperatura que indica la temperatura del sitio 30 diana. La sonda puede comprender, por ejemplo, termopares, termistores y/o sensores de fibra óptica. En otras realizaciones, puede usarse termometría no invasiva tal como detección por infrarrojos, termometría por TAC, o termometría por resonancia magnética.

La figura 2 muestra un diagrama esquemático de un emisor 10 electromagnético y una fuente 200 de calor según una o más realizaciones.

El emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 (tal como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre o próximos a la superficie del cuerpo 35 del paciente y están eléctricamente aislados del cuerpo del paciente (es decir, no forman un circuito eléctrico cerrado entre la fuente 12 y el cuerpo del paciente). En algunas realizaciones, los aplicadores 14 pueden comprender uno o más electrodos con un recubrimiento eléctricamente aislante para prevenir el contacto eléctrico entre los electrodos y la superficie del paciente y, por tanto, el sitio diana. Se indica que, aunque los aplicadores se coloquen sobre la superficie del paciente del cuerpo 35 del paciente, permanecen eléctricamente aislados del cuerpo, por ejemplo, por la presencia de los recubrimientos eléctricamente aislantes. La fuente 12 puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14. En algunas realizaciones, los aplicadores 14 pueden comprender una bobina con terminales positivo y negativo. La una o más fuentes pueden estar configuradas para proporcionar una corriente alterna a través de la bobina para generar un campo magnético a partir de la bobina. La bobina puede comprender cualquier número de espiras, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 ó 100, 500 o más.

La fuente 200 de calor mostrada en la figura 2 puede ser un emisor de ultrasonidos y puede comprender una fuente 202 de ultrasonidos que emite una señal de ultrasonidos a uno o más transductores 204. El transductor 204 está configurado para transmitir radiación 205 de ultrasonidos enfocada al sitio 30 diana. El uno o más transductores 204 pueden incluir, por ejemplo, uno o más transductores piezoeléctricos. El uno o más transductores 204 pueden comprender uno o más transductores de plástico y/o de cerámica. Puede proporcionarse un medio de acoplamiento (no mostrado) sobre el cuerpo 35 del paciente entre el transductor 204 y el cuerpo 30 del paciente para mejorar la propagación de ondas de ultrasonidos desde el transductor 204 hasta el interior del cuerpo 30 del paciente (es decir, para reducir las reflexiones de ondas de ultrasonidos). Un medio de acoplamiento se define en el presente documento como cualquier sólido o líquido adecuado (o combinación de los mismos) para mejorar la propagación de las ondas de ultrasonidos desde el transductor 204 hasta el interior del cuerpo 30 del paciente. La forma del transductor 204 puede seleccionarse con el fin de seleccionar la cantidad de enfoque de los ultrasonidos, y puede seleccionarse para enfocar la radiación 205 de ultrasonidos en una o más zonas focales en el sitio 30 diana. Por ejemplo, el uno o más transductores 204 pueden imprimirse en 3D o fabricarse de otro modo con una forma personalizada que está configurada para propagar radiación de ultrasonidos enfocada a una o más zonas focales dentro del sitio 30 diana.

El emisor 200 de ultrasonidos puede estar configurado para proporcionar energía acústica a frecuencias de entre 0,5 y 10 MHz para proporcionar calentamiento en el sitio 30 diana.

En algunas realizaciones, el emisor 200 de ultrasonidos puede comprender una o más matrices de múltiples transductores o matrices en fase, dispositivos planos o fuentes en forma de cuenco. Además, el emisor 200 de ultrasonidos puede estar configurado para emitir la radiación de ultrasonidos de manera intersticial. Es decir, el emisor 200 de ultrasonidos puede comprender uno o más transductores montados en catéter u otros componentes de emisión que están configurados para insertarse en el cuerpo 35 en o cerca del sitio 30 diana, con el fin de emitir radiación de ultrasonidos hacia uno o más puntos en el sitio 30 diana para proporcionar el calentamiento requerido.

Aunque la figura 2 muestra una configuración específica de un emisor de ultrasonidos, se indica que puede usarse

cualquier emisor de ultrasonidos adecuado. Por ejemplo, puede usarse cualquier máquina de ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU), tal como ultrasonidos enfocados guiados por IRM.

El emisor 200 de ultrasonidos está configurado para emitir radiación 205 de ultrasonidos al sitio 30 diana para provocar calentamiento en el sitio diana. En particular, el emisor 200 de ultrasonidos está configurado para calentar el sitio diana hasta una temperatura predeterminada, preferiblemente una temperatura de 42 °C o menos, y mantener la temperatura a la temperatura predeterminada mientras se aplica el campo electromagnético. Se apreciará que el emisor 200 de ultrasonidos puede estar configurado para calentar el sitio 30 diana proporcionando radiación de ultrasonidos que tiene una frecuencia y amplitud predeterminadas que provoca el calentamiento requerido en el sitio 30 diana. La radiación de ultrasonidos puede ser onda continua o pulsada. Para una frecuencia, amplitud y tipo dados de radiación de ultrasonidos, la cantidad de calentamiento en un sitio diana puede determinarse mediante experimentación de rutina.

Se apreciará para la realización de la figura 2 que la salida de potencia de la fuente 202 así como la duración de aplicación de la radiación de ultrasonidos puede seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor por el aparato para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

La figura 3 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 300 de calor según una o más realizaciones. Como en el caso de la figura 2, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tal como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

La fuente 300 de calor comprende una o más antenas o aplicadores 304 configurados para proporcionar un campo 305 electromagnético para proporcionar calentamiento directo al sitio 30 diana. La fuente 300 de calor comprende una o más fuentes 302 electromagnéticas para accionar una o más antenas o aplicadores 304 para proporcionar el campo 305 electromagnético de calentamiento. El campo 305 electromagnético tiene una intensidad de campo y frecuencia que provocan calentamiento del sitio diana. La frecuencia del campo 305 electromagnético es lo suficientemente diferente (por ejemplo, al menos una diferencia de un orden de magnitud) de tal manera que los campos 305 y 15 electromagnéticos interactúan con el sitio 30 diana de manera independiente (es decir, de tal manera que la interferencia electromagnética entre los campos es despreciable). La frecuencia del campo 305 electromagnético puede ser, por ejemplo, de más de 1 MHz para provocar un calentamiento dieléctrico del sitio 30 diana mediante rotación de dipolos moleculares, polarización y/o vibración, o ley de Ohm.

El número y la configuración de antenas o aplicadores 304, incluyendo sus posiciones, fases y amplitudes relativas, pueden seleccionarse con el fin de crear interferencia constructiva y/o destructiva y provocar calentamiento únicamente a lo largo de un volumen particular incluyendo el sitio 30 diana. Por ejemplo, las antenas o aplicadores 304 pueden comprender una única antena, un par de antenas, y una matriz en 2D o 3D o matriz en fase de antenas.

En algunas realizaciones, la fuente 302 electromagnética es una fuente de radiofrecuencia (RF) configurada para funcionar a una frecuencia de entre 8 y 30 MHz (por ejemplo, 8 MHz, 13,56 MHz o 27,12 MHz) para provocar calentamiento capacitivo. La una o más antenas o aplicadores 304 comprenden un par de aplicadores de metal con el sitio 30 diana colocado entre los aplicadores. Opcionalmente, los aplicadores pueden estar acoplados a bolsas de bolo de agua u otros medios para transferir el campo al interior del cuerpo 35. Cuando se aplica el campo de RF a los aplicadores, se transfiere potencia al sitio 30 diana y se provoca calentamiento. Esta técnica puede usarse para tumores tanto superficiales como profundos seleccionando diferentes configuraciones de aplicadores para concentrar el campo eléctrico resultante en el sitio 30 diana. Alternativamente, los aplicadores pueden proporcionarse como coplanares, o uno o más aplicadores pueden estar configurados para colocarse dentro del cuerpo 35 dentro de catéteres aislantes. En vez de eso, puede usarse un único aplicador, acoplado a un plano de tierra externo. En todas estas configuraciones, el campo de RF generado en el sitio diana provoca calentamiento directo.

En algunas realizaciones, la fuente 302 electromagnética es una fuente de RF configurada para funcionar a frecuencias de entre 60 MHz y 150 MHz. La una o más antenas o aplicadores 304 comprenden una o más antenas colocadas de manera externa al cuerpo. Los campos electromagnéticos generados en este intervalo de frecuencia penetran en profundidad en el cuerpo y por tanto son adecuados para el calentamiento de sitios 30 diana profundos. De nuevo, la una o más antenas pueden comprender un par de antenas con el sitio 30 diana colocado entre las mismas. Las antenas pueden estar acopladas a bolsas de bolo de agua u otros medios para transferir el campo electromagnético al interior del cuerpo 35.

5 En algunas realizaciones, la fuente 302 electromagnética es una fuente de microondas (MW) configurada para funcionar a frecuencias de entre 400 MHz y 2,5 GHz (por ejemplo, 433 MHz, 915 MHz o 2,45 GHz). La una o más antenas pueden comprender un par de antenas o una o más matrices de antenas con el sitio 30 diana colocado entre las mismas. De nuevo, las antenas pueden estar acopladas a bolsas de bolo de agua u otros medios para transferir el campo electromagnético al interior del cuerpo 35.

10 Para la realización de la figura 3, se apreciará que la salida de potencia de la fuente 302 así como la duración de la aplicación pueden seleccionarse con el fin de llegar a una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calentamiento para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

15 La figura 4 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 400 de calor según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 y 3, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tales como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

25 La fuente 400 de calor comprende una fuente 402 electromagnética y uno o más emisores 404 electromagnéticos configurados para penetrar en el cuerpo 35 de tal manera que una porción distal de los emisores puede estar posicionada dentro del sitio 30 diana. El uno o más emisores 404 están eléctricamente conectados a la fuente 402 electromagnética de modo que se aplica una corriente eléctrica al uno o más emisores 404. El uno o más emisores 404 pueden comprender una o más antenas de microondas de monopolo, dipolo, hendidura o bobina helicoidal, electrodos de campo de corriente local de radiofrecuencia acoplados de manera resistiva o electrodos basados en catéter de radiofrecuencia acoplados de manera capacitiva. Los electrodos acoplados de manera capacitiva pueden estar configurados para estar contenidos en catéteres de baja pérdida tales como un catéter de nailon o de teflón.

35 En algunas realizaciones, la fuente 402 electromagnética está configurada para proporcionar una corriente eléctrica alterna al uno o más emisores 404 en el intervalo de frecuencia de 350 kHz a 30 MHz, lo cual induce una corriente eléctrica en la zona de tejido cerca de la(s) aguja(s) y, como resultado, calienta el tejido. En otras realizaciones, la fuente 402 electromagnética está configurada para proporcionar una corriente eléctrica alterna al uno o más emisores 404 en el intervalo de frecuencia de 900 MHz a 2,5 GHz (por ejemplo, 915 MHz o 2,45 GHz), lo cual provoca calentamiento dieléctrico del tejido que rodea la(s) aguja(s).

40 En otras realizaciones, los emisores 404 comprenden una pluralidad de electrodos configurados para implantarse alrededor del sitio 30 diana, y la fuente 402 electromagnética está configurada para proporcionar una serie de pulsos eléctricos de corriente continua muy cortos (por ejemplo, de aproximadamente 100 μ s) entre los electrodos. La tensión de los pulsos y el posicionamiento de los electrodos están configurados para proporcionar una alta intensidad de campo (por ejemplo, entre aproximadamente 100 V/cm y 3000 V/cm). Se ha observado que tales pulsos proporcionan calentamiento al sitio 30 diana.

50 De nuevo, se apreciará para la realización de la figura 4 que la salida de potencia de la fuente 402 así como la duración de aplicación pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una temperatura diana en el sitio 30 diana.

55 La figura 5 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 500 de calor según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 a 4, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tales como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

65 La fuente 500 de calor comprende una o más fuentes 504 de luz infrarroja configuradas para proporcionar radiación 505 infrarroja al sitio 30 diana, y una fuente 502 de potencia para alimentar potencia a la una o más lámparas de

infrarrojos. La fuente 504 de luz infrarroja puede emitir luz infrarroja de cualquier frecuencia, y en particular frecuencias por encima de 300 GHz. La profundidad de penetración de la radiación infrarroja es normalmente de 1 cm o menos, de modo que este aparato puede ser adecuado para sitios 30 diana que están ubicados de manera superficial en el cuerpo 35.

5 De nuevo, la salida de potencia de la fuente 502 de potencia, así como la duración de aplicación de la radiación pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una
10 temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

La figura 6 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 600 de calor según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 a 5, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tales como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente
15 conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la
20 intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

La fuente de calor comprende una fuente 604 de láser y una fuente 602 de potencia configurada para alimentar potencia a la fuente de láser. La fuente 604 de láser puede estar configurada para emitir radiación de láser al sitio 30
25 diana para provocar calentamiento en el sitio diana. La radiación de láser puede guiarse de manera óptica, mediante una fibra óptica, directamente al sitio diana para provocar ablación local del sitio 30 diana. La fuente 604 de láser puede estar configurada para emitir radiación de láser que tiene una longitud de onda de entre 900 nm y 1100 nm a cualquier intensidad adecuada para provocar el calentamiento requerido en el sitio 30 diana. La fuente 604 de láser
30 puede estar configurada para funcionar a una potencia de entre 0,5 W y 15 W (por ejemplo, 980 nm a 15 W o 1064 nm a 12 W). La fuente 604 de láser puede moverse de manera rotatoria o lineal para seleccionar como diana múltiples regiones en uno o más sitios 30 diana.

La salida de potencia de la fuente 602 de potencia, así como la duración de aplicación de la radiación de láser pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto
35 puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana. Por ejemplo, el aparato puede incluir una máquina de IRM para realizar termometría por resonancia magnética para monitorizar la temperatura del sitio 30 diana durante el procedimiento de calentamiento.

La figura 7 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 700 de calor para calentar el sitio 30 diana según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 a 6, el emisor 10
40 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tal como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez
45 producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para formar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos
50 emitidos por cada aplicador 14.

La fuente 700 de calor comprende un elemento 702 de calentamiento, una bomba 704, una salida 706 de fluido y una entrada 708 de fluido. La salida 706 de fluido está configurada para conectarse por conexión de fluido a una
55 parte del cuerpo 35 que está aguas arriba del sitio 30 diana, y la entrada 708 de fluido está configurada para conectarse por conexión de fluido a una parte del cuerpo 35 que está aguas abajo del sitio 30 diana. Cuando están conectadas, se crea un bucle de fluido desde el sitio 30 diana hasta la bomba 704 y de vuelta de nuevo al sitio 30 diana. El bucle de fluido puede estar configurado para crearse en cualquier sistema de fluido del cuerpo 35 (por ejemplo, vascular, renal o similar). El elemento 702 de calentamiento está configurado para calentar el fluido hasta
60 una temperatura deseada a medida que pasa a través de la fuente 700 de calor, que después se suministra al sitio 30 diana a través de la salida 706 de fluido. Por consiguiente, el bucle de fluido proporciona una fuente continua de fluido calentado al sitio 30 diana. Se indica que el fluido puede ser la sangre del paciente o adicionalmente la fuente 700 de calor puede comprender un depósito de fluido (no mostrado) que está configurado para calentarse y añadirse al bucle de fluido. Por ejemplo, el fluido puede comprender una composición quimioterápica, fármaco anticanceroso
65 o similar o puede comprender una disolución biocompatible tal como solución salina o similar.

El elemento 702 de calentamiento puede ser cualquier elemento de calentamiento adecuado, tal como un elemento de calentamiento resistivo, o un elemento de calentamiento electromagnético configurado para calentar el fluido mediante la emisión, por ejemplo, de radiación de microondas. El elemento 702 de calentamiento puede estar situado de manera externa al cuerpo 35 o puede estar configurado para implantarse en el cuerpo 35.

5 La cantidad de calor proporcionada por la fuente 700 de calor, así como la duración de aplicación de la fuente 700 de calor pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

15 La figura 8 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 800 de calor para calentar el sitio 30 diana según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 a 7, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tal como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

25 La fuente 800 de calor comprende un elemento 802 de calentamiento, un depósito 805, una bomba 804 y una salida 806 de fluido. La salida 806 de fluido está configurada para conectarse por conexión de fluido al sitio 30 diana. En uso, la bomba 804 está configurada para bombear fluido en el depósito 805 al sitio 30 diana a través de la salida 806 de fluido. El elemento 802 de calentamiento está configurado para calentar el fluido en el depósito 805 hasta una temperatura deseada antes de bombear el fluido al sitio 30 diana. El fluido puede comprender una composición quimioterápica, fármaco anticanceroso o similar o puede comprender una disolución biocompatible tal como solución salina o similar.

35 La cantidad de calor proporcionada por la fuente 800 de calor, la cantidad de fluido proporcionada a partir del depósito 805 y la duración de aplicación de la fuente 800 de calor pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

40 La figura 9 muestra un esquema de diagrama de un emisor 10 electromagnético y una fuente 900 de calor para calentar el sitio 30 diana según una o más realizaciones. Como en el caso de las figuras 2 a 8, el emisor 10 electromagnético puede comprender una o más fuentes 12 electromagnéticas (tal como una o más fuentes de corriente o tensión) eléctricamente conectadas a uno o más aplicadores 14. Los aplicadores 14 pueden estar configurados para colocarse sobre la superficie del cuerpo 35 del paciente. La fuente 12 electromagnética puede estar configurada para proporcionar un campo electromagnético alternante a los aplicadores 14, que a su vez producen una densidad de flujo magnético hacia el sitio 30 diana para proporcionar el campo 15 electromagnético alternante no ionizante en el sitio 30 diana. Se apreciará que puede usarse cualquier número de aplicadores 14 dependiendo del tipo de sitio diana, y la intensidad de la densidad de flujo magnético resultante en el sitio 30 diana puede calcularse fácilmente a partir de la configuración mediante superposición de los campos electromagnéticos emitidos por cada aplicador 14.

