

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 745**

51 Int. Cl.:  
**A61B 18/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98911824 .5**

96 Fecha de presentación : **19.03.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1003429**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2000**

54 Título: **Cirugía celular que utiliza microscopia confocal.**

30 Prioridad: **19.03.1997 US 41050 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

73 Titular/es: **LUCID, Inc.**  
**2320 Brighton-Henrietta Townline Road**  
**Rochester, New York 14623, US**

72 Inventor/es: **Zavislan, James, M. y**  
**Greenwald, Roger, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 313 745 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

Cirugía celular que utiliza microscopia confocal.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un sistema (procedimiento y aparato) para cirugía celular que utiliza microscopia confocal, y se refiere particularmente a un sistema para cirugía celular que proporciona formación de imagen confocal de tejido y tratamiento de una o más células del tejido formado en imagen. La cirugía celular se define en la presente memoria descriptiva como excisión de superficie o sub-superficie, ablación, termólisis, activación de fármacos fotosensibles, o cambios fotoquímicos o fotoacústicos, en una región de tejido caracterizada por una o más células individuales.

**Antecedentes de la invención**

15 La microscopia confocal comprende barrer tejido para producir imágenes microscópicas en sección de tejido de superficie o sub-superficie. Tales secciones microscópicas de imágenes se pueden hacer *in vivo* y se puede formar imágenes a resoluciones celulares. Ejemplos de microscopio de barrido confocal se encuentran en la Solicitud internacional número PCT/US97/11472, presentada el 30 de junio de 1997, Milind Rajahhyaksha *et al.*, “*in vivo* confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Melanin provides strong contrast” The Journal of Investigative Dermatology, Volumen 104, N° 6, junio de 1995, páginas 1-7, y Milind Rajahhyaksha *et al.*, “Confocal laser microscope images tissue *in vivo*”, Laser Focus World, febrero de 1997, páginas 119-127. Estos sistemas tienen elementos ópticos confocales que dirigen la luz al tejido del paciente y forman la imagen de la luz reflejada devuelta. Estos sistemas confocales aunque útiles para el examen de lesiones u otros tejidos enfermos no pueden tratar las células, tales como, por ejemplo causar termólisis, fotólisis o ablación de células formadas en imagen.

Se ha propuesto un aparato de microscopio óptico para dirigir un haz láser a una célula, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 4.289.378, que utiliza un haz láser marcador visible y un haz láser de funcionamiento no-visible focalizado a diferentes puntos de una célula de una muestra *in vitro*. Este dispositivo no utiliza, sin embargo, la microscopía confocal para la formación de imágenes de tejidos y no proporciona un tratamiento de células de tejido *in vivo* de un paciente.

Se describe un instrumento microquirúrgico con visualización electrónica de tejido que se está tratando en la patente de los Estados Unidos N° 5.6453.706, en el cual se aplica energía a partir de un único láser a emplazamientos seleccionados bajo la piel para proporcionar una fototermólisis localizada de tejido en tales emplazamientos. La visualización del tejido se proporciona mediante una cámara de vídeo CCD en el instrumento. No se utiliza microscopia confocal para la formación de imagen de tejido.

Se describe un microscopio confocal para generar una imagen en tiempo real a velocidad de vídeo de una muestra en el documento WO-A-9621938. El tejido confocal se puede usar para formar imágenes de tejido de piel humana y usa un láser para proporcionar un campo óptico de irradiación, un elemento de barrido tal como una lente posicionada a lo largo del eje óptico y una serie de elementos ópticos configurados para distribuir el campo óptico al tejido a formar en imagen. Por ejemplo, se puede usar el microscopio confocal para detectar y diagnosticar trastornos cutáneos. Por ejemplo, las imágenes de microscopia confocal de una lesión cutánea sospechosa se puede comparar con imágenes correspondientes de piel normal para el mismo emplazamiento o profundidad corporal. Según la presente invención se proporciona un sistema para cirugía celular en tejido *in vivo* en el cuerpo de un paciente como se establece en la reivindicación 1. Se revelan realizaciones preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes.

**Sumario de la invención**

50 En consecuencia, la principal característica de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para generar imágenes confocales de tejido *in vivo* que permite un tratamiento quirúrgico de tejido que se está formando en imagen.

55 Otra característica de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para generar imágenes confocales de tejido *in vivo* que permite un tratamiento quirúrgico a localizar bien en una pequeña región de tejido formada en imagen, o a localizar en una región de tejido que incluye la pequeña región de tejido.

Otra característica de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para generar a través de elementos ópticos confocales imágenes de tejido *in vivo* que permite un tratamiento quirúrgico láser del tejido formado en imagen, permite la evaluación de la eficacia de tal tratamiento formado imágenes simultánea o secuencialmente del tejido tratado, y la modificación de los parámetros de accionamiento del láser y/o los elementos ópticos confocales en posteriores tratamientos del tejido.

65 Descrita brevemente, la presente invención materializa un sistema según la reivindicación 1 que incluye un láser para producir un haz láser, y elementos ópticos confocales para barrer y focalizar el haz en un tejido y recoger luz devuelta del tejido. Se proporciona un detector que detecta confocalmente la luz devuelta y produce señales según la luz devuelta detectada que representa imágenes confocales. Actuando en respuesta a las señales, tales imágenes

## ES 2 313 745 T3

confocales se visualizan en un visor. El sistema incluye, además, un controlador programado para permitir que el operador seleccione una o más células del tejido en las imágenes confocales visualizadas para un tratamiento quirúrgico. El controlador acciona el láser y los elementos ópticos confocales en un primer modo en un primer conjunto de parámetros de accionamiento para tratar el tejido cuando los elementos ópticos confocales focalizan el haz láser en al menos una región asociada a las células seleccionadas en el tejido, pero en todas las otras veces acciona el láser y los elementos ópticos en un segundo modo de parámetros de accionamiento que no daña el tejido.

La región puede incluir al menos una de las células seleccionadas y otras células del tejido que rodea la célula seleccionada, proporcionando de este modo un tratamiento no localizado. La región se puede localizar también en al menos una de dichas células seleccionadas, proporcionando de este modo un tratamiento localizado.

