



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111032157 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 21

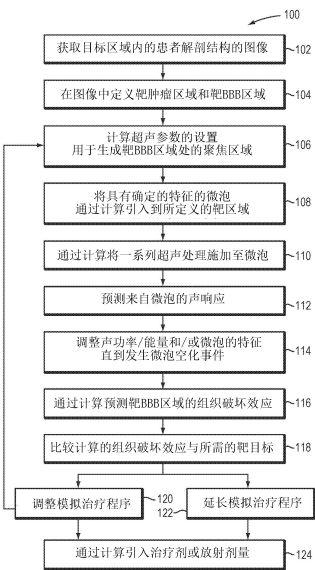
(21) 申请号 201880056389.8
(22) 申请日 2018.06.29
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111032157 A
(43) 申请公布日 2020.04.17
(30) 优先权数据
15/637,163 2017.06.29 US
62/526,545 2017.06.29 US
62/526,548 2017.06.29 US
62/526,550 2017.06.29 US
62/597,073 2017.12.11 US
62/597,076 2017.12.11 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.28
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/000834 2018.06.29
(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/002943 EN 2019.01.03
(73) 专利权人 医视特有限公司
地址 以色列提拉特卡尔迈勒市

(72) 发明人 约阿夫·利维 R·德皮乔托
J·格林菲尔德 E·扎迪卡里奥
(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所
(普通合伙) 32273
专利代理师 常晓慧
(51) Int.Cl.
A61N 7/02 (2006.01)
A61K 41/00 (2020.01)
A61N 7/00 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61B 34/10 (2016.01)
(56) 对比文件
CN 105682739 A, 2016.06.15
CN 104146730 A, 2014.11.19
CN 101698121 A, 2010.04.28
WO 2016100875 A2, 2016.06.23
CN 104994903 A, 2015.10.21
KR 101657285 B1, 2016.09.19
审查员 谢彩霞
权利要求书4页 说明书15页 附图4页

(54) 发明名称
基于模拟的药物治疗计划

(57) 摘要

使用聚焦超声源通过计算生成用于治疗目标组织区域内的一个或多个靶BBB区域的方案的多种方法,包括规定(i)用于使用聚焦超声源将一个或多个超声序列施加到靶BBB区域的超声参数的设置,和(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征;组织破坏效应根据治疗方案至少部分地通过计算执行超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡进行电子模拟治疗;以及通过计算预测由所述治疗引起的靶BBB区域的组织破坏程度。



CN 111032157 B

1. 一种使用聚焦超声源通过计算生成用于治疗目标组织区域内的至少一个包括多种组织类型的靶BBB区域的方案的系统,该系统包括:

处理器;和

存储器,其中存储有治疗方案,该方案规定(i)用于使用聚焦超声源将多个超声序列施加到靶BBB区域的至少一个超声参数的设置,每个超声序列与所述多种组织类型中的一种相对应,(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征,其中基于经验确定或物理模型来选择所述微泡特征;和(iii)由处理器执行的指令,该指令使处理器:

(a) 根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行多个超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡进行电子模拟治疗;

(b) 基于所述模拟,通过计算预测由所述治疗引起的靶BBB区域的组织破坏程度;以及

(c) 至少部分地基于预测的组织破坏程度通过计算生成所述方案;

该系统还包括成像装置,该成像装置用于获得至少一部分靶BBB区域的数字图像,其中所述处理器还被配置为通过计算识别与该部分靶BBB区域相对应的一组3D体素,并基于所识别的3D体素生成治疗方案;

其中所述处理器还被配置为:识别图像的靶BBB区域中的多种组织类型并生成治疗方案,该治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与所识别的组织类型之一相对应。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述处理器还被配置为预测组织破坏程度随时间的变化;和/或

其中所述至少一个超声参数包括所述超声序列中的至少一个超声的幅度、频率、波束形状、相位、方向中的至少一项,或连续超声序列之间的时间间隔;和/或

其中所述微泡特征规定了试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间,或注射部位的位置中的至少一项。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中所述处理器还被配置为:

(d) 将预测的组织破坏程度与靶目标进行比较;以及

(e) 如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则修改治疗方案并针对修改的治疗方案重复步骤(a)至(d);或者

其中述处理器还被配置为:

(d) 将预测的组织破坏程度与靶目标进行比较;以及

(e) 如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则修改(i)后续超声序列的超声参数或(ii)微泡特征中的至少一项,并重复(a)至(d);

其中所述靶目标包括以下各项中的至少一项:靶BBB区域的开放,靶BBB区域处的靶灌注速率,靶BBB区域处的靶组织渗透性,与靶BBB区域相关的安全性阈值或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中在所述图像中识别多个靶BBB区域,并且所述治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与靶BBB区域之一相对应;

其中所述处理器还被配置为将多个超声序列基本同时施加到靶BBB区域;或者

其中所述处理器还被配置为以循环方式将多个超声序列按顺序施加到靶BBB区域;进一步,其中所述处理器还被配置为通过计算预测由计算执行的超声处理产生的微泡空化;以及至少部分地基于所预测的微泡空化来预测靶BBB区域的组织破坏程度;更进一步,其中

所述处理器还被配置为：至少部分基于由在先施加到第一靶BBB区域的第一超声序列引起的(i)预测微泡空化或(ii)组织破坏程度中的至少一个，确定与施加到第二靶BBB区域的第二超声序列相关的超声参数的设置。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的系统，其中所述处理器还被配置为通过计算模拟MRI造影剂在靶BBB区域中的施用及其扩散来预测组织破坏程度。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的系统，还包括以下中的一个或多个：

(i) 检测系统，其中所述处理器还被配置为：

(d) 根据治疗方案中的设置，使超声换能器发送至少一个超声序列；

(e) 使检测系统监测由超声处理产生的实际治疗效果；

(f) 将实验监测的治疗效果与计算预测的组织破坏程度进行比较；以及

(g) 在检测到监测到的治疗效果与预测的组织破坏程度之间存在差异时，调整治疗方案中的超声参数或微泡特征中的至少一项；

(ii) 用于将治疗剂施用到靶BBB区域中的施用系统，

其中所述治疗剂包括以下中的至少一种：白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U；和/或

(iii) 用于将放射剂量施加到组织区域的放射装置。

7. 一种用于破坏包括至少一个包括多种组织类型的靶BBB区域的靶组织以进行治疗的系统，该系统包括：

超声换能器；

用于将微泡引入靶BBB区域的施用系统；以及

处理器，其被配置为：

(a) 至少部分地通过规定(i)用于将多个超声序列施加到靶BBB区域的至少一个超声参数的设置，每个超声序列与所述多种组织类型中的一种相对应，和(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征，生成治疗方案，其中基于经验确定或物理模型来选择所述微泡特征；

(b) 根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行多个超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡进行模拟治疗；

(c) 确定靶BBB区域的模拟治疗效果是否达到靶目标；以及

(d) 如果是，则将具有所述特征的微泡引入靶BBB区域，并根据超声参数的设置激活超声换能器；

该系统还包括成像装置，该成像装置用于获得至少一部分靶BBB区域的数字图像，其中所述处理器还被配置为通过计算识别与该部分靶BBB区域相对应的一组3D体素，并基于所识别的3D体素生成治疗方案；

其中所述处理器还被配置为：识别图像的靶BBB区域中的多种组织类型并生成治疗方案，该治疗方案规定多个超声序列，每个超声序列与所识别的组织类型之一相对应。

8. 根据权利要求7所述的系统，其中所述处理器还被配置为模拟所述治疗效果随时间的变化；和/或

其中所述至少一个超声参数包括所述超声序列中的至少一个超声的幅度、频率、波束形状、相位、方向中的至少一项,或连续超声序列之间的时间间隔;和/或

其中所述微泡特征规定了试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间,或注射部位的位置中的至少一项;和/或