50 La fuente 900 de calor comprende un emisor 904 de calor configurado para proporcionar calentamiento por conducción al sitio 30 diana. La fuente de calor puede comprender una fuente 902 de potencia para alimentar potencia al emisor 904 de calor (tal como una fuente de potencia eléctrica), o el emisor 904 de calor puede calentarse previamente o autocalentarse químicamente (por ejemplo, mediante reacción química exotérmica). El emisor 904 de calor puede proporcionarse sobre la superficie del cuerpo 35, o puede estar configurado para implantarse dentro del cuerpo para proporcionar calor al sitio 30 diana en una ubicación proximal al sitio diana. Por ejemplo, el emisor 904 de calor puede ser un elemento de calentamiento resistivo implantable configurado para alimentarse con potencia por una fuente 902 de potencia eléctrica. El emisor 904 de calor puede estar configurado para calentar una región local del cuerpo 35 o puede estar configurado para calentar todo el cuerpo 35.

60 La cantidad de calor proporcionada por la fuente 900 de calor, y la duración de aplicación de la fuente 900 de calor pueden seleccionarse con el fin de alcanzar una cantidad predeterminada de calentamiento en el sitio 30 diana. Esto puede determinarse mediante medición empírica previa o el aparato puede incluir adicionalmente un componente de termómetro para medir la temperatura del sitio 30 diana, aplicándose calor para alcanzar y mantener una temperatura objetivo en el sitio 30 diana.

65 La figura 10 muestra un esquema de un aparato 1 para tratar un sitio diana canceroso según una o más

realizaciones. Como en el caso de la figura 1, el aparato comprende un emisor 10 electromagnético y una fuente 20 de calor. El emisor 10 electromagnético está configurado para proporcionar una densidad de flujo magnético en el sitio diana. La fuente 20 de calor está configurada para proporcionar calentamiento directo en el sitio diana para provocar hipertermia en el sitio diana mediante cualquiera de los mecanismos anteriores divulgados en el presente documento. En una configuración, el aparato 1 está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante y el calentamiento directo en el sitio diana simultáneamente. El emisor 10 electromagnético y la fuente 20 de calor pueden adoptar cualquier configuración adecuada y puede adoptar las configuraciones mostradas en las figuras 2 a 9.

El aparato 1 mostrado en la figura 10 comprende además un controlador 40 para controlar el emisor 10 y la fuente 20 de calor. El controlador comprende una primera interfaz 41 de control para controlar el funcionamiento del emisor 10 electromagnético y una segunda interfaz 42 de control para controlar el funcionamiento de la fuente 20 de calor. El controlador 40 está configurado para proporcionar señales de control al emisor 10 y a la fuente 20 de calor mediante las interfaces 41 y 42 de control. El emisor 10 y la fuente 20 de calor pueden recibir las señales de control mediante cualquier forma adecuada de comunicación, ya sea por cable o inalámbrica, tal como óptica, fibra óptica, Ethernet o similar, o cualquier comunicación inalámbrica adecuada. El controlador 40 puede estar configurado además para alimentar potencia a uno o más del emisor 10 y la fuente 20 de calor, o uno o más del emisor 10 y la fuente 20 de calor pueden alimentarse con potencia independientemente del controlador 40.

El controlador 40 comprende además uno o más de una interfaz 43 de usuario, una memoria 44 y un procesador 45. La interfaz 43 de usuario permite que un usuario controle el funcionamiento del emisor 10 y la fuente 20 de calor manualmente, por ejemplo, controlando los parámetros de funcionamiento del emisor 10 y la fuente 20 de calor, y activando o desactivando su funcionamiento. La interfaz 43 de usuario puede permitir al usuario seleccionar una secuencia de funcionamiento del emisor 10 y la fuente 20 de calor a lo largo de un periodo de tiempo. La memoria 44 puede contener instrucciones, que, cuando se ejecutan usando el procesador 45, hacen que el emisor 10 y la fuente 20 de calor se hagan funcionar según cualquier secuencia adecuada incluyendo las secuencias de funcionamiento divulgadas en el presente documento.

La memoria 44 puede comprender uno o más dispositivos de memoria volátil o no volátil, tales como DRAM, SRAM, memoria flash, memoria de sólo lectura, RAM ferroeléctrica, unidades de disco duro, discos flexibles, cinta magnética, discos ópticos, o similares. Asimismo, el procesador 45 puede comprender una o más unidades de procesamiento, tales como un microprocesador, GPU, CPU, procesador de múltiples núcleos o similares. El controlador 40 puede implementarse además en software, hardware, o cualquier combinación con el fin de ejecutar las secuencias de funcionamiento divulgadas en el presente documento.

La figura 11 muestra un esquema de un método para tratar un sitio diana canceroso usando un aparato según la divulgación. El aparato puede adoptar cualquier configuración divulgada en el presente documento. Antes de implementarse el método de la figura 11, el emisor 10 y la fuente 20 de calor pueden posicionarse de manera adecuada sobre el paciente. Por ejemplo, los aplicadores del emisor 10 electromagnético pueden colocarse en puntos predeterminados sobre el cuerpo del paciente y la fuente 20 de calor (por ejemplo, el transductor 24) también puede posicionarse de manera adecuada.

En la etapa S1, el campo electromagnético alternante no ionizante se proporciona para dar una densidad de flujo magnético en el sitio diana usando el emisor 10 electromagnético.

En la etapa S2, se proporciona el calor (y más particularmente calor directo) al sitio diana usando la fuente 20 de calor. Esto puede proporcionarse mientras también está proporcionándose el campo electromagnético al sitio 30 diana o dentro de un tiempo predeterminado antes o después de proporcionarse el campo electromagnético. En algunas realizaciones, puede suceder que sólo se proporcione el campo electromagnético alternante para producir la densidad de flujo magnético en el sitio diana sin el calentamiento durante un primer periodo de tiempo, antes de proporcionarse ambos simultáneamente al sitio diana.

Opcionalmente, en la etapa S3, se proporciona una composición anticancerosa al sitio diana. La composición anticancerosa puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que la composición anticancerosa puede proporcionarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S4 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S4.

El término "composición anticancerosa", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende un agente que inhibe al menos parcialmente el desarrollo o la progresión de un cáncer, incluyendo inhibir en su totalidad o en parte síntomas asociados con el cáncer. El término "cáncer", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad caracterizada por división celular no controlada (o por un aumento de la supervivencia o resistencia a la apoptosis) y por la capacidad de dichas células para invadir otros tejidos circundantes (invasión) y diseminarse a otras zonas del cuerpo en las que células no están normalmente ubicadas (metástasis) a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo, y después invadir tejidos normales en otra parte en el cuerpo. Dependiendo de si pueden diseminarse o no mediante invasión y metástasis, los tumores se clasifican como o bien benignos o bien malignos: los tumores benignos son tumores que

no pueden diseminarse mediante invasión o metástasis, es decir, sólo crecen localmente; mientras que los tumores malignos son tumores que son capaces de diseminarse mediante invasión y metástasis. La composición anticancerosa puede comprender una o más composiciones anticancerosas, incluyendo una o más de las divulgadas en relación con las figuras 12 a 27.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término cáncer se refiere preferiblemente a tumores sólidos y/o a tumores infiltrantes.

10 Tal como se usa en el presente documento, un “tumor sólido” se entiende como una masa anómala de tejido que habitualmente no contiene quistes o zonas líquidas. Diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Ejemplos de tumores sólidos son sarcomas, carcinomas, y linfomas. Las leucemias (cánceres de la sangre) generalmente no forman tumores sólidos.

15 Tal como se usa en el presente documento, un “tumor infiltrante” se entiende como tumores que tienen estructuras anómalas de tumores que muestran, al mismo tiempo, nódulos de crecimiento claros y crecimiento infiltrante.

20 Preferiblemente, la invención se refiere a cánceres incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes tipos: cáncer de mama; cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer de cerebro incluyendo glioblastomas, en particular glioblastoma multiforme, y meduloblastomas; cáncer de cuello uterino; cáncer de cabeza y cuello; coriocarcinoma; cáncer de colon, cáncer colorrectal; cáncer endometrial; cáncer de esófago; cáncer gástrico; neoplasias intraepiteliales incluyendo enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget; cáncer de hígado, hepatoma; cáncer de pulmón, mesotelioma pleural; cáncer bucal incluyendo carcinoma de células escamosas; cáncer de glándula parótida; cáncer de ovarios incluyendo los que surgen de células epiteliales, células estromales, células germinales y células mesenquimatosas; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer de riñón, cáncer suprarrenal; cáncer rectal; sarcomas incluyendo leiomiomas, rhabdomiomas, liposarcoma, fibrosarcoma, y osteosarcoma; cáncer de piel incluyendo melanoma, carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales, y cáncer de células escamosas; cáncer de cuello del útero, cáncer endometrial; cáncer testicular incluyendo tumores germinales tales como seminoma, cáncer distinto de seminoma (teratomas, coriocarcinomas), tumores estromales, y tumores de células germinales; cáncer de tiroides incluyendo adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular; y

25

30

35

40

45

50

55

cáncer renal incluyendo adenocarcinoma y tumor de Wilms.

En una realización particular, el cáncer es melanoma. El término “melanoma”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un tumor de la piel maligno de melanocitos e incluye, pero no se limita a, melanomas, melanomas metastásicos, melanomas derivados o bien de melanocitos o bien de nevocitos relacionados con melanocitos, melanocarcinomas, melanoepiteliomas, melanosarcomas, melanoma *in situ*, melanoma de dispersión superficial, melanoma modular, melanoma de tipo lentigo maligno, melanoma lentiginoso acro, melanoma invasivo y síndrome de lunares atípicos familiares y melanoma (FAM-M). Además, el término “melanoma” se refiere no sólo a melanomas primarios sino también a “metástasis de melanomas” que, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la diseminación de células de melanoma hasta ganglios linfáticos regionales y/o órganos distantes. Este acontecimiento es frecuente, dado que los melanomas contienen múltiples poblaciones celulares caracterizadas por diversas tasas de crecimiento, cariotipos, propiedades de superficie celular, antigenicidad, inmunogenicidad, invasión, metástasis, y sensibilidad a fármacos citotóxicos y agentes biológicos. El melanoma muestra metástasis frecuente a cerebro, pulmones, ganglios linfáticos, y piel. Un experto habitual en la técnica conocerá otros cánceres.

La figura 12 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT (“TTF”), hipertermia (“HT”), pterostilbena (“PT”) y sus combinaciones sobre células U87MG. El campo de TT aplicado fue de 300 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una densidad de flujo magnético promedio de 8 μ T. La hipertermia aplicada fue de 42 °C durante 10 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 130). Se aplicaron 20 μ M de pterostilbena durante 120 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 240). Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos, con $P < 0,01$ usando la prueba de la t de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF+ HT para los marcados con #. El campo magnético se aplicó usando un solenoide con una densidad de flujo magnético de aproximadamente 100 μ T en el eje central del solenoide. Se colocó el solenoide a una distancia desde los cultivos celulares de tal manera que la intensidad de campo promedio sobre la superficie de los matraces de cultivo en la que se unieron las células era de 8 μ T.

Se indica que, tal como ya se indicó anteriormente, y tal como puede observarse en la figura 12, se ha encontrado que la hipertermia potencia el efecto anticanceroso del campo electromagnético alternante no ionizante (campo de TT). En particular, la combinación permite una temperatura mucho menor (42 °C o menos) para la hipertermia al tiempo que todavía reduce la viabilidad celular. Esto también significa que puede seleccionarse como diana un volumen mayor de tejido calentado mediante la hipertermia. Por consiguiente, los aparatos divulgados en el presente documento proporcionan un método eficaz de tratamiento de sitios cancerosos aplicando un campo de TT y calentamiento directo del sitio canceroso (es decir, no mediante un mediador). Además, tal como se muestra en la figura 12, la combinación de un campo de TT, hipertermia y pterostilbena elimina eficazmente todas las células *in vitro*. No se espera que la terapia combinada tenga ningún efecto secundario sustancial *in vivo* dado que la cantidad de uso de pterostilbena se tolera bien *in vivo*.

La figura 13 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG (ATCC) cuando se exponen a diversos campos magnéticos oscilantes. Se expusieron diferentes cultivos celulares a uno de los siguientes campos magnéticos: 24 μT a una frecuencia de 100 kHz; 12 μT a una frecuencia de 200 kHz; 8 μT a una frecuencia de 300 kHz; o 6 μT a una frecuencia de 400 kHz. Se midió la viabilidad celular para cada frecuencia después de 1, 2, 3, 4 y 5 horas. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada frecuencia y punto de tiempo. Los datos para cada frecuencia muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar a lo largo del tiempo (de 1 a 5 horas de izquierda a derecha) para los 5 experimentos correspondientes. Se usó un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) para realizar comparaciones entre los diferentes grupos. Puede observarse que la viabilidad celular se reduce para todas las frecuencias, y el efecto se aumenta adicionalmente para frecuencias iguales o inferiores a 300 kHz. Se asignan las letras "a" a "f" a los datos basándose en pruebas estadísticas aplicadas a los datos. Los datos marcados con la misma letra se consideran estadísticamente similares, mientras que datos a los que se les asignan letras diferentes se consideran significativamente diferentes con P de menos de 0,01.

La figura 14 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a calor. Se calentaron diferentes cultivos celulares hasta temperaturas de 37, 38, 39, 40, 41 ó 42 °C. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada temperatura y punto de tiempo. Los datos para cada temperatura muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar de los cinco experimentos correspondientes después de 5 y 10 minutos de exposición a la temperatura. Una hipertermia equivalente a una fiebre muy alta (41 °C o más) redujo significativamente la viabilidad de células U87MG. Los datos marcados con * indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos a 37 °C al tiempo correspondiente, y los datos marcados con + indican un valor de P de menos de 0,01 para los datos a los 10 minutos en comparación con los datos a los 5 min para la misma temperatura.

Las figuras 15B a 15F muestran imágenes de microscopio de cultivos de células U87MG *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos. La figura 15A muestra una imagen de microscopio de un cultivo de células U87MG *in vitro* de control que no se expuso a ningún tratamiento externo y se mantuvo a la temperatura interna fisiológica de 37 °C. La figura 15B muestra un cultivo celular después de exponerse a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 8 μT a 300 kHz desde 0 hasta 240 minutos. La figura 15C muestra un cultivo celular después de exponerse a calentamiento hasta 42 °C durante 10 minutos desde el minuto 120 hasta el 130. La figura 15D muestra un cultivo celular después de exponerse a pterostilbino 20 μM desde el minuto 120 hasta el minuto 240. La figura 15E muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 8 μT a 300 kHz desde 0 hasta 240 minutos y pterostilbino 20 μM desde el minuto 120 hasta el minuto 240. La figura 15F muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 8 μT a 300 kHz desde 0 hasta 240 minutos, calentamiento hasta 42 °C durante 10 minutos desde el minuto 120 hasta el 130 y pterostilbino 20 μM (PT) desde el minuto 120 hasta el minuto 240. Se indica que la combinación de TTF+HT+PT elimina completamente todas las células U87MG en crecimiento. Esta terapia muestra la misma eficacia en otras líneas de glioblastoma tales como C6 y GL261.

La figura 16 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 8 μT a 300 kHz durante aproximadamente 240 minutos (datos marcados como "TTF"), una temperatura de 42 °C durante aproximadamente 10 minutos (datos marcados como HT), temozolomida 50 μM (datos marcados como "TMZ"), y combinaciones de los mismos. Los datos muestran valores medios para cinco experimentos independientes. Los datos marcados con * indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con control. Los datos marcados con + indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos sólo con TTF. Los datos marcados con # indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos de TTF+HT.

La figura 17 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células U87MG cuando se expusieron a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 8 μT a 300 kHz durante aproximadamente 240 minutos (datos marcados como "TTF"), una temperatura de 42 °C durante aproximadamente 10 minutos (datos marcados como HT) del minuto 120 al 130, resveratrol 20 μM del minuto 210 al 240 (datos marcados como "R"), trifosfato de resveratrol 20 μM del minuto 210 al 240 (datos marcados como "R-triP"), 4'-butirato-3,5-dihidroxiestilbino 20 μM del minuto 210 al 240 (datos marcados como "B-diOH-s"), 3-glucosido-5,4'-dihidroxiestilbino 20 μM del minuto 210 al 240 (datos marcados como "G-diOH-s"), 3-amida-5,4'-dihidroxiestilbino 20 μM del minuto 210 al 240 (datos marcados como "A-diOH-s"), y combinaciones de los mismos. Los datos son medias con desviación estándar para cuatro experimentos independientes. Los datos marcados con * indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con el control. Los datos marcados con + indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos sólo con TTF. Los datos marcados con # indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos de TTF+HT. Se observa que resveratrol y sus derivados no eliminan todas las células U87MG que crecen *in vitro*, aunque se observa que se produce una reducción significativa de la viabilidad celular para TTF + HT + G-diOH-s.

También se observa la eficacia de la terapia mediante calentamiento en combinación con campos de tratamiento tumoral y exposición a PT en otras líneas celulares *in vitro*, tales como A2058 (melanoma), AsPC-1 (carcinoma de páncreas), A549 (carcinoma de pulmón), MCF-7 (carcinoma de glándula mamaria), HT-29 (carcinoma colorrectal), PC-3 (carcinoma de próstata), SK-OV-3 (carcinoma de ovarios) y HepG2 (hepatocarcinoma).

La figura 18 muestra los datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células AsPC1 (adenocarcinoma pancreático, ATCC) cuando se expusieron a diversos campos magnéticos oscilantes. Se expusieron diferentes cultivos celulares a uno de los siguientes campos magnéticos: 2 μT a 100 kHz; 1,5 μT a 200 kHz; 0,7 μT a 300 kHz; o 0,5 μT a 400 kHz, se midió la viabilidad celular para cada frecuencia después de 1, 2, 3, 4 y 5 horas para cada cultivo celular. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada frecuencia y punto de tiempo. Los datos para cada frecuencia muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar a lo largo del tiempo (de 1 a 5 horas de izquierda a derecha) para los 5 experimentos correspondientes. Se usó un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) para realizar comparaciones entre los diferentes grupos. Puede observarse que la viabilidad celular se reduce para frecuencias iguales o inferiores a 200 kHz. Se asignan las letras "a" y "b" a los datos basándose en pruebas estadísticas aplicadas a los datos. Los datos marcados con la misma letra se consideran estadísticamente similares, mientras que datos a los que se les asignan letras diferentes se consideran significativamente diferentes con P de menos de 0,01.