Los parámetros de operación anteriores pueden incluir la densidad de energía, duración de impulso ciclo de funcionamiento, potencia o longitud de onda del láser, y la velocidad de barrido, campo de visión o profundidad de focalización proporcionados por los elementos ópticos confocales. En el primer conjunto de parámetros de accionamiento se proporciona suficiente exposición de energía láser al tejido para efectuar un tratamiento del tejido. Todos o algunos de los parámetros pueden diferir entre el primer y el segundo conjuntos de parámetros de funcionamiento.

La presente invención también se materializa en un aparato que tiene un sistema confocal de formación de imágenes confocales que focaliza un primer haz láser a través de elementos ópticos confocales a un tejido y proporciona imágenes confocales con el primer haz láser para tratar una o algunas de las localizaciones seleccionadas en el tejido representado en imagen.

### Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriores de la invención se volverán evidentes a partir de la siguiente descripción junto con los dibujos anexos, en los cuales:

La figura 1 es un diagrama de bloques de un sistema según la presente invención

La figura 2 es un diagrama de bloques de otro sistema según la presente invención;

La figura 3 es un diagrama de bloques de otro sistema según la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

Haciendo ahora referencia a la figura 1, se muestra un sistema 10 de la presente invención. El sistema 10 incluye un primer láser 12 (Láser 1) para producir luz (un haz láser) a una longitud de onda infrarroja a lo largo de una trayectoria 13 a través del divisor de haz 14 sobre un espejo poligonal giratorio 16. El espejo poligonal 16 tiene una pluralidad de facetas 12 de espejo para reflejar el haz del láser 12 formando ángulos variables que actúan en respuesta a la rotación del espejo 16, es decir, para barrer repetidamente el haz. El haz reflejado del espejo poligonal giratorio 16 viaja a lo largo de una trayectoria 17 a través lentes de relé y de enfoque 18 y 19 sobre un espejo galvanométrico 20. Las lentes 18 y 19 forman imágenes del haz reflejado por la faceta del espejo poligonal sobre el espejo galvanométrico 20. El espejo galvanométrico 20 refleja el haz incidente al mismo que forma un ángulo controlado a través de las lentes 21 y 22 a lo largo de una trayectoria 23 respecto de una lente de enfoque de objetivo 24. Las lentes 21 y 22 forman imágenes del haz reflejado por el espejo galvanométrico 20 sobre la lente de objetivo 24. Se proporciona una placa de cuarto de onda 29 en la trayectoria 23 entre la lente 22 y una lente de objetivo 24. A continuación se focaliza el haz a través de la lente de objetivo 24 en un punto en la imagen confocal/plano de tratamiento en un tejido de un paciente. Este tejido puede representar cualquier superficie natural o quirúrgicamente expuesta del cuerpo del paciente, tal como piel, dientes, mucosa oral, cuello del útero o tejido corporal interno durante la cirugía.

La luz reflejada devuelta del tejido se recoge mediante la lente de objetivo 24. La luz reflejada viaja desde la lente de objetivo 24 a través de las lentes 22 y 21 al espejo galvanométrico 20. El espejo 20 refleja la luz al espejo poligonal giratorio 16 por las lentes 19 y 18, y entonces el espejo poligonal 16 refleja la luz sobre el divisor de haz 14. El divisor de haz 14 refleja la luz a través de la lente 26 sobre un detector 28, por un orificio confocal 27 para producir una imagen confocal en el detector 28. El detector recibe la luz dispersa devuelta del tejido que representa la imagen confocal. El detector 28 puede ser un detector en estado sólido, tal como un fotodiodo de avalancha. Los componentes anteriormente descritos proporcionan un subsistema de formación de imagen confocal en el sistema 10, y tales componentes se pueden situar dentro de una cabeza confocal de un microscopio.

Preferiblemente, el haz láser de formación de imagen se polariza linealmente, y el divisor de haz 14 es un divisor de haz polarizador. La placa de cuarto de onda 29 se sitúa en la trayectoria 23 entre las lentes 22 y 24 para convertir la luz especularmente reflejada del tejido en un estado de polarización ortogonal a la iluminación incidente del haz láser al tejido; esta luz polarizada ortogonalmente se refleja mediante el divisor de haz 14 en el detector 28. Opcionalmente, un obturador 25 se puede colocar enfrente del detector 28 para proteger el detector 28 de un posible daño de la luz devuelta del tejido por el divisor de haz 14. El obturador 25 puede ser un obturador mecánico, un obturador de cristal líquido, un filtro de absorción u otro tipo de material o mecanismo similar ópticamente protector.

## ES 2 313 745 T3

El espejo poligonal giratorio 16 y el espejo galvanométrico 20 proporcionan un mecanismo de barrido en el sistema 10 para barrer el haz de láser 12 en dos dimensiones ortogonales a través del tejido. Sin embargo, se pueden usar otros mecanismos de barrido, tales como dos espejos galvanométricos que dirigen el haz de láser 12 a lo largo de las trayectorias 17 y 23, barrido holográfico o difractivo o barrido mecánico transversal de la lente de objetivo 24. Además, se puede proporcionar una etapa de accionador mecánico 24a a lo largo de su eje óptico para controlar la profundidad del punto focalizado en el tejido. En el sistema 10, el mecanismo de barrido, las lentes 18, 19, 21, 22 y 24, la placa 29, el divisor de haz 14, el obturador 25 y el orificio 27, se denominan generalmente elementos ópticos confocales.

