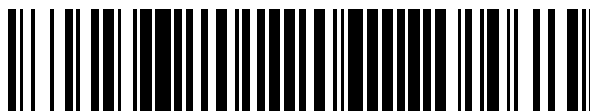


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 187**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2007** **E 07873549 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 2077901**

54 Título: **Radiocirugía ocular**

30 Prioridad:

16.10.2006 US 829676 P
18.10.2006 US 862044 P
19.10.2006 US 862210 P
13.12.2006 US 869872 P
09.04.2007 US 922741 P
04.06.2007 US 933220 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2015

73 Titular/es:

ORAYA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
8000 Jarvis Avenue, Building 5
Newark, CA 94560, US

72 Inventor/es:

GERTNER, MICHAEL;
HELL, ERIK;
HANSEN, STEVEN D.;
ARNOLDUSSEN, MARK;
HERRON, MATT y
PAN, KUANG-HUNG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 553 187 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

Radiocirugía ocular

Antecedentes

Campo de las invenciones

- 5 Esta descripción se refiere al tratamiento de trastornos oculares utilizando energía fotónica dirigida. En particular, la presente descripción se refiere a aparatos y sistemas para la terapia de las estructuras oculares con rayos X de baja energía guiados por imagen.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 La degeneración macular es una afección en la que las células sensibles a la luz de la mácula, una porción cerca del centro de la retina del ojo humano, funcionan mal y lentamente dejan de trabajar. La degeneración macular es la causa principal de pérdida de la visión central en las personas mayores de cincuenta años. Las pruebas clínicas e histológicas indican que la degeneración macular es causada en parte por un proceso inflamatorio, o da lugar a un proceso inflamatorio que ocasiona en última instancia, la destrucción de la retina. El proceso inflamatorio puede producir la destrucción directa de la retina o la destrucción a través de la formación de membranas neovasculares de las que escapa fluido y sangre a la retina, lo que conduce rápidamente a la formación de cicatrices.

- 15 Muchos tratamientos de la degeneración macular se dirigen a parar la forma neovascular (o "húmeda") de la degeneración macular en lugar de la atrofia geográfica, o la forma "seca" de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Toda DMAE húmeda empieza como DMAE seca. De hecho, la tendencia actual en la identificación por imagen oftálmica avanzada es que la DMAE húmeda se identifique antes de la pérdida de agudeza visual. Los tratamientos para la degeneración macular incluyen el uso de medicación inyectada directamente en el ojo (terapia anti-VEGF), y la terapia con láser en combinación con un fármaco dirigido a un objetivo (terapia fotodinámica); otros tratamientos incluyen la braquiterapia (esto es, la aplicación local de un material que genera beta-radiación).

El documento US2004/138515 describe un dispositivo de braquiterapia para administrar una tasa de dosis de radiación sustancialmente uniforme a una zona de tratamiento a una profundidad de tratamiento predeterminada.

- 25 El documento US6245059 describe dispositivos, sistemas y métodos de cirugía ocular por láser, y describe capacidades de ablación personalizada a corto plazo para el tratamiento de irregularidades corneales mediante perfiles de terapia refractiva estándar de ablación en una posición que está desplazada del centro pupilar.

El documento US6134294 describe un dispositivo para una irradiación precisa con rayos X de la región macular de la retina del ojo de un paciente.

- 30 General

Se describen en la presente memoria sistemas, métodos, y aparatos que proporcionan tratamiento para los trastornos oculares mediante la irradiación de regiones específicas del ojo sin exponer sustancialmente el resto del ojo a la radiación. En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se dan a conocer sistemas de radioterapia que se pueden utilizar para tratar una amplia variedad de afecciones médicas relacionadas con el ojo.

- 35 Por ejemplo, se pueden utilizar sistemas, solos o en combinación con otras terapias, para tratar la degeneración macular, la retinopatía diabética, retinopatías inflamatorias, retinopatías infecciosas, tumores en el ojo o alrededor del ojo, glaucoma, trastornos de refracción, cataratas, inflamación post-quirúrgica de cualquiera de las estructuras del ojo, pterigion, y ojo seco.

- 40 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, la radioterapia (o terapia de radiación aplicada externamente) se utiliza para el tratamiento de la degeneración macular, y se describen tratamientos estándar para la degeneración macular. El tratamiento por radioterapia de la degeneración macular presenta varias complicaciones. Por ejemplo, el ojo contiene varias estructuras críticas, tales como el cristalino y el nervio óptico, que posiblemente pueden ser dañados por la exposición excesiva a la radiación. La aplicación de la terapia de haz externo se ve limitada por los dispositivos y metodologías utilizados para aplicar la terapia. Estos dispositivos y metodologías son las viejas tecnologías de radiación utilizadas para tratar enfermedades tales como tumores en cualquier parte del cuerpo y no fueron desarrollados específicamente para la terapia de radiación ocular. Además, la logística es difícil en cuanto al reclutamiento de pacientes y la administración de tratamientos debido a que dichos dispositivos de tratamiento se sacan y se desplazan de las terapias oncológicas.

- 50 La radioterapia estereotáctica generalmente se refiere a la administración de haces de radiación procedentes de múltiples direcciones hasta un foco sobre un objetivo. Dicha terapia se administra utilizando grandes aceleradores

lineales o fuentes radiactivas, tales como Cobalto-60 (bisturí de rayos gamma). La cirugía estereotáctica robótica (p. ej., véase la Solicitud de patente de Estados Unidos N° 11/354.411, presentada el 14 de febrero de 2006, titulada, "Adaptive X-ray Control", asignada a Accuracy Inc.), es una aplicación de la radiación estereotáctica en la que un acelerador lineal grande se mueve sobre un paciente y administra una serie de haces de radiación a un objetivo.

5 Debido a que se puede controlar la dosis alrededor del objetivo, mientras se salva el tejido normal, se puede administrar la terapia en un número pequeño de dosis fraccionadas. El procedimiento se puede denominar "radiocirugía" frente a radioterapia. En términos generales, la radiocirugía es una forma de terapia de radiación.

Los ensayos de radioterapia retinal han demostrado la estabilización o mejoría de la agudeza visual sin ninguna toxicidad significativa. También se ha demostrado que la radiación seca las membranas neovasculares en los

10 pacientes y estabiliza la visión. Sin embargo, debido a limitaciones en el tratamiento de la degeneración macular utilizando radioterapia, incluida la localización de la región a tratar así como la aplicación específica de la radiación a la región a tratar, la radioterapia macular a menudo irradia toda la retina, lo que es a la vez que innecesario posiblemente perjudicial. Además, la dosis de radiación específicamente para la mácula no ha sido limitada a múltiples fracciones a lo largo de muchos días o semanas. La capacidad de aplicar una dosis mayor

15 específicamente a la mácula en un período de tiempo inferior a 24 horas tendrá un efecto mayor sobre la enfermedad que el que se ha demostrado en ensayos previos.

La braquiterapia para la DMAE húmeda es también una terapia potente para tratar la DMAE húmeda (NeoVista, Inc., Press Release, March 2007, la cual se incorpora aquí completa como referencia). Una limitación importante de este

20 tratamiento es que requiere procedimientos invasivos que implican la separación parcial del fluido vítreo de la cámara posterior del ojo para colocar la sonda de braquiterapia. Además, la capacidad de fraccionar la dosis es limitada debido a la invasividad requerida para administrar la terapia. Por otra parte, la terapia depende de la colocación exacta por el cirujano y de la estabilidad de la mano del cirujano.

Otras enfermedades del ojo incluyen el glaucoma. En esta enfermedad, la cirugía es a menudo la segunda línea de

25 terapia después de la terapia farmacéutica. Procedimientos tales como trabeculoplastia, trabeculotomía, canaloplastia, iridotomía con láser, colocación de derivaciones, y otros procedimientos, adolecen todos ellos de un efecto de corta duración debido a la formación de cicatrices como resultado del traumatismo quirúrgico. Los fármacos anti-inflamatorios parecen ofrecer una solución paliativa y/o preventiva de la formación de cicatrices crónicas que se producen después de estos procedimientos; sin embargo, los fármacos se tienen que administrar varias veces al día y se asocian con su propio perfil de efectos secundarios tales como la filtración a regiones no

30 deseadas del ojo. Las dosis de radiación (p. ej., de aproximadamente 5 Gy a aproximadamente 20 Gy en algunos casos y aproximadamente 10 Gy en algunas realizaciones) pueden ser beneficiosas en la prevención de cicatrices después de la cirugía de glaucoma (véase, p. ej., Kirwan, et al, Effect of Beta Radiation on Success of Glaucoma Drainage Surgery in South Africa: randomized controlled trial; British Medical Journal, Oct. 5, 2006). La opacificación capsular es una incidencia común después de los procedimientos de cataratas con colocación de lentes

35 intraoculares. Esta formación de cicatrices es causada por un traumatismo de la cirugía, por proliferación de células del cristalino, y por incompatibilidad del material.

Otra enfermedad del ojo que se puede tratar con los sistemas, métodos, y aparatos descritos en la presente memoria es el pterigión del ojo. Un pterigión es una masa ocular externa superficial elevada que usualmente se

40 forma sobre la conjuntiva perilímbica y se extiende sobre la superficie de la córnea. El pterigión puede variar desde lesiones pequeñas latentes atróficas, hasta lesiones fibrovasculares grandes, agresivas que crecen rápidamente, que pueden deformar la topografía corneal, y en casos avanzados, pueden oscurecer el centro óptico de la córnea. No es bien conocida la causa exacta del pterigión, aunque aparece más a menudo en personas que pasan mucho tiempo en el exterior, especialmente en los climas soleados, y ha sido ligado a largos tiempos de exposición a la luz solar, especialmente a los rayos ultravioleta, y a la irritación crónica de los ojos debida a condiciones de sequedad,

45 polvo y viento. El pterigión puede llegar a inflamarse, y los síntomas se tratan a menudo con gotas oftálmicas o pomadas tópicas que pueden ayudar a reducir la inflamación. Si el pterigión es suficientemente grande para poner en peligro la vista, o invade la córnea, la lesión se trata normalmente mediante la eliminación quirúrgica antes de que se vea afectada la visión. Sin embargo, aun con la mayor parte de las técnicas quirúrgicas, la tasa de recurrencia es a menudo tan alta como de 50 a 60 por ciento. Los sistemas, métodos, y aparatos descritos en la presente memoria

50 se pueden utilizar postoperatoriamente para reducir la probabilidad de recurrencia de un pterigión mediante la administración de dosis de radiación, y en algunas realizaciones, se pueden utilizar dosis de radiación para reducir o parar el progreso del pterigión antes de la cirugía. (Véase, p. ej., "Long-term results of non-surgical, exclusive strontium/yttrium-90 beta irradiation of pterygia", Radiation and Oncology 74 (2005) 25-29).

Según un primer aspecto, se proporciona un sistema para administrar radiación a un ojo (210, 2720), que

55 comprende: un modelo de ojo derivado de los datos anatómicos del ojo de un paciente; un emisor (200) que administra al ojo un haz de rayos X que tiene una energía máxima de 10 keV a 500 keV; una guía de posición, acoplada al emisor que, basándose en el modelo de ojo, posiciona el emisor con respecto a una localización sobre o en el ojo, para administrar el haz de rayos X a un objetivo sobre o en el ojo; un colimador que realiza la colimación del haz de radiación hasta una anchura de 0,5 mm a 6 mm, en donde dicho haz de radiación tiene una penumbra de

menos del diez por ciento a una distancia de hasta 50 cm desde el colimador; y un módulo de planificación que (i) determina, basándose en el modelo de ojo, al menos dos entre objetivo del haz, intensidad del haz, energía del haz, trayectoria del haz, tamaño del campo de tratamiento, forma del campo de tratamiento, distancia desde el emisor al objetivo, tiempo de exposición, y dosis, y (ii) envía información a la guía de posición; en donde la guía de posición, en base a la información, mueve el emisor alrededor de un eje de tratamiento y ajusta un ángulo de administración del haz de rayos X mediante el emisor con respecto al eje de tratamiento de tal modo que el haz de rayos X se administra al objetivo.

En algunas realizaciones, el sistema de tratamiento de radiación se utiliza de forma concomitante con la terapia de láser. Esto es, en lugar de utilizar un láser únicamente para señalar el camino del dispositivo de rayos X hasta el objetivo ocular de elección, el láser se utiliza tanto para señalar como para terapia. En estas realizaciones, el láser incluye preferiblemente al menos una energía adicional o longitud de onda adecuada para la terapia de una estructura ocular. Los rayos X se aplican preferiblemente a la misma región que el láser con el fin de limitar o reducir la formación excesiva de cicatrices alrededor de la terapia con láser. Por ejemplo, algunas realizaciones de los sistemas y métodos se pueden utilizar conjuntamente con el tratamiento del glaucoma, tal como, por ejemplo, una trabeculectomía, en la que el láser se utiliza para crear perforaciones o aberturas en la malla trabecular de un ojo mientras que los rayos X, o dosis de radiación, se aplican para limitar o reducir la formación de cicatrices.

En algunas realizaciones, el sistema se puede configurar para proporcionar una fuente de calor, para calentar el tejido objetivo, y los rayos X se aplican conjuntamente con el calentamiento del tejido objetivo. El término “aplicar conjuntamente” en este contexto, puede ser aplicar los rayos X durante la preparación para aplicar el calor al tejido, aplicar los rayos X después de aplicar el calor al tejido, o aplicar los rayos X al mismo tiempo que se aplica el calor al tejido. Los rayos X se pueden aplicar desde aproximadamente 2 y aproximadamente 10 días antes del tratamiento del calor, y en algunas realizaciones, los rayos X se pueden aplicar desde aproximadamente 2 y aproximadamente 10 días después del tratamiento del calor. En algunas realizaciones, los rayos X se aplican en un período que es menos de aproximadamente 2 días antes del tratamiento del calor, y en algunas realizaciones, los rayos X se pueden aplicar en un período que es menos de aproximadamente 2 días después del tratamiento del calor. En algunas realizaciones, los rayos X se aplican más de aproximadamente 10 días antes del tratamiento del tejido con calor, y en algunas realizaciones, los rayos X se aplican más de aproximadamente 10 días después del tratamiento del tejido con calor. En algunas realizaciones, se pueden utilizar variaciones de estos métodos de tratamiento. Por ejemplo, se pueden aplicar múltiples tratamientos del tejido objetivo con calor antes y después de la aplicación de rayos X. En otro ejemplo, se pueden aplicar múltiples tratamientos del tejido objetivo con rayos X antes y después del tratamiento del tejido objetivo con calor. En algunas realizaciones, el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo puede incluir el tratamiento del tejido objetivo con calor y rayos X en menos de aproximadamente 72 horas, 48 horas, 36 horas, 24 horas, 12 horas, 6 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos y 1 minuto entre uno y otro. En algunas realizaciones, el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo puede incluir el tratamiento del tejido objetivo con calor y rayos X en menos de aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, y un mes entre uno y otro.

En algunas realizaciones, la terapia con láser se aplica mediante una aguja, penetrando la aguja a través del tejido ocular. Por ejemplo, se puede colocar una aguja o una cánula a través de la esclerótica del ojo y dentro del cuerpo vítreo para administrar un fármaco. La aguja o cánula se puede utilizar también para dirigir un haz de un puntero de luz tal como un puntero láser. El puntero de luz puede señalar a la retina y la región iluminada sobre la retina se puede visualizar a través de una lente. Se puede alinear entonces un dispositivo de radioterapia, de tal modo por ejemplo, que sea co-lineal con la cánula y se puede emitir un haz de rayos X en una trayectoria alineada con el puntero láser y cruzarse con la retina en el mismo lugar que el puntero láser. En estas realizaciones, se puede identificar un objetivo sobre la retina, se puede seleccionar y se puede tratar con los sistemas, métodos y aparatos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones de esta descripción, se utilizan sistemas electromotrices y de formación de imágenes oculares, pero la terapia de láser es la única fuente de energía de radiación utilizada para tratamiento. En estas realizaciones, la capacidad del sistema para enfocar la radiación haciendo pasar los fotones a través de la esclerótica desde diferentes ángulos hasta estructuras profundas a la esclerótica se puede utilizar para tratar enfermedades de la cámara anterior o cámara posterior con radiación láser mientras se mantiene apagado el sistema de generación de rayos X. En algunas realizaciones, el generador de rayos X no está incluido en el sistema. En estas realizaciones, el modelo de ojo, los sistemas de rastreo, de control, y de enfoque para la terapia de rayos X se utilizan para la terapia de láser.

En ciertas realizaciones, se describe un dispositivo que utiliza un sistema de planificación de tratamiento, para proporcionar radioterapia dirigida a regiones específicas del ojo. El sistema de planificación de tratamiento integra las variables físicas del ojo y las variables de la enfermedad obtenidas del médico para dirigir el sistema de rayos X para administrar la terapia a las estructuras oculares. El dispositivo aplica haces estrechos de radiación desde uno o más ángulos para enfocar la radiación a una región elegida del ojo. En ciertas realizaciones, el dispositivo puede enfocar los haces de radiación a estructuras de la región posterior del ojo, tal como la retina. En ciertas

realizaciones, el dispositivo puede enfocar los haces de radiación a las estructuras de la región anterior del ojo, tales como la esclerótica, la córnea o la malla trabecular. El sistema de planificación de tratamiento permite planificar la dirección de la entrada del haz en el ojo en diferentes puntos a lo largo de la superficie del ojo, por ejemplo, la esclerótica. La anatomía única de cada individuo se integra en el sistema de planificación de tratamiento para una focalización exacta, y en algunos casos, un posicionamiento automático de los haces de rayos X del dispositivo.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se proporcionan sistemas de tratamiento para la administración de radiación a un paciente que incluyen un modelo de ojo derivado de los datos anatómicos del ojo de un paciente, un emisor que emite un haz de radiación, y una guía de posición, acoplada al emisor, que basándose en el modelo del ojo, posiciona el emisor con respecto a una localización sobre o en el ojo, de tal manera que el haz de radiación se administra a un objetivo sobre o en el ojo.

En algunas realizaciones, la localización comprende el objetivo. El emisor se puede configurar para administrar el haz de radiación con una energía fotónica entre aproximadamente 10 keV y aproximadamente 500 keV o para administrar un haz de radiación ajustable entre aproximadamente 25 keV y aproximadamente 100 keV. En algunas realizaciones, el haz de radiación incluye un haz de rayos X. En algunas realizaciones, el sistema incluye además un módulo de planificación configurado para determinar, basándose en el modelo de ojo, al menos dos entre objetivo del haz, intensidad del haz, energía del haz, trayectoria del haz, tamaño del campo de tratamiento, forma del campo de tratamiento, distancia desde el emisor al objetivo, tiempo de exposición, y dosis.

La guía de posición, en algunas realizaciones, posiciona el emisor, en base a la información procedente del módulo de planificación, de tal manera que el emisor dirige un primer haz de radiación en una primera posición a través de una primera porción del ojo a una región de tratamiento dentro del ojo. La guía de posición coloca preferiblemente al emisor, en base a la información del módulo de planificación, de tal manera que el emisor dirige un segundo haz de radiación en una segunda posición a través de una segunda porción del ojo a la región de tratamiento dentro del ojo. En algunas realizaciones, el módulo de planificación se adapta para recibir la entrada de datos de un usuario, entrada que afecta a una salida del módulo de planificación. En algunas realizaciones, el sistema incluye un módulo de detección que detecta una posición del ojo y transmite al módulo de planificación información relativa a la posición del ojo.

El sistema incluye, en algunas realizaciones, un módulo de detección que detecta una posición del ojo y transmite a la guía de posición información relativa a la posición del ojo. El módulo de detección puede incluir una porción que contacta físicamente con el ojo, que puede incluir una lente posicionable en o sobre la córnea del ojo. El módulo de detección, en algunas realizaciones, puede detectar ópticamente la posición del ojo, por ejemplo, con un láser.

En algunas realizaciones, el sistema incluye también un colimador que colima el haz de radiación a una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm. El haz colimado puede tener también una penumbra de menos de aproximadamente diez por ciento a una distancia de hasta aproximadamente 50 cm del colimador. La guía de posición, en algunas realizaciones, se configura para colocar el emisor, en uso, a una primera distancia a menos de 50 cm del objetivo, de tal manera que el emisor administra el haz de radiación al objetivo desde la primera distancia. En algunas realizaciones, un colimador, en uso, se coloca a menos de aproximadamente 10 cm del objetivo cuando el haz de radiación se administra al objetivo.

El sistema puede incluir además un detector que detecta si el ojo del paciente se mueve de tal manera que el haz de radiación no se dirige al objetivo. En algunas realizaciones, el emisor se configura para no emitir de forma automática el haz de radiación si el ojo del paciente se mueve fuera de una posición o variedad de posiciones predeterminadas. Algunas realizaciones incluyen un emisor de láser que emite un rayo láser que pasa a través de un colimador y se dirige hacia el ojo, y en algunas realizaciones, se aplica a lo largo del mismo eje que el emisor de rayos X.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria dan a conocer un sistema para la administración de radiación a un ojo que incluye un modelo de ojo derivado de los datos anatómicos del ojo de un paciente, un emisor que administra un haz de rayos X al ojo con una energía de aproximadamente 10 keV a aproximadamente 500 keV, una guía de posición, acoplada al emisor que, basándose en el modelo de ojo, posiciona el emisor con respecto a una localización en o sobre el ojo, para administrar el haz de rayos X a un objetivo en o sobre el ojo, y un módulo de planificación que determina al menos dos parámetros de tratamiento basados en el modelo del ojo. En algunas realizaciones, los al menos dos parámetros incluyen dos entre objetivo del haz, intensidad del haz, energía del haz, trayectoria del haz, tamaño del campo de tratamiento, forma del campo de tratamiento, distancia desde el emisor al objetivo, tiempo de exposición, y dosis.

La guía de posición, en algunas realizaciones, se configura para dirigir un primer haz de rayos X desde una primera posición a una primera región de la esclerótica del ojo para seleccionar como objetivo una región del ojo, y se configura además para dirigir un segundo haz de rayos X desde una segunda posición a una segunda región de la

esclerótica para seleccionar como objetivo sustancialmente la misma región del ojo. En algunas realizaciones, la región del ojo es al menos una entre la mácula, la esclerótica, la malla trabecular, y una cápsula del cristalino del ojo.

El sistema puede incluir además un colimador que colima el haz de rayos X. En algunas realizaciones, el colimador se configura para colimar el haz de rayos X a una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm, y en algunas realizaciones, el sistema se configura para producir un haz de rayos X que tiene una penumbra de menos de aproximadamente cinco por ciento dentro de una distancia, desde el colimador al objetivo, de aproximadamente 50 cm. El emisor, en algunas realizaciones, se configura para administrar un haz de rayos X con una energía fotónica entre aproximadamente 25 keV y aproximadamente 150 keV. En algunas realizaciones, el colimador se coloca, en uso, a menos de aproximadamente 10 cm del objetivo cuando el haz de rayos X se administra al objetivo.

En algunas realizaciones, se proporciona un sistema de tratamiento para la administración de radiación a un ser humano, incluyendo el sistema un modelo de ojo derivado de los datos anatómicos del ojo de un paciente; un emisor que administra un haz de rayos X al ojo; y medios para posicionar el emisor, con respecto a una localización sobre o en el ojo, para administrar el haz de rayos X a un objetivo sobre o en el ojo, estando acoplados los medios al emisor, y estando basado el posicionamiento del emisor en el modelo de ojo.

Algunas realizaciones proporcionan un sistema de tratamiento para administrar radiación a un paciente que incluye un emisor que genera un haz de radiación, y una guía de posición, acoplada al emisor, utilizable para posicionar el emisor con respecto a una localización sobre o en el ojo, para administrar el haz de radiación a un objetivo sobre o en el ojo, en donde el emisor se coloca a menos de 50 cm del objetivo. En algunas realizaciones, el sistema incluye además un colimador acoplado al emisor, estando colocado el colimador, en uso, a menos de 10 cm del objetivo cuando el emisor emite el haz de radiación. En algunas realizaciones, el sistema incluye además un emisor láser colimado que está acoplado al emisor.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se da a conocer un método para tratar la degeneración macular de un ojo. El método incluye preferiblemente, proporcionar un modelo del ojo de un paciente con datos anatómicos obtenidos mediante un aparato de formación de imágenes, producir un haz de rayos X con una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm y que tiene una energía fotónica entre aproximadamente 40 keV y aproximadamente 100 keV, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 40 keV y aproximadamente 250 keV, dirigir el haz de rayos X de tal modo que el haz pase a través de la esclerótica hasta la retina del ojo, y exponer la retina a una radiación de rayos X de aproximadamente 1 Gy a aproximadamente 40 Gy.

En algunas realizaciones, el método establece que al menos uno entre anchura del haz de rayos X, energía fotónica, y dirección del haz de rayos X se determine basándose en el modelo del ojo. El método establece además, en algunas realizaciones, que la retina se expone a una radiación de rayos X de aproximadamente 15 Gy a aproximadamente 25 Gy. En algunas realizaciones, el tratamiento con la radiación de rayos X se puede fraccionar, y un sistema de planificación puede mantener un rastreo de la cantidad y localización de los tratamientos anteriores. En algunas realizaciones, el método incluye la reducción de la neovascularización en el ojo por la exposición de la retina a la radiación. El método puede incluir además administrar al paciente al menos uno entre calefacción, refrigeración, antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un antagonista del receptor VEGF, un anticuerpo dirigido contra VEGF o un receptor de VEGF, una modalidad que aumenta las roturas de las hebras de ADN o reduce la reparación de ADN, una modalidad que aumenta el nivel de apoptosis, una modalidad que aumenta la muerte celular endotelial, un taxano u otro inhibidor de microtúbulos, un inhibidor de la topoisomerasa tal como irinotecan, un producto farmacéutico de la familia de los limus tal como sirolimus, un compuesto que metila el ADN tal como temozolamida, un análogo o profármaco de 5-fluorouracilo tal como capecitabina, un agente inductor de radicales libres tal como tirapazamina, inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña tales como gefitinib o erlotinib, inhibidores o reguladores por reducción de NFkB tales como bortezomib, energía de microondas, energía de láser, oxígeno hiperbárico, oxígeno sobresaturado, energía de ultrasonidos, energía de radiofrecuencia, y un agente terapéutico, antes de, o después de la exposición de la retina a la radiación. El método incluye además, en algunas realizaciones, dirigir un primer haz de rayos X para pasar a través de la esclerótica a la retina desde una primera posición externa al ojo, y dirigir un segundo haz de rayos X para pasar a través de la esclerótica a la retina desde una segunda posición externa al ojo. En algunas realizaciones, el haz de rayos X se dirige para pasar a través de la pars plana del ojo. El haz de rayos X, en algunas realizaciones, se dirige a la mácula del ojo.

Algunas realizaciones de la presente memoria describen un método de tratamiento del ojo de un paciente que incluye proporcionar un modelo del ojo basado en datos anatómicos obtenidos por un aparato de formación de imágenes, producir un primer haz de rayos X y un segundo haz de rayos X, teniendo cada haz una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm, dirigir el primer haz de rayos X de tal manera que el primer haz pase a través de una primera región de la esclerótica del ojo hasta un objetivo de la retina, y dirigir el segundo haz de rayos X de tal manera que el segundo haz pase a través de una segunda región de la esclerótica hasta sustancialmente el mismo objetivo de la retina que el primer haz, en donde la primera región y la segunda región de

la esclerótica a través de las cuales pasan el primer haz y el segundo haz, se seleccionan basándose en el modelo del ojo.

En algunas realizaciones, se determina la trayectoria del primer haz basándose en el modelo del ojo, y en algunas realizaciones, la dirección del primer haz de rayos X y la dirección del segundo haz de rayos X se producen secuencialmente. En algunas realizaciones, el primer haz de rayos X y el segundo haz de rayos X tienen energías fotónicas que van desde aproximadamente 25 keV a aproximadamente 100 keV. Los centros de los haces primero y segundo de rayos X, en algunas realizaciones, se proyectan a través de un punto sobre la esclerótica a una distancia de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm a partir del limbo del ojo. En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al paciente al menos uno entre calefacción, refrigeración, un antagonista del VEGF, un antagonista del receptor VEGF, un anticuerpo dirigido contra VEGF o un receptor de VEGF, energía de microondas, energía de radiofrecuencia, energía láser, y un agente terapéutico, antes de, simultáneamente con, o después de la dirección del primer haz de rayos X. El haz de rayos X, en algunas realizaciones, es producido por una fuente de rayos X colocada a menos de aproximadamente 50 cm de la retina. En algunas realizaciones, el haz de rayos X se emite desde una fuente que tiene un extremo que está situado a menos de aproximadamente 10 cm del ojo. En algunas realizaciones, la retina se expone a aproximadamente 15 Gy hasta aproximadamente 25 Gy en algunas realizaciones, y, en algunas realizaciones a aproximadamente 35 Gy, de radiación de rayos X durante una sesión de tratamiento.

Algunas realizaciones descritas en esta memoria se refieren a un método para tratar el ojo de un paciente que incluye proporcionar un modelo del ojo basado en los datos anatómicos obtenidos por un aparato de formación de imágenes, producir un primer haz de rayos X y un segundo haz de rayos X, teniendo cada haz una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm, dirigir el primer haz de rayos X de tal manera que el primer haz pase a través de una primera región del ojo hasta un objetivo dentro del ojo, y dirigir el segundo haz de rayos X de tal manera que el segundo haz pase a través de una segunda región del ojo hasta sustancialmente el mismo objetivo dentro del ojo, en donde la primera región y la segunda región del ojo a través de las cuales pasan el primer haz y el segundo haz se seleccionan basándose en el modelo del ojo.

El objetivo, en algunas realizaciones, incluye la cápsula del cristalino del ojo. En algunas realizaciones, el objetivo incluye la malla trabecular del ojo o un tumor. En algunas realizaciones, la primera región comprende la córnea del ojo. En algunas realizaciones, el primer haz de rayos X y el segundo haz de rayos X tienen energías fotónicas que van de aproximadamente 25 keV a aproximadamente 100 keV. En algunas realizaciones, el primero y segundo haces de rayos X se coliman mediante un colimador situado a menos de 10 cm del ojo, y en algunas realizaciones, los haces de rayos X se producen por una fuente de rayos X situada a menos de 10 cm del ojo. La fuente de rayos X se puede colocar también a menos de 50, 40 y/o 10 cm del ojo.

En algunas realizaciones, la primera región del ojo incluye una primera región de la esclerótica y la segunda región del ojo comprende una segunda región de la esclerótica, y la distancia de borde a borde desde la primera región de la esclerótica a la segunda región de la esclerótica es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm. En algunas realizaciones, el primero y el segundo haces de rayos X se dirigen desde una región nasal externa al ojo. Algunos métodos incluyen además alinear el centro del ojo del paciente con el sistema de radioterapia de rayos X. Algunos métodos incluyen también desarrollar un plan para tratar la región macular utilizando el modelo del ojo, en donde el primero y segundo haces de rayos X se superponen en la región macular, y el primero y segundo haces de rayos X son colimados de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria dan a conocer un método de aplicación de la radiación a la retina del ojo de un paciente, incluyendo el método localizar la mácula del paciente con un dispositivo de formación de imágenes, conectar la mácula a un sistema de coordenadas global, y aplicar un haz externo de radiación a la mácula basado en el sistema de coordenadas.

Algunas realizaciones incluyen además poner en contacto un material con la esclerótica del ojo, estando el material conectado a o siendo rastreable por el sistema de coordenadas global. En ciertas realizaciones, el movimiento de la radiación del haz externo es automático basado en el sistema de coordenadas. En algunas realizaciones, el método incluye también la detección de los movimientos del ojo. Algunas realizaciones incluyen además recalcular la relación entre la mácula y el sistema de coordenadas después de una detección de movimiento del ojo. En algunas realizaciones, el método incluye además implantar un indicador fiduciario dentro del ojo para acoplar el ojo y la retina al sistema de coordenadas. En algunas realizaciones, la radiación del haz externo es la radiación del haz externo enfocada.

Se describen en esta memoria realizaciones que dan a conocer un método de planificación de tratamiento con radiación al ojo de un paciente. En algunas realizaciones, el método incluye obtener datos de imagen de la retina del paciente, acoplar los datos de imagen a un sistema de coordenadas global, utilizar un láser para hacer posible el alineamiento y selección del objetivo de los haces de radiación ionizante enfocados a la retina, y aplicar la terapia de

haz externo automático enfocado a la retina basándose en la posición de la retina en el sistema de coordenadas global.

5 Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar una región del ojo de un paciente que incluye producir un haz de rayos X con una anchura de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm y que tiene una energía fotónica entre aproximadamente 40 keV y aproximadamente 250 keV, dirigir el haz de rayos X hacia la región del ojo, y exponer la región a una dosis de aproximadamente 1 Gy a aproximadamente 40 Gy de radiación de rayos X, tratando de este modo la región del ojo.

10 En algunas realizaciones, el método incluye además proporcionar un modelo del ojo con los datos anatómicos obtenidos mediante un aparato de formación de imágenes, en donde se determina al menos uno entre anchura del haz de rayos X, energía fotónica del haz de rayos X, y dirección del haz de rayos X basándose en el modelo del ojo. La región, en algunas realizaciones, se expone a una radiación de rayos X de aproximadamente 15 Gy a aproximadamente 25 Gy, y en algunas realizaciones, la región incluye la retina del ojo. El tratamiento puede incluir reducir la neovascularización en el ojo mediante la exposición de la retina a la radiación, y/o evitar sustancialmente el progreso desde la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) seca hasta la neovascularización. En
15 algunas realizaciones, el método incluye también administrar al paciente al menos uno entre calefacción, refrigeración, antagonista del VEGF, un antagonista del receptor VEGF, un anticuerpo dirigido contra VEGF o un receptor de VEGF, energía de microondas, energía de radiofrecuencia, un láser, un agente fotodinámico, y un agente radiodinámico, y un agente terapéutico. Algunas realizaciones incluyen además dirigir un primer haz de rayos X para pasar a través de la esclerótica a la retina desde una primera posición externa al ojo, y dirigir un segundo haz de rayos X para pasar a través de la esclerótica a la retina a partir de una segunda posición externa al ojo. El haz de rayos X, en algunas realizaciones, se dirige a través de la pars plana del ojo, y, en algunas realizaciones, el haz de rayos X se dirige a la mácula del ojo. El haz de rayos X también puede ser dirigido a través de la esclerótica del ojo a la mácula del ojo.

25 Algunas realizaciones proporcionan que la dosis se divida entre dos o más haces, y en algunas realizaciones, la dosis se divide entre dos o más sesiones de tratamiento, teniendo lugar cada una de dichas sesiones de tratamiento con al menos un día de separación. Algunos métodos descritos en esta memoria incluyen además determinar la posición del ojo con respecto al haz de rayos X durante la exposición de la región a la radiación de rayos X, y desconectar el haz de rayos X si la posición del ojo excede del umbral de movimiento.

30 Algunos métodos de tratamiento del ojo de un paciente descritos en la presente memoria incluyen proporcionar un modelo del ojo basado en los datos anatómicos obtenidos por un aparato de formación de imágenes, dirigir un primer haz de rayos X de tal manera que el primer haz pase a través de una primera región del ojo hasta un objetivo dentro del ojo, y dirigir un segundo haz de rayos X de tal manera que el segundo haz pase a través de una segunda región del ojo hasta sustancialmente el mismo objetivo dentro del ojo, en donde la primera región y la segunda región del ojo a través de las cuales pasan el primer haz y el segundo haz se seleccionan basándose en el modelo
35 del ojo, y evaluar la posición del ojo durante al menos una entre la administración del primer haz de rayos X al objetivo, la administración del segundo haz de rayos X al objetivo, y un período de tiempo entre la administración del primer haz de rayos X al objetivo y la administración del segundo haz de rayos X al objetivo.

40 Algunos métodos establecen que la evaluación tenga lugar durante la administración del primer haz de rayos X al objetivo, y algunos métodos incluyen además cesar o reducir la administración del primer haz de rayos X cuando el ojo se mueva más allá de un umbral de movimiento. Algunos métodos incluyen además dirigir el segundo haz de rayos X basándose en la información de la evaluación de la posición del ojo.

45 Algunos métodos proporcionan un método de planificación de la terapia de radiación para un ojo, que incluye las etapas de preparar un plan de tratamiento para la administración de una dosis real de radiación a un objetivo en una región del ojo desde al menos un haz de radiación, esta preparación incluye determinar una primera dosis estimada de radiación, a ser administrada desde una fuente de radiación fuera del ojo al objetivo; determinar una segunda dosis estimada de radiación, para ser recibida por al menos uno entre el nervio óptico y el cristalino del ojo desde la fuente de radiación; y en donde la segunda dosis estimada de radiación es igual a o menor que aproximadamente el 40 por ciento de la primera dosis estimada; y en donde el plan de tratamiento comprende al menos una entre la anchura de al menos un haz de radiación, la distancia desde la fuente de radiación al objetivo, la trayectoria del haz,
50 la energía máxima del haz, y la primera dosis estimada de radiación; y en donde se selecciona la una como mínimo entre la anchura de al menos un haz de radiación, la distancia desde la fuente de radiación al objetivo y la trayectoria del haz para efectuar la administración de la primera dosis estimada al objetivo y de la segunda dosis estimada al menos a uno entre el nervio óptico y el cristalino del ojo; y dar salida a la información indicativa del plan de tratamiento a un módulo de salida.

55 En algunas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino es igual a o menor que el 20 por ciento de la dosis estimada de radiación a ser administrada al objetivo. En algunas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a

ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino es igual a o inferior al 10 por ciento de la dosis estimada de radiación a ser administrada al objetivo. En algunas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino es igual a o inferior al 5 por ciento de la dosis estimada de radiación a ser administrada al objetivo. En ciertas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino es igual o inferior al 1 por ciento de la dosis estimada de radiación a ser administrada al objetivo.

En ciertas realizaciones, el módulo de salida comprende al menos uno entre un monitor de ordenador, una pantalla de cristal líquido (LCD), un diodo emisor de luz (LED), un dispositivo de mano, un papel, un medio legible por ordenador, una instrucción ejecutable por ordenador, y un enlace de comunicación con la fuente de radiación. Algunas realizaciones, incluyen además la administración de energía térmica al ojo durante un periodo entre aproximadamente 10 días antes y aproximadamente 3 días después de la administración de la dosis real de radiación al objetivo.

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar la dosis real de radiación al objetivo. En algunas realizaciones, al menos una entre la dosis estimada de radiación a ser administrada al objetivo, la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico, y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino se determina mediante una simulación de Monte Carlo. En algunas realizaciones, uno como mínimo del los al menos un haz de radiación tiene una forma de la sección transversal que es geométrica. En algunas realizaciones, la forma geométrica de la sección transversal comprende al menos uno de una elipse, un círculo, un anillo, anillos concéntricos, un polígono, y una media luna. En algunas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino se basa en una representación de energía del haz de superficie a profundidad. En algunas realizaciones, al menos una de la dosis estimada de radiación a ser recibida en el nervio óptico y la dosis estimada de radiación a ser recibida en el cristalino se basa en el rastreo de los rayos divergentes desde una fuente de rayos X con una energía máxima del haz de menos de aproximadamente 250 keV.

En algunas realizaciones, se describe un método que incluye determinar las trayectorias de una pluralidad de haces de radiación a ser administrados al objetivo, de tal manera que cada uno de la pluralidad de haces atraviese la esclerótica en una zona de recorrido respectivo; y en donde ninguna de las zonas de recorrido se superpone sustancialmente con ninguna otra de las zonas de intersección.

En algunas realizaciones, al menos uno de la pluralidad de haces se superpone con otro de la pluralidad de haces en el objetivo. Algunas realizaciones incluyen además la colimación del al menos un haz de radiación hasta un tamaño que tiene una dimensión de la sección transversal que es inferior a aproximadamente 6 mm. Alguna realización incluye además determinar la cantidad de filtración de tal manera que una dosis de radiación a una superficie exterior del ojo sea inferior a 3 veces una dosis de radiación al objetivo, en donde el al menos un haz de radiación tiene una energía de aproximadamente 50 KeV a aproximadamente 300 KeV.

En algunas realizaciones, el primer haz de rayos X se filtra con un filtro que comprende al menos parcialmente, un metal pesado. Algunas realizaciones, incluyen además determinar una corriente de aproximadamente 1 mA hasta aproximadamente 40 mA a ser aplicada a un sistema de radioterapia de tal manera que una dosis terapéutica de radiación al objetivo sea administrada en menos de aproximadamente 30 minutos. En algunas realizaciones, el haz de rayos X es colimado y en donde dicho colimador se coloca a menos de aproximadamente 20 centímetros del objetivo. Algunas realizaciones incluyen además determinar la dirección del al menos un haz de radiación para reducir al mínimo la dosis estimada de radiación al nervio óptico, y en donde el primer haz de rayos X se administra desde una dirección nasal a una dirección temporal o desde una dirección inferior a una dirección superior con respecto a la administración desde fuera del ojo al objetivo dentro del ojo.

Algunas realizaciones se refieren a un método de planificación de la terapia de radiación para un ojo, que incluye la preparación de un plan de tratamiento para la administración de una dosis real de radiación a un objetivo en una región del ojo desde al menos un haz de radiación, incluyendo la preparación: determinar una primera dosis estimada de radiación, a ser administrada desde una fuente de radiación fuera del ojo al objetivo; determinar una segunda dosis estimada de radiación, para ser recibida desde la fuente de radiación en otro tejido del ojo, estando localizado el otro tejido del ojo a menos de aproximadamente 6 mm desde el centro del objetivo; y en donde la segunda dosis estimada de radiación es igual o inferior a aproximadamente el 40 por ciento de la primera dosis estimada; y en donde el plan de tratamiento comprende al menos una entre la anchura del al menos un haz de radiación, la distancia desde la fuente de radiación al objetivo, la trayectoria del haz, y la primera dosis estimada de radiación; y en donde la una como mínimo entre la anchura del al menos un haz de radiación, la distancia desde la fuente de radiación al objetivo, la trayectoria del haz, se selecciona para efectuar la administración de la primera dosis estimada al objetivo y de la segunda dosis estimada al otro tejido ocular; y dar salida a la información indicativa del plan de tratamiento a un módulo de salida.