La figura 19 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células AsPC1 cuando se expusieron a calor. Se calentaron diferentes cultivos celulares hasta temperaturas de 37, 42, 47 ó 52 °C. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada temperatura y punto de tiempo. Los datos para cada temperatura muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar de los cinco experimentos correspondientes después de 5, 10 y 20 minutos de exposición a la temperatura. Calentar hasta 47 °C o más redujo significativamente la viabilidad de células AsPC1. Los datos marcados con * indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos a 37 °C al tiempo correspondiente, y los datos marcados con + indican un valor de P de menos de 0,01 para los datos a los 10 y 20 minutos en comparación con los datos a los 5 min para la misma temperatura.

La figura 20 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células AsPC1. Para datos de TTF, el campo de TT aplicado fue de 200 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una intensidad de campo de 1,5 μT . Para datos de HT, la hipertermia aplicada fue de 52 °C durante 20 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 140). Para datos de PT, se aplicaron 20 μM de pterostilbena desde el minuto 0 hasta el minuto 240. Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos, con $P < 0,01$ usando la prueba de la t de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF+ HT para los marcados con #.

Las figuras 21B a 21H muestran imágenes de microscopio de cultivos de células AsPC1 *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos. La figura 21A muestra una imagen de microscopio de un cultivo de células AsPC1 *in vitro* de control que no se expuso a ningún tratamiento externo y se mantuvo a una temperatura óptima para AsPC1. La figura 21B muestra un cultivo celular después de exponerse a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos. La figura 21C muestra un cultivo celular después de exponerse a calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140. La figura 21D muestra un cultivo celular después de exponerse a pterostilbena 20 μM desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 21E muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos y calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140. La figura 21F muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos y pterostilbena 20 μM (PT) desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 21G muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos, calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140 y pterostilbena 20 μM (PT) desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 21H muestra el cultivo celular de la figura 21G después de 24 horas en el que las células cultivadas se mantuvieron a 37 °C sin ningún tratamiento. Las células en crecimiento no parecen recuperarse 24 horas después del tratamiento combinado de la figura 21G.

La figura 22 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), gemcitabina ("GEM"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células AsPC1. Para datos de TTF, el campo de TT aplicado fue de 200 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una intensidad de campo de 1,5 μT . Para datos de HT, la hipertermia aplicada fue de 52 °C durante 20 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 140). Para datos de GEM, se aplicaron 25 μM de gemcitabina desde el minuto 0 hasta el minuto 240. Para datos de PT, se aplicaron 20 μM de pterostilbena desde el minuto 0 hasta el minuto 240. Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos por cada condición experimental, con $P < 0,01$ usando la prueba de la t de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF+HT para los marcados con #. La aplicación de los cuatro tratamientos en combinación eliminó las células AsPC1.

La figura 23 muestra los datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células A2058 (melanoma, ATCC) cuando se expusieron a diferentes campos magnéticos oscilantes. Se expusieron diferentes cultivos celulares a uno de los siguientes campos magnéticos: 2 μT a una frecuencia de 100 kHz; 1,5 μT a una frecuencia de 200 kHz; 0,7 μT a una frecuencia de 300 kHz; o 0,5 μT a una frecuencia de 400 kHz. Se midió la viabilidad celular para cada frecuencia después de 1, 2, 3, 4 y 5 horas para cada cultivo celular. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada frecuencia y punto de tiempo. Los datos para cada frecuencia muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar a lo largo del tiempo (de 1 a 5 horas de izquierda a derecha) para los 5 experimentos correspondientes. Se usó un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) para realizar comparaciones entre los diferentes grupos. Puede observarse que la viabilidad celular se reduce para todas las frecuencias, por debajo de 300 kHz. Se asignan las letras "a" y "b" a los datos basándose en pruebas estadísticas aplicadas a los datos. Los datos marcados con la misma letra se consideran estadísticamente similares, mientras que datos a los que se les asignan letras diferentes se consideran significativamente diferentes con P de menos de 0,01.

La figura 24 muestra datos experimentales *in vitro* para el efecto sobre la viabilidad celular para células A2058 cuando se expusieron a calor. Se calentaron diferentes cultivos celulares hasta temperaturas de 37, 42, 47 ó 52 °C. Se realizaron cinco experimentos independientes para cada temperatura y punto de tiempo. Los datos para cada temperatura muestran la viabilidad celular promedio y la desviación estándar de los cinco experimentos correspondientes después de 5, 10 y 20 minutos de exposición a la temperatura. Calentar hasta 52 °C redujo significativamente la viabilidad de células A2058. Los datos marcados con * indican un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos a 37 °C al tiempo correspondiente, y los datos marcados con + indican un valor de P de menos de 0,01 para los datos a los 10 y 20 minutos en comparación con los datos a los 5 min para la misma temperatura.

La figura 25 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), pterostilbena ("PT") y sus combinaciones sobre células A2058. Para datos de TTF, el campo de TT aplicado fue de 200 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una intensidad de campo de 1,5 μT . Para datos de HT, la hipertermia aplicada fue de 52 °C durante 20 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 140). Para datos de PT, se aplicaron 20 μM de pterostilbena desde el minuto 0 hasta el minuto 240. Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos por cada condición experimental, con $P < 0,01$ usando la prueba de la t de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF+HT para los marcados con #. La aplicación de los cuatro tratamientos redujo significativamente la viabilidad de las células en comparación con TTF+HT.

Comparando los datos de las figuras 12, 20 y 25, los datos muestran que el uso de una densidad de flujo magnético superior (aproximadamente 8 μT o más) permite el calentamiento del tejido hasta una temperatura inferior al tiempo que todavía se mantiene o incluso se mejora la eficacia del tratamiento. La combinación de una densidad de flujo magnético superior de este tipo en combinación con calentamiento hasta temperaturas por encima de 42 °C y administración de pterostilbena puede ser suficiente para eliminar el tumor. Esto es de especial importancia para zonas del cuerpo a las que sólo se les puede aplicar calentamiento limitado (por ejemplo, el cerebro). Los datos, por ejemplo, de la figura 22 muestra que aunque se use un campo magnético inferior, las células cancerosas pueden reducirse o incluso eliminarse si el campo de tratamiento tumoral y el calentamiento se usan en combinación con uno o más de pterostilbena y otro fármaco anticanceroso.

Las figuras 26B a 26H muestran imágenes de microscopio de cultivos de células A2058 *in vitro* después de exponerse a diferentes tratamientos externos. La figura 26A muestra una imagen de microscopio de un cultivo de células AsPC1 *in vitro* de control que no se expuso a ningún tratamiento externo y se mantuvo a la temperatura interna fisiológica de 37 °C. La figura 26B muestra un cultivo celular después de exponerse a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos. La figura 26C muestra un cultivo celular después de exponerse a calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140. La figura 26D muestra un cultivo celular después de exponerse a pterostilbena 20 μM desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 26E muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos y pterostilbena 20 μM desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 26F muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos y calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140. La figura 26G muestra un cultivo celular después de la exposición a un campo electromagnético que tiene una densidad de flujo magnético de aproximadamente 1,5 μT a 200 kHz desde 0 hasta 240 minutos, calentamiento hasta 52 °C durante 20 minutos desde el minuto 120 hasta el 140 y pterostilbena 20 μM (PT) desde el minuto 0 hasta el minuto 240. La figura 26H muestra el cultivo celular de la figura 26G después de 24 horas en el que las células cultivadas se mantuvieron a 37 °C sin ningún tratamiento. Las células en crecimiento no parecen recuperarse 24 horas después del tratamiento combinado de la figura 26G.

La figura 27 muestra datos experimentales que muestran el efecto *in vitro* de campos TT ("TTF"), hipertermia ("HT"), paclitaxel ("PAC") y sus combinaciones sobre células A2058. Para datos de TTF, el campo de TT aplicado fue de

200 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una intensidad de campo de 1,5 μ T. Para datos de HT, la hipertermia aplicada fue de 52 °C durante 20 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 140). Para datos de PAC, se aplicaron 10 μ M de paclitaxel desde el minuto 0 hasta el minuto 240. Los datos muestran el número medio de células viables para 5 experimentos por cada condición experimental, con $P < 0,01$ usando la prueba de la t de Student frente al control para los marcados con *, frente a TTF para los marcados con + y frente a TTF+HT para los marcados con #. La aplicación de los tres tratamientos eliminó las células.

La tabla 1 muestra datos que examinan el efecto del agotamiento de GSH sobre la viabilidad celular para células U87MG, AsPC1 y A2058 *in vitro*. Para las filas que incluyen "TTF", se aplicó un campo de TT a 200 kHz durante 240 min (desde el minuto 0 hasta el minuto 240) para una intensidad de campo de 1,5 μ T. Para las filas que incluyen "HT", se aplicó hipertermia a 42 °C para U87MG y 52 °C para AsPC1 y A2058 durante 20 minutos (desde el minuto 120 hasta el minuto 140). Para las filas que incluyen "BSO", se añadió 1 mM de butiona-sulfoximina, un inhibidor específico de la síntesis de GSH, al medio de cultivo celular en el momento en el que se sembraron las células del cultivo. Cuando se aplicaron HT y TTF en combinación con BSO, se aplicaron HT y TTF 24 horas después de la siembra. Los datos muestran las medias y las desviaciones estándar para cinco experimentos independientes. Los datos marcados con * tienen un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos de control. Los datos marcados con + tienen un valor de P (prueba de la t de Student) de menos de 0,01 en comparación con los datos de TTF+HT. Los datos para los mismos indican que el agotamiento de GSH potencia el efecto anticanceroso de la radiación electromagnética y el calor.

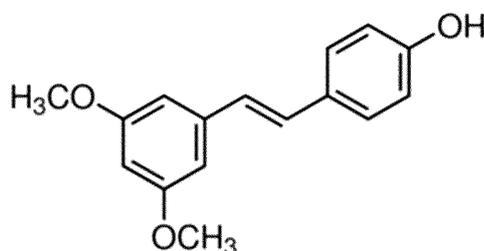
	U87 (GBM)		AsPC1 (adenocarcinoma pancreático)		A2058 (melanoma)	
	GSH (nmol/10 ⁶ células)	Viabilidad celular (%)	GSH (nmol/10 ⁶ células)	Viabilidad celular (%)	GSH (nmol/10 ⁶ células)	Viabilidad celular (%)
Control	7,15 ± 1,06	98,3 ± 1,2	15,75 ± 2,7	98,9 ± 1,1	9,05 ± 1,70	98,5 ± 1,1
TTF + HT	4,02 ± 0,84*	26,9 ± 5,4*	6,58 ± 1,12*	55,4 ± 7,5*	4,37 ± 1,25*	28,4 ± 6,4*
BSO	2,10 ± 0,70*	93,1 ± 1,0*	3,14 ± 0,79*	90,1 ± 2,9*	2,24 ± 0,82*	91,7 ± 2,8*
TTF + HT + BSO	1,92 ± 0,59**	3,8 ± 2,7**	2,49 ± 0,66**	15,3 ± 3,9**	2,06 ± 0,51**	7,2 ± 2,5**

Tabla 1

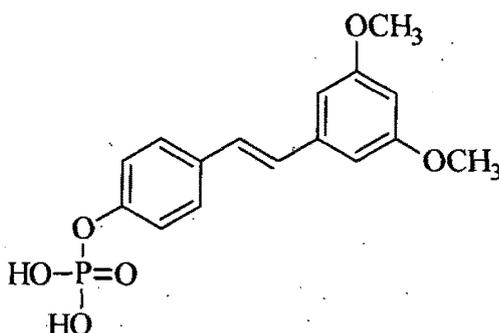
Por consiguiente, el uso de los aparatos divulgados en el presente documento en combinación con la aplicación de pteroesstilbena proporciona un método altamente eficaz de tratamiento de un sitio canceroso, y puede incluso eliminar completamente las células cancerosas. Por tanto, en un aspecto, dicha composición anticancerosa comprende (i) pteroesstilbena, fosfato de pteroesstilbena o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, la composición anticancerosa puede proporcionarse en una formulación de cocrystal, profármaco soluble en agua, nanopartícula, nanopunto, nanosonda, nanopunta, nanobarra, nanoagrupación, nanocerámica, liposoma o exosoma, o puede proporcionarse en un dispositivo implantable configurado para liberar la composición anticancerosa cuando se implanta en el cuerpo. Obsérvese que dicha composición anticancerosa puede comprender cualquier composición antioxidante. En este sentido, la composición anticancerosa puede comprender cualquier estilbenoide, aparte de pteroesstilbena, adecuado como agente anticanceroso, tal como resveratrol.

(i) Pteroesstilbena y fosfato de pteroesstilbena

El término "pteroesstilbena" o "Pter" o "trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbena" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de fórmula



El término "fosfato de pteroesstilbena" se refiere a un compuesto de fórmula

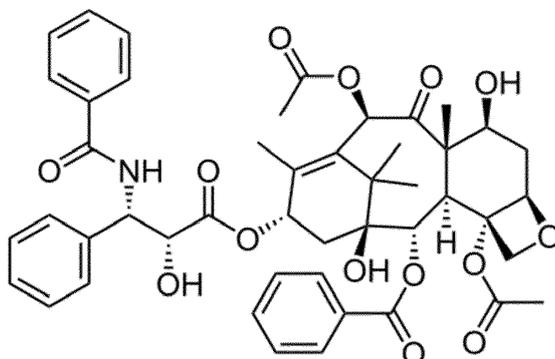


El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de pterostilbeno o fosfato de pterostilbeno que, tras administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicada en la farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. La preparación de sales puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato. Las sales farmacéuticamente aceptables de pterostilbeno o fosfato de pterostilbeno se preparan preferiblemente a partir de un compuesto de polifenol que tiene un grupo funcional ácido, y una base inorgánica u orgánica aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco, y aminas orgánicas, tales como mono, di o tri-alquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributil-amina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(alquil inferior sustituido con 2-hidroxilo)aminas, tales como mono; bis, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-(alquil inferior)-N-(hidroxil-alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-O-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye un hidrato de un compuesto de polifenol. En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de disodio.

Los ejemplos ilustrativos, no limitativos, adicionales de agentes quimioterápicos contra el cáncer que pueden ser según la presente invención incluyen: agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas/oxazafosforinas (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina), triazenos (por ejemplo, temozolamida), y alquil-sulfonatos (por ejemplo, busulfano); fármacos antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed); antibióticos de antraciclina tales como doxorubicina y daunorubicina, taxanos tales como Taxol™ y docetaxel, alcaloides de la vinca tales como vincristina y vinblastina, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, irinotecán, idarrubicina, mitomicina C, oxaliplatino, raltitrexed, pemetrexed, tamoxifeno, cisplatino, carboplatino, metotrexato, actinomicina D, mitoxantrona, blenoxano, mitramicina, paclitaxel, 2-metoxiestradiol, prinomastat, batimastat, BAY 12-9566, carboxiamidotriazol, CC-1088, ácido dextrometorfan-acético, ácido dimetilxantenona-acético, endostatina, IM-862, marimastat, penicilamina, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, lactato de escualamina, SU5416, talidomida, combretastatina, COL-3, neovastat, BMS-275291, SU6668, anticuerpos anti-VEGF, Medi-522 (vitaxina II), CAI, interleucina 12, IM862, amilorida, angiostatina, angiostatina KI-3, angiostatina KI-5, captopril, DL-alfa-difluorometilornitina, DL-alfa-difluorometilornitina HCl, endostatina, fumagilina, herbimicina A, 4-hidroxiifenilretinamida, juglona, laminina, hexapéptido de laminina, pentapéptido de laminina, lavendustina A, medroxiprogesterona, minociclina, inhibidor de ribonucleasa placentar, suramina, trombospondina, anticuerpos dirigidos contra factores proangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, trastuzumab); inhibidores de topoisomerasa; agentes antimicrotúbulos; inhibidores de tirosina cinasas de bajo peso molecular de factores de crecimiento proangiogénicos (por ejemplo, erlotinib, sorafenib, sunitinib, gefitinib); inhibidores de GTPasa; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de AKT cinasa o ATPasa; inhibidores de señalización de Wnt; inhibidores del factor de transcripción E2F; inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus); alfa, beta y gamma-interferón, IL-12, inhibidores de metaloproteínasa de la matriz (por ejemplo, COL3, marimastat, batimastat); ZD6474, SUI1248, vitaxina; inhibidores de PDGFR (por ejemplo, imatinib); NM3 y 2-ME2; péptidos cíclicos tales como cilengitida. Otros agentes de quimioterapia adecuados se describen en detalle en The Merck Index en CD-ROM, 13ª edición. En una realización preferida de la invención, se seleccionan agentes quimioterápicos del grupo que consiste en docetaxel (Taxotere®), cisplatino, pemetrexed, gemcitabina e irinotecán.

En una realización particular, el agente quimioterápico contra el cáncer es un taxano, preferiblemente que comprende o consiste en paclitaxel. El término "paclitaxel", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto con el nombre químico benzoato de (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-(((2R,3S)-

3-(benzoilamino)-2-hidroxi-3-fenilpropanoilo]oxi}-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilo y que tiene la fórmula química



5 En una realización más particular, el paclitaxel es paclitaxel unido a proteína. El término “paclitaxel unido a proteína” o “nab-paclitaxel” o “paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación en la que paclitaxel está unido a albúmina como vehículo de administración.

10 El agente quimioterápico contra el cáncer variará dependiendo del tipo de cáncer que va a tratarse con la combinación de la invención. El experto puede determinar fácilmente qué agente quimioterápico contra el cáncer es más adecuado para tratar un tipo particular de cáncer.

15 También opcionalmente, en la etapa S4, se proporciona un agente de agotamiento de glutatión (GSH) al sitio diana además del compuesto anticanceroso. El agente de agotamiento de GSH puede administrarse mediante cualquier medio adecuado, tal como por vía oral o intravenosa. Se indica que el agente de agotamiento de GSH puede proporcionarse antes de o simultáneamente a las etapas S1, S2 y la etapa S3 o un tiempo predeterminado después de las etapas S1, S2 o S3, preferiblemente un tiempo predeterminado después de la etapa S3. El agente de agotamiento de GSH proporcionado puede ser cualquier agente de agotamiento de GSH divulgado en el presente documento, incluyendo en relación con las figuras 12 a 27 o la tabla 1.