Un controlador programado 30, tal como un ordenador personal, controla el funcionamiento del sistema 10. El controlador 30 puede habilitar el láser 12 y controlar los parámetros de accionamiento del láser, tales como la densidad de energía (o intensidad), la duración de impulso, la potencia, el ciclo de funcionamiento y la longitud de onda de haz emitido desde el láser 12. El controlador 30 también controla los parámetros de accionamiento (o distribución de haz) de los elementos ópticos confocales, tales como la velocidad de barrido del mecanismo de barrido, la profundidad de focalización en el tejido, el ajuste del obturador 25 y el área de iluminación (ancho y altura de barrido), es decir, el campo de visión de los elementos ópticos confocales. El mecanismo de barrido se controla mediante el controlador 30 permitiendo la rotación del espejo poligonal 16 por un motor (no mostrado), y la posición angular del espejo galvanométrico 20. El controlador 30 controla la profundidad de focalización en el tejido del haz láser ajustando la posición de la lente de objetivo 24 por la etapa de accionador 24a. El controlador puede vigilar la posición del mecanismo de barrido y/o la lente 24 durante el barrido, o dirigir el mecanismo de barrido y/o la lente 24 para proporcionar el punto focalizado en una posición específica en el tejido. Preferiblemente, el controlador acciona el láser y los elementos ópticos confocales en un modo de visualización donde el láser no daña el tejido, y en un modo de tratamiento para tratar el tejido. El detector 28 proporciona al controlador 30 señales que representan imágenes confocales. A medida que el mecanismo de barrido barre el tejido se proporcionan sucesivas tramas de imágenes confocales en tiempo real al controlador 30 desde el detector 28. El controlador 30 conduce un visor 34 para visualizar en forma de exploración por trama las imágenes confocales. La imagen confocal visualizada es una imagen digital bidimensional compuesta por una red de píxeles x-y.

Una interfaz de usuario 34, tal como un ratón, un teclado, un lápiz óptico, o similar permite que un operador introduzca en el controlador 30 una célula o células seleccionadas (una región de células) mostradas en el visor 32 para un posterior tratamiento quirúrgico. El controlador 30 se programa para trasladar las coordenadas de píxeles x-y de las localizaciones de una célula o células seleccionadas sobre el visor 32 en términos de posición mecánica del mecanismo de barrido del sistema 10, es decir, la posición de los espejos 20 y 16 cuando focalizan el haz del láser 12 en las localizaciones de tales células. La exploración por trama de la imagen confocal sobre el visor 32 es a una escala temporal que corresponde a la posición de barrido a través del tejido.

En funcionamiento, un operador, tal como un médico, posiciona en primer lugar manualmente los elementos ópticos confocales del sistema 10 de manera que la lente de objetivo 24 se coloque sobre el tejido a tratar. Preferiblemente, los elementos confocales se estabilizan mecánicamente respecto de la superficie del tejido, tal como se describe en la Solicitud internacional N° PCT/US97/17990 presentada el 8 de octubre de 1997. El controlador acciona el láser 12 y los elementos ópticos confocales en un modo de visualización en un conjunto de parámetros de accionamiento (parámetros de modo de visualización) en los cuales la exposición de energía del tejido al haz no daña el tejido. Los elementos ópticos confocales proporcionan al controlador 30, por medio de señales del detector 28, imágenes confocales del tejido. En el visor 32, una imagen formada focalmente en sección del tejido aparece como una imagen microscópica que muestra células de superficie o de sub-superficie del tejido. El operador puede ajustar la profundidad del tejido del cual se está formado la imagen fijando la posición de la lente de objetivo 24 y a continuación moviendo el tejido o conteniendo el tejido y moviendo la lente de objetivo 24 a lo largo de su eje óptico a través del accionador 24a. De esta manera, el operador visualiza el tejido para identificar el área de tejido nominal a tratar.

A continuación, el operador identifica una célula o grupos de células que tienen firmas histológicas es una característica espacial o espectral que identifica las células en la imagen visualizada. Las características espectrales se refieren a características fluorescentes o de absorción de las células en la imagen visualizada, tal como un melanocito que aparece fluorescente en tejido dérmico. Las características espaciales se refieren a la geometría u orientación específica de las células, tal como, por ejemplo, la relación del núcleo respecto del área del citoplasma, la forma de dendritas melanocíticas, o birrefringencias de estructuras tisulares.

Después de la identificación de las células, el operador selecciona (o específica) la célula o el grupo de células en la imagen visualizada por la interfaz de usuario 34, es decir, tales células muestran algunas características histológicas. El controlador 30 traslada estas células o células seleccionadas desde el punto de vista de la posición del mecanismo de barrido cuando se focaliza el haz del láser 12 en localizaciones de tales células. El usuario también puede seleccionar mediante la interfaz 34 el conjunto de parámetros de accionamiento del láser 12 y los elementos ópticos confocales (parámetros de modo de tratamiento) durante un modo de tratamiento para proporcionar la exposición de energía deseada del tejido para efectuar un tratamiento quirúrgico. Ajustando una velocidad de barrido diferente de los elementos ópticos confocales entre los modos de tratamiento y de visualización, el tiempo del láser en cada localización seleccionada se puede incrementar o reducir durante el tratamiento. Sin embargo, si se desea, los parámetros de accionamiento de los elementos ópticos confocales pueden ser idénticos para ambos modos de tratamientos y visualización.

El sistema 10 puede llevar a cabo en cada localización seleccionada bien un tratamiento localizado o no-localizado de tejido dependiendo de los parámetros de modo de tratamiento y la concentración o distribución de exposición de

## ES 2 313 745 T3

energía láser al tejido. La exposición de energía se define como el producto de la potencia láser y el tiempo medio en un a localización seleccionada en el tejido. En cada localización de célula o células seleccionadas en tratamiento localizado, el láser 12 y los elementos ópticos confocales concentran la energía o el efecto óptico en una pequeña región diana específica de tejido que incluye generalmente la célula o células seleccionadas. Esta pequeña región puede ser un volumen de tejido de aproximadamente 20 micrómetros por 20 micrómetros por 20 micrómetros o menos. Para un tratamiento localizado de tejido de sub-superficie, se debería elegir la longitud de onda del haz láser durante el modo de tratamiento para proporcionar la concentración de energía a la profundidad deseada de tratamiento en el tejido. Para un tratamiento localizado de tejido de superficie, se debería elegir la longitud de onda del haz láser durante el modo de tratamiento que puede calentar o ablacionar el tejido, actuar fotoquímicamente o fotoquímicamente en el tejido o fotoactivar un fármaco en el tejido. Se describe más adelante con mayor detalle tal tratamiento localizado.