Algunas realizaciones se refieren a un método para tratar el ojo durante un período de tratamiento, que incluye dirigir la radiación desde una fuente fuera del ojo a un objetivo en o sobre la retina del ojo, de tal manera que una dosis de radiación que se emite durante el período de tratamiento al menos a uno entre el nervio óptico y el cristalino del ojo, no es más de aproximadamente el 40 por ciento de una dosis de radiación administrada al objetivo. En algunas realizaciones, la radiación se dirige sustancialmente a través de la pars plana del ojo.

En alguna realización se describe un método, para tratar un ojo durante un período de tratamiento, que incluye dirigir la radiación desde una fuente fuera del ojo a un objetivo en el ojo, de tal manera que la dosis de radiación emitida durante el período de tratamiento al tejido del ojo localizado a menos de aproximadamente 6 mm desde el centro del objetivo no es más de aproximadamente el 40 por ciento de la dosis de radiación emitida al objetivo.

Algunas realizaciones describen un método, para tratar la inflamación en el ojo de un paciente, que incluye lo siguiente: en base a los datos indicativos de una localización de una región de inflamación en un ojo, dirigir al menos un haz de rayos X desde una fuente fuera del ojo, a través de la región anterior del ojo, a la región de la inflamación, de tal manera que una dosis de radiación emitida durante el período de tratamiento al tejido ocular mayor que aproximadamente 6 mm desde el centro de la región de inflamación no es más de aproximadamente el 40 por ciento de la dosis de radiación emitida a la región de la inflamación.

En algunas realizaciones, la región comprende drusas. En algunas realizaciones, la región anterior del ojo es la córnea. En algunas realizaciones, la región anterior del ojo es una esclerótica fuera de la córnea del ojo. En algunas realizaciones, el al menos un haz de rayos X tiene una dimensión de la sección transversal menor que aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, el haz tiene un diámetro entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm. En algunas realizaciones, el al menos un haz de rayos X comprende regiones alternas de mayor intensidad y de menor intensidad. En algunas realizaciones, el método comprende además dirigir un sistema de radioterapia en el ojo en un ángulo con respecto a un eje de tratamiento que se determina utilizando un dispositivo que se pone en contacto con el ojo. En algunas realizaciones, el dispositivo comunica los datos relativos al ojo ópticamente con dicho sistema de radioterapia. Algunas realizaciones, incluyen además dirigir un sistema de radioterapia en el ojo en un ángulo con respecto a un eje de tratamiento que se determina utilizando un dispositivo en contacto con el ojo. Algunas realizaciones, que comprenden además dirigir un sistema de radioterapia en el ojo en un ángulo a un eje de tratamiento que se determina utilizando uno entre la reflexión de la luz en el ojo, una imagen de fondo de ojo, una imagen de la pupila del ojo, y una imagen del limbo del ojo.

En algunas realizaciones, se describe un método para administrar radiación a un ojo, que incluye proveer un eje antero-posterior del ojo; definir un eje de tratamiento con relación al eje anterior-posterior del ojo; alinear un colimador en un ángulo con respecto al eje de tratamiento, estando configurado el colimador para colimar un haz de rayos X que se emite hacia el ojo, teniendo el haz de rayos X colimado una dimensión de la sección transversal de menos de aproximadamente 6 mm; y emitir el haz de rayos X en un ángulo con relación al eje de tratamiento.

En algunas realizaciones, el haz de rayos X colimado tiene una penumbra de menos de aproximadamente 20 por ciento en aproximadamente 10 cm desde el colimador. En algunas realizaciones, el eje de tratamiento es un eje central óptico del ojo. En algunas realizaciones, el eje de tratamiento es un eje visual del ojo. En algunas realizaciones, el eje de tratamiento es perpendicular al centro del limbo o de la córnea. Algunas realizaciones incluyen además mover el haz de radiación colimado con respecto al eje de tratamiento y emitir un segundo haz de rayos X colimado. Algunas realizaciones incluyen además mover el ojo con respecto al haz de radiación colimado. Algunas realizaciones, incluyen además alinear el haz de rayos X colimado con una mancha proyectada sobre la esclerótica del ojo. En algunas realizaciones, la mancha se alinea con el eje de tratamiento. En algunas realizaciones, la mancha se alinea con el haz de rayos X colimado. En algunas realizaciones, la emisión del haz de rayos X colimado se basa en un programa de software de planificación de tratamiento.

En algunas realizaciones, se describe un método para tratar una estructura ocular de un ojo con un haz de radiación procedente de un sistema de radioterapia, que incluye poner en contacto una superficie del ojo con un miembro de contacto con el ojo, en donde el miembro de contacto con el ojo comprende una primera porción, de tal modo que un eje que pasa a través de la estructura ocular pasa también a través de la primera porción del miembro de contacto con el ojo; y emitir una pluralidad de haces de radiación hacia la estructura ocular, desde un sistema de radioterapia situado fuera del ojo, de tal manera que la pluralidad de haces de radiación tenga cada uno una trayectoria que cruza el eje en un sitio de tratamiento de la estructura ocular, siendo el sitio de tratamiento efectivamente tratable por al menos uno de la pluralidad de haces de radiación.

Algunas realizaciones incluyen además sustancialmente fijar el ojo en una primera posición con el miembro de contacto con el ojo. En algunas realizaciones, el miembro de contacto del ojo comprende una porción transmisora que transmite una primera longitud de onda de radiación electromagnética del exterior al interior del ojo. En algunas realizaciones, la primera porción es reflectante de una segunda longitud de onda de radiación electromagnética. En algunas realizaciones, la primera porción está localizada centralmente en o sobre el miembro de contacto del ojo. En

algunas realizaciones, al menos uno de la pluralidad de haces de radiación comprende luz láser. En algunas realizaciones, al menos uno de la pluralidad de haces de radiación comprende rayos X.

5 En algunas realizaciones, se describe una interfaz ocular del paciente, para el tratamiento de una estructura ocular con un sistema de radioterapia, que incluye un soporte del ojo, que tiene una superficie de contacto con el ojo que se ajusta a una superficie exterior de un ojo, que mantiene el ojo sustancialmente en una primera posición; y en donde el soporte del ojo se configura para proporcionar una indicación a un sensor de que el ojo está sustancialmente en la primera posición durante la administración al ojo de un haz de radiación procedente de una fuente, localizada fuera del ojo.

10 Algunas realizaciones incluyen además un material que es transmisor del haz de radiación a través de la interfaz ocular. En algunas realizaciones, el haz de radiación comprende luz láser. En algunas realizaciones, el haz de radiación comprende rayos X.

15 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, se describe una interfaz ocular de un paciente, para el tratamiento de una estructura ocular con un sistema de radioterapia, que incluye: un soporte adaptado para mantener el ojo en una posición sustancialmente estable; y un enlace de comunicación que comunica información entre el soporte y un sistema de radioterapia, siendo la información indicativa de una posición del ojo y determinando una característica de un haz de radiación emitido desde el sistema de radioterapia.

20 En algunas realizaciones, el enlace de comunicación comprende un material reflectante que refleja algunas longitudes de onda de la luz. En algunas realizaciones, la característica del haz de radiación determinada por la información comprende al menos uno entre una trayectoria del haz de radiación y un estado de emitir/no emitir. En algunas realizaciones, el soporte está en contacto con el ojo. En algunas realizaciones, el soporte se puede fijar a una superficie externa al ojo. En algunas realizaciones, el soporte está unido mecánicamente al sistema de radioterapia. En algunas realizaciones, el enlace de comunicación con el sistema de radioterapia es un enlace óptico. En algunas realizaciones, el soporte se adapta para alinear el sistema de radioterapia con un eje del ojo. En algunas realizaciones, el soporte se adapta para alinear el sistema de radioterapia con un eje visual del ojo. Algunas realizaciones, incluyen además una cámara que visualiza la posición del ojo con respecto al soporte. En algunas realizaciones, la cámara detecta el movimiento del ojo y comunica los datos relativos al movimiento del ojo con el software de formación de imágenes.

30 En algunas realizaciones, el soporte está en contacto con la esclerótica. En algunas realizaciones, el soporte está en contacto con la córnea. En algunas realizaciones, el soporte es al menos parcialmente opaco a la energía de rayos X. En algunas realizaciones, el soporte es al menos parcialmente transparente a la energía de rayos X. En algunas realizaciones, el soporte está configurado para aplicar una succión al ojo.

35 En algunas realizaciones, se describe un sistema, para la administración de un haz de rayos X al ojo de un paciente, que incluye al menos un colimador de rayos X que, en uso, se coloca a menos de aproximadamente 15 cm de la retina; y un láser que emite un rayo láser que está sustancialmente alineado con un eje largo del colimador y que proporciona una indicación, sobre al menos uno de una superficie del ojo y un dispositivo en contacto con una superficie del ojo, de una dirección de un haz de rayos X emitido a través del colimador.

40 En algunas realizaciones, el sistema comprende además una fuente de alimentación adaptada para administrar entre aproximadamente 10 mA y aproximadamente 800 mA de corriente al ánodo de un tubo de rayos X que suministra el haz de rayos X. En algunas realizaciones, el ánodo es uno entre un ánodo estacionario y un ánodo giratorio. Algunas realizaciones incluyen además un miembro de contacto con el ojo que está configurado para ponerse en contacto con el ojo y mantener una posición del ojo.

45 En algunas realizaciones, se describe un método de terapia de radiación de un ojo, que incluye, para una enfermedad ocular que tiene una dosis asociada de radiación terapéuticamente útil para tratar dicha enfermedad, proporcionar una distancia desde una fuente de rayos X localizada fuera del ojo, que es para administrar la dosis de radiación a través de un haz de rayos X, a un objetivo de tejido ocular afectado por la enfermedad; y en base a la distancia del objetivo desde la fuente de radiación, realizar la salida a un módulo de salida de un nivel de energía necesario para alcanzar la dosis de radiación en el haz de rayos X emitido desde la fuente de radiación al objetivo, estando separado el objetivo de la fuente de radiación por la distancia; en donde el nivel de energía es dependiente de la distancia del objetivo desde la fuente de radiación.

50 Algunas realizaciones describen un método, para tratar un tejido enfermo con radiación, que incluye seleccionar, en base a una primera enfermedad en el paciente a ser tratado, un nivel de energía en un haz de radiación a ser emitido desde un sistema de radioterapia, administrando sustancialmente el haz de radiación una dosis estimada de radiación; en donde la primera enfermedad a tratar es una de una pluralidad de enfermedades; y en donde cada una de la pluralidad de enfermedades requiere un nivel de energía para alcanzar una dosis terapéutica de radiación para esa enfermedad diferente del nivel de energía requerido para alcanzar la dosis terapéutica de radiación para otra de

55

la pluralidad de enfermedades; y realizar la salida, a un módulo de salida, de una indicación del nivel de energía seleccionado.

En algunas realizaciones, la primera enfermedad afecta a un ojo del paciente y el haz de radiación se emite hacia el ojo. En algunas realizaciones, la primera enfermedad comprende la degeneración macular de un ojo del paciente. En algunas realizaciones, la primera enfermedad comprende un pterigión de un ojo del paciente. En algunas realizaciones, la primera enfermedad comprende al menos uno entre un tumor ocular, glaucoma, y lesiones premalignas.

En algunas realizaciones, se describe un sistema para tratar un tejido enfermo con radiación, que incluye un módulo de procesamiento que recibe una entrada de datos, comprendiendo la entrada una selección, basada en una primera enfermedad del paciente a tratar, de un nivel de energía en un haz de radiación a ser emitido desde un sistema de radioterapia, administrando sustancialmente el haz de radiación una dosis estimada de radiación; en donde la primera enfermedad a tratar es una de una pluralidad de enfermedades; y en donde cada una de la pluralidad de enfermedades requiere un nivel de energía para alcanzar una dosis terapéutica de radiación para esa enfermedad diferente del nivel de energía requerido para alcanzar la dosis terapéutica de radiación para otra de la pluralidad de enfermedades; y en donde, basándose en la entrada de datos, el módulo de procesamiento envía una salida, a un módulo de salida, de una indicación del nivel de energía seleccionado.

Algunas realizaciones describen un método para tratar un tejido enfermo con radiación, que incluye seleccionar, en base a una primera enfermedad de un paciente a ser tratado, un nivel de energía en un haz de radiación a ser emitido desde un sistema de radioterapia, el haz de radiación que administra sustancialmente una dosis estimada de radiación; en donde la primera enfermedad a tratar es una de una pluralidad de enfermedades; y en donde cada una de la pluralidad de enfermedades requiere un nivel de al menos uno de un nivel de energía, tamaño del haz, y relación de superficie a profundidad para alcanzar una dosis terapéutica de radiación para esa enfermedad, diferente del nivel de energía requerido para alcanzar la dosis terapéutica de radiación para otra de la pluralidad de enfermedades; y enviar la salida, a un módulo de salida, de una indicación del nivel de energía seleccionado.

En algunas realizaciones, se describe un sistema de radioterapia, para tratar un tejido ocular enfermo, que incluye un colimador que colima un haz de radiación, emitido desde una fuente de radiación, hasta una anchura de la sección transversal del haz de radiación de no más de aproximadamente 6 mm; en donde el colimador define un primer eje que sigue el haz de radiación cuando se emite el haz de radiación; y una guía de luz que emite un haz de luz a lo largo de un segundo eje que está alineado con el primer eje definido por el colimador, proporcionando el haz de luz una indicación del primer eje.

En algunas realizaciones, el haz de luz comprende un láser. En algunas realizaciones, el primer eje del colimador y el segundo eje de la guía de luz son colineales. En algunas realizaciones, la guía de luz se puede insertar dentro del ojo para visualizar el objetivo de la radioterapia y guiar la administración del haz de rayos X colineal desde el sistema de radioterapia. En algunas realizaciones, el sistema incluye además una cánula, en la cual se puede insertar la guía de luz. En algunas realizaciones, la cánula se configura para ser fijada sobre la superficie de un ojo.

Algunas realizaciones describen un sistema para tratar un ojo con radiación, que incluye una fuente de radiación que emite radiación y un colimador que colima la radiación emitida en un haz; un sistema de alineamiento que alinea el haz con un eje que atraviesa el ojo; y un mecanismo de conmutación que reduce la emisión de radiación desde la fuente de radiación cuando el haz no está alineado con el eje.

Algunas realizaciones incluyen además un sistema de detección de imágenes que detecta al menos uno de un fondo de ojo, un limbo, una córnea, y una reflexión desde una superficie del ojo. En algunas realizaciones, cuando el sistema de detección de imágenes detecta el umbral del movimiento del ojo, el mecanismo de conmutación reduce la emisión de radiación de la fuente de radiación.

En algunas realizaciones se describe un sistema, para tratar un ojo con radiación, que incluye una fuente de radiación que emite radiación durante una sesión de tratamiento y que colima la radiación emitida en un haz colimado que tiene una dimensión de la sección transversal de menos de aproximadamente 6 mm; y un módulo de cartografía del ojo que cartografía repetidamente las localizaciones de las estructuras del ojo a un sistema de coordenadas durante la sesión de tratamiento.

Algunas realizaciones comprenden además un desplazador de la fuente de radiación que mueve la fuente de radiación con respecto al ojo para dirigir la radiación emitida hacia una estructura del ojo. En algunas realizaciones, la fuente de radiación está configurada para ser estacionaria con relación a una posición del ojo durante la sesión de tratamiento. En algunas realizaciones, el sistema incluye además un sistema para desconectar que reduce o cesa la emisión de radiación cuando una estructura del ojo no está en el camino del haz colimado. Algunas realizaciones incluyen además un soporte para sujetar sustancialmente el ojo de tal manera que una estructura del ojo se encuentre en el camino del haz colimado.

En algunas realizaciones, se describe un sistema de planificación, para la administración de radiación a un ojo, que incluye un módulo de procesamiento que recibe una entrada de datos que comprenden un parámetro biométrico del ojo; y en donde, basándose en el parámetro biométrico, el módulo de procesamiento envía la salida a un sistema electromotriz de una dirección para un haz de rayos X a ser emitido a la esclerótica del ojo. En algunas realizaciones, el parámetro biométrico comprende al menos uno de una longitud axial ocular, una profundidad de cámara anterior, un espesor corneal, y un diámetro corneal.

Con el fin de resumir la divulgación, se han descrito en la presente memoria ciertos aspectos, ventajas y características novedosas de la divulgación. Se debe entender que no necesariamente todas estas ventajas se pueden alcanzar según cualquier realización particular de la divulgación. Por lo tanto, la divulgación se puede realizar o llevar a cabo de una manera que alcance u optimice una ventaja o grupo de ventajas dadas a conocer en esta memoria sin alcanzar necesariamente otras ventajas que se puedan enseñar o sugerir aquí.

Breve descripción de los dibujos

Una arquitectura general que implementa las diversas características de la divulgación se describirá ahora con referencia a los dibujos. Los dibujos y las descripciones asociadas se proporcionan para ilustrar las realizaciones de la divulgación y no para limitar el alcance de la divulgación. En todos los dibujos, los números de referencia se reutilizan para indicar la correspondencia entre los elementos referenciados.

La FIG. 1A ilustra una vista lateral de realizaciones de un sistema para el tratamiento del ojo utilizando radioterapia.

La FIG. 1B es un formato esquemático de realizaciones de un sistema de tratamiento de radioterapia.

La FIG. 1C es un esquema del ojo.

Las figuras 1D y 1E representan realizaciones de un sistema de radioterapia que se comunica con una lente sobre el ojo.

La FIG. 1F representa un espectro de radiación de rayos X.

La FIG. 1G representa una interfaz entre el ojo y el dispositivo de radioterapia.

La FIG. 1H representa un soporte montable para la interfaz.

Las figuras 1I-1J muestran representaciones esquemáticas de métodos utilizados para alinear un dispositivo de radioterapia con una interfaz de lente.

La FIG. 1K representa un sistema de radioterapia con un sistema de alineamiento, que incluye una interfaz de lente.

La FIG. 2A ilustra una vista esquemática lateral de realizaciones de un sistema de radioterapia que ilustra algunos componentes del sistema de las figuras 1A-1B.

Las figuras 2B'- 2B''' ilustran varias realizaciones de varios colimadores.

La FIG. 2C ilustra realizaciones de un sistema de radioterapia dirigido a una localización dentro de un ojo para tratamiento.

La FIG. 2D ilustra algunas realizaciones de un sistema de radioterapia dirigido a una localización dentro de un ojo para tratamiento.

La FIG. 2E ilustra una vista esquemática de un sistema de radioterapia y un método de aplicación clínica del sistema.

La FIG. 2F representa un escenario de procedimiento para determinar la biometría ocular y utilizarla con los sistemas descritos en la presente memoria.

La FIG. 2G representa una ordenación esquemática de realizaciones de un sistema de radioterapia y sistema de alineamiento.

La FIG. 2H representa una ordenación esquemática de realizaciones que pueden ser utilizadas para alinear un sistema de radioterapia con un eje visual de un ojo.

Las figuras 3A y 3B representan realizaciones de un subsistema de un módulo de control de radioterapia.

La FIG. 4 ilustra una vista lateral de un ojo en donde la localización del ojo se rastrea según los métodos descritos en la presente memoria.

La FIG. 5 ilustra un modelo geométrico representativo del ojo utilizado para fines de modelado.

La FIG. 6 ilustra ángulos de haz representativos con respecto a una superficie anterior y al eje geométrico del ojo.

Las figuras 7A-7F ilustran simulaciones representativas de haces de radiación que viajan a través de un ojo para llegar a la retina del ojo y un perfil de dosis para un tejido objetivo.

- 5 La FIG. 8 representa los resultados de simulaciones de Monte Carlo realizadas para analizar el efecto de diferentes energías y dosis sobre las estructuras del ojo.

La FIG. 9 representa los resultados de simulaciones de Monte Carlo realizadas para analizar el efecto de diversos regímenes de tratamiento sobre las diversas estructuras del ojo.

- 10 La FIG. 10 representa los resultados experimentales de haces delgados de rayos X que viajan a través de un ojo humano para validar un modelo de simulación de Monte Carlo.

Las figuras 11A¹-11B representan resultados de haces delgados de rayos X que penetran a través de un modelo de ojo.

Las figuras 11C-11G representan realizaciones de un plan de tratamiento basado en datos teóricos y experimentales.

- 15 Las figuras 11H-11I representan imágenes de haces de radiación, en las que los haces de radiación de ortovoltaje como se describen aquí, se comparan con otros haces de radiación.

La FIG. 11J representa los resultados de un experimento en el que tres haces se enfocaron sobre la parte posterior de un ojo utilizando un sistema robótico.

Las figuras 12A-12B representan realizaciones de sistemas robóticos, tal como se describe en la presente memoria.

- 20 La FIG. 12C representa realizaciones de un procedimiento de planificación de tratamiento de acuerdo con las realizaciones descritas en esta memoria.

La FIG. 12D representa realizaciones en las que el dispositivo de radioterapia se alinea con una aguja insertada parcialmente a través de la esclerótica.

Descripción detallada

- 25 Las realizaciones descritas en esta memoria incluyen sistemas y métodos para tratar un ojo humano con radioterapia. Algunas realizaciones descritas a continuación se refieren a sistemas y métodos para tratar la degeneración macular del ojo utilizando radioterapia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se describen sistemas y métodos para el uso de radioterapia sobre porciones seleccionadas de la retina para impedir o reducir la neovascularización de la retina. Algunas realizaciones descritas en esta memoria se refieren también a sistemas y
- 30 métodos para tratar el glaucoma o para controlar la cicatrización de heridas utilizando radioterapia. Por ejemplo, se describen realizaciones de sistemas y métodos para el uso de radioterapia sobre el tejido de la cámara anterior después de cirugía de glaucoma, tal como trabeculoplastia, trabeculotomía, canaloplastia, e iridotomía con láser, para reducir la probabilidad de complicaciones postoperatorias. En otras realizaciones, se describen sistemas y métodos para uso de la radioterapia para tratar las drusas, depósitos inflamatorios en la retina que se cree que
- 35 llevan a la pérdida de visión en la degeneración macular. El tratamiento localizado de las drusas y de la inflamación que las rodea puede evitar el progreso de la degeneración macular asociada a la edad, seca y/o húmeda.

- En algunas realizaciones, la terapia con láser se aplica a las drusas en combinación (terapia adyuvante) con radiación de rayos X co-localizada sustancialmente en la misma localización en la que el láser es incidente sobre la retina; el láser puede crear un efecto de calentamiento localizado que puede facilitar el tratamiento de radiación, o el
- 40 láser puede realizar la ablación de una región, o mancha de láser, mientras que la radiación puede evitar la formación posterior de cicatrices alrededor de la región. Dicha terapia de combinación puede mejorar la eficacia de cada terapia individual. Similarmente, las terapias adyuvantes pueden incluir la radioterapia de rayos X en combinación con uno o más productos farmacéuticos u otros fármacos o entidades químicas que mejoran la radioterapia. En algunas realizaciones, la terapia de rayos X se combina con cirugía invasiva, tal como una
- 45 vitrectomía, extracción de cataratas, trabeculoplastia, trabeculectomía, fotocoagulación con láser, y otras cirugías.

- Radiación, como se usa aquí, es un término amplio y se pretende que tenga su significado ordinario, que incluye, sin limitación, al menos cualquier radiación electromagnética con base fotónica que cubre el intervalo desde la radiación gamma hasta las ondas de radio e incluye energías de rayos X, ultravioleta, visibles, infrarrojos, microondas y ondas de radio. Por lo tanto, la radioterapia planificada y dirigida se puede aplicar a un ojo con energías en cualquiera de
- 50 estas variedades de longitud de onda.

La radioterapia, como se utiliza en esta divulgación, es un término amplio y se pretende que tenga su significado ordinario, que incluye, sin limitación, al menos cualquier tipo de terapia clínica que trata una enfermedad mediante administración de energía a través de radiación electromagnética. La radiación de rayos X en general se refiere a los fotones con longitudes de onda por debajo de aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 0,01 nm. Los rayos gamma se refieren a las ondas electromagnéticas con longitudes de onda por debajo de aproximadamente 0,01 nm. La radiación ultravioleta se refiere a los fotones con longitudes de onda de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 400 nm. La radiación visible se refiere a los fotones con longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm. Los fotones con longitudes de onda superiores a 700 nm están generalmente en las regiones de radiación infrarroja. Dentro del régimen de rayos X de la radiación electromagnética, los rayos X de baja energía pueden ser denominados de ortovoltaje. Aunque las energías exactas de los fotones incluidas dentro de la definición de ortovoltaje varían, para la presente descripción, ortovoltaje se refiere al menos a fotones de rayos X con energías de aproximadamente 20 keV a aproximadamente 500 keV.

Como se utiliza en esta memoria, el término "sistema de coordenadas global" se refiere al mundo físico o espacio de una máquina. El sistema de coordenadas global es generalmente un sistema relacionado con una máquina, tal como un ordenador u otro dispositivo operativo, para el mundo físico o espacio que es utilizado por la máquina. El sistema de coordenadas global se puede utilizar, por ejemplo, para mover una máquina, los componentes de una máquina, u otras cosas desde una primera posición hasta una segunda posición. El sistema de coordenadas global se puede utilizar también, por ejemplo, para identificar la localización de un primer elemento con respecto a un segundo elemento. En algunas realizaciones, el sistema de coordenadas global se basa en un entorno de una sola dimensión. En algunas realizaciones, el sistema de coordenadas global se basa en un entorno bidimensional, y en algunas realizaciones, el sistema de coordenadas global se basa en entornos tridimensionales o más.

Kerma (energía cinética liberada por unidad de masa), como se utiliza aquí, se refiere a la energía liberada (o absorbida) por volumen de aire cuando el aire es golpeado con un haz de rayos X. La unidad de medida para kerma es el Gy (Gray). La tasa de kerma en aire es la kerma (en Gy) absorbida en el aire por unidad de tiempo. Similarmente, la tasa de "kerma en el tejido" es la radiación absorbida en el tejido por unidad de tiempo. La kerma generalmente es indiferente a la longitud de onda de la radiación, ya que incorpora todas las longitudes de onda en su lectura de julios.

Como se utiliza en esta memoria, el término "dosis de radiación" es un término amplio y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, la energía absorbida por unidad de masa de tejido. Un ejemplo de una medida de la dosis de radiación es el Gray, que es igual a 1 julio por kilogramo, que en general también es igual a 100 radianes. Por ejemplo, como se utiliza aquí en algunas realizaciones, una dosis de radiación puede ser la cantidad de radiación o energía absorbida por unidad de masa de tejido, que es recibida o administrada durante un determinado período de tiempo. Por ejemplo, una dosis de radiación puede ser la cantidad de energía absorbida por unidad de masa de tejido durante un proceso, sesión, o procedimiento de tratamiento.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "trayectoria" es un término amplio y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, un camino, orientación, ángulo, o dirección de desplazamiento generales. Por ejemplo, como se usa aquí en algunas realizaciones, la trayectoria de un haz de luz puede incluir el camino real o planificado del haz de luz. En algunas realizaciones, la trayectoria de un haz de luz se puede determinar por una orientación de una fuente de luz que emite el haz de luz, y la trayectoria se puede medir, en algunas realizaciones, tal como por un ángulo, o se puede determinar con respecto a una referencia, tal como un eje o un plano.

Como se utiliza aquí, el término "alineado" es un término amplio y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, tener una relación angular fija entre cero y 180 grados. Por ejemplo, como se usa aquí, dos haces de luz o haces de rayos X pueden estar alineados si son colineales, si están orientados uno con respecto a otro en un ángulo fijo, o si tienen otra relación fija. En algunas realizaciones, el ángulo entre los rayos de luz o haces de rayos X alineados puede variar desde aproximadamente cero grados hasta aproximadamente 360 grados, y puede incluir aproximadamente 90 grados, aproximadamente 180 grados, y aproximadamente 270 grados.

"Eje de tratamiento", como se usa aquí, es un término amplio y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, un eje de un órgano en relación con el dispositivo de radioterapia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el eje del órgano está relacionado, tal como mediante un ángulo, con un eje del dispositivo de radioterapia. En algunas realizaciones, la intersección del eje del órgano y el dispositivo de radioterapia se utiliza para definir el objetivo del haz de radioterapia.

Como se utiliza aquí, el término "sesión de tratamiento" es un término amplio, y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, una única administración o una pluralidad de administraciones de al menos una entre terapia de calor, terapia de radiación, u otro tratamiento terapéutico del tejido objetivo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una sesión de tratamiento puede incluir una única administración de haces de rayos X al ojo. En algunas realizaciones una sesión de tratamiento puede incluir una pluralidad de administraciones de haces de rayos X y radiación láser al ojo de un paciente. En algunas realizaciones, una sesión de tratamiento se limita, por ejemplo,

a una única visita por parte del paciente a una clínica para el tratamiento, y en algunas realizaciones, una sesión de tratamiento se puede extender a una pluralidad de visitas por parte del paciente a la clínica. En algunas realizaciones, una sesión de tratamiento puede incluir un único procedimiento de administración de radioterapia, y en algunas realizaciones, una sesión de tratamiento puede incluir una pluralidad de procedimientos siguiendo diferentes protocolos para cada procedimiento. En algunas realizaciones, una sesión de tratamiento se puede limitar a aproximadamente un solo día, y en algunas realizaciones, una sesión de tratamiento puede ser de aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 10 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año, o más. Como se utiliza aquí, el término "periodo de tratamiento" es un término amplio, y generalmente se entiende que incluye, sin limitación, cualquier administración única o pluralidad de administraciones de radioterapia o tratamiento terapéutico relacionado de un tejido, y puede incluir una única sesión o una pluralidad de sesiones de tratamiento.

Como se utiliza aquí, el término "órdenes de magnitud" es un término amplio y en general se entiende que incluye, sin limitación, una clase de escala o magnitud de cualquier cantidad, donde cada clase contiene valores de una proporción con respecto a la clase que la precede. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la proporción con respecto a cada clase puede ser 10. En estas realizaciones, un orden de magnitud es una magnitud basada en un múltiplo de 10, dos órdenes de magnitud se basa en dos múltiplos de 10, o 100, y tres órdenes de magnitud se basa en tres múltiplos de 10, o 1000.

En algunas realizaciones, el sistema de radioterapia se configura para producir haces de radiación para radioterapia. Los haces pueden ser colimados para producir haces de diferente tamaño o forma de la sección transversal. La forma del haz se define generalmente por la abertura del último colimador en el camino de los rayos X; con dos colimadores en el camino del haz, el colimador secundario es el último colimador en el camino del haz y se puede denominar el "colimador de conformación". El primer colimador se puede denominar el colimador primario porque es el primer decremento en la energía de los rayos X y puede ser el mayor decremento de los colimadores; el segundo colimador, en general puede fijar la forma final del haz de rayos X. A modo de ejemplo, si la abertura del último colimador es un cuadrado, entonces la forma del haz es un cuadrado también. Si la abertura del último colimador es circular, entonces el haz es circular. Si el último colimador tiene múltiples orificios, entonces el haz tendrá múltiples orificios de cualquier forma (áreas de radiación y ninguna radiación o limitada) en él cuando alcanza el objetivo. En algunas realizaciones, hay un colimador que sirve como el colimador primario, así como el colimador de conformación del haz.

La penumbra se refiere a la caída de la dosis fuera de la zona del último colimador y la forma y tamaño del haz fijados por dicho colimador, típicamente medidos a cierta distancia del último colimador. Penumbra, como se usa aquí, es un término amplio y tiene su significado ordinario, que se entiende que incluye, sin limitación, el porcentaje de radiación fuera de la zona del último colimador cuando el haz de rayos X alcanza una primera superficie de tejido o un tejido objetivo interno, cualquiera que sea referenciado con respecto a la penumbra. Por ejemplo, la penumbra puede incluir el porcentaje de radiación fuera de la zona del último colimador cuando el haz de rayos X alcanza la superficie del ojo o cuando el haz de rayos X alcanza la retina del ojo. La penumbra puede incorporar la divergencia del haz, así como la dispersión del haz como resultado de su paso a través del aire y el tejido. Aunque no significa que sea limitante, la penumbra se utiliza en algunas realizaciones que siguen como la distancia lineal del tamaño del haz primario donde el nivel de radiación cae por debajo del 20 % de la radiación en el tamaño del haz primario incluyendo tanto la dispersión como la divergencia del haz. Como ejemplo, si el diámetro de un haz determinado por un colimador es 5 mm a la salida del colimador y el diámetro en el tejido objetivo donde la dosis de radiación es el 20 % de la dosis sobre el diámetro del haz de 5 mm (en el tejido), es 6 mm, entonces la penumbra es 0,5/3,0 mm (radio) o 16 %.

Idealmente, el tamaño del haz incidente sobre el tejido objetivo es el mismo tamaño que el del último colimador al que se expone el haz de rayos X; esto es, la penumbra es idealmente cero. En realidad, una penumbra de cero es difícil de conseguir cuando el colimador está a cualquier distancia desde el objetivo a causa de la divergencia del haz. Sin embargo, la penumbra se puede optimizar, por ejemplo, por la forma del colimador, el material del colimador, el procesamiento del material del colimador, la posición del ánodo del tubo de rayos X, la posición del colimador con respecto al ánodo del tubo de rayos X y el tejido objetivo, y el tamaño relativo del colimador con respecto a la fuente de rayos X. En algunas realizaciones de los sistemas y métodos proporcionados en esta memoria, el porcentaje de penumbra en el punto de entrada al tejido (p. ej., el ojo) es menor que aproximadamente 10 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de penumbra en el punto de entrada es menor que aproximadamente 5 %, y en algunas realizaciones, el porcentaje de penumbra en el punto de entrada es menor que aproximadamente 1 %.

La penumbra se puede referir también al porcentaje de radiación fuera de la zona del colimador de conformación en una región objetivo. Por ejemplo, en aplicaciones al ojo, la penumbra se puede referir al porcentaje de radiación fuera de la zona del colimador de conformación en la mácula definido anteriormente. En algunas realizaciones, la

penumbra en la mácula es menor que aproximadamente 40 %; en algunas realizaciones, la penumbra en la mácula es menor que aproximadamente 20 %; en algunas realizaciones, la penumbra en la mácula es menor que aproximadamente 10 %; y en algunas realizaciones, la penumbra en la macular es menor que aproximadamente 5 %. La penumbra puede ser un factor o parámetro que se incorpora a un plan de tratamiento; por ejemplo, el conocimiento predictivo de la penumbra se puede utilizar para planificar el tratamiento. En un ejemplo, un haz colimado finamente (p. ej., que tiene un diámetro de 4 mm a la salida del último colimador) se aplica a la esclerótica. El haz en la retina puede ser de 5 mm (25 % de penumbra) o de 6 mm (50 % de penumbra) de diámetro, que puede ser suficiente para la cobertura de una lesión. Con este método, las estructuras de la región anterior del ojo se irradian mínimamente, mientras que la lesión de la retina está totalmente cubierta. En esta realización, la divergencia del haz de rayos X se utiliza para reducir al mínimo el tamaño del tejido expuesto en la parte frontal del ojo sin renunciar a una dosis terapéutica a la retina.

Una definición relacionada es la de "caída de la isodosis", que se refiere a la caída de la dosis; es un mapa de dosis de la zona de interés. La caída de la isodosis se puede medir en Gy/mm, donde mm representa una distancia lineal desde un punto de interés.

El ángulo de divergencia es altamente predecible para los fotones dada la geometría de la fuente y se puede calcular independientemente de la dispersión y las demás propiedades físicas que se factorizan y se contemplan en las simulaciones de Monte Carlo. En la mayoría de los casos, la fuente de rayos X no es una fuente puntual idealizada y tiene un volumen finito. Este caso no idealizado entra en consideración en el diseño de los colimadores en el camino del haz, ya que los colimadores pueden ser diseñados de forma diferente para una fuente de rayos X no idealizada que para una fuente puntual idealizada. Por ejemplo, la fuente de rayos X puede tener una fuente que es un cuadrado o un rectángulo o una elipse. El diámetro mayor de la fuente puede ser de aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 3,0 mm, aproximadamente 4,0 mm, o aproximadamente 5,0 mm. En algunas realizaciones, el diámetro mayor de la fuente además puede ser ajustable dependiendo de la estructura a tratar.

Los fotones con longitudes de onda más cortas corresponden a la radiación con energías más altas. El intervalo de rayos X con energía más alta está generalmente en el intervalo de MeV y se denomina en general rayos X gamma, con independencia de cómo se generó la radiación. Los fotones de rayos X con longitudes de onda relativamente más cortas se denominan rayos X de ortovoltaje. La radiación de energía más alta con longitudes de onda más cortas corresponde a una penetración más profunda en el tejido objetivo, lo que es la razón de que la mayor parte de las aplicaciones que utilizan energías MeV requieran un amplio blindaje del paciente y su entorno. En algunas realizaciones de esta divulgación, los rayos X típicamente utilizados con fines de diagnóstico, o las fuentes de rayos X de ortovoltaje de baja energía, se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades oculares y/o de trastornos que son relativamente superficiales en el paciente tales como los cánceres de mama, aplicación de radiación intra operativa, los cánceres de piel, y otros trastornos tales como la enfermedad vascular periférica, implantes, etc. Los rayos X típicamente utilizados para diagnóstico se pueden utilizar para terapia mediante una fuerte colimación del haz de rayos X en un haz delgado de fotones de rayos X y dirigiendo el haz a la región superficial a tratar. Si el trastorno es más profundo de varios centímetros en el interior del cuerpo, entonces pueden ser preferidas fuentes de energía más alta (p. ej., MeV) para mejorar la penetración de la energía en los trastornos. Es difícil colimar haces de rayos X de MeV hasta diámetros pequeños con pequeñas penumbras porque sus fotones de muy alta velocidad provocan interacciones secundarias con los tejidos incluyendo la generación de rayos X secundarios y otras radiaciones. Los rayos X con energías inferiores a 500 keV e incluso inferiores a 200 keV se pueden colimar más apropiadamente en diámetros muy pequeños.

La energía "láser" se compone también de fotones de diferentes energías que varían desde longitudes de onda cortas, tales como la radiación ultravioleta, hasta longitudes de onda largas, tales como la radiación infrarroja. Láser se refiere más al mecanismo de administración que a la longitud de onda específica de la radiación. La luz láser se considera "coherente" porque los fotones viajan en la misma fase uno con otro y con poca divergencia. La luz láser está colimada también porque viaja con relativamente poca divergencia ya que lo hace en el espacio. La luz puede ser colimada sin ser coherente (en fase) y sin ser un láser; por ejemplo, se pueden utilizar lentes para colimar la luz no de rayos X. La luz de rayos X es típicamente colimada con el uso de colimadores que no tienen lentes, definiendo la penumbra el grado de colimación satisfactorio. Los punteros láser son típicamente herramientas de visualización, mientras que los láser más grandes, de flujo más alto, se utilizan para aplicaciones terapéuticas. En algunas realizaciones de los sistemas y métodos descritos en esta memoria, se pueden utilizar dispositivos ópticos, tales como lentes o espejos, y en algunas realizaciones, no hay elementos ópticos interpuestos, aunque se pueden usar colimadores.

Las dos cámaras del ojo son las cámaras anterior y posterior. La cámara anterior incluye, entre otras cosas, el cristalino, la conjuntiva, la córnea, la esclerótica, el aparato trabecular, los cuerpos ciliares, músculos y procesos, y el iris. La cámara posterior incluye, entre otras cosas, el humor vítreo, la retina y el nervio óptico.

"Enfermedades oculares", como se utiliza en esta descripción, es un término amplio y se pretende que tenga su significado ordinario, que incluye, sin limitación, al menos las enfermedades del ojo anterior (p. ej., glaucoma, presbicia, cataratas, ojo seco, conjuntivitis), así como las enfermedades del ojo posterior (p. ej., retinopatías, degeneración macular asociada a la edad, degeneración macular diabética, y melanoma corioideo).

- 5 Las drusas son depósitos hialinos en la membrana de Bruch debajo de la retina. Los depósitos son causados por procesos inflamatorios, o son, al menos, marcadores de procesos inflamatorios. Están presentes en un gran porcentaje de los pacientes mayores de 70 años. Aunque no se conoce la causalidad, las drusas se asocian con marcadores de la localización donde se está produciendo la inflamación y donde la neovascularización tiene una alta probabilidad de producirse en el futuro; estas son regiones de la llamada "retina vulnerable." Por lo tanto, la aplicación de radiación, que reduce la inflamación, a la región puede ser beneficiosa para el paciente, como se describe en la presente memoria.

- 10 La terapia de radiación ha sido históricamente marginalmente satisfactoria en el tratamiento de trastornos del ojo; por ejemplo, en una reciente revisión del metaanálisis de Cochrane (Signanavanel et. al. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration, The Cochrane Database, Issue 4, 2006, cuya totalidad se incorpora como referencia), los autores exponen los méritos de la radioterapia para la degeneración macular asociada a la edad. Entre sus conclusiones generales estuvieron las siguientes: los oftalmólogos se mostraron reacios a enviar a los pacientes a los oncólogos de radiación; era difícil localizar la radiación desde la fuente de radiación porque no se utilizaron métodos específicos para el protocolo clínico; y los esquemas de fraccionamiento y dosificación no estaban estandarizados (esto se describe con más detalle a continuación y en las figuras). Las realizaciones descritas en esta divulgación proporcionan sistemas y métodos que pueden ser llevados a cabo por el oftalmólogo, sin necesidad de derivar a una clínica de oncología de radiación, que pueden localizar la fuente de radiación a través del aparato y protocolos específicos para los tratamientos clínicos, y esquemas de fraccionamiento que proporcionan dosis estandarizadas.