25 El término “agente de agotamiento de glutatión”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que reduce o elimina glutatión a partir de una célula que se ha puesto en contacto con esa sustancia. El experto es capaz de determinar si una molécula particular es un agente de agotamiento de glutatión, por ejemplo, comparando el efecto de la molécula particular con el efecto de butionina-sulfoximina (BSO), un inhibidor específico de gamma-glutamyl-cisteinilo ligasa, usando la metodología descrita para condiciones *in vitro* e *in vivo* por Terradez P *et al*, Biochem J 1993, 292 (Pt 2): 477-83. En una realización particular, una molécula particular es un agente de agotamiento de glutatión si dicha molécula tiene al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, el 100 % o más del efecto de agotamiento de glutatión de butionina-sulfoximina. Ejemplos ilustrativos no limitativos de agentes de agotamiento de glutatión son:

35 a) Un oligodesoxinucleótido antisentido de Bcl-2, es decir, un oligodesoxinucleótido que es complementario a la secuencia de ARN del gen de Bcl-2, tal como se describe por Ortega, *et al.*, Cancers (Basel) 2011, 3, 1285-1310. Se describen ejemplos no limitativos de oligodeoxinucleótidos antisentido de Bcl-2 en los documentos US5734033, WO2003040182A1, US5831066A. Ensayos para determinar si un compuesto particular es un oligodesoxinucleótido antisentido de Bcl-2 son, por ejemplo, los basados en el efecto de un compuesto sobre los niveles de ARNm de Bcl-2 o sobre los niveles de proteína de Bcl-2, tal como se describe por Mena *et al.*, Clinical Cancer Research 2007, 13 (9): 2658-66.

40 b) Un inhibidor de proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MRP1). Tal como se describe por Ortega, *et al.*, citado anteriormente.

45 El término “inhibidor de MRP1”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de la MRP1. El término inhibidor incluye, sin limitación, antagonistas de MRP1, anticuerpos contra MRP1, compuestos que impiden la expresión de MRP1 y compuestos que conducen a niveles reducidos de ARNm o proteína de la MRP1. Ejemplos no limitativos de un inhibidor de MRP1 son verapamilo y MK-571. Un ensayo para determinar si un compuesto particular es un inhibidor de MRP1 es, por ejemplo, la metodología descrita en Olson D.P. *et al.*, Cytometry 2001, 46 (2): 105-13.

50 c) Un inhibidor de la gamma-glutamyl transpeptidasa o gamma-glutamyl transferasa (GGTP o GGT), como los descritos por Silber *et al.*, Anal Biochem 1986, 158 (1): 68-71.

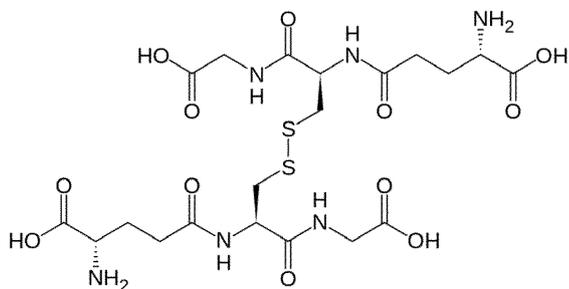
El término “inhibidor de GGTP”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la

actividad de la GGTP, que es una enzima que cataliza la transferencia del resto gamma-glutamilo de glutatión a un aceptor. El término inhibidor incluye, sin limitación, antagonistas de GGTP, anticuerpos contra GGTP, compuestos que impiden la expresión de GGTP y compuestos que conducen a niveles reducidos de ARNm o proteína de la GGTP. Los inhibidores de GGTP incluyen inhibidores tanto selectivos como no selectivos (que también afectan a asparagina sintetasa). Ejemplos no limitativos de un inhibidor de GGTP son acividina y ácido 2-amino-4-[[3-(carboximetil)fenil](metil)fosfono]butanoico (GGsTop™). Ensayos para determinar si un compuesto particular es un inhibidor de GGTP son, por ejemplo, los descritos por Silver *et al.*, *Anal Biochem* 1986, 158 (1): 68-71.

d) Un inhibidor de la captación de cistina, tal como se describe por Obrador, *et al.*, *Hepatology* 2002, 35, 74-81.

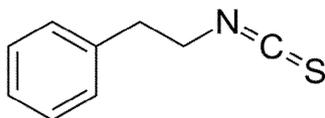
El término “inhibidor de la captación de cistina” se refiere a un compuesto que inhibe cualquiera de los sistemas mediante los cuales se transporta cistina extracelular dentro de la célula, incluyendo el sistema de X_c⁻ independiente de sodio y el sistema de XAG dependiente de sodio (McBean G.J. y Flynn J., *Biochem Soc Trans.* 2001, 29 (Pt6): 712-22). El término inhibidor incluye inhibidores tanto competitivos como no competitivos. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de captación de cistina son acivicina, L-glutamato, o-sulfato de L-serina, sulfinato de L-cisteína, L-cisteína, L-trans-pirrolidin-2,4-dicarboxilato y cainita. Ensayos para determinar si un compuesto particular es un inhibidor de la captación de cisteína son, por ejemplo, ensayos basados en la determinación de la captación de cisteína marcada con ³⁵S.

e) Disulfuro de glutatión (NOV-002), un compuesto que tiene la fórmula



o su sal de disodio, disulfuro de glutatión de disodio, tal como se describe por Gumireddy *et al.*, *J Carcinog Mutagen* 2013 (2013).

f) Isotiocianato de fenetilo, un compuesto que tiene la fórmula



tal como se describe por Trachootham, *et al.*, *Cancer Cell* 2006, 10: 241-252.

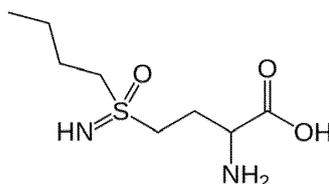
g) Un antagonista de receptor de glucocorticoides, tal como se describe por Min, *et al.*, *J Mol Med (Berl)* 2012, 90: 309-319.

El término “antagonista de receptor de glucocorticoides” se refiere a un compuesto que se une a receptor de glucocorticoides y carece de cualquier capacidad sustancial para activar el propio receptor. El término “antagonista de receptor de glucocorticoides” incluye tanto antagonistas neutros como antagonistas inversos. Un “antagonista neutro” es un compuesto que bloquea la acción del agonista pero no tiene ningún efecto sobre la actividad de receptor intrínseca o espontánea. Un “antagonista inverso” es capaz tanto de bloquear la acción del agonista en el receptor como de atenuar la actividad constitutiva del receptor. El término “antagonista” también incluye antagonistas competitivos, que son fármacos que se unen al mismo sitio que el ligando natural; antagonistas no competitivos que se unen a un sitio en el receptor diferente del ligando natural; antagonistas reversibles que se unen y se separan del receptor a tasas determinadas por cinética de receptor-ligando; y antagonistas irreversibles que se unen de manera permanente al receptor o bien formando un enlace covalente con el sitio activo o bien simplemente uniéndose de manera tan estrecha que la tasa de disociación es efectivamente nula. Ejemplos no limitativos de antagonistas de receptor de glucocorticoides son RU-486 (mifepristona), RU-43044, octahidrofenantrenos, dihidropiridinas espirocíclicas, trifenilmetanos y diaril éteres, cromenos, dibencil-anilinas, dihidroisoquinolinas, pirimidindionas, azadecalinas, aril-pirazolo-azadecalinas, 11-monoaril-esteroides, fenantrenos, dibenzol[2.2.2]cicloctanos y derivados, dibenzocicloheptanos y sus derivados, dibencil-anilinsulfonamidas y sus derivados, dihetero(aril)pentanol, derivados de cromeno, azadecalinas, arilquinolonas, 11,21-bisaril-esteroides y 11-arilo, y 16-hidroxi-esteroides y los antagonistas-agonistas dobles beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona, y triamcinolona. Si un compuesto particular es un antagonista de receptor de glucocorticoides puede

determinarse, por ejemplo, mediante kits comerciales, tales como el kit de indicador de la ruta de receptor de glucocorticoides (BPS BIOSCIENCE, SAN DIEGO, CA, EE. UU.).

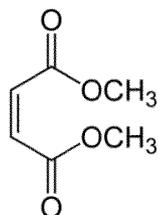
5 h) Un agente anti-IL-6, tal como se describe por Obrador *et al.* J Biol Chem 2011, 286: 15716-15727. El término "agente anti-IL-6" se refiere a un compuesto que es capaz de reducir la actividad de IL-6 ya sea reduciendo sus niveles, bloqueando total o parcialmente la unión a su receptor o inhibiendo total o parcialmente su actividad de receptor. El término "agente anti-IL-6" incluye anticuerpos inhibidores contra IL-6, es decir, anticuerpos que se unen a IL-6 impidiendo que IL-6 se una a su receptor, tales como, por ejemplo, elsilimomab y siltuximab, e inhibidores de receptor de IL-6, tales como tocilizumab. Ensayos para determinar si un compuesto particular es un agente anti-IL6
10 son, por ejemplo, un ELISA para determinar niveles de IL6, tal como el kit de Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU., o un ensayo para determinar la señalización intracelular derivada de la unión de IL6 a su receptor, como matriz de PCR plus de la ruta de señalización de IL6/STAT3 de Quiagen (Valencia, CA, EE. UU.).

15 i) Butionina-sulfoximina (BSO), que es un compuesto que tiene la fórmula



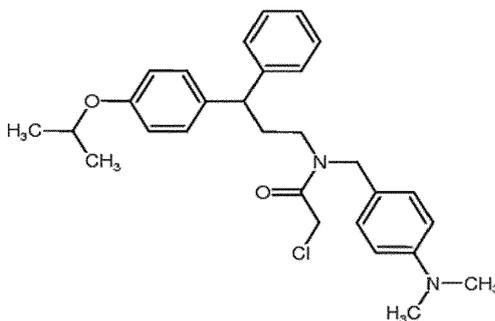
El efecto de agotamiento de glutatión de BSO se ha descrito por Terradez P. *et al.*, Biochem J. 1993, 292: 477-483.

20 j) Maleato de dietilo o DEM, que es un compuesto que tiene la fórmula



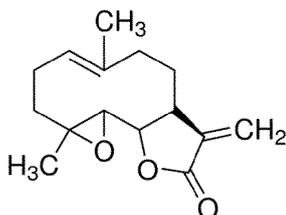
25 El efecto de agotamiento de glutatión de DEM se ha descrito por Estrela J. M. *et al.*, Nat Med 1995, 1(1): 84-88.

k) NPD926, un compuesto que tiene la fórmula



30 El efecto de agotamiento de glutatión de NPD926 se ha descrito por Kawamura T *et al.*, Biochem J 2014, 463: 53-63.

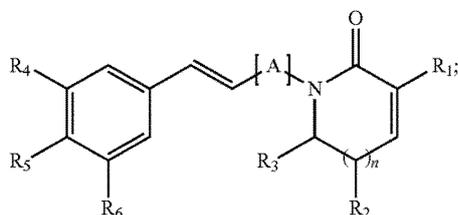
l) Partenolida, un compuesto que tiene la fórmula



35 El efecto de agotamiento de glutatión de partenolida se ha descrito por Pei S. *et al.*, J Biol Chem 2013, 288 (47):

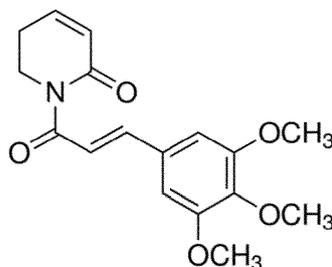
33542-58.

m) Un compuesto que tiene la fórmula



5 en la que A es C(O) o S(O)₂; en la que n=0, 1, 2 ó 3; en la que el carbono en orto del anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido con un halógeno; en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C≡C-alquilo, C≡C-cicloalquilo, haluro de C≡C-cicloalquilo, C≡C-arilo, haluro de C≡C-arilo, y un grupo arilo; en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, y un grupo arilo; en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, y un grupo arilo; y, en la que cada uno de R₄, R₅, y R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ceto, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxilo, metoxilo, aminoalquilo, aminoalquenilo, y un grupo aminoalcoxilo.

15 En particular, piperlongumina, un compuesto que tiene la fórmula



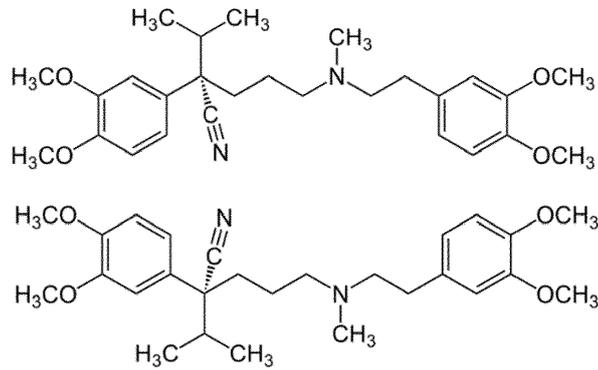
20 El efecto de agotamiento de glutatión de piperlongumina se ha descrito por Pei S. *et al.*, citado anteriormente.

n) Un inhibidor de una proteína de la familia de bromodominio y dominio extraterminal tal como se describe por Shao Q. *et al.*, Cancer Research 2014, 74 (23):7090-102.

25 El término “inhibidor de una proteína de la familia de bromodominio y dominio extraterminal (BET)” o “inhibidor de BET” se refiere a un compuesto que se une al bromodominio de proteínas de bromodominio y extraterminal (BET) BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT impidiendo la interacción proteína-proteína entre proteínas de BET e histonas acetiladas y factores de transcripción. El término “inhibidor de BET” incluye inhibidores que seleccionan como diana cualquiera de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Ejemplos no limitativos de inhibidores de BET son JQ1, GSK525762A y OTX-015. Ensayos para determinar si un compuesto particular es un inhibidor de BET son, por ejemplo, el ensayo de proximidad homogénea de BioTek (Winooski, VT, EE. UU.) para la selección de inhibidores de BRD4.

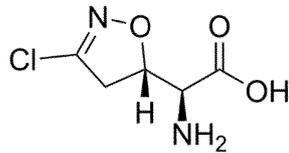
30 En una realización particular, el agente de agotamiento de glutatión de la combinación de la invención se selecciona del grupo que consiste en: a) un oligodesoxinucleótido antisentido de Bcl-2; b) un inhibidor de proteína de resistencia a múltiples fármacos 1; c) un inhibidor de la gamma-glutamyl transpeptidasa; d) un inhibidor de la captación de cistina; e) disulfuro de glutatión de disodio; f) isotiocianato de fenetilo; g) un antagonista de receptor de glucocorticoides; h) un agente anti-IL-6; i) butionina-sulfoximina; j) maleato de dietilo; k) NPD926; l) partenolida; m) piperlongumina y n) un inhibidor de una proteína de la familia de bromodominio y dominio extraterminal, en particular GSK525762A o I-BET762.

40 En una realización más particular, el inhibidor de proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 es verapamilo, que es un compuesto que tiene la fórmula



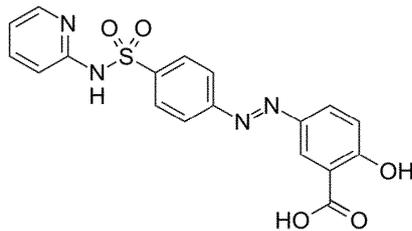
En una realización más particular, el inhibidor de gamma-glutamil transpeptidasa es acivicina, que es un compuesto que tiene la fórmula

5



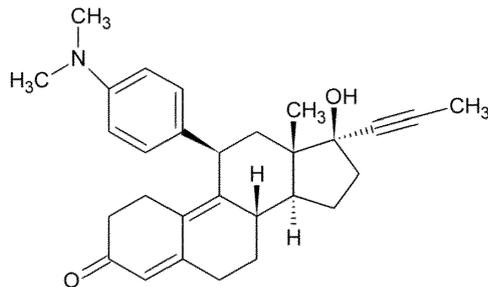
En una realización más particular, el inhibidor de la captación de cistina es sulfasalazina, que es un compuesto que tiene la fórmula

10



En una realización más particular, el antagonista de receptor de glucocorticoides es RU-486 o mifepristona, que es un compuesto que tiene la fórmula

15

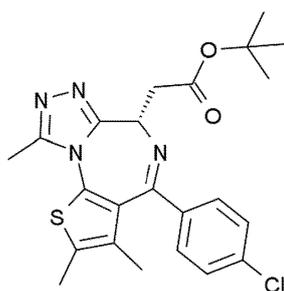


En una realización más particular, el agente anti-IL-6 es un anticuerpo inhibidor contra IL-6 o un inhibidor del receptor de IL-6. En una realización incluso más particular, el agente anti-IL-6 se selecciona del grupo que consiste en tocilizumab, elsilimomab y siltuximab. El término "tocilizumab" se refiere a un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6. El término "elsilimomab" se refiere a un anticuerpo monoclonal de ratón contra IL-6. El término "siltuximab" o "CNTO 328" se refiere a un anticuerpo monoclonal quimérico contra IL-6.

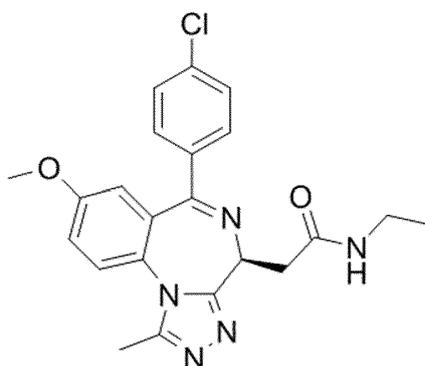
20

En una realización más particular, el inhibidor de una proteína de la familia de bromodominio y dominio extraterminal se selecciona del grupo que consiste en JQ1, GSK525762A y OTX-015. El término "JQ1" se refiere a un compuesto de fórmula

25

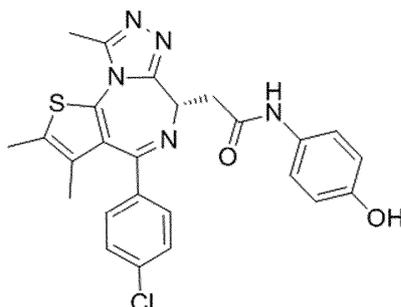


El término "GSK525762A" se refiere a un compuesto de fórmula



5

El término "OTX-015" se refiere a un compuesto de fórmula



10

El término "CPI-0610" se refiere al compuesto de # de cat. de referencia: 206117 comercializado por MedKoo Biosciencias Inc.

