

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61N 5/067 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580002407.7

[43] 公开日 2007 年 2 月 7 日

[11] 公开号 CN 1909945A

[22] 申请日 2005.1.10

[21] 申请号 200580002407.7

[30] 优先权

[32] 2004.1.14 [33] FR [31] 0400283

[86] 国际申请 PCT/EP2005/000128 2005.1.10

[87] 国际公布 WO2005/077460 法 2005.8.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.14

[71] 申请人 沙针工业科学光学系统和研究公司

地址 法国海勒梅斯

共同申请人 里尔科学技术大学

[72] 发明人 若瓦德·泽穆里

伊戈尔·拉兹多布维

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 郭思宇

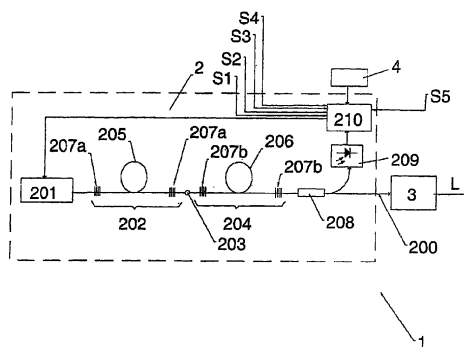
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称

治疗特别是激光治疗癌症或癌症前期的病状
的设备和方法

[57] 摘要

本发明揭示了一种治疗癌症或癌症前期的病状的设备，这种设备包括一个输出波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束的治疗光源(2)。所述光源(2)优选的是一个输出脉冲式光束的激光器。



1. 一种用于治疗癌症或癌症前期的病状的设备, 该设备包括一个治疗光源, 其特征在于所述光源(2)被设计成发射一个波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束。

2. 按照权利要求 1 所述的设备, 其特征在于所述光源(2)被设计成发射一个脉冲式治疗光束。

3. 按照权利要求 2 所述的设备, 其特征在于每个脉冲的时间是可调的。

4. 按照权利要求 2 所述的设备, 其特征在于每个脉冲的时间可以设置为小于 0.5s , 优选的是在至少 0.1s 到 0.3s 之间。

5. 按照权利要求 2 所述的设备, 其特征在于两个脉冲之间的时间间隔是可调的。

6. 按照权利要求 5 所述的设备, 其特征在于两个脉冲之间的时间间隔可以设置成大于 0.5s , 优选的是大于或等于 0.9s 。

7. 按照权利要求 1 至 6 中任一项所述的设备, 其特征在于治疗光束的发射时间或在每次发射中的脉冲数是可调的。

8. 按照权利要求 2 和权利要求 7 所述的设备, 其特征在于每次发射中的脉冲数设置成至少在 50 到 300 个之间。

9. 按照权利要求 1 至 8 中任一项所述的设备, 其特征在于治疗光束的功率是可调的。

10. 按照权利要求 9 所述的设备, 其特征在于治疗光束的功率可以设置成至少在 1W 到 5W 之间。

11. 按照权利要求 2 和 9 所述的设备, 其特征在于脉冲的功率密度可以设置成至少在 $30\text{W}/\text{cm}^2$ 到 $300\text{W}/\text{cm}^2$ 之间。

12. 按照权利要求 1 至 11 中任一项所述的设备, 其特征在于所述光源(2)是一个激光光源。

13. 按照权利要求 12 所述的设备, 其特征在于所述激光光源(2)包括一个拉曼光纤激光器。

14. 按照权利要求 13 所述的设备, 其特征在于所述拉曼光纤激光器包括一个泵浦激光二极管 (201), 一个掺镱光纤激光器 (202), 以及一个用来变换掺镱光纤激光器产生的光束的波长的拉曼 变换器 (204)。

15. 一种用于治疗癌或癌症前期的病状的方法, 其特征在于用一个波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束照射需治疗的部位。

