

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 752**

51 Int. Cl.:

A61B 6/00 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

G02B 6/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2004 E 04733223 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1624803**

54 Título: **Sistema y procedimiento para terapia y diagnóstico que comprende componentes ópticos para distribución de radiación**

30 Prioridad:

14.05.2003 SE 0301410
16.05.2003 US 470854 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2013

73 Titular/es:

SPECTRACURE AB (100.0%)
Magistratsvägen 10
226 43 Lund, SE

72 Inventor/es:

SOTO THOMPSON, MARCELO;
ANDERSSON ENGELS, STEFAN y
SVANBERG, SUNE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 399 752 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 y procedimiento para terapia y diagnóstico que comprende componentes ópticos para distribución de radiación

5 La presente invención se refiere de manera general a un sistema para terapia y diagnóstico en un individuo. Más particularmente el sistema y procedimiento se refieren a un sistema y procedimiento para terapia y diagnóstico de tumores en un humano o un animal. Incluso más particularmente, la invención se refiere a un sistema de terapia fotodinámica (PDT) y/o terapia fototérmica (PTT) y/o diagnóstico fotodinámico (PDD) de un sitio en y/o dentro del
10 cuerpo de un humano o un animal, en el que se conduce radiación electromagnética no ionizante al sitio para reacción con la radiación, de manera que el sistema comprende un selector de modalidad de funcionamiento para distribución de radiación desde, como mínimo, una fuente de radiación a un sitio de reacción y/o desde el sitio de reacción, como mínimo, a un sensor de radiación, respectivamente, y en el que el sitio de reacción es en general un sitio de un tumor que presenta un tumor tal como un tumor maligno.

15 Antecedentes de la invención

Dentro del campo de la terapia médica de enfermedades tumorales se ha desarrollado una serie de modalidades para el tratamiento de enfermedades por tumores malignos: operación, tratamiento citostático, tratamiento con radiaciones ionizantes (gamma o radiación de partículas), terapia por isótopos y braquiterapia utilizando agujas radioactivas son ejemplos de modalidades habituales de tratamiento. A pesar de grandes avances de la terapia, las enfermedades tumorales continúan representando un gran sufrimiento humano y son responsables de un elevado porcentaje de defunciones 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 del
20 tratamiento. Un agente buscador del tumor, que se designa normalmente como precursor o sensibilizador, es administrado al cuerpo, por ejemplo, por vía intravenosa, oral o tópica. De modo general, se acumula en los tumores malignos en mayor medida que en los tejidos sanos circundantes. El área tumoral es irradiada a continuación con luz roja no térmica, normalmente de un láser, conduciendo a la excitación del sensibilizador a un estado más energético. Mediante transferencia de energía, desde el sensibilizador activado a las moléculas de oxígeno del
25 tejido, el oxígeno es transferido de su estado normal de triplete al estado excitado de singulete. El oxígeno singulete es conocido como particularmente tóxico para los tejidos; las células son erradicadas y los tejidos pasan a necrosis. Dada la localización del sensibilizador en células tumorales se obtiene una selectividad única, en el que se salvan los tejidos sanos circundantes. La experiencia clínica, utilizando en particular derivados de hematoporfirina (HPD) y ácido delta aminolevulínico (ALA) han mostrado buenos resultados.

35 Los sensibilizadores pueden mostrar también otra propiedad útil; cuando la sustancia es excitada con radiación visible o ultravioleta, facilita una señal de fluorescencia característica que se desplaza a longitudes de onda más largas. Esta señal aparece claramente en contraste con la fluorescencia endógena del tejido, que se llama también autofluorescencia y se utiliza para localizar tumores y para cuantificar la magnitud de la absorción del sensibilizante en el tejido.

40 La penetración limitada en el tejido de la radiación activante roja es un gran inconveniente del PDT. El resultado es que solamente se pueden tratar por irradiación superficial tumores de menos de 5 mm de grosor. A efectos de tratar tumores más gruesos y/o que se encuentran a mayor profundidad, se puede utilizar PDT intersticial (IPDT). En este caso, fibras ópticas conductoras de luz se llevan al tumor utilizando, por ejemplo, una aguja de jeringa, en el lumen de la cual se ha colocado una fibra.

45 A efectos de conseguir un tratamiento eficiente, se han utilizado varias fibras para asegurar que todas las células tumorales están sometidas a una dosis suficiente de luz, de manera que se obtiene el estado tóxico singulete. Se ha mostrado que se puede conseguir la realización de cálculos de dosis de las características 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 seis fibras se utilizan para el tratamiento y también para la medición del flujo de luz que alcanza una fibra determinada en la penetración a través de los tejidos desde otras fibras. De esta manera, se puede conseguir un cálculo mejorado de la dosis de luz correcta para todas las partes del tumor.

55 De acuerdo con lo que da a conocer el documento SE 503 408, la luz procedente de un solo láser es dividida en seis partes diferentes, utilizando un sistema divisor del haz que comprende un gran número de componentes mecánicos voluminosos y componentes ópticos. La luz es enfocada entonces en cada una de las seis fibras individuales de tratamiento. Una fibra se utiliza como transmisor, mientras las otras fibras son utilizadas como receptoras de radiación que penetra en el tejido. Para medición de luz, se desplazan detectores de luz mecánicamente a la trayectoria del haz que de esta manera queda bloqueada y la luz débil que se origina de las fibras que han recogido la luz que es administrada al tejido, es medida.

65 No obstante, estas trayectorias con haz abierto resultan en una división del haz con fuertes pérdidas y las pérdidas resultantes de luz dificultan fuertemente la distribución de luz, así como la medición de la misma. Además, este sistema debe ser ajustado frecuentemente de forma óptica, lo que es un importante inconveniente en relación con

tratamientos clínicos. El sistema es también grande y pesado y difícil de integrar en un aparato de fácil manejo por el usuario.