15

En una realización particular, el agente de agotamiento de glutatión es maleato de dietilo, GSK525762A (I-BET762) o piperlongumina.

20

En la etapa S5 se detiene el calentamiento directo y en la etapa S6 se detiene el campo eléctrico alternante no ionizante. Se indica que las etapas S5 y S6 pueden producirse simultáneamente o el calentamiento directo puede detenerse antes de detenerse el campo electromagnético alternante no ionizante, de tal manera que sólo se aplica el campo electromagnético alternante no ionizante durante un tiempo predeterminado después de detenerse el calentamiento directo.

25

Se indica que el orden en el que se presentan las etapas en la figura 11 no requiere ningún orden cronológico en las etapas S1 a S5. Por ejemplo, las etapas S3 y/o S4 (dependiendo de si cualquiera de ellas o ambas se implementan en el método) pueden implementarse al mismo tiempo que el inicio de la etapa S1, o un tiempo predeterminado después de comenzar la etapa S1 pero antes de comenzar la etapa S2, o al mismo tiempo que el inicio de la etapa S2, o una cantidad predeterminada de tiempo después del inicio de la etapa S2. Además, en ejemplos en los que se implementan tanto S3 como S4, pueden implementarse al mismo tiempo o en tiempos diferentes. Por ejemplo, independientemente de cuándo (o si) se implementa la etapa S4, la etapa S3 puede implementarse al mismo tiempo que el inicio de la etapa S1, o un periodo de tiempo predeterminado después del inicio de la etapa S1 pero antes del inicio de la etapa S2, o al mismo tiempo que el inicio de la etapa S2, o un tiempo predeterminado después del inicio de la etapa S2. Mientras tanto, independientemente de cuándo (o si) se implementa la etapa S3, la etapa S4 puede implementarse al mismo tiempo que el inicio de la etapa S1, o un tiempo predeterminado después del inicio de la etapa S1 pero antes del inicio de la etapa S2, o al mismo tiempo que el inicio de la etapa S2 o un tiempo

30

predeterminado después del inicio de la etapa S2. Además, la etapa S1 puede aplicarse durante un primer periodo de tiempo y la etapa S2 puede aplicarse durante un segundo periodo de tiempo, y el segundo periodo de tiempo puede estar parcial o completamente superpuesto con el primer periodo de tiempo o el segundo periodo de tiempo puede comenzar cuando caduca el primer periodo de tiempo.

5 Por ejemplo, el campo electromagnético alternante no ionizante (por ejemplo, a 300 kHz) puede proporcionarse al mismo tiempo que la composición anticancerosa y el agente de agotamiento de GSH (por ejemplo, pterostilbeno y gemcitabina). El campo electromagnético alternante se aplica durante dos horas, y el calentamiento se aplica dentro de este periodo de dos horas (por ejemplo, para calentar el sitio diana hasta una temperatura de 52 °C durante 10 minutos). En otro ejemplo, en primer lugar, puede proporcionarse el campo electromagnético alternante no ionizante (por ejemplo, a 300 kHz) durante un primer periodo de tiempo (por ejemplo, 2 horas), y, tras caducar el primer periodo de tiempo, se aplica calentamiento en combinación con la composición anticancerosa y/o el agente de agotamiento de GSH (por ejemplo, pterostilbeno con calentamiento hasta 47 °C durante dos horas).

15 En el método, el campo electromagnético alternante no ionizante puede tener una frecuencia de entre 10 kHz y 500 kHz, proporcionando una densidad de flujo magnético de entre 0,1 pT y 1 mT, o entre 0,1 pT y 100 µT, o entre 100 µT y 1 mT, y/o la amplitud de intensidad de campo eléctrico correspondiente de entre 1 V/cm y 3 V/cm dependiendo de la impedancia tisular y puede aplicarse durante un periodo de tiempo de entre 1 minuto y 24 horas.

20 El calentamiento directo calienta preferiblemente el sitio diana hasta una temperatura de al menos 42 °C, y preferiblemente entre 42 °C y 57 °C.

Calentamiento del sitio diana mediante el campo de tratamiento tumoral

25 El mecanismo mediante el cual el campo magnético oscilante del campo de tratamiento tumoral puede provocar calentamiento del tejido es mediante inducción de corrientes de Foucault (o "corrientes parásitas") en el tejido. Estas corrientes giran alrededor de las líneas de campo magnético en el tejido y, mediante el efecto Joule, pueden calentar las células tumorales. Esto se debe a la conductividad, σ , del tejido vivo. La conductividad de tejido tumoral aumenta al aumentar la frecuencia del campo magnético oscilante y es de aproximadamente 0,15 siemens/metro a 300 kHz.

30 Esta conductividad proporciona el trayecto para corrientes parásitas microscópicas que fluyen en trayectos circulares. La potencia por unidad de masa, P, que calienta estas células viene dada por la siguiente ecuación:

$$P = \pi^2 B^2 d^2 f^2 / (6 \cdot \rho \cdot D)$$

35 donde B es la densidad de flujo magnético, d es la profundidad de tejido a lo largo de la cual se proporciona el campo magnético, f es la frecuencia de campo, ρ es la resistividad tisular (inversa a la conductividad eléctrica) y D es la densidad másica del tejido.

40 La conductividad de tejido tumoral puede ser hasta cinco veces superior a la conductividad de tejido sano y tiene un valor aproximado de 0,15 siemens/metro a 100-300 kHz. D para tejido biológico es variable (entre 900-1050 kg/m³), pero puede aproximarse por la del agua, 1000 kg/m³. La densidad más alta de flujo magnético del campo de tratamiento tumoral es de 1 mT. La frecuencia más alta es de 300 kHz. En los experimentos *in vitro*, el grosor del matraz de cultivo era de aproximadamente 1 mm, que es el valor de d. Esto da un valor para P de 20 pW/kg. Esto es un valor extremadamente bajo. Por tanto, el mecanismo del campo de TT no se debe al calentamiento. La muerte celular puede ser consecuencia de perturbación de carga en las mitocondrias. Este efecto es más intenso en tejidos tumorales debido a su conductividad superior, aproximadamente cinco veces superior a la conductividad de células sanas. El efecto sinérgico con hipertermia puede ser atribuible a un aumento de la conductividad asociado con un aumento en la movilidad de las moléculas cargadas.

50 Todo lo anterior está completamente dentro del alcance de la presente divulgación y se considera que forma la base para realizaciones alternativas en las que se aplican una o más combinaciones de las características descritas anteriormente, sin limitación a la combinación específica divulgada anteriormente. A la vista de esto, habrá muchas alternativas que implementan las enseñanzas de la presente divulgación. Se espera que un experto en la técnica será capaz de modificar y adaptar la divulgación anterior para adaptarla a sus propias circunstancias y requisitos dentro del alcance de la presente divulgación, al tiempo que se conservan algunos o la totalidad de los efectos técnicos de la misma, o bien divulgados o bien que pueden derivarse a partir de lo anterior, a la vista de su conocimiento común general en esta técnica.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para tratar un sitio diana canceroso, que comprende:
 - 5 un emisor (10, 14) electromagnético que comprende uno o más electrodos con un recubrimiento eléctricamente aislante para prevenir el contacto eléctrico entre los electrodos y el sitio diana, estando el emisor electromagnético configurado para proporcionar un campo de tratamiento tumoral en un sitio diana mediante el uno o más electrodos, siendo el campo de tratamiento tumoral un campo electromagnético alternante no ionizante que tiene una frecuencia de entre 10 kHz y 300 kHz; y que tiene además una
 - 10 densidad de flujo magnético de entre 0,1 pT y 1 mT;
 - una fuente (20, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800) de calor configurada para proporcionar calor en el sitio diana para provocar hipertermia en el sitio diana; y
 - 15 un controlador (40) electrónico para controlar electrónicamente el emisor electromagnético y la fuente de calor;
 - en el que el aparato está configurado para aplicar el campo electromagnético alternante no ionizante y el calentamiento de manera independiente.
 - 20 2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el aparato está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante en la diana durante un primer periodo de tiempo, y para proporcionar el calentamiento directo en el sitio diana durante un segundo periodo de tiempo.
 - 25 3. Aparato según la reivindicación 1 ó 2, en el que el aparato está configurado para proporcionar el campo electromagnético alternante no ionizante en el sitio diana durante un primer periodo de tiempo de entre 1 minuto y 24 horas.
 - 30 4. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que el aparato está configurado además para proporcionar el calentamiento en el sitio diana durante un segundo periodo de tiempo de entre 1 minuto y 360 minutos, opcionalmente en el que el calentamiento se aplica simultáneamente al campo electromagnético alternante no ionizante durante un tercer periodo de tiempo.
 - 35 5. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que el emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante en el sitio diana que tiene una densidad de flujo magnético de entre 0,1 pT y 100 μ T.
 - 40 6. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante en el sitio diana que tiene una densidad de flujo magnético de entre 0,5 μ T y 1 mT.
 - 45 7. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante en el sitio diana que tiene una densidad de flujo magnético de entre 8 μ T y 1 mT.
 8. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que emisor electromagnético está configurado para proporcionar un campo electromagnético alternante que tiene una frecuencia de entre 100 kHz y 300 kHz.
 - 50 9. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de calor está configurada para calentar el sitio diana hasta una temperatura de más de 42 °C y preferiblemente entre 42 °C y 57 °C.
 - 55 10. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de calor comprende un emisor de ultrasonidos configurado para proporcionar radiación de ultrasonidos al sitio diana, opcionalmente en el que la radiación de ultrasonidos tiene una o más zonas focales en el sitio diana.
 - 60 11. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de calor comprende un emisor electromagnético configurado para proporcionar radiación electromagnética al sitio diana.
 - 65 12. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de calor comprende una bomba de fluidos configurada para bombear fluido al sitio diana y un elemento de calentamiento para calentar el fluido antes de que alcance el sitio diana.
 13. Aparato según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de calor comprende un emisor de calor por conducción configurado para proporcionar calor al sitio diana por conducción de calor.