16. 按照权利要求 15 所述的治疗方法, 其特征在于所述治疗光束是一个激光光束。

17. 按照权利要求 15 或 16 所述的治疗方法, 其特征在于所述治疗光束是脉冲式的。

18. 按照权利要求 17 所述的治疗方法, 其特征在于脉冲能量流量在 1 J/cm^2 到 30 J/cm^2 之间。

19. 按照权利要求 17 或 18 所述的治疗方法, 其特征在于两个相继脉冲之间的时间间隔 (T) 大于 0.5s 。

20. 按照权利要求 17 或 18 所述的治疗方法, 其特征在于两个相继脉冲之间的时间间隔 (T) 大于或等于 0.9s 。

21. 按照权利要求 17 至 20 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于每次发射中的脉冲数 (N) 在 50 个到 300 个脉冲之间。

22. 按照权利要求 17 至 21 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于每个脉冲的持续时间 (t) 小于 0.5s 。

23. 按照权利要求 17 至 21 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于每个脉冲的持续时间 (t) 在 0.1s 到 0.3s 之间。

24. 按照权利要求 15 至 23 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于所述治疗光束在需治疗部位处的功率密度 (d) 在 30W/cm^2 到 300W/cm^2 之间。

25. 按照权利要求 15 至 23 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于所述治疗光束在需治疗部位处的功率密度 (d) 基本上等于 100W/cm^2 。

26. 按照权利要求 15 至 25 中任一项所述的治疗方法, 其特征在于

于每次发射的总流量在 $6,000 \text{ J/cm}^2$ 到 $90,000 \text{ J/cm}^2$ 之间。

27. 按照权利要求 15 至 25 中任一项所述的治疗方法，其特征在于每次发射的总流量基本上等于 $30,000 \text{ J/cm}^2$ 。

28. 按照权利要求 15 至 27 中任一项所述的治疗方法，其特征在于照射需治疗的部位的操作重复若干次，每次照射操作之间休息至少一天。

29. 按照权利要求 15 至 28 中任一项所述的治疗方法，其特征在于不给病人用光敏药物。

治疗特别是激光治疗癌症 或癌症前期的病状的设备和方法

技术领域

本发明与肿瘤治疗领域有关，涉及用治疗光束特别是用不必是热的激光光束治疗癌症或癌症前期的病状的设备和方法。

背景技术

通常，癌症为一种涉及外观从普通细胞开始到称为癌细胞的具有大体不正常形态和行为的细胞的过程。这些癌细胞依靠正常细胞迅速繁殖、重排，形成恶性肿瘤。因此，形成癌组织的有：

- 以显著结构性构造排列的与恶性肿瘤相应的实际癌细胞；
- 以及
- 基质，即为恶性肿瘤提供支持和营养的结缔组织。

癌症的形成经过各个已知的阶段，从对一个劳损细胞的初始克隆发展到转移性扩散。此外，在出现实际癌症前，患者要经过所谓的癌症前期的病状。世界卫生组织将癌症前期的病状分为以下两种类型：

- 临床症状显著与高癌症风险关联的癌症前期的病状；
- 癌症前期的损伤，即组织病理学的异常，如果持续足够长的时间，可以导致出现癌症。这些癌症前期的损伤也称为发育异常。

为了治疗癌组织或癌症前期的损伤，在肿瘤科当前已知的是使用所谓的光动力学治疗方法（PDT）。这种比较新的方法是用光化反应来摧毁癌细胞。这种方法包括在第一步骤中用光敏药物标出需处理的区域（癌组织或癌症前期的损伤），再在第二步骤中用具有适当波长优选的是被光敏药物吸收的激光光束照射需治疗的区域，激活光敏药物，产生溶解细胞的化合物，保证破坏该处的癌细胞。根据需治疗的

癌症前期的病状的类型，光敏药物可以静脉注入或口服，也可以直接敷在需治疗的区域的表面，例如，治疗皮肤癌、治疗为由光老化引起的癌症前期的损伤的光角化病等。

光动力学治疗的优点之一是能使用在治疗区域产生少许甚至不产生热效应的小功率激光器（“非热”激光器），因此不是破坏性的。

然而，光动力学治疗具有若干缺点。第一个缺点与病人的对光过敏有关，要比较长时间地（通常在 48 小时左右）避免受到任何阳光照射。第二个缺点与使用昂贵的药物（光敏药物）有关，这使得这种治疗花费很大，特别是这种治疗必须重复若干次，以便行之有效。第三个缺点是对有些病人会出现与注射或敷用光敏药物关联的副作用。