5 El documento EP-A2-0280397 da a conocer un endoscopio esterilizable de pequeño diámetro que tiene un haz central de fibras coherentes para transportar una imagen a medios de visionado. El haz de fibras está rodeado por fibras de luz. El extremo próximo del endoscopio está dotado de medios de acoplamiento para alinear el haz de fibras ópticas con el sistema óptico del dispositivo de visionado y para proporcionar una interfaz con medios de transmisión de luz para transmitir luz desde una fuente de luz a lo largo de fibras de luz a una cavidad corporal a inspeccionar. El dispositivo puede ser utilizado para la detección de células cancerosas y su tratamiento por fototerapia. Se une un colorante al tejido objeto de examen y a continuación se expone a una frecuencia de luz de láser de excitación. Las células cancerosas emitirán luz fluorescente a una fluorescencia con frecuencia característica. La luz fluorescente es detectada y mostrada en el monitor de vídeo, y a continuación, luz con la misma frecuencia que esta luz fluorescente es transmitida por las fibras de luz a las células para tratamiento con fototerapia. No obstante, solamente la utilización de una luz con una única longitud de onda se da a conocer, por lo que no es posible llevar a cabo múltiples diagnósticos sin cambio manual de la fuente de luz. Además, no es posible cambiar entre diferentes constelaciones de las fibras de luz, es decir, todas las fibras tienen siempre la misma función (con luz o sin luz). Los medios de acoplamiento mencionados en el documento EP-A2-0280397 se utilizan solamente para ajustar la trayectoria de la luz a través de un endoscopio de dos partes cuando se monta antes de la utilización. Además, se utilizan diferentes fibras para dirigir luz terapéutica a la localización del cáncer y para dirigir luz de diagnóstico en retorno a través del endoscopio. No se lleva a cabo distribución entre diferentes modalidades de funcionamiento. Esta solución no ofrece, por ejemplo, ni tratamiento interactivo ni mapeado tomográfico de tumores. El documento WO-A1-02074339 da a conocer un dispositivo y procedimiento para diagnóstico fotodinámico de tejidos tumorales utilizando cobalaminas fluorescentes. Estas cobalaminas fluorescentes se utilizan como marcadores de diagnóstico y de pronóstico para (a) distinguir células cancerígenas y tejidos cancerígenos de células y tejidos sanos y (b) determinar si un individuo responde positivamente a la quimioterapia utilizando bioconjugados terapéuticos de cobalamina. Se da a conocer un aparato que incluye una cámara acoplada al extremo próximo de un dispositivo telescópico quirúrgico. El dispositivo telescópico quirúrgico es utilizado para iluminar el tejido con luz blanca y detectar la fluorescencia emitida con fines de diagnóstico. Se da a conocer la utilización de fuentes de luz duales, incluyendo una fuente de luz roja (no blanca) y luz blanca. La fuente de luz blanca es utilizada para iluminación convencional del tejido. Se menciona un conmutador para conmutar entre las fuentes de luz alternativas. El conmutador puede ser accionado por voz, accionado mecánicamente (pedal de pie), accionado ópticamente o accionado electrónicamente. El conmutador no se describe en más detalle, excepto que un espejo o prisma, bajo control mecánico o electromecánico, puede ser utilizado para la conmutación entre las dos fuentes de luz. De manera alternativa, se da a conocer también una fuente de luz con dos salidas físicamente separadas. En este caso, la entrada de luz en el dispositivo telescópico quirúrgico tiene que ser desplazada entre dos salidas a efectos de conmutar la fuente de iluminación para el tejido. El dispositivo no es adecuado para terapia. La terapia tiene que ser llevada a cabo convencionalmente por un cirujano eliminando el tejido canceroso detectado por medio de fluorescencia. Por lo tanto, este dispositivo no es adecuado para diagnóstico y terapia interactivos. Además, no hay indicación de un conmutador adecuado para conmutar entre diferentes modalidades de diagnóstico o terapia. Además, el dispositivo que se da a conocer ofrece solamente tratamiento sustancialmente superficial o diagnóstico, no se pueden tratar ni diagnosticar tejidos intersticiales. El dispositivo es también limitado a cavidades corporales existentes y tiene el inconveniente de que las sondas endoscópicas son voluminosas y largas en comparación con las fibras ópticas únicas.

45 El documento EP-A2-0195375 da a conocer un catéter para angiocirugía por láser. El dispositivo es utilizado para detectar depósitos de placas ateroscleróticas por medio de detección de luz fluorescente como reacción a luz de excitación enviada a través del catéter que comprende fibras ópticas para este objetivo. La misma fibra puede ser utilizada para enviar luz de excitación a la placa y para recibir luz fluorescente desde la placa. Cuando la placa es detectada, puede ser eliminada enviando luz de alta energía a través de fibras seleccionadas en el catéter. No obstante, este sistema no es adecuado para diagnóstico o tratamiento de tumores. Las fibras a iluminar son seleccionadas por disposiciones puramente mecánicas desplazando la fuente de luz o las fibras a efectos de alinear las dos, una hacia la otra. Este dispositivo es también voluminoso en comparación con fibras individuales, de manera similar al endoscopio anteriormente mencionado, ligado a cavidades corporales existentes y funciona de manera sustancialmente superficial. Además, no es selectivo, es decir, se destruyen todos los tejidos a los que se apunta, con independencia de si son enfermos o sanos.

60 Por lo tanto, existe la necesidad de un nuevo dispositivo compacto que permita la distribución de radiación en un sistema para PDD, PDT y PTT para implementar una forma inteligente de llevar a cabo tratamiento intersticial interactivo. Una solución sería utilizar construcciones mecánicas inteligentes para conmutar entre diferentes modalidades evitando, por ejemplo, los dispositivos de división de haz que provocan pérdidas y permitiendo un calibrado automático.