En cada localización de célula o células seleccionadas en un tratamiento no-localizado, el láser 12 y los elementos ópticos confocales distribuyen la energía o efecto óptico sobre una región de tejido superior a la pequeña subregión que generalmente incluye la célula o células seleccionadas. Esta región incluye de este modo las células que rodean la célula o células seleccionadas. Tales células circundantes pueden o no representadas en imagen de manera confocal. El tratamiento no-localizado es útil cuando las células seleccionadas definen un marcador histológico de una región más grande que se desea tratar. La longitud de onda del láser 12 y la focalización del haz se deberían elegir durante el modo de tratamiento para distribuir el tratamiento a la región, que puede o no estar dentro del campo de visión de los elementos ópticos confocales. La distribución de la energía láser sobre la región de tejido puede ser bien por un único disparo de láser para un tratamiento brutos (tal como la coagulación) de la región tisular, o múltiples disparos de láser en diversas localizaciones dentro de la región.

Para llevar a cabo un tratamiento quirúrgico, se modula el funcionamiento del láser 12 mediante el controlador 30 entre sus parámetros de modo de visualización y de tratamiento durante un barrido para realizar un tratamiento localizado o no-localizado en las localizaciones seleccionadas. Igualmente, el funcionamiento de los elementos ópticos confocales se pueden o bien modular entre sus parámetros de modo de visualización y tratamiento, o mantenerse constantes durante un barrido a sus parámetros de modo de tratamiento. Específicamente, el controlador 30 acciona el láser y los elementos ópticos confocales con los parámetros de modo de tratamiento. cuando el mecanismo de barrido sitúa el punto focalizado en tales posiciones asociadas con la célula o células seleccionadas, pero todas las otras veces acciona el láser y los elementos ópticos en los parámetros de modo de visualización que no causan daño al tejido. Si se desea, el tratamiento se puede producir en localizaciones seleccionadas a lo largo de múltiples barridos. La mayor exposición de energía del tejido en las localizaciones seleccionadas puede producir un efecto térmico sobre las células seleccionadas, tales como una termólisis.

Durante el tratamiento, el controlador 30 puede accionar el obturador 25 para proteger el detector 28 cuando el divisor de haz 14 refleja suficientemente a la longitud de onda del haz láser de tratamiento de manera a recibir excesiva potencia en la luz en el detector 28. El operador puede ver simultáneamente el tejido durante el tratamiento en el visor 32 o secuencialmente entre tratamiento en diferentes localizaciones en el tejido.

Después del tratamiento, con láser 12 y los elementos ópticos confocales en un modo de visualización, el operador visiona imágenes confocales del tejido tratado en el visor 34 para determinar la eficacia del tratamiento localizado o no-localizado. En un tratamiento no-localizado, la célula o células seleccionadas sirven de marcador para el tratamiento en la región tratada de tejido. Si el tratamiento no fuese suficientemente eficaz, es decir, el tejido recibió una exposición de energía insuficiente, el operador puede repetir el tratamiento con los mismos o diferentes parámetros de modo de tratamiento, tal como incrementando la densidad de energía del láser 12. Si el operador determina que el tratamiento es eficaz, el operador puede seleccionar otra área de tejido para su tratamiento.

En el tratamiento quirúrgico del tejido dérmico, el sistema 10 permite a un técnico seleccionar células individuales o grupos de células para un tratamiento localizado o no localizado en las capas epiteliales, estroma que da soporte o capilares que fluyen a través de la piel. Por ejemplo, pueden tratarse células basales, células escamosas, melanocitos o colágeno. Además, las imágenes confocales de la piel pueden mostrar células individuales en sangre en movimiento a través de los capilares. A medida que las células se mueven a través de lo capilares, pueden ser seleccionadas de forma individual por el técnico y ser tratadas. Además, el controlador 34 puede ser programado para identificar indicaciones histológicas de una o varias células, seleccionar automáticamente dicha célula o células para ser tratadas y después las células son tratadas de la forma descrita anteriormente.

El sistema 10 puede efectuar un tratamiento quirúrgico localizado de tejido accionando el láser 12 a una densidad de energía y longitud de onda suficiente para producir cambios fotoquímicos o fotólisis. Por ejemplo, el láser 12 se puede accionar en un modo para proporcionar un tratamiento con dos fotones emitiendo impulsos láser de femtosegundo de alta energía. tales impulsos láser causan efectos luminosos de segundo orden (dos fotones) en la célula o las células seleccionadas que efectúan un tratamiento destruyendo las células. Este efecto celular destructivo se describe en "Cellular response to near-infrared femtosecond laser pulses in two-photon microscopes" de Köning, *et al.*, Optics Letters, Vol.. 22, N° 2, 15 de enero de 1997.

Haciendo referencia a la figura 2, se muestra un sistema 40 de la presente invención. El sistema 40 es idéntico al sistema 10, salvo que se usa otro láser 42 para llevar a cabo el tratamiento en lugar del láser 12. De este modo, el controlador 30 en el sistema 40, preferiblemente, en combinación con los elementos ópticos confocales, utiliza el láser 12 solamente con los parámetros de accionamiento (es decir, sus parámetros de modo de visualización) que no causan

## ES 2 313 745 T3

daño al tejido. El láser 42 proporciona luz (un haz láser) bien a la misma longitud de onda que el láser 12 durante el tratamiento o una longitud de onda diferente. La longitud de onda del láser 42 puede ir desde el ultravioleta extremo hasta el infrarrojo de los 192 nanómetros a los 10,6 micrómetros. Cuando se utiliza en este intervalo, la lente de objetivo refractiva 24 y otras lentes de los elementos ópticos confocales se pueden sustituir por elementos ópticos que funcionan en este intervalo de longitud de onda, tales como materiales de superficie reflectiva o materiales refractivos transmisivos tanto a las longitudes de onda del haz de tratamiento (del láser 42) como del haz de visualización (del láser 12). El haz del láser 42 cuando está habilitado se refleja mediante un divisor de haz 44 a través de los elementos ópticos confocales coaxialmente al haz del láser 12, y el haz del láser 12 cuando está habilitado atraviesa el divisor de haz 44 a lo largo de la trayectoria 13. Como el accionamiento de láser 12, el controlador 30 puede habilitar el láser 42 y controlar los parámetros de accionamiento del láser. El punto focalizado del haz del láser 42 se forma en la proximidad del punto focalizado del haz del láser 12 en el tejido. El funcionamiento del sistema 40 es idéntico al del sistema 10 para producir imágenes confocales y para seleccionar y tratar tejido, salvo que el controlador 30 en lugar del láser de tratamiento 12 para efectuar un tratamiento localizado o no-localizado del tejido, utiliza el láser 42 para efectuar tal tratamiento. El láser 42, el divisor de haz 44 y los elementos ópticos confocales, sobre los cuales incide el haz del láser 42, proporcionan un subsistema de tratamiento en el sistema 40 controlado por el controlador 30.