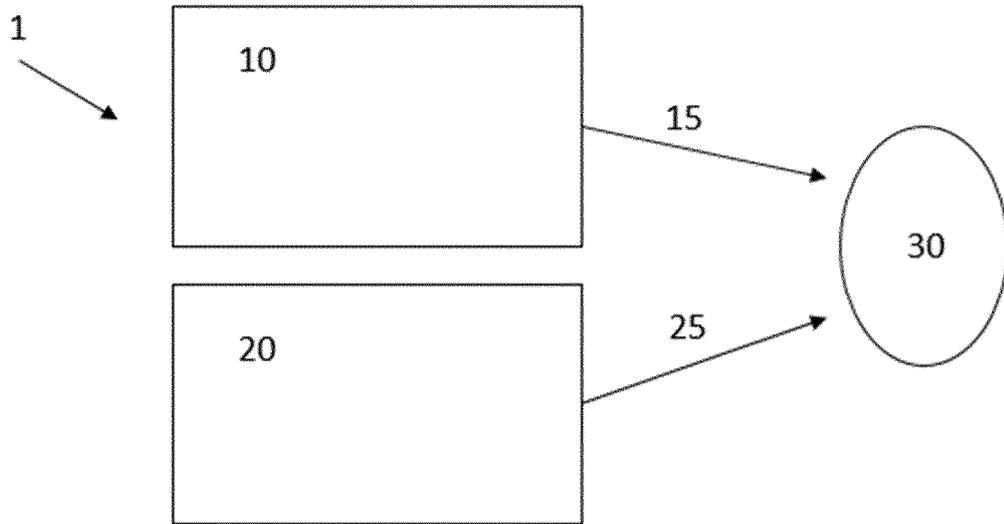


FIG. 1

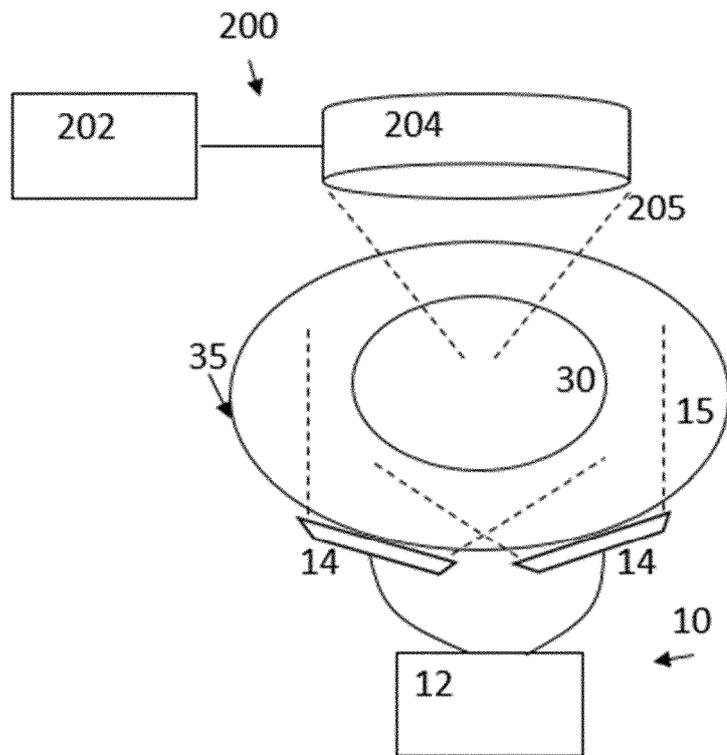


FIG. 2

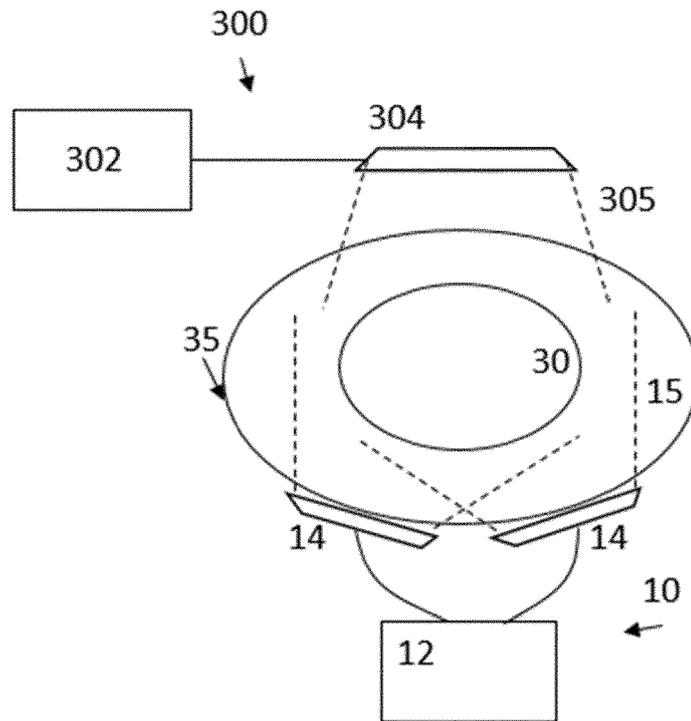


FIG. 3

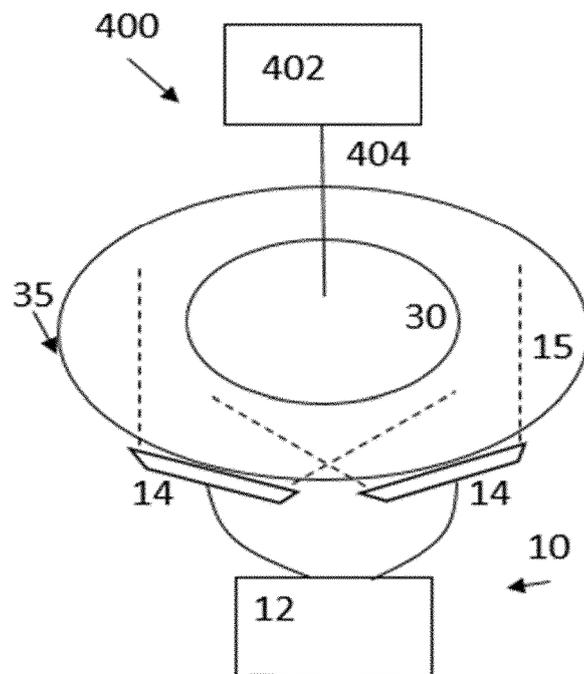


FIG. 4

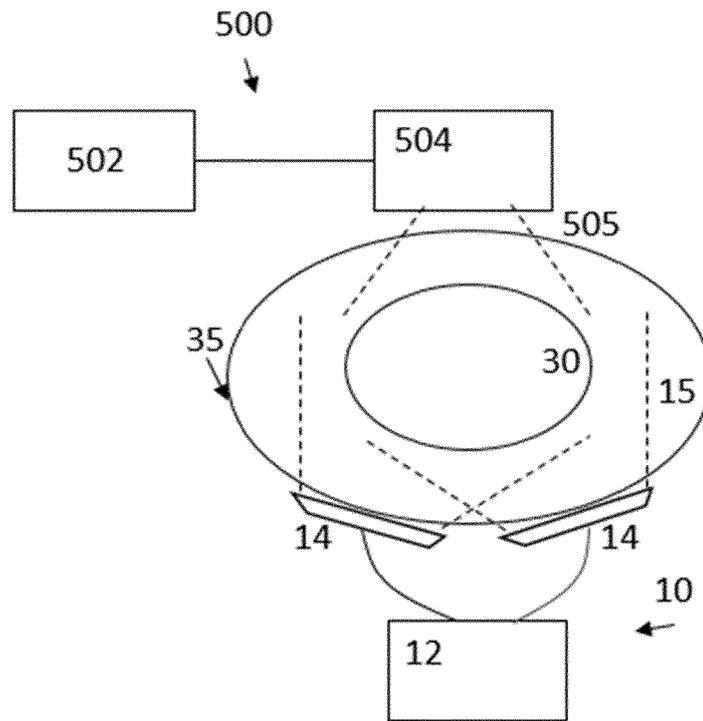


FIG. 5

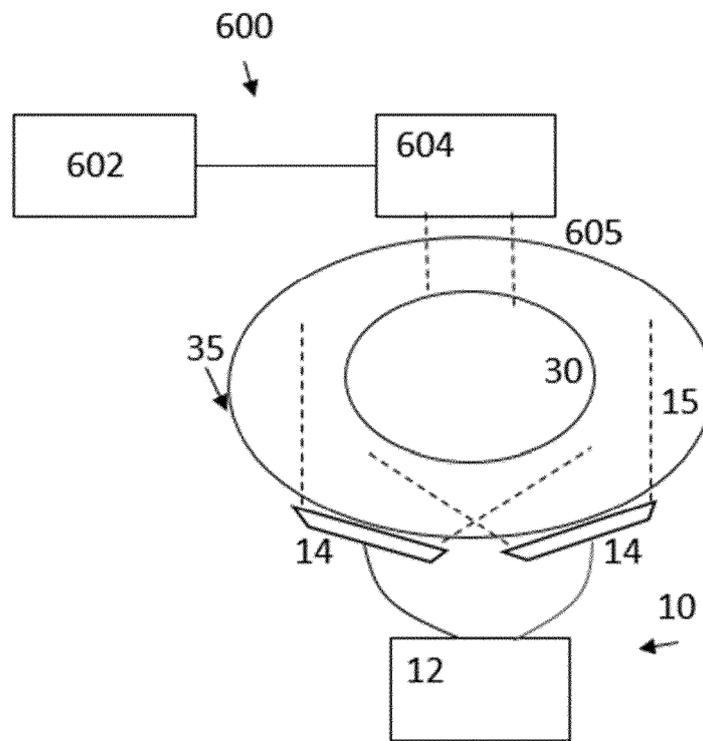


FIG. 6

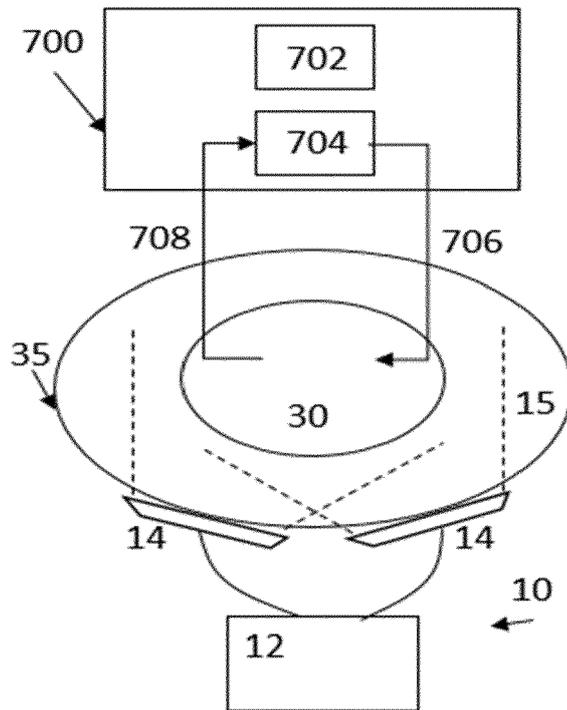


FIG. 7

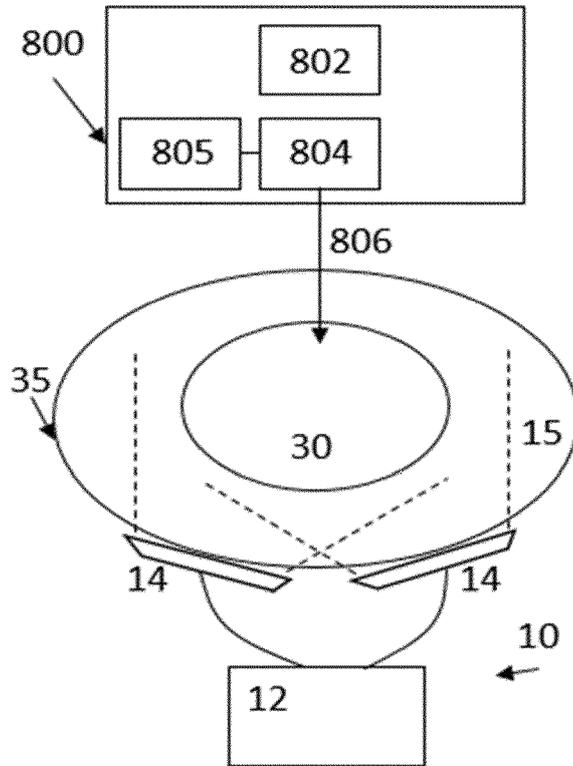


FIG. 8

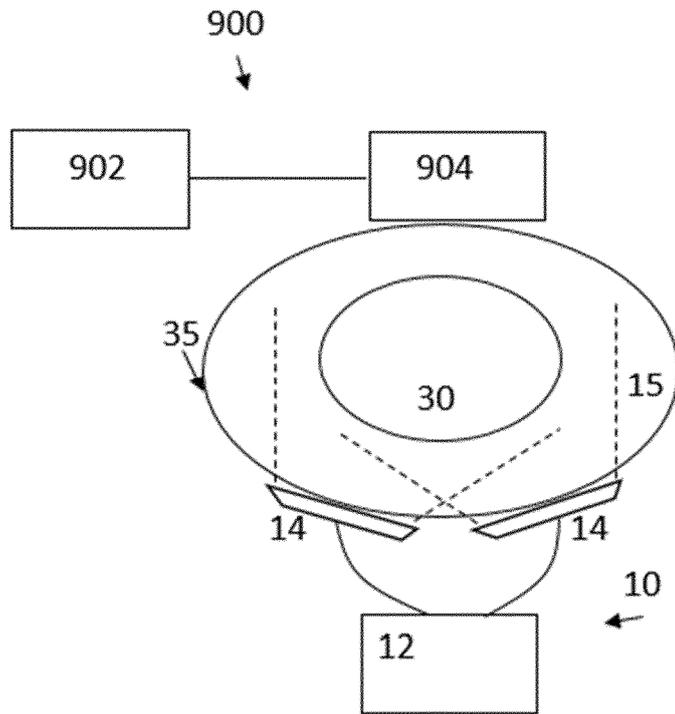


FIG. 9

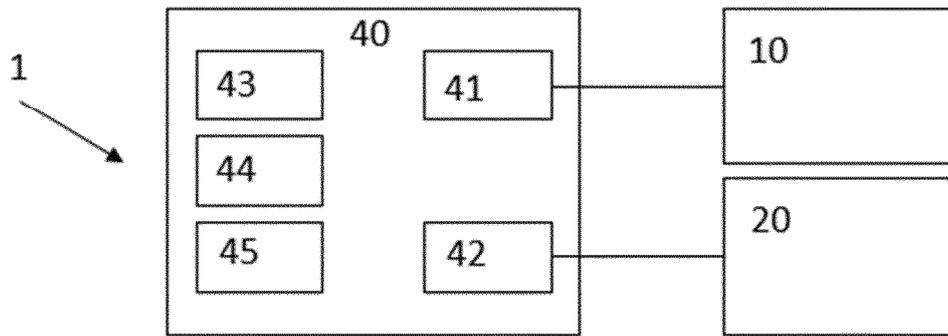


FIG. 10

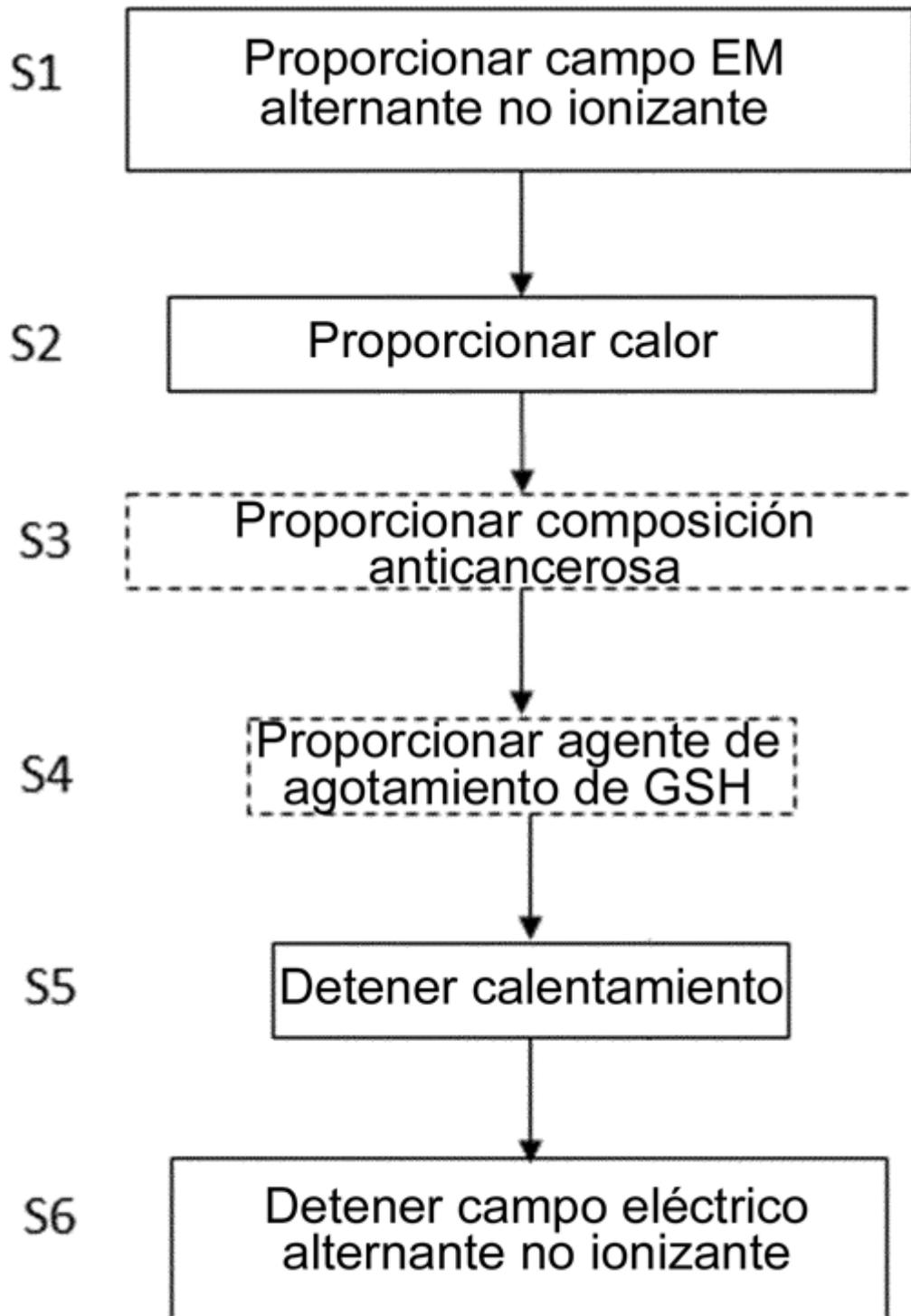


FIG. 11

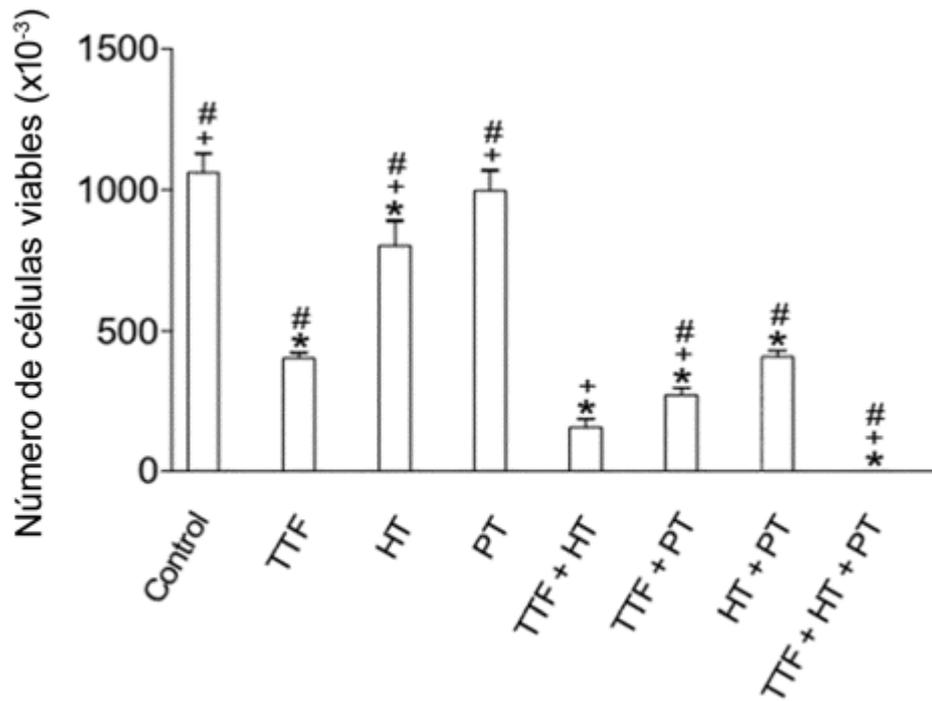


FIG. 12

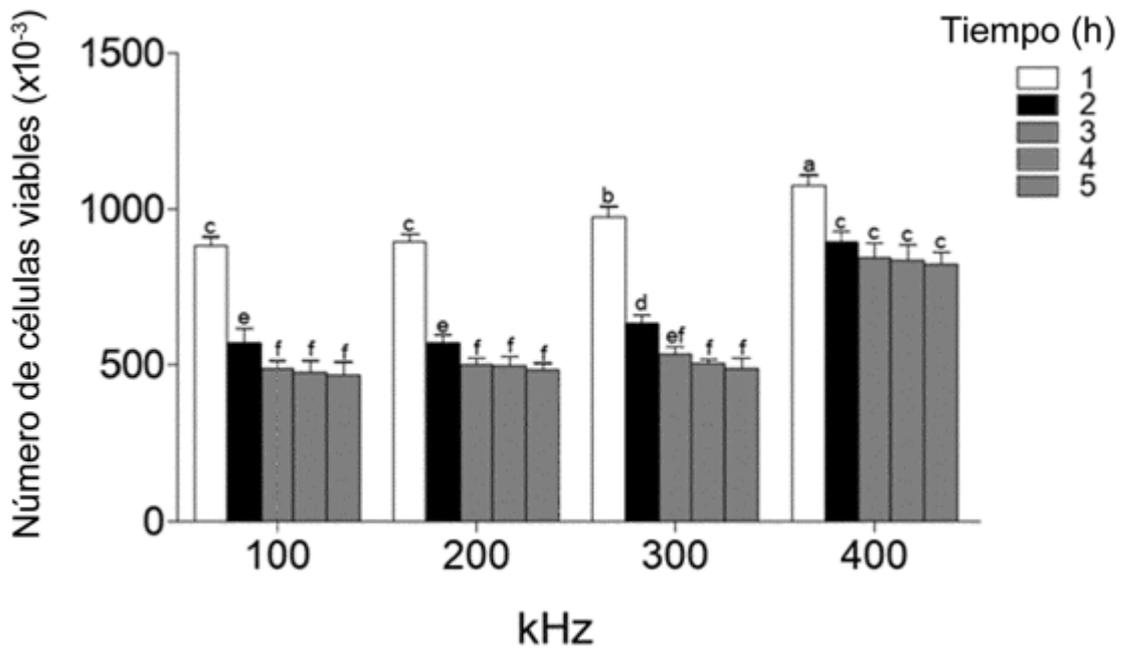


FIG. 13

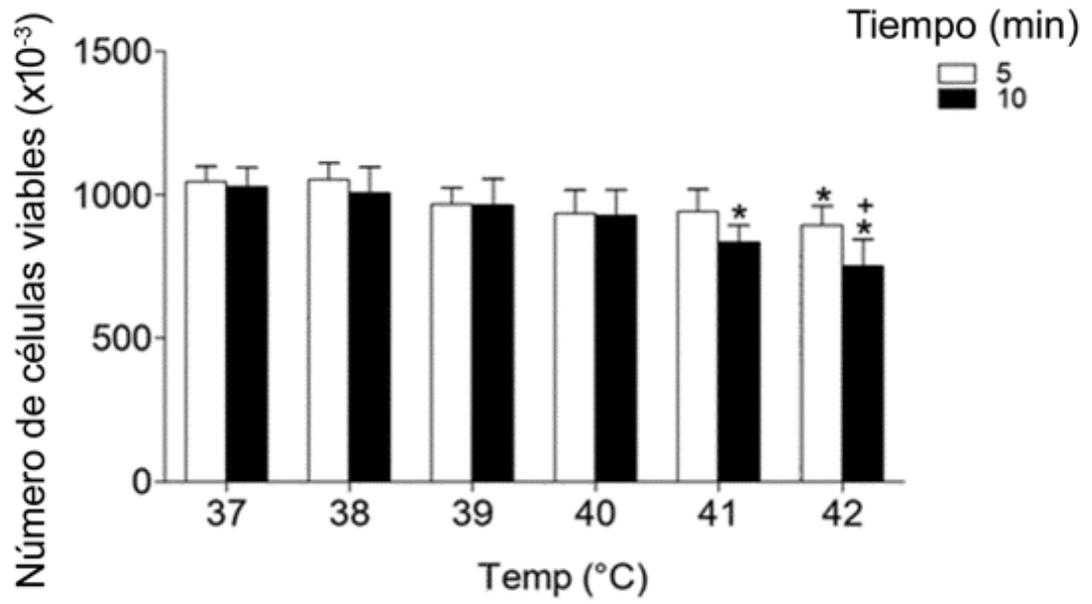


FIG. 14

FIG. 15A

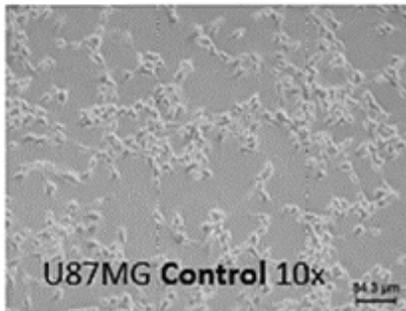


FIG. 15B

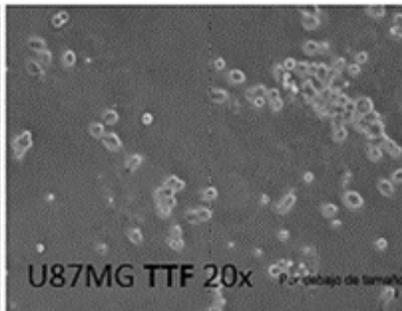


FIG. 15C

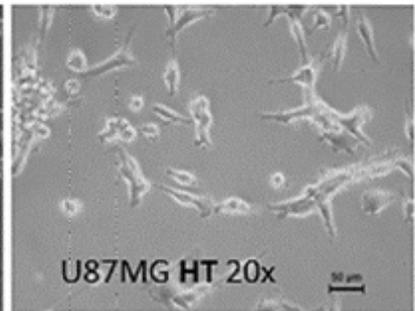


FIG. 15D

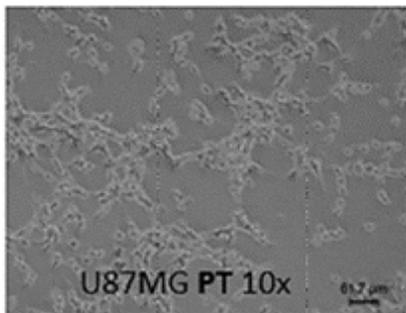


FIG. 15E

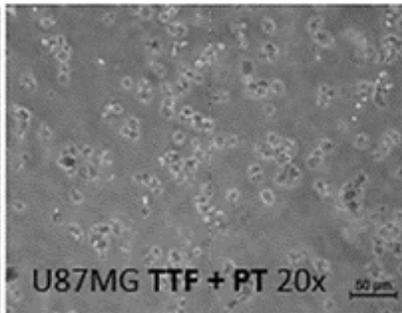
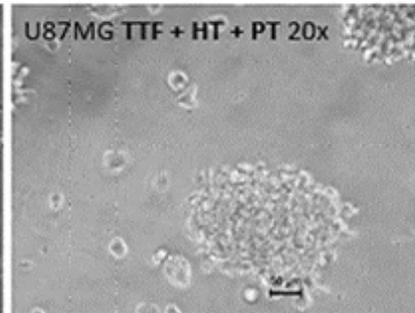