其中所述靶目标包括以下各项中的至少一项:靶BBB区域的开放,靶BBB区域处的靶灌注速率,靶BBB区域处的靶组织渗透性,与靶BBB区域相关的安全性阈值或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值。

9. 根据权利要求7所述的系统,其中所述处理器还被配置为:

确定模拟治疗效果与靶目标的偏差是否超过阈值;以及

如果是,则修改治疗方案中的超声参数设置或微泡特征中的至少一项,并重复 (b) 和 (c),直到所述偏差低于阈值;或者

所述处理器还被配置为:

确定模拟治疗效果与靶目标的偏差是否超过阈值;以及

如果是,则修改随后的超声序列的超声参数设置或微泡特征中的至少一项,并重复 (b) 和 (c)。

10. 根据权利要求7所述的系统,其中在所述图像中识别多个靶BBB区域,并且所述治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与靶BBB区域之一相对应;

其中所述处理器还被配置为将多个超声序列基本同时施加到靶BBB区域;

其中所述处理器还被配置为以循环方式将多个超声序列按顺序施加到靶BBB区域;进一步,其中所述处理器还被配置为通过计算预测由计算执行的超声处理产生的微泡空化,以及至少部分地基于所预测的微泡空化模拟靶BBB区域的治疗效果;

更进一步,其中,所述处理器还被配置为:至少部分基于由在先施加到第一靶BBB区域的第一超声序列引起的 (i) 预测微泡空化或 (ii) 治疗效果中的至少一个,确定与施加到第二靶BBB区域的第二超声序列相关的超声参数的设置。

11. 根据权利要求7所述的系统,其中所述处理器还被配置为通过计算将MRI造影剂施用到靶BBB区域中以引起其扩散来模拟治疗效果。

12. 根据权利要求7所述的系统,还包括以下中的一个或多个:

(i) 检测系统,其中所述处理器还被配置为:

(e) 根据治疗方案中的设置,使超声换能器发送至少一个超声序列;

(f) 使检测系统监测由超声处理产生的实际治疗效果;

(g) 将监测的治疗效果与模拟的治疗效果进行比较;以及

(h) 在检测到监测的治疗效果与模拟的治疗效果之间存在差异时,调整超声参数或微泡特征中的至少一项;和/或

(ii) 用于将放射剂量施加到组织区域的放射装置。

13. 根据权利要求7-12所述的系统,其中所述施用系统还被配置为将治疗剂引入靶BBB区域;

其中所述治疗剂包括以下中的至少一种:白消安、噻替哌、CCNU (洛莫司汀)、BCNU (卡莫司汀)、ACNU (尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环

磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。

基于模拟的药物治疗计划

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国专利申请号62/526,548(2017年6月29日提交)、62/526,545(2017年6月29日提交)、62/526,550(2017年6月29日提交)、15/637,163(2017年6月29日提交)、62/597,073(2017年12月11日提交)和62/597,076(2017年12月11日提交)的优先权和权益。这些优先权文件的全部公开内容在此通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及药物治疗计划。更具体地,各种实施方式针对用于在执行之前模拟和调整空化增强的药物治疗程序的计算系统和方法。

背景技术

[0004] 由中枢神经系统(CNS)中的细胞层形成的血脑屏障(BBB)能阻止大分子进入脑实质,从而保护其免受有毒异物的损伤。但是BBB也是治疗许多脑部疾病的最大障碍之一。具体来说,BBB会阻止许多治疗剂(例如药物和基因治疗载体)到达患者的大脑组织。例如,对于中枢神经系统感染、神经退行性疾病、先天性酶缺陷和脑癌的治疗都因血脑屏障阻止诸如抗生素、抗逆转录病毒药物、酶替代疗法、基因制剂和抗肿瘤药物等药剂通过的这种能力而受到阻碍。因此,人们期望能暂时且在局部“开放”BBB,以使治疗量的这些药剂能到达受影响的脑组织。

[0005] 聚焦超声(即,频率大于约20千赫兹的声波)已被用于在神经疾病的治疗中开放血脑屏障。产生这种效应的机制似乎与微泡对超声脉冲的反应有关,它会引起一系列反应,被称为声空化效应。在稳定的空化过程中,微泡在数个周期内随着声压稀化和压缩而膨胀和收缩;这样的动作能使附近的血管扩张和收缩。在惯性空化中,微泡会膨胀到大于其平衡半径的几个倍数,然后由于周围组织的惯性而塌陷。在这两种情况下,随之而来的血管破裂都会引起血脑屏障的“开放”。

[0006] 通常,通过全身性注射将微泡引入患者的大脑或局部注入目标BBB区域。在治疗中注射次数和注射的微泡的体积是有限制的(参见,例如,

[0007] <https://www.drugs.com/dosage/definity.html>)。这对微泡诱导的BBB开放提出了挑战,特别是当目标肿瘤组织占据相对较大的区域时,需要打开BBB一个以上的区域和/或当鉴定出多个目标肿瘤进行治疗时。

[0008] 此外,不受控制的微泡空化可能会对BBB及其周围区域造成不希望的损伤。例如,形成BBB的一部分的消融细胞不仅会削弱BBB的功能,而且还会导致周围组织中出现不期望的细胞死亡或坏死。为了使BBB破裂期间微泡空化的不良影响最小化,一种常规方法是使用无源空化检测器,该检测器在每次超声处理后测量微泡的声响应。但是,BBB破坏效应可能是由其他微泡特征(例如尺寸、浓度或施用方案(administration profile))引起的。例如,BBB开放的大小和数量可能与微泡尺寸和/或浓度有关。此外,施加到微泡上的超声脉冲的声学特性(例如,空间功率分布、时间功率分布或聚焦区的形状)可以影响BBB的开放特性

(例如,大小或数量)。其结果是,利用微泡实现的BBB开放程序可能达到很复杂的程度,需要详细的提前计划才能实现所需的目标。

发明内容

[0009] 本发明的实施方式针对治疗计划的系统和方法,该系统和方法包括通过计算模拟所计划的程序,并且通常基于该模拟通过迭代调整该过程所述程序。概括来讲,治疗方法包括靶向药物递送、放射疗法或任何其他适用的治疗方法。在各种实施方案中,通过超声诱导的微泡空化来增强治疗。其结果是,治疗程序通常包括多个步骤,比如(i)将微泡施加到患者的血流中,(ii)对微泡进行超声处理以引起微泡空化并由此打开BBB,以及(iii)施用治疗剂以通过BBB开放来治疗靶区域,或激活放射装置以发射电离束来治疗靶区域。

[0010] 本文所述的模拟通常包括:对一个或多个目标组织区域和组织区域处的一个或多个微泡特征进行建模,对超声处理微泡的效果进行计算建模,并基于此通过计算预测通常随时间变化的所述组织区域的微泡效应。在各种实施例中,所述组织区域被表示为基于三维(3D)图像或一系列二维(2D)图像切片的一组体素(即,体积像素),并且可以包括靶肿瘤区域、在将被破坏的靶肿瘤附近的靶BBB区域和通常的非靶组织,例如,围绕靶肿瘤和靶BBB区域周围的组织和/或位于超声换能器和靶肿瘤/BBB之间的组织。所述组织区域可以随时间动态移动(例如,在呼吸周期期间);因此,在另一个实施例中,所述组织区域被建模为四维(4D)图像-即3D体素集和时间维度。其结果是,所述治疗计划以4D形式表示并调整各种治疗方案参数(treatment profile parameter)(例如,超声属性和/或微泡特征),以治疗随时间变化的体积区域。该模拟通常利用两种类型的信息:使用(例如)成像装置在模拟之前获取的组织信息(例如,靶位置以及介入组织的性质和程度),以及所施加的声功率或能量、微泡空化和所产生的对靶BBB区域的组织破坏之间的已知关系。