En referencia a la figura 3, se muestra un sistema 50 de la presente invención. El sistema 50 es idéntico al sistema 10, salvo que se usa otro láser 52 para llevar a cabo el tratamiento en lugar del láser 12. El controlador 30 en el sistema 50, preferiblemente, en combinación con los elementos ópticos confocales, utiliza el láser 12 solamente con los parámetros de accionamiento (es decir, sus parámetros de modo de visualización) que no causan daño al tejido. El láser 52 proporciona luz (un haz láser) bien a la misma longitud de onda que el láser 12 durante el tratamiento o una longitud de onda diferente. La longitud de onda del láser 52 puede ir desde el ultravioleta extremo hasta el infrarrojo, de los 192 nanómetros a los 10,6 micrómetros. Cuando se utiliza en este intervalo, la lente de objetivo refractiva 24 y otras lentes de los elementos ópticos confocales se pueden sustituir por elementos ópticos que funcionan en este intervalo de longitud de onda, tales como materiales de superficie reflectiva o materiales refractivos transmisivos tanto a las longitudes de onda del haz de tratamiento (del láser 52) como del haz de visualización (del láser 12).

Dos espejos galvanométricos 54 y 56 proporcionan un mecanismo de barrido para el haz del láser 52. Las lentes de relé y de focalización 58 y 59 se sitúan en la trayectoria del haz reflejado desde el espejo 54 para formar la imagen de la luz a partir del espejo 54 en el espejo 56. Las lentes de relé y de focalización 60 y 61 se sitúan en la trayectoria del haz reflejado desde el espejo 56 para formar la imagen de la luz procedente del espejo 56 sobre un divisor de haz 62. El divisor de haz 62 refleja el haz procedente del espejo 56 coaxialmente a la trayectoria del haz del láser 12 a través de los elementos ópticos confocales, es decir, la lente de objetivo 24. De manera similar al funcionamiento del láser 12, el controlador 30 puede habilitar el láser 52 y controlar los parámetros de accionamiento del láser. El punto focalizado del haz del láser 52 se forma en la cercanía del punto focalizado del haz del láser 12 en el tejido. El láser 52, los espejos 54 y 56, las lentes 58-61 y el divisor de haz 62, y la lente de objetivo 24 proporcionan un subsistema de tratamiento en el sistema 40 controlado por el controlador 30.

En funcionamiento, el sistema 50 funciona igual que el sistema 10 para producir imágenes confocales y para seleccionar y tratar tejido, salvo que después de que el operador haya seleccionado la célula o células a tratar quirúrgicamente, el controlador 30 traslada la posición x-y de las células sobre el visor 32 en términos de posiciones de los espejos 54 y 56. Los espejos 54 y 56 se posicionan entonces para proyectar selectivamente el haz del láser 52 en la localización de tal célula o células seleccionadas, mientras que el láser 52 es utilizado por el controlador 30 en los parámetros de modo de tratamiento para efectuar el tratamiento.

Se pueden utilizar tanto los sistemas 40 como 50 para proporcionar el mismo tratamiento localizado o no-localizado que el mencionado en el sistema 10 usando sus respectivos láseres 42 o 52. Además, los sistemas 40 y 50 pueden proporcionar activación de fármacos fotosensibles localizada de células seleccionadas representadas en imagen confocal en las cuales los láseres 42 o 52, respectivamente, están con los parámetros de accionamiento (longitud de onda) durante el tratamiento que fotoactiva un fármaco fotodinámico presente en tales células. Este fármaco no está activo cuando se introduce en el paciente antes del tratamiento, pero se activa en el tejido mediante el haz láser de tratamiento. Tales fármacos fotodinámicos se usan a menudo en alguna terapia del cáncer. La activación por el haz láser de tratamiento también se puede realizar mediante el proceso de dos fotones, que se ha descrito anteriormente.

Los sistemas 10, 40 o 50 se pueden usar para llevar a cabo la ablación sobre áreas formadas en imagen confocal sobre la superficie de la piel, tal como en la eliminación de placa dérmica o carcinoma de células basales. Estos sistemas pueden tratar iterativamente tejido de superficie para eliminar sucesivamente partes de la placa hasta que se haya ablacionado por completo. Entre cada iteración, la superficie de la piel se forma en imagen confocal sobre el visor 32 para determinar la localización del siguiente tratamiento. En los sistemas 40 o 50, sus respectivos láseres 42 o 52 de tratamiento proporcionan un haz láser que es absorbtivo. Los láseres 42 o 52 pueden ser un láser de excímero, holmio, erbio o CO<sub>2</sub>. En el sistema 10, el láser 12 para efectuar el tratamiento se puede utilizar a una potencia de pico elevado.

Además, los sistemas 10, 40 o 50 se pueden usar para realizar la termólisis selectiva localizada en la cual el haz láser que efectúa el tratamiento se utiliza a una longitud de onda que es absorbida selectivamente por algunos cromóforos de célula o células seleccionadas en el tejido formado en imagen confocal, pero sólo se absorbe nominalmente, es

## ES 2 313 745 T3

decir, que no daña las células circundantes. De este modo, la energía del haz de tratamiento se localiza en las células a tratar. Se describe la termólisis selectiva localizada por un láser en la publicación de Jeffrey Dover y Kenneth Arndt, "Illustrated Cutaneous Laser Surgery, A Practitioner's guide", Appleton and Lange, Norwalk, Conn. (1990), página 17.