FIG. 15F



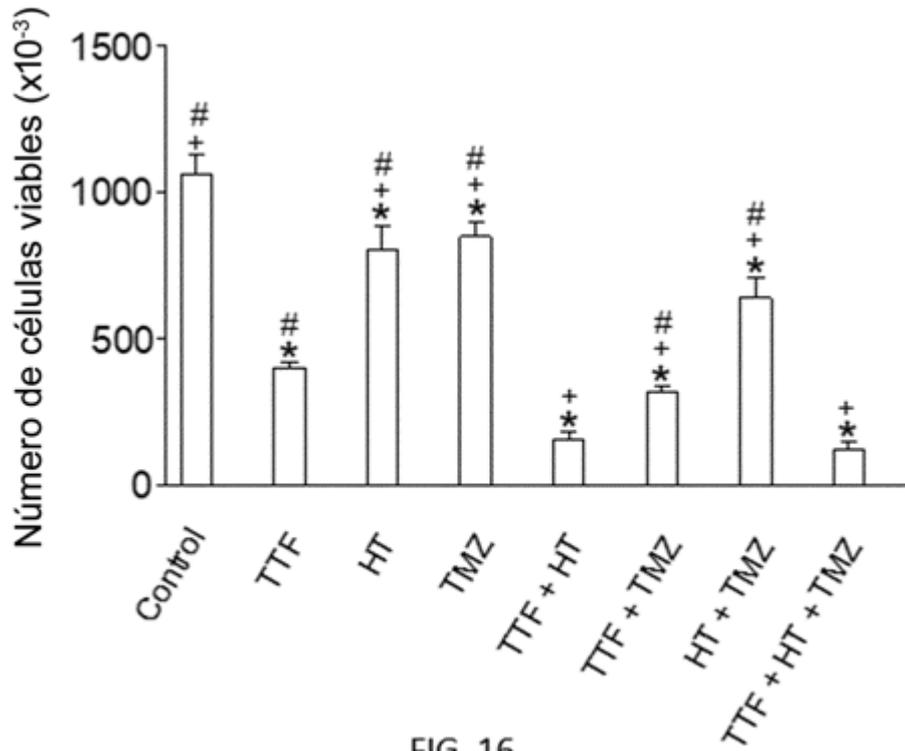


FIG. 16

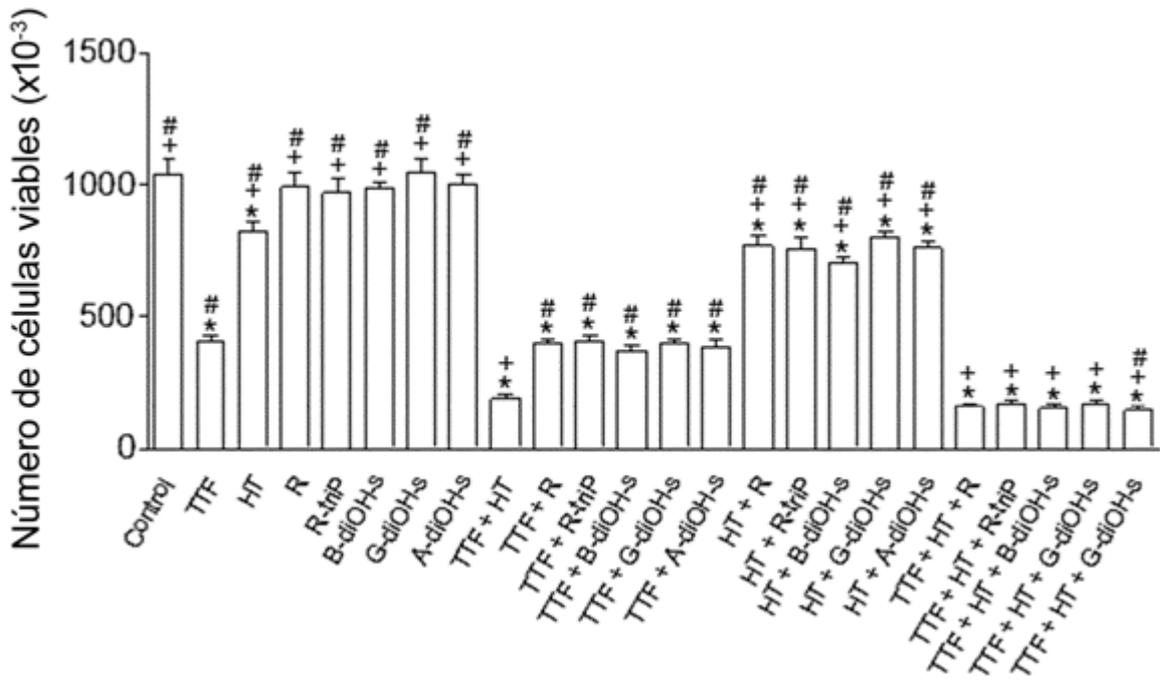


FIG. 17

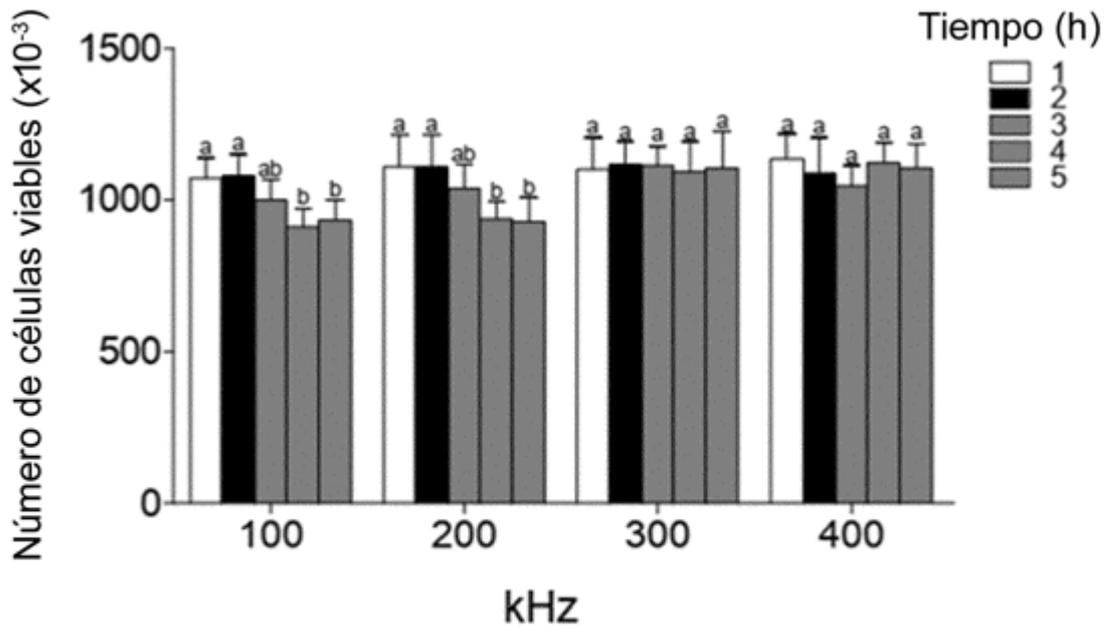


FIG. 18

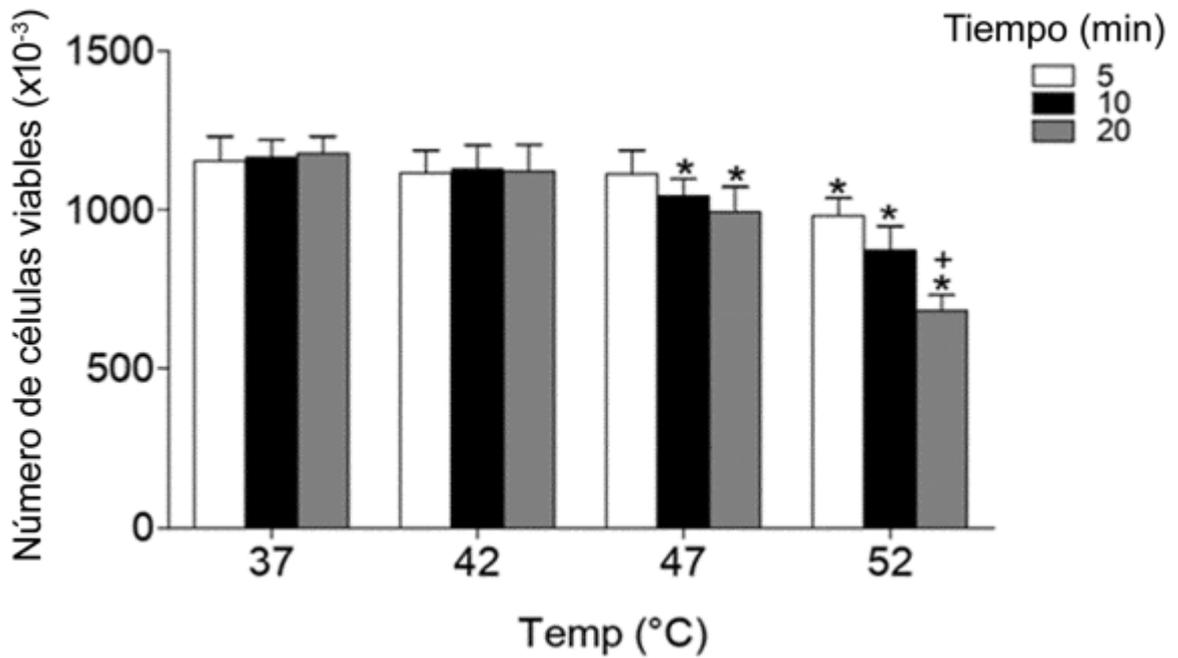


FIG. 19

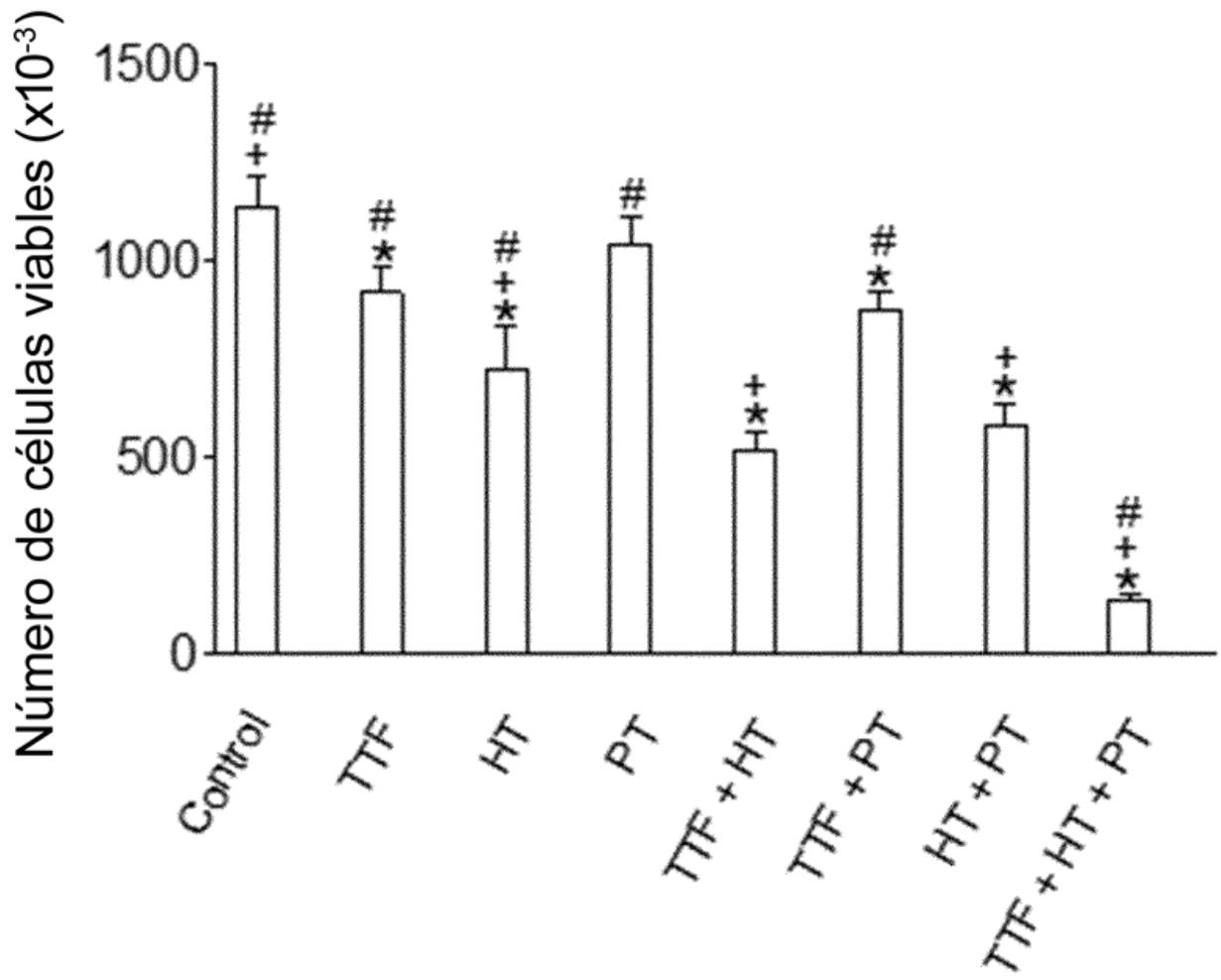


FIG. 20

FIG. 21A

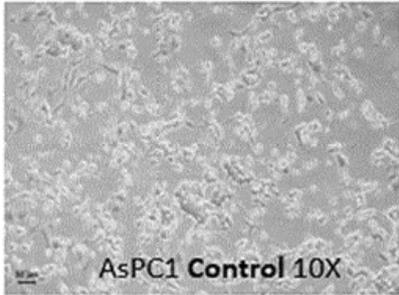


FIG. 21B

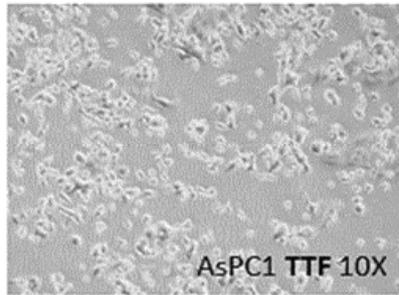


FIG. 21C

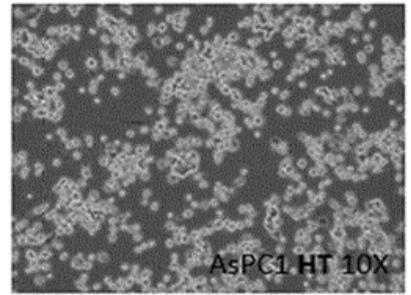


FIG. 21D

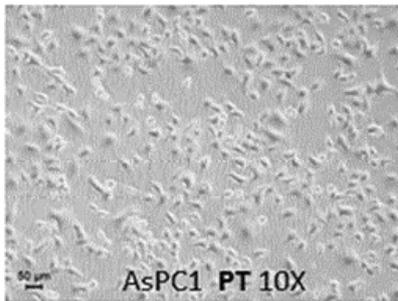


FIG. 21E

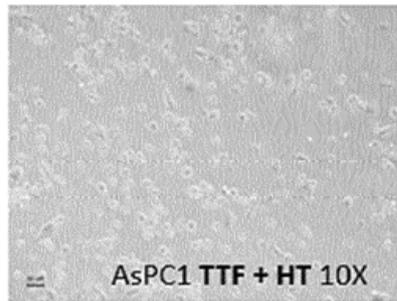


FIG. 21F

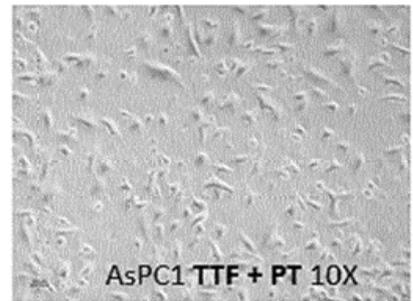


FIG. 21G

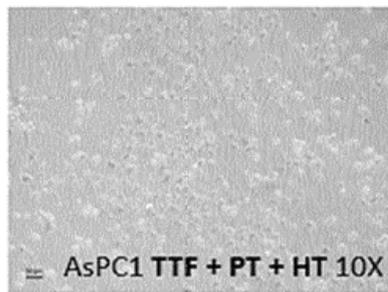


FIG. 21H

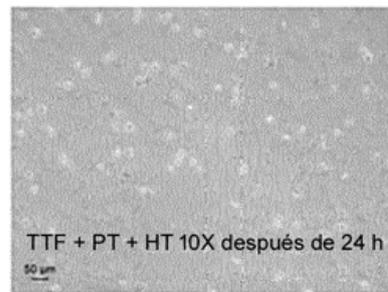