- 15 La braquiterapia parece que tiene un efecto altamente beneficioso al menos cuando se combina con terapia farmacéutica como una terapia adyuvante. La braquiterapia proporciona la dosis de radiación a la región a ser tratada y administra la dosis a un ritmo elevado. Sin embargo, la braquiterapia es difícil de controlar en cuanto a plan de tratamiento (p. ej., el cirujano puede mantener la sonda en una variedad de posiciones para cualquier paciente dado), y la fuente de braquiterapia en general no se puede desactivar (p. ej., el estroncio tiene una semivida de 29 años).

- 20 Sistema de radioterapia

- El sistema de tratamiento con radioterapia de ortovoltaje portátil (PORT) 10 de la FIG. 1A puede ser configurado para administrar en cualquier lugar de aproximadamente 1 Gy a aproximadamente 40 Gy durante un período de tratamiento, o de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 20 Gy durante un período de tratamiento, a las regiones del ojo, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la retina, esclerótica, mácula, nervio óptico, el saco capsular del cristalino o lente artificial, los músculos ciliares, el cristalino, la córnea, el canal de Schlemm, la coroides y la conjuntiva. En algunas realizaciones, el sistema puede ser configurado para administrar de aproximadamente 15 Gy a aproximadamente 25 Gy durante un período de tratamiento. En algunas realizaciones, el sistema 10 es capaz de administrar la terapia de rayos X en cualquier esquema de fraccionamiento (p. ej., aproximadamente 1 Gy al día, aproximadamente 5 Gy al día, aproximadamente 10 Gy al mes, o aproximadamente 25 Gy al año), ya que el sistema de planificación de tratamiento puede retener en la memoria y recordar qué regiones han sido tratadas basándose en las características anatómicas y patológicas del paciente particular. Estas características y tratamientos previos se guardan en la base de datos de tratamiento para referencia futura.

- El sistema puede administrar también diferentes energías fotónicas que dependen del grado de enfermedad o de la región del ojo a ser tratada. Por ejemplo, el tubo de generación de rayos X puede administrar fotones con energías fotónicas que van desde aproximadamente 20 keV a aproximadamente 40 keV, a aproximadamente 60 keV, o a aproximadamente 100 keV. Puede ser deseable utilizar fotones con energías fotónicas que van desde aproximadamente 20 keV a aproximadamente 50 keV para las estructuras de la porción anterior del ojo, porque los fotones con estas energías fotónicas penetrarán menos. Puede ser deseable utilizar fotones con energías fotónicas que van desde aproximadamente 60 keV a aproximadamente 100 keV o más para las estructuras en la región posterior del ojo para una mayor penetración a la retina. En algunas realizaciones, el tubo de generación de rayos X puede emitir fotones con energías fotónicas de aproximadamente 10 keV a aproximadamente 500 keV, de aproximadamente 25 keV a aproximadamente 100 keV, de aproximadamente 25 keV a aproximadamente 150 keV, de aproximadamente 40 keV a aproximadamente 100 keV, o cualquier combinación de los intervalos descritos anteriormente o en esta memoria. En algunas realizaciones, la selección de la energía fotónica se puede basar en cálculos de diagnóstico, que pueden incluir un modelo del ojo creado a partir de datos anatómicos tomados del ojo real del paciente a tratar. El médico encargado del tratamiento puede elegir las energías del haz basándose en la enfermedad y configurar después la máquina para el nivel de energía deseado. En algunas realizaciones, el sistema

puede recibir del médico la entrada de datos en relación con el tipo de enfermedad, y se puede preprogramar el nivel de energía, que también puede estar sujeto a modificación por el médico.

Aunque se describen en la presente memoria varias realizaciones con respecto a aplicaciones oculares, el sistema de tratamiento con radioterapia de ortovoltaje portátil (PORT) se puede aplicar a cualquier estructura superficial del cuerpo dentro del alcance de los rayos X de ortovoltaje o a estructuras accesibles durante los procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, en regiones tales como la mama, puede ser deseable utilizar los rayos X con energías superiores a aproximadamente 40 keV pero inferiores a aproximadamente 200 keV para alcanzar las estructuras de interés. Otras estructuras de interés incluyen, por ejemplo, lesiones de la piel, lesiones faciales, lesiones mucosales de la cabeza y cuello, uñas, músculos, tejidos blandos, regiones anorrectales, próstata, regiones genitales, articulaciones, tendones, músculos y el tracto urogenital.

El sistema de tratamiento con radioterapia de ortovoltaje portátil (PORT) se puede aplicar a estructuras específicas dentro del ojo, mientras se libran otros tejidos, ya que los sistemas de imagen del PORT, sistemas de modelado y colimadores finamente adaptables pueden proporcionar haces de rayos X dirigidos de forma precisa que pueden ser dirigidos sobre estructuras específicas dentro del ojo con pequeñas penumbras (p. ej., haces de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm con menos de aproximadamente 10-20 % de penumbra). La terapia con PORT se basa también en representaciones biométricas individualizadas del ojo que permiten un plan de tratamiento personalizado a ser creado para cada paciente.

Como se ha descrito antes, los generadores de ortovoltaje, u otros generadores de rayos X de baja energía, permiten que el sistema se coloque en una sala sin necesidad de paredes gruesas de protección, ni aparatos especiales de protección ni controles especiales que serían necesarios con los dispositivos generadores de rayos X con energías fotónicas superiores a aproximadamente 500 keV. Los generadores de ortovoltaje, u otros generadores de rayos X de baja energía, son también más compactos que los aceleradores lineales, lo que permite que los generadores más pequeños sean movidos y dirigidos con menos energía desde los motores de control, así como con menos blindaje interno y externo. Los generadores de rayos X de energía más baja facilitan también la colimación del haz y los esquemas de dirección, lo que da como resultado haces que tienen penumbras más pequeños y que son capaces de colimación más fuerte. Además, en un esquema en el que se desea mover la fuente de rayos X, se utiliza mucha menos energía para mover la fuente a diferentes posiciones, y todo el sistema se reduce de tamaño con fuentes de rayos X de energía más baja.

En algunas realizaciones, el sistema de radioterapia se utiliza para tratar una amplia variedad de afecciones médicas relacionadas con el ojo. Por ejemplo, el sistema se puede utilizar solo o en combinación con otros tratamientos para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatías inflamatorias, retinopatías infecciosas, tumores en, alrededor, o cerca del ojo, glaucoma, trastornos de refracción, cataratas, inflamación post-quirúrgica de cualquiera de las estructuras del ojo (p. ej., trabeculoplastia, trabeculectomía, lentes intraoculares, tubos de drenaje de glaucoma, trasplantes de córnea, infecciones, trastornos inflamatorios idiopáticos, etc.), pterigión, ojo seco y otras enfermedades oculares u otras afecciones médicas relacionadas con el ojo. El sistema de radioterapia incluye también controles para la máxima energía del haz (p. ej., que oscila entre aproximadamente 30 keV a aproximadamente 150 keV), ángulos de haz, geometrías oculares, y controles para apagar el dispositivo cuando el paciente y/o los ojos cambian de posición.

El sistema de tratamiento de radioterapia incluye, en algunas realizaciones, una fuente de radiación, un sistema para controlar y mover la fuente a unas coordenadas en el espacio tridimensional, un sistema de formación de imágenes, y una interfaz para que un profesional sanitario introduzca los parámetros de tratamiento. En concreto, algunas realizaciones del sistema de radioterapia incluyen un módulo o subsistema de generación de radioterapia que incluye la fuente de radiación y las fuentes de alimentación para operar la fuente, un módulo o subsistema de control electromotriz que funciona para controlar la alimentación de energía a la fuente, así como la direccionalidad de la fuente, un módulo de acoplamiento que enlaza la fuente y el control a las estructuras de interés (p. ej., el ojo), y un subsistema de formación de imágenes. En algunas realizaciones, estos módulos están enlazados a una interfaz para un profesional sanitario y forman las bases del sistema de planificación de tratamiento. Los términos "módulo" y "subsistemas" se pueden utilizar de modo intercambiable en esta descripción.

La FIG. 1A ilustra una vista lateral de realizaciones de un sistema 10 para el tratamiento de enfermedades oculares utilizando radioterapia. En algunas realizaciones, como se ilustra, el sistema de tratamiento de radioterapia 10 comprende un módulo o subsistema de generación de la radioterapia 110, un módulo o subsistema de control de la radioterapia 120, una pantalla de interfaz 130, un módulo de procesamiento 140, una fuente de alimentación 150, un reposacabezas 160, y un módulo de formación de imágenes 400, que puede ser una cámara.

En algunas realizaciones, el dispositivo de radioterapia administra rayos X al ojo 210 de un paciente 220. La fuente de alimentación 150 está preferiblemente dentro del sistema 10 o es adyacente al sistema 10 (p. ej., sobre el suelo). En algunas realizaciones, sin embargo, la fuente de alimentación 150 puede estar en una localización diferente posicionada lejos del sistema 10. La fuente de alimentación 150 puede estar físicamente acoplada al generador de

rayos X 110 (en una configuración monobloque) o puede estar desacoplada del generador de rayos X (p. ej., la fuente de rayos X se mueve independientemente de la fuente de alimentación y se conecta, por ejemplo, a través de cables de alta tensión). En algunas realizaciones, la fuente de alimentación es una fuente recargable y portátil. En algunas realizaciones, se proporciona también un sistema de enfriamiento para el tubo de rayos X. El sistema de enfriamiento puede ser agua, aceite, o convección de aire y el sistema de enfriamiento puede estar unido al sistema de radioterapia 10 o situado a distancia de dicho sistema.

El voltaje puede ser voltaje de pared de aproximadamente 110 V o aproximadamente 220 V (con ayuda de un transformador) que se puede utilizar para los dispositivos, subsistemas, o módulos del sistema. Las corrientes suministradas al sistema para generar los rayos X pueden ser del orden de aproximadamente 1 amperio o más bajo hasta aproximadamente 50 mA o incluso de aproximadamente 5 mA a aproximadamente 10 mA. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación puede administrar corrientes de hasta cientos de miliamperios (p. ej., aproximadamente 600 mA). Por ejemplo, se pueden utilizar corrientes que varían de aproximadamente 100 mA a aproximadamente 1 amperio, o mayores, cuando los protocolos o características del sistema se configuran para acomodarse a estas corrientes más altas, tal como, por ejemplo, cuando la fuente de rayos X es una fuente de ánodo rotatorio.

En algunas realizaciones, lo que se desea de la fuente de alimentación es que se genere un alto voltaje para conducir a los electrones desde el cátodo en el tubo de rayos X hasta el ánodo de rayos X; el movimiento de electrones se lleva a cabo dentro de un vacío en el interior del tubo de rayos X. El alto voltaje (p. ej., aproximadamente 30.000 a aproximadamente 300.000 voltios o más alto) puede ser deseable para acelerar los electrones en el interior del vacío. Una segunda corriente se utiliza típicamente con fuentes de alimentación de rayos X con el fin de generar los electrones desde un filamento, los electrones se aceleran posteriormente a través del potencial de voltaje. Por lo tanto, las fuentes de alimentación de rayos X por lo general tienen dos fuentes de alimentación con el fin de generar rayos X. Una vez generados, se aceleran los electrones hacia el ánodo bajo la influencia del potencial de alto voltaje; el ánodo es donde el material generador de rayos X normalmente descansa (p. ej., tungsteno, molibdeno).

El ánodo se considera la fuente de radiación, y su tamaño y estructura tiene un papel en las determinaciones de la penumbra. Por ejemplo, una fuente puntual se puede aproximar a un ánodo con el diámetro más grande igual o menor que aproximadamente 1 mm; las fuentes puntuales pueden administrar el haz de la más alta calidad con la penumbra más ajustada. Menos óptimas son las fuentes con ánodos mayores que aproximadamente 1 mm; por ejemplo, se pueden utilizar también fuentes de 2 mm, 3 mm, 4 mm, o 5 mm en conexión con las realizaciones descritas en la presente memoria. Sin embargo, la penumbra es típicamente más grande de lo que debería ser con fuentes que tienen estas dimensiones más grandes que para una fuente que tiene una dimensión de la sección transversal que es igual a o menor que aproximadamente 1 mm. El ánodo es también un determinante importante del flujo de rayos X. El calor generado por el ánodo es el principal factor limitante en el flujo máximo que se puede alcanzar por la fuente de rayos X. En la medida en que el ánodo se puede enfriar, el flujo de rayos X se puede aumentar en consecuencia. Esto es parte de la compensación por la penumbra; ánodos más grandes pueden tolerar corrientes más grandes debido a su masa térmica más grande. La salida de rayos X está relacionada con la corriente, de tal modo que una corriente más alta para una temperatura más baja permite un flujo mayor de rayos X. En algunas realizaciones, se utilizan fuentes de ánodo giratorio de manera que el ánodo se "enfría" en virtud de que el ánodo se mueve a diferentes puntos con el tiempo.

Una vez que los electrones chocan con el material generador de rayos X, se generan los rayos X. Un metal absorbente (p. ej., aluminio, plomo, o tungsteno) dentro de la carcasa del sistema absorberá gran parte de los rayos X generados que han sido dispersados desde la fuente 110. Los rayos X, que son pre-planificados para escapar, se emiten desde la fuente y viajan a un colimador (p. ej., un colimador primario o secundario) y, opcionalmente, a través de un filtro (p. ej., un filtro de aluminio). El colimador está destinado a dirigir los rayos X hacia el paciente 220. Cabe destacar que, tal como se describe en la presente memoria, los colimadores se pueden diseñar y fabricar de manera que se minimice la formación de penumbra y la dispersión y que se optimice la forma y/o la dirección del haz de rayos X. La fuente de alimentación se conecta preferiblemente a la fuente de rayos X mediante un cable de alta tensión que pueda estar muy bien aislado para reducir las fugas de corriente.

El colimador puede ser uno o más colimadores (p. ej., como se ilustra en la FIG. 2A, un colimador primario 1030 y un colimador secundario 1040, e incluso un tercer colimador 1052). En algunas realizaciones, se coloca un colimador secundario (de conformación) cerca del ojo 1300 (p. ej., a menos de 10 cm) del paciente, y el colimador primario 1030 se coloca cerca de la fuente 1070. Este tipo de configuración puede disminuir la penumbra generada por la fuente 1070 en las estructuras oculares del ojo 1300. La fuente puede incluir filtración, o el colimador puede incluir filtración.

En algunas realizaciones, los colimadores son aberturas especializadas. Las aberturas pueden ser ajustables; por ejemplo, la abertura puede ser ajustable de aproximadamente 1,0 cm a aproximadamente 0,5 mm o por debajo de 0,5 cm hasta aproximadamente 0,01 cm. En algunas realizaciones, la abertura es ajustable (p. ej., de forma

automática o manual por el operador de la máquina) entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 7,0 mm. En algunas realizaciones, el colimador está construido de tungsteno, plomo, aluminio, u otro metal pesado. En algunas realizaciones, el colimador tiene una forma cilíndrica para la radiación que pasa a su través; En algunas realizaciones, el colimador tiene una forma cónica para la radiación que pasa a su través. En algunas realizaciones, la abertura del colimador tiene una forma redondeada. En ciertas realizaciones, el colimador tiene una forma curvilínea para los rayos X que pasan a su través. El colimador puede ser conformado para acomodar la distribución de radiación deseada en el objetivo; por ejemplo, en algunas realizaciones, es deseable evitar el nervio óptico mientras se enfoca la radiación sobre la región macular. Para evitar el nervio óptico, puede ser deseable que la radiación se dirija a través de un colimador en forma de media luna u otra distribución ponderada de tal manera que el lado del nervio óptico (lado nasal) de la mácula reciba menos dosis que el lado temporal de la mácula.

En algunas realizaciones, el colimador se corta utilizando electroerosión (EDM) por hilo; en otras realizaciones, el camino del colimador se corta y se pule utilizando un láser. En algunas realizaciones, el colimador tiene bordes lisos contorneados, cortados y pulidos que reducen la dispersión cuando la radiación pasa a través del aparato de colimación. En algunas realizaciones, el colimador tiene una región de metal más delgada que otra región de manera que el haz se modifica relativamente, pero no tiene un contorno agudo. En otras realizaciones, el colimador no es una abertura completa, pero es un adelgazamiento del material en la región en la que se desea una mayor cantidad de energía de rayos X. Por ejemplo, el espesor del material de filtración puede variar dependiendo de la forma o de las propiedades de filtración deseadas del material de filtración. En algunas realizaciones, la reducción a la mitad del espesor del material de filtración permite que los haces de radiación pasen a través de la porción del espesor reducido del material de filtración, pero los haces de radiación todavía están sustancialmente bloqueados para pasar a través de las porciones del material de filtración que no tienen un espesor reducido. En algunas realizaciones, el espesor del filtro permanece totalmente constante, pero se utilizan materiales que tienen diferente radiopacidad. Por ejemplo, se utiliza un material que tiene una radiopacidad más alta para filtrar la emisión de rayos X, y se utiliza un material que tiene una radiopacidad más baja, por ejemplo, en el lugar de la abertura para permitir el paso de los rayos X.

En algunas realizaciones (p. ej., FIG. 2C), un puntero de luz 1410 (p. ej., un rayo láser emitido desde una fuente 1450) se acopla a un colimador 1405, o detrás del colimador 1405, de modo que el puntero de luz 1410 es coincidente con un haz de rayos X 1400; el puntero de luz 1410 puede indicar la posición sobre la superficie de un ojo 1300 a través de la cual la fuente de radiación entra siguiendo los ángulos de incidencia 1420, 1430 del colimador y del haz de rayos X. El colimador 1405 es preferiblemente colineal con la fuente de luz 1450, que puede actuar como un puntero para indicar el punto del ojo a través del cual la radiación entra en el ojo 1300. En algunas realizaciones, la posición del puntero de luz se utiliza para seguir la trayectoria de la fuente de radioterapia con respecto a un sistema de reconocimiento de imágenes que identifica la posición del puntero en relación con una estructura ocular (p. ej., el limbo) y el dispositivo de radioterapia se mueve entonces basándose en la imagen (p. ej., a una región más lejos o más cerca del limbo del ojo). En algunas realizaciones, el médico visualiza la posición del puntero láser con respecto al limbo y ajusta manualmente la fuente de rayos X a la posición.

En algunas realizaciones, un puntero láser 1210, ilustrado en la Fig. 2B', se sitúa en la parte superior del haz de rayos X o es coincidente con el haz de rayos X a través del colimador primario o secundario 1215. El puntero láser 1210 puede ser reflejado por un reflector 1220 que alinea el puntero láser 1210 con la abertura del colimador 1216 de tal manera que el punto láser 1210 choca sustancialmente con la misma posición de una superficie más allá de la abertura del colimador como lo hacen los rayos X 1200. En algunas realizaciones, el puntero láser 1210 se alinea con la abertura del colimador 1216 de tal modo que el punto láser 1210 tiene sustancialmente la misma trayectoria que el haz de rayos X 1200 que pasa a través de la abertura del colimador 1216. En cualquier caso, la dirección del puntero láser 1210 y la del haz de rayos X 1200 se acoplan una con otra de manera que el conocimiento de la posición de cualquiera de ellos es equivalente al conocimiento de la posición del otro haz.

El reflector 1220 puede ser un divisor de haz, y el divisor de haz puede ser transparente a la energía de rayos X 1200 o puede incluso actuar como un filtro para crear el espectro deseado de energía de rayos X. El puntero láser 1210 puede emitir una longitud de onda que es detectable por la cámara del sistema 1460 (ilustrada en la FIG. 2C). Debido a que el puntero 1210 se ve sobre la cámara, el puntero 1210 indica por dónde entra el haz de radiación en el ojo. El puntero 1410 también puede servir como una verificación visual de que la fuente de rayos X está alimentada y se dirige en la orientación apropiada con respecto a la estructura ocular, o tejido objetivo 1480, de interés. Con una segunda cámara en el sistema, se puede determinar el ángulo de incidencia del puntero láser, y por definición, el haz de rayos X.

Al menos un módulo de formación de imágenes 400, 1460, tal como una cámara, se incluye en el sistema para al menos hacer rastreo del ojo en tiempo real. En algunas realizaciones, el módulo de formación de imágenes 400, 1460, o cámara, toma imágenes del ojo con o sin el dispositivo de rastreo de la fuente de rayos X (p. ej., puntero láser 1210) descrito anteriormente. La cámara puede detectar la posición del ojo y relacionar la dirección del sistema de rayos X y colimador con la posición del ojo. Una pantalla opcional 130 dirigida al operador del sistema de

radioterapia en el sistema 10 puede representar la posición del dispositivo de rayos X en tiempo real en algunas realizaciones.

En algunas realizaciones (FIG. 4), la cámara 2055 detecta la posición del ojo, y se utiliza software de digitalización para el seguimiento de la posición del ojo. El ojo se entiende que permanece dentro de una posición preestablecida 2060, o campo de tratamiento, que puede corresponder a los bordes del limbo; cuando el ojo se desvía de la posición 2054 más allá del umbral de movimiento, se puede enviar una señal 2090 a la fuente de radiación 2000. Como se utiliza en esta memoria, el término "umbral de movimiento" es un término amplio y se pretende que tenga su significado ordinario, que incluye, sin limitación, un grado o medida de que el ojo es capaz de moverse y permanecer dentro de los parámetros de tratamiento sin desconectar la fuente de radiación 2000. En algunas realizaciones, el umbral de movimiento se puede medir en radianes, grados, milímetros, pulgadas, etc. La fuente de radiación 2000 se apaga cuando el ojo está fuera de la posición 2057 más allá del umbral de movimiento, y la fuente de radiación se enciende cuando el ojo está en la posición 2054, o dentro del umbral de movimiento. En algunos métodos de fijación del umbral de movimiento, el profesional responsable del tratamiento delimita los bordes del limbo 2060 y el software de planificación de tratamiento registra entonces los bordes del limbo 2060. Si el limbo del ojo se aleja 2030 del límite del borde delimitado, se envía una señal 2090 al dispositivo de radiación para desconectarlo.

En algunas realizaciones, una conexión, o acoplamiento, 162 se extiende desde el sistema y se pone en contacto con el ojo 210 (Figuras. 1D y 1E). La conexión puede ser una conexión física que puede incluir una comunicación óptica u otra comunicación entre el sistema y el ojo, además de una conexión mecánica. La conexión física 162 puede servir para varias funciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la conexión 162 es una extensión mecánica que permite que sea determinada la posición del ojo porque se aplica directamente a la córnea o la esclerótica. También proporciona la inhibición del ojo de manera que el paciente esté más predispuesto a seguir manteniendo sus ojos en una posición durante todo el tratamiento. Además, se puede mover el ojo a una posición pre-determinada, en el caso, por ejemplo, de que el ojo del paciente haya sido paralizado para realizar el procedimiento. Finalmente, el contacto físico con el ojo se puede utilizar para proteger la región corneal utilizando un lubricante oftálmico debajo del dispositivo de contacto físico. La conexión física 162 desde la córnea permite posicionar el ojo con respecto al sistema.

La conexión física 162 con el ojo del sistema de radioterapia 10 puede estar en contacto con el limbo 905 de la FIG. 1E (véase también 308 en la FIG. 1C) alrededor del ojo o puede estar en contacto con la córnea 915 o con la esclerótica 925. La conexión física puede contener un dispositivo 912 de tipo succión que aplica algo de fricción al ojo con el fin de mover el ojo o sujetar el ojo en su lugar con algo de fuerza. En ciertas realizaciones, la conexión 162 está en contacto con la esclerótica cuando se aplica succión. La conexión física 162 se puede acoplar a una lente escleral 935 o una lente corneal que se inserta por separado en el ojo. Cualquiera de los materiales de la conexión física puede ser transparente a los rayos X o puede absorber cierto grado de rayos X.

La conexión física 162 puede ayudar a estabilizar el ojo del paciente, reduciendo el movimiento del ojo por debajo de la lente. Si se inserta un lubricante dentro de la lente, la lente puede contener un gel o lubricante para proteger el ojo durante el procedimiento. La lente puede contener también agujeros pasantes que pueden suministrar oxígeno a la córnea.

La conexión física 162 puede ser móvil con respecto al resto del sistema de radioterapia; la conexión física 162 puede ser rígida, sustancialmente rígida, o puede contener un resorte 165, que permite flexibilidad en la dirección axial o torsional. En algunas realizaciones, la conexión 162 no es mecánica en absoluto sino que es un método óptico u otro método sin contacto, de comunicación entre un sistema de radioterapia y una lente 935 posicionada sobre el ojo. La conexión física 162 puede significar el marco de referencia de coordenadas para el sistema de radioterapia y/o puede señalar el movimiento del dispositivo con respecto al ojo. La conexión 162 puede ayudar por lo tanto a mantener la localización del ojo, además de mantener la posición del ojo inhibiendo el movimiento del paciente. La conexión física 162 puede contener radiotransmisores, un puntero láser o características que puedan ser capturadas con una cámara de manera que el ojo pueda ser localizado en el espacio tridimensional.

En algunas realizaciones, la conexión física 162 al ojo es acoplada en su posición sobre el ojo por el médico de modo que identifique el centro del limbo y el eje de tratamiento a través de su centro. La posición del ojo puede ser identificada y seguida entonces por el sistema de radioterapia. Con el conocimiento del centro del limbo en combinación con el modelo de ojo, el sistema de radioterapia se puede dirigir entonces alrededor del eje de tratamiento y del centro del limbo para administrar radiación a la retina.

En algunas realizaciones, la conexión física 162 puede incluir un dispositivo de acoplamiento de radioterapia 945 (FIG. 1G). El dispositivo de acoplamiento 945 tiene una superficie ocular 960, que puede incluir, por ejemplo, una lente escleral y una superficie de acoplamiento de radioterapia 950. La superficie ocular 960 puede cubrir la córnea y contactar la córnea o puede cubrir la córnea, contactando solamente la esclerótica. En algunas realizaciones, la superficie ocular 960 puede cubrir y contactar tanto la córnea como la esclerótica. La superficie ocular 960 puede ser

una lente en algunas realizaciones, y en algunas realizaciones, la superficie 960 puede ser una ventana sustancialmente transparente con poca o ninguna refracción. La superficie ocular 960 se puede utilizar para retener gel ocular o puede ser una concha con un agujero en el centro. La superficie ocular 960 se puede personalizar para un paciente individual utilizando modalidades de imagen, tales como por ejemplo, una lente intraocular IOL Master, tomografía de coherencia óptica (OCT), topografía de la superficie corneal, MRI (imagen por resonancia magnética), CT scan (tomografía computarizada) y ecografía. La superficie ocular 960 puede ser flexible o rígida o una combinación. La brida 970 puede funcionar para mantener los párpados abiertos o puede servir como un fiduciario para el dispositivo de radioterapia.

En frente de la superficie ocular 960 están las superficies de acoplamiento de radioterapia, o porciones, 950, 955. Estas superficies, individual o colectivamente, acoplan el dispositivo de acoplamiento 945 con el sistema de radioterapia. Aunque la superficie ocular 960 conecta con el ojo y estructuras, la porción de radioterapia 950, 955 acopla la superficie ocular con el sistema de radioterapia. La porción de radioterapia, 950, 955 puede enlazar el dispositivo de acoplamiento 945 con el sistema de radioterapia en una variedad de maneras. Por ejemplo, la porción de radioterapia 950, 955 se puede acoplar con el dispositivo de radioterapia mediante el puntero láser, mediante acoplamiento de infrarrojos, mediante acoplamiento de microondas, mediante acoplamiento mecánico, mediante reflexión, o mediante transmisores de radiofrecuencia.

Un elemento adicional del dispositivo de acoplamiento 945 pueden ser los marcadores fiduciarios 970 que pueden definir la geometría del dispositivo o las relaciones geométricas entre el dispositivo 945 y el sistema de radioterapia. Un componente adicional del dispositivo de acoplamiento de radioterapia 945 en algunas realizaciones es un lumen 985 que atraviesa el dispositivo y, en algunas realizaciones, se extiende hasta la superficie del ojo. El lumen 985 puede ser utilizado para pasar sondas 962, de tal modo que se puedan utilizar para determinar la longitud axial del ojo (p. ej., un A-scan). En algunas realizaciones, la sonda 962 puede incluir una sonda de puntero láser 962, que puede apuntar hacia el exterior lejos del ojo del paciente. El puntero láser que apunta hacia afuera se puede utilizar para determinar la alineación del dispositivo, y por lo tanto del ojo, con respecto al sistema de radioterapia. En algunas realizaciones, el puntero láser se utiliza para alinear el dispositivo de radioterapia con un eje del ojo y se puede utilizar para encender la radioterapia (cuando está en posición) o para apagarla (cuando no está en posición). En estas realizaciones, el paciente apaga y enciende el dispositivo, y el sistema de radioterapia opera cuando el ojo está alineado con la máquina y se apaga cuando el dispositivo no está alineado con el dispositivo de radioterapia.

En algunas realizaciones, la sonda 962 contiene un espejo 964. El espejo 964 puede funcionar como un reflector del haz para indicar la alineación o desalineación del dispositivo de radioterapia. Por ejemplo, el espejo 964 reflejará una luz tal como un puntero láser o un LED. La luz se origina en el dispositivo de radioterapia y su reflexión desde el espejo 964 sobre el dispositivo de acoplamiento 945 es indicativa de la dirección del espejo con respecto al dispositivo de radioterapia. El espejo puede ser paralelo a la superficie de la córnea, y por lo tanto, un haz perpendicular al espejo es aproximadamente perpendicular a la córnea. Un haz perpendicular a la córnea viajará a través del eje óptico o geométrico del ojo y alcanzará el centro del polo posterior del ojo (también mostrado y descrito en las figuras 1I y 1J).

En algunas realizaciones, el espejo es uno denominado "espejo caliente" o uno denominado "espejo frío" en el que el espejo refleja algunas longitudes de onda y transmite otras. Por ejemplo, un "espejo caliente" puede reflejar un puntero láser de infrarrojos y transmitir la luz visible de modo que el paciente o el médico que le trata o una cámara serán capaces de ver a través de la lente. Un "espejo frío" transmitirá los infrarrojos y reflejará la luz visible de modo que un puntero láser visible puede ser reflejado mientras que los infrarrojos pueden ser transmitidos; los espejos fríos se pueden utilizar, por ejemplo, en los casos en que se desea utilizar una cámara de fondo de ojo de infrarrojos durante el tratamiento.

En algunas realizaciones, las superficies de acoplamiento 950, 955 del dispositivo 945 se pueden unir a un soporte 971 (FIG. 1H) para mantener el ojo en su lugar. El soporte 971 puede estar unido al dispositivo de radioterapia, pero preferiblemente está unido a una localización separada del dispositivo de radioterapia, tal como un marco que está unido a la mesa o plataforma 974 que sujeta el dispositivo de radiación. En algunas realizaciones, el marco 972 tiene múltiples articulaciones, y en algunas realizaciones, el marco 972 es flexible o elástico como un haz voladizo. El marco 972 proporciona alguna fuerza contra el ojo de un paciente transmitida a través del dispositivo de acoplamiento 945 cuando está unido al soporte 971.

En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 puede incluir material que es radiotransparente, o que permite al menos que pase algo de radiación. En algunas realizaciones, el material radiotransparente del dispositivo de acoplamiento 945 puede ser configurado para permitir el paso de los haces de rayos X terapéuticos durante el tratamiento. Por ejemplo, el dispositivo de acoplamiento 945 puede ajustarse al ojo para mantener la posición del ojo, y los haces de rayos X pueden ser dirigidos al tejido ocular objetivo, con una trayectoria que pasa a través de al menos una porción del dispositivo de acoplamiento 945. Por consiguiente, el sistema de planificación de tratamiento puede planificar trayectorias del haz de rayos X sin dar demasiada importancia a dónde se ajusta o se posiciona sobre el ojo el dispositivo de acoplamiento 945.

En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 puede incluir material que es opaco a las radiaciones, o que reduce o limita la transmisión de la radiación. En algunas realizaciones, el material radiopaco del dispositivo de acoplamiento 945 puede ser configurado para limitar la transmisión a través del material de radiación, tal como, por ejemplo, haces de rayos X. Por ejemplo, el dispositivo de acoplamiento 945 puede ajustarse al ojo para mantener la posición del ojo, y a los haces de rayos X que se dirigen al tejido objetivo del ojo no se les permitirá pasar a través del dispositivo de acoplamiento 945, o la transmisión de los haces de rayos X a través del material se limitará sustancialmente. En estas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 se puede utilizar como un escudo para las estructuras críticas del ojo (p. ej., el cristalino, el nervio óptico, la córnea, y así sucesivamente) limitando la exposición a la radiación de estas estructuras.

El sistema de planificación de tratamiento se puede configurar para identificar o reconocer el material radiopaco y limitar la aplicación de los haces de rayos X que tienen trayectorias hacia el tejido objetivo que pueden cruzar el dispositivo de acoplamiento 945. Por ejemplo, cuando el dispositivo de acoplamiento 945 se ajusta al ojo, se crea una zona fuera del ojo donde la aplicación de haces de rayos X al tejido objetivo pasará a través del dispositivo de acoplamiento 945. Cuando el dispositivo de acoplamiento 945 es sustancialmente redondo, esta zona en el espacio se proyectará desde el tejido objetivo a través del dispositivo de acoplamiento 945 en la forma de un cono, en el cual si se coloca la fuente del haz de rayos X, la trayectoria del haz de rayos X pasará a través del dispositivo de acoplamiento 945 al tejido objetivo.

Un eje que se extiende desde el tejido objetivo y que pasa a través del dispositivo de acoplamiento 945 representará una trayectoria del haz que será necesaria para pasar a través del dispositivo de acoplamiento 945 para tratar el tejido objetivo. Si el dispositivo de acoplamiento 945 incluye material radiopaco, la trayectoria que pasa a través del dispositivo de acoplamiento 945 puede no ser un enfoque óptimo, ya que el material puede impedir o afectar de otro modo a los haces de rayos X. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la fuente se traslada fuera del espacio que corresponde a trayectorias que pasan a través del dispositivo de acoplamiento 945 para tratar a los tejidos objetivo, y se puede establecer una nueva trayectoria que no pase a través del dispositivo de acoplamiento 945. Esta nueva trayectoria será transversal, o no paralela al eje que pasa a través del dispositivo de acoplamiento. En algunas realizaciones, la nueva trayectoria puede ser paralela al eje que pasa a través del dispositivo de acoplamiento, pero no colineal con el eje y no dirigida al mismo sitio objetivo que la del eje. Se pueden reproducir entonces nuevas trayectorias similares con relaciones similares con respecto al eje.

En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 puede incluir tanto material que es radiopaco como material que es radiotransparente. En algunas realizaciones, el material radiopaco del dispositivo de acoplamiento 945 puede ser configurado para limitar la transmisión a través del material de radiación, tal como, por ejemplo, haces de rayos X, y el material radiotransparente puede ser configurado para permitir que la transmisión de la radiación (p. ej., haces de rayos X) pase a través del material. El dispositivo de acoplamiento 945 puede estar configurado además para proporcionar trayectorias de alineación a lo largo de la cual los haces de rayos X pasarán al tejido objetivo. En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 puede operar además como un colimador terciario limitando el tamaño o la forma del haz. Por ejemplo, el material radiotransparente del dispositivo de acoplamiento 945 puede ser dimensionado y conformado como la abertura a través del colimador secundario. En tales realizaciones, cuando el haz de rayos X se emite a través del material radiotransparente, cualquier penumbra en el dispositivo de acoplamiento 945 puede ser bloqueada por el material radiopaco circundante. En algunas realizaciones, se pueden proporcionar aberturas en el material radiopaco en lugar de materiales radiotransparentes. Por consiguiente, el dispositivo de acoplamiento 945 puede proporcionar además funciones de protección o de focalización.

Algunas realizaciones proporcionan que el dispositivo de acoplamiento 945 tenga una pluralidad de aberturas o porciones de material radiotransparente posicionadas radialmente alrededor del centro del dispositivo de acoplamiento 945. Las aberturas pueden tener la forma de círculos, cuadrados, rectángulos, óvalos, anillos curvilíneos, irregulares, anulares, concéntricos, y así sucesivamente. En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 se configura para incluir una abertura o porción de material radiotransparente sólo en una porción central del dispositivo para permitir la transmisión de radiación a su través hasta el tejido objetivo.

En algunas realizaciones, el dispositivo de acoplamiento 945 puede tener un material radiopaco que comprende sustancialmente una porción central del dispositivo de acoplamiento 945 (p. ej., una porción de la superficie ocular 960), y una porción del dispositivo de acoplamiento 945 que se extiende alrededor de la periferia o de los bordes de la porción central comprende un material radiotransparente. Por consiguiente, la porción central puede funcionar como un escudo para las estructuras del ojo, y los haces de rayos X pueden pasar a través del material radiotransparente durante la radioterapia. Por lo tanto, el dispositivo de acoplamiento 945 puede tener una superficie ocular más grande 960 para ajustarse al ojo permitiendo al mismo tiempo que los haces de rayos X alcancen los tejidos objetivo sin ser sustancialmente obstaculizados por el material radiopaco.

Las figuras 1I y 1J representan un mecanismo por el cual el dispositivo de acoplamiento 975 se puede utilizar para alinear el sistema de radioterapia 990. El haz del puntero láser 977 (que es colineal con el haz de radiación en

algunas realizaciones) se emite desde el dispositivo de radioterapia 990 a través de una abertura del colimador 979 y se refleja en un espejo 976 del dispositivo de acoplamiento 975. En el caso de no alineación representado en la FIG. 1I, el haz del puntero láser 977 no se recuperará colinealmente con la abertura del colimador 979, sino que estará fuera del eje, como se muestra por el punto de reflexión 980. La orientación del sistema de radioterapia 990 se puede ajustar manual o automáticamente mediante visualización directa de la localización del punto de reflexión 980 o mediante sensores que detectan la localización del punto de reflexión 980 y ajustan el sistema de radioterapia 990 para alinear el haz del puntero láser 977. En el caso en el que el puntero láser esté en realidad, alineado (FIG. 1J), el puntero láser 977 se refleja, y el punto de reflexión 980 es sustancialmente colineal con la abertura del colimador 979.

La FIG. 1K representa el sistema de radioterapia con el dispositivo de acoplamiento 975 en su lugar. Un eje de tratamiento 214, que proporciona una referencia acerca de la aplicación sobre la que se aplican los haces de radiación, está ahora acoplado o alineado con un eje de sistema 211 del sistema de radioterapia, alrededor del cual se puede hacer girar la fuente de rayos X 110, como se indica por la flecha 112. La fuente de rayos X 110 puede girar alrededor del eje del sistema 211 con el subsistema de formación de imágenes 400 y su correspondiente eje 405 (ilustrado también en la FIG. 1D) o independiente del mismo. Con el eje de tratamiento 214 alineado con el eje del sistema 211, y con el dispositivo de acoplamiento 975 que se ajusta al ojo 210, se pueden determinar las trayectorias de los haces de radiación para dirigir los haces de radiación para que sean coincidentes con el tejido objetivo del ojo 210 del paciente 220. El espacio definido del eje de tratamiento 214, el eje del sistema 211, la localización del dispositivo de acoplamiento 975, y la localización de la fuente de rayos X 110 proporciona un marco de coordenadas confinado que se puede utilizar, por ejemplo, para dirigir la orientación y la administración de los haces de radiación.

En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 puede viajar alrededor de un punto focal flotante, tal como uno que se define por el sistema de planificación de tratamiento y el modelo virtual del ojo. Un punto focal flotante es un punto focal que puede ser programado o localizado en cualquier lugar del ojo y puede ser movido a diferentes localizaciones durante el tratamiento, a diferencia de un punto focal fijo, tal como la mácula. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 se puede mover con seis grados de libertad alrededor de un eje fijo o móvil. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 permanece fija en una mancha para tratar una estructura del ojo en la porción anterior del ojo, o incluso en la porción posterior del ojo, dependiendo de lo grande que sea la zona a tratar y de la dosis requerida.

En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 enfoca los rayos X sobre un objetivo moviéndose a diferentes posiciones alrededor del ojo 210 y administrando los rayos X a través de la esclerótica en puntos de entrada sustancialmente diferentes de la esclerótica, pero alcanzando cada haz de rayos X un objetivo sustancialmente similar dentro del ojo. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 permanece en una localización, administrando la energía de rayos X a la esclerótica y a través de ella y a regiones del ojo, tales como la retina, y específicamente, la mácula. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 se mueve con seis grados de libertad, cinco grados de libertad, cuatro grados de libertad, tres grados de libertad, o dos grados de libertad. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 es estacionaria y se mueve el colimador o se mueven el ojo o el paciente para proyectar el haz a diferentes regiones del ojo. En algunas realizaciones, la retina se trata manteniendo el haz de rayos X en una posición con respecto a la esclerótica. La fuente de rayos X 110 se puede mover automáticamente por un brazo robótico o manualmente por el operador del sistema. La mejor posición tridimensional de la fuente de rayos X 110 puede ser dictada por el plan de tratamiento que se comunica entre un modelo del ojo y el brazo robótico para determinar la posición del haz de rayos X con respecto al ojo.