5

Ausentes el controlador 30, el visor 32 y la interfaz 34, los sistemas 10, 40 o 50 se pueden adaptar para ser manejados manualmente por un operador.

10

De la descripción anterior, será evidente que se ha proporcionado un sistema mejorado para cirugía celular que utiliza microscopía confocal. Las variaciones y modificaciones en el sistema descrito en la presente memoria descriptiva según la invención se propondrán sin duda a los expertos en la técnica. En consecuencia, la descripción anterior se ha de tomar en un sentido ilustrativo y no limitativo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 313 745 T3

## REIVINDICACIONES

1. Sistema (10) para cirugía celular en un tejido *in vivo* en el cuerpo de un paciente, que comprende:

5 elementos ópticos comunes para barrer, focalizar y transformar en imagen un haz láser a una profundidad seleccionada de dicho tejido y para recoger luz reflejada de dicho tejido;

10 medios (28) para detectar dicha luz reflejada y para producir una imagen confocal que representa una imagen formada ópticamente en sección de dicho tejido; medios (30, 32) para visualizar dicha imagen confocal y para identificar una signatura histológica a partir de dicha imagen;

15 medios (34) que actúan en respuesta a dicha signatura para seleccionar una o más células de dicho tejido en dicha imagen para especificar un tratamiento quirúrgico; y

20 medios para proporcionar un tratamiento que comprende medios que utilizan al menos parte de dichos elementos ópticos para tratar dicha o más células seleccionadas en dicho tejido.

2. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichas células seleccionadas se asocian con otras células de dicho tejido que rodea dicha una de dichas células seleccionadas.

25 3. Sistema según la reivindicación 1, en el cual las localizaciones de dichas células seleccionadas en dicho tejido corresponden a una o más posiciones de dichos elementos ópticos durante el barrido del haz, y un láser emisor de haz (12) y elementos ópticos, cuando se utilizan para tratar el tejido, se accionan a dichas posiciones para efectuar un tratamiento a dichas células seleccionadas.

30 4. Sistema según la reivindicación 1, en el cual la profundidad de dicho tratamiento en el tejido está en consonancia con la longitud de onda de dicho haz.

35 5. Sistema según la reivindicación 3, en el cual dicho láser y dichos elementos ópticos cuando son accionados para tratar un tejido exponen dicho tejido a la energía de dicho haz suficientemente para tratar dichas células seleccionadas en dicho tejido.

40 6. Sistema según la reivindicación 3, en el cual dichos elementos ópticos del láser cuando se accionan para tratar un tejido, permiten una de las siguientes operaciones: termólisis, fotólisis, tratamiento con dos fotones, activación de fármacos fotosensibles, ablación y termólisis dependiente de longitud de onda.

45 7. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos medios de detección (28) comprenden para detectar focalmente luz dispersada de la luz reflejada recogida por dichos elementos ópticos que representa imágenes.

50 8. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos medios de visualización (30, 32) comprenden un controlador (30) para recibir dichas señales que representan imágenes, y un visor que actúa en respuesta al controlador para visualizar dichas imágenes.

55 9. Sistema según la reivindicación 8, en el cual dichos medios de selección (34) comprenden dicho controlador (30) y una interfaz de usuario (34) acoplada a dicho controlador (30) para permitir la selección de dichas células en dichas imágenes en dicho visor (32).

60 10. Sistema según la reivindicación 8, en el cual se proporcionan medios de accionamiento para accionar dicho láser u dichos elementos ópticos en un primer modo para tratar dicho tejido cuando dichos elementos ópticos focalizan el haz al menos en al menos una región en el tejido asociada a dichas células seleccionadas, y todas las otras veces para accionar dicho láser y elementos ópticos en un segundo modo para no dañar el tejido, y en el cual dichos medios de accionamiento comprenden dicho controlador (30) en el cual dicho láser y dichos elementos ópticos actúan en respuesta a dicho controlador.

65 11. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos elementos ópticos comprenden un mecanismo para barrer dicho haz y una lente de objetivo (24) para focalizar dicho haz barrido hacia dicho tejido.

70 12. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos elementos ópticos focalizan dicho haz dentro de un punto en dicho tejido y barren dicho punto a través de un plano en dicho tejido.

75 13. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos elementos ópticos comprenden un obturador (25) para proteger dichos medios de detección y dichos medios de provisión contra posibles daños cuando dicho láser y dichos elementos ópticos se accionan para tratar dichas células seleccionadas en dicho tejido.

80 14. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dicha signatura en dichas imágenes representa características espaciales o espectrales.



## ES 2 313 745 T3

15. Sistema según la reivindicación 14, en el cual una de dichas características espectrales es la fluorescencia.

16. Sistema según la reivindicación 10, en el cual dichos medios de accionamiento en dicho primer modo activan un fármaco fotodinámico presente en dicho tejido.

5

17. Sistema según la reivindicación 16, en el cual dichos medios de accionamiento en dicho primer modo accionan dicho láser para activar dicho fármaco fotodinámico por un efecto de dos fotones en dicho tejido.

18. Sistema según la reivindicación 10, en el cual dichos medios de accionamiento en dicho primer modo producen un efecto térmico para tratar dicho tejido.

10

19. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichas células seleccionadas están dentro de dicho tejido.

20. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dicha parte de dichos elementos ópticos representa una lente de objetivo (24).

15

21. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos medios de utilización accionan dicho haz láser de formación de imagen para tratar dicha una o más células seleccionadas.

20

22. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dichos medios de utilización proporcionan otros haz láser para tratar dicha una o más células seleccionadas.

23. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dicho haz láser de formación de imagen se produce mediante un láser (12) y dichos medios de utilización accionan dicho láser para tratar dicha una o más células seleccionadas.

25

24. Sistema según la reivindicación 1, en el cual dicho haz láser de formación de imagen se produce mediante un primer láser (12) y dichos medios de utilización accionan un segundo láser (42; 52) que proporciona un haz láser de tratamiento para tratar dicha una o más células seleccionadas.