发明内容

本发明的目的是为治疗癌症或癌症前期的病状提供一种新的解决方案，这种解决方案有着使用“非热”治疗光束的 PDT 的优点，但不需要使用光敏药物。

因此，本发明所涉及的是一种治疗癌症或癌症前期的病状的设备，这种设备本身已知的是包括一个治疗光源。

在特征上，按照本发明，光源设计成能发射一个波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束。

本发明还涉及一种治疗癌症或癌症前期的病状的方法，这种治疗方法用一个波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束照射需治疗的部位，可取的是不需如 PDT 中那样事先给予光敏药物。

优选的是，这种治疗设备的特征是还具体具有下列附加特征中的一个特征和 / 或一些相互结合在一起的特征：

- 光源设计成能发射一个脉冲式治疗光束；
- 每个脉冲的时间是可调的；
- 每个脉冲的时间可以设置成小于 0.5s，优选的是在至少 0.1s 到 0.3s 之间；
- 两个脉冲之间的时间间隔是可调的。

- 两个脉冲之间的时间间隔可以设置成大于 0.5s, 优选的是大于或等于 0.9s;

- 发射治疗光束的时间是可调的;

- 每次发射中的脉冲数是可调的;

- 每次发射中的脉冲数可以设置成至少在 50 到 300 个之间;

- 治疗光束的功率是可调的;

- 治疗光束的功率可以设置成至少在 1W 到 5W 之间;

- 脉冲的功率密度可以设置成至少在 $30\text{W}/\text{cm}^2$ 到 $300\text{W}/\text{cm}^2$ 之间。

- 光源是一个激光光源;

- 激光光源包括一个拉曼光纤激光器;

- 拉曼光纤激光器包括一个泵浦激光二极管, 一个掺镱光纤激光器, 以及一个用来变换掺镱光纤激光器产生的光束的波长的拉曼变换器。

本发明所揭示的治疗方法优选的是具有下列附加特征中的一个和 / 或一些相互结合在一起的特征:

- 治疗光束有益的是一个脉冲式光束;

- 治疗光束在需治疗的部位处的功率密度 (d) 优选的是在 $30\text{W}/\text{cm}^2$ 到 $300\text{W}/\text{cm}^2$ 之间, 最好是 $100\text{W}/\text{cm}^2$ 左右;

- 脉冲能量流量优选的是在 $1\text{J}/\text{cm}^2$ 到 $30\text{J}/\text{cm}^2$ 之间;

- 每次发射的总能量流量在 $6000\text{J}/\text{cm}^2$ 到 $90,000\text{J}/\text{cm}^2$ 之间, 最好是 $30,000\text{J}/\text{cm}^2$;

- 两个相继脉冲之间的时间间隔 (T) 大于 0.5s, 具体些说, 大于或等于 0.9s。

- 每次发射中的脉冲数 (N) 在 50 个到 300 个脉冲之间。

- 每个脉冲的持续时间 (t) 优选的是小于 0.5s, 优选的是在 0.1s 到 0.3s 之间;

- 照射需治疗的部位的操作重复若干次, 优选的是每次照射操作之间休息至少一天。

已经指出,使用一个具有上述波长和功率特性的治疗光束有益地在治疗癌症前期的症状或癌症中可以惊人地得到满意的效果,而不需要使用在 PDT 的情况下要使用的药物。因此,可以设想,运用上述功率和波段的治疗光束可以直接从包含在癌细胞内的氧直接产生纯态氧,引起足够量的癌细胞坏死的方式与用由光束激活的药物的 PDT 引起癌细胞坏死的可比拟。然而,发明者并不受这个说明约束。

附图说明

从以下结合示出按照本发明所设计的一种治疗设备的总体示意图的附图 1 对本发明的治疗设备的一个优选实施例及其使用方法的说明中可以清楚地看到本发明的其他一些特征和优点。

