

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 717**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/22 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

G02B 26/08 (2006.01)

G02B 6/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08102902 .7**

96 Fecha de presentación: **11.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1955649**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Sistema para terapia y diagnóstico interactivo, fotodinámico, intersticial y fototérmico de tumores**

30 Prioridad:
14.11.2001 SE 0103771

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
**SpectraCure AB
Magistratsvägen 10
226 43 Lund , SE**

72 Inventor/es:
**Svanberg, Sune;
Andersson-Engels, Stefan y
Svanberg, Katarina**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 378 717 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema para terapia y diagnóstico interactivo, fotodinámico, intersticial y fototérmico de tumores

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se refiere a un sistema para terapia y diagnóstico intersticial, fotodinámico y fototérmico de un tumor en un lugar tumoral en el cuerpo, en el que se conduce radiación al mencionado lugar para dicha terapia y diagnóstico. El sistema comprende, como mínimo, dos conductores primarios de radiación insertados en extremos distales de los mismos intersticialmente en un tumor y en una fuente de radiación de diagnóstico adaptada para ser activada y para transmitir radiación de diagnóstico pasando, como mínimo, por uno de dichos conductores primarios de radiación hacia los extremos distales del mismo, a efectos de distribución en dicho tumor.

Dentro del campo de la terapia médica de enfermedades tumorales, se ha desarrollado una serie de modalidades de tratamiento para el tratamiento de enfermedades por tumores malignos, por ejemplo, tumefacción. El funcionamiento, tratamiento citoestático, tratamiento con radiación ionizante (radiación gamma o de partículas), terapia de isótopos y braquiterapia utilizando agujas radioactivas son ejemplos de modalidades de tratamiento habituales. A pesar de grandes progresos dentro de la terapia, las enfermedades tumorales continúan representando sufrimientos para muchos seres humanos, y son responsables de un elevado porcentaje de muertes en los países occidentales. Una modalidad de tratamiento relativamente nueva, la terapia fotodinámica, abreviada habitualmente PDT, proporciona un interesante complemento o alternativa en el sector de los tratamientos. Un agente buscador de tumores, al cual se hace referencia habitualmente como sensibilizador, es administrado al cuerpo por vía intravenosa, oral o tópica. Se acumula en tumores malignos en una medida superior que en los tejidos sanos circundantes. El área tumoral es radiada a continuación con luz roja no térmica, normalmente procedente de un láser, conduciendo a la excitación del sensibilizador a un estado más energético. Por la transferencia de energía desde el sensibilizador activado a las moléculas de oxígeno de los tejidos, el oxígeno es transferido desde su estado de triplete normal al estado excitado singlete. El oxígeno singlete es conocido como especialmente tóxico para los tejidos; las células son erradicadas y el tejido pasa a necrosis. A causa de la localización del sensibilizador con respecto a las células tumorales, se obtiene una selectividad exclusiva en la que los tejidos sanos circundantes no son afectados. La experiencia clínica inicial, utilizando un derivado específico de hematoporfirina (HPD) y ácido delta amino levulínico (ALA), es satisfactoria.

Los sensibilizadores muestran también otra característica útil; proporcionar una señal característica de fluorescencia roja, cuando la sustancia es excitada con radiación violeta o ultravioleta. Esta señal aparece claramente en contraste con la autofluorescencia de los tejidos, y se puede utilizar para localizar tumores y para cuantificar la absorción del sensibilizador en el tejido.

La penetración limitada en los tejidos de la radiación roja de activación es un gran inconveniente de PDT. El resultado es que solamente se pueden tratar por radiación superficial tumores hasta de unos 5 mm de grosor. Para tratar tumores más gruesos y que se encuentran más profundos se puede utilizar PDT intersticial (IPDT). En este caso, se llevan al tumor fibras ópticas conductoras de luz utilizando, por ejemplo, una aguja hipodérmica, en cuyo canal se ha colocado una fibra.

Para activar un tratamiento eficaz se han utilizado varias fibras para asegurar que todas las células tumorales son sometidas a una dosis suficiente de luz, de manera que se obtiene el estado singlete tóxico. Se ha demostrado que es posible llevar a cabo cálculos de dosis de las propiedades de absorción y de dispersión de los tejidos. Por ejemplo, en la patente sueca SE 503 408 se describe un sistema IPDT en el que se utilizan seis fibras para el tratamiento, así como para la medición del flujo de luz que alcanza una fibra determinada en la penetración a través del tejido desde las otras fibras. De esta manera, se puede conseguir un cálculo mejorado de la dosis de luz correcta para todas las partes del tumor.

En el equipo que se describe en SE 503 408, la luz procedente de un láser único es dividida en seis partes diferentes utilizando un sistema divisor del haz que comprende un gran número de componentes. La luz es enfocada a continuación a cada una de las seis fibras individuales de tratamiento. Una fibra es utilizada como transmisor, mientras que las otras son utilizadas como receptores de radiación que penetra en el tejido. Para la medición de la luz, se hacen bascular detectores de luz dentro de la trayectoria del haz que, de este modo, queda bloqueada, y se mide la luz débil que se origina de las fibras que han recogido la luz que es administrada al tejido.

No obstante, estas trayectorias abiertas del haz tienen como resultado una división del haz con fuertes pérdidas y las pérdidas resultantes de luz dificultan drásticamente la distribución de luz y también la medición de la misma. Además, este sistema debe ser ajustado frecuentemente desde el punto de vista óptico, lo que es también una importante consideración en relación con los tratamientos clínicos.