En algunas realizaciones, sólo se requiere un pequeño movimiento de la fuente de rayos X 110 para tratar una enfermedad de la retina, tal como la degeneración macular y/o el edema macular diabético. En estas realizaciones, se pueden aplicar seis grados de libertad a la fuente de rayos X 110, pero el alcance de cada grado de libertad es preferiblemente limitado, de modo que el sistema de movimiento sólo se desplace dentro de un espacio de aproximadamente 1000 cm^3 , 500 cm^3 , 100 cm^3 , o aproximadamente 50 cm^3 . La velocidad del robot dentro de estos volúmenes se puede definir de tal manera que el robot se mueva $0,5 \text{ cm/s}$, 1 cm/s , 3 cm/s , 5 cm/s . Debido a que cada dosis de tratamiento fraccional es relativamente corta y se aplica sobre una pequeña distancia, el robot puede sacrificar la velocidad y la distancia de recorrido para el tamaño más pequeño.

En algunas realizaciones, se utilizan múltiples fuentes de rayos X, situada cada una en diferentes puntos en el espacio con el fin de administrar una pluralidad de haces de rayos X que convergerán todos sobre el tejido objetivo, que puede ser un punto sobre o en el ojo. Por ejemplo, el sistema de radiación puede tener 3, 4, 5, o 6 fuentes de rayos X que tiene cada una diferentes trayectorias alineadas, que están todas configuradas para cruzarse en una localización de tratamiento dentro del ojo, que puede incluir, por ejemplo, la fovea 240, representada en la FIG. 1C. La aplicación de los haces de rayos X se puede realizar de forma simultánea o en serie. El tratamiento con una pluralidad de fuentes de rayos X que operan simultáneamente puede reducir el tiempo de tratamiento y, en consecuencia, reducir la probabilidad de movimiento del paciente durante el período de tratamiento.

En algunas realizaciones, es un objetivo del sistema de tratamiento administrar la terapia de radiación sustancialmente a través de la región pars plana del ojo (véase la FIG. 1C). La pars plana 215 es la región del ojo entre la pars plicata 218 y una porción periférica de la retina 280, la ora serrata. La región del ojo pars plana 215 contiene el menor número de estructuras críticas de camino desde la esclerótica 260 a la retina 280. Es a través de esta región donde los cirujanos pueden inyectar fármacos en el ojo o realizar vitrectomías porque el riesgo de daño a las estructuras oculares se reduce con esta estrategia. Así mismo, la radioterapia se puede administrar a la región posterior del ojo a través de la región pars plana 215 para minimizar el potencial de daño a estructuras tales como el cristalino, y aún así alcanzar regiones posteriores tales como la fovea 240, con una mínima radiación alcanzando el nervio óptico 275. La terapia de ortovoltaje guiada por imagen descrita en la presente memoria permite dicho tratamiento específico.

En algunas realizaciones, cuando un paciente tiene una lente intraocular artificial, que puede no verse afectada por exposición a la radiación de rayos X, se puede administrar la radioterapia a través de la córnea y de la lente a la retina, directamente a través del eje central, del eje visual del ojo, o a través de la córnea. En algunas realizaciones, el tratamiento por radiación de rayos X se puede proporcionar al mismo tiempo que un procedimiento para implantar una lente intraocular artificial.

Con referencia continuada a la FIG. 1C, el eje central 300 del ojo se define típicamente por el eje geométrico 300 y comienza en el centro de la curvatura de la córnea 255; este eje 300 se puede denominar también el eje óptico o el eje de tratamiento. El eje de tratamiento puede incluir cualquier eje que sea coincidente con el objetivo de tratamiento. El eje visual 306 se representa por una línea desde el centro de la fovea 305 a través del centro de la pupila 217. El ángulo kappa (κ) 213 representa el ángulo entre el eje visual 306 y el eje óptico 300. El eje geométrico 300 se puede definir por una línea recta perpendicular o eje que se extiende desde el centro de la córnea directamente a la retina 280. En esta descripción, este eje se puede denominar también el eje de tratamiento. El limbo 308 es generalmente la zona de transición donde la córnea se encuentra con la esclerótica o visualmente, el punto donde la región pigmentada del ojo se encuentra con la región blanca del ojo. El ángulo α 212 de la pars plana se puede medir desde el eje central geométrico 300 y puede variar de aproximadamente 10 grados a aproximadamente 50 grados fuera del eje geométrico central 300. La región del ojo pars plana 215 puede estar relacionada con el eje central 300 del ojo a través de un ángulo α 212. En algunas realizaciones, los rayos X con una colimación fuerte (p. ej., inferior a aproximadamente 6-8 mm de diámetro) y una pequeña penumbra (p. ej., menos de aproximadamente el diez por ciento en la esclerótica) entran en la región pars plana 215 del ojo a lo largo una trayectoria 250, evitando algunas de las estructuras críticas del ojo, para alcanzar las estructuras que se van a tratar, tal como la retina 280. En algunas realizaciones, como se describe en la presente memoria, durante el tratamiento, el ojo se puede estabilizar con ayuda de restricción física o mecánica, o mediante la fijación del paciente en un punto de modo que los rayos X entren en el ojo sustancialmente sólo en la región pars plana 215.

En ciertas realizaciones, se estabiliza el paciente con respecto al eje del ojo. Si el paciente o el dispositivo se mueven, entonces el subsistema de formación de imágenes 400, o cámara, detecta el movimiento y apaga el dispositivo o cierra un obturador sobre la región donde los rayos X salen del dispositivo o del colimador. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 110 se mueve alrededor del ojo a una o más posiciones determinadas por un sistema de planificación de tratamiento, administrando la radiación a través de la región pars plana 215 del ojo para alcanzar la retina 280. El eje de tratamiento definido y la trayectoria a través del tejido del ojo dictan el ángulo de administración del haz de rayos X por el sistema con respecto al eje de tratamiento. La dosis total se divide de un lado a otro de diferentes regiones de la esclerótica pero penetra a través de la región pars plana 215 para alcanzar la región deseada de la retina (p. ej., la mácula o la fovea).

Como se muestra en las figuras 1I-1J y como se ha explicado anteriormente, el espejo 976 puede reflejar el haz del puntero láser 977 de nuevo hacia el sistema de radioterapia 990. El haz del puntero láser reflejado 977 puede activar un sensor 992 que puede proporcionar retroalimentación con respecto a la posición del haz del puntero láser 977 e inhibe o desinhibe el sistema de radioterapia 990. La alineación o desalineación del sistema de radioterapia 990, detectada por el sensor 992, puede ser el detonante para la inhibición o desinhibición del sistema de radioterapia 990. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el haz del puntero láser 977 se puede configurar de tal manera que la luz del puntero láser se refleja sobre el sensor 992 cuando el ojo está dentro de una orientación operativa aceptable. Por consiguiente, cuando la luz del puntero láser se refleja sobre el sensor 992, el sensor 992 detecta la luz reflejada y proporciona una indicación de la luz incidente al sistema de radioterapia 990 o un módulo de procesamiento del sensor 992 o del sistema 990. El sistema de radioterapia 990 o el módulo de procesamiento se pueden programar de modo que la orientación apropiada del ojo y del sistema 990 se identifique cuando el sensor 992 indica que ha recibido la luz reflejada del puntero láser. El sistema puede ser libre entonces para emitir los haces de radiación, y la fuente de radiación puede ser alimentada para emitir haces de radiación o se pueden abrir los obturadores del sistema para permitir que los haces de radiación sean emitidos al ojo.

Si durante un procedimiento de tratamiento, se mueve el ojo y la luz del puntero láser reflejada ya no es incidente sobre el sensor 992, el sistema es informado por el sensor 992, que indica que el ojo se ha movido y que el ojo ya

no está dentro de la orientación operativa aceptable. La alimentación de energía al emisor de radiación puede terminar entonces, o se pueden cerrar los obturadores de un colimador para detener la emisión de radiación al ojo.

En algunas realizaciones, la luz reflejada o el puntero láser 977 pueden indicar el grado de alineación entre el dispositivo de acoplamiento 975 y el espejo 976 y el dispositivo de radioterapia 990 desde el que se origina la fuente de luz 977. Las figuras 1I y 1J ilustran la alineación coaxial sustancial del dispositivo de radioterapia 990 con la lente escleral 950 (FIG. 1I) y el eje geométrico o visual del ojo 952 (FIG. 1J). En este caso, el haz reflejado 977 y el haz incidente 978 son indistinguibles ya que el haz reflejado se refleja 980 de nuevo sobre el colimador 979, donde se origina el puntero láser. La FIG. 1I representa el caso de desalineación cuando el haz incidente 978 y su reflejo 977 reflejado de nuevo, no se encuentran sobre el colimador 980, 979. Una cámara que vigila el estado de alineación puede indicar al sistema que se apague cuando el haz incidente 978 y su reflejo 977 no están coalineados.

El apoyacabezas 160 parte del sistema de radioterapia 10 se puede utilizar para sujetar la cabeza del paciente 220 a fin de estabilizar sustancialmente la localización del ojo 210 del paciente en relación con el sistema de tratamiento de radioterapia 10. El médico que aplica el tratamiento puede alinear el eje central 300 del ojo del paciente con la fuente de rayos X 110. La sujeción 160 se puede configurar para mantener la posición del paciente durante el tratamiento. Si el paciente se separa de la sujeción 160 o mueve sus ojos de la sujeción, entonces el sistema de rayos X se puede apagar (p. ej., mediante conmutación) manual o automáticamente y se puede reajustar la posición del paciente.

En términos generales, la cabeza del paciente se mantiene en posición con el apoyacabezas 160 mientras se hace un rastreo del ojo 210 por el sistema de formación de imágenes 400 y/o el sistema de planificación de tratamiento y la fuente de rayos X 110 se mueve de tal modo que el haz de rayos X entra en el ojo a través de la región pars plana 215; los rayos X, por lo tanto, penetran a las regiones objetivo de la retina y reducen la probabilidad de un daño significativo cuando pasan a través del tejido del ojo hacia la retina.

El sistema de planificación de tratamiento 800 (figuras 1B y 2E) proporciona la interfaz del médico con el sistema 10. El plan de tratamiento se desarrolla basándose en la planificación del pre-tratamiento utilizando una combinación de modalidades biométricas incluyendo un subsistema de formación de imágenes 400 que puede incluir, por ejemplo, fotografía del fondo de ojo, o tomografía de coherencia óptica, barridos CT (tomografías computarizadas), MRI (imagen por resonancia magnética), y/o modalidades de ecografía. La información procedente de estas modalidades se integra en un modelo virtual del ojo generado por ordenador que incluye los parámetros anatómicos individuales del paciente (biometría), así como la incidencia de la enfermedad específica del individuo. Cualquiera o todas estas modalidades pueden ser utilizadas por el sistema en tiempo real o pueden ser integradas en el sistema antes del tratamiento. El plan de tratamiento se emite, por ejemplo, en el módulo de visualización de la interfaz 130 del sistema de radioterapia 10. El médico puede utilizar entonces el modelo virtual en el plan de tratamiento para dirigir la terapia de radiación a la enfermedad utilizando el sistema de radioterapia 10.

Como se usa en esta memoria, "modelo de ojo" o "modelo del ojo" se refiere a cualquier representación de un ojo basada en datos, tales como, sin limitación, una dimensión anteroposterior, una dimensión lateral, una distancia translimbal, la distancia limbal-limbal, la distancia de la córnea al cristalino, la distancia de la córnea a la retina, la viscosidad de ciertas estructuras del ojo, el espesor de la esclerótica, el espesor de la córnea, el espesor del cristalino, la posición del nervio óptico con respecto al eje de tratamiento, el eje visual, la mácula, la fovea, una membrana neovascular, la curvatura de una córnea o una retina, la curvatura de una región escleral, y/o la dimensión del nervio óptico. Estos datos pueden ser adquiridos, por ejemplo, a través de las técnicas de imagen, tales como ecografía, oftalmoscopia de barrido por láser, tomografía de coherencia óptica, otras imágenes ópticas, imágenes con un fósforo, imágenes en combinación con un puntero láser para escala, tomografía computarizada (CT) con o sin contraste, y/o imagen por resonancia magnética T2, T1, o funcional con o sin contraste. Estos datos también pueden ser adquiridos a través de queratometría, medidas de refracción, medidas de la capa de fibras nerviosas retinales, topografía corneal, medida directa con calibre, etc. Los datos utilizados para producir un modelo de ojo pueden ser procesados y/o visualizados utilizando un ordenador. Como se utiliza aquí, el término "modelado" incluye, sin limitación, la creación de un modelo.

El modelo de ojo es un modelo virtual que acopla la anatomía del ojo con el sistema de coordenadas del dispositivo de radioterapia. El modelo de ojo se puede basar en la geometría de las estructuras oculares y se puede derivar con datos paramétricos y fórmulas matemáticas para generar el modelo. Alternativamente, las geometrías oculares se derivan de imágenes de la sección transversal, tales como tomografías computarizadas o imágenes por resonancia magnética. Con el eje de tratamiento definido y la anatomía ocular definida, el dispositivo de acoplamiento se puede poner en contacto con la superficie ocular y se puede enlazar con el dispositivo de radioterapia mediante el modelo de ojo. El dispositivo de radioterapia se posiciona entonces basándose en el modelo de ojo.

En algunas realizaciones, la visualización del ojo en tiempo real se puede utilizar emitiendo un láser que se alinea con la trayectoria del haz de radiación. La observación de la localización del láser se puede utilizar para indicar visualmente la orientación apropiada de la trayectoria del haz de radiación. Por ejemplo, puede ser deseable que el

borde del haz de radiación esté colocado de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm desde el limbo de manera que se eviten las estructuras críticas. Cuando el puntero láser desde el dispositivo de radioterapia alcanza una mancha a 1-4 mm desde el limbo, el modelo de ojo para radioterapia utiliza entonces los parámetros axiales del ojo para dirigir el dispositivo de radioterapia al ángulo correcto con respecto a la estructura dentro del ojo.

- 5 En algunas realizaciones, el puntero láser se orienta sobre la esclerótica en un punto que se desea que pase a través de la esclerótica. Una vez que el puntero láser localiza la localización deseada, el puntero láser se fija en esa porción de la esclerótica mientras que la fuente de radiación se orienta con respecto a la localización deseada en la esclerótica, de manera que cuando se activa la fuente de radiación y se emite un haz de radiación desde la misma, el haz de radiación pasará sustancialmente a través de la localización deseada y una localización objetivo dentro del ojo. Una porción del ojo a través de la cual pasa el haz de radiación se puede denominar en esta memoria como una zona de recorrido (p. ej., 515 en la FIG. 2D), o zona de intersección.

- 10 Con referencia continuada a la FIG. 1B, que muestra una vista esquemática del sistema de planificación de tratamiento 800, representado por la forma ovalada de fondo, y que ilustra una interconexión global entre cuatro subsistemas. El sistema de planificación de tratamiento 800 dirige los cuatro subsistemas hacia el tratamiento de la región y/o enfermedad indicada por el médico. Los cuatro subsistemas en términos generales incluyen un subsistema de rayos X 700, un subsistema de acoplamiento 500, un subsistema electromotriz 600, y un subsistema de imagen 400. Estos subsistemas o módulos interactúan para proporcionar un tratamiento integrado al ojo de un paciente.

- 15 Los subsistemas trabajan juntos para coordinar el sistema de planificación de tratamiento 800. El sistema de planificación de tratamiento (TPS) 800 proporciona también la interfaz entre el mundo físico del ojo, los componentes físicos del sistema, y un entorno virtual de ordenador que interactúa con el médico y el equipo de tratamiento y contiene la información específica del paciente y de la enfermedad. El sistema de acoplamiento 500, principalmente, y el sistema de formación de imágenes 400, en segundo lugar, ayudan a enlazar el mundo físico y el mundo virtual.

- 20 Dentro del mundo virtual, el sistema de planificación de tratamiento crea un modelo virtual generado por ordenador del ojo del paciente 505 basado en medidas físicas y biométricas tomadas por un profesional de la salud o por el propio sistema de formación de imágenes 400. El modelo de ordenador 505 (FIG. 2D) en el mundo virtual tiene además la capacidad de simular la proyección 510 de un haz de rayos X 520 desde un sistema de radiación 524 a través de una región anterior del ojo, que puede incluir una zona de recorrido o de intersección 515, hasta la estructura 514 a ser tratada basándose en diferentes ángulos de entrada en el ojo. El modelo también puede identificar e incluir estructuras oculares importantes, tales como el nervio óptico 512, a tener en cuenta durante el proceso de planificación de tratamiento. El mundo virtual contiene también la interfaz del médico para controlar el dispositivo 524 y el dispositivo de interfaz con respecto al mundo físico, o la de la estructura real seleccionada físicamente como objetivo. Después de integrar las entradas de datos del médico y modelar los ángulos y dirección deseada del haz para dirigir la terapia, el mundo virtual envía la información al subsistema electromotriz para mover el dispositivo de rayos X a la posición apropiada en el espacio tridimensional. El subsistema de acoplamiento 500 (en el mundo físico) puede incluir un mecanismo para determinar el ángulo de incidencia del haz de rayos X con respecto a la superficie del ojo utilizando uno o más detectores de láser o de ángulo, como se ha expuesto anteriormente.

- 30 En algunas realizaciones, el sistema de acoplamiento 500 contiene una cámara 518 que puede tomar imágenes de una mancha (real, reflejada, fiduciaria, o fiduciaria proyectada) 516 sobre o en un ojo; la cámara puede también visualizar estructuras tales como la pupila, córnea, esclerótica, limbo, iris, fondo de ojo, nervio óptico, mácula, o una lesión a tratar. La información de la cámara se transfiere después preferiblemente al modelo de ojo virtual 522 y de nuevo al sistema de movimiento y radioterapia 524. En ciertas realizaciones, el sistema de acoplamiento 500 es una conexión física con el ojo. En algunas realizaciones, el sistema de acoplamiento 500 no es un enlace físico, pero es un enlace de comunicación entre una lente en el ojo y un sistema de detección. Por ejemplo, una lente puede ser una señal de comunicación para transmitir la posición del ojo al sistema 500. En algunas realizaciones, la lente puede contener marcadores cuya imagen es tomada por la cámara de imágenes 518, a través de los cuales se puede determinar la siguiente etapa en la terapia. En algunas realizaciones, se usa una combinación de estas técnicas.

- 40 En algunas realizaciones, la posición del ojo y de la fuente de rayos X son conocidas en todo momento, y por lo tanto se pueden conocer los ángulos de entrada de los rayos X. Por ejemplo, el eje central del ojo se puede determinar y definir como el eje de tratamiento; la fuente de rayos X sigue un ángulo conocido desde el eje central. El eje central, o eje de tratamiento, en algunas realizaciones se puede asumir que es el eje que es perpendicular al centro de la córnea o del limbo, y se extiende directamente posterior a la retina, como se ha expuesto previamente.
- 45 En algunas realizaciones, el subsistema de acoplamiento puede detectar el "brillo" o la reflexión desde la córnea. La relación entre el brillo y el centro de la pupila es constante si el paciente o el ojo del paciente no se mueven. Si el paciente se mueve, entonces el brillo con relación al centro de la pupila no está en el mismo lugar. Un detector puede detectar cuando esto ocurre, y puede ser enviada una señal desde el mundo virtual al dispositivo de rayos X

para apagar el dispositivo de rayos X o desconectar el sistema. De forma alternativa, el sistema de acoplamiento puede comparar el centro de una lente escleral con relación al centro de la córnea. Tanto la lente como la córnea tienen sus respectivos brillos y su alineación asegura que sus centros son perpendiculares entre sí.

La información obtenida desde el subsistema de acoplamiento se envía preferiblemente al sistema de ordenador y al modelo de ojo virtual. El subsistema de formación de imágenes 400 captura una imagen del ojo en tiempo real con una cámara 1460, representada en la FIG. 2C, y alimenta los datos en el programa de software que crea un modelo virtual del ojo. En combinación con el sistema de acoplamiento del mundo físico 500, el camino previsto del haz de rayos X a través del ojo se puede crear en la imagen virtual. Dependiendo de la región a tratar, se pueden reajustar el sistema electromotriz y/o el sistema de rayos X; por ejemplo, un brazo de un robot puede mover la fuente de rayos X 110 a una posición para enviar una radiación o un haz de rayos X a una localización sobre o en el ojo basado en el modelo del ojo creado por el TPS y capturado por el sistema de imagen 400.

En ciertas realizaciones, el sistema de generación de radioterapia 100 puede incluir un generador de radioterapia de ortovoltaje (o baja energía) como el subsistema de rayos X 700, como se expone con más detalle con referencia a la FIG. 1A, un esquema del dispositivo. El subsistema de generación de radioterapia 110 genera haces de radioterapia que se dirigen hacia el ojo 210 del paciente 220 en la FIG. 1A. En ciertas realizaciones, el módulo de control de la radioterapia 120 incluye un emisor 200 que emite un haz de radioterapia estrecho, dirigido, generado por el subsistema de generación de radioterapia 110.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "emisor" se pretende que tenga su significado simple y ordinario, y el emisor puede incluir varias estructuras, que pueden incluir, sin limitación, un colimador y/o un filtro. En algunas realizaciones, el módulo de control 120 se configura para colimar los haces de rayos X a medida que son emitidos desde el subsistema de generación de radioterapia 110.

El subsistema de rayos X 700 puede dirigir y/o filtrar los rayos de radioterapia emitidos por el tubo de rayos X de manera que sólo pasen a través del filtro aquellos rayos X por encima de una energía específica. En ciertas realizaciones, el subsistema de rayos X 700 puede incluir un colimador a través del cual se determina el patrón o la forma de un haz de rayos X. La filtración de la fuente determina preferiblemente la cantidad de baja energía dentro de los haces de rayos X, así como la dosis de superficie a profundidad como se describe en las figuras que siguen. En algunas realizaciones, es deseable administrar rayos X de ortovoltaje con una dosis de superficie a profundidad de menos de aproximadamente 4:1 para limitar la acumulación de dosis en la superficie del ojo. En algunas realizaciones, es deseable tener una dosis de superficie a profundidad de menos de aproximadamente 3:1 o aproximadamente 1,5:1, pero mayor que aproximadamente 1:1 cuando se utilizan rayos X de ortovoltaje. La dosis de superficie a profundidad se puede alterar también cambiando la energía máxima del haz que sale del tubo de rayos X. Por ejemplo, para una enfermedad de la superficie del ojo tal como pterigión o para tratar la cicatrización post-trabeculoplastia, la energía máxima del haz que sale del tubo de rayos X puede ser menor, tal como aproximadamente 40 keV, aproximadamente 50 keV, o aproximadamente 60 keV. En estas enfermedades, puede ser deseable tener aproximadamente una relación de superficie a profundidad de 30:1, 50:1, o 100:1. Por lo tanto, el sistema de control de la radioterapia puede controlar uno o más de potencia de salida de rayos X, espectro de rayos X, tamaño del haz de rayos X, y penumbra del haz de rayos X.

En ciertas realizaciones, el subsistema electromotriz 600 del sistema de radioterapia puede mover la fuente de rayos X y el colimador para dirigir un haz de radioterapia estrecho emitido desde la fuente de rayos X para irradiar regiones específicas del ojo del paciente 210 dirigiendo la energía sobre o dentro de porciones objetivo del ojo 210, mientras que se evita al mismo tiempo la irradiación de otras porciones del ojo 210. Por ejemplo, el sistema 10 se puede dirigir a una estructura de la región posterior del ojo, tal como la retina, o a una estructura de la región anterior del ojo, tal como la malla trabecular, la esclerótica, la córnea, los procesos ciliares, el cristalino, la cápsula del cristalino, o el canal de Schlemm. El sistema 10 puede administrar radioterapia a cualquier región del ojo, incluyendo, pero sin limitarse a la retina, la esclerótica, la mácula, el nervio óptico, los cuerpos ciliares, el cristalino, la córnea, el canal de Schlemm, la coroides, la bolsa capsular del cristalino, y la conjuntiva.

En ciertas realizaciones, el subsistema de rayos X 700 puede colimar los rayos X para producir un haz estrecho de diámetro y forma especificados. Por ejemplo, en ciertas realizaciones que utilizan un colimador, el diámetro de la salida del colimador se puede aumentar o disminuir para ajustar el diámetro del haz de radioterapia emitido por el colimador. En ciertas realizaciones, el subsistema de rayos X 700 puede emitir un haz con un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 6 mm. En ciertas realizaciones, el subsistema de rayos X 700 puede emitir un haz con un diámetro de menos de aproximadamente 0,1 mm. En ciertas realizaciones, el subsistema de rayos X 700 puede emitir un haz con un diámetro entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 5 mm. Como se describe en más detalle a continuación, los haces estrechos y los modelos virtuales son útiles para asegurar que la energía se aplica a una zona específica del ojo y no a otras zonas del ojo.

En algunas realizaciones (FIG. 2B'- 2B'''), el módulo de control de la radiación puede emitir un haz de rayos X con una forma circular 1212 o no circular 1214; en algunas realizaciones, el módulo de control de la radiación puede

emitir un haz de rayos X con una forma rectangular 1214 o una forma cuadrada. En algunas realizaciones, el módulo de control de la radiación puede emitir un haz de rayos X con una forma de arco o una forma elíptica o una configuración de rosquilla 1217 a través de un colimador circular 1215 con una región opaca 1218 en el centro. En algunas realizaciones, el colimador 1215 puede incluir una abertura de forma cónica 1232, tal como se representa en la FIG. 2B''', para proporcionar un haz con una forma precisa 1200. En algunas realizaciones, el colimador 1215 tiene múltiples aberturas (véase, por ejemplo, la FIG. 2B''') de tal manera que los rayos X tienen una configuración de puntos, especular, cuando alcanzan la esclerótica y la retina. La configuración moteada de los rayos X, que se puede denominar "micro-fraccionamiento", puede permitir un mejor perfil de seguridad debido a que se aplicará menos radiación a la retina y a los vasos sanguíneos normales coroideos.

En ciertas realizaciones, el sistema de radioterapia 10 permite la irradiación selectiva de ciertas regiones del ojo sin someter a radiación a otras áreas del ojo mediante el uso de un haz de tratamiento dirigido, estrecho, siendo dictado el haz de tratamiento por la anatomía específica del ojo del paciente. Por ejemplo, el módulo de control de la radioterapia 120 puede dirigir los haces de radioterapia generados por el módulo de generación de radioterapia 110 a la mácula de un paciente, a la vez que evita sustancialmente la exposición a la radiación de otras porciones del ojo del paciente, tales como el cristalino, el aparato trabecular, y el nervio óptico.

Al identificar selectivamente como objetivo a regiones específicas del ojo con radiación basada en el conocimiento de la anatomía del ojo y enlazando el sistema de radiación a la anatomía con fines de tratamiento, las zonas fuera de la región de tratamiento pueden evitar la exposición potencialmente tóxica a la radiación. En algunas realizaciones, el haz de rayos X sigue una trayectoria 250 que entra en el ojo a través de la región pars plana 215 que es una zona de la esclerótica 260 entre el iris 270 y la retina 260. Dirigiendo el haz a esta región y limitando la penumbra o dispersión del haz utilizando colimadores especializados, se puede localizar el haz sobre una estructura del ojo con una mínima administración de fotones a otras estructuras del ojo, tales como la córnea 255, el cuerpo ciliar y las fibras 216 y otras estructuras.

En ciertas realizaciones, el sistema de tratamiento de radioterapia 10 puede incluir un obturador para controlar la emisión de haces de radioterapia. El obturador puede comprender un material opaco a la radiación generada por el módulo de generación de radiación 110. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un obturador para controlar la emisión de los haces desde el módulo de generación de radioterapia 110. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un obturador para controlar la emisión de los haces del módulo de control de la radioterapia 120. En ciertas realizaciones, el obturador puede ser interno a cualquiera de dichos módulos 110 y 120, mientras que en ciertas realizaciones, el obturador puede ser externo a cualquiera de dichos módulos 110 y 120. En algunas realizaciones, el sistema 10 se apaga para detener la administración de rayos X, y en ciertas realizaciones, la fuente de rayos X 110 se apaga o se reduce su intensidad para limitar o detener la administración de rayos X al objetivo. En ciertas realizaciones, el obturador o la abertura cambian la forma o el tamaño.

En ciertas realizaciones, y como se ha explicado anteriormente con respecto a la FIG. 1A, el sistema de tratamiento de radioterapia 10 puede administrar haces de radioterapia desde un ángulo. En ciertas realizaciones, el sistema de tratamiento de radioterapia 10 puede administrar haces de radioterapia desde más de un ángulo para enfocar los haces sobre el objetivo de tratamiento. Ciertas realizaciones del sistema 10 que pueden administrar haces de radioterapia desde más de un ángulo pueden incluir una pluralidad de módulos de dirección de radioterapia estacionarios. Los módulos de radioterapia estacionarios pueden estar posicionados en una amplia variedad de localizaciones para administrar haces de radioterapia al ojo en un ángulo apropiado. Por ejemplo, ciertas realizaciones del sistema de tratamiento de radioterapia 10 incluyen cinco pares de módulos de fuente de radiación-módulos de dirección de radiación que están conectados al sistema de tratamiento de radioterapia 10 de tal manera que están separados equidistantemente alrededor de una circunferencia de un círculo imaginario. En estas realizaciones, la fuente de alimentación puede ser una fuente de alimentación conmutable que alterna entre los diferentes generadores de rayos X. Ciertas realizaciones del sistema 10 que pueden administrar haces de radioterapia desde más de un ángulo pueden incluir también el movimiento del módulo de dirección de la radioterapia. Ciertas realizaciones del sistema 10 que pueden administrar haces de radioterapia desde más de un ángulo también pueden incluir mover la fuente de radioterapia utilizando un subsistema electromotriz 700 (FIG. 1B), tal como un robot.

En algunas realizaciones de la presente descripción, los rayos X de ortovoltaje se generan desde el módulo de generación de rayos X 700. Los fotones de rayos X en este régimen de ortovoltaje son generalmente fotones de baja energía de tal manera que se puede utilizar poco blindaje u otros mecanismos de protección para el sistema 10. Por ejemplo, las máquinas de rayos X para diagnóstico emiten fotones con energías de ortovoltaje y requieren una protección mínima; típicamente, sólo se utiliza una pantalla de plomo. Es importante destacar que no son necesarias salas especiales o "búnkeres" cuando se utilizan energías en el régimen de ortovoltaje. Las máquinas de rayos X de diagnóstico también son portátiles, siendo transferibles a diferentes salas o lugares en el entorno clínico. En contraste, los aceleradores lineales o LINACS que normalmente administran rayos X con energías en el intervalo de MeV requieren paredes gruesas alrededor del dispositivo debido a que los fotones de rayos X de energía más alta tienen una alta capacidad de penetración. Concomitantes con los fotones de energía más altos, los LINACS

requieren mucha más potencia y maquinaria para generar estos fotones de alta energía, incluyendo fuentes de alimentación de alto voltaje, metodologías de transferencia de calor, y blindaje interno y mecanismos de protección. Este aumento de la complejidad no sólo lleva a un mayor coste por fotón de alta energía generado sino que lleva a un dispositivo mucho más pesado que es por lo tanto más difícil de mover. Cabe destacar, como se ha descrito antes y se ha demostrado experimentalmente, como se expone a continuación, que los fotones MeV no son necesarios para tratar estructuras superficiales dentro del cuerpo y, de hecho, tienen muchas desventajas para las estructuras superficiales, tal como la penetración a través del hueso en el cerebro cuando sólo se necesita radiación superficial.

Subsistema de rayos X

El subsistema de rayos X 700 genera rayos X y puede incluir una fuente de alimentación, un colimador, y un tubo de rayos X. En ciertas realizaciones preferidas, el subsistema de rayos X 700 incluye un sistema de generación de rayos X de ortovoltaje 1070 para producir rayos X de ortovoltaje con energías entre 10 keV y 500 keV o incluso hasta 800 keV. Este tipo de esquema de generación de rayos X incluye una fuente de alimentación de alto voltaje que acelera los electrones contra un objetivo de tungsteno u otro metal pesado, generando entonces la colisión resultante energía electromagnética con energías de rayos X.

Los generadores de rayos X de ortovoltaje o de baja energía emiten típicamente rayos X en el intervalo de aproximadamente 1 keV a aproximadamente 500 keV o incluso hasta aproximadamente 1 MeV. En algunas realizaciones, el sistema descrito en la presente memoria emite rayos X con energías fotónicas en el intervalo de aproximadamente 25 keV a aproximadamente 100 keV. El uso de sistemas de rayos X de baja energía permite la colocación de estos sistemas de tratamiento de rayos X en centros ambulatorios u otros centros y no tendrán las necesidades generales y de capital que tienen los sistemas de rayos X de alta energía (MeV o gamma). En el tratamiento de los trastornos oftalmológicos, tales como la degeneración macular asociada a la edad, la colocación en la oficina del oftalmólogo o cerca de la oficina oftalmológica es importante porque los oftalmólogos pueden tratar muchos más pacientes, un componente muy importante cuando se trata una enfermedad que afecta a millones de pacientes. Si el dispositivo estuviera limitado a operar dentro de búnkeres en el interior de los centros de oncología de radiación, el número de pacientes tratables sería mucho más limitado debido al acceso, al coste, la competencia con otras enfermedades, y otros aspectos logísticos.

El módulo de generación de radiación en algunas realizaciones se compone de componentes que están ordenados para generar rayos X. Por ejemplo, una fuente de alimentación genera una corriente que está adaptada para generar y acelerar electrones hacia un ánodo, normalmente fabricado a partir de un metal pesado tal como tungsteno, molibdeno, hierro, cobre, níquel, o plomo. Cuando los electrones golpean uno de estos metales, se generan los rayos X.

Un conjunto a modo de ejemplo de los espectros de rayos X se muestra en la FIG. 1F. El término "kVp" se refiere al voltaje máximo (pico) de la fuente de alimentación de rayos X. Es típicamente idéntico a la energía fotónica máxima suministrada por la fuente de rayos X (keV). Cuando los rayos X se generan por electricidad de alto voltaje, se obtiene un espectro de rayos X en diferentes niveles de rayos X, un conjunto de espectro típico se muestra en la FIG. 1F. El voltaje máximo es típicamente idéntico a la energía fotónica máxima de rayos X. Por ejemplo, el espectro de 80 kVp de la FIG. 1F tiene un máximo de 80 keV con una cola hacia la izquierda de radiación de energía más baja. Similarmente, el espectro de 60 kVp tiene un máximo de 60 keV con una cola similar hacia la izquierda. Todos los espectros de la figura han sido filtrados a través de 3 mm de aluminio. El filtrado da forma a la curva espectral. Las longitudes de onda más bajas se filtran hasta un grado mayor que las longitudes de onda más altas. La filtración de los espectros en bruto es importante para adaptar la energía de rayos X para la aplicación a mano, donde la energía superficial, si no se filtrara, sería absorbida por las estructuras superficiales del ojo (p. ej., la esclerótica). En la medida en que se desea que la energía de rayos X alcance las estructuras de la retina con absorción mínima de energía por las estructuras anteriores del ojo, la filtración de los espectros en bruto es importante para el sistema; con la filtración, el espectro resultante contiene una cantidad mayor de fotones de alta energía que de fotones de baja energía, esencialmente con un filtro de paso bajo. Como se ha descrito, para algunos procesos patológicos, es deseable tener un predominio de rayos X de baja energía que alcancen las estructuras anteriores del ojo en cuyo caso serán utilizados los voltajes más bajos con los picos de keV correspondientemente más bajos. El ajuste de la potencia de la fuente de alimentación dará como resultado una disminución en el voltaje pico de los rayos X, limitando la cantidad de fotones de energía más alta. En algunas realizaciones, puede ser deseable que se utilice un filtro no uniforme. Por ejemplo, el filtro puede tener espesores variables a través del mismo para dar cabida a diferencias variables en los espectros de rayos X en una región de tratamiento.

Una fuente de alimentación 150 como se muestra en la FIG. 1A alimenta el módulo de radiación. La fuente de alimentación 150 está calificada para administrar los rayos X requeridos con una corriente dada. Por ejemplo, si se administran rayos X de 80 KeVp desde la fuente a 10 mA, entonces la potencia requerida es de 800 W (80 kilovoltios x 0,01 A). La conexión de la fuente de alimentación a la fuente de rayos X es mediante un cable de alto voltaje que protege y blindo el medio ambiente del alto voltaje. El cable es flexible y en algunas realizaciones tiene la capacidad

de ser móvil con respecto a la fuente de alimentación. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación se enfría con una camisa de aceite o agua y/o con enfriamiento por convección a través de aletas o un ventilador. El fluido de enfriamiento se puede mover a través del dispositivo y se enfría mediante un depósito fuera del sistema 10.

Subsistema electromotriz

5 Las figuras 2A y 12A representan realizaciones del subsistema electromotriz 600 del sistema de tratamiento 1000 ilustrado en la FIG. 1B. El subsistema es un componente ventajoso del sistema terapéutico porque controla la dirección y el tamaño del haz de rayos X en relación con la anatomía del ojo y la enfermedad a tratar. En términos generales, el subsistema electromotriz se dirige en el espacio del sistema de coordenadas global 1150 mediante el modelo de ojo personalizado creado a partir de los datos biométricos del paciente. Los datos del modelo se transfieren a través del sistema de planificación de tratamiento al subsistema electromotriz 600 para dirigir el haz de rayos X al objetivo sobre o en el ojo.

10 En ciertas realizaciones, el sistema puede incluir un sistema de colimación 3315, un sistema de obturación, y un sistema de actuación electromecánica para mover la fuente de rayos X y/o los colimadores. Con referencia a las figuras 2A y 12A, se representa la fuente o tubo de rayos X de ortovoltaje, 1070, 3325. Los colimadores 1030, 1040, 1052, 3315 se calibran para producir un pequeño haz colimado 1062 de fotones de rayos X; en una realización oftálmica preferida, el haz 1062 fuertemente colimado tiene una área de aproximadamente 1 mm^2 a aproximadamente 20 mm^2 en una forma circular o de otro tipo y un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6,0 mm. Los colimadores múltiples permiten mejores porcentajes de penumbra; cuanto más pequeña es la penumbra, más fina es la aplicación de rayos X a una estructura especificada. Las figuras 2B'-2B''' representan realizaciones de diseños de colimador en los que se representan una variedad de configuraciones de colimador. Por ejemplo, la FIG. 2B''' representa una configuración de colimador en la que se genera una forma de los rayos X de rosquilla, o anular; la FIG. 2B''' representa un colimador configurado con una forma de cánula, o cónico, 1232 para limitar la penumbra o crear un haz de radiación sustancialmente uniforme. Otras formas de la sección transversal pueden incluir, por ejemplo, anillos concéntricos, una elipse, un círculo, un polígono, y una media luna.

25 Los colimadores, que operan en conjunción con los filtros 1010, 1020 ocasionan preferiblemente que los rayos X dejen el colimador en un haz 1062 que tiene una configuración sustancialmente paralela.

En ciertas realizaciones, el sistema electromotriz 3300 se adapta para tratar el ojo con dosis de radiación en una variedad de posiciones 3335. La variedad de posiciones 3335 es limitada porque el ojo y el volumen de tratamiento son pequeños, y la fuente se posiciona relativamente cerca de la región de tratamiento. Como se determina por los otros componentes del sistema, así como por la geometría ocular, el tubo de rayos X 3325 se puede mover solamente dentro de un volumen de aproximadamente 1 cm^3 a aproximadamente 5 cm^3 para todo el programa de tratamiento. Dictado también por el tamaño y la energía del tubo de rayos X, el tiempo para el movimiento a través de este volumen puede tener lugar durante un período de minutos, lo que limita el tamaño de los motores necesarios para poner en marcha el sistema electromotriz y permite un sistema de posicionamiento en mesa 3300. El movimiento limitado del sistema de posicionamiento permite también que los tubos de enfriamiento 3345 y los tubos de suministro de energía 3322, que salen desde la fuente de alimentación 3320, estén relativamente constreñidos y no se muevan con el tubo, simplificando aún más el sistema. Debido a que el sistema está adaptado para tratar el ojo, muchos elementos del sistema de generación de rayos X son más pequeños que, por ejemplo, los aceleradores lineales. La adaptación para el ojo permite una mayor flexibilidad del sistema en cuanto a la ubicación en un mayor número de localizaciones y la facilidad de uso por el médico.

El subsistema electromotriz, o el sistema de control 600 interactúa con y está bajo la dirección del sistema de planificación de tratamiento global 800 en la FIG. 1B. El subsistema electromotriz 600 recibe comandos desde el sistema de planificación de tratamiento 800 que puede dictar entre otras cosas, el tiempo que la máquina de rayos X esté encendida, la dirección del haz de rayos X con respecto al objetivo del ojo utilizando datos del modelo de ojo o del sistema de planificación de tratamiento, el tamaño del colimador, y la dosis de tratamiento. El objetivo del ojo 1300 y el sistema de control 600 se pueden enlazar en el espacio de coordenadas global 1150 que es la base del sistema de acoplamiento. El sistema de planificación de tratamiento 800 dirige la terapia utilizando el sistema de coordenadas global 1150. El sistema de control de rayos X 600 dicta la dirección y la posición del haz de rayos X con respecto al objetivo ocular y mueve la fuente de rayos X a la posición deseada como resultado de los comandos del sistema de planificación de tratamiento 800.

En algunas realizaciones, los colimadores y/o la fuente de rayos X pueden ser colocados en una rueda o eje móvil (1100, 1110, 1120) con uno o más grados de libertad manuales o automatizados que permiten que el haz se mueva a una multitud de posiciones alrededor del globo del ojo. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X 1070 se puede mover con más de un grado de libertad tal como con un robot o un sistema de posicionamiento automatizado 3300. El robot mueve la fuente de rayos X con respecto a un sistema global de coordenadas, tal como un sistema de coordenadas cartesianas 1150 o un sistema de coordenadas polares. El origen del sistema de coordenadas puede ser cualquiera en el espacio físico que sea conveniente. En algunas realizaciones, la fuente de rayos X se puede mover con cuatro, cinco, o seis grados de libertad. En algunas realizaciones, se utiliza también un robot para mover

cualquiera de los otros componentes del sistema de control de rayos X tales como los colimadores. En algunas realizaciones, los colimadores se controlan con su propio sistema electromecánico.