具体实施方式

参见图 1, 图中所示的治疗癌症或似癌病状的设备 1 主要包括一个带有光纤输出端 200 的光源 2 和一个适配接口 3。适配接口 3 概括地说用来将光源 2 在输出端 200 产生的治疗光束 (L) 导向需治疗的部位。

适配接口本身为所属技术领域的人员众所周知,因此在本说明中不再详细说明。它可由所属技术领域的人员根据需治疗的癌症或癌症前期的病状的类型用与在 PDT 环境内所执行的相应方式选择。以下为本发明的非限制性和非穷举性的一些实例:

- 在皮肤科或外科中, 适配接口 3 为一个手持件, 使医师可以使光束尽可能靠近需治疗的癌性肿瘤或癌症前期的损伤;
- 在 ORL 和眼科中, 适配接口 3 可以是一个带有瞄准激光器的手持件、活组织显微镜或狭缝灯;
- 在消化科、呼吸科、泌尿科和妇科中, 适配接口 3 为内窥镜。

按照本发明的第一特征, 无论是什么适配接口 3, 光源 2 都设计成能在输出端 200 发射一个波长在 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 之间的治疗光束。

这个治疗光束优选的是一个相干光束（激光）。然而，在另一个实施例中，治疗光束可以是一个由功率足够的光源产生随后被滤光成只保留从 $1.2\mu\text{m}$ 到 $1.3\mu\text{m}$ 范围内的频率分量的非相干光束。

如图 1 所示，设备 1 的光源 2 还包括使医师能调整主光束（L）的发射参数（特别是，功率、脉冲数、每个脉冲的持续时间、两个脉冲之间的时间间隔）的装置（208，209，210，S1，S2，S3，S4，S5），这些调整装置将在下面详细说明。

设备 1 还包括使医师能按照业已设定的发射参数控制治疗光束的激发的控制装置 4。控制装置 4 包括例如一个操作踏板或任何其他等效的人工触发装置。

一般来说，在治疗光束为激光光束时，本发明并不局限于特定类型的激光源 2，可以使用任何为所属技术领域的专业人员所知的允许发射满足上述波长限制的激光光束的激光源。特别是（但不局限于）可以使用以下类型的激光源：

- 拉曼光纤激光器，连续或脉冲式的；
- 铬：镁橄榄石（ $\text{Cr}^{4+}:\text{Mg}_2\text{SiO}_4$ ）激光器，脉冲或连续式的，由掺钕（Nd）的固态或光纤激光器、掺镱的固态或光纤激光器泵浦或二极管泵浦；
- 脉冲或连续式的参量振荡器，由另一个激光源泵浦；
- 功率激光二极管；
- 由另一个激光源泵浦的固态连续或脉冲式拉曼变换器或激光器。

在上面所提到的这些激光器中，优选的是使用拉曼光纤激光器，原因如下：

- 这种激光器的光纤输出有助于将光束传送到输出端 200；
- 所产生的激光光束具有好的光谱和空间质量；
- 激光源 2 有益地是袖珍的；
- 激光源 2 可靠，不需要任何维护；
- 这种激光源提供了激光器的质量与生产成本之间的最佳折

衰。

波长在 1.2 μm 到 1.3 μm 之间的拉曼光纤激光器的优选实施例

如图 1 所示, 光源 2 是一个拉曼光纤激光器, 包括一个波长为 910-930nm 或 970-980nm 的泵浦激光二极管 201、一个掺镱 (Yb) 的光纤激光器 202 和一个用于变换光纤激光器 202 的输出端的光束的波长从而得到一个波长为 1260-1270nm 的激光光束的拉曼变换器 204。

掺镱 (Yb) 光纤激光器 202 包括一根芯体用镱掺杂的双涂层光纤 205 和两个光刻在光纤内的处在输入端和输出端的布拉格光栅 207a。激光器 202 的光纤输出端 203 直接焊接到拉曼变换器 204 的输入端上。