El documento EP 0195375 da a conocer un catéter para angiocirografía con láser. Se da a conocer un catéter láser en el que están montadas, en el catéter, fibras ópticas que llevan luz láser, para su inserción en una arteria para proporcionar el suministro controlado de un haz láser para el tratamiento percutáneo intravascular por láser de una

enfermedad aterosclerótica. Múltiples fibras ópticas del catéter permiten la selección de tejidos que se tienen que eliminar. Un sistema controlado por ordenador alinea automáticamente las fibras con el láser y controla el tiempo de exposición. No obstante, el sistema no proporciona tratamiento intersticial interactivo de tumores.

5 El documento EP 0429297 da a conocer un dispositivo de diagnóstico y tratamiento que comprende un generador de láser de estado sólido, para emitir un primer haz de láser que tiene una primera longitud de onda, un generador de armónicos para generar haz láser armónicos elevados del primer haz de láser y emitir uno de los haces de láser armónicos más elevados, y un oscilador paramétrico óptico para convertir la salida de haz láser armónico elevado del generador armónico en un segundo y tercer haces de láser apropiados para el diagnóstico de cáncer y su
10 tratamiento. El aparato incluye también un endoscopio para guiar los segundos y terceros haces de láser emitidos de la fuente de haz de láser a los focos de cáncer y para transmitir una imagen de la fluorescencia del material fotosensible al exterior del cuerpo, y una unidad de observación del cáncer que tiene una pantalla para recibir la imagen de la fluorescencia del material fotosensible transmitido a través de la unidad de endoscopio y que muestra la imagen en la pantalla para llevar a cabo, de esta manera, el diagnóstico de cáncer. No obstante, el sistema no
15 proporciona tratamiento intersticial interactivo de tumores.

El documento JP 04343317 da a conocer un interruptor para elementos ópticos, adaptado para su utilización en dispositivos de iluminación o sistemas para ello, cuyo interruptor puede ser accionado haciendo girar dos casquillos, uno con respecto al otro. Para asegurar un posicionado correcto, el dispositivo, según JP 04343317, necesita
20 clavijas de posicionamiento.

El sistema para este dispositivo requiere un posicionado muy exacto de las fibras a conectar. Esta forma de accionamiento del interruptor requiere movimiento de rotación y también de traslación. Por lo tanto, el accionamiento del interruptor es complicado y lento.
25

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, la invención, según la reivindicación 1, se refiere a un sistema para la terapia tumoral interactiva, intersticial y fotodinámica y/o terapia tumoral fototérmica y/o diagnóstico tumoral, en el que, como mínimo, un sensor
30 de radiación y un conductor de radiación son conectados a un lugar en el que se encuentra un tumor, y se utiliza el conductor de radiación como transmisor y/o receptor para la conducción de la radiación hacia y/o desde el lugar del tumor, a efectos de diagnóstico y terapia del tumor, en el lugar en que se encuentra el mismo. El sistema está adaptado, preferentemente, para cambiar automáticamente entre terapia del tumor y diagnóstico del mismo, de manera que los resultados del diagnóstico controlan el proceso de terapia al regular la intensidad de radiación terapéutica, dependiendo de los resultados del diagnóstico.
35

En una realización, la invención comprende un sistema para terapia interactiva, intersticial, fotodinámica y fototérmica de un tumor y diagnóstico de un tumor, comprendiendo, como mínimo, una fuente de radiación, como mínimo, un sensor de radiación y un conductor de radiación que son llevados al lugar en el que se encuentra el
40 tumor, de manera que el conductor de radiación se emplea durante la utilización como transmisor y/o receptor para conducir la radiación hacia y/o desde el lugar en el que se encuentra el tumor para diagnóstico y terapia de un tumor en el lugar en que se encuentra, comprendiendo dicho sistema un distribuidor para la distribución de la radiación desde, como mínimo, una fuente de radiación al lugar en que se encuentra el tumor, y desde el lugar en que se encuentra el tumor a, como mínimo, un sensor de radiación.
45

En algunas realizaciones, el distribuidor comprende una serie de primeros conductores de radiación dispuestos para facilitar la radiación desde la fuente de radiación y/o conducción de radiación al sensor de radiación, dos discos planos que hacen tope uno con el otro, de manera que un primer disco de dichos discos está fijado y el segundo de dichos discos puede girar con respecto al otro disco, teniendo cada disco orificios en una línea circular, de manera que el radio del círculo en un disco es igual al radio del círculo en el otro disco y en el que los orificios en un disco están igualmente distribuidos en la línea circular con una separación angular de $v_1 = (360/n_1)$ grados, siendo n_1 el número de orificios, y los orificios del otro disco están igualmente distribuidos sobre la línea en forma de círculo con una separación angular de $v_2 = (360/n_2)$ grados, siendo $n_2 = m \times n_1$, y en el que m es un múltiplo, que proporciona n_2 como entero ≥ 1 . Los primeros extremos de los primeros conductores de radiación están fijados en los orificios del
50 disco fijo y los primeros extremos de los segundos conductores de radiación están fijados en los orificios del disco giratorio, de manera que los primeros y segundos conductores de radiación, por rotación del disco giratorio, son conectables entre sí en diferentes constelaciones.
55

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

60 Para explicar de manera más clara la invención, se describirá una serie de realizaciones de la misma a continuación haciendo referencia a las figuras, en las que:

La figura 1 es una vista esquemática, en perspectiva, de una primera realización del sistema, según la invención, en la que conductores de luz dispuestos en dicha invención son insertados intersticialmente en un tumor,
65

La figura 2 es una vista similar a la figura 1, en la que discos de un distribuidor son separados,