[0011] 在各种实施例中,基于试剂类型、大小、浓度、施用方案(例如剂量或时间)和/或注射部位相对于血流和靶BBB区域的位置来对微泡特征进行建模。通常,所述模拟包括一个物理模型,该物理模型规定了超声换能器相对于靶BBB区域中微泡的几何形状以及位置和方向。超声可以包括例如被沿着期望的聚焦路径朝靶BBB区域引导的一系列脉冲。预测微泡效应通常包括对由超声引起的空化事件和在靶BBB区域由空化导致的组织破坏效应进行建模。“组织破坏效应”是指组织中的渗透性、结构、尺寸、形状和/或血液流速的变化;和/或组织的血管生理学或形态学的变化,或者其他生理学或形态学的变化,特别是因为它会影响药物渗透组织的能力和/或放射剂量,从而影响有效治疗靶肿瘤。

[0012] 可以将空化事件模拟为与微泡对每个超声脉冲的预期时间声响应相对应的声响应水平,和/或模拟为预估了对单次超声或多次超声积累的声能的微泡响应的声响应剂量。另外,可以基于根据物理模型得到的组织区域中微泡空化的量、微泡浓度和/或所递送的声功率(或功率密度)和能量来模拟靶BBB区域所经历的破坏效应。在各种实施例中,利用适当的生物学参数(例如,灌注速率或组织渗透性)来获取组织破坏效应。例如,已经被微泡空化打开的BBB区域比未被破坏的BBB区域具有更高的灌注速率和/或组织渗透性。

[0013] 在各个实施例中,模拟了多个BBB区域中的组织破坏。例如,靶肿瘤区域可能跨越一较大体积,这样破坏多个BBB区域对于有效进行治疗是必要的。或者,可以识别进行治疗的多个靶肿瘤区域,每个区域都要求有待打开的相应BBB区域。因此,治疗计划可以在计算

上模拟治疗,所述治疗在不同的靶BBB区域上依次或基本同时进行,优选地在对另一区域进行模拟时考虑在一个区域中的治疗效果。例如,两个靶BBB区域可以位于血流中,一个位于另一个的上游;利用微泡空化破坏对上游靶BBB区域的破坏可降低下游靶BBB区域的微泡的浓度,从而减少破坏的程度。可以基于先前获取的图像信息(例如两个BBB靶区域的位置及它们在血流中的位置)和/或物理模型来预测这种效应。另外地或作为替换,可以在治疗之前的探索阶段收集成像信息,在该阶段施用微泡但仅在一个靶BBB区域中造成破坏,并且可以在对其施加另一系列超声序列之后,通过成像或检测声响应来跟踪对另一个靶BBB区域的影响。

[0014] 在各种实施例中,将模拟的治疗程序的计算空化事件和/或组织破坏效应与期望的靶目标和/或与非靶区域相关的安全性阈值进行比较,所述靶目标包括例如在靶区域的靶空化量、靶组织破坏程度和/或靶组织破坏尺寸(通过例如靶BBB区域的靶灌注速率或靶组织渗透性)。如果计算的预测值偏离期望的靶目标,则调整模拟的治疗程序。所述调整可以采用以下两种形式之一:治疗计划可以“回滚”(恢复到治疗方案参数的先前设置(例如,微泡特性和/或递送的声功率)),或者也可以延长为包括进一步的超声处理。例如,如果模拟未在靶BBB区域内产生组织破坏,则可以通过增加靶BBB区域的微泡浓度/剂量、增加靶BBB区域中计划的超声处理的能量或强度,和/或通过靶BBB区域增加更多次的超声处理来修正。相反,如果计算出的非靶区域的组织破坏超过安全性阈值,则对治疗计划的适当修改可以包括减少向靶BBB区域施加的超声能量或强度和/或减少计划的微泡浓度/剂量。可以反复模拟和调整治疗计划,直到模拟的组织破坏效应不再偏离所期望的靶目标超过可容忍量(例如10%)为止。

[0015] 可以根据完整的治疗计划进行治疗。例如,可以基于在模拟中确定的超声参数值(例如,连续的一系列超声序列之间的幅度、频率、相位、方向或时间间隔)来操作超声换能器。作为简化的示例,可以运行模拟以优化连续超声序列之间的时间间隔,从而使得能够在下一个超声序列之前在靶BBB区域补充微泡;在治疗过程中采用该最佳时间间隔。在一些实施例中,在治疗期间(例如,通过使用成像装置或任何合适的方法)监测对靶BBB区域的治疗效果(例如,组织破坏程度和/或尺寸)。如果发现监测的治疗效果与先前计算的治疗效果之间存在差异,则可以修改治疗计划。例如,可能由于作为模拟基础的物理模型的某些参数不准确而引起差异。因此,在各种实施例中,将在实际治疗期间进行的测量作为反馈来调整参数。然后可以使用调整后的参数生成新的治疗计划(或实时更改治疗)。或者,在各种情况下,例如通过模型对参数进行调整,从而实现对现有治疗计划的直接调整。

[0016] 因此,一方面,本发明涉及使用聚焦超声源通过计算生成用于治疗目标组织区域内的一个或多个靶BBB区域的方案(protocol)的方法。在各种实施例中,该方法包括(a)规定(i)用于使用聚焦超声源将一个或多个超声序列施加至靶BBB区域的一个或多个超声参数(例如,超声序列中的超声幅度、频率、波束形状、相位和/或方向)的设置和(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间,和/或注射部位的位置);(b)根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡进行电子模拟治疗;(c)基于模拟,通过计算预测由所述治疗引起的靶BBB区域的组织破坏程度;以及(d)至少部分基于所预测的组织破坏程度生成治疗方案。如本文所用的,“组织破坏程度”是指靶BBB区域的渗透性变化的任何定量或

定性测量。例如,可以根据可以穿透靶BBB的分子大小、它们通过靶BBB的传输速率等来测量组织破坏程度。

[0017] 可以预测所述组织破坏程度随时间的变化。在一个实施例中,该方法还包括(e)将预测的组织破坏程度与靶目标(例如,靶BBB区域的开放、靶BBB区域的靶灌注速率、靶BBB区域的靶组织渗透性、与靶BBB区域相关的安全性阈值和/或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值)进行比较;以及(f)如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则改变治疗方案并针对改变的治疗方案重复步骤(b)至(e)。在另一个实施例中,所述治疗方案规定多个超声序列;该方法还包括(e)将预测的组织破坏程度与靶目标进行比较;以及(f)如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则更改(i)后续超声序列的超声参数和/或(ii)微泡特征,然后重复步骤(b)至(e)。

[0018] 所述治疗方案可以规定多个超声序列并且超声参数是连续超声序列之间的时间间隔。另外,该方法可以包括:获得至少一部分靶BBB区域的数字图像并通过计算识别与该部分靶BBB区域相对应的一组3D体素;然后基于识别出的3D体素创建治疗方案。在各种实施例中,在所述图像中识别多个靶BBB区域,并且所述治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与靶BBB区域之一相对应。所述多个超声序列可以基本上同时施加到靶BBB区域。或者,可以以循环方式将超声序列按顺序施加到靶BBB区域。在一些实施例中,该方法进一步包括:通过计算预测由计算执行的超声处理产生的微泡空化;然后至少部分地基于所预测的微泡空化来预测靶BBB区域的组织破坏程度。另外,可以至少部分基于由在先施加到第一靶BBB区域的第一超声序列引起的预测微泡空化和/或组织破坏程度,确定与施加到第二靶BBB区域的第二超声序列相关的超声参数的设置。当在图像的靶BBB区域中识别出多种组织类型时,所述治疗方案可以规定多个超声序列,每个序列与靶BBB区域的一种组织类型相对应。