FIG. 22

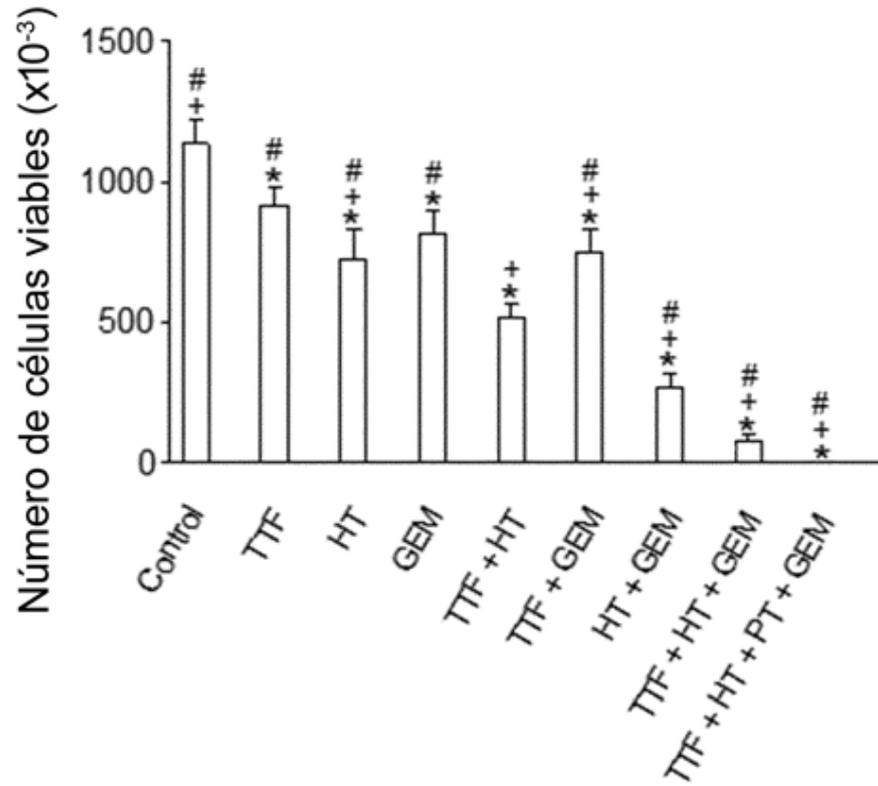
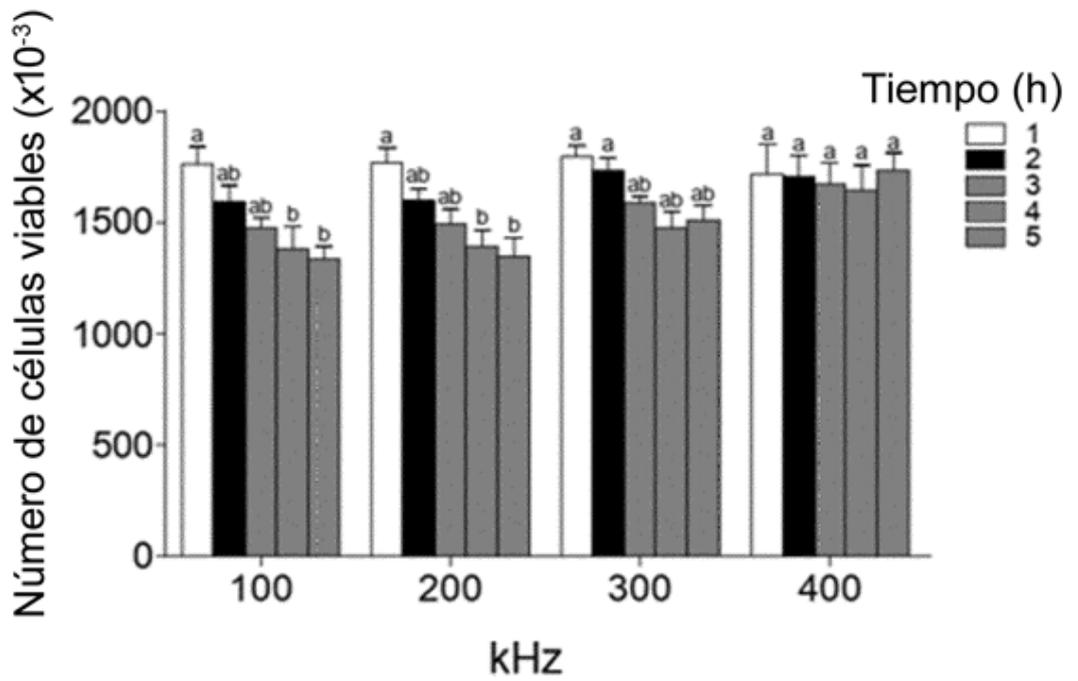


FIG. 23



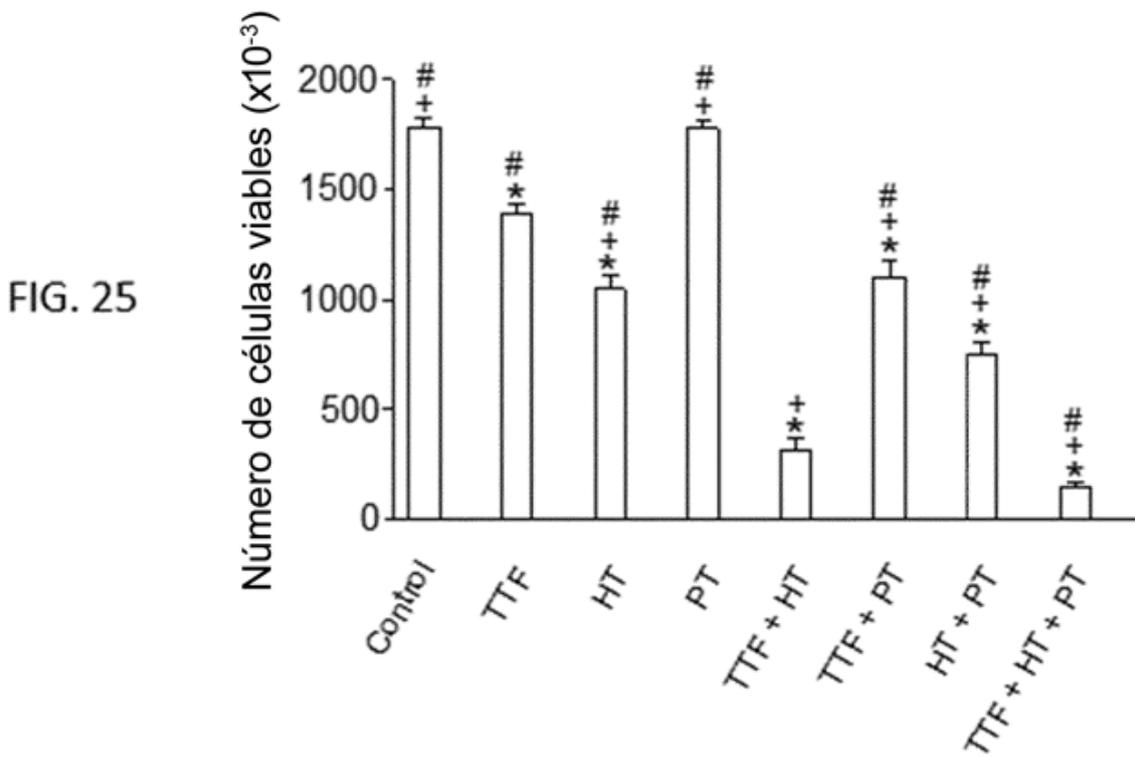
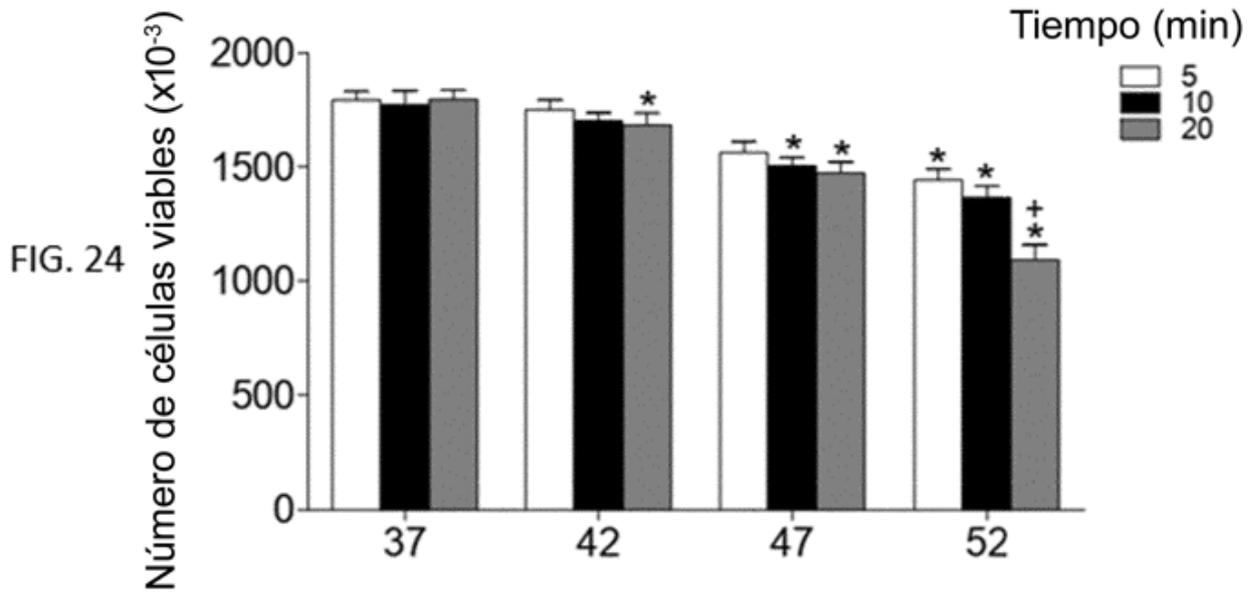


FIG. 26A

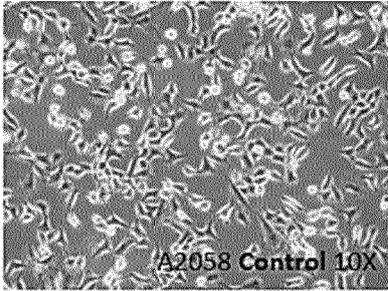


FIG. 26B

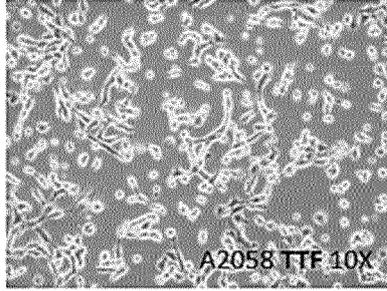


FIG. 26C

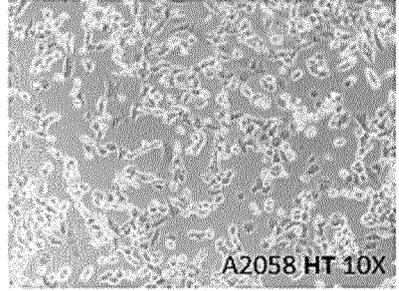


FIG. 26D

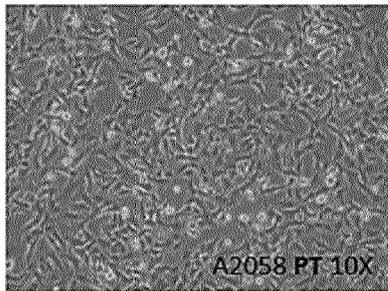


FIG. 26E

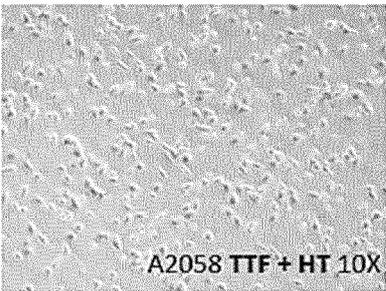


FIG. 26F

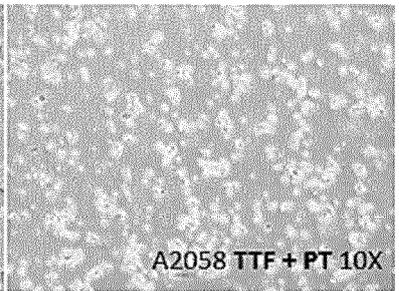


FIG. 26G

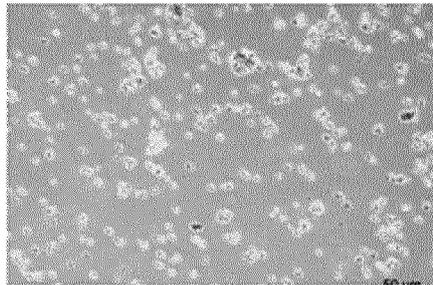
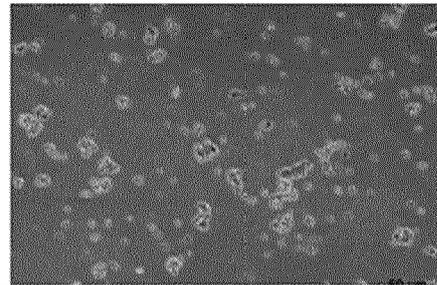


FIG. 26H



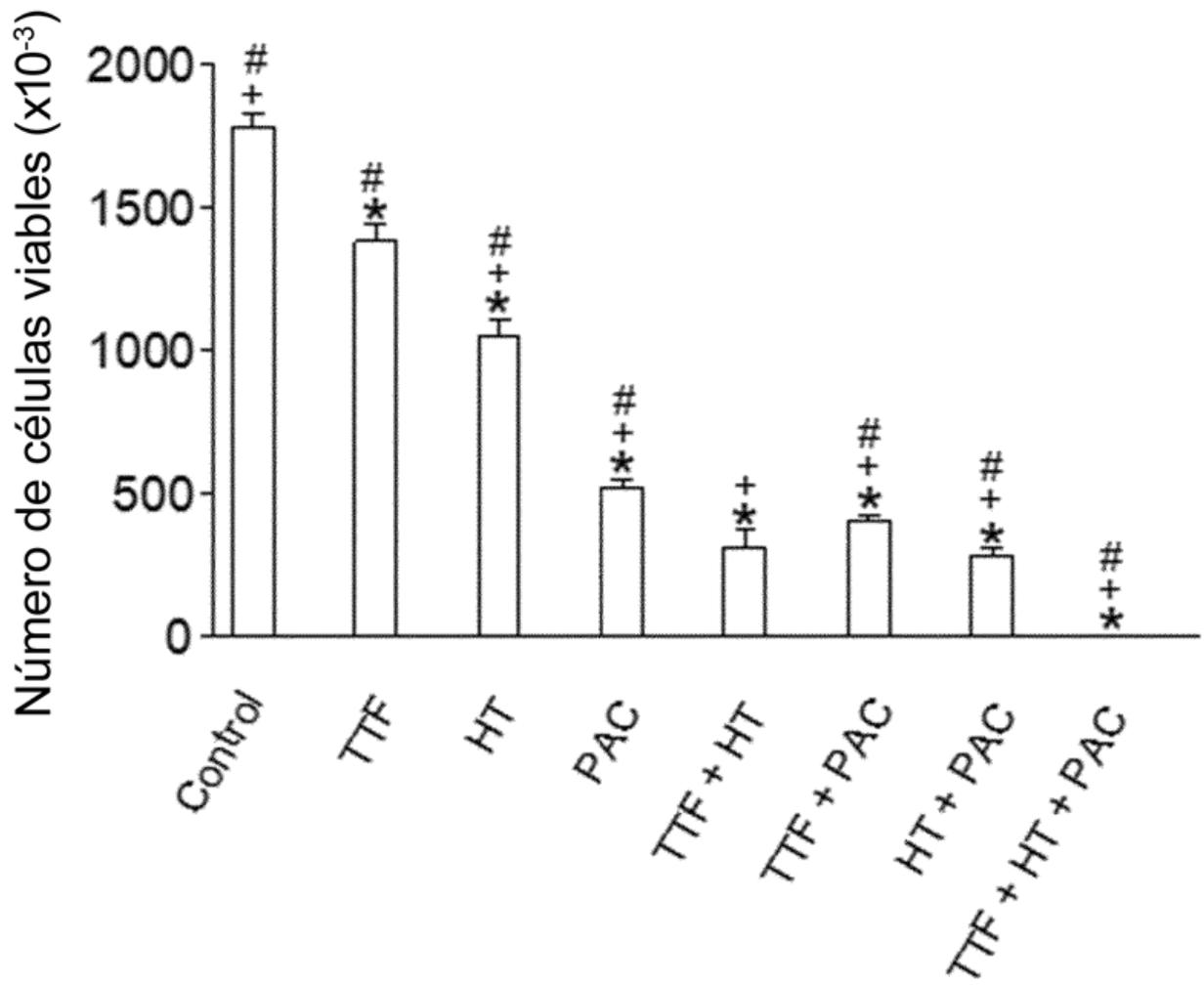


FIG. 27