La figura 3 es una vista en planta desde la parte superior del disco distribuidor giratorio con orificios dispuestos en dicho disco,

5 La figura 4 es una vista en sección transversal parcial del disco giratorio de dicho distribuidor, en el que se ha dispuesto una bola que recibe la carga de un resorte,

10 La figura 5 es una vista esquemática, en perspectiva, que muestra la utilización del sistema, de acuerdo con una realización de la invención, con el distribuidor en la modalidad de diagnóstico de tumor,

La figura 6 es una vista similar a la figura 5 y a la figura 2, en la que dos distribuidores están dispuestos en el mismo eje único, y

15 La figura 7 es una vista esquemática en perspectiva que muestra la utilización del sistema, según una realización de la invención, en el distribuidor en la modalidad de tratamiento fotodinámico de un tumor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Una realización del distribuidor del sistema, según la invención, se describirá a continuación con referencia a la figura 1. El distribuidor 1 comprende dos discos planos y dispuestos con proximidad, realizados, por ejemplo, de acero con un grosor de 1 cm. Los discos están dispuestos sobre un eje 2, de manera que uno de los discos es un disco fijo 3 y el otro es un disco giratorio 4. Los discos 3 y 4 se encuentran a tope uno contra el otro en la figura 1, y separados uno de otro en la figura 2.

25 Unos orificios 5, distribuidos de forma regular, que se encuentran en un círculo, están dispuestos en ambos discos (figura 3) para la fijación de conductores de radiación primaria 6 en uno de los discos, y conductores de radiación secundaria 7 en el otro disco, respectivamente. Preferentemente, el diámetro de los orificios es de 0,3 - 0,7 mm. Para conseguir una elevada precisión, permitiendo que los conductores de luz sean dispuestos exactamente de manera enfrentada, los orificios de los dos discos pueden ser taladrados conjuntamente, quizás con un tubo de centrado. Entonces, se utiliza el eje común 2. Por lo tanto, es posible conseguir una precisión muy elevada cuando se realiza la serie de orificios.

30 Mediante la utilización de discos taladrados conjuntamente, se pueden fijar conductores de radiación en dichos discos, en los que entonces se puede girar ligeramente un disco adicional más delgado, preferentemente con un resorte antagonista, de manera que todos los conductores de luz son pinzados simultáneamente en sus posiciones sin necesidad de cola u otro medio de fijación. De manera alternativa, el diámetro de los orificios se hace más grande que el diámetro de los conductores de luz, de manera que los orificios pueden ser dotados de una pieza de tubo apropiada, o los extremos de los conductores de luz pueden estar dotados de un tubo montado. De manera alternativa, los extremos de los conductores de luz pueden estar achaflanados o dotados de pestaña dentro de los orificios.

35 Preferentemente, los conductores de luz son de fibra óptica, en los que se incluyen diferentes tipos de mangueras o tubos flexibles que contienen un material conductor de luz. Los conductores de luz deben tener una longitud tal, y estar dispuestos de manera que el disco giratorio 4 pueda girar sin problemas una vuelta completa (360 grados). La dirección de movimiento se puede invertir para evitar que los conductores de luz formen una espiral.

40 De acuerdo con una realización de la invención, una serie de conductores de luz primarios 6 en un sistema están dispuestos en el disco fijo 3 para la conducción de radiación hacia y desde el lugar de reacción 8. Por lugar de reacción se comprende en el contexto presente, un lugar en el que los compuestos fotodinámicamente activos reaccionarán en un tumor cuando se someten a terapia. Por ejemplo, por su envío por el canal interno de agujas hipodérmicas que son colocadas en el tumor, estos conductores primarios de radiación 6 son fijados a continuación en el lugar de reacción 8. A continuación, los conductores de radiación primarios son desplazados hacia delante, para llegar al exterior del extremo distal de la aguja. El mismo conductor de luz 6 se utiliza en todos los casos para diagnóstico integrado y dosimetría, para evitar que el paciente quede sometido a múltiples punzadas.

45 Los orificios 5 del disco fijo 3, así como del disco giratorio 4, están dispuestos en una línea, de forma circular, de manera que el radio del círculo de un disco es igual al radio del círculo del otro disco. Los orificios del disco están distribuidos de forma igual a lo largo de la línea del círculo, con una separación angular de $v_1 = (360/n_1)$ grados, de manera que n_1 es igual al número de orificios, y los orificios del otro disco están igualmente distribuidos a lo largo de la línea en forma de círculo con una separación angular $v_2 = (360/n_2)$ grados. Los extremos próximos de los conductores de radiación primarios 6 están fijados en los orificios del disco fijo 3, y los extremos distales de los conductores de radiación secundarios 7 están fijados en los orificios del disco giratorio 4. A efectos de realizar los orificios y de esta manera los conductores de radiación primarios y secundarios de ambos discos conectables entre sí en diferentes constelaciones por giro del disco giratorio 4, n_2 se selecciona de manera que sea un múltiplo de n_1 ,

de manera que n_2 se obtiene como entero igual o superior a 1. De manera adecuada, el número de orificios en el disco fijo se escoge entre dos y más de seis.

5 Preferentemente, se disponen seis orificios en el disco fijo 3 y doce orificios en el disco giratorio 4. Con seis conductores de radiación primarios 6, la separación angular será, de manera correspondiente, de 60 grados en el disco fijo 3 y con doce orificios dispuestos en el disco giratorio 4, la separación angular será de 30 grados para los conductores de radiación secundarios 7.