65 Esta solución mecánica a los problemas anteriormente mencionados ha sido propuesta en el documento PCT/SE02/02050, en el que se describe un distribuidor para radiación que tiene dos discos rotativos, uno con respecto al otro. El distribuidor de radiación acopla fibras ópticas entre diferentes modalidades por movimiento de rotación de fibras en estos discos, uno con respecto a otro. Para conmutar entre diferentes fuentes de luz a una fibra

que pasa al paciente, se describe un conjunto con un total de cuatro discos.

No obstante, si bien estas construcciones mecánicas son mejoras del sistema IPDT anteriormente descrito y aunque se solucionen los problemas anteriormente descritos, estas soluciones mecánicas tienen otras limitaciones relativas, por ejemplo, a inercia mecánica que limita el tiempo de conmutación entre las diferentes modalidades de una terapia y sistema de diagnóstico, tal como un sistema de tratamiento intersticial interactivo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un nuevo dispositivo compacto que permita la distribución de radiación en un sistema para terapia y diagnóstico en un humano o animal, en el que la terapia y diagnóstico comprenda PDT, PTT y PDD.

Otros problemas a solucionar por la invención consisten en proporcionar una solución alternativa que elimina el servicio de componentes, por ejemplo, debido a desgaste de los mismos, mejorando por lo tanto, la fiabilidad de un dispositivo para terapia y diagnóstico que comprende PDT, PTT y PDD. Asimismo, la rotación de las fibras se debe evitar, lo que reduce adicionalmente las dimensiones necesarias del dispositivo y aumenta la fiabilidad. Además, otro problema solucionado por la invención, es que los sonidos o ruidos generados por el funcionamiento de dispositivos conocidos cuando se conmuta entre diferentes modalidades de funcionamiento, se reducen sustancialmente o se eliminan.

Resumen de la invención

La presente invención supera los defectos anteriormente identificados de la técnica y soluciona, como mínimo, los problemas anteriormente identificados al dar a conocer un sistema de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, en el que se logra una implementación muy práctica y eficiente de IPDT interactivo por el hecho de que se pueden llevar a cabo diferentes mediciones ópticas para diagnóstico y dosimetría de forma integrada y simple por medio de un sistema que requiere un espacio mínimo. Una aplicación importante de la invención es la terapia interactiva, intersticial, fotodinámica y/o terapia tumoral fototérmica interactiva.

El término "radiación" que se utiliza a continuación en esta descripción, se refiere a una radiación adecuada para el sector de la invención, es decir, la terapia fotodinámica (PDT) y/o terapia fototérmica (PTT) y/o diagnóstico fotodinámico (PDD). De manera más específica, esta radiación "radiación óptica", es decir, radiación electromagnética no ionizante dentro de la longitud de onda de los infrarrojos (IR), luz visible o ultravioleta. Esto se refiere también a fuentes de radiación, conductores de radiación, sensores de radiación, conmutadores de radiación, etc. dentro del ámbito de las realizaciones y reivindicaciones que definen la invención, es decir, estas fuentes, conductores o sensores para "radiación" son adaptados para generar, conducir, medir, etc. la anteriormente mencionada radiación no ionizante.

De acuerdo con un aspecto de la invención, un sistema para terapia y/o diagnóstico de un humano o un animal comprende, como mínimo, una primera fuente de radiación para emisión de radiación de diagnóstico, y como mínimo, una segunda fuente de radiación para emisión de radiación terapéutica y, como mínimo, un primer conductor de radiación adaptado para conducir radiación al sitio del humano o animal. El sistema comprende un selector de modalidad de funcionamiento para dirigir ópticamente dicha radiación terapéutica o dicha radiación diagnóstica al sitio indicado mediante dicha, como mínimo, una primera conducción de radiación.

De acuerdo con una realización de la invención, el sistema de terapia y/o diagnóstico de un humano o un animal es un sistema para terapia tumoral fotodinámica intersticial interactiva y/o terapia tumoral fototérmica y/o diagnóstico tumoral.

La utilización de elementos de conmutación no mecánicos basada en principios ópticos ofrece varias ventajas con respecto a los dispositivos mecánicos. Entre otras, estas ventajas comprenden: alta velocidad de conmutación entre diferentes modalidades de funcionamiento del sistema (diagnóstico, terapia fotodinámica, terapia térmica); compactidad y estabilidad del sistema; excelentes parámetros ópticos; vida prolongada del sistema debido a inexistencia de desgaste mecánico de los componentes y debido a muchos más ciclos de conmutación durante el ciclo de vida de los elementos del sistema y ausencia de ruidos de conmutación, ofreciendo, por lo tanto, una mayor comodidad al paciente.

Breve descripción de los dibujos

A efectos de explicar la invención de manera más detallada, se describirán a continuación una serie de realizaciones de la invención con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La figura 1 es una vista esquemática ilustrativa de una realización de la invención para IPDT interactivo;

La figura 2 es una vista esquemática ilustrativa de otra realización de la invención;

La figura 3 es una vista esquemática de otra realización de la invención que comprende combinadores ópticos y un combinador óptico no mecánico;

La figura 4 es una vista esquemática que muestra el principio del combinador óptico utilizado en una realización de la invención.

5 La figura 5 es una vista esquemática que muestra otra realización de la invención que comprende conmutadores ópticos no mecánicos;

La figura 6 es una vista esquemática que muestra otra realización de la invención que comprende módulos con múltiples fuentes de radiación de diagnóstico; y

10 La figura 7 es una vista que muestra otra realización de la invención comprendiendo un conmutador óptico no mecánico 2xN.

Descripción de las realizaciones

15 A continuación se describen diferentes realizaciones del sistema, según la invención, haciendo referencia a los dibujos. A efectos de simplificar la descripción de las realizaciones, no se repiten los numerales de referencia para elementos similares mostrados en los dibujos en la totalidad de las figuras.