El subsistema electromotriz puede contener también uno o más obturadores para encender y/o apagar el haz en un instante si se desea (por ejemplo, si el paciente se fuera a retirar). La fuente de rayos X 1070 y/o los colimadores se pueden mover en cualquier eje en el espacio a través de un sistema de actuación electromecánica (1100, 1110, 1120).

El subsistema de acoplamiento de rayos X 500 se integra con el subsistema de generación de rayos X 700 bajo el paraguas del sistema de planificación de tratamiento 800. También se representa en la FIG. 2A, y con más detalle en la FIG. 2C, al menos un puntero láser u otra fuente de luz relativamente colimada (p. ej., un diodo emisor de luz con un pequeño ángulo de divergencia) 1060 (1410 en la FIG. 2C) que puede servir para múltiples propósitos como se describe. En algunas realizaciones, los punteros láser 1060 se acoplan con la dirección del haz de rayos X colimado 1062 de modo que el centroide del rayo láser es aproximadamente idéntico al centroide del haz de rayos X 1062 a fin de tener un marcador visible en cuanto a donde se está administrando el haz de rayos X. Debido a que los rayos X no son visibles, los punteros láser sirven para identificar la dirección del haz de rayos X con respecto a otras partes del sistema de radioterapia. Cuando se dirige el centro del haz de rayos X, el centro del rayo láser se dirige de forma correspondiente como se muestra en la FIG. 2C.

Subsistema de acoplamiento de radioterapia

Un tercer subsistema importante de la presente descripción es el subsistema de acoplamiento o módulo 500. En términos generales, el módulo de acoplamiento 500 coordina la dirección de la posición del haz de rayos X con la posición del ojo. Como se representa en las figuras 2A-2D y como se ha descrito anteriormente, algunas realizaciones incluyen el puntero láser 1060 (uno o más pueden ser deseables) que es colineal con el haz de rayos X. En algunas realizaciones, el puntero o punteros láser permiten la detección de los ángulos de incidencia del rayo láser 1500 (FIG. 3A) con respecto a la esclerótica u otra superficie sobre la que inciden. Los ángulos de incidencia 1510, 1520 se pueden definir por dos ángulos de entrada ortogonales (θ , ϕ) sobre la esclerótica u otra superficie. Los centroides de los uno o más punteros láser 1060 coinciden preferiblemente con el centroide del haz de rayos X, cuando incide sobre la esclerótica u otra superficie.

Como se describirá en mayor detalle a continuación, el puntero láser puede cumplir también un fin importante en el subsistema de formación de imágenes que es proporcionar una marca visual (FIG. 3A) 1570 sobre la superficie de un ojo 1600 cuando se toma la imagen del ojo por la cámara 1550 y se digitaliza o se sigue en el subsistema de formación de imágenes. Con la marca visual 1570 sobre la imagen digitalizada y los ángulos de incidencia 1510, 1520 del rayo láser 1500, se pueden producir proyecciones generadas por ordenador 1700, 1730 de los rayos X (o del láser) (FIG. 3B) sobre una retina (virtual) 1720 generada por ordenador. En algunas realizaciones, las proyecciones 1700, 1730 son las mismas, y en algunas realizaciones, las proyecciones pueden ser distintas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la proyección 1700 externa al ojo puede tener diferentes características (p. ej., trayectoria, penumbra, etc.) que la proyección 1730 dentro del ojo.

La retina virtual 1720 generada por ordenador (FIG. 3B) se describe en mayor detalle más adelante y es un componente de un modelo ocular virtual y se obtiene a través de datos reales de un sistema de imagen tal como, por ejemplo, una OCT (tomografía de coherencia óptica), CT Scan (tomografía computarizada), MRI (imagen por resonancia magnética), ecografía de barrido A o B, una combinación de estos, u otros dispositivos de formación de imágenes oftálmicas tales como una fundoscopia y/o oftalmoscopia de barrido con láser. Además de la retina 1720, la administración de rayos X a cualquier estructura dentro del ojo se puede representar sobre el modelo ocular virtual 1725.

Como se muestra en la FIG. 3A, el rayo láser 1500 se muestra como la marca 1570 sobre la pantalla 1590, que es una representación de la imagen vista por la cámara 1550 y después en forma digitalizada dentro del sistema de planificación de tratamiento 800. Con los ángulos θ 1520 y ϕ 1510 y la localización de la marca 1570 del puntero láser sobre la imagen digitalizada del ojo 1600, el camino 1730 a través de un "ojo virtual" 1725 se puede determinar en un sistema de ordenador 1710 (FIG. 3B). Si la posición no es correcta, se puede hacer volver una señal al módulo electromotriz con el fin de reajustar el punto de focalización y/o la posición del láser/rayos X.

En ciertas realizaciones, se puede utilizar una segunda cámara para detectar así los ángulos del puntero láser y del haz de rayos X. Estos ángulos se pueden utilizar para detectar la dirección del haz de rayos X y enviar una señal al sistema electromotriz para re-posicionamiento. Este sistema de retroalimentación puede asegurar el posicionamiento apropiado del subsistema electromotriz, así como la dosificación correcta de la irradiación de rayos X al ojo.

En algunas realizaciones, se utiliza un sistema análogo para detectar la posición del ojo. En estas realizaciones, la estructura objetivo, el ojo, se asume que está en una posición y el sistema de control de rayos X coloca la fuente de rayos X alrededor del globo del ojo, aplicando después la cantidad predeterminada de radiación a la estructura del ojo.

En ciertas realizaciones, como se representa en la FIG. 1E, una conexión física con el ojo se utiliza para el acoplamiento directo entre el ojo y el sistema de radioterapia. En estas realizaciones, una conexión entre el ojo y el sistema puede estar mediada por una lente, tal como una lente de contacto escleral 935. Un enlace físico entre la lente 935 y el sistema 10 se proporciona entonces por la estructura 175 que se une directamente al sistema de radioterapia 10. La lente escleral 935 puede ser una lente blanda o dura. La lente 935 puede contener además una o más conexiones de modo que se puede aplicar succión a la esclerótica a fin de estabilizar el ojo durante la terapia.

La lente escleral 935 y los accesorios asociados se pueden utilizar para localizar el ojo en el espacio. Cuando la posición de la esclerótica se conoce con la lente, la posición del ojo se conoce también. El ojo se acopla entonces al dispositivo de radioterapia 10. En algunas realizaciones, la conexión entre la lente de contacto y el dispositivo de radioterapia 10 es una conexión no mecánica porque la conexión es una conexión óptica tal como con un puntero láser o una o más cámaras para detectar la posición real del ojo con respecto al sistema de radioterapia. La posición del ojo en el espacio físico se utiliza para simular la posición de los haces en el modelo de ojo virtual y después volver al mundo físico para colocar el sistema de rayos X para administrar la dirección del haz, ángulos, posiciones, tiempos de tratamiento, etc. deseados

En algunas realizaciones (p. ej., véase la FIG. 2G), se representa un esquema del sistema de alineamiento para el dispositivo de radiocirugía 2745. El eje de tratamiento 2735, como se describe, está representado por una línea perpendicular desde el sistema, a través de una interfaz del paciente (p. ej., una lente escleral), al polo posterior del ojo 2720. Una cámara 2740 puede tomar la imagen de la región en la parte frontal del ojo o de la región de donde sale el puntero láser 2765. La lente macular y la guía 2730 pueden contener un espejo que puede reflejar el haz del puntero láser de vuelta al sistema de radiocirugía, siendo detectable la reflexión por la cámara 2740. Cuando el sistema de radiocirugía y el espejo son perpendiculares uno al otro, todo el sistema se alinea entonces a lo largo del eje de tratamiento 2735 (como se ha descrito antes con respecto a las figuras 1I y 1J). Similarmente, este tipo de sistema de alineación se puede utilizar también para controlar el sistema de radioterapia frente a la desalineación o el movimiento del ojo o del paciente. Por ejemplo, la reflexión desde el espejo se puede comunicar con un sensor. En ausencia de la comunicación directa entre el haz reflejado y el sensor, el sistema de la radioterapia puede ser desconectado.

En algunos casos, es deseable conocer la dosis de dispersión del haz de rayos X que se administra a una estructura tratada dentro del ojo. Por ejemplo, cuando está siendo tratada la neovascularización en la retina con un haz que viaja a través de la esclerótica, la dispersión hacia el cristalino o el nervio óptico puede ser modelada. En algunos casos, puede ser deseable conocer la dosis que va a la membrana neovascular en la retina, la estructura primaria a tratar.

Subsistema de formación de imágenes

Otra característica ventajosa de las realizaciones descritas en esta divulgación es el subsistema de imágenes 400, que puede servir también como un sistema de rastreo del ojo (FIG. 4) y ofrece la capacidad de acoplar el movimiento del paciente o el movimiento del ojo con los otros subsistemas anteriores. Este subsistema 400 asegura de forma ventajosa que el ojo del paciente 2010 no se mueve extremadamente fuera del campo de tratamiento 2060. La cámara 2055 puede ser la misma cámara 1550 de la FIG. 3A. La cámara 2055 envía una imagen a la pantalla 2050. La imagen de la mancha láser 2052 también se muestra en la pantalla 2050. La pantalla de vídeo 2050 puede ser la misma pantalla de vídeo 1710 de la FIG. 3B. El campo 2060 de la FIG. 4 es la zona dentro de la cual se puede mover el ojo; si el ojo 2010 se mueve fuera de la zona 2060 en la pantalla, entonces la fuente de radiación o se apaga, o se desconecta o se desajusta de otro modo del ojo 2010. En algunas realizaciones, cuando una imagen del ojo 2030 refleja que el ojo 2010 se ha movido fuera del campo 2060, se envía una señal 2090 al sistema de control de rayos X (FIG. 2A) para desactivar el obturador. Aparte de asegurar que el ojo permanece dentro del campo de tratamiento, el sistema de imágenes se acopla con los otros subsistemas permitiendo la proyección del puntero láser/haz de rayos X 2052 en la parte posterior del ojo virtual generado por ordenador.

En algunas realizaciones, el subsistema de imágenes se compone de dos o más cámaras que se utilizan para crear una representación tridimensional del ojo en el espacio, integrando después la representación tridimensional en el esquema de tratamiento general.

Sistema de planificación de tratamiento

El sistema de planificación de tratamiento 800 es, en parte, un sistema virtual y se representa en la FIG. 1B; él integra todos los módulos inter-relacionados y proporciona una interfaz para el asistente sanitario también. El sistema de planificación 800 es el "cerebro" del sistema 10 y proporciona la interfaz entre el médico que prescribe la terapia y la administración de la terapia al paciente. El sistema de planificación de tratamiento integra supuestos anatómicos, biométricos, y en algunos casos, geométricos acerca del ojo "el modelo de ojo virtual" con información acerca del paciente, la enfermedad, y el sistema. La información se incorpora preferiblemente en un plan de tratamiento, que puede dirigir entonces la fuente de radiación para aplicar dosis específicas de radiación a regiones

específicas del ojo, siendo las dosis entrada y salida del sistema de planificación de tratamiento 800. En ciertas realizaciones del sistema de planificación de tratamiento 800, el tratamiento con radiación se puede fraccionar a lo largo de un período de días, semanas, o meses para permitir la reparación de los tejidos distintos de los que son patológicos o que se tratan de otra manera. El sistema de planificación de tratamiento 800 puede permitir que el médico realice un mapa de la región de tratamiento y la dosis y adaptar la terapia para cada paciente.

Refiriéndose a la FIG. 2E, el sistema de planificación de tratamiento 800 forma el centro de un método de tratamiento que utiliza el sistema de radiocirugía 10. En ciertas realizaciones, el módulo de imagen 400 del sistema 10 incluye un sistema de registro y de formación de imágenes del ojo 810. En ciertas realizaciones, el sistema de rastreo del ojo se configura para rastrear el movimiento del paciente, tal como el movimiento del ojo, para el uso por el sistema de planificación de tratamiento 800. El sistema de rastreo del ojo 810 puede calcular una imagen tridimensional del ojo del paciente mediante entradas de datos por el médico, y puede incluir el rastreo del movimiento del ojo del paciente en tiempo real. El sistema de rastreo del ojo obtiene datos que se convierten en un factor para determinar la planificación de tratamiento de radioterapia para una serie de afecciones médicas relacionadas con el ojo, como se ha descrito antes. Por ejemplo, el sistema de rastreo del ojo puede crear una imagen de la región posterior del ojo del paciente utilizando los datos que obtiene. En ciertas realizaciones, los datos pueden ser transferidos mediante comunicación por cable o por otros medios, tales como medios inalámbricos, al módulo de procesamiento 140 del sistema de tratamiento de radioterapia 10. En ciertas realizaciones, el módulo de procesamiento 140 puede procesar los datos sobre el ojo del paciente y presentar una imagen del ojo del paciente en la pantalla de interfaz 130. En ciertas realizaciones, la pantalla de interfaz 130 puede presentar una imagen en tiempo real del ojo del paciente, incluyendo el movimiento del ojo.

En ciertas realizaciones, el sistema de rastreo del ojo obtiene datos sobre el ojo del paciente, mientras que la cara del paciente se coloca aproximadamente en posición vertical y se asegura por el reposacabezas articulado 160 de tal manera que los ojos del paciente se dirigen sustancialmente hacia delante, en la dirección del módulo de formación de imágenes 400. En ciertas realizaciones, el sistema de rastreo del ojo puede incluir un sistema de alineación, ajustable utilizando una palanca. La palanca se puede inclinar horizontalmente, verticalmente, o tanto horizontal como verticalmente, sobre una base fija, con el fin de ajustar la localización y/o la imagen visualizada en la pantalla de la interfaz 130 por el módulo de imágenes 400.

Otra característica de la presente descripción es un plan integrado para el tratamiento. La escala del dispositivo así como una limitación de que el dispositivo trate una anatomía específica limita el alcance del sistema de planificación de tratamiento que también tiene en cuenta economías de escala. Es preferible que los haces de rayos X sean enfocados para aplicar radiación selectivamente a las regiones objetivo del ojo y no a otras regiones del ojo para las que dosis altas de rayos X podrían ser tóxicas. Sin embargo, en algunas realizaciones, el ojo es la única región anatómica que se trata. En ciertas realizaciones, la retina es el objetivo para el sistema de tratamiento oftálmico; uno o más haces serían dirigidos a regiones de la retina a medida que pasen a través de la esclerótica. Para fines de planificación de tratamiento, es preferible conocer la posición tridimensional del ojo y la retina con respecto al haz de salida del sistema. El sistema de planificación de tratamiento incorpora imágenes detalladas y recrea la geometría del ojo y posteriormente dirige el sistema de rayos X para manipular la salida de rayos X de manera que el haz de salida apunte en la dirección objetivo. En algunas realizaciones, el sistema de rayos X se dirige y se mueve automáticamente.

El sistema de planificación de tratamiento 800 puede utilizar, o ser acoplado a sistemas de imagen tales como, por ejemplo, sistemas de tomografía de coherencia óptica (OCT), sistemas de formación de imágenes por ultrasonidos, CT scans (tomografía computarizada), imagen por resonancia magnética (MRI), PET (tomografía por emisión de positrones), sistemas de microscopía con lámparas de hendidura, visualización directa, fotografías analógicas o digitales (denominadas colectivamente medidas biométricas 820). En algunas realizaciones, estos sistemas se integran en los sistemas de retroalimentación en tiempo real con el dispositivo de radioterapia de tal modo que en segundo lugar sean las actualizaciones del segundo sistema de posición y estado de los ojos las que puedan tener lugar. Aunque relativamente sofisticado, el sistema 800 se puede limitar a la región oftálmica y por lo tanto tiene la ventaja de un equipo específico de imágenes sólo disponible para el ojo.

En algunas realizaciones, el sistema de planificación de tratamiento incorpora todos los tejidos blandos y las estructuras óseas de la cabeza de un paciente. El modelo incorpora todas las estructuras anatómicas de manera que la obstrucción de las regiones anatómicas puede ser excluida del tratamiento. Por ejemplo, el plan de tratamiento incorpora la nariz, la frente, y la piel y el cartílago asociados para dictar la direccionalidad del haz de radioterapia con respecto al ojo. En algunas realizaciones, estas estructuras se relacionan con el sistema de coordenadas global y ayudan en el rastreo y tratamiento de las regiones del ojo.

En algunas realizaciones, el sistema de planificación de tratamiento incorpora técnicas de modelado físico, tales como la simulación de Monte Carlo (MC) en el plan de tratamiento de manera que se puedan administrar las dosis de rayos X en tiempo real a las estructuras oculares. En estas realizaciones, las entradas de datos al sistema de planificación de tratamiento 800 se integran con la simulación de Monte Carlo del plan de tratamiento previsto y los

efectos del plan, tanto terapéuticos como potencialmente tóxicos, se pueden simular en tiempo real. En algunas realizaciones, los modelos de rastreo de rayos geométricos se utilizan con estimaciones basadas en la simulación de Monte Carlo previa. Los modelos de rastreo de rayos con Monte Carlo previo apoyan de forma rápida y en tiempo real la simulación de dosimetría.

5 El método representado en la FIG. 2E es como sigue. Las medidas de biometría 820 y los controles del usuario 875 tales como la estructura y la dosis se introducen en el sistema de planificación de tratamiento 800. Otras entradas incluyen la información de un sistema de registro y de imagen del ojo 810. La salida desde el sistema de planificación de tratamiento 800 consiste en comandos enviados a la fuente de rayos X y al subsistema electromotriz para mover y posicionar la fuente, así como para dirigir los tiempos de encendido y apagado (control de la dosis) de la fuente de rayos X 830. En algunas realizaciones, la energía máxima del haz es fijada por el sistema de planificación de tratamiento con el fin de crear dosis y planes para enfermedades específicas. Después de la administración de una dosis 840, el sistema de planificación de tratamiento 800 señala entonces el movimiento de la fuente de rayos X para administrar una dosis adicional 840. Este ciclo se puede repetir varias veces hasta que se completa el tratamiento.

15 La FIG. 2F representa realizaciones del uso de medidas biométricas 910 para crear un modelo de ojo y alinear posteriormente un aparato de radioterapia para el ojo 900 dentro del marco de referencia de coordenadas 940. En algunas realizaciones, se utiliza una ecografía A 910 para obtener datos biométricos tales como la longitud axial, profundidad de la cámara anterior, y espesor corneal, que después se pueden combinar con los parámetros medidos tales como la distancia blanco-blanco y/o el espesor corneal, y después pueden entrar en un modelo computarizado 920 que parametriza los datos y coloca los datos parametrizados en el marco de referencia de coordenadas 940. Después de este paso, el robot se coloca dentro del mismo marco de referencia de coordenadas 930 que el ojo.

La FIG. 2G representa una ordenación 2700 para alinear el dispositivo de radiocirugía 2745. El objetivo de la alineación es alinear la salida del dispositivo radioquirúrgico 2745 y opcionalmente el puntero láser 2765 con el eje de tratamiento 2735 o cualquier otro eje definido del ojo. Cuando el dispositivo 2745 se alinea con el eje de tratamiento, el dispositivo 2745 se alinea aproximadamente con un polo posterior 2720 del ojo. El polo posterior del ojo es aproximadamente la posición de la mácula. En algunas realizaciones, se crea el conjunto de colimador de modo que la radiación enfocada se aplica a todo el polo posterior 2720 incluyendo la extensión del eje de tratamiento 2735 hasta el polo posterior 2720, así como a la mácula. Se utiliza una cámara 2740 para verificar y/o mantener la posición del dispositivo combinado de radiocirugía y de señalización por láser. La cámara puede basar su verificación en el dispositivo 2730 que contacta el ojo o basarla simplemente en la imagen de estructuras visibles en el ojo.

En algunas realizaciones, la cámara 2740 detecta la posición del puntero láser y en base a la posición del puntero sobre el objetivo, el dispositivo radioquirúrgico se mueve a una posición alterna utilizando la nueva posición del puntero láser para verificar la posición.

35 En algunas realizaciones, la fijación del paciente (representada en la FIG. 2H) sobre un objetivo se utiliza para alinear el dispositivo radioquirúrgico con un eje visual 2790. La línea de vista entre un objeto y la retina se dirige a la fóvea, localizada en el centro de la mácula, que es una zona que los sistemas de radioterapia descritos en esta memoria están configurados para tratar. En algunas realizaciones, se pide al paciente que fije su atención en un objeto de manera que el eje visual pueda ser identificado y el dispositivo alineado con este eje 2790. El paciente mira fijamente un punto de fijación 2770, que en algunas realizaciones es un objetivo circular. Se puede trazar una línea entre el objeto y el centro de la pupila 2780 que, cuando se proyecta hacia el polo posterior del ojo, se cruza con la mácula o la fóvea 2760. En una realización, el punto de fijación 2770 es el centro de un círculo de modo que una línea por el centro del círculo hasta la retina a través del centro de la pupila 2780 es el eje visual. Se utiliza una lente 2772 para colimar o alinear la luz desde el punto de fijación 2770 de manera que los rayos desde el punto de fijación 2770 no son divergentes y la región central del punto de fijación 2770 se puede utilizar como el punto de partida para el eje visual. El eje visual 2790, por definición, se convierte entonces en el eje de tratamiento en esta realización en lugar del eje geométrico en otras realizaciones. Una vez que se define esta línea en el espacio, entonces el dispositivo de radioterapia puede girar alrededor de esta línea imaginaria, administrando el haz de radiación 2750 al tejido objetivo, que se representa como la fóvea. El haz 2750 procedente del dispositivo de radioterapia puede ser colocado entonces en el ángulo apropiado para alcanzar la mácula 2760 y evitar a la vez la córnea 2785, el cristalino 2777, y el nervio óptico 2775.

Por ejemplo, si un solo haz puede administrar la cantidad deseada de radiación, el sistema de planificación de tratamiento determina la dirección del haz de rayos X con respecto a la anatomía específica del paciente y después se enciende la fuente de rayos X. Si se desean dos haces para crear acumulación de dosis en el objetivo, entonces el sistema de planificación de tratamiento determina el tamaño de los haces, sus ángulos con respecto al objetivo y la anatomía específica del paciente, después aplica el primer haz al ojo en un primer ángulo y un segundo haz en un segundo ángulo con respecto al objetivo. Un método similar se utiliza para tres, cuatro, cinco, o seis haces.

Simulación de Monte Carlo y validación experimental

Las simulaciones de Monte Carlo (MC) se utilizan para modelar la absorción, dispersión, y dosificación de rayos X a las estructuras en las que inciden los rayos X. Los métodos de Monte Carlo son una clase ampliamente utilizada de algoritmos computacionales para simular el comportamiento de varios sistemas físicos y matemáticos, y para otras computaciones. Se distinguen de otros métodos de simulación (tales como el modelado de elementos finitos) por ser estocásticos, es decir, no deterministas de ninguna manera. La simulación de Monte Carlo forma una parte integral de todos los sistemas de planificación de tratamiento y se utiliza para ayudar en la planificación de tratamiento, donde está implicada la radiación. La simulación de Monte Carlo se puede utilizar también para predecir y dictar la viabilidad y otros elementos del sistema de radioterapia (p. ej., optimización del colimador y esquemas de planificación de tratamiento); por ejemplo, los diseños de colimación, los niveles de energía, y los regímenes de filtración, se pueden predecir utilizando simulación de Monte Carlo. Los diseños predichos por simulación de Monte Carlo deben ser verificados experimentalmente y afinados, pero la simulación de Monte Carlo puede predecir las especificaciones iniciales. En algunas realizaciones de radioterapia cuando la anatomía, las energías del haz, y el volumen de tratamiento son similares, las simulaciones de Monte Carlo se pueden realizar una vez y después se pueden alterar las variables de ruta (p. ej., a través de rastreo de rayos u otra metodología geométrica), sin necesidad de volver a la simulación de Monte Carlo.

En algunas realizaciones, la simulación de Monte Carlo se integra en los sistemas de planificación de tratamiento y en otras realizaciones, la simulación de Monte Carlo dicta los algoritmos utilizados por el sistema de planificación de tratamiento. La simulación de Monte Carlo se utiliza a menudo en el final (back end) del sistema de planificación de tratamiento para crear límites de tratamiento. Por ejemplo, la simulación de Monte Carlo puede predecir la penumbra de un haz de rayos X. La penumbra del haz de rayos X se utiliza en el mundo virtual para dirigir el haz de rayos X y establecer límites de frontera para el haz de rayos X con respecto al cristalino, el nervio óptico, etc.

En algunas realizaciones, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la enfermedad tratada con el sistema de generación de rayos X. En algunas realizaciones, el sistema de rayos X se utiliza para tratar la cicatrización post-quirúrgica en procedimientos tales como fotocoagulación con láser y trabeculotomía con láser o trabeculectomía con láser. En algunas realizaciones, el sistema de rayos X se utiliza para tratar el pterigión, tumores oculares o lesiones premalignas, tales como hemangiomas y nevos. Es importante destacar que el sistema de tratamiento de rayos X permite la irradiación selectiva de algunas regiones y no de otras. En algunas realizaciones, la radiación se fracciona a lo largo de un período de días, meses o semanas para permitir la reparación de los tejidos distintos de los que son patológicos o que se tratan de otra manera.

Se realizó una simulación de Monte Carlo con el fin de 1) demostrar que se puede administrar radiación de energía más baja a la retina para tratar la DMAE en un período de tiempo clínicamente relevante con un dispositivo en la escala de tamaño de la FIG. 1; 2) desde una distancia clínicamente relevante; y 3) optimizar algunos de los parámetros del sistema de tratamiento para las especificaciones de diseño iniciales del tubo de rayos X.

Se obtuvo la geometría del ojo y se creó un modelo virtual bidimensional, después tridimensional, como se muestra en la FIG. 5. Se incorporaron al modelo de la FIG. 5 tejido blando y tejido duro (p. ej., hueso 2065). El eje 2082 es el eje geométrico, denominado también el eje óptico, del ojo. La FIG. 6 representa diferentes ángulos (2100, 2110, 2120, 2130, 2140) del haz con respecto al eje óptico del ojo virtual que fueron modelados en este sistema para simular la terapia a la región macular para tratar la degeneración macular asociada a la edad, en este ejemplo. En esta simulación, cada haz entra en el ojo con un ángulo diferente desde el eje geométrico central 2082. En este ejemplo, el eje geométrico se asume que es el eje de tratamiento del ojo. Cada haz abre un camino diferente a través del ojo y afecta a diferentes estructuras, tales como, por ejemplo, la mácula 2094, el nervio óptico 2085, el cristalino 2075, la esclerótica 2076, la córnea 2080, y la fovea 2092 de manera diferente dependiendo del camino a través del ojo. Este modelo se utiliza para determinar el ángulo de administración de radiación del dispositivo de radioterapia y se incorpora al algoritmo de planificación de tratamiento. Por ejemplo, en la FIG. 6, el haz 2120 entra en el ojo directamente a través del eje geométrico del ojo y el haz 2100 entra a través de la pars plana. Se modelaron una serie de energías de rayos X utilizando un intervalo de energías de aproximadamente 40 keV a aproximadamente 80 keV. Se utilizó un esquema de colimación propuesto para producir un haz casi paralelo como una serie de diferentes filtros (aluminio de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm de espesor). La combinación de ángulo de entrada del haz, energía fotónica del haz, y filtración del haz todos cuentan en la deposición de cantidades relativas de energía a las diversas estructuras.

Las figuras 7A-7E representan algunos de los resultados de la simulación de Monte Carlo demostrando las energías de 80 keV que los haces de rayos X pueden penetrar realmente a través de la esclerótica 2200 y a la retina 2250 con dispersión mínima a otras estructuras oculares, tales como el cristalino 2260 y el nervio óptico 2085. La mayor densidad de puntos indica los fotones reales de rayos X en la simulación de Monte Carlo de manera que la ausencia relativa de fotones en el cristalino por ejemplo (FIG. 7A) en ciertos ángulos del haz es indicativa de la falta de absorción de fotones a nivel del cristalino. Estas simulaciones revelan que los haces de rayos X de baja energía con anchuras de hasta 8,0 mm evitarán sustancialmente las estructuras críticas de la parte anterior del ojo en ciertos

ángulos fuera del eje central. Este modelo se incorpora en la planificación de tratamiento para cada paciente y para cada enfermedad a tratar.

La FIG. 7F (imagen superior) representa los resultados de una simulación de una serie de haces que entran en el ojo a través de la región pars plana. Estos ángulos son los ángulos del reloj (a-h; mirando al ojo en dirección contraria a las agujas del reloj y su penetración a través del ojo afecta de manera similar a las estructuras de la parte frontal del ojo, pero afecta de manera diferente a las estructuras que son asimétricas detrás del ojo (p. ej., el nervio óptico). Esta simulación se hizo para planificar cómo reducir al mínimo la dosis en el nervio óptico a la vez que se aumenta al máximo la dosis en las regiones objetivo y se puede realizar para cada paciente con diferentes geometrías. En algunas realizaciones, las simulaciones se llevan a cabo dirigiendo el haz hacia el ojo a través de la dirección a pars plana y desde varios ángulos de incidencia según la esfera del reloj (a-h en la FIG. 7F), que corresponde cada uno a posiciones variables nasal-temporal y caudal-craneal. En algunas realizaciones, estos haces tienen entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 5 mm en sección transversal, como diámetro, y tienen una energía entre aproximadamente 60 keV y aproximadamente 150 keV (véase también la FIG. 11H). Los haces e, f, g, h, a, que generalmente se dirigen desde la dirección inferior a la superior y/o desde la dirección nasal a la temporal, que se muestran en la FIG. 7F, tienen el perfil más óptimo con respecto al nervio óptico 2085 y al cristalino 2260.

En algunas realizaciones, ciertos ángulos o direcciones se identifican como correspondientes a ciertas estructuras que es deseable evitar durante el tratamiento. En consecuencia, los ángulos que corresponden a estas estructuras no se utilizan para la trayectoria de los rayos X durante el tratamiento, evitando así el nervio óptico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el ángulo b (FIG. 7F) puede corresponder a una trayectoria de rayos X que pasaría a través del nervio óptico 2085. En estas realizaciones, el ángulo b podría no ser utilizado para reducir la probabilidad de exponer el nervio óptico a los rayos X. Por consiguiente, los ángulos se pueden utilizar para optimizar el plan de tratamiento y presentar el menor riesgo posible para las estructuras existentes que son sensibles a la radiación. La FIG. 7F representa ocho ángulos de trayectoria. En algunas realizaciones, la trayectoria de rayos X puede incluir menos de ocho o más de ocho ángulos de trayectoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se presentan cuatro, seis, diez, o doce ángulos de trayectoria. En estas realizaciones, se proporcionan direcciones óptimas del haz mediante aquellos haces (p. ej., b, a, g, h, f) que se considera que vienen de la dirección nasal. El ángulo de entrada del haz en la esclerótica y su transmisión a la retina se eligen mediante el plan de tratamiento y se utilizan para optimizar la radioterapia a las estructuras objetivo mediante el sistema de planificación de tratamiento.

La imagen inferior de la FIG. 7F muestra la dosis en la retina de uno de los haces con el ángulo de la imagen de arriba. La caída predicha de la isodosis para estos haces es mayor que aproximadamente 90 % dentro de un haz de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,1 mm de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm, que es menos del diez por ciento mayor que la región de isodosis del 100 %. La región 2290 representa una región de dosis más alta dentro del perfil de la isodosis. Esta región 2290 de dosis más alta resulta del hecho de que el haz entra en el ojo con un ángulo. El aumento de la dosis es moderado a aproximadamente diez a veinte por ciento más alto que el promedio para toda la región. Por otra parte, debido a que hay múltiples rayos que entran en el ojo, las zonas con aumento de dosis 2290 se igualan a lo largo de la región de la retina. Por lo tanto la región de dosis más alta se incorpora al plan de tratamiento para representar la distribución desigual.

La FIG. 8 es una representación gráfica cuantitativa, de los datos de las figuras 7A-7E. Lo que se muestra es la dosis de superficie a retina para diferentes potenciales del tubo de rayos X y para diferentes espesores de filtro de aluminio 2385. Este gráfico incluye los datos de los haces 2100 y 2140 de la FIG. 6. La relación de dosis de superficie a dosis de retina se muestra en la FIG. 8 (es decir, la dosis de entrada en la esclerótica con respecto a la dosis en la retina); lo que se puede ver es que la dosis de la esclerótica no es más de 3 veces la dosis de la retina para la mayoría de las energías del haz (potenciales del tubo). Para energías mayores que aproximadamente 40 kVp, la relación de dosis en la superficie a dosis en la retina 2375 es menor que aproximadamente 3:1. Lo que esto indica es que si la mancha se mantuviera en la misma posición que cuando se administran aproximadamente 25 Gy a la retina, la dosis máxima a la esclerótica sería de aproximadamente 75 Gy. Naturalmente, como el haz se mueve alrededor del ojo, los aproximadamente 75 Gy son el promedio sobre una superficie y se convierten en mucho menos que la dosis de aproximadamente 25 Gy a la mácula. Esto se representa en la FIG. 6 que muestra los resultados del movimiento a diferentes puntos a lo largo de la esclerótica con el haz de rayos X. A 80 keV 2380, la relación de dosis de superficie a dosis en profundidad está más cerca de aproximadamente 2,2 con aproximadamente 1 mm de filtración. Estos datos se integran en el plan de tratamiento y en el diseño del sistema 10 y, en parte, determinan el tiempo y el potencial del tubo de rayos X. La dosis superficie-profundidad del haz es también parte integral en la determinación de los niveles de energía de tratamiento y los potenciales correspondientes del tubo para el tratamiento de enfermedades diversas y por lo tanto se incorpora en el sistema de planificación de tratamiento.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la radiación de rayos X fuertemente colimados de niveles de energía superiores a aproximadamente 40 keV con más de aproximadamente 1 mm de filtración administrada a través de la región pars plana del ojo se puede utilizar para administrar una dosis terapéutica de radiación a la retina con una

acumulación de dosis relativamente más baja en la esclerótica, el cristalino, o el nervio óptico que la dosis terapéutica administrada a la retina. Por ejemplo, si una dosis terapéutica para la retina es de aproximadamente 25 Gy o menos, la dosis para cualquier región de la esclerótica penetrada por el haz será menos de aproximadamente 25 Gy.

- 5 La FIG. 9 es una representación en gráfico de barras que muestra las dosis de dispersión a regiones oftálmicas distintas de la retina y las compara con la retina. Como se puede ver en la figura logarítmica, la dosis al cristalino 2400 (haces 2100 y 2140) y al nervio óptico 2410 (haz 2140 solo), las dos estructuras más sensibles del ojo, son al menos de un orden de magnitud inferior a la dosis administrada a la región macular 2450 de la retina. Otros ángulos del haz dan como resultado dosis claramente más altas para estas estructuras. Por lo tanto, una dosis de 25 Gy de radiación puede ser administrada a una región de la retina a través de la región pars plana del ojo con al menos un orden de magnitud inferior a la radiación que alcanza otras estructuras del ojo tales como el cristalino, la esclerótica, la coroides, etc. Estas simulaciones dictan las especificaciones de diseño de los sistemas y subsistemas de generación de rayos X. Estas simulaciones pueden ser integradas también en el sistema de planificación de tratamiento 800 como un componente del plan de modo que las dosis a los objetivos terapéuticos sean más altas que las dosis a las estructuras críticas. Por ejemplo, el sistema de planificación, que incorpora la anatomía única de cada paciente, puede simular la cantidad de radiación administrada a cada estructura dependiente del ángulo y de la posición de administración a través de la esclerótica. Dependiendo del ángulo, tamaño del haz, y energía del haz, la radiación administrada a las estructuras oculares variará y se puede elegir una dirección alternativa si la dosis de rayos X es demasiado alta para estructuras tales como el cristalino y el nervio óptico.
- 10
- 15
- 20 Con referencia a la FIG. 10, para verificar la validez de las simulaciones de Monte Carlo y verificar que se puede asumir que el ojo es una esfera de agua, se obtuvo un ojo de cadáver humano 2500 y se determinó experimentalmente la relación de dosis en superficie a dosis en profundidad de una fuente de rayos X. Entre otras cosas, los parámetros de un haz de rayos X emitido 2510 se compararon con los parámetros del haz 2520 que emerge del ojo 2500. La relación procedente del montaje experimental de la FIG. 10 resultó ser idéntica a la relación cuando se asume que el ojo es agua en las simulaciones de Monte Carlo. Por ejemplo, la relación de la superficie a la profundidad de 2 cm para 80 keV con filtración de 2 mm fue realmente 3:1 como se había predicho por el modelo de Monte Carlo. El trabajo adicional verificó que la caída de la dosis en cada profundidad era asimismo idéntica. Este trabajo experimental confirma que las predicciones del modelado utilizando Monte Carlo son exactas para las estructuras oculares y que las interacciones secundarias normalmente requeridas de las simulaciones de Monte Carlo con rayos X de alta energía no son necesarias para los rayos X de energía más baja. Estas observaciones simplifican en gran medida las simulaciones de Monte Carlo y permiten simulaciones rápidas en tiempo real en el momento de la planificación de tratamiento utilizando las relaciones geométricas y la divergencia predicha del haz. Además, los criterios de diseño que se utilizan en el diseño del sistema 10 se pueden modelar con precisión utilizando agua para su predicción en lugar del tiempo y gastos implicados en la obtención de tejido humano.
- 25
- 30
- 35 Un análisis y experimentación posterior revela que para administrar 25 Gy a la mácula en un período de tiempo clínicamente relevante (p. ej., no más de 30 minutos), el sistema de la FIG. 1 obtendrá de aproximadamente 1 mA hasta aproximadamente 40 mA de corriente a través de la fuente de rayos X. El número exacto de mA depende de lo cerca que esté del ojo el tubo de rayos X y de la energía máxima espectral (p. ej., aproximadamente 50 keV) administrada que depende también de la profundidad máxima de penetración deseada. Estos parámetros se integran en un plan de tratamiento que es utilizado por el operador del sistema para establecer los parámetros del sistema. Si el tubo está muy cerca del ojo se desea un grado de penetración bajo, entonces el sistema obtendrá menos corriente que si el sistema está más lejos del ojo. En algunas realizaciones, podría ser que se necesitara que sean administrados a la retina de aproximadamente 15 Gy a aproximadamente 25 Gy en un período inferior a 10 minutos. En tales realizaciones, podría ser necesario que la corriente del tubo fuera superior a 25 mA y que el tubo de rayos X estuviera más cerca de 25 cm de la retina. Estos parámetros son para energías de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 keV y de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm de filtración con aluminio, plomo, tungsteno, u otro metal absorbente de rayos X. En ciertas realizaciones, el colimador está a menos de aproximadamente 5 cm de la superficie anterior del ojo y la energía fotónica es de aproximadamente 100 keV con 1, 2, 3, 4, o 5 haces con diámetros entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 6 mm que entran en el ojo a través de la región infero-nasal. La región nasal proporciona la mayor distancia desde el nervio óptico y se prefiere la región inferior con el fin de evitar los huesos de la nariz y del cráneo anterior. Estos supuestos son para un ojo que está posicionado para mirar directamente desde el cráneo. En esta realización, el tiempo de tratamiento puede ser inferior a aproximadamente 5 minutos dentro de un intervalo de corrientes entre aproximadamente 15 mA y aproximadamente 40 mA. Cada haz de los 1-4 haces se puede encender durante aproximadamente 3 segundos y aproximadamente 5 minutos. En algunas realizaciones, se utilizan 3 haces para el tratamiento. En algunas realizaciones, el colimador se coloca a menos de aproximadamente 3 cm desde la superficie del ojo, y en algunas realizaciones, el colimador se coloca a menos de aproximadamente 10 cm de la superficie del ojo.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60 La FIG. 11A¹ representa los resultados de un único haz de rayos X colimado 2600 y la FIG. 11A² representa el haz 2620 después de que ha penetrado a través de aproximadamente 2 cm de agua (un ojo); el colimador de

conformación está aproximadamente a 5,0 cm de la superficie del agua. Como se puede ver en la FIG. 11A², hay una pequeña anchura de penumbra 2610 alrededor de una anchura de haz original 2620 después de la penetración a través del ojo que es menos del 10 % del haz de conformación mostrado en la FIG. 11A¹. Estos datos incorporan tanto la divergencia como la caída de la isodosis por la dispersión y revelan que para un colimador dentro de aproximadamente 10 cm del objetivo, la penumbra puede ser muy pequeña. La energía del haz en este ejemplo es de aproximadamente 80 keV. La FIG. 11B representa una representación gráfica de la penumbra a partir de medidas dentro de una película de detección de rayos X. La delta 2650 representa la absorción de la energía entre la superficie y la profundidad según lo registrado por una película sensible a rayos X. Las colas vistas en 2640 frente a 2630 indican un pequeño grado de efecto penumbra cuando el haz pierde energía a través del ojo. De hecho, la penumbra para un tamaño de la mancha de 0,5 mm a 6 mm puede ser tan baja como aproximadamente 0,01 % y tan alta como aproximadamente el diez por ciento, dependiendo de la colocación de los colimadores con respecto al objetivo.