10 A efectos de facilitar la comprensión de la invención, la siguiente descripción de una realización del distribuidor de un sistema, según una realización de la invención, se refiere a seis conductores de radiación primarios 6 dispuestos con sus extremos próximos en el disco fijo 3 para la conducción de radiación hacia y desde el lugar de radiación 8 en los extremos distales de los conductores de radiación primarios.

15 Por lo tanto, el disco giratorio 4, así como el disco fijo 3, tienen seis orificios 5 de manera correspondiente para seis conductores de radiación secundarios 7 de diagnóstico, y, además, otros seis orificios para seis conductores de radiación secundarios 7 terapéuticos. La totalidad de estos doce conductores de radiación 7 pueden facilitar radiación al lugar de reacción 8 y pueden recibir radiación desde dicho lugar. Por lo tanto, se pueden registrar y leer simultáneamente varios espectros.

20 Al hacer girar el disco giratorio 4, los conductores primarios y secundarios de radiación son conectables entre sí en diferentes constelaciones. Un posicionado exacto de los conductores de radiación en oposición en el distribuidor 1, está facilitado por medios de disposición para parar el disco giratorio 4 en posiciones angulares predeterminadas. Por ejemplo, se pueden disponer ranuras 10 en el eje 2 para captar una bola 11 con resorte antagonista dispuesta en el disco giratorio 4 (figura 4).

25 Para permitir una conmutación rápida y eficaz entre una modalidad de diagnóstico y una modalidad terapéutica, uno de cada dos de los conductores secundarios de luz del distribuidor 1, de acuerdo con una realización de la invención, están divididos en una serie de diagnóstico y una serie de terapéutica. Ambas series de orificios están dispuestos en el mismo círculo, pero desplazados en 30 grados entre sí. Un conductor de luz terapéutico específico 7a' en la serie de diagnóstico de uno de cada dos conductores de luz secundarios, está dispuesto para emitir radiación desde, como mínimo, una fuente de radiación diagnóstica 9a. Los otros conductores de radiación diagnósticos no específicos 7a de la serie de diagnóstico de conductores de radiación secundarios, están dispuestos para la conducción de la radiación a, como mínimo, un sensor de radiación diagnóstico 12. La serie terapéutica de uno de cada dos conductores 7b de radiación secundarios, está dispuesta a efectos terapéuticos para emitir radiación al lugar de reacción 8 desde, como mínimo, una fuente de radiación terapéutica 9b.

35 En una realización de la invención, los conductores de radiación, primarios y secundarios, son fibras ópticas, que en el distribuidor 1 mostrado en las figuras 1 y 2 están conectados al disco fijo 3 y también al disco giratorio 4. De las fibras, que están conectadas al disco giratorio 4, seis fibras de diagnóstico pueden ser utilizadas para objetivos de diagnóstico y seis fibras terapéuticas pueden ser utilizadas para objetivos terapéuticos. No obstante, en la modalidad de diagnóstico se pueden utilizar de una hasta más de tres modalidades.

40 Con referencia a las figuras 5-7, solamente se han mostrado los conductores de radiación descritos actualmente, que están acoplados a un disco giratorio con el objetivo de clarificación; los otros conductores de radiación no se han mostrado, si bien están acoplados a dicho discos.

45 Al hacer girar el disco giratorio 4 en 30 grados, las fibras primarias 6 que en sus extremos distales, respectivamente, están acopladas ópticamente a los tejidos del paciente, se pueden utilizar para terapia y también para diagnóstico y mediciones. Uno de los conductores 7 de radiación secundarios de diagnóstico se encuentra conectado en modalidad de diagnóstico a diferentes fuentes de radiación para el diagnóstico, mientras que los otros cinco conductores de radiación de diagnóstico reciben señales que están relacionadas con la interacción de estas fuentes de radiación de diagnóstico con el tejido.

50 Dado que la intensidad y también la resolución espectral son de interés, los extremos distales de estos cinco conductores de radiación de diagnóstico están dispuestos en una disposición ranurada, de manera que solapan la ranura de entrada y/o constituyen la ranura de entrada del sensor de radiación 12, que es un espectrómetro compacto y que recibe un dispositivo detector bidimensional. La gama de registro del espectrómetro se encuentra, preferentemente, dentro del rango de 400 a 900 nm. Cada uno de los conductores de radiación de diagnóstico 7a puede ser conectado, desde luego, a un detector de radiación individual 12 en forma de espectrómetro u otro tipo de detector, por ejemplo, un espectrómetro compacto integrado.

55 Haciendo referencia a la figura 5, el conductor específico 7a' de radiación de diagnóstico está conectado a un dispositivo similar al distribuidor 1, comprendiendo un segundo disco fijo 13 y un segundo disco giratorio 14 que están dispuestos sobre un eje común 15. Todos los discos fijos y giratorios pueden estar dispuestos también sobre un único eje, tal como se ha mostrado en la figura 6. De esta manera, se consigue una construcción más compacta y robusta.

De manera más específica, el conductor de radiación de diagnóstico 7a' está dispuesto en la parte próxima en un orificio único del segundo disco fijo 13. Otros conductores de luz de diagnóstico 17 están dispuestos sobre un círculo de dicho segundo disco giratorio 14; en este caso, tres conductores de luz de diagnóstico, que en su extremo próximo, respectivamente, están conectados a diferentes fuentes de radiación 9a, y que cada uno de ellos está conectado al conductor de radiación de diagnóstico 7a' y, además, a un conductor de radiación primario 6' comprendido en los diferentes conductores de radiación primarios 6 (ver figura 5).