20 Se facilita una descripción general de un sistema 100, de acuerdo con la primera realización de la invención, haciendo referencia a la figura 1. De acuerdo con ello, un sistema 100 para IPDT interactivo comprende, como mínimo, una fuente de radiación diagnóstica 110. La fuente de radiación diagnóstica 110 genera una radiación diagnóstica. La radiación óptica procedente, como mínimo, de una fuente de radiación óptica de diagnóstico 110 entra en un módulo de acoplamiento de radiación óptica de diagnóstico 120. La radiación óptica es transmitida preferentemente por medio de conductores de radiación óptica 111. En general, los conductores de radiación, descritos en esta descripción de realizaciones, son guías de luz tales como fibras ópticas. El módulo 120 de acoplamiento de radiación de diagnóstico distribuye la radiación adicionalmente por uno o varios conductores de radiación 122 hasta, como mínimo, un módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento. El acoplamiento de la radiación diagnóstica a los conductores de radiación 122 es conseguida por medio del módulo de acoplamiento de radiación de diagnóstico 120 que comprende, por ejemplo, un conmutador óptico no mecánico, o de manera alternativa, un combinador óptico en serie con un conmutador óptico no mecánico o alternativamente con un combinador óptico. Todo ello se explicará a continuación de manera más detallada.

35 La radiación de diagnóstico es conducida, además, a uno de los módulos 140 de selección de modalidad de funcionamiento, tal como se ha mostrado en la figura 1. El objetivo de cada modalidad de funcionamiento 140 consiste en guiar radiación de diagnóstico de una de las fuentes de radiación de diagnóstico 110 o de radiación terapéutica de fuentes de radiación terapéutica 130 por un conductor de una serie de conductores de radiación 142 a un sitio de tratamiento 101 de un paciente. Todos estos conductores de radiación 142 pueden transmitir radiación al sitio de reacción 101 y pueden recibir radiación desde dicho sitio. Por lo tanto, se pueden registrar varias mediciones y se pueden leer simultáneamente. Cada una de las fibras 142 está acoplada por la parte próxima a un módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento separado, por ejemplo, la fibra 141 está acoplada al módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento que se ha mostrado como primer módulo de selección de modalidad de funcionamiento de una serie 125 de módulos 140 de selección de modalidad de funcionamiento/fuentes de radiación terapéutica 130 de la figura 1. Los extremos distales de las fibras 142 están apropiadamente posicionados en diferentes localizaciones en el sitio de tratamiento a efectos de posibilitar un diagnóstico efectivo o tratamiento del paciente. Además, los módulos 140 de selección de modalidad de funcionamiento acoplan radiación, que es transmitida desde el extremo distal de las fibras 142 en retorno hacia el módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento, después hacia, como mínimo, un detector de radiación 150. De manera alternativa, una serie de detectores de radiación son utilizados con diferentes sensibilidades, o por ejemplo, un detector para cada módulo de selección de modalidad de funcionamiento. La radiación que procede del sitio de tratamiento 101 es transmitida a los detectores de radiación 150 por medio de conductores de radiación 152, de manera que un conductor de radiación 151 se ha mostrado pasando desde el módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento mostrado en la parte superior al detector de radiación 150. El módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento puede comprender, por ejemplo, un conmutador óptico no mecánico o un combinador óptico. Una realización de un módulo 50 140 de selección de modalidad de funcionamiento 140 basado en un combinador óptico, se describe con mayor detalle a continuación haciendo referencia a la figura 4.

60 La figura 2 muestra otra realización de un sistema de tratamiento intersticial interactivo en el que el módulo 120 de acoplamiento de radiación de diagnóstico está subdividido en dos componentes distribuidores de radiación 210 y 220. El distribuidor de radiación 210 es, tal como se ha mostrado, un distribuidor de radiación (Nx1) es decir, un distribuidor de radiación que tiene N entradas de radiación y una salida de radiación. En el ejemplo que se ha mostrado, el distribuidor de radiación 210 es un distribuidor de radiación 3x1, con una sola salida acoplada al distribuidor de radiación (1xn) 220, en el que n es el número de módulos 125 de selección de modalidad de funcionamiento, así como el número de conductores de radiación 142 que pasan hacia/desde el sitio de tratamiento 101. Los distribuidores de radiación 210, 220 pueden comprender, de manera similar al módulo 140 de selección de modalidad de funcionamiento, por ejemplo, un conmutador óptico no mecánico o un combinador óptico. Se

describen distribuidores de radiación a título de ejemplo 210, 220 de manera más detallada a continuación haciendo referencia a las figuras 3 y 5 que muestran diferentes combinaciones de conmutadores ópticos no mecánicos y/o combinadores para distribuidores de radiación 210, 220 y módulo de selección 140 con diferentes ventajas con respecto al funcionamiento del sistema.

5 En la figura 3 se ha mostrado un sistema que comprende un combinador óptico 3x1 310 y un conmutador óptico no mecánico 1x6 320, así como un combinador óptico 330 como selector de modalidad de funcionamiento en seis módulos 325. Para tratamiento intersticial, se acoplan seis fuentes de radiación terapéutica 130, preferentemente módulos de luz láser, a los seis combinadores ópticos 330. Cada combinador óptico 330 funciona de manera tal que la radiación terapéutica en modalidad de funcionamiento de terapia es acoplada a través del correspondiente conductor de radiación 142 al sitio de tratamiento 101. Para conmutar a la modalidad de funcionamiento diagnóstico, la fuente de radiación terapéutica es desconectada y a continuación es activada una de las tres fuentes de radiación diagnóstica 110. De esta manera, la radiación diagnóstica es conducida al combinador 310, donde la radiación procedente de la fuente de radiación diagnóstica activa es acoplada a la salida del combinador que conduce al conmutador óptico no mecánico 320. El conmutador óptico no mecánico 320 acopla la radiación de entrada al conductor 122 de radiación de salida que conduce al combinador óptico correspondiente 330 comprendido en uno de los módulos 325. Del combinador 330, la radiación diagnóstica es enviada al sitio de tratamiento mediante un conductor de radiación 142 conectado al combinador 330, tal como se ha mostrado en la figura 3. De este modo, la radiación diagnóstica es extendida en el sitio de tratamiento y parcialmente a los cinco conductores de radiación restantes 142 y parcialmente reflejada en retorno. La realización de diagnóstico procedente del paciente a través del combinador 330 es enviada al detector de radiación 150. De este modo, cinco $(=n-1)$ valores de medición son obtenidos. A continuación, el conmutador óptico no mecánico 320 conmuta la radiación diagnóstica entrante procedente de la fuente de radiación 110 al siguiente combinador 330 comprendido en el siguiente módulo 325. De esta manera se obtienen otros cinco valores de medición. Este proceso de medición se repite hasta que han sido activados los seis módulos 325, resultando en seis veces cinco $(= 30)$ valores medidos. Estos treinta valores de medición obtenidos pueden ser utilizados como datos de entrada para un modelado tomográfico de la dosis óptica en diferentes partes del tumor durante el curso del tratamiento. Este proceso de medición se puede repetir con las restantes fuentes de radiación diagnóstica, dando lugar a tres veces treinta $(N*(n-1))$ o noventa valores de medición tomográficos. Asimismo, la radiación diagnóstica reflejada en el sitio 101 del conector de radiación de iluminación se puede utilizar para finalidades diagnósticas.