拉曼变换器 204 包括一根芯体用磷掺杂的光纤 206 和两个设置为波长在 1260-1270nm 范围内的处在输入端和输出端的布拉格光栅 207b。变换器 204 使对激光器 202 的发射波长的变换可以在单个步骤内执行。

在另一个备选方案中, 可以使用一根与上述光纤不同的单模光纤, 在这种情况下适当的是按照光纤的特性特别是所用掺杂剂的类型修改在拉曼变换器 204 的变换中的步骤的数目。

用单模耦合器来代替布拉格光栅也是可以的。

上面结合图 1 所说明的可用来发射波长在 1.2 μm 到 1.3 μm 之间的治疗激光光束的拉曼光纤激光器本身就是新颖的激光器, 因此可以有益地用于治疗癌症或癌症前期的症状的专用领域之外的其他应用 (医疗或非医疗的应用)。

再来看图 1, 激光光束的功率由一个低耦合率的耦合器 208 和一个与电子控制装置 210 连接的光电二极管 209 调整。电子控制装置 210 还在输入端接收一个第一连续设定信号 (S1), 这个信号的值由医师手动设定 (例如, 用一个电位器之类), 表示在激光光束连续模式的设定功率。根据这个设定的值 (信号 S1), 电子控制装置 210 通过在输出端直接对激励二极管 201 的电流进行控制自动地设定所发射的激

光光束的功率。因此，电子控制装置 210 使医师可以手动地将治疗激光光束的功率设定到一个预定值（设定信号 S1）。

此外，电子控制装置 210 在输入端还接收另外四个连续设定信号 S2、S3、S4 和 S5，它们的值由医师手动设定：

- 设定信号 S2 表示例如工作模式（连续还是脉冲式的）。
- 设定信号 S3 表示例如在脉冲模式的情况下治疗激光光束的每个脉冲的持续时间；
- 设定信号 S4 表示例如在脉冲模式的情况下两个相继脉冲之间的时间间隔，
- 设定信号 S5 表示在控制装置 4 每次驱动下发射治疗激光光束的持续时间（在脉冲模式的情况下也就是脉冲数）。

因此，电子控制装置 210 根据设定信号 S1 至 S5 和由耦合器 208 和光电二极管 209 提取的信号控制激励二极管 201 的电流，自动地设定所发射的激光光束的物理特征（功率，模式（脉冲还是连续式的），发射持续时间，以及在脉冲模式的情况下每脉冲的持续时间和每个脉冲之间的时间间隔）。

治疗方法

对本发明的设备的操作如下：

步骤 1：医师手动地设定治疗激光光束的发射参数（功率，模式（脉冲还是连续式的），发射持续时间（或者，在脉冲模式的情况下为脉冲数），以及在脉冲模式的情况下每个脉冲的持续时间和两个脉冲之间的时间间隔）。

步骤 2：通过适配接口 3，医师以非常精确而本身是已知的方式调整激光光束相对需治疗的癌症或癌症前期的损伤的部位的空间位置。

步骤 3：对准好后，医师驱动控制踏板 4，发射以预定的发射参数的治疗光束（照射需治疗的部位）。

在这个靶位处理完后，医师对另一个需治疗的部位重复步骤 2 和

3 的操作, 次数多到覆盖肿瘤的或癌的或癌症前期的损伤的整个表面。

上述操作按照医师根据不同病状所确定的治疗方案以一个频率重复执行。

本发明的治疗方法可以用于恶性或良性肿瘤的治疗、癌症前期的症状的治疗, 以及肿瘤的手术后、放疗和 / 或化疗后的治疗。这种治疗可以作为手术、化疗或放疗的补充, 配合执行。

这种治疗设备可以用来治疗所有光束可及的癌症前期的损伤 (发育异常原位癌) 或癌症, 必需的只不过是按照部位的位置选择适当的适配接口。特别是, 这种治疗设备可以用来治疗当前用 PDT 治疗的所有癌症前期的损伤 (发育异常, 原位癌) 或癌症。作为一个非限制性和非穷举性的例子, 可以治疗的各种癌症包括:

- 在 ORL 中: 口腔癌, 甲状腺癌, 喉咽癌, 喉癌, 鼻咽癌;
- 消化系统: 食道癌, Barrett 食道扩张, 胃癌, 结肠和直肠癌, 胰腺癌, 胆囊癌;
- 呼吸系统: 所有已知类型的呼吸道或肺癌;
- 在泌尿科中: 肾癌, 睾丸癌, 膀胱癌, 前列腺癌, 阴茎癌;
- 在妇科中: 子宫颈癌, 子宫内膜 (子宫) 癌, 阴道癌;
- 在皮肤科中: 光化性角化病, 黑素瘤病, 基细胞癌, 上皮内瘤样病变和扁平上皮癌。

无论是什么类型的癌或癌症前期的损伤, 优选的是使用脉冲激光光束 (L) 而不是连续激光光束, 因为这能降低使组织烫伤的危险。

具体地说, 无论是什么类型的癌或癌症前期的损伤, 本发明的治疗方法和治疗设备优选的是具有以下技术特征中的一个和 / 或一些技术特征。

激光光束在需治疗部位处的功率密度 (d) 优选的是在 $30\text{W}/\text{cm}^2$ 到 $300\text{W}/\text{cm}^2$ 之间, 最好是 $100\text{W}/\text{cm}^2$, 功率密度 (d) 定义为

$$d = P/S$$

其中 P 表示脉冲功率, 而 S 表示激光光束在需治疗的部位处形成的光斑的表面积。

脉冲能量流量优选的是在 1 J/cm^2 到 30 J/cm^2 之间。在这里要指出的是, 脉冲能量流量 (F) 定义为

$$F = d \times t$$

其中, d 表示脉冲功率密度, 而 t 表示脉冲持续时间。

光斑的表面积 (S) 取决于激光光束在光纤的输出端的直径、光束的“腰围”和激光器的光纤输出端到需治疗的部位之间的距离。对于给定的激光光束的腰围和直径, 激光器的光纤输出端越远, 光斑的面积就越大, 而功率密度和脉冲能量流量也就越小。

每次发射的总能量流量优选的是在 $6,000$ 到 $90,000 \text{ J/cm}^2$ 之间, 最好是 $30,000 \text{ J/cm}^2$ 左右, 每次发射的总能量流量 (FT) 定义为:

$$FT = F \times N$$

其中, N 表示每次发射中的脉冲数, 而 F 表示脉冲能量流量。

两个相继脉冲之间的时间间隔 (T) 必须大到足以防止任何使组织过热。两个相继脉冲之间的时间间隔 (T) 优选的是大于 0.5s , 具体地说大于或等于 0.9s 。

再具体些说, 每次发射用若干 (N) 个脉冲, 优选的是 50 到 300 个脉冲, 每个脉冲的持续时间 (t) 在 0.1s 到 0.3s 之间, 就可以得到一个满意的折衷, 既能遵从上述能量流量值同时又将每次发射中的治疗时间限制成不要让病人不动的时间太长。

再具体些说, 优选的是, 这种治疗设备的特征是光束的脉冲功率在 1W 到 5W 之间, 最好是 3W 左右, 而在设备的输出端处光束的脉冲功率密度在 30W/cm^2 到 300W/cm^2 之间, 最好是 100W/cm^2 左右。

治疗方案由医师具体按照肿瘤或癌或癌症前期的损伤的大小和

所希望的让病人不动的时间给出。

一个治疗方案的例子是：若干天每天一次或者若干天每三天一次。在每种情况下，优选的是重复照射需治疗的部位的操作若干次，而每次照射操作之间休息至少一天。

尽管如此，应强调的是，本发明的治疗不会产生有害的副作用，特别是不会使组织过热，这是很有益的。因此，还希望的是，缩短一天中的照射需治疗的部位的相继操作多次执行治疗方案的总时间，而无需如在上述这些方案实例的每次操作之间休息一天。

然而，本发明并不局限于上述参数和使用状况，这些参数和使用状况只是作为例示给出的。