30

25. Sistema según la reivindicación 24, en el cual dicho segundo haz láser es coaxial con el primer haz láser, y/o en el cual dicha parte de dichos elementos ópticos representa una lente de objetivo, y dicho segundo haz láser es focalizado por dicha lente de objetivo en el entorno de dicho haz láser de formación de imagen focalizado en el tejido para tratar dicha una o más células seleccionadas.

35

40

45

50

55

60

65

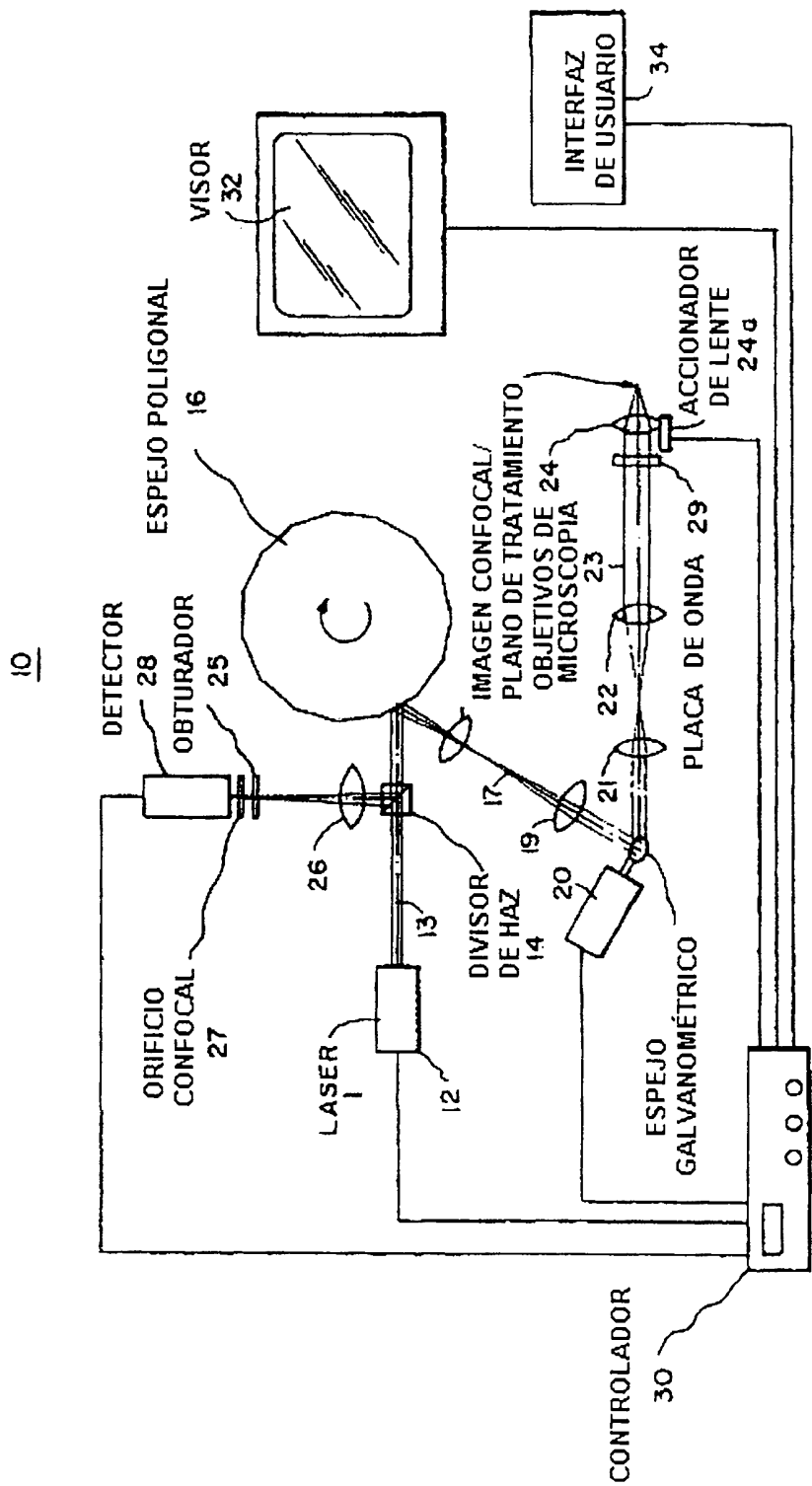


FIG. 1

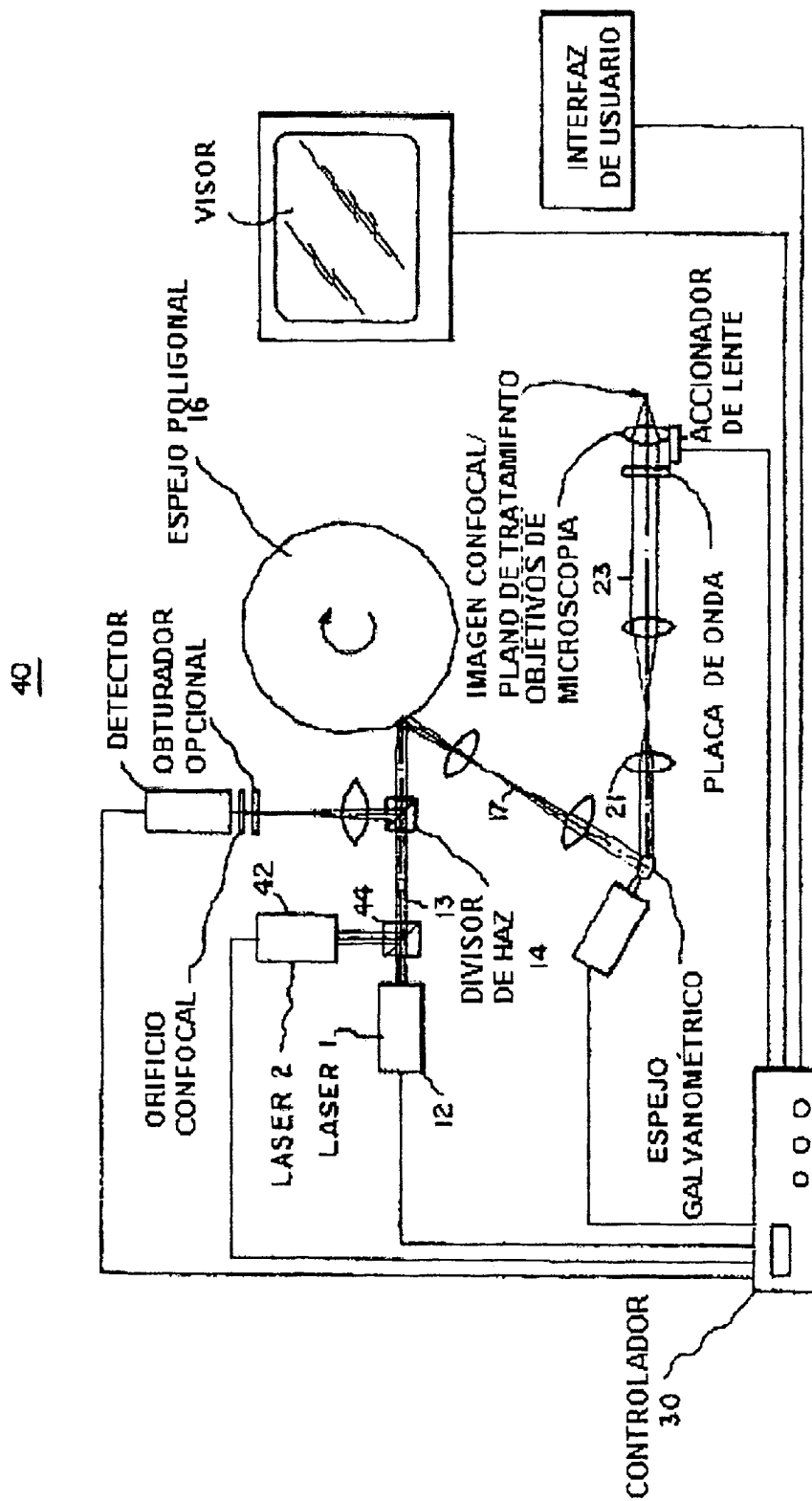


FIG. 2

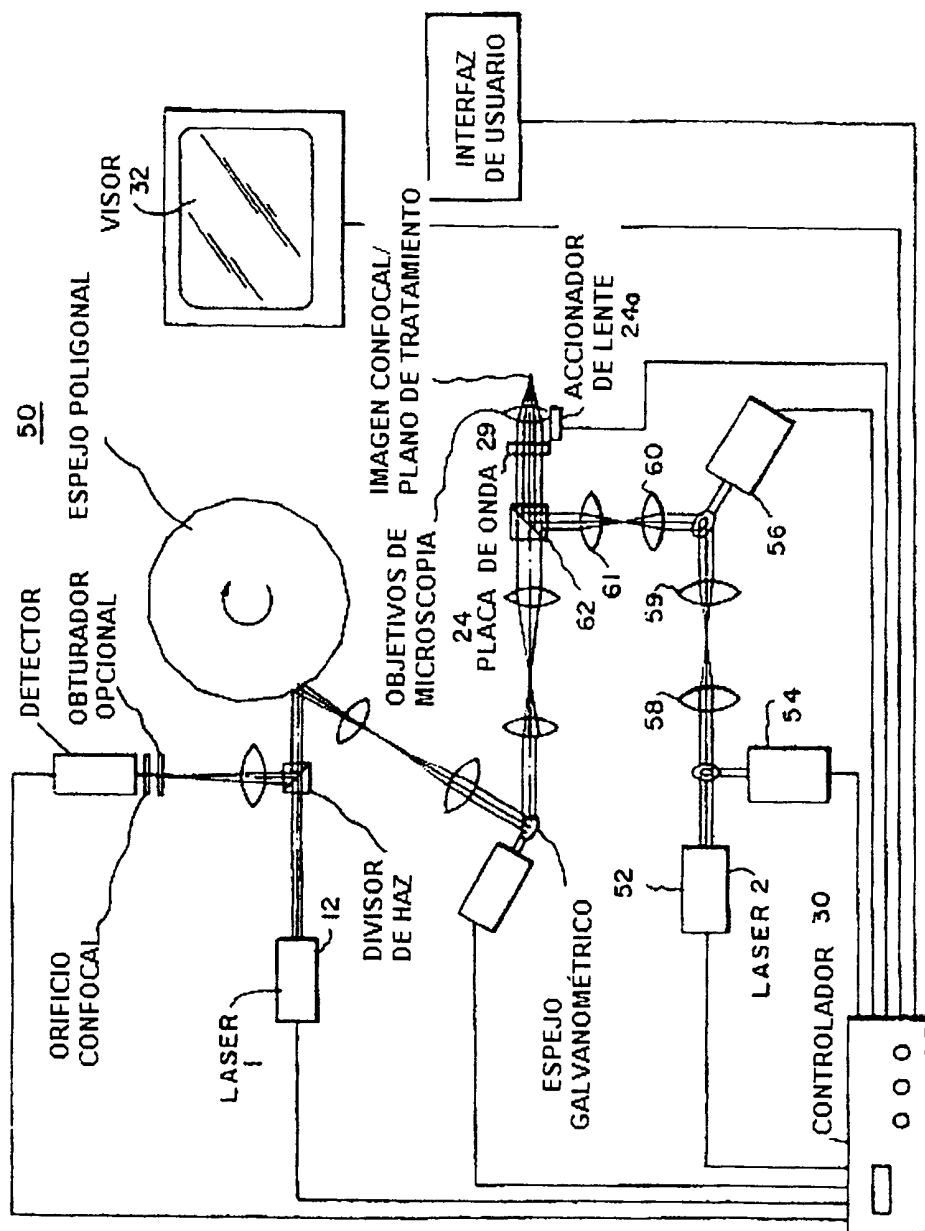


FIG. 3