El combinador 310 puede ser un combinador de fibras comercialmente disponible, por ejemplo, de Polymicro Technologies o Sedi Fibres Optiques.

35 Como base para el conmutador óptico no mecánico 320, se puede utilizar un conmutador de fibra óptica disponible comercialmente de la firma Piezosystem Jena Inc ó Agiltron Inc. El principio de funcionamiento del combinador 330 se ha mostrado en la figura 4. El combinador 330 también se puede basar en el combinador de fibras disponible comercialmente de Polymicro Technologies. El combinador tiene tres fibras de entrada 401,-403, en las que se transmite radiación por estas fibras en las direcciones indicadas por las flechas 421-423. Las fibras 401-403 son llevadas conjuntamente formando una sola fibra a lo largo de un tramo indicado por la flecha 411 o fusionadas en la unión de 401, 402, 403 y 424. El combinador en su conjunto tiene una longitud, tal como se ha indicado por la flecha 410. De esta manera, la radiación óptica es transmitida mediante las fibras 401 y 402 a la fibra única en 400 y la radiación desde la fibra única en 400 es transmitida en la dirección opuesta principalmente a la fibra 403. En la realización, según la figura 3, la fibra 401 está conectada a la fuente de radiación terapéutica, la fibra 402 está conectada a la fuente de radiación de diagnóstico y la fibra 403 está conectada al detector de radiación. El combinador 330 se puede hacer que transmita la parte principal de la radiación diagnóstica que procede del sitio 101 de los tejidos mediante las fibras 400 a las fibras 403, asegurando una utilización eficiente de la radiación de diagnóstico eventualmente débil. El combinador no transmite radiación directamente de las fibras 401, 402 a la fibra 403.

50 La figura 5 es un diagrama esquemático que muestra otra realización de la presente invención, en la que un conmutador óptico no mecánico 510 conmuta entre diferentes fuentes de radiación diagnóstica 110. Otro conmutador óptico no mecánico 530 funciona como selector de modalidad de funcionamiento, en el que o bien la fuente de radiación terapéutica está acoplada al sitio del tratamiento, la fuente de radiación de diagnóstico está acoplada al sitio de tratamiento, o en sitio de tratamiento está acoplado al detector de radiación. El conmutador 320 óptico no mecánico funciona de manera similar a lo que se ha descrito anteriormente. Esta realización tiene la ventaja de que el tiempo para conmutar de una fuente de radiación de diagnóstico a otra no está determinado por las fuentes de radiación de diagnóstico. En comparación con un combinador óptico, el conmutador óptico no mecánico 510 determina el tiempo necesario para conmutar entre diferentes fuentes de radiación. Esto es en general, más reproducible que desconectar una fuente de luz en una entrada de un combinador y conectar otra fuente de luz en otra entrada de un combinador, de manera que ambas fuentes de luz estén acopladas a la misma salida del combinador. Además, un conmutador óptico no mecánico muestra en general menores pérdidas de radiación que un combinador óptico, lo que significa que se pueden utilizar fuentes de radiación de diagnóstico menos potentes que con el combinador óptico 310. No obstante, un conmutador óptico no mecánico tiene que ser controlado activamente mientras que un combinador óptico es un componente pasivo. Además, el conmutador óptico no mecánico 530 impide que la radiación diagnóstica reflejada del detector de radiación pueda entrar

mediante un combinador, por ejemplo el combinador 330. Esta radiación de diagnóstico no prevista que pasa al detector puede conducir a la saturación ("blooming") del detector 150. En vez de utilizar una serie de detectores 150 para evitar este fenómeno, un solo detector puede ser suficiente, lo que limita los costes del sistema, de acuerdo con la presente realización.

5 La figura 6 es un diagrama esquemático que muestra otra realización de la presente invención. Un combinador óptico 630 es utilizado de manera similar al combinador óptico 330. Una serie de fuentes de radiación de diagnóstico 610, cada una de las cuales tiene su correspondiente combinador 620 en una serie de módulos 615 de fuente de radiación de diagnóstico, está comprendido en esta realización, en vez de un conmutador óptico que distribuya la radiación de diagnóstico a una serie de módulos de selección de modalidad de funcionamiento 140. De este modo, el coste para un conmutador óptico, por ejemplo, el conmutador 320 se evita. Además, las fuentes 610 de radiación de diagnóstico pueden ser moduladas, de manera que la radiación de diagnóstico puede ser detectada simultáneamente por medio de, por ejemplo, una técnica de bloqueo ("lock-in") o por multiplexado de las señales.