[0019] 在各种实施例中,通过计算模拟MRI造影剂在靶BBB区域中的施用及其扩散来预测组织破坏程度。此外,该方法还包括:(e)根据治疗方案中的设置,使用超声换能器发送一个或多个超声序列;(f)实验监测由超声序列产生的治疗效果;(g)将实验监测的治疗效果与计算预测的组织破坏程度进行比较;以及(h)在检测到实验监测的治疗效果与所预测的组织破坏程度之间存在差异时,调整治疗方案中的超声参数和/或微泡特征。该方法可以还包括通过计算将治疗剂施用到靶BBB区域中并且通过计算预测由治疗剂带来的组织区域治疗效果。在一个实施例中,该方法还包括通过计算将放射剂量施加到组织区域并通过计算预测由放射剂量带来的组织区域治疗效果。

[0020] 在另一方面,本发明涉及一种系统,其用于使用聚焦超声源通过计算生成用于治疗目标组织区域内的一个或多个靶BBB区域的方案。在各种实施例中,该系统包括处理器;以及存储治疗方案的存储器,该治疗方案包括规定(i)一个或多个超声参数(例如,超声序列中的超声幅度、频率、波束形状、相位和/或方向)的设置,用于使用聚焦超声源将一个或多个超声序列施加至靶BBB区域,(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间和/或注射部位的位置);和(iii)由处理器执行的指令,该指令使处理器(a)根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡进行电子模拟治疗;(b)基于模拟,通过计算预测由所述治疗引起的靶BBB区域的组织破坏程度;以及(c)至少部分基于所预测的组织破坏

程度通过计算生成治疗方案。

[0021] 所述处理器可以进一步被配置为预测组织破坏程度随时间的变化。在一个实施例中,所述处理器进一步被配置为(d)将预测的组织破坏程度与靶目标(例如,靶BBB区域的开放、靶BBB区域的靶灌注速率、靶BBB区域的靶组织渗透性、与靶BBB区域相关的安全性阈值和/或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值)进行比较;以及(e)如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则改变治疗方案并针对改变的治疗方案重复步骤(a)至(d)。在另一个实施例中,所述治疗方案规定多个超声序列;所述处理器进一步被配置为(d)将预测的组织破坏程度与靶目标进行比较;以及(e)如果预测的组织破坏程度偏离靶目标,则更改(i)后续超声序列的超声参数和/或(ii)微泡特征,然后重复步骤(a)至(d)。

[0022] 所述治疗方案可以规定多个超声序列并且超声参数是连续超声序列之间的时间间隔。另外,该系统可以包括成像装置,该成像装置用于获得至少一部分靶BBB区域的数字图像;所述处理器进一步被配置为通过计算识别与该部分靶BBB区域相对应的一组3D体素,并基于所识别的3D体素生成治疗方案。在各种实施例中,在所述图像中识别多个靶BBB区域,并且所述治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与靶BBB区域之一相对应。所述处理器可以进一步被配置为基本上同时将多个超声序列施加到靶BBB区域。或者,所述处理器可以进一步被配置为以循环方式按顺序将多个超声序列施加到靶BBB区域。在一些实施例中,所述处理器进一步被配置为通过计算预测由计算执行的超声处理产生的微泡空化;以及至少部分地基于所预测的微泡空化来预测靶BBB区域的组织破坏程度。另外,所述处理器可以进一步被配置为可以至少部分基于由在先施加到第一靶BBB区域的第一超声序列引起的(i)预测微泡空化和/或(ii)组织破坏程度,确定与施加到第二靶BBB区域的第二超声序列相关的超声参数的设置。在一种实施方式中,所述处理器进一步被配置为识别图像的靶BBB区域中的多种组织类型并生成治疗方案,该治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与所识别的组织类型之一相对应。

[0023] 在各种实施例中,所述处理器进一步被配置为通过计算模拟MRI造影剂在靶BBB区域中的施用及其扩散来预测组织破坏程度。此外,该系统还包括检测系统;所述处理器进一步被配置为:(d)根据治疗方案中的设置,使超声换能器发送一个或多个超声序列;(e)使检测系统监测由超声序列产生的治疗效果;(f)将实验监测的治疗效果与计算预测的组织破坏程度进行比较;以及(g)在检测到监测的治疗效果与所预测的组织破坏程度之间存在差异时,调整治疗方案中的超声参数和/或微泡特征。

[0024] 该系统还包括用于将治疗剂施用到靶BBB区域中的施用系统。所述治疗剂可包括白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。在一个实施例中,所述系统还包括用于将放射剂量施加到组织区域的放射装置。

[0025] 本发明的另一方面涉及一种用于破坏包括一个或多个靶BBB区域的靶组织以进行治疗的系统。在各种实施例中,所述系统包括超声换能器;用于将微泡引入靶BBB区域的施用系统;以及处理器,该处理器被配置为:(a)至少部分地通过规定(i)用于将一个或多个超声序列施加至靶BBB区域的一个或多个超声参数(例如,序列中的超声幅度、频率、波束形

状、相位和/或方向)的设置,和(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间,和/或注射部位的位置),生成治疗方案;(b)根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡模拟治疗;(c)确定对靶BBB区域的模拟治疗效果是否达到靶目标(例如,靶BBB区域的开放、靶BBB区域的靶灌注速率、靶BBB区域的靶组织渗透性、与靶BBB区域相关的安全性阈值和/或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值);以及(d)如果是,则将具有所述特征的微泡引入靶BBB区域并根据超声参数设置激活超声换能器。

[0026] 所述处理器可以进一步被配置为模拟治疗效果随时间的变化。在一个实施例中,所述处理器进一步被配置为确定模拟治疗效果与靶目标的偏差是否超过阈值;如果是,则修改治疗方案中的超声参数设置和/或微泡特征,并重复(b)和(c)直到偏差低于阈值。在另一个实施例中,所述治疗方案规定了多个超声序列;所述处理器进一步被配置为确定模拟治疗效果与靶目标的偏差是否超过阈值;如果是,则修改之后的超声序列的超声参数设置和/或微泡特征,并重复(b)和(c)。

[0027] 所述治疗方案可以规定多个超声序列并且超声参数是连续超声序列之间的时间间隔。另外,该系统可以包括成像装置,该成像装置用于获得至少一部分靶BBB区域的数字图像;所述处理器进一步被配置为通过计算识别与该部分靶BBB区域相对应的一组3D体素,并基于所识别的3D体素生成治疗方案。在各种实施例中,在所述图像中识别多个靶BBB区域,并且所述治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与靶BBB区域之一相对应。所述处理器可以进一步被配置为基本上同时将多个超声序列施加到靶BBB区域。或者,所述处理器可以进一步被配置为以循环方式按顺序将多个超声序列施加到靶BBB区域。在一些实施例中,所述处理器进一步被配置为通过计算预测由计算执行的超声处理产生的微泡空化;以及至少部分地基于所预测的微泡空化来模拟靶BBB区域的治疗效果。另外,所述处理器可以进一步被配置为可以至少部分基于由在先施加到第一靶BBB区域的第一超声序列引起的(i)预测微泡空化和/或(ii)治疗效果,确定与施加到第二靶BBB区域的第二超声序列相关的超声参数设置。在一种实施方式中,所述处理器进一步被配置为识别图像的靶BBB区域中的多种组织类型并生成治疗方案,该治疗方案规定多个超声序列,每个超声序列与所识别的组织类型之一相对应。