Preferentemente, la fuente de radiación de diagnóstico 9a es un láser de la misma longitud de onda que el utilizado para la radiación de láser para terapia fotodinámica de tumores, pero con una potencia de salida sustancialmente más baja. Se pueden disponer filtros apropiados sobre el segundo disco giratorio 14 para su giro a la trayectoria de luz del sensor de radiación diagnóstico 12, a efectos de asegurar que el rango dinámico correcto es utilizado para todas las tareas de medición.

Algunas de las fuentes de radiación de diagnóstico 9a son utilizadas a efectos de estudiar cómo penetra la radiación (luz) de la correspondiente longitud de onda a través de los tejidos del tumor. Cuando se transmite luz de una fuente de radiación de diagnóstico 9a a través de los conductores de radiación de diagnóstico específicos 17, 7a', 6' con intermedio de los discos 14, 13, 4, 3, respectivamente, hacia dentro del tejido 8, uno de los conductores de radiación primarios 6, que es el conductor de radiación 6' opuesto al conductor de radiación de diagnóstico 7a' en el distribuidor 1, funcionará como transmisor hacia dentro del tumor 8, y los otros cinco conductores 6 de radiación primarios que tienen sus extremos distales dispuestos en el tumor 8 actuarán como receptores y recogerán el flujo difuso de luz que les alcanza. La luz recogida es conducida nuevamente, con intermedio de los discos 3, 4, y los conductores de radiación de diagnóstico 7a al sensor de radiación 12 y cinco intensidades de luz distintas pueden ser registradas en el dispositivo detector.

Cuando el disco giratorio 4 es girado en 60 grados, el siguiente conductor 6 de radiación primario hacia el paciente, adoptará el papel de transmisor, y los otros cinco pasarán a ser receptores para una nueva distribución de luz. Después de otras cuatro vueltas del disco giratorio 4, cada una de 60 grados con respecto al siguiente conductor 6 de radiación primario del paciente, se habrán registrado datos de flujo de luz para todas las restantes combinaciones de transmisores/receptores. De este modo, se obtienen en total $6 \cdot 5 = 30$ valores de medición y pueden ser utilizados como datos de entrada para un modelado tomográfico de la formación de dosis óptica en las diferentes partes del tumor durante el curso del tratamiento.

Como alternativa, para una longitud de onda específica, se puede acoplar radiación procedente de una fuente de luz blanca al conductor de luz específico para el diagnóstico 7a' y hacia dentro de los tejidos, desde el extremo distal del conductor 6' de radiación primario. Desde el extremo distal del conductor 6' de radiación primario, en el paso a través del tejido hacia el extremo distal del conductor de luz receptor 6 en el paciente, la bien definida distribución espectral de la fuente de radiación de diagnóstico 9a será modificada por la absorción del tejido. Entonces, la sangre oxigenada facilita una identificación diferente que la sangre no oxigenada, permitiendo una determinación tomográfica de la distribución de oxígeno utilizando las treinta distribuciones espectrales diferentes que son leídas, cinco espectros cada vez en las seis constelaciones diferentes posibles en la rotación del disco giratorio 4 durante una investigación de diagnóstico. Esta determinación de la oxigenación en el tumor es importante, puesto que el proceso PDT requiere acceso al oxígeno en el tejido.

Finalmente, una fuente de luz para la luz azul/violeta o ultravioleta, por ejemplo, un láser, puede ser acoplada al conductor específico de radiación 7a'. Entonces, se induce fluorescencia en el tejido, y un sensibilizador administrado al tejido muestra una característica de distribución de fluorescencia roja en la zona del espectro rojo/infrarrojo próximo. La intensidad de la señal correspondiente permite la cuantificación de la concentración del sensibilizador en el tejido.

Dado que la luz con longitud de onda corta tiene una penetración muy baja en los tejidos, la fluorescencia inducida debe de ser medida localmente en la punta del extremo distal del conductor de radiación primario. Para esta tarea, existe, en este caso, para la fuente de radiación correspondiente 9a, en el extremo próximo del conductor específico de radiación de diagnóstico 17, un divisor de haz 18, que es, preferentemente, dicróico, transmitiendo la luz de excitación pero reflejando la luz fluorescente desplazada al rojo. Esta luz reflejada es enfocada al extremo próximo de un conductor de transporte de radiación 19, cuyo extremo distal está conectado al sensor de radiación 12, que registra la distribución de luz fluorescente. Un sensor fluorescente autocontenido adecuado se describe en Rev. Sci. Instr., 71, 3004 (2000).

Al hacer girar el disco rotativo 4, la fluorescencia, que es proporcional a la concentración del sensibilizador, puede ser medida secuencialmente en las puntas de los extremos distales de los seis conductores de radiación primarios. Dado que el sensibilizador es decolorado por la intensa luz de tratamiento de color rojo, siendo especialmente intensa alrededor de la punta del conductor de radiación primario 6', es esencial hacer esta medición antes del inicio del tratamiento.

Si las puntas de los conductores de radiación primarios 6 son tratadas además con un material cuyas propiedades de fluorescencia dependen de la temperatura, se obtienen líneas de fluorescencia definidas después de la excitación, y la intensidad de las líneas y su fuerza relativa dependen de la temperatura de la punta del conductor de radiación 6'. Son ejemplos de dichos materiales las sales de metales de transición o metales de tierras raras. De este modo, también la temperatura puede ser medida en las seis posiciones de los seis conductores de radiación, uno cada vez. Las temperaturas medidas pueden ser utilizadas para averiguar si ha tenido lugar coagulación de la sangre con una atenuación de luz asociada en la punta del conductor de radiación 6 y para estudios respecto a la utilización de posibles efectos sinérgicos entre PDT y la interacción térmica. Dado que las líneas obtenidas son definidas, pueden ser levantadas de la distribución de fluorescencia de mayor anchura de banda procedente del tejido.