15 La figura 7 es un diagrama esquemático que muestra otra realización de la presente invención. La realización comprende un conmutador óptico 710 2xn que acopla dos fuentes de radiación de entrada de diagnóstico a n salidas del conmutador 710. El conmutador 710 tiene dos entradas que pueden ser dirigidas arbitrariamente a las diferentes salidas. Estos componentes se encuentran a disposición comercialmente, por ejemplo, de la firma Pyramid Optics. El selector de modalidad de funcionamiento/módulo de fuente de radiación es un módulo 525 selector de modalidad de accionamiento, tal como se ha descrito con referencia a la figura 5, pero podría ser sustituido también por un módulo combinador 625. De esta manera, se consigue una solución más compacta, dado que existe un componente menos en el sistema, por ejemplo, el combinador 310 o conmutador 510. Un conmutador óptico tiene asimismo menores pérdidas que un combinador, tal como se ha indicado anteriormente.

25 Los conductores de radiación se pueden acoplar a los diferentes elementos del sistema, o se pueden conectar los mismos de acuerdo con la invención por métodos o medios adecuados, incluyendo conectores de fibra óptica de diferentes tipos, tales como los conectores SMA, ST ó FC. De manera alternativa, los conductores de radiación pueden ser fijados en orificios por métodos apropiados, por ejemplo, encolado o fijación mecánica, por ejemplo mediante elementos dotados de resorte.

30 A efectos de calibración del sistema, según la invención, se registra el rendimiento global del sistema antes del tratamiento por mediciones directas en un tejido calibrado de prueba, por ejemplo, una solución de agua estéril intralíquidos o un sólido estéril de prueba realizado en, por ejemplo, Delrin[®]. El rendimiento de las fuentes de radiación terapéutica puede ser controlado por medidores de potencia internos y/o externos.

35 Los conmutadores ópticos no mecánicos que se han descrito pueden funcionar de acuerdo con diferentes principios. La conmutación y desviación de haz se basa en principios ópticos sin movimiento mecánico de componentes tales como prismas o espejos. Son ejemplos de principios de conmutación, por ejemplo, la desviación de haz por medios acústico-ópticos, o medios acústico-magnéticos o mediante una variación controlada eléctricamente del índice de refracción de un material mediante el que se desplaza el haz, desviando de esta manera, un haz óptico a diferentes fibras de salida/entrada. Son ejemplos de materiales que tienen un índice de refracción variable adecuado para conmutadores electro-ópticos, por ejemplo, LiNbO₃, LiTaO₃, GaAs, HgS, CdS, KDP, ADP ó SiO₂. La empresa Agiltron[™] facilita conmutadores ópticos disponibles comercialmente de este tipo, a saber, el conmutador de fibra óptica de estado sólido CrystaLatch[™] que constituyen una familia o el NanoSpeed[™] que es una serie de conmutadores ópticos. Estos conmutadores ópticos presentan una respuesta rápida y una fiabilidad ultraelevada que supera los 100 billones de ciclos de conmutación. Los Agiltron[™] son un ejemplo de conmutadores ópticos verdaderamente no mecánicos (cero partes móviles), que son activados por un impulso eléctrico dentro de un cristal óptico inorgánico para facilitar conmutación, según el estado de la técnica. La conmutación es llevada a cabo además intrínsecamente de forma estable contra fluctuación de temperatura y fatiga, proporcionando otra ventaja de los conmutadores no mecánicos. Además, los conmutadores Agiltron[™] proporcionan capacidad de retención contra fallos, manteniendo de esta manera su posición indefinidamente cuando se suprime el suministro eléctrico. Los conmutadores son cómodamente controlables por una señal de bajo voltaje en corriente continua o digitalmente.

55 En la siguiente sección se describirán principios relacionados con el sistema, de acuerdo con la invención, en el que se basa la descripción de un sistema a título de ejemplo con tres fuentes 110 de radiación de diagnóstico y seis conductores 142 de radiación para pacientes, preferentemente, fibras ópticas.

60 Por reacción o sitio de tratamiento, se desea indicar en el presente contexto un sitio en el que compuestos fotodinámicamente activos reaccionarán en un tumor cuando se somete a radiación por terapia, por ejemplo, llevada a cabo por conductores de radiación dirigidos a través de, por ejemplo, la abertura de agujas de inyección que se colocan en el tumor. Estos conductores de radiación 142 son fijados a continuación en el sitio de reacción 101. A continuación, los conductores de radiación son desplazados hacia delante para que lleguen fuera del extremo distal de la aguja. El mismo conductor de radiación 142 es utilizado de manera continua durante el tratamiento para diagnóstico y dosimetría integrados y también para evitar que el paciente sea sometido a múltiples funciones.

65

Preferentemente, las fuentes 110 de radiación de diagnóstico son láseres y/o diodos emisores de luz de los que uno es de la misma longitud de onda que los láseres 130 utilizados para la irradiación láser para terapia fotodinámica de tumores, pero podría ser de una potencia de salida más baja. Se pueden disponer filtros adecuados para su inserción en la trayectoria de luz del sensor de radiación 150, a efectos de asegurar que se utiliza el rango dinámico correcto para todas las tareas de medición y a efectos de impedir el anteriormente mencionado efecto "blooming" del detector de radiación.

Algunas de las fuentes de radiación de diagnóstico 110 son utilizadas a efectos de estudiar en qué medida penetra la radiación (luz, tal como se ha definido anteriormente), de la correspondiente longitud de onda a través del tejido del tumor en el sitio de tratamiento 101. Cuando se transmite radiación desde una fuente de radiación a través de un conductor de radiación específica a través de las disposiciones antes descritas hacia dentro del tejido, uno de los conductores de radiación 142 funciona como transmisor hacia dentro del tumor y los otros cinco conductores de radiación 142 en el tumor actuarán como receptores y recogerán el flujo difuso de radiación que llega a los mismos. La radiación recogida es conducida nuevamente al sensor de radiación 150, tal como se ha descrito anteriormente, y cinco intensidades de radiación distintas pueden ser registradas en el dispositivo detector.