[0028] 在各种实施例中,所述处理器进一步被配置为通过计算将MRI造影剂施用到靶BBB区域中以引起其扩散来模拟治疗效果。此外,该系统还包括检测系统;所述处理器进一步被配置为:(e)根据治疗方案中的设置,使超声换能器发送一个或多个超声序列;(f)使检测系统监测由超声序列产生的治疗效果;(g)将监测的治疗效果与模拟的治疗效果进行比较;以及(h)在检测到监测的治疗效果和模拟的治疗效果之间存在差异时,调整超声参数和/或微泡特征。

[0029] 在各种实施例中,所述施用装置进一步被配置为将治疗剂引入靶BBB区域。所述治疗剂可包括白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。在一个实施例中,所述系统还包括用于将放射剂量施加到组织区域的放射装置。

[0030] 在又一方面,本发明涉及一种使用聚焦超声源破坏包括一个或多个靶BBB区域的靶组织的方法。在各种实施例中,所述包括:(a)至少部分地通过规定(i)用于使用聚焦超声源将一个或多个超声序列施加至靶BBB区域的一个或多个超声参数(例如,序列中的超声幅度、频率、波束形状、相位和/或方向)的设置,和(ii)选择的要施用到靶BBB区域的微泡特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率或时间,和/或注射部位的位置),生成治疗方案;(b)根据规定的超声参数设置和微泡特征至少部分地通过计算执行超声序列并通过计算施用具有所述特征的微泡电子模拟治疗,并通过计算预测在靶BBB区域的治疗效果;(d)确定对靶BBB区域的预测治疗效果是否达到靶目标(例如,靶BBB区域的开放、靶BBB区域的靶灌注速率、靶BBB区域的靶组织渗透性、与靶BBB区域相关的安全性阈值和/或与靶BBB区域以外的组织相关的安全性阈值);以及(e)如果是,则将具有所述特征的微泡引入靶BBB区域并根据所述超声参数设置施加超声序列。在一种实施方式中,该方法还包括将治疗剂施用到靶组织中。所述治疗剂可包括白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。

[0031] 如本文所用的,术语“基本上”是指组织体积的 $\pm 10\%$,在一些实施例中,组织体积的 $\pm 5\%$ 。“临床上可耐受的”是指对组织具有不期望的(有时是不具有期望的)作用,这种作用被临床医生认为是微不足道的,例如,在引起损伤发作之前。在整个说明书中,对“一个示例”、“一示例”、“一个实施例”或“一实施例”的引用是指结合该示例所描述的特定特征、结构或特性包括在本发明技术方案的至少一个示例中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个示例中”、“在一示例中”、“一个实施例”或“一实施例”不一定都指的是同一示例。此外,特定特征、结构、例程、步骤或特性可以在本发明技术方案的一个或多个示例中以任何合适方式组合。本文提供的标题仅是为了方便起见,并不旨在限制或解释所要求保护的技术的范围或含义。

附图说明

[0032] 在附图中,不同视图中相同的参考标记通常代表相同的部件。而且,附图不一定按比例绘制,而是通常将重点放在说明本发明的原理上。在以下描述中,参考以下附图描述本发明的各种实施例,其中:

[0033] 图1是示出根据各种实施例的示例性治疗计划方法的流程图;

[0034] 图2A示意性地描绘了BBB排斥治疗剂到达患者的脑组织;

[0035] 图2B示意性地描绘了根据各种实施例的用于临时地、局部地打开BBB以允许治疗剂进入脑组织的微泡增强的超声程序;

[0036] 图3A和3B示意性地示出了根据各种实施例的用于计划和执行聚焦超声治疗的示例性系统。

具体实施方式

[0037] 本文的各种实施例提供了计划治疗的方法,所述方法涉及用于在包括靶肿瘤组

织、靶肿瘤组织附近的靶BBB区域以及在一些实施方案中的非靶组织的一个或多个组织区域内进行靶向药物递送、放射疗法或任何其他适用的治疗方法的微泡增强的超声程序。治疗计划通常具有双重目标,即在靶肿瘤组织和靶BBB区域(例如,分别为肿瘤消融和BBB破坏)达到所需的治疗效果,同时避免对非靶组织造成损害。图1是示出根据各种实施例的示例性治疗计划方法100的流程图。如图所示,治疗计划可以从步骤102开始,使用成像装置获取目标区域内的患者解剖结构的图像。所述图像可以是3D图像或适于重建目标解剖区域的3D图像的一组2D图像切片。所述成像装置可以是例如磁共振成像(MRI)装置、电子计算机断层扫描(CT)装置、正电子发射计算机断层扫描(PET)装置、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)装置,或超声检查装置。在步骤104中,使用合适的图像处理技术自动识别或者由用户手动识别计划进行治疗的靶肿瘤区域和靶肿瘤附近的靶BBB区域;所述靶肿瘤和BBB区域可定义为3D体素的集合。在某些治疗方案中,靶肿瘤由多个不连续区域组成;例如,癌症患者可能患有需要单独治疗的多种肿瘤或转移瘤。其结果是,可以按顺序或者基本同时地破坏与不连续肿瘤区域相对应的多个BBB区域。即使靶肿瘤是单个连续的组织区域,它也可能跨越很大的体积,因此需要一个以上的靶BBB区域(分离或重叠)以进行有效治疗。例如,有利地是实现针对每个靶BBB区域的超声束特征进行更好的控制。在各种实施例中,按照以下方式划分靶BBB区域:能够实现按顺序执行针对不同BBB区域的治疗计划,在计划后续BBB区域的治疗时可能考虑到一个BBB区域的破坏的影响,但是不会引起在先前视为已完成的治疗计划的BBB区域重新进行治疗程序的风险。

[0038] 一旦选择了进行治疗计划的靶BBB区域后,计算机计算出超声参数值(例如,与换能器元件相关的幅度、频率、相位和/或方向,或连续超声系列之间的时间间隔),以便在靶BBB区域处创建聚焦区(步骤106)。该步骤通常应用物理模型并将超声换能器的几何形状以及其相对于靶BBB区域的位置和方向考虑进去。此外,所述物理模型可以包括位于换能器与靶BBB区域之间的波束路径上的介入组织的解剖学特征(例如,类型、属性、结构、厚度、密度等)和/或材料特征(例如,在所采用的频率或声速下的组织的能量吸收),以便预测和校正由其产生的束像差。在一种实施方式中,使用成像装置获取介入组织的解剖学特征。例如,基于所获取的靶解剖区域的图像,可以建立表征靶区域和/或非靶区域的材料特征的组织模型。所述组织模型可以采用与表示靶和/或非靶组织的体素相对应的3D细胞表的形式;细胞的值表示当波束穿过组织时与束像差相关的组织特征,比如声速。通过成像装置进行断层扫描以获得体素,并且可以通过常规组织分析软件自动确定每个体素表示的组织类型。使用所确定的组织类型和组织参数(例如,通过组织类型的声速)的查找表,可以填充组织模型的细胞。关于识别各种组织的声速、热敏感性和/或热耐受性的组织模型的创建的进一步细节可以在美国专利公开No.2012/0029396中获得,其全部公开内容通过引用并入本文。

[0039] 因此,基于靶/非靶组织的解剖学特征和/或材料特征,所述物理模型可以预测超声束路径、递送到靶BBB区域和/或非靶区域的超声能量、在靶BBB区域和/或非靶区域的超声能量或压力转化成热的转化率和/或组织位移,和/或诱导的效应在组织中的传播。通常,所述模拟可以采取(或包括)微分方程的形式。例如,所述物理模型可以包括Pennes模型和生物热方程,以模拟组织中的热传递。例如,美国专利公开号2015/0359603提供了使用模拟超声处理及其在组织上的效应的方法,其内容通过引用并入本文。