La concentración del sensibilizador puede ser medida para ciertas sustancias de manera alternativa. Entonces, la luz roja utilizada para los estudios de propagación de luz es utilizada para inducir fluorescencia cerca de los infrarrojos. Esta fluorescencia penetra a través de los tejidos hasta las puntas de los conductores de radiación primarios 6 receptores y se muestran simultáneamente como espectros obtenidos en el sensor de radiación 12. Se puede llevar a cabo un cálculo tomográfico de la distribución de concentración, basándose en un total de treinta valores de medición.

Después de haber llevado a cabo mediciones y cálculos del diagnóstico, las fibras primarias 6, acopladas ópticamente a los tejidos del paciente, pueden ser utilizadas para terapia por rotación del disco giratorio 4 en 30 grados. Haciendo referencia a la figura 7, los conductores 7b de radiación terapéutica de uno de cada dos conductores de radiación secundaria 7, son utilizados, conectados ahora a los conductores de radiación en oposición 6 a través del distribuidor 1. Cada uno de los seis conductores de radiación terapéutica 7b está conectado a una fuente de radiación terapéutica individual 9b que, preferentemente, es una fuente de rayos láser con una longitud de onda adaptada a la banda de absorción del sensibilizador. En el tratamiento fotodinámico de un tumor, se utiliza preferentemente un láser de color o un láser diodo con una longitud de onda que se selecciona con respecto al sensibilizador utilizado. Para Photofrin(R), la longitud de onda es de 630 nm, para ácido δ amino levulínico (ALA) es de 635, y para ftalocianinas es aproximadamente de 670 nm. Los láseres individuales son regulados durante el tratamiento a una potencia de salida individual deseable. En caso deseado, pueden tener detectores de control incorporados.

El tratamiento terapéutico puede ser interrumpido y nuevos datos de diagnósticos pueden ser procesados de manera interactiva hasta alcanzar un tratamiento óptimo. Este método puede incluir efectos sinérgicos entre PDT e hipertermia, en el que se alcanza una temperatura incrementada para flujos incrementados de radiación láser. Todo el proceso es controlado utilizando un ordenador que no lleva a cabo solamente todos los cálculos, sino que es también utilizado para la regulación.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para terapia y diagnóstico interactivo, intersticial, fotodinámico y/o fototérmico de tejidos, cuyo sistema comprende
- 5 como mínimo, dos conductores de radiación primarios insertables en un tumor de manera intersticial en extremos distales de los mismos;
- 10 una fuente de radiación de diagnóstico adaptada para ser activada y transmitir radiación de diagnóstico a través de, como mínimo, uno de dichos conductores de radiación primarios a sus extremos distales, de manera que dicha radiación de diagnóstico es transmisible a través de tejido en dicho lugar en que se encuentra el tumor a extremos distales de los restantes conductores de radiación primarios insertables intersticialmente en dicho tumor;
- 15 una unidad para recoger y evaluar información de diagnóstico procedente de la radiación recibida de dicho tejido;
- una unidad conmutable adaptada para conmutar automáticamente entre terapia de tejidos y diagnóstico de tejidos;
- 20 caracterizado por una unidad adaptada para controlar dicha terapia tumoral por regulación de la intensidad de radiación terapéutica, dependiendo de dicha información de diagnóstico; y
- en el que dicho sistema está dispuesto para proporcionar valores de medición como datos de entrada para un modelado tomográfico de una dosis óptica acumulada en diferentes partes del tumor durante el desarrollo del tratamiento.
- 25 2. Sistema, según la reivindicación 1, en el que, como mínimo, dos conductores de radiación primarios en extremos distales de éstos que son insertables intersticialmente en dicho tumor pueden ser colocados por medio de agujas hipodérmicas dotadas de un canal en el tumor, en el que cada uno de dichos conductores de radiación principales es avanzado a lo largo del canal de dicha aguja hipodérmica para llegar a situarse por fuera del extremo distal de la aguja, respectivamente, de manera que estos conductores de radiación primarios pueden ser fijables en dicho tumor.
- 30 3. Sistema, según la reivindicación 1 ó 2, en el que los mismos conductores de radiación primarios son adaptados, durante el tratamiento, para diagnóstico y dosimetría integrados.
- 35 4. Sistema, según la reivindicación 1, que comprende un disco giratorio en un distribuidor óptico dispuesto para conmutar entre diagnóstico del tumor y terapia del tumor por giro de dicho disco giratorio en un distribuidor óptico, de manera que se conectan diferentes disposiciones de conductores de radiación de diagnóstico y terapéuticos a los conductores de radiación primarios.
- 40 5. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho sistema está adaptado para conmutar alternativamente entre terapia fotodinámica intersticial interactiva, terapia tumoral fototérmica utilizando hipertermia y diagnóstico tumoral durante la misma ocasión de tratamiento de dicho lugar en el que se encuentra el tumor.
- 45 6. Sistema para terapia y diagnóstico de tumor interactivo, intersticial, fotodinámico y fototérmico, según las reivindicaciones 1 a 5, cuyo sistema comprende
- como mínimo, una fuente de radiación terapéutica y, como mínimo, una fuente de radiación de diagnóstico,
- 50 como mínimo, un sensor de radiación de diagnóstico y, como mínimo, dos conductores de radiación primarios que, en sus extremos distales, pueden ser dispuestos intersticialmente en un lugar en que se encuentra un tumor, de manera que los conductores de radiación primarios son utilizables como transmisor para la radiación de diagnóstico desde dicha fuente de radiación de diagnóstico para diagnóstico de un tumor en dicho lugar en que se encuentra, o para radiación terapéutica desde dicha fuente de radiación terapéutica para terapia del tumor, respectivamente, o como receptor para conducción de radiación desde el lugar en que se encuentra el tumor para el diagnóstico del tumor,
- 55 en el que dicha unidad de conmutación es un distribuidor para la distribución de radiación desde una fuente de radiación de diagnóstico y terapéutica al lugar en que se encuentra el tumor y desde el lugar en que se encuentra el tumor hasta, como mínimo, un sensor de radiación de diagnóstico, y
- 60 una serie de conductores de radiación secundarios dispuestos para suministrar radiación desde la fuente de radiación de diagnóstico o terapéutica o conducción de radiación al sensor de radiación de diagnóstico.
- 65 7. Sistema, según la reivindicación 6, en el que el distribuidor comprende