Las figuras 11C-11G representan simulaciones de la suma de los haces como se ha descrito anteriormente. La simulación se realizó utilizando la simulación de Monte Carlo basada en los parámetros del dispositivo expuestos antes, que crearon los perfiles de haz simple verificados experimentalmente que se muestran en las figuras 11A¹ y 11A². Alternativamente, los haces se pueden crear utilizando geometrías de rastreo de rayos o modelos geométricos de haces que son verificados por la simulación de Monte Carlo de tal manera que el error entre el rastreo de rayos y la simulación de Monte Carlo es relativamente constante dado que el recorrido de los haces a través de una cantidad similar de tejido con cambios menores en la anchura del haz, la energía del haz, y la cantidad de tejido a través del cual pasa el haz. En las figuras 11C-11D, se representan haces radioquirúrgicos en una porción anterior del ojo en algunas realizaciones de un método de administración de haces radioquirúrgicos. En la FIG. 11C, se representan zonas de recorrido 3000 sobre la esclerótica 3010 de un ojo, en donde se representan haces radioquirúrgicos que atraviesan, o cruzan la esclerótica 3010. Debido a que la dispersión y la caída de la isodosis de estos haces se sabe que es baja (p. ej., menos del 10 %), estos haces se pueden colocar dentro de un diámetro de haz de uno al otro sin superposición sustancial.

Los ángulos de los haces con respecto al centro del polo posterior y las regiones maculares se determinan por el modelo del ojo y el plan de tratamiento. La FIG. 11D representa una vista sagital de los haces representados en la FIG. 11C con los haces radioquirúrgicos 3020 que se extienden a través de la esclerótica y que convergen en la región de la mácula 3025. Los haces radioquirúrgicos 3020 se pueden colocar tan cerca como a aproximadamente 100 micras de distancia y tan lejos como aproximadamente 2 mm o aproximadamente 3 mm dependiendo de la región objetivo a tratar. Los haces 3000 entran en la esclerótica desde la región inferior o nasal del ojo.

Además, se sabe ahora sobre la base de datos de modelos, que los haces 3020 se pueden colocar separados uno del otro de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 500 micras, en la región objetivo sin acumulación apreciable de dosis en estructuras tales como el cristalino, la esclerótica, y el nervio óptico. También se conoce a partir del modelado y la experimentación que para administrar una dosis mayor que aproximadamente, por ejemplo, 20 Gy a una región objetivo de la retina, puede ser ventajoso más de 1 haz, con planes de tratamiento que incluyen hasta aproximadamente 5 haces y más para la administración de la dosis de radiación deseada.

Como se ha descrito antes, la relación de superficie a profundidad del haz para llegar al objetivo es un factor en la planificación de la administración de la dosis. En el caso de haces radioquirúrgicos con energías en el intervalo de 100 keV, la relación de dosis de superficie a dosis de objetivo puede ser tan baja como aproximadamente 2:1 o hasta aproximadamente 5:1. Dentro de estos intervalos de energías y relaciones superficie a objetivo, ninguna región particular de la esclerótica recibirá una dosis de radiación inaceptable. Por ejemplo, con 4 haces y 24 Gy a la retina (6 Gy por haz) la dosis a cada región individual sobre la esclerótica es de aproximadamente 15 Gy, una dosis que se ha determinado que es bien tolerada por la esclerótica. En efecto dosis de hasta 40 Gy pueden ser bien toleradas por la esclerótica. Como se muestra en Pajic and Grener (Long-term results of non-surgical, exclusive strontium-90 beta-irradiation of pterygia; Radiation and Oncology 74 (2005) 25-29), las dosis de hasta incluso 50 Gy sobre la esclerótica no son perjudiciales, incluso hasta 10 años más tarde, en pacientes jóvenes. En este caso, se podrían administrar 50 Gy a un único punto de la esclerótica y se podrían administrar 18-24 Gy a la región macular. Este régimen terapéutico podría requerir entonces un sólo haz.

La FIG. 11E representa una suma de los haces 3040 sobre la retina, y, específicamente, la mácula en este ejemplo. Cabe destacar que la caída de la penumbra 3050 es muy rápida en aproximadamente un 98 % en unos pocos milímetros del borde 3060 del haz.

La FIG. 11F representa realizaciones de un haz sumado en el que se crea una forma oblonga por colimadores de forma adaptada para crear un tipo acampanado de mancha radioquirúrgica 3070 sobre la región entre las arcadas vasculares 3080 que cubren la mácula.

La FIG. 11G representa realizaciones de una región objetivo en la que hay una apariencia a cuadros 3090 de la dosis (microfraccionamiento) causada por el paso a través de un colimador con múltiples orificios separados o

regiones colimadas. Dicho "microfraccionamiento" puede permitir una mejor terapia para la región objetivo con efectos secundarios reducidos. En la medida en que los efectos secundarios están mediados por los efectos sobre la vasculatura subyacente a la retina, al limitar la cantidad de radiación a estos vasos sanguíneos y permitir la colateralización local alrededor de cada microfracción, se puede proteger la vasculatura retinal sin sacrificar el efecto terapéutico. En algunas realizaciones, se identifica el origen de la neovascularización de la región y se incorpora al plan de tratamiento. En dichas realizaciones, la dosis de radiación se puede enfocar en esta región para detener la vascularización de la región. En algunas realizaciones, se identifica una región de tratamiento halo o anular y se trata para detener o reducir la vascularización en una porción central de la región halo o anular.

La FIG. 11H representa una comparación en una tomografía computarizada (CT) de cerebro 3170 entre un haz 3100 de radiocirugía de ortovoltaje finamente colimado y un haz de tratamiento 3105 de la técnica anterior que se ha intentado en el pasado (Marcus, et. al., Radiotherapy for recurrent choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration; Br. J. Ophthalmology, 2004; 88 pps., 114-119). En el haz de tratamiento de la técnica anterior 3105, se utilizaron grandes aceleradores lineales sin localización ni adaptación específica para el ojo. El camino del haz de tratamiento previo 3105 representa los cálculos de isodosis en la tomografía computarizada 3170. La figura representa que el 90-100 % de los volúmenes de isodosis abarcan el nervio óptico ipsilateral entero y la retina. Incluso el nervio óptico contralateral 3106 recibió el 63 % de 3107 de la dosis. Como resultado, los tratamientos realizados en Marcus et. al. necesitaron el fraccionamiento de la dosis durante muchos días y con fracciones pequeñas con el fin de evitar daños a los tejidos normales. Dicho fraccionamiento y dosificación minimalista y esquemas de planificación probablemente conducen a la falta de eficacia de estos estudios. Además, estos intentos de la técnica anterior de aplicar radiación a la mácula no tuvieron en cuenta los movimientos del ojo ni la posición del ojo.

En contraste, se representa también el camino del haz 3100 de un haz de ortovoltaje finamente colimado. Este haz de 100 keV microcolimado verificado experimental y teóricamente entra en la esclerótica por la región pars plana 3110 administrando 18 Gy a la esclerótica y olvidando completamente el nervio óptico 3106, el cristalino 3115, y la córnea 3120, y administrando una dosis terapéutica de 8 Gy a la región macular 3125. A partir de entonces, en el cerebro, la radiación es dispersada por el hueso detrás del ojo a 1-2 Gy 3135 y se atenúa rápidamente a 0,5 Gy 3130 en el tejido cerebral y el hueso del cráneo 3180. Con tres de estos haces en diferentes ángulos de reloj sobre el ojo, la suma sobre la mácula será de 24 Gy, con solamente 18 Gy para la esclerótica en tres puntos de entrada diferentes sobre la esclerótica.

La FIG. 11I representa de modo similar haces de tratamiento de la técnica anterior (Adams, J. et al. Medical Dosimetry 24 (4) 233-238). En este estudio, un estudio de haces de protones, la línea de isodosis 90 % 3230 abarca el nervio óptico 3210 y la mácula 3200. Además, la localización y el movimiento del ojo no fueron controlados en este estudio. Los autores de este estudio indicaron complicaciones significativas, probablemente debidas a la muy amplia cobertura de la retina con 20-24 Gy de radiación de haz de protones en fracciones de 12 Gy. Dichas complicaciones probablemente invalidan cualquier beneficio de la terapia. La administración de rayos X descrita en esta memoria permite la administración solamente a la mácula donde existe la enfermedad, a la vez que limita o evita la administración de rayos X a otras regiones que no están enfermas,

La FIG. 11J representa una película esquemática y radiocrómica después de la administración en equipo de sobremesa de 100 keV de rayos X superpuestos en un sitio objetivo 3250. La región de los haces de rayos X superpuestos 3275 se muestra en su región de superposición, donde la dosis es de 24 Gy. El nervio óptico 3260 se representa lateral al conjunto de los haces superpuestos en una distancia a escala desde el centro de la superposición. Una caída rápida de la isodosis 3273, 3277 se produce lateral a la región de superposición 3275 y bien lejos del nervio óptico 3260. En particular, la isodosis representada en la región 3265 está realmente entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % de la dosis (0,24 Gy-2,4 Gy) en el punto de tratamiento 3275. Estos datos son una consecuencia de la geometría del haz superpuesto, así como de la colimación fina del haz; ellos son la prueba física de la capacidad de los haces de rayos X de ortovoltaje superpuestos finamente colimados para crear regiones de tratamiento bien definidas. Debido a la diferencia de 10-100 veces en la dosis de tratamiento con respecto a la dosis del nervio óptico, no es necesario el fraccionamiento, y se puede dar toda la dosis a la región de tratamiento en una sola sesión con mínima preocupación de lesionar a estructuras importantes, tales como el nervio óptico. Estas regiones de superposición se pueden optimizar y/o colocar en cualquier lugar dentro del ojo que se determina por el sistema de planificación de tratamiento y depende de la energías, colimación, y filtración del haz. El grado de superposición se determina también en cierta medida por los parámetros del sistema. Por ejemplo, el tratamiento de toda la región de la retina para la degeneración macular puede ser diferente que la de los tumores o del hemangioma.

Estas técnicas de modelado, parámetros, y sistema de formación de imágenes descritas anteriormente permiten que sea ideado y desarrollado un sistema integrado. Algunas realizaciones se representan en la FIG. 12A en la que se utiliza una etapa de posicionamiento de cinco grados de libertad con el fin de producir los ángulos deseados del haz para administrar radiocirugía a la retina. El colimador 3315 se posiciona cerca del ojo del paciente 3330, de manera que permita una penumbra aceptable, así como un haz de radiación fuertemente colimado como se ha descrito

anteriormente. El colimador está típicamente entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 4 mm de manera que el tamaño de la mancha en la parte posterior de la retina es de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm. El puntero láser 3225 viaja a través de un divisor del haz y sale del colimador con su centro alineado con el haz de radiación. La región 3335 es el espacio a través del cual se puede mover el dispositivo. El espacio se puede planificar basándose en las imágenes realizadas sobre el paciente. El espacio es una pequeña región que permite la simplificación del sistema de movimiento que mueve la fuente de rayos X 3325. El sistema 3300 contiene también un sistema de manguera 3310, 3345 para suministrar fluido de enfriamiento al tubo de rayos X y desde el tubo de rayos X 3325.

La FIG. 12B representa una vista esquemática de la sección transversal del sistema 3300 para tratar el ojo 3460 de un paciente. El puntero láser 3225 dirige el haz 3415 a un divisor de haz 3420 y fuera del colimador centrado dentro del haz de rayos X. El ánodo de rayos X 3400 tiene una dimensión mayor entre aproximadamente 50 micras y aproximadamente 5 mm y puede ser colocado de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 200 mm desde la retina. El mantenimiento del ánodo 3400 a esta distancia desde la retina en una realización permite el mantenimiento de una penumbra baja. El haz de radiación 3410 se administra a través del colimador 3315, y su camino divergente entra en el ojo aproximadamente en la región pars plana 3470, olvidando las estructuras importantes de la cámara anterior, tales como el cristalino y la córnea. En algunas realizaciones, una lente 3450 contacta con la esclerótica o con la córnea del ojo 3460 y se puede utilizar como un fiduciario para dirigir el sistema de radioterapia. El colimador está típicamente dentro de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 12 cm desde el punto de entrada del haz sobre la esclerótica.

La FIG. 12C representa el flujo clínico que incluye el dispositivo de radioterapia. Una modalidad de imagen y un examen físico 3500 se utilizan para crear un modelo de ojo 3510, a través del cual se genera un mapa de coordenadas 3D. La dosis para una enfermedad específica se elige como la energía máxima del haz basada en la región a tratar, así como en la región a evitar. Estas variables se pueden determinar mediante el software de tratamiento, así como la aportación del médico relacionada con la enfermedad, así como la profundidad del tejido enfermo. El paciente se posiciona entonces, y el dispositivo de contacto opcional se coloca frente o cerca del ojo del paciente 3520. El paciente y la guía se alinean con la guía 3530, y se aplica el tratamiento de una dosis de radiación 3540.

La FIG. 12D representa una puesta a punto terapéutica en la que el dispositivo de radioterapia se alinea con una aguja 3600 colocada al menos parcialmente a través de la esclerótica 3620 e incluso en el cuerpo vítreo 3630 del ojo. Una guía de luz 3700, o puntero, se puede colocar en o acoplar con la aguja para iluminar la retina con una fuente de luz colimada. La aguja 3600 y la guía de luz 3700 se pueden estabilizar dentro de la esclerótica 3620 de manera que la fuente de luz colimada es estable sobre el punto de la retina. El dispositivo de radioterapia se puede alinear entonces con la aguja 3600 y de este modo administrará la radiación en una línea recta a lo largo de la aguja y a lo largo del camino de la guía de luz y hasta la región deseada de la retina. Con esta configuración, se pueden seleccionar con precisión regiones pequeñas de la retina.

Terapia de combinación

El dispositivo de radioterapia 10 se puede utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos para el ojo. La radioterapia se puede utilizar para limitar los efectos secundarios de otros tratamientos o puede trabajar de forma sinérgica con otras terapias. Por ejemplo, la radioterapia se puede aplicar a quemaduras de láser sobre la retina o a implantes o cirugía sobre la región anterior del ojo. La radioterapia se puede combinar con uno o más productos farmacéuticos, tratamientos médicos, y/o tratamientos o agentes fotodinámicos. Como se usa en la presente memoria, los "agentes fotodinámicos" se pretende que tengan su significado simple y ordinario, que incluye, sin limitación, agentes que reaccionan a la luz y agentes que sensibilizan un tejido frente a los efectos de la luz. Por ejemplo, la radioterapia se puede utilizar en conjunción con tratamiento anti-VEFG, receptores VEGF, esteroides, compuestos anti-inflamatorios, moléculas de unión al ADN, terapias que forman radicales de oxígeno, moléculas de transporte de oxígeno, terapias con moléculas de porfirina, gadolinio, formulaciones basadas en partículas, quimioterapias oncológicas, terapias de calor, terapias de ultrasonido y terapias láser.

En algunas realizaciones, se pueden combinar los radiosensibilizadores y/o radioprotectores con un tratamiento para disminuir o aumentar los efectos de la radioterapia, como se expone en Thomas, et al., Radiation Modifiers: Treatment Overview and Future Investigations, Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 20 (2006) 119-139; Senan, et al., Design of Clinical Trials of Radiation Combined with Antiangiogenic Therapy, Oncologist 12 (2007) 465-477. Algunas realizaciones incluyen radioterapia con los siguientes radiosensibilizadores y/o tratamientos: 5-fluorouracilo, antimetabolitos de pirimidina fluorada, citotoxina de fase anti-S, trifosfato de 5-fluorouridina, monofosfato de 2-desoxifluorouridina (Fd-UMP), y trifosfato de 2-desoxifluorouridina, capecitabina, análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, fluoropirimidina, gemcitabina, antimetabolitos, taxanos, docetaxel, inhibidores de la topoisomerasa I, irinotecan, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, radiosensibilizadores de células hipóxicas, terapia antiangiogénica, bevacizumab, anticuerpo monoclonal recombinante, mediación de Ras y receptor del factor de crecimiento epidérmico, vector del factor de necrosis tumoral, vector adenoviral Egr-TNF (TNF-Ad5.Egr), y la

hipertermia. En algunas realizaciones, las realizaciones incluyen radioterapia con las siguientes radioprotectores y/o tratamientos: amifostina, sucralfato, tiol citoprotector, vitaminas y antioxidantes, vitamina C, tocoferol-monoglucósido, pentoxifilina, alfa-tocoferol, beta-caroteno, y pilocarpina.

5 Los agentes antiangiogénicos (AA) tienen como objetivo inhibir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante unión y neutralización de VEGF, que es un ligando con un papel central en las rutas de señalización que controlan el desarrollo de los vasos sanguíneos. Los hallazgos sugieren que la terapia anti-VEGF tiene un efecto antivasculardirecto en los tejidos humanos. En contraste, los inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña (TKIs) previenen la activación de los VEGFR, inhibiendo así las rutas de señalización corriente abajo en lugar de la unión directamente a VEGF. Los agentes que dañan la vasculatura (los VDA) causan un rápido cierre de la vasculatura establecida, llevando a la muerte de tejidos secundarios. Los agentes que desestabilizan los microtúbulos, incluyendo combretastatinas y ZD6126, y los fármacos relacionados con el ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) son dos grupos principales de los agentes que dañan la vasculatura. También se pueden utilizar inhibidores mixtos, incluyendo agentes tales como los inhibidores de EGFR o agentes neutralizantes y agentes anticancerígenos citotóxicos.

15 Terapia radiodinámica

La terapia radiodinámica se refiere a la combinación de rayos X colimados con una terapia sistémica administrada concomitantemente. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "agentes radiodinámicos" pretende tener su significado ordinario y sencillo, que incluye, sin limitación, los agentes que responden a radiación, tal como rayos X, y los agentes que sensibilizan un tejido para los efectos de la radiación. De modo similar a la terapia fotodinámica, un compuesto se administra o de forma sistémica o en el cuerpo vítreo; la región del ojo a ser tratada, se selecciona entonces directamente con radioterapia utilizando el modelo de ojo descrito anteriormente. La región seleccionada como objetivo puede ser localizada con precisión utilizando el modelo de ojo y después se puede aplicar la radiación con precisión a esa región utilizando el sistema PORT y el sistema de imagen virtual basado en los datos oculares. Se pueden utilizar tamaños de haces de aproximadamente 1 mm o menos en la terapia radiodinámica para tratar trastornos oculares si el objetivo son drusas por ejemplo. En otros ejemplos, el tamaño del haz es menor que aproximadamente 6 mm.

Aunque se han descrito ciertos aspectos y realizaciones de la divulgación, solamente se han presentado a modo de ejemplo, y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. De hecho, los nuevos métodos y sistemas descritos en esta memoria se pueden realizar en una variedad de otras formas sin apartarse del espíritu de la misma. La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (10), para administrar radiación a un ojo (210, 2720), que comprende:
un modelo de ojo derivado de los datos anatómicos del ojo de un paciente:
un emisor (200) adaptado para administrar al ojo un haz de rayos X que tiene una energía máxima de 10 keV a 500 keV;
una guía de posición, acoplada al emisor que, basándose en el modelo de ojo, posiciona el emisor con respecto a una localización sobre o en el ojo, para administrar el haz de rayos X a un objetivo sobre o en el ojo;
un colimador (1030, 1040, 1052, 3315) adaptado para colimar el haz de radiación hasta una anchura de 0,5 mm a 6 mm, en donde el haz de radiación tiene una penumbra inferior al diez por ciento a una distancia de hasta 50 cm desde el colimador; y
un módulo de planificación (800) que se adapta para (i) determinar, basándose en el modelo de ojo, al menos dos entre objetivo del haz, intensidad del haz, energía del haz, trayectoria del haz, tamaño del campo de tratamiento, forma del campo de tratamiento, distancia desde el emisor al objetivo, tiempo de exposición, y dosis, y (ii) enviar información a la guía de posición;
en donde la guía de posición, en base a la información, se adapta para mover al emisor alrededor de un eje de tratamiento y ajusta un ángulo de administración del haz de rayos X mediante el emisor con respecto al eje de tratamiento de tal modo que el haz de rayos X se administra al objetivo.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la guía de posición se adapta para posicionar al emisor, basándose en la información del módulo de planificación (800), de tal modo que el emisor (200) dirija un primer haz de radiación en una primera posición a través de una primera porción del ojo a una región de tratamiento dentro del ojo.
3. El sistema de la reivindicación 2, en donde la guía de posición se adapta para posicionar al emisor (200), basándose en la información del módulo de planificación (800), de tal modo que el emisor (200) dirija un segundo haz de radiación en una segunda posición a través de una segunda porción del ojo a una región de tratamiento dentro del ojo.
4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el módulo de planificación (800), se adapta para recibir la entrada de datos de un usuario, afectando la entrada a una salida del módulo de planificación.
5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un módulo de detección que detecta una posición del ojo y transmite información relativa a la posición del ojo al módulo de planificación.
6. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un módulo de detección que detecta una posición del ojo y transmite información relativa a la posición del ojo a la guía de posición.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el colimador (1300), cuando está en uso, se posiciona dentro de 10 cm del objetivo cuando el haz de radiación se administra al objetivo.
8. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un detector (2055) que detecta que el ojo del paciente se ha movido de tal modo que el haz de radiación no se dirige al objetivo.
9. El sistema de la reivindicación 8, en donde el emisor se configura para no emitir automáticamente el haz de radiación si el ojo del paciente se ha movido fuera de una posición o variedad de posiciones predeterminadas.
10. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un emisor láser que emite un rayo láser que pasa a través de un colimador y se dirige hacia el ojo.