[0040] 在可选步骤108中,将具有选定特征的微泡通过计算引入到所定义的靶BBB区域中;所述微泡特征可包括试剂类型、尺寸分布、浓度、施用方案(例如剂量和施用时间)和/或计算施用微泡的部位的相关位置。在相对低的声功率(例如,高于微泡产生阈值1-2瓦)下,所产生的微泡容易经受具有相等大小的压缩和稀疏(rarefaction)的振荡,因此微泡通常保持不破裂(即“稳态空化”)。在较高的声功率下(例如,高于微泡产生阈值10瓦以上),微泡经受的稀疏大于压缩,这可能引起微泡的惯性(或瞬态)空化,液体中的微泡会快速坍塌。进而,微泡空化可能导致靶BBB区域中组织的瞬间破坏。

[0041] 在各种实施例中,基于对经历了微泡增强的超声程序的患者的回顾性研究,根据经验确定所述微泡特征。例如,回顾性研究可以建立微泡响应(例如,每个超声处理后微泡的时间声学效应和/或单个或多个超声处理后微泡的累积效应)与在给定的超声设置下具有各种特征的微泡之间的关系。然后可以选择具有期望的微泡响应的微泡特征,用于破坏靶BBB区域。附加地或作为替换,可以使用物理模型来选择微泡特征。例如,可以选择微泡的尺寸分布,以使相当大的一部分的微泡(例如,大于50%、90%、95%或99%或更多)具有的半径小于与共振频率等于所施加的超声频率相对应的半径(从而微泡共振频率大于所施加的超声频率)。与所述靶BBB区域周围的健康组织以及沿着换能器与靶BBB区域之间路径的健康组织中的微泡响应相比,这会使对在靶BBB区域处施加的超声的微泡响应得到最大化。其结果是,非靶区域处的微泡对相对较低的声场无响应,从而避免了组织损伤,而靶区域(由于聚焦波束而导致声场相对较高)处的微泡可能发生振荡和/或坍塌,从而引起组织破坏效应。例如,在与本文同时提交的题为“Ultrasound Frequency and Microbubble Size Optimization in Microbubble-Enhanced Ultrasound Treatment(微泡增强超声处理中的超声频率和微泡尺寸的优化)”的美国专利申请中提供了确定和选择所需尺寸分布的微泡的方法,其内容通过引用并入本文。

[0042] 在步骤110中,然后根据所确定的超声参数值,通过计算将一系列超声施加到靶BBB区域处的微泡上。在步骤112中,基于所施加的超声参数值、超声换能器的几何形状及其相对于微泡的位置和方向、介入组织的解剖学特征/材料特征以及微泡特征,所述模拟可以预测来自微泡的声响应。例如,所述声响应可以包括代表每个超声脉冲后微泡的瞬时声效应的声响应水平和/或代表一次或多次超声处理后微泡的累积效应的声响应剂量。

[0043] 在一些实施例中,治疗计划模拟通过计算可以预测由所施加的声能和注入的微泡引起的另外的微泡的产生。因此,可以通过在超声处理过程中在靶BBB区域中注入的微泡和另外产生的微泡的组合来预测来自微泡的声响应。

[0044] 在步骤114中,通过计算调整所施加的超声波/脉冲的参数值(例如,能量的功率)和/或所注入的微泡的特征,直到在靶BBB区域处发生微泡空化事件。例如,增加声功率通常会引起微泡空化。但是,由于增大声功率还可能导致对介入组织和/或靶BBB区域周围的组织的损害,因此在一些实施例中,声功率可能具有上限。一旦达到上限值,所述模拟可以增加,例如,微泡的浓度和/或微泡尺寸(以使微泡的共振频率与超声频率的差异更小),以引起空化,而不是再增加声功率;这能避免对非靶组织的不希望的损害。

[0045] 在步骤116中,至少部分地基于靶BBB区域和/或非靶区域的已建立的组织模型,通过计算预测由微泡空化引起的靶BBB区域和/或非靶区域的组织破坏效应。所述破坏效应可以包括被破坏的BBB区域的体积大小和预估的破坏程度,并且在一个实施方式中,采用合适

的生物学参数(例如,靶BBB区域中的血管尺寸、靶BBB区域的灌注速率、靶BBB区域的开口大小或程度、分子通过与靶BBB区域相关的BBB区域的速率(例如,组织渗透率和/或待通过BBB区域的分子的大小))来获取。在一个实施例中,基于对在临床治疗之前经历了超声诱导的空化的患者的回顾性研究来预测破坏效应。例如,在发生空化事件之后,可以将与待注射的用于肿瘤治疗的治疗剂具有基本相同的分子量(或其他尺寸度量)的MRI造影剂引入靶BBB区域中,然后进行临床治疗。通过监测MRI造影剂在靶BBB区域中渗透和扩散的方式,可以确定靶BBB区域是否已经向待注射的治疗剂开放以及开放到何种程度。然后可以建立空化效应与组织破坏效应之间的关系,并将其并入作为模拟基础的物理模型中。随着患者数量和/或所执行的治疗的增加,可以根据经验改进所述关系。例如,在与本文同时提交的题为“Cavitation-Enhanced Targeted Drug Delivery and Dosing(空化增强的靶向药物递送和给药)”的美国专利申请中提供了凭经验建立微泡空化与组织破坏效应之间关系的方法,其内容通过引用并入本文。在一些实施例中,所述治疗计划模拟还使用类似方法预测非靶区域的组织破坏效应。

[0046] 在步骤118中,然后将靶BBB区域和/或非靶区域的计算组织破坏效应与靶目标(例如,上述生物学参数的期望目标值和/或与该非靶区域相关的安全性阈值)进行比较。如果计算偏离期望靶目标超过可容忍量(例如10%),则调整模拟治疗程序(步骤120)。该调整可以采用两种方法来实现。在第一种方法中,回滚治疗计划,并重复执行步骤106-120,直到模拟的组织破坏效应达到靶目标为止。在另一种方法中,延长治疗计划使其包括进一步的超声处理-即,引入新设置的治疗曲线参数(例如,超声参数和/或其他微泡特征)以治疗靶BBB区域;同样,将治疗计划延长到直到模拟的组织破坏效应达到靶目标为止(步骤122)。其结果是,4D治疗计划能实现动态调整各种治疗曲线参数(例如,超声属性和/或微泡特征),以随时间的变化有效安全地治疗3D靶BBB区域。

[0047] 治疗曲线参数的调整通常包括调整微泡特征和/或超声换能器参数设置。在一个实施例中,通过计算调整微泡的施用速率、剂量、浓度和/或施用时间以使治疗效率(例如,将靶BBB区域中的组织瞬时破坏至目标程度以产生治疗效果或允许治疗剂穿透组织)和/或安全性(例如,限制对非靶组织的损害)达到最优化。通常,最佳微泡浓度取决于所需的声功率-通常优选较高浓度的微泡,以能够使用较低的声功率来实现微泡空化。例如,当靶BBB区域周围的组织对声能量敏感时,可采用低功率超声进行处理,以避免对周围组织造成损害。在这种情况下,可以增加微泡的浓度,以确保低功率超声处理仍能引起足够的空化事件,从而破坏靶BBB组织。附加地或可作为替换,可以在随后的剂量中增加微泡的尺寸,使得其共振频率与所选的最佳超声频率相差更小;这可以在靶BBB区域引起更多的微泡坍塌。

[0048] 在一些实施例中,期望在靶BBB区域处具有恒定的微泡浓度,以使组织破坏稳定而不是随时间出现大小变化。根据人们熟知的药代动力学原理,患者血液中注入的微泡浓度会随时间变化,在施用后会升至峰值,然后下降;换句话说,任何施用方案都能产生可预测的浓度曲线。因此,所述治疗计划模拟可以通过计算模拟以恒定速率注入微泡并等待它们扩散和达到稳态,同时持续注入以维持稳态条件,从而产生稳定的浓度水平。或者,通过计算以相对较高的速率注入微泡来开始治疗;然后在模拟治疗过程中可以使用相对较低的注入速率。在其他实施例中,期望随着治疗的进行增加微泡的浓度(以便出于安全目的而降低超声功率);在这种情况下,所述治疗计划模拟可能会随着时间的推移连续地或离散地增加