una serie de conductores de radiación primarios dispuestos para conducir radiación hacia y desde el lugar en que se encuentra el tumor, dos discos planos que hacen tope uno contra otro, en el que un primer disco de dichos discos es fijo y el segundo de dichos discos es giratorio con respecto al otro disco,

5 teniendo cada disco orificios dispuestos en una línea circular,

en el que los extremos próximos de los conductores de radiación primarios están fijados en los orificios del primer disco, y los extremos distales de los conductores de radiación secundarios están fijados en los orificios del segundo disco, de manera que los conductores de radiación primarios y secundarios por rotación de los dos discos, uno con
10 respecto a otro, son conectados entre sí en diferentes constelaciones.

8. Sistema, según la reivindicación 7, en el que el radio del círculo de dicha línea en forma de círculo de un disco es igual al radio del círculo del otro disco y en el que los orificios de un disco están distribuidos de forma igual en la línea en forma de círculo con una separación angular de $v_1 = (360/n_1)$ grados, siendo n_1 el número de orificios, y los
15 orificios del otro disco están distribuidos de forma igual sobre la línea en forma de círculo con una separación angular de $v_2 = (360/n_2)$ grados, en el que $n_2 = m \times n_1$, y siendo m un múltiplo que proporciona n_2 como entero ≥ 1 .

9. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que uno de cada dos conductores de radiación secundarios forma parte de una serie de conductores de radiación de diagnóstico y que un conductor de radiación de diagnóstico de dicha serie de conductores de radiación de diagnóstico está dispuesto para emitir radiación de diagnóstico desde la fuente de radiación de diagnóstico y los otros conductores de radiación de diagnóstico en dicha serie de conductores de radiación de diagnóstico están dispuestos para la conducción de radiación al sensor de radiación de diagnóstico.

10. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los extremos distales de los conductores de radiación primarios están tratados con un material con emisión de fluorescencia sensible a la temperatura.

11. Sistema, según la reivindicación 9, en el que el sensor de radiación de diagnóstico comprende un espectrómetro con un dispositivo detector bidimensional, y los extremos próximos de los otros conductores de radiación de diagnóstico de dicha serie de conductores de radiación de diagnóstico están dispuestos en la ranura de entrada del espectrómetro.

12. Sistema, según la reivindicación 6, en el que uno de cada dos conductores de radiación secundarios forma parte de una serie de conductores de radiación terapéuticos dispuestos para la emisión de radiación terapéutica desde la fuente de radiación terapéutica, o bien

en el que la fuente de radiación terapéutica comprende una fuente de luz para una luz coherente de una longitud de onda única fija.

13. Sistema, según la reivindicación 10, en el que la radiación terapéutica, que en la utilización es enviada al lugar en que se encuentra el tumor, está configurada para calentar el lugar del tumor, y en el que la intensidad de la radiación terapéutica es controlable mediante una temperatura medida a efectos de regular la temperatura del lugar del tumor en los conductores de radiación primarios individuales.

14. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sistema está adaptado para proporcionar una determinación tomográfica de una distribución de oxígeno en dicho tumor a partir de una serie de distribuciones espectrales leídas de manera subsiguiente en diferentes constelaciones de dicha unidad de conmutación; y/o

en el que dicho sistema está adaptado para proporcionar una determinación tomográfica de distribución de concentración de agente fotosensibilizador en dicho tumor, a partir de una serie de distribuciones espectrales leídas de manera subsiguiente en diferentes constelaciones de dicha unidad de conmutación.