Como alternativa a una longitud de onda específica, se puede acoplar al conductor de radiación activo específico 142 radiación de una fuente de luz ópticamente amplia, tal como una fuente de luz blanca y/o diodos emisores de luz de banda ancha y/o fuentes de luz lineal. Al pasar a través del tejido hacia el conductor de radiación receptor 142 en el paciente, la distribución espectral bien definida de la fuente de radiación será modificada por la absorción del tejido. Entonces, la sangre oxigenada proporciona una señal distinta que la sangre no oxigenada, permitiendo la 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. Dicha determinación de la oxigenación en el tumor es importante dado que el proceso PDT requiere acceso del oxígeno al tejido.

Finalmente, en el caso de que el elemento 140 es un combinador, una fuente de radiación para luz visible o ultravioleta, por ejemplo, un láser, puede ser acoplado al conductor de radiación activo específico 142. Entonces, la fluorescencia es inducida en el tejido y un sensibilizador se administra al tejido mostrando una distribución de fluorescencia característica desplazada hacia longitudes de onda más largas. La intensidad de la señal correspondiente permite una cuantificación aproximada del nivel del sensibilizador en el tejido.

Dado que la radiación con longitud de onda corta tiene una penetración muy baja en el tejido, la fluorescencia inducida desde esta fuente será una medición local en la punta distal del conductor de radiación. Para esta función, se puede insertar un filtro por delante del detector 150 para reducir la radiación reflejada en el sitio 101, dado que la radiación reflejada será muchas magnitudes u órdenes superior que la radiación fluorescente. Un equipo autónomo adecuado para llevar a cabo esta labor es el que se describe en Rev. Sci. Instr. 71, 510004 (2000).

Al conmutar la fuente de radiación de diagnóstico 110 secuencialmente a través de los diferentes módulos 125, la fluorescencia que es una función específica de la concentración del sensibilizador, es medida secuencialmente en las puntas de los seis conductores de radiación. Dado que el sensibilizador es blanqueado por la intensa luz de tratamiento roja, siendo especialmente intensa alrededor de la punta del conductor de radiación 142 que conduce la radiación al paciente, es esencial realizar esta medición antes del inicio del tratamiento.

Si las puntas de los conductores de radiación 142 están tratadas además con un material, del que dependen las propiedades de fluorescencia de la temperatura, se obtienen marcadas líneas de fluorescencia en la excitación y la intensidad de estas líneas y su potencia relativa dependen de la temperatura en la punta del conductor de radiación 142 que se utiliza para el tratamiento. 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 o simultáneamente. Las temperaturas medidas pueden ser utilizadas para averiguar si ha tenido lugar coagulación sanguínea con una atenuación de luz asociada en la punta del conductor de radiación 142 y para estudios relativos a la utilización de posibles efectos sinérgicos entre PDT y la interacción térmica. Dado que las líneas obtenidas son definidas, se pueden extraer fácilmente de la distribución de fluorescencia endógena de banda más ancha del tejido.

El nivel de sensibilizador puede ser medido para ciertas sustancias de manera alternativa. En este caso, la luz roja utilizada para los estudios de propagación de luz es utilizada para inducir fluorescencia roja o casi de infrarrojos. La fluorescencia penetra a través del tejido a las puntas de los conductores receptores de radiación 142 y es visualizada simultáneamente en forma de espectro obtenido en el sensor de radiación 150. Se puede llevar a cabo un cálculo tomográfico de la distribución de sensibilizador basado en los treinta valores de medición totales en cada oportunidad de medición.

Después de haber llevado a cabo mediciones y cálculos de diagnóstico, las fibras 142 ópticamente acopladas al paciente pueden ser utilizadas para terapia al desconectar las fuentes de radiación del diagnóstico y conectar las fuentes de radiación terapéutica 130, y también conmutando interruptores ópticos, si existen en el sistema, de manera correspondiente, de manera que las fuentes de radiación terapéutica estén acopladas a las fibras 142 del paciente. Las fuentes de radiación terapéutica son preferentemente fuentes de láser con una longitud de onda escogida para adaptarse a la banda de absorción del sensibilizador. En el tratamiento foto-dinámico de un tumor se

5 utiliza preferentemente un láser de colorante o un diodo láser con una longitud de onda que se selecciona con respecto al sensibilizador utilizado. Por ejemplo, para Photofrin® la longitud de onda es de 630 nm, para ácido δ -aminolevulínico (ALA) es de 635 nm y para las ftalocianinas es de aproximadamente 670 nm, existiendo otros varios sensibilizadores que tienen estas longitudes de onda características. Los láseres individuales son regulados durante el tratamiento para una potencia de salida individual deseable. En caso deseado, pueden tener detectores de control, incorporados o externos.

10 El tratamiento terapéutico puede ser interrumpido, y nuevos datos diagnósticos pueden ser procesados en un procedimiento interactivo, hasta haber alcanzado un tratamiento óptimo. Este procedimiento puede incluir sinergia entre PDT e hipertermia, en la que se alcanza una temperatura incrementada para flujos incrementados de radiación láser. El conjunto del proceso es controlado utilizando un ordenador, que lleva a cabo no solamente todos los cálculos, sino que también es utilizado para regulación y control del sistema.

15 La presente invención ha sido descrita anteriormente con referencia a realizaciones específicas. No obstante, otras realizaciones distintas a las anteriormente indicadas como preferentes, son igualmente posibles dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, por ejemplo, acopladores ópticos diferentes a los descritos anteriormente, llevando a cabo el procedimiento indicado mediante hardware o software, etc.