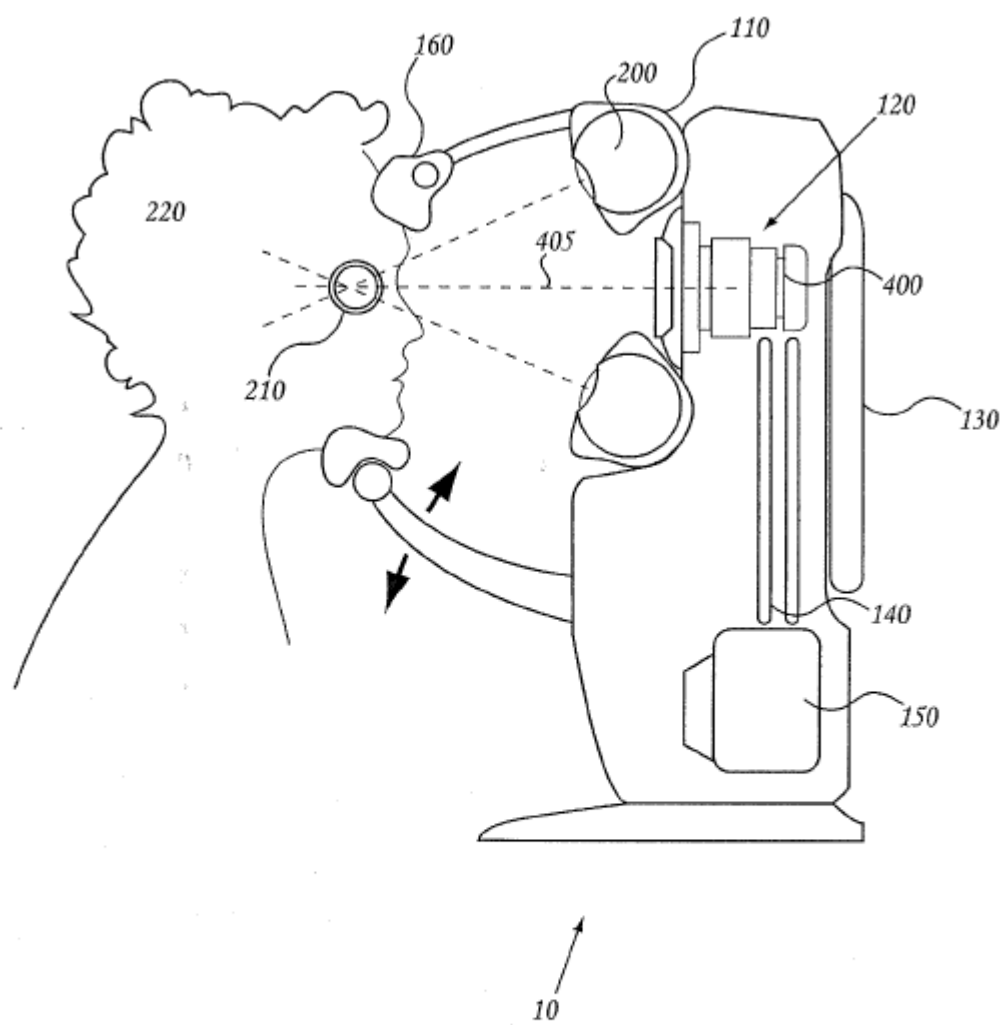


FIG. 1A

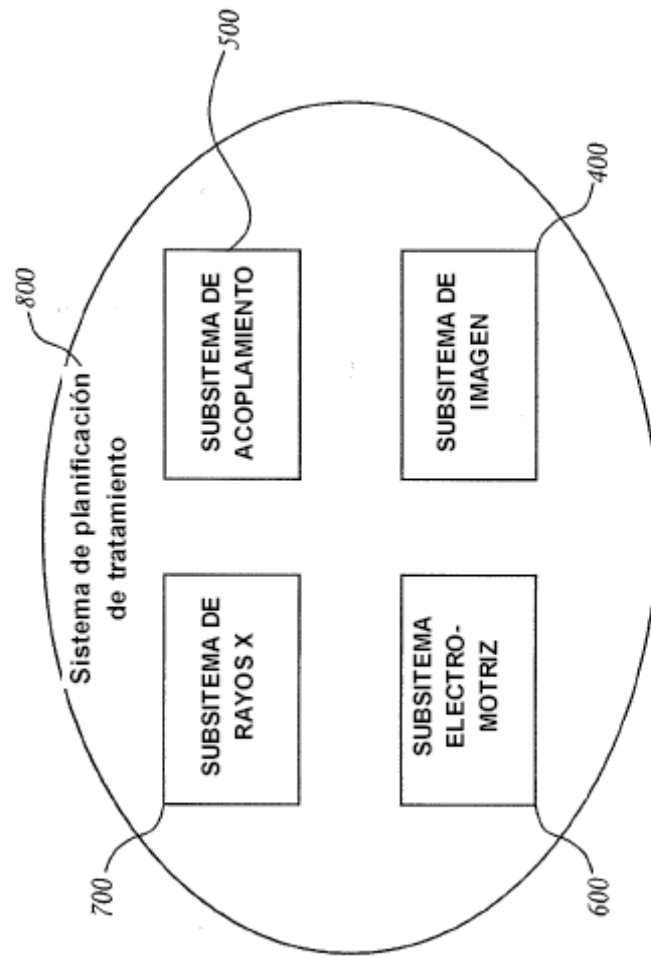


FIG. 1B

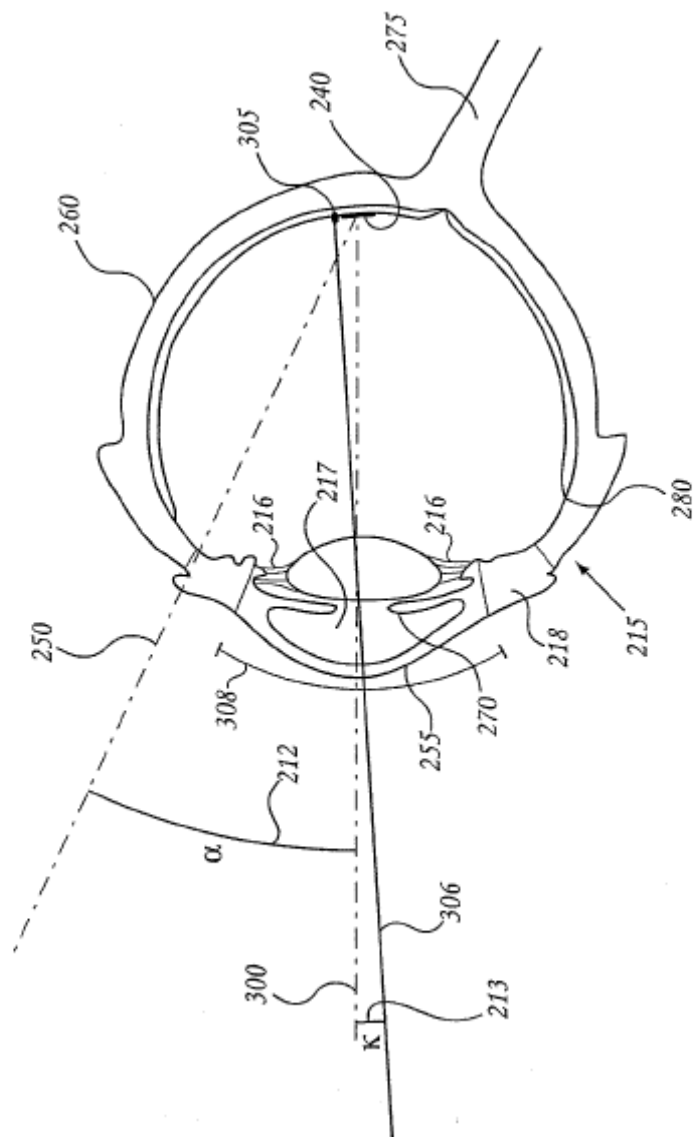


FIG. 1C

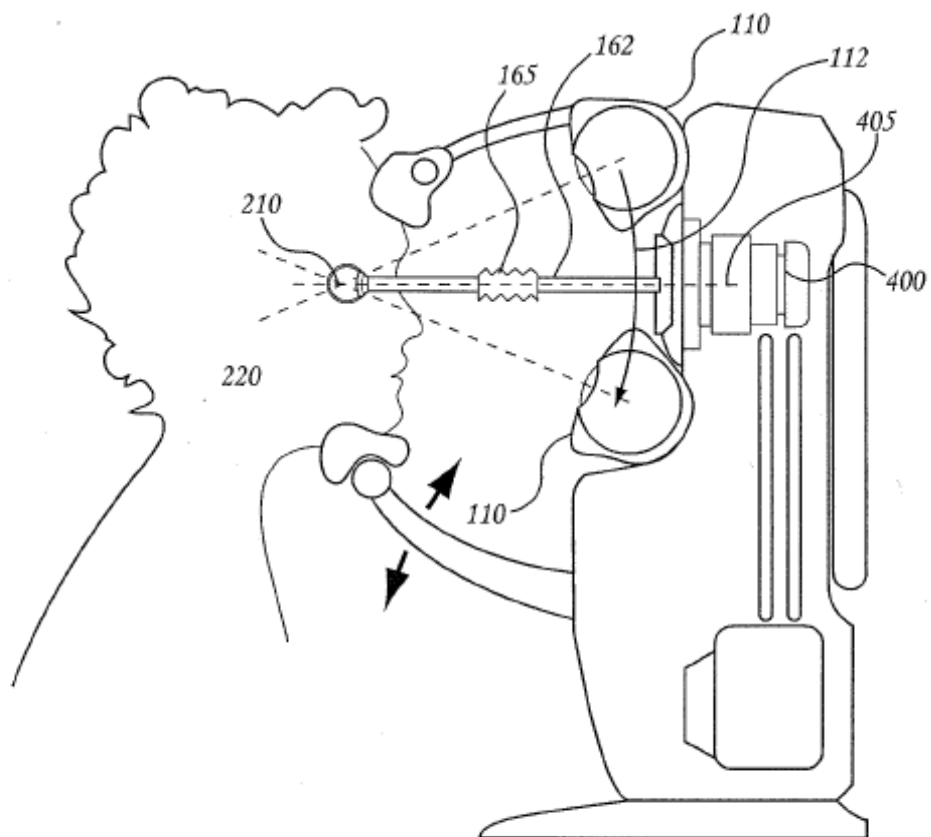


FIG. 1D

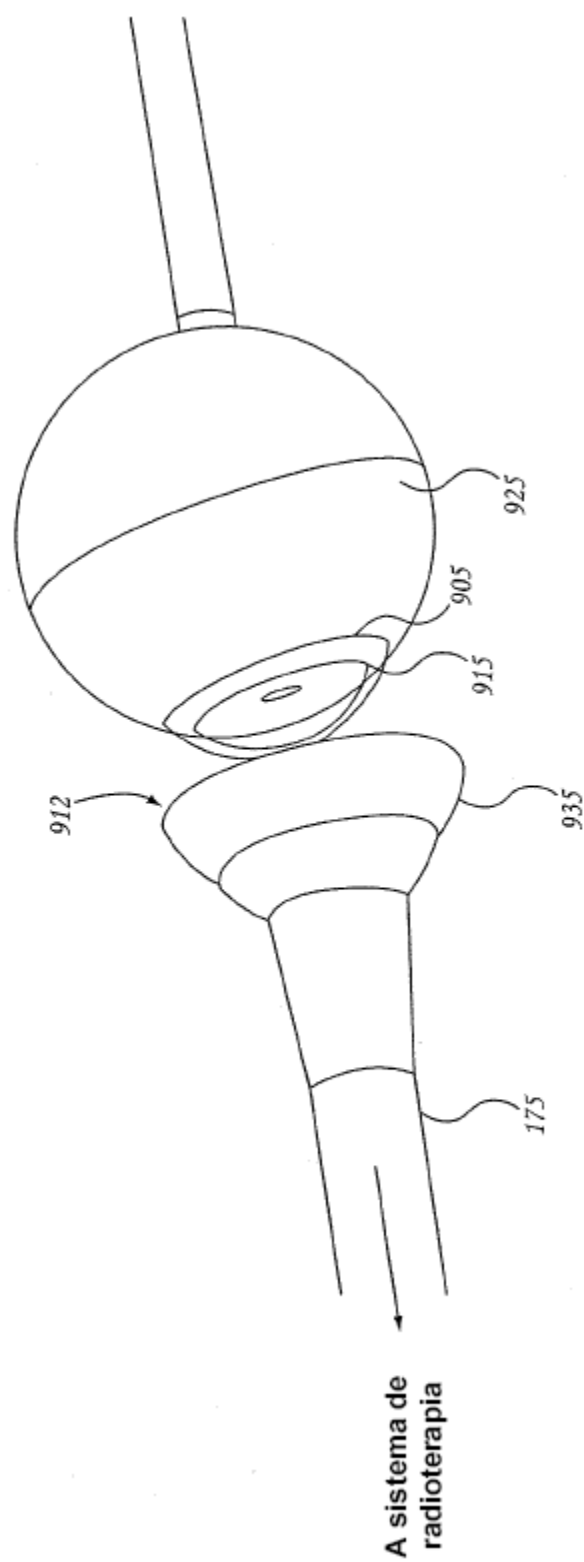


FIG. 1E

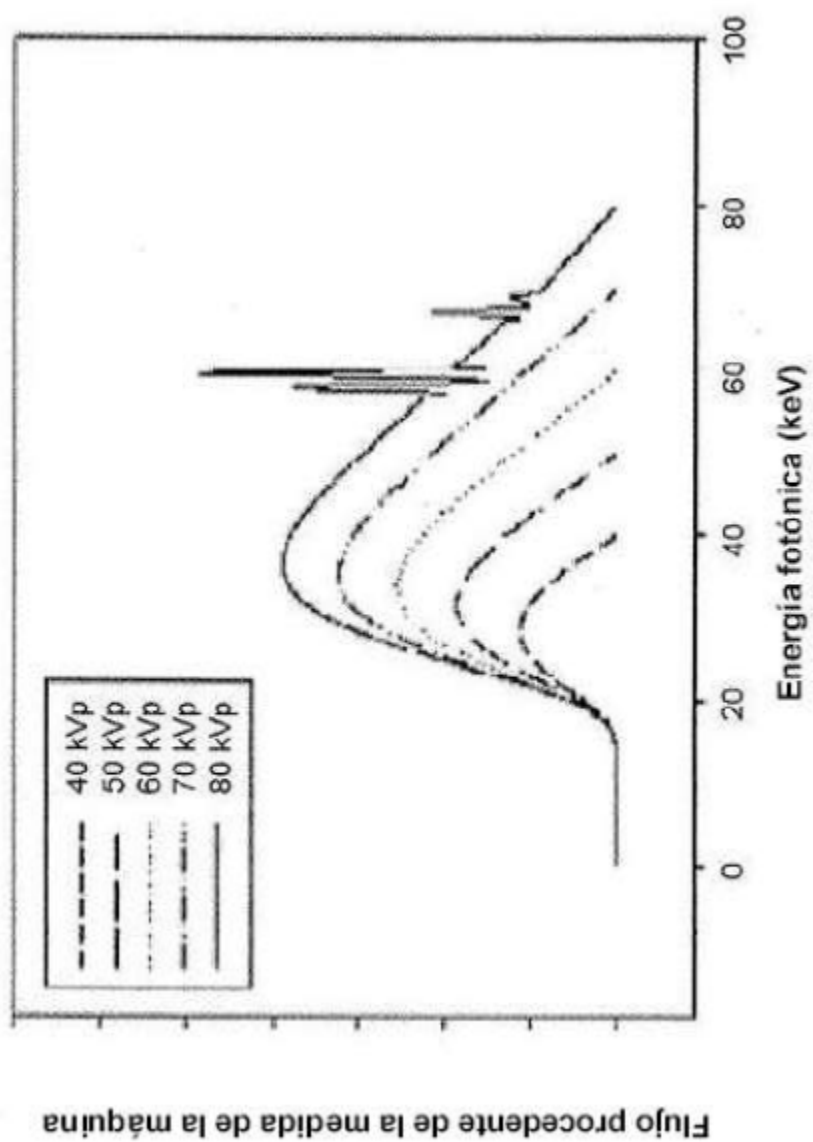


FIG. 1F

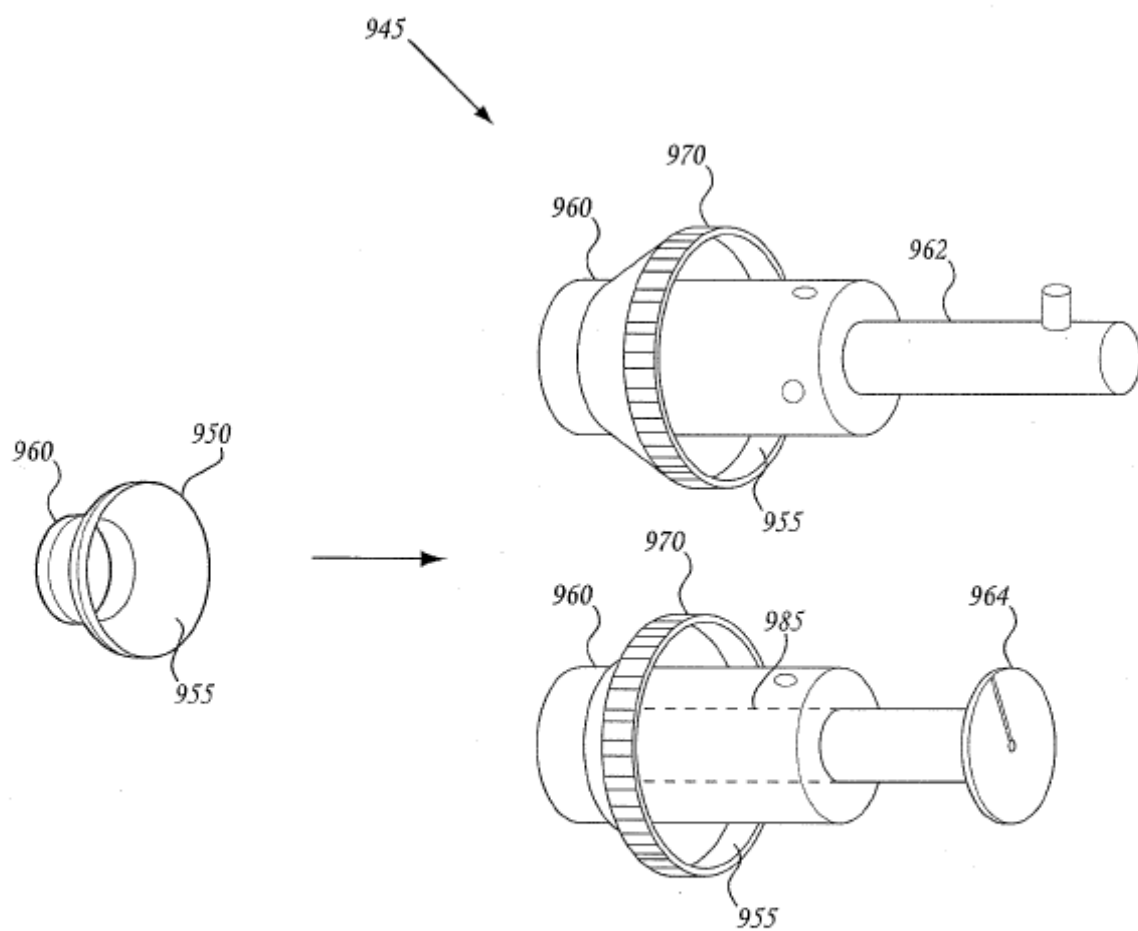


FIG. 1G

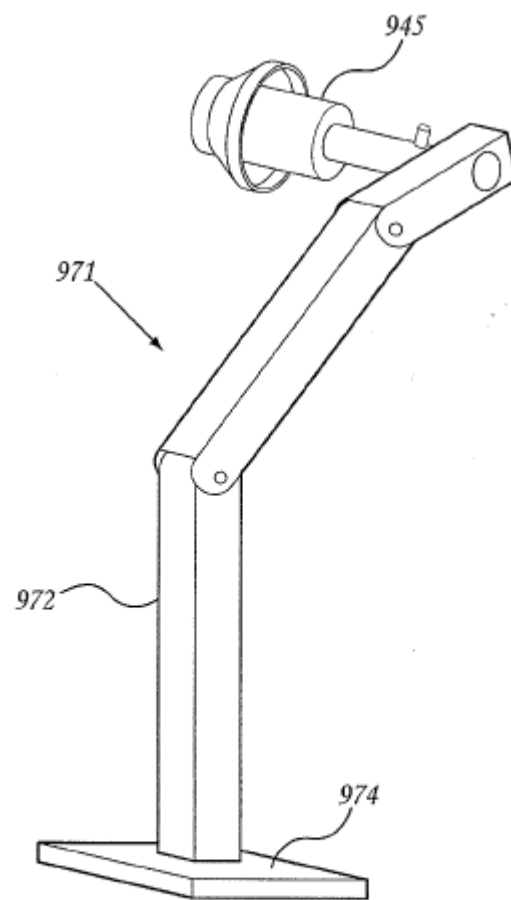


FIG. 1H

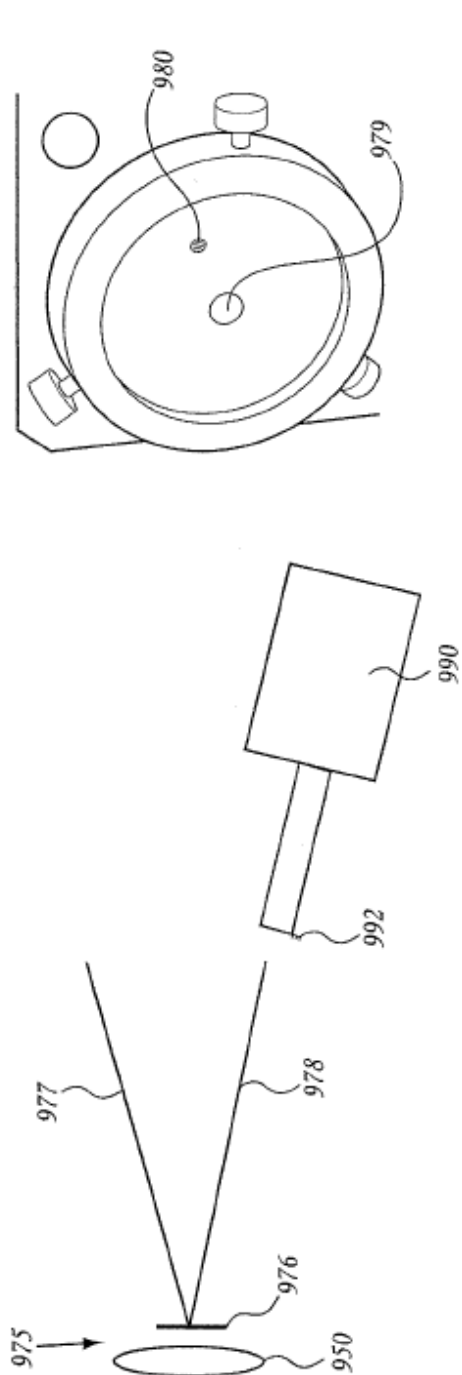


FIG. 1I

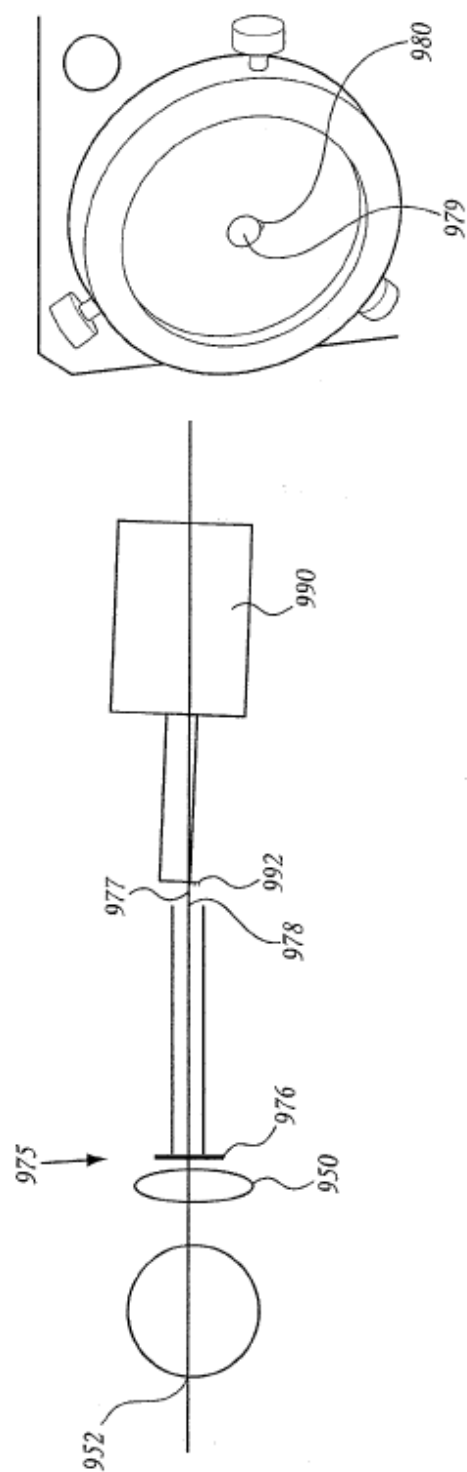


FIG. 1J

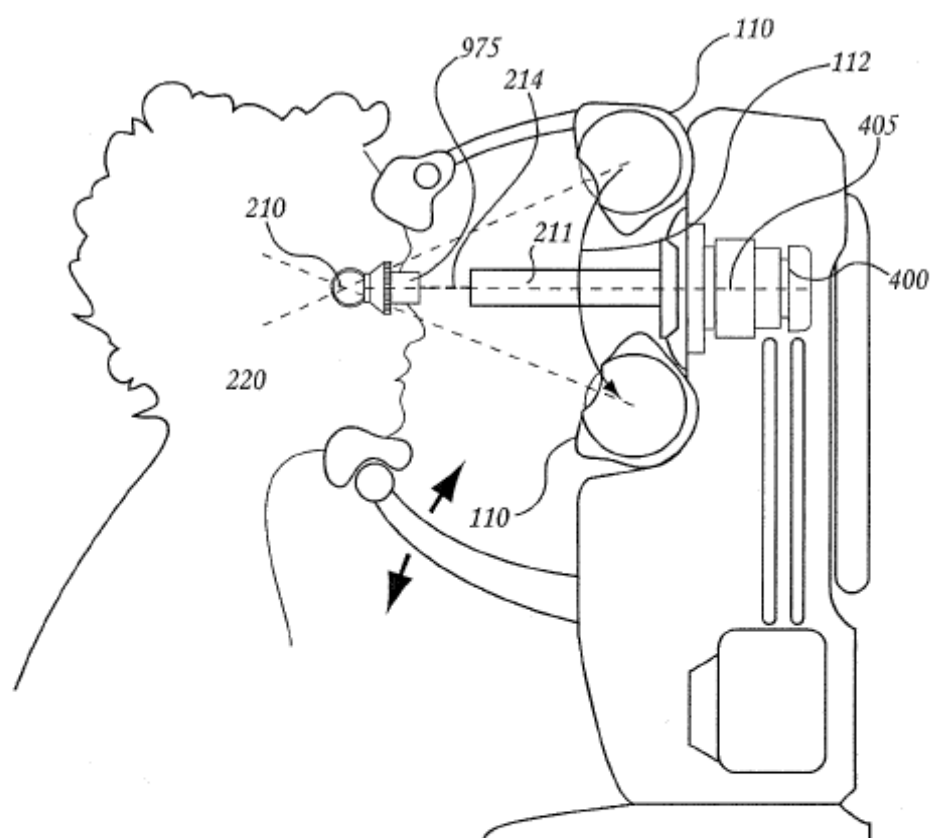


FIG. 1K

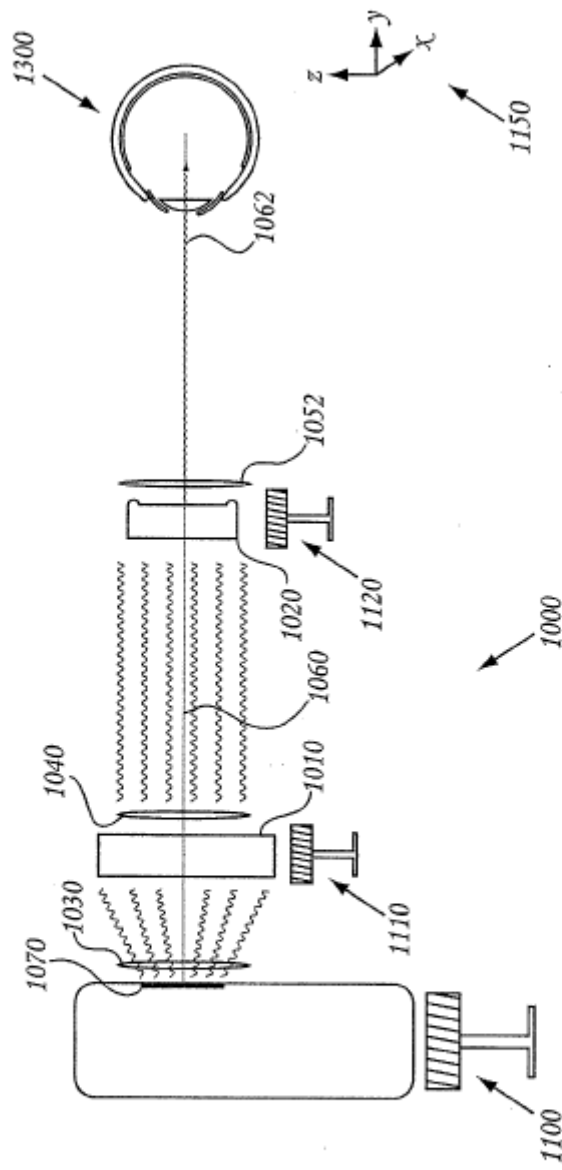


FIG. 2A

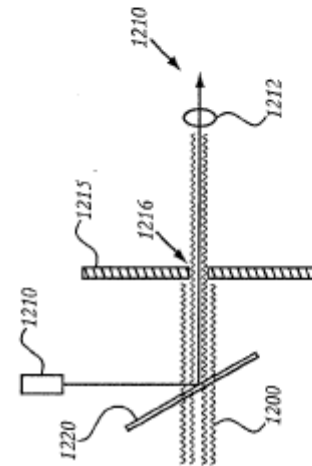


FIG. 2B'

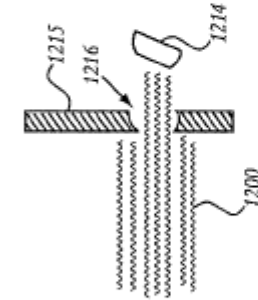


FIG. 2B''

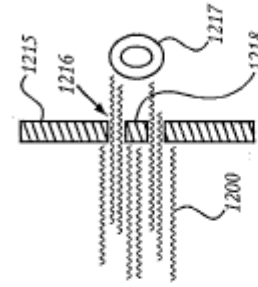


FIG. 2B'''

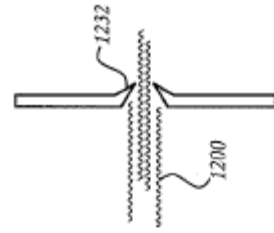


FIG. 2B''''

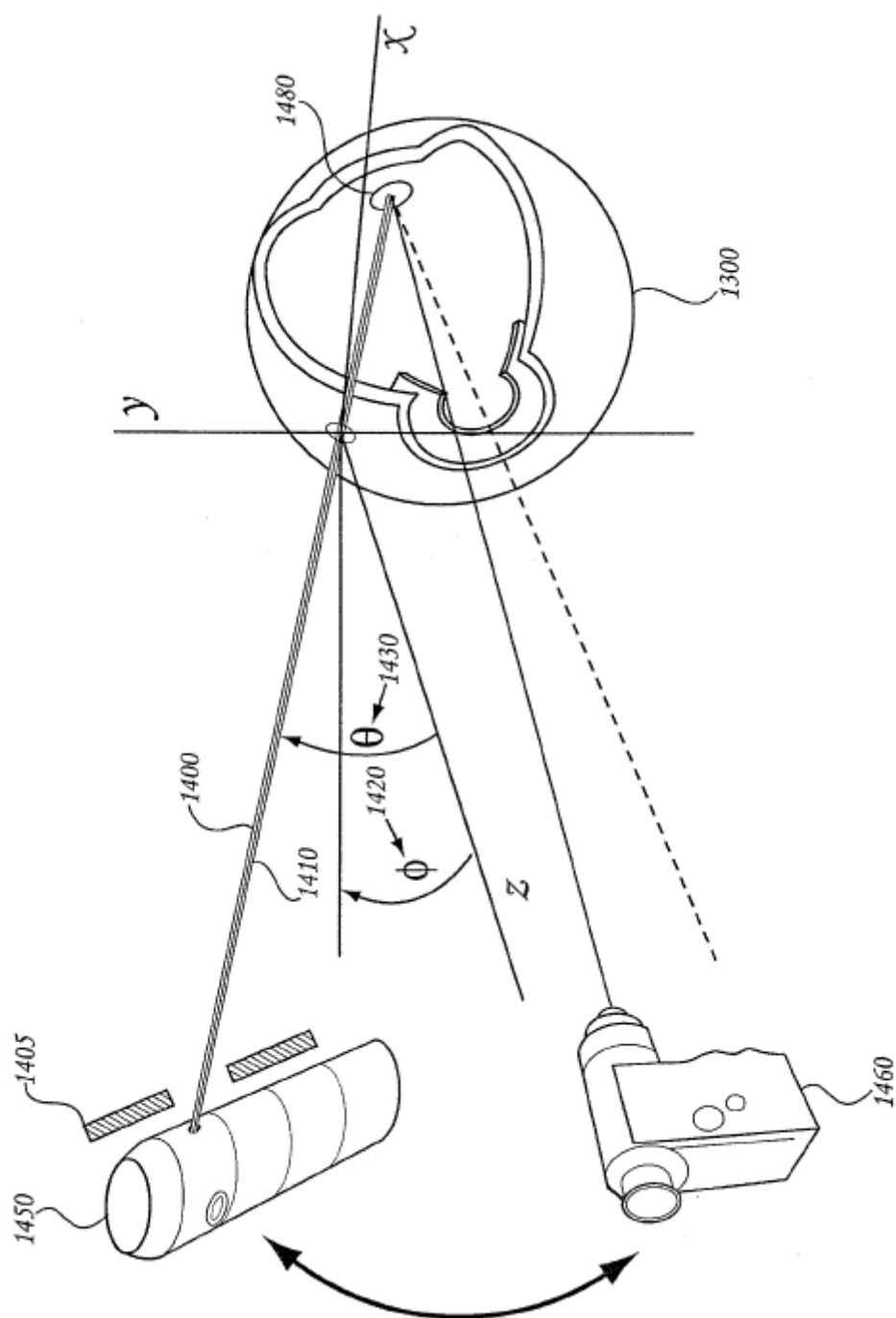


FIG. 2C

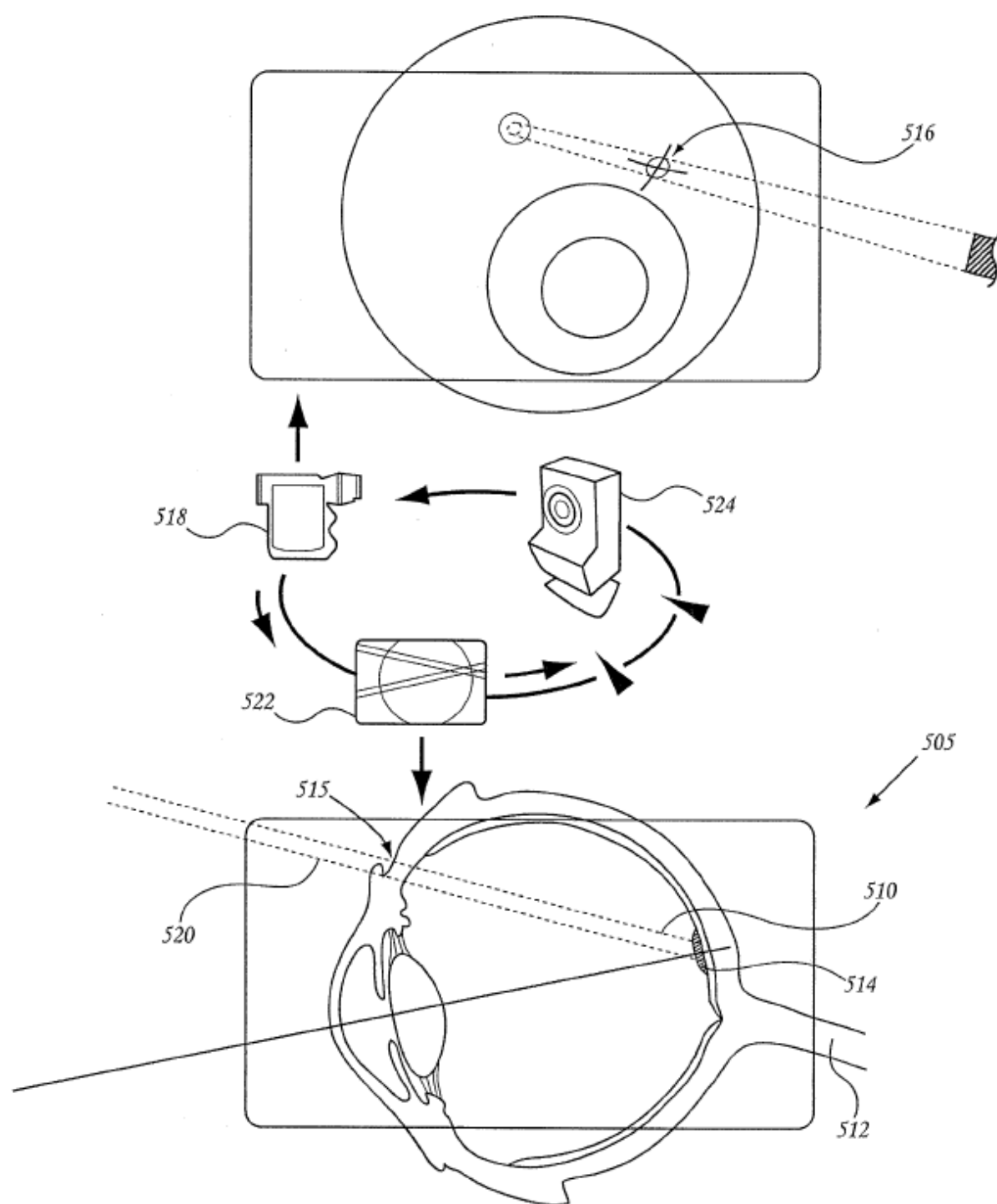


FIG. 2D

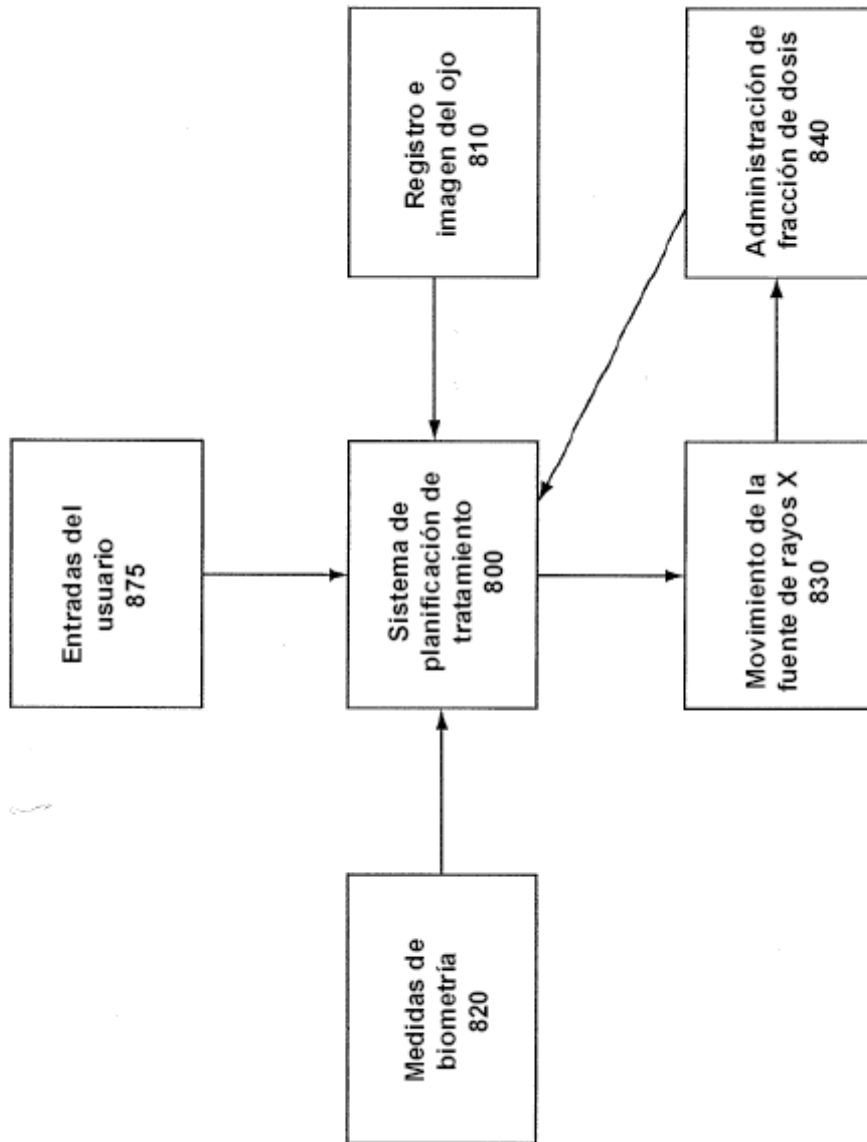


FIG. 2E

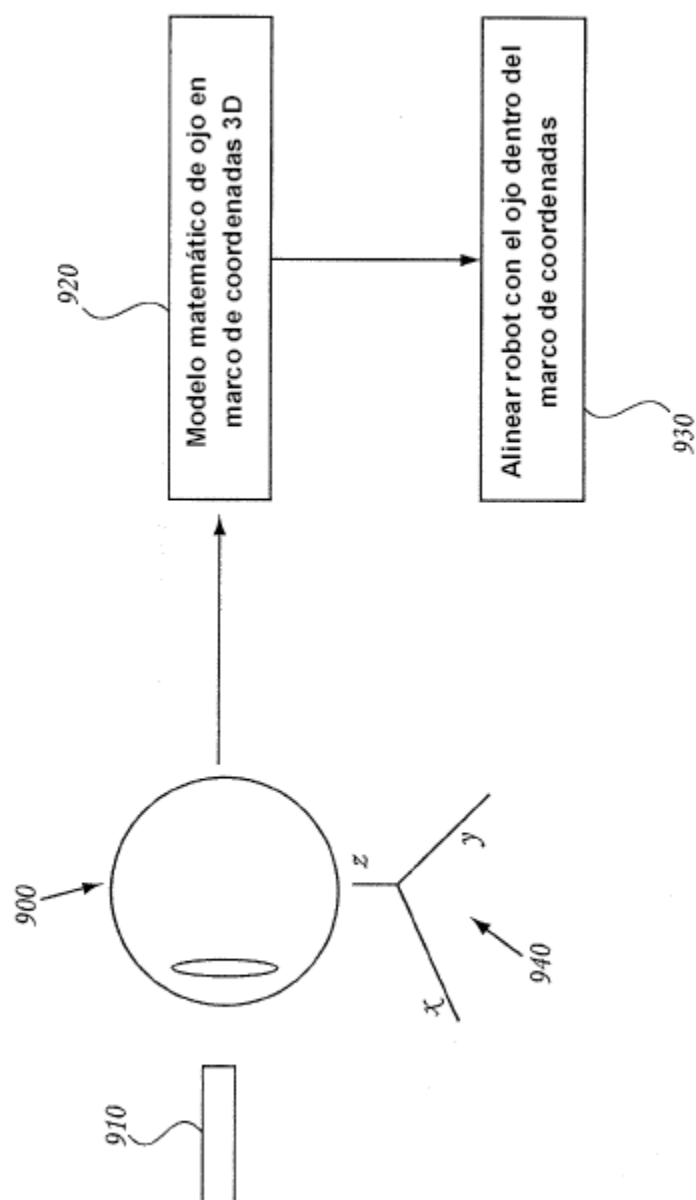


FIG. 2F

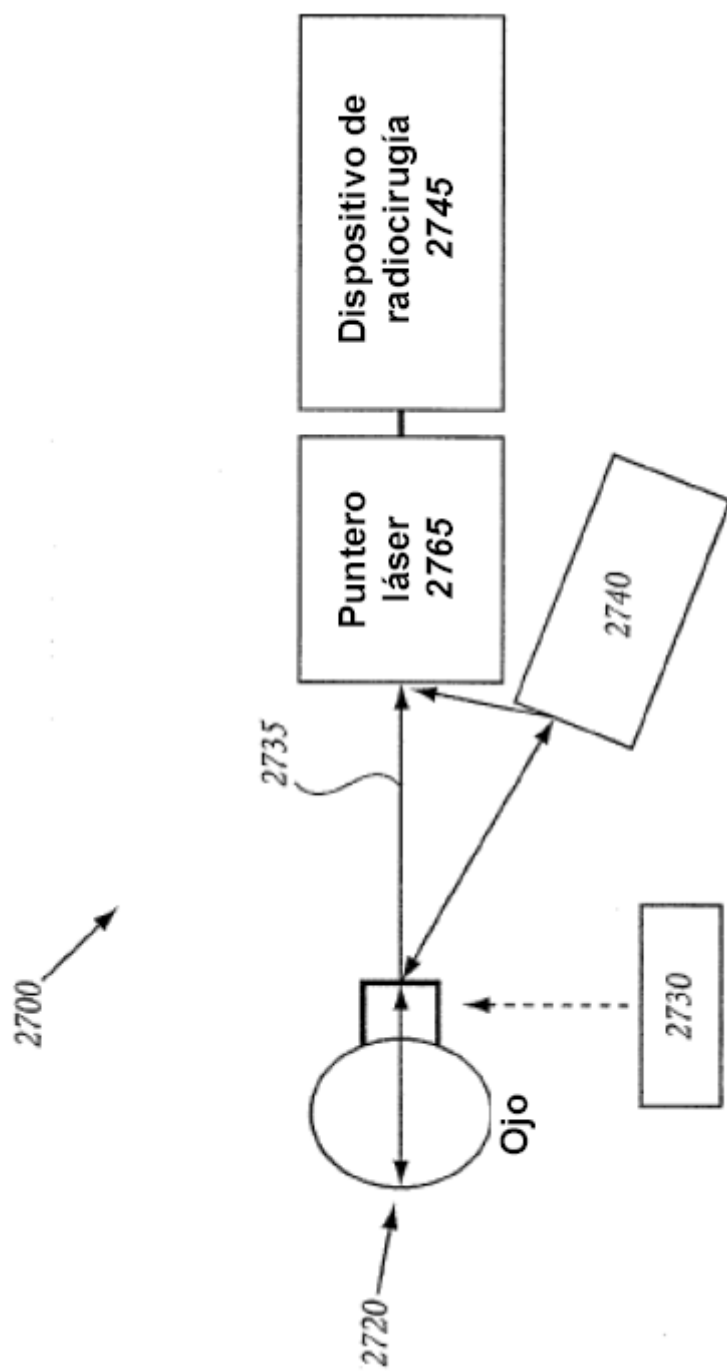


FIG. 2G

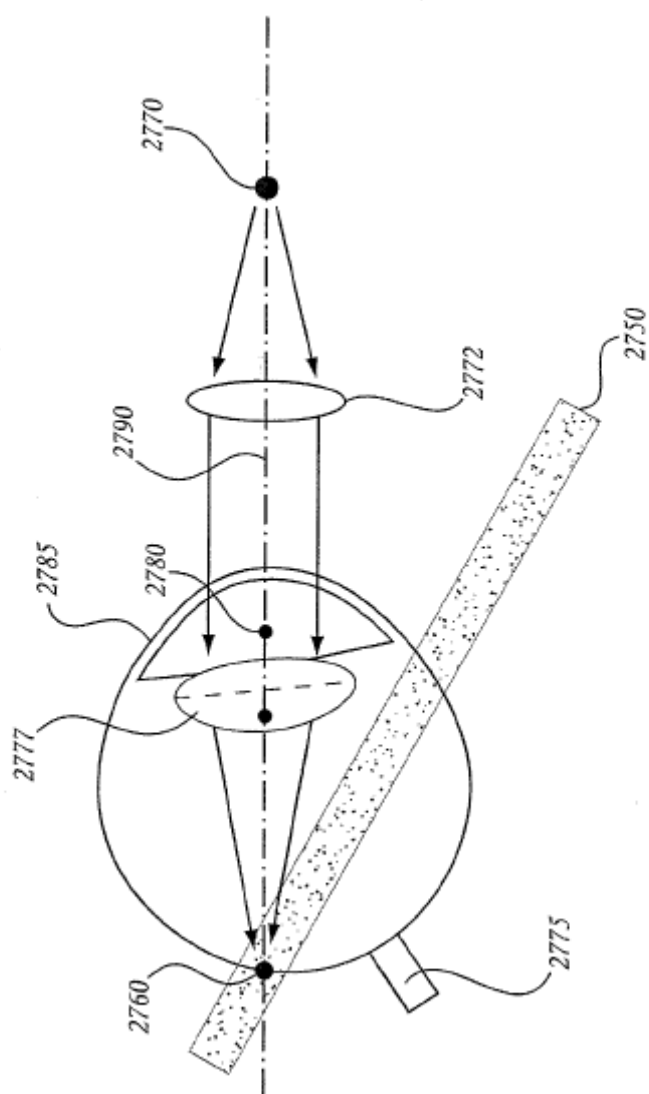
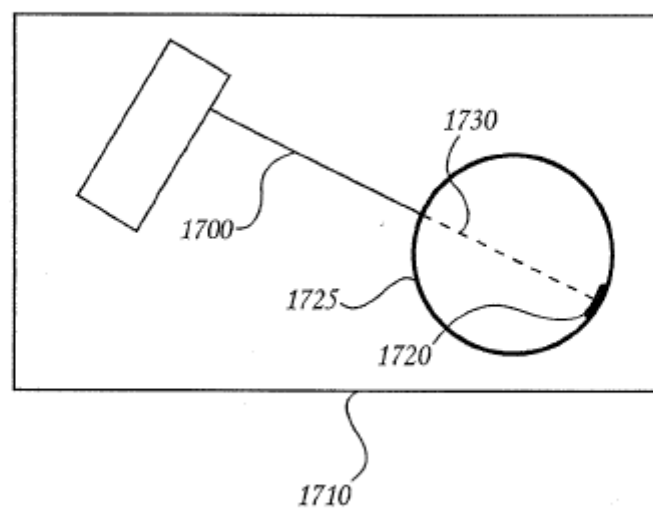
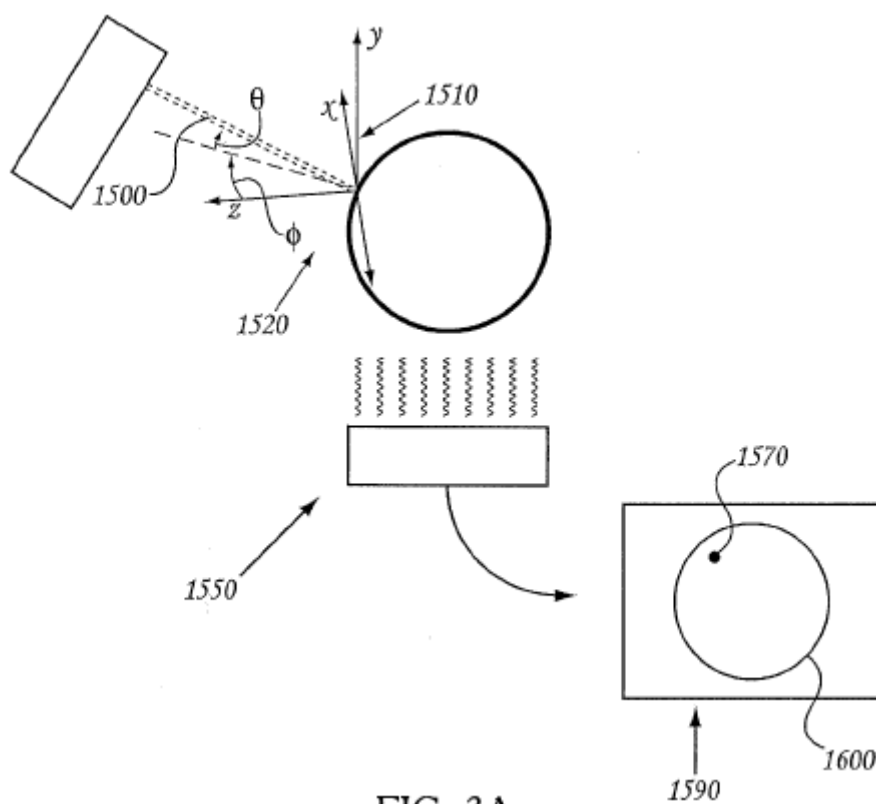


FIG. 2H



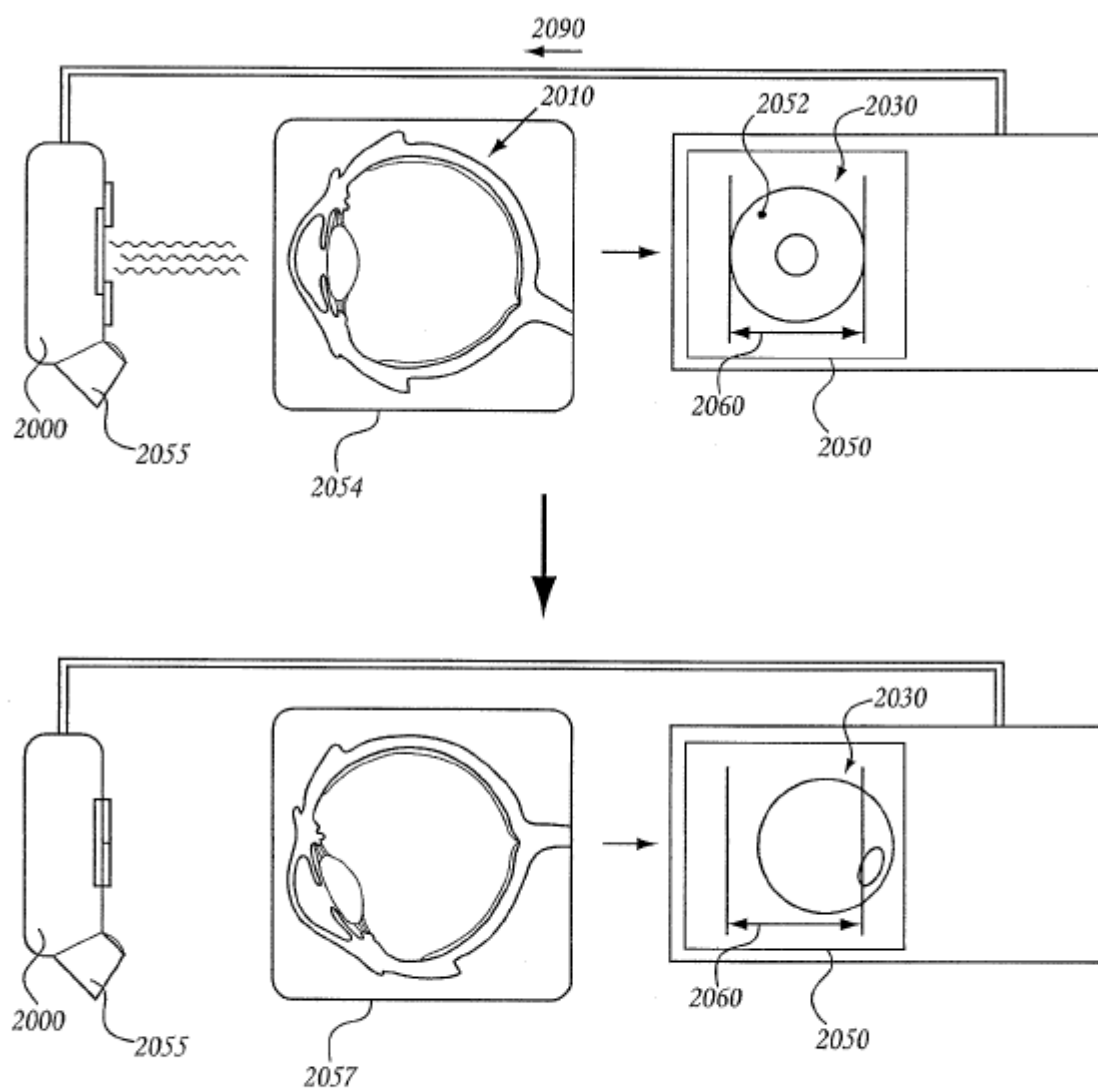


FIG. 4

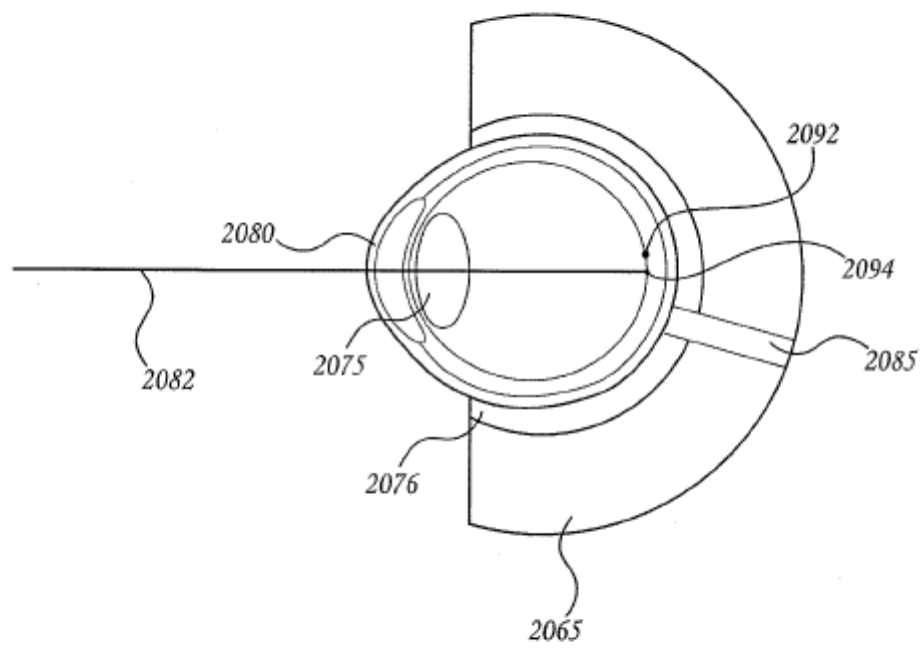


FIG. 5

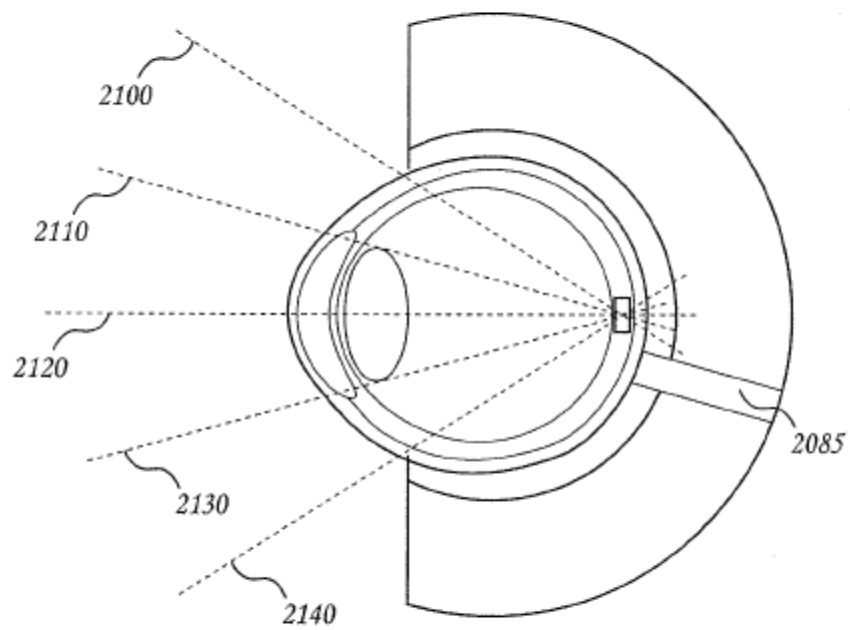
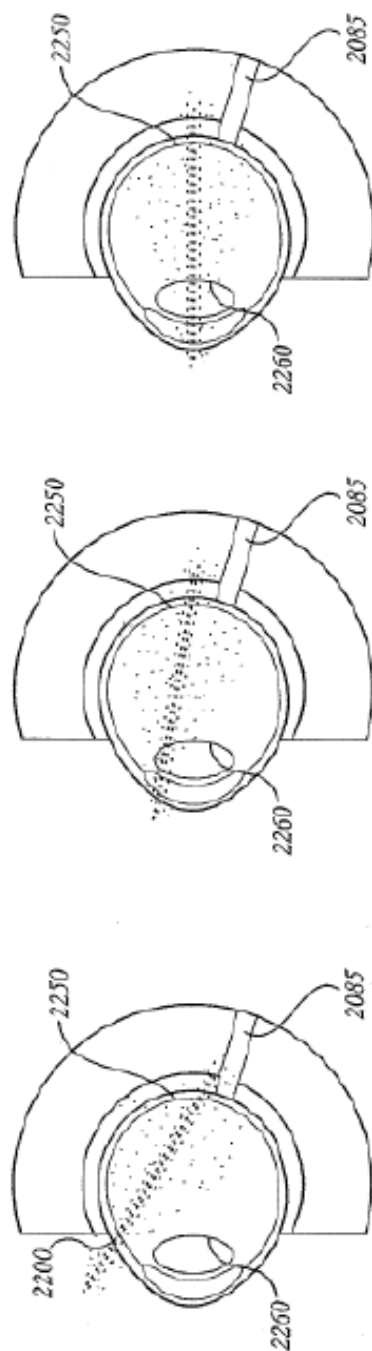
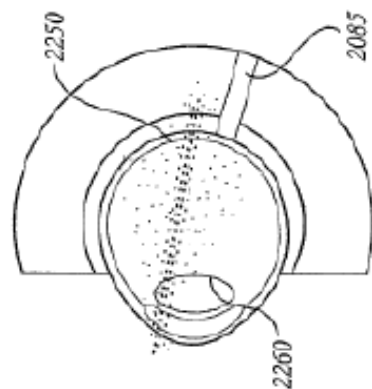