微泡的注入速率。无论使用哪种施用方案,在确定微泡施用方案时,都应考虑声功率(例如,时间声功率)和/或声能量(包括整个超声程序中的累积功率和声效应),以避免对靶组织和/或非靶组织的不希望的损害。

[0049] 类似地,所述治疗计划模拟可以基于在用于破坏靶BBB组织的超声处理过程中可用的所预测的微泡浓度来动态调整声功率和/或声能量。这在微泡浓度不断发生变化(即,不是处于稳定状态)的微泡施用的开始和结束时尤其重要。在一些实施例中,响应于减小的微泡浓度,通过计算增加声功率/声能量。将声功率/声能量增加到阈值以上可有利地在靶BBB区域中引起微泡的产生,从而补偿降低的微泡浓度。

[0050] 另外,调整微泡施用方案、声功率/声能量方案、波束形状方案和/或其组合可以提高靶BBB区域的破坏率。在一些实施例中,基于靶BBB区域和/或非靶区域的解剖学/材料特征来确定靶BBB区域随时间变化的期望破坏率,以最优治疗效率和/或安全性。在超声治疗的模拟过程中,可以调整微泡施用方案和/或声功率/声能量曲线,直到达到并维持所期望的破坏率。控制BBB破坏率很重要,因为如上所述,过大的破坏率会产生安全隐患,而不足的破坏率则会降低效率并危及安全性,因为治疗时间本身会给患者带来风险。

[0051] 在各种实施例中,将声功率和/或声能量控制在在上限和下限之间,以确保有效的治疗和患者的安全性。下限与治疗阈值(即,在靶BBB区域引起微泡空化并引起组织破坏所需的最小施加能量)相对应,而上限与安全性阈值(即,不会损伤介入组织和/或靶BBB区域周围的组织的最大可耐受能量)相对应。同样,所述治疗计划模拟可以基于靶BBB区域的可用微泡浓度动态确定这些下限和上限。另外,可以动态调整超声曲线(例如,不同的超声序列之间的时间间隔)。例如,可以增加两个超声序列之间的时间间隔,以能够在下一个超声序列之前在靶BBB区域补充微泡。

[0052] 在各种实施例中,可能希望破坏与单个肿瘤区域或多个不连续肿瘤区域相对应的多个BBB区域。在优选的实施方式中,按顺序(例如以循环方式)治疗多个靶BBB区域,直到例如每个区域上的组织破坏满足相应的靶目标。因此,所述治疗计划可以按顺序模拟BBB治疗。另外,所述治疗计划模拟可以在模拟另一靶BBB区域的治疗时考虑由治疗一个靶BBB区域而产生的效果。例如,当一个BBB靶位于另一个靶的上游时,利用微泡空化造成的上游靶BBB区域破坏可降低在下游靶BBB区域可用的微泡浓度,从而改变其破坏效果。因此,所述治疗计划可以基于治疗上游靶BBB区域所需的微泡数量和/或先前获取的图像信息(例如两个BBB靶区域的位置及它们在血流中的位置)来模拟这种效应。

[0053] 或者,顺序治疗可以采用另一种方法,其中在模拟另一个靶BBB区域之前,对一个靶BBB区域的治疗效果必须满足期望的靶目标。但是同样的,当模拟之后的靶BBB区域的治疗时,可以考虑由在先的靶BBB区域的治疗产生的效应。

[0054] 在另一个实施例中,基本上同时治疗多个靶BBB区域。执行上述步骤106-120以模拟和评估靶BBB区域的开放。治疗计划可以使用治疗的模拟及其预测效果来迭代地确定治疗方案参数(从初始化的参数设置开始),以在连续的迭代中调整参数,直到每个靶BBB区域的组织破坏满足其对应的靶目标为止。

[0055] 在一些治疗方案中,所述靶BBB区域可以包括多种类型的组织。可以将每种类型的组织分组在一起,并且可以调整治疗方案参数,包括换能器参数设置和/或微泡特征,以最佳地治疗每种类型的组织(即,实现其靶目标)。同样,可以根据上述方法可以按顺序或基本

上同时地治疗不同类型的组织类型。

[0056] 在可选步骤124中,所述治疗计划模拟可以通过计算将一定剂量的治疗剂注射到靶肿瘤区域中,以进行治疗。可基于对经历相同疗法的患者的回顾性研究来确定治疗剂的施用方案。附加地或作为替换,超声程序可以与其他治疗方法(例如放射疗法)结合执行。例如,在超声诱导的微泡振荡/空化破坏了靶区域中的血管组织之后,放射疗法可以显著降低在靶肿瘤上产生有效的治疗的放射剂量。同样,基于模拟的组织破坏效应和对经历相同疗法的患者的回顾性研究,所述治疗计划模拟可以确定用于治疗所需的放射剂量。

[0057] 因此,本发明中的治疗计划通常是可以在各个阶段利用对模拟治疗计划的测试的迭代方法。计划器可以返回以调整一个或多个先前的治疗方案参数(例如,超声设置和/或微泡特征),继续进行下一次超声处理(通常从先前的治疗方案参数的模拟结果确定后续的治疗方案参数),或者甚至将计划切换到全新的靶BBB区域(例如,返回到步骤104,这允许医生选择靶BBB区域来进行计划)。

[0058] 一旦完成了针对靶BBB区域的治疗计划,就可以将治疗计划提交给医生。医生可以例如通过改变靶BBB区域的治疗顺序或指示需要重复治疗计划的靶BBB区域来修改计划。当医生认为治疗计划可以接受时,可以根据该计划自动或手动开始实际治疗。例如,可以基于在模拟中确定的超声参数(例如,两个超声序列之间的幅度、相位、方向和/或时间间隔)的设置来操作超声换能器。因此,虽然1秒是两个连续超声系列之间的典型超声暂停时间,但是在治疗计划期间,可以确定在施用第二系列超声之后需要例如20秒的超声暂停时间,以补充靶区域中的微泡浓度(即,将微泡从注射器递送至脑部的靶BBB区域);在治疗期间可以遵循该计划(即,在第二系列超声处理后将超声暂停20秒)。

[0059] 在实际治疗过程中,可以静脉内引入微泡,或者在某些情况下利用施用系统通过接近靶BBB区域的注射来引入微泡。可以在美国专利申请第62/597,076号中找到用于选择微泡的期望尺寸分布并将微泡引入靶区域的给药系统和一个或多个过滤器的构造,其内容通过引用并入本文。另外,基于治疗计划,可以结合超声治疗来执行其他治疗方法,例如放射治疗。例如,在2017年6月29日提交的美国专利申请第15/637,163号中提供了结合超声治疗和放射治疗的方法,其内容通过引用并入本文。

[0060] 在一些实施例中,在对患者执行治疗计划期间(例如,通过使用成像装置)监测治疗效果(例如,靶BBB区域中的组织破坏的尺寸和/或程度)。如果发现监测的治疗效果与先前计算的治疗效果之间存在差异,则可以修改治疗计划。例如,可能由于作为模拟基础的物理模型的某些参数不准确而引起差异。因此,在各种实施例中,将在实际治疗期间进行的测量作为反馈来调整参数(例如,通过将参数与测量拟合)。然后可以使用调整后的参数来创建更新的治疗计划。首先,可以对参数或一组参数进行调整,这些参数具有特别高的相关不确定性(且因此可能需要调整)和/或已知会极大地影响所计算的治疗效果(即,治疗效果对其非常敏感的参数,例如,由于治疗效果是参数的高阶函数而不是线性函数)。例如,靶BBB区域处的吸声系数和微泡尺寸分布可能是参数调整的良好候选。如果基于对初始选择的参数的调整而重新计算治疗效果不能令人满意地减小治疗过程中观察值与目标值之间的差异,则可以改变其他参数。在一些实施例中,根据模型参数的不确定性和/或模型对其的敏感性对模型参数进行排序,并且该排序有助于选择一个或多个用于在治疗期间进行调整的参数。例如,在2017年12月11日提交的美国专利申请号62/597,073中,提供了一种在超声程