20 Además, el término "comprende/comprendiendo", cuando se utiliza en esta descripción no excluye otros elementos o etapas, los términos "un" y "uno" no excluyen una pluralidad y un procesador único u otras unidades pueden cumplir las funciones de varias de las unidades de circuitos indicados en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Sistema (100) para terapia tumoral interactiva intersticial foto-dinámica o foto-térmica, o diagnóstico de tumores de un humano, que comprende:
- 5 como mínimo, una fuente de luz terapéutica (130) para emisión de una luz terapéutica dentro del rango de longitud de onda de infrarrojos (IR), luz visible o ultravioleta;
- como mínimo, una fuente de luz de diagnóstico (110) para emisión de luz de diagnóstico dentro del rango de longitud de onda de infrarrojos (IR), luz visible o ultravioleta;
- 10 como mínimo, un detector de luz (150) para detección de la luz;
- y
- una serie de fibras ópticas adaptadas para conducir luz hacia o desde el sitio en que se encuentra un tumor (101) del humano, de manera que los extremos distales de las fibras ópticas (142) son posicionables de forma intersticial en diferentes localizaciones del sitio del tumor (101) a efectos de posibilitar un diagnóstico y tratamiento efectivos,
- 15 caracterizado por
- como mínimo, un dispositivo selector de modalidad de funcionamiento de tipo no mecánico (140, 330, 530, 630) para:
- 20 dirigir ópticamente dicha luz terapéutica a dicho sitio del tumor (101) mientras una fuente de luz terapéutica (130) es acoplada con el intermedio de dicho dispositivo selector de modalidad de funcionamiento (140, 330, 530, 630) a, como mínimo, una de dichas fibras ópticas (141) para transmisión de dicha luz terapéutica al mencionado sitio, durante la cual las fuentes de luz de diagnóstico (110) son inactivadas, y
- 25 dirigiendo ópticamente dicha luz de diagnóstico a dicho sitio del tumor (101) con intermedio de, como mínimo, una de dichas fibras ópticas (141) de dicha pluralidad de fibras ópticas con intermedio de dicho dispositivo selector de modalidad de funcionamiento (140, 330, 530, 630), en el que se guía la luz a través de, como mínimo, otra fibra óptica de dicha pluralidad de fibras ópticas desde el sitio del tumor (101) a detectores de luz (150), durante lo cual las fuentes de luz terapéutica son inactivadas.
- 30 2. Sistema, según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo selector de la modalidad de funcionamiento es un interruptor óptico no mecánico.
3. Sistema, según la reivindicación 2, en el que dicho interruptor óptico no mecánico es un interruptor electro-óptico basado en variaciones eléctricamente controladas del índice de refracción.
- 35 4. Sistema, según la reivindicación 2, en el que dicho interruptor óptico no mecánico es un interruptor acústico-óptico basado en desviación de Bragg generada por el sonido.
- 40 5. Sistema, según la reivindicación 2, en el que dicho interruptor óptico no mecánico es un interruptor magnético óptico.
6. Sistema, según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo selector de modalidad de funcionamiento es un combinador óptico.
- 45 7. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una pluralidad de dichas fuentes de luz de diagnóstico están acopladas a un primer dispositivo selector de modalidad de funcionamiento para transmisión desde dichas fuentes de luz de diagnóstico a dicho sitio, y un segundo dispositivo selector de modalidad de funcionamiento está acoplado para transmitir luz de diagnóstico desde dicho sitio del tumor a dicho, como mínimo, un detector de luz, en el que la luz procedente de dicha fuente de luz terapéutica es bloqueada en cuanto a
- 50 transmisión a dicho sitio por dicho dispositivo selector de modalidad de funcionamiento.
8. Sistema, según la reivindicación 7, en el que una fuente de luz de diagnóstico activa es acoplada a dicho primer dispositivo selector de modalidad por medio de un dispositivo seleccionado entre el grupo que comprende: un combinador óptico, un interruptor óptico no mecánico, dos interruptores ópticos no mecánicos, y un interruptor óptico no mecánico 2xN.
- 55 9. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada dispositivo selector de modalidad de funcionamiento que tiene una pluralidad similar de fuentes de luz de diagnóstico acoplado a cada uno de dichos dispositivos selectores de modalidad de funcionamiento para transmisión a dicho sitio, en el que en su utilización solamente una fuente de luz de diagnóstico se encuentra activa simultáneamente, o dicho
- 60 dispositivo selector de modalidad de funcionamiento está configurado para acoplar solamente una fuente de luz de diagnóstico cada vez para transmisión de dicha luz de diagnóstico a dicho sitio.
10. Sistema, según la reivindicación 9, en el que una pluralidad similar de fuentes de luz de diagnóstico está
- 65 acoplada a cada uno de dichos selectores de modalidad de funcionamiento por medio de un combinador óptico.

11. Sistema, según la reivindicación 10, en el que los segundos extremos de dicha pluralidad de fibras de luz están tratadas mediante un material con emisión de fluorescencia sensible a la temperatura.
- 5 12. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas fuentes de luz son fuentes de luz coherente de longitud de onda fija única y/o diodos emisores de luz.
13. Sistema, según las reivindicaciones 11-12, en el que la fluorescencia es registrada a través de las mismas fibras de luz que transmiten luz de diagnóstico al sitio.
- 10 14. Sistema, según la reivindicación 13, en el que para terapia foto-dinámica interactiva una o varias de dichas fibras de luz que están tratadas con el material con temperatura sensible a la emisión de fluorescencia, están configuradas para medir la temperatura en el sitio, que la luz que, en utilización es enviada al sitio, calienta el sitio de tratamiento, que la intensidad de luz enviada en utilización es controlada por la temperatura medida a efectos de regular la temperatura del sitio en las fibras de luz individuales.
- 15 15. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha terapia y diagnóstico interactivos comprenden las siguientes modalidades de funcionamiento seleccionables por dicho dispositivo selector de modalidad de funcionamiento:
- 20 terapia tumoral foto-dinámica intersticial interactiva, terapia tumoral foto-térmica utilizando hipertermia, y diagnóstico de tumores, de manera que estas modalidades de funcionamiento en su utilización son utilizadas alternativamente durante la misma oportunidad de tratamiento de dicho sitio del tumor.