FIG. 6



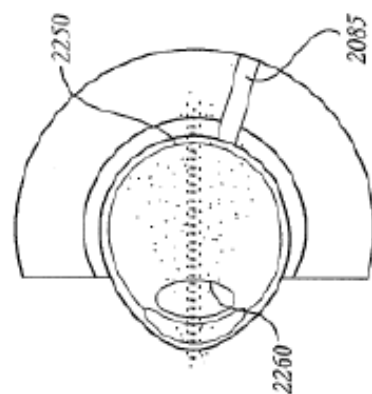
Haz 1

FIG. 7A



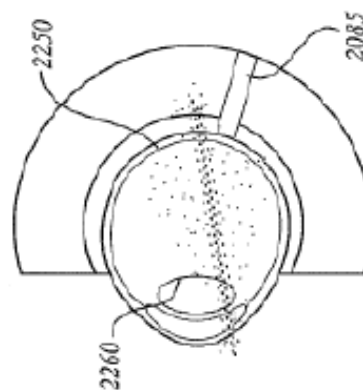
Haz 2

FIG. 7B



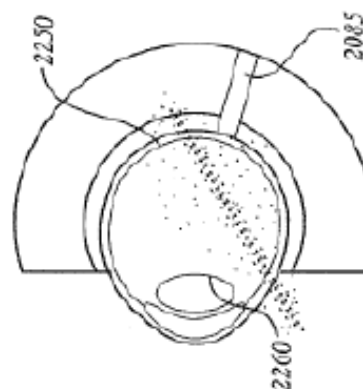
Haz 3

FIG. 7C



Haz 5

FIG. 7E



Haz 4

FIG. 7D

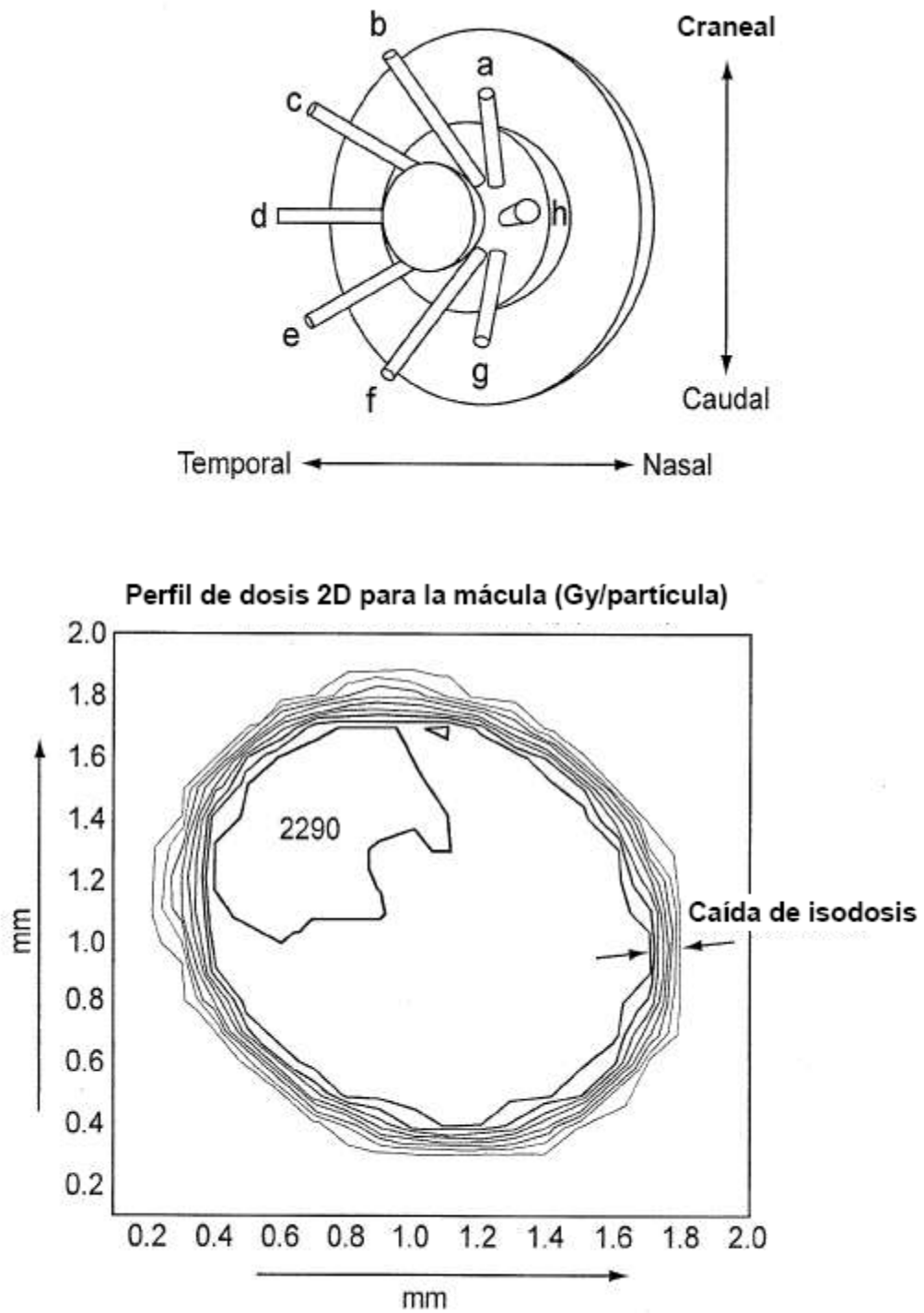


FIG. 7F

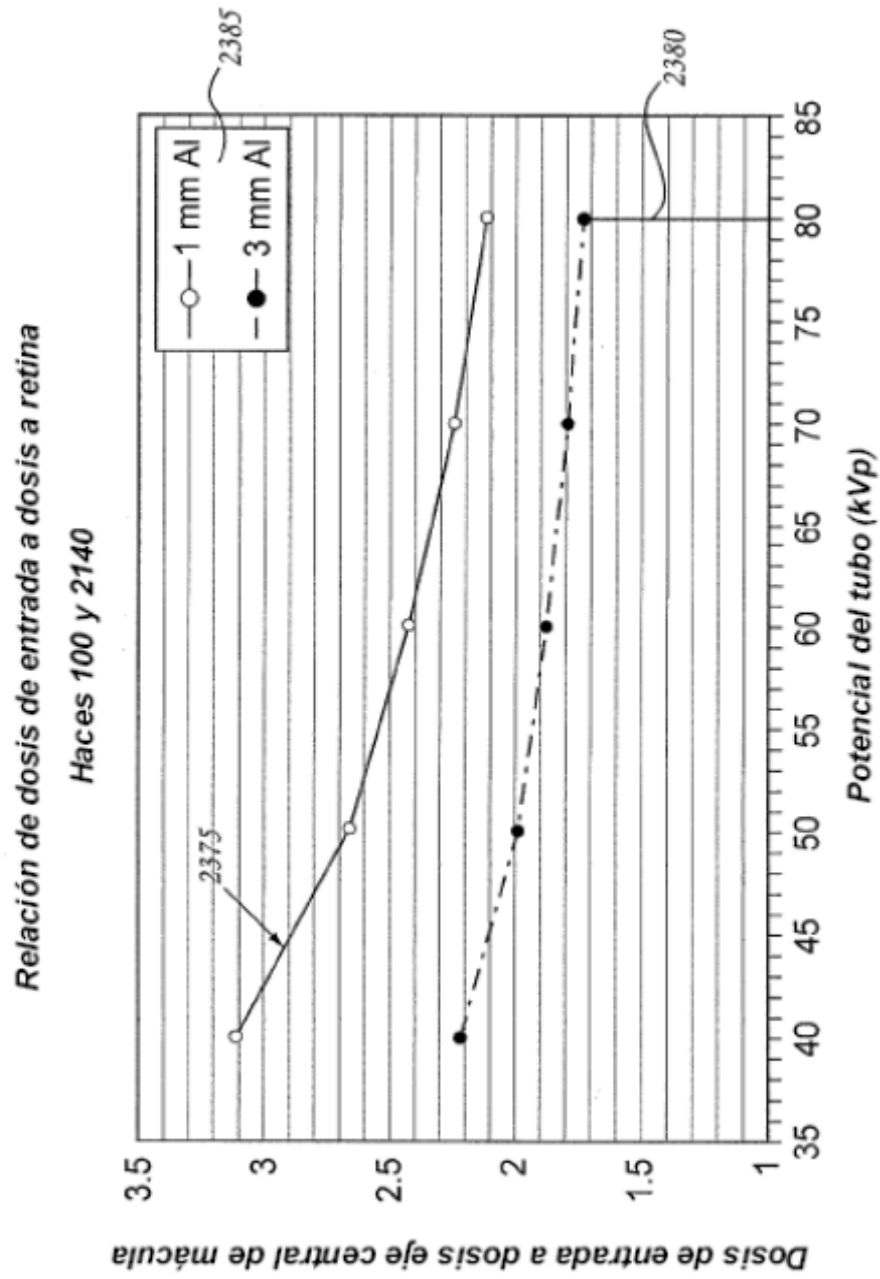


FIG. 8

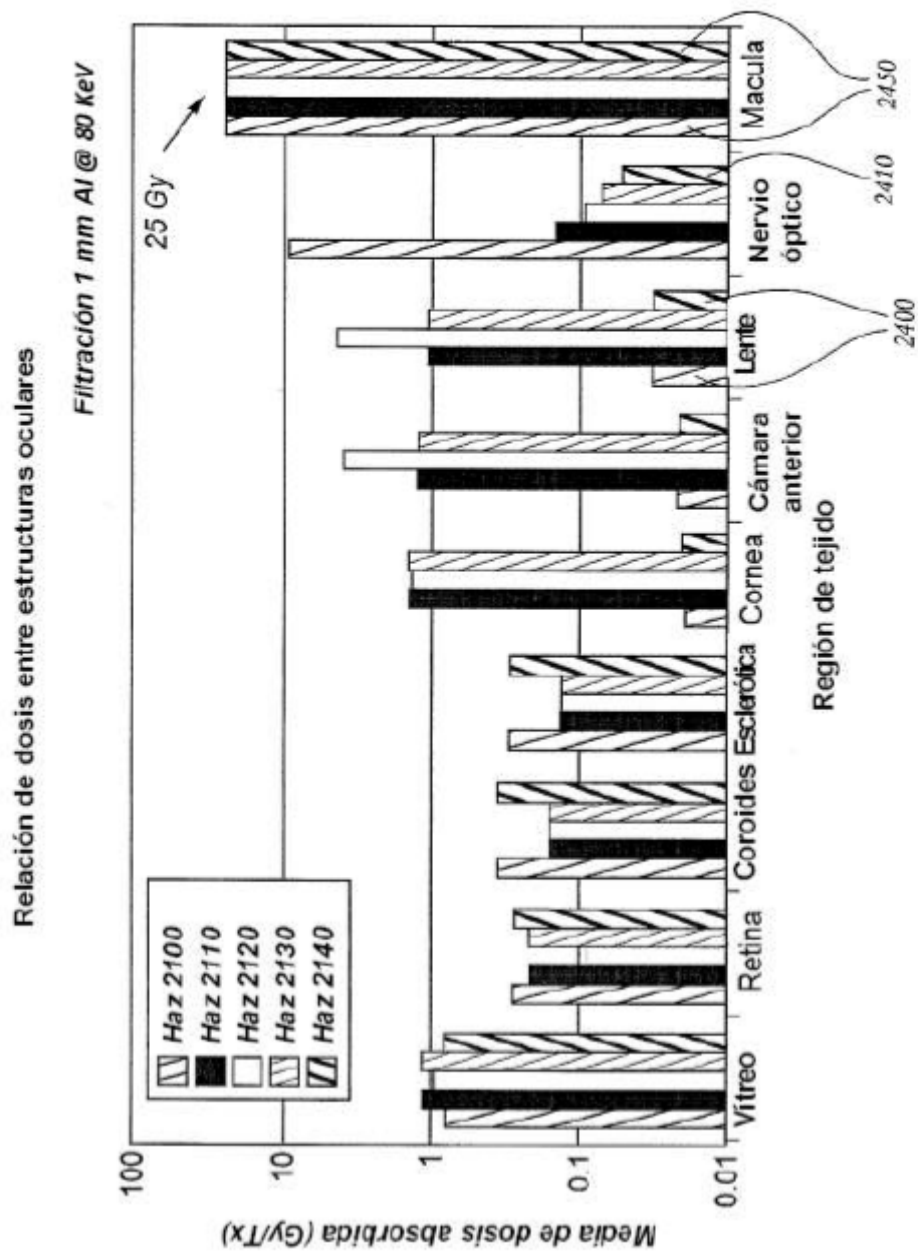


FIG. 9

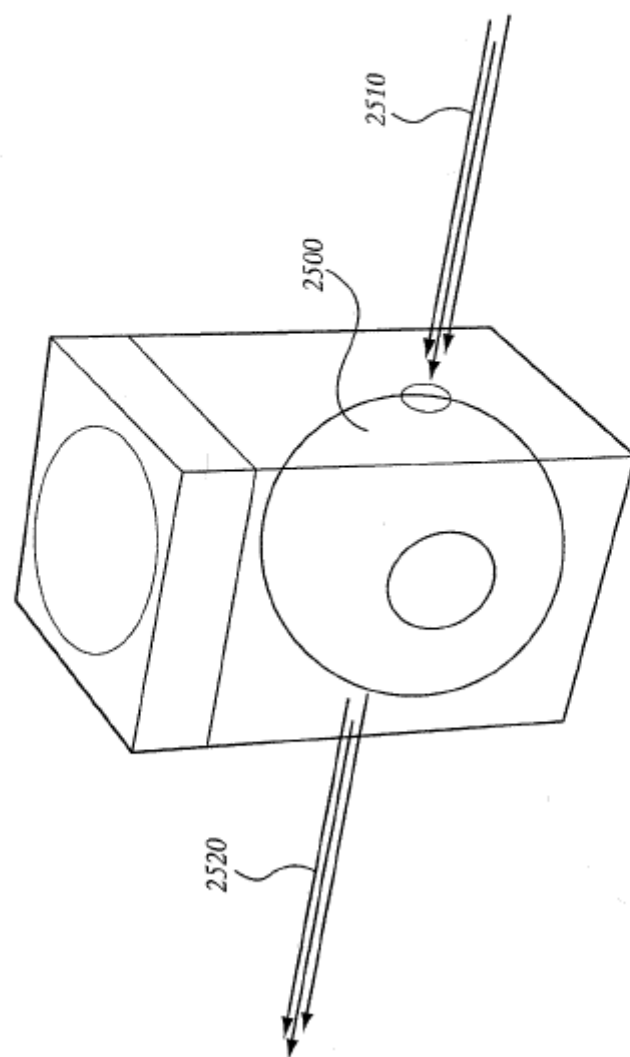
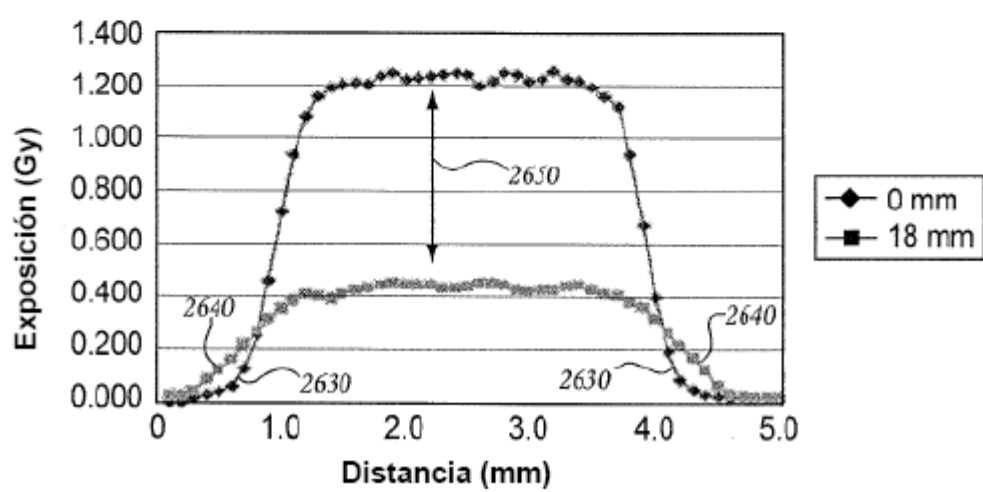
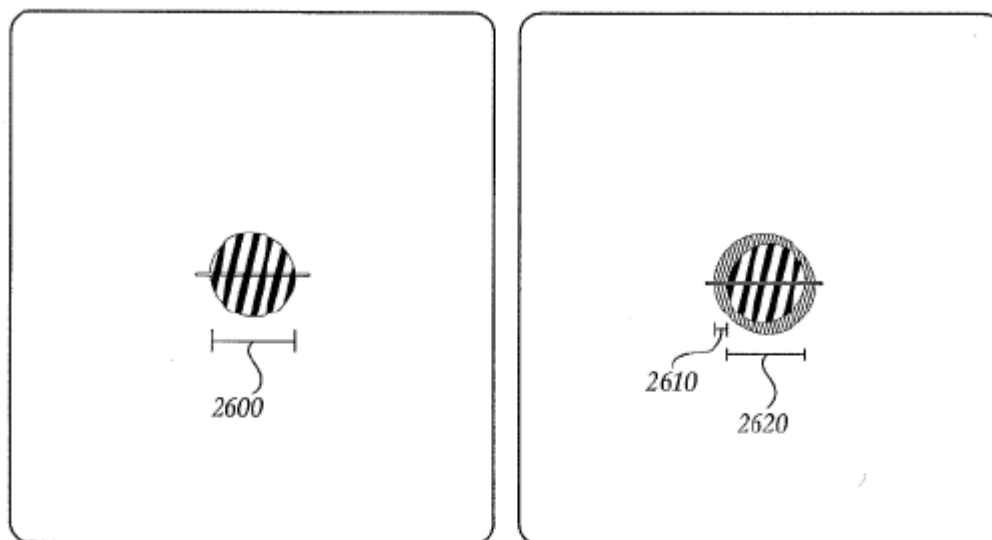


FIG. 10



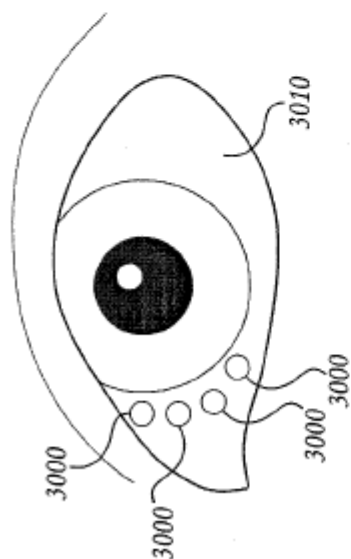


FIG. 11C

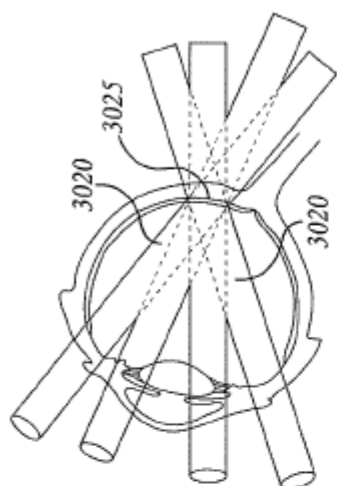


FIG. 11D

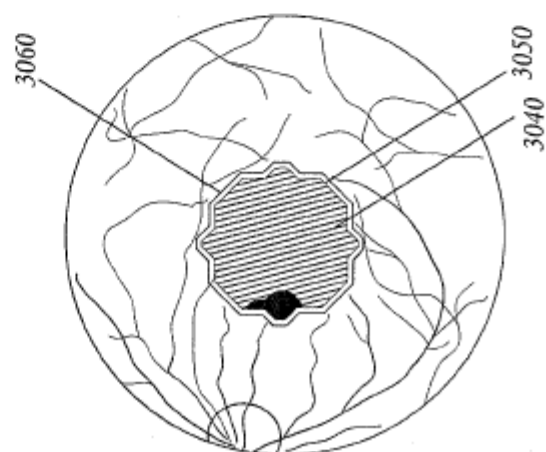


FIG. 11E

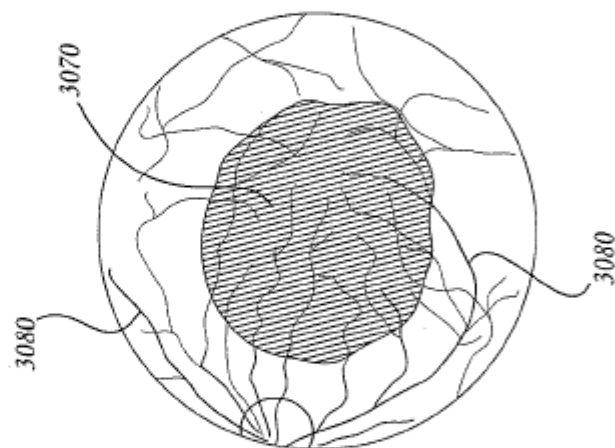


FIG. 11F

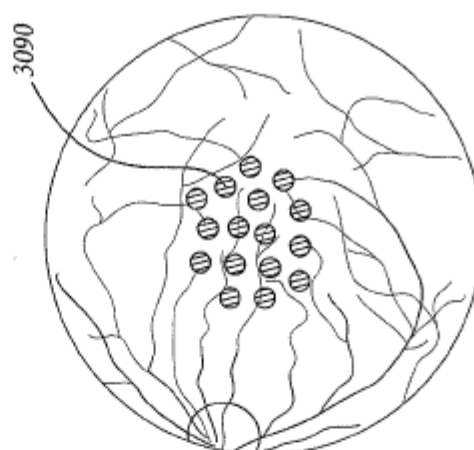


FIG. 11G

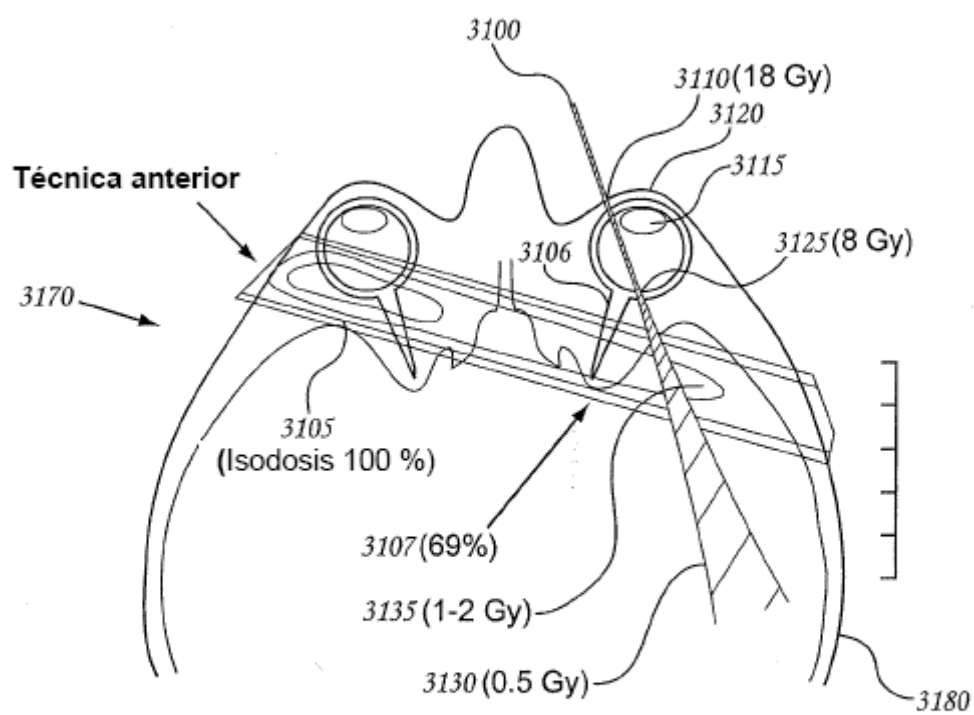


FIG. 11H

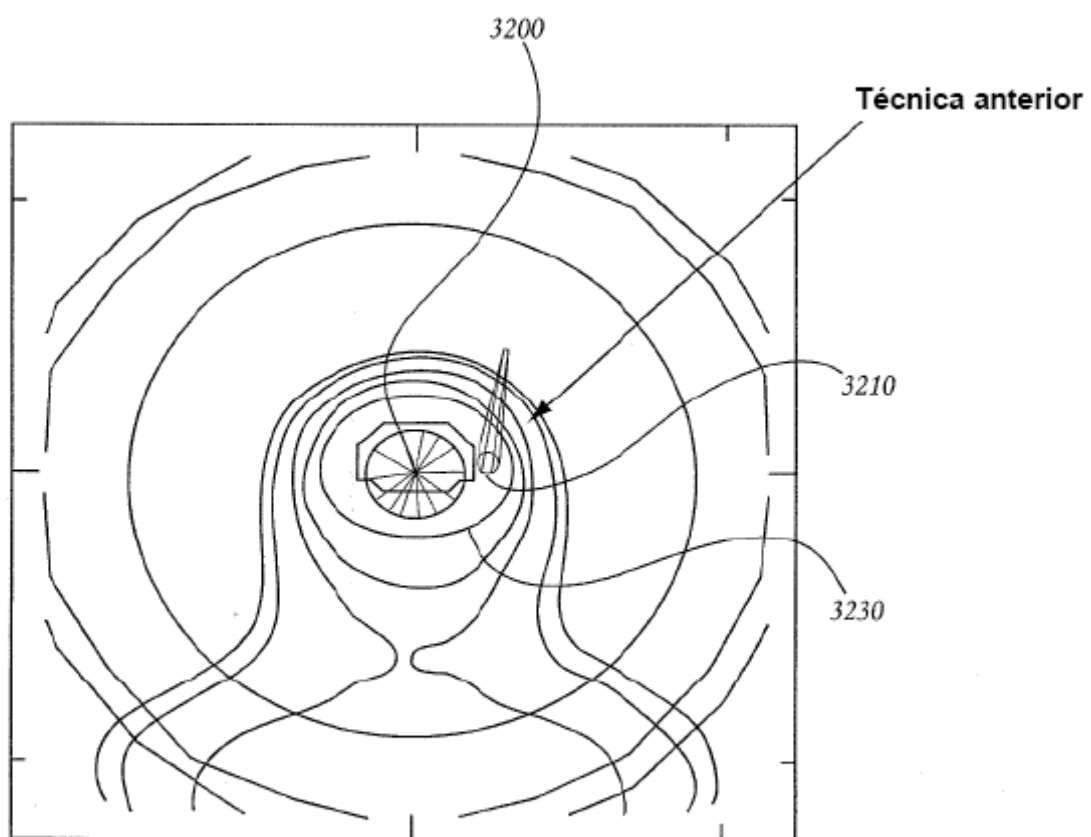


FIG. 11I

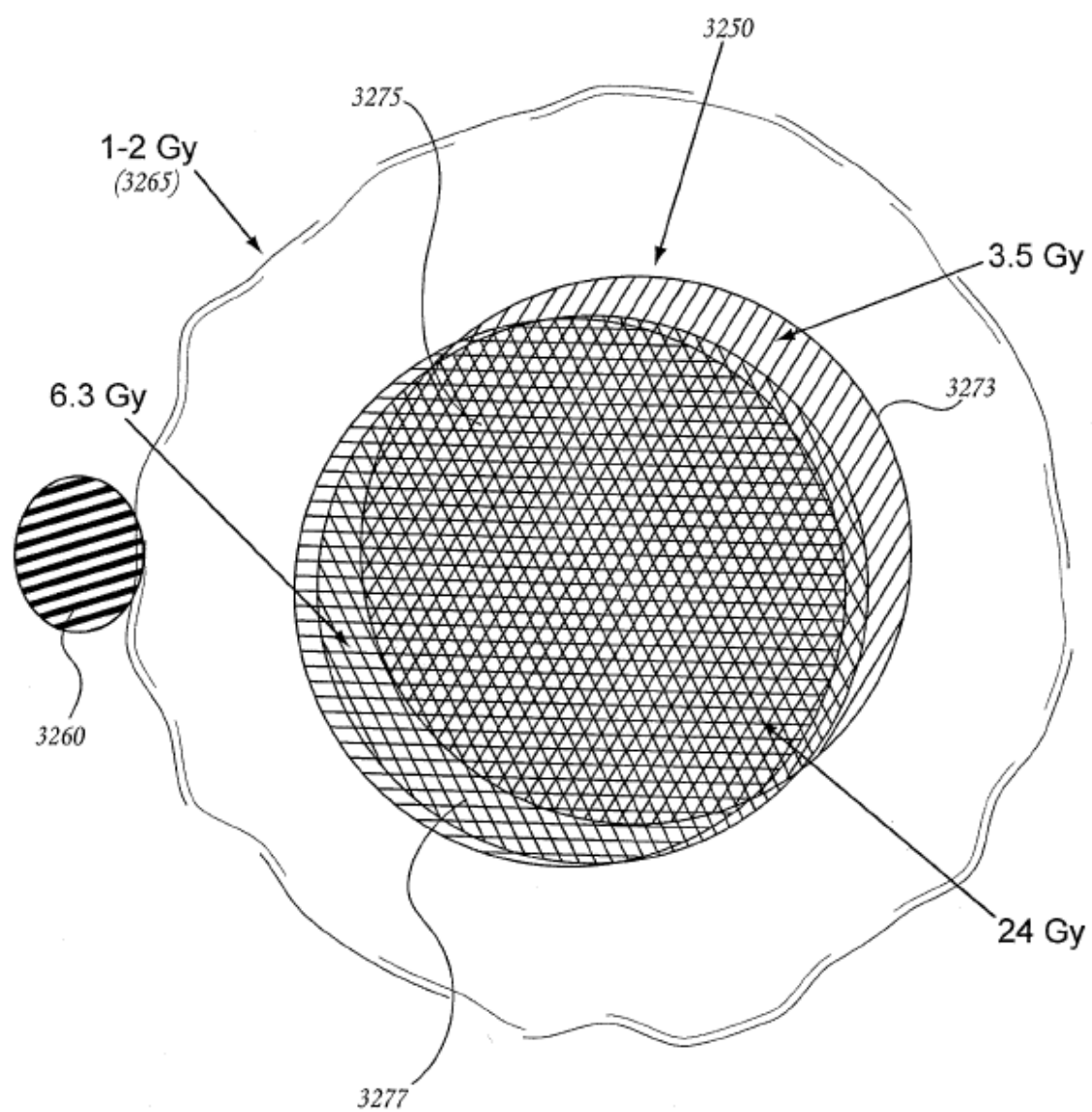


FIG. 11J

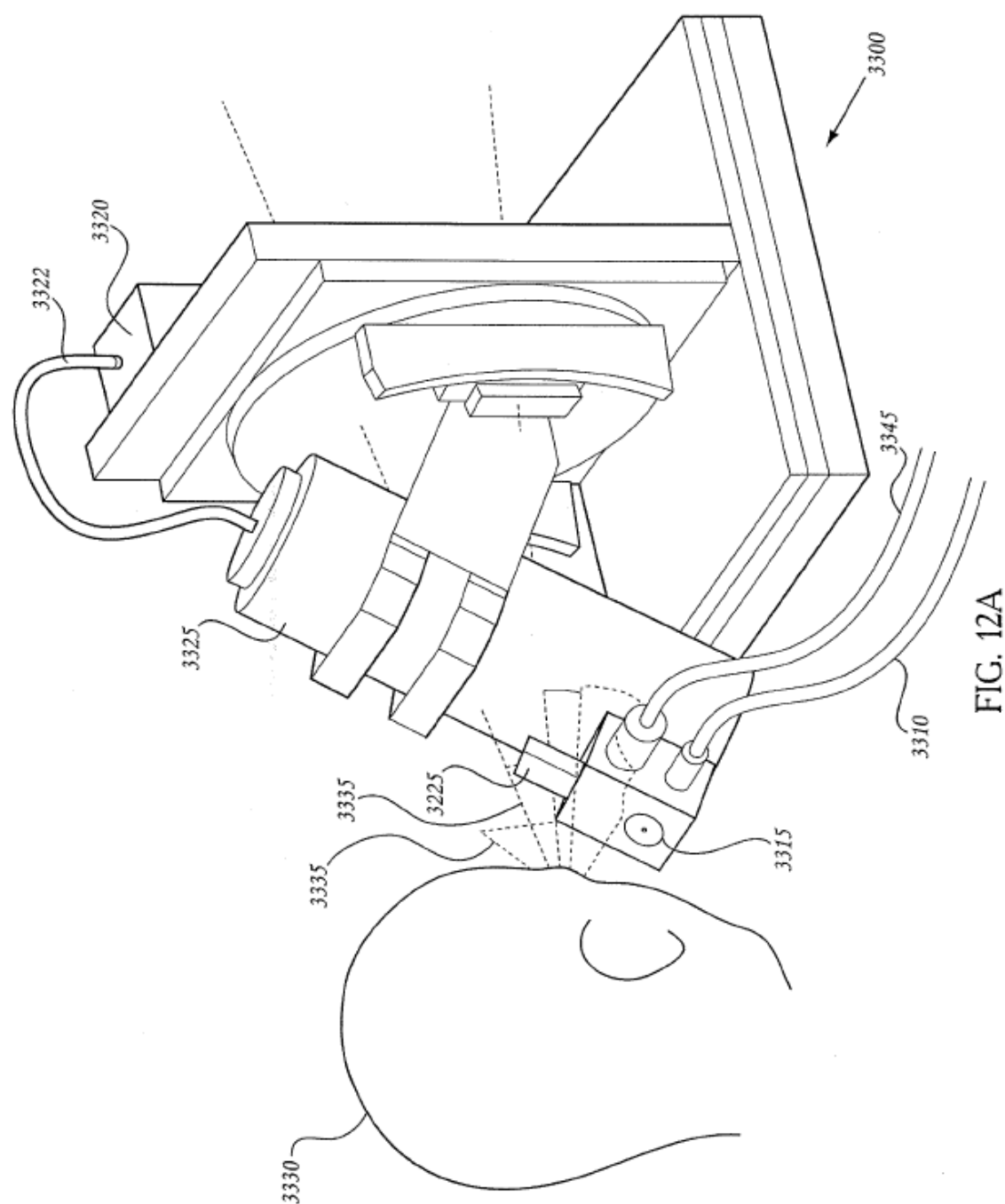


FIG. 12A

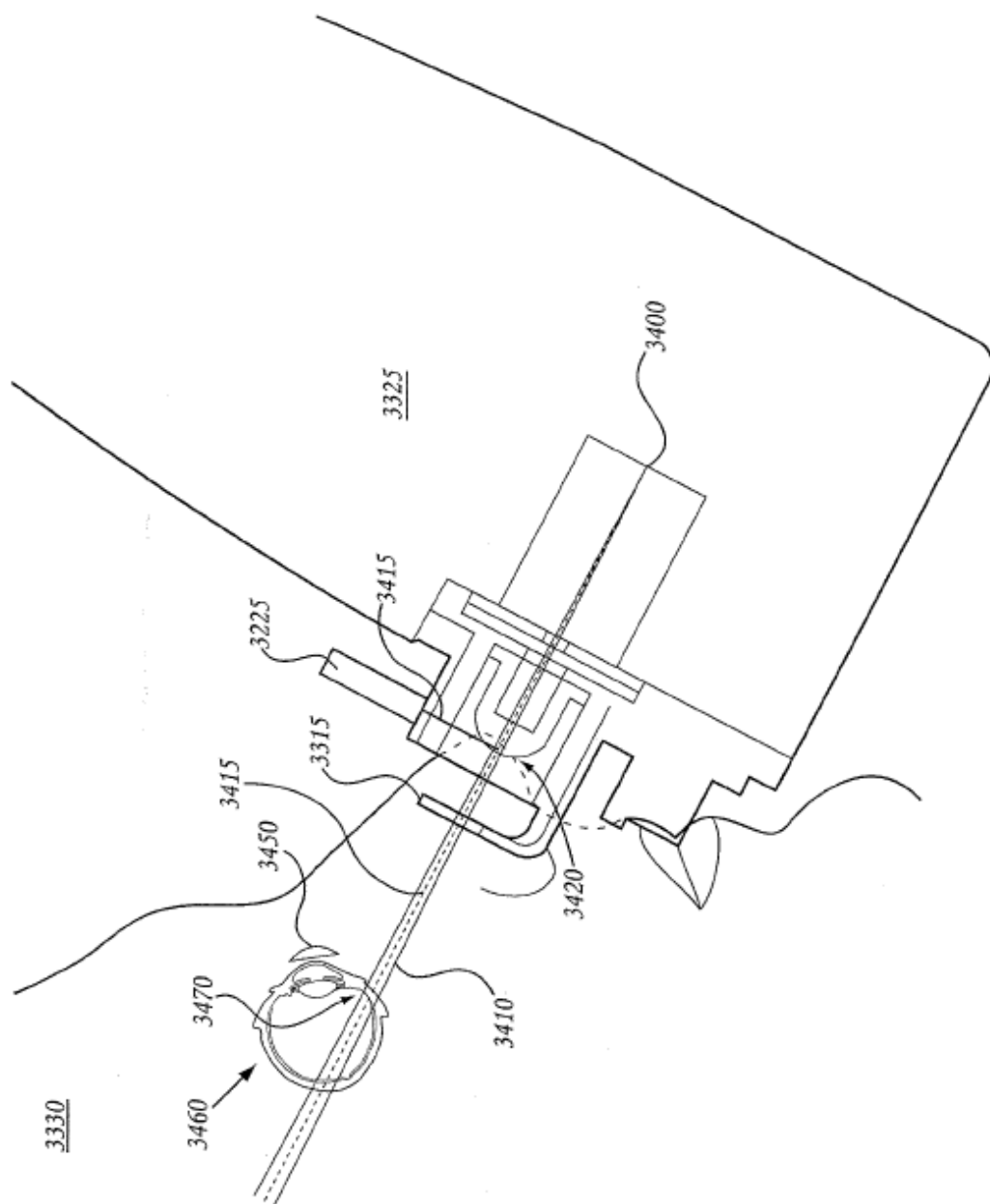


FIG. 12B

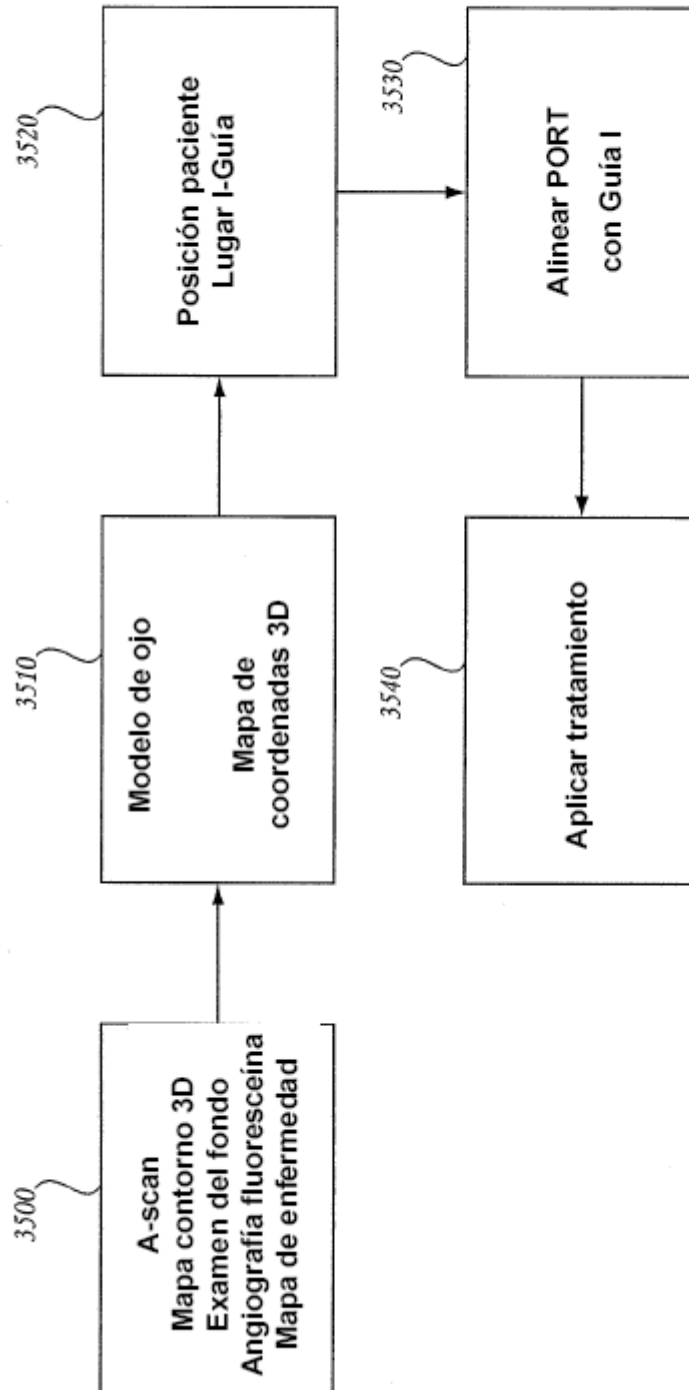


FIG. 12C