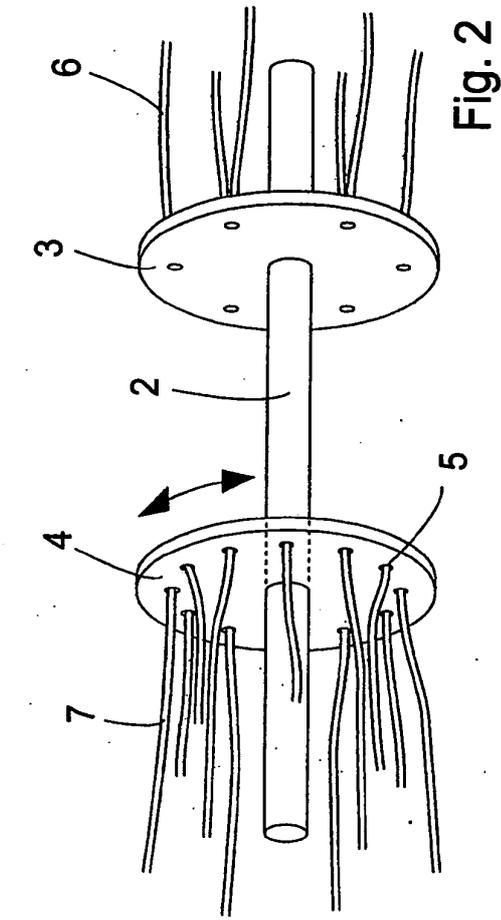


Fig. 1

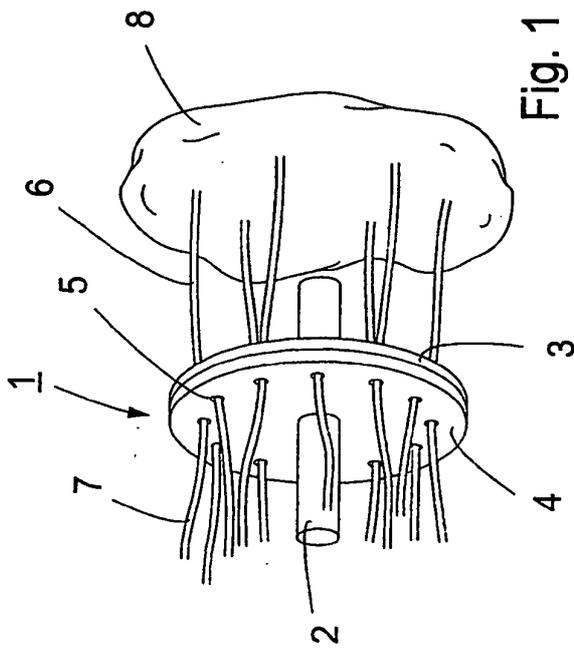


Fig. 2

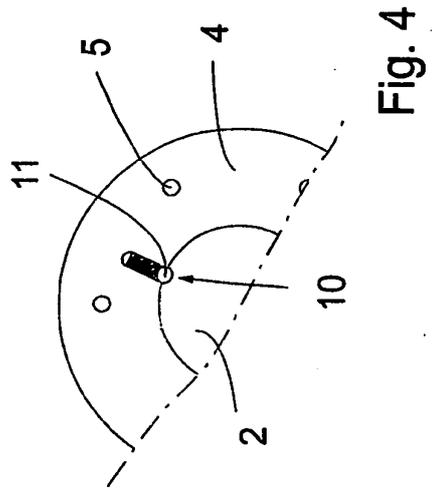


Fig. 3

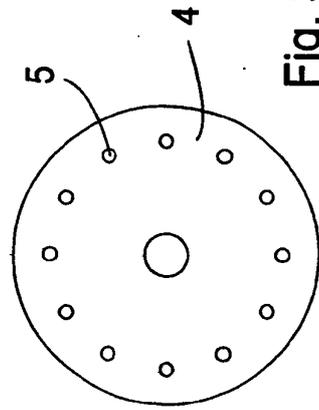


Fig. 4

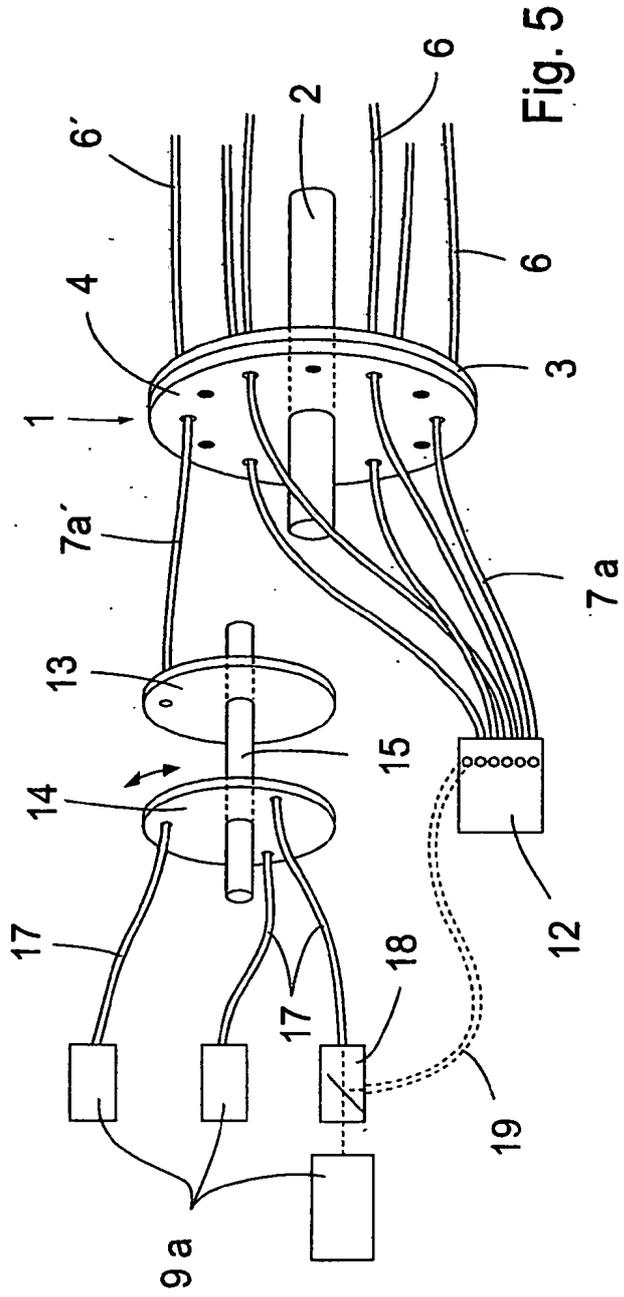


Fig. 5