序期间实时监测对靶BBB区域和/或非靶区域的治疗效果的方法,其内容通过引用并入本文。

[0061] 在一些实施例中,就参数作为其他与空间和/或时间相关的量(例如,组织类型,其通常在空间中变化,或温度,其可以随时间变化)的函数而变化而言,反馈可以固有地编码关于这种相关性的信息,例如以测量量的空间或时间分布的形式。参数调整还可以至少部分地基于人为输入,例如由医生监测治疗所提供的。这种人为干预可以通过预测和测量两者(例如,以指示靶BBB区域的组织破坏效果的边界的形式)的直观视觉表示来辅助。所显示的预测可以响应于用户对参数值的任何操纵而动态地改变。参数调整可以受到预设限制的限制,以防止在物理上不现实的估算值。

[0062] 在各种情况下,可以例如通过在治疗期间通过模型传播对参数的调整来执行对现有治疗计划的直接调整(即,不需要完全重新计划的调整)。例如,如果预测的和测量的治疗效果之间的偏差在临床可承受的范围内,则当前靶BBB区域的治疗可以继续,而针对其他靶BBB区域的后续计划阶段可以受益于反馈。

[0063] 尽管以上描述了在靶BBB区域中的组织破坏的测量,但是在执行治疗计划期间提供的反馈不限于此,还可以包括声音的、热的或机械的反馈和/或通过分析和计算从测量得出的反馈(例如,累积的热剂量或累积的声响应剂量)。例如,可以使用检测装置和/或超声换能器来检测从微泡发出的声响应。然后可以将检测到的微泡响应与治疗计划预测的响应进行比较。例如,在2018年5月22日提交的国际申请PCT/US18/33815中提供了测量瞬时声响应水平和累积声响应剂量的方法,其全部公开内容通过引用并入本文。另外,例如,在2018年6月6日提交的美国专利申请号62/681,282中提供了配置用于检测来自微泡的声信号的换能器阵列的方法,其内容通过引用并入本文。

[0064] 此外,在治疗期间接收到的反馈可以包括解剖学信息,并且重要的是,关于在计划治疗时所存在的相对于患者解剖学的任何变化的信息。通常,重大变化在治疗期间产生于不可避免的患者运动。可以采用运动跟踪方法来检测相关的靶或非靶区域的变形和位置变化,且有利于对治疗计划的调整(例如,通过图像配准方法)以补偿这种变化。此外,由于通常预期在治疗期间会发生运动和其他变化(在一定范围内),因此可以通过战略性地计划治疗来考虑这些,例如,通过以预期的变化不会干扰治疗或大幅增加治疗风险的方式指定治疗各个区域的顺序。例如,在美国专利号9,934,570中提供了配准使用两个或更多个成像系统获取的图像的方法,且例如,在美国专利公开号2017/0358095中提供了在治疗程序期间实时跟踪目标解剖区域中的治疗靶标或其他目标对象的运动的方法,这些文件的内容通过引用并入本文。

[0065] 图2A示意性地描绘了BBB如何防止治疗剂到达患者的脑组织。在各种实施例中,通过获取患者的大脑的图像(在步骤102中),治疗计划器可以与成像装置通信以上传图像。如图1的流程图所示,治疗计划器可以识别一个或多个靶BBB区域202。可选地,计划器可以在治疗模拟期间以计算方式将微泡204注入靶BBB区域202。参考图2B,计划器然后可以在靶BBB区域处以计算方式将一系列超声206应用于微泡。基于治疗方案参数(例如,微泡特征和/或超声参数值)的设置以及位于换能器与靶BBB区域之间的波束路径上的介入组织的解剖学/材料特性,计划器可以预测来自微泡204的声响应。随后,计划器可以基于其解剖学/材料特性和预测的微泡响应来预测靶BBB区域中的组织破坏程度。如果微泡增强的超声治

疗与诸如靶向药物递送的其他治疗方法结合进行,则治疗计划器可以计算地注射一定剂量的治疗剂208并预测响应。同样,一旦完成针对靶BBB区域的治疗计划,就可以根据该计划进行实际治疗。

[0066] 图3A示意性地示出了用于计划和执行如上所述的聚焦超声治疗的示例性系统300。系统300包括超声换能器302,超声换能器302包括换能器元件304的一维、二维或三维布置,换能器元件304可以是例如压电陶瓷元件或压电复合元件。换能器302可以是弯曲的(如图所示)或平面的,并且可以形成单个表面,或者包括多个不连续的并且可选地为独立地可移动的段。换能器元件304可以是可单独控制的,即,每个元件可以是能够以与其他换能器元件304的幅度和/或相位无关的幅度和/或相位发射超声波。替代地,可以将元件304分组,并且每个组可以单独控制。换能器元件304共同形成“相控阵”,所述“相控阵”能够使超声束沿期望的方向转向,并在治疗期间基于由波束形成器306提供的电子控制信号来移动超声束。波束形成器306通常包括电子控制电路,所述电子控制电路包括用于换能器元件304的放大器和相位延迟电路。它可以分离通常在0.1MHz到10MHz范围内的射频(RF)输入信号,以提供多个通道用于以相同的频率但不同的幅度和相位驱动各个换能器元件304(或其组),以使它们共同产生聚焦超声波束308。系统300还可以包括其他治疗设备309,例如用于向靶肿瘤区域施用治疗剂的施用装置或放射装置。

[0067] 所述治疗剂可以包括适合于治疗肿瘤的任何药物。例如,为了治疗胶质母细胞瘤(GBM),该药物可以包括例如以下的一种或多种,或者由例如以下的一种或多种组成:白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U等。

[0068] 此外,为了治疗GBM,本领域技术人员可以选择药物和优化的BBB开放方案,以在患者安全性范围内提高跨越了BBB的药物吸收。在这方面,众所周知,在许多肿瘤的核心中BBB实际上已经被破坏,从而允许部分抗肿瘤药物的渗透;但是在“邻近肿瘤的大脑”(BAT)区域周围BBB大部分是完整的,而在该区域可能发现侵袭性/逃逸性GBM细胞,而这会导致肿瘤复发。如本文所述,可以使用超声来攻克BBB,从而在肿瘤核心和BAT内更好地递送药物。使用的药物具有不同程度的毒性和通过BBB的不同渗透百分比。理想的药物对肿瘤具有很高的细胞毒性但没有BBB渗透(这样其吸收和细胞毒性作用可以被限制在被破坏的BBB区域中)、神经毒性低(避免损害神经系统)并且在规定剂量下具有可耐受的全身性毒性(例如,低于阈值)。该药物可以静脉内给药,或者在某些情况下,可以在肿瘤区域附近注射。

[0069] 在各种实施例中,系统300进一步包括成像装置(例如,MRI设备或其他成像装置)310,其同时在治疗之前(出于治疗计划的目的)以及在治疗期间(为了引导超声束和监测治疗进度)对患者的目标区域成像(例如,通过断层扫描)。另外,系统300包括与波束形成器306和成像装置310通信的计算设施312,其有利于治疗计划和调整。计算设施312可以以硬件、软件、固件或硬接线的任何合适的组合来实现;在所示的实施例中,是由适当编程的通用计算机提供的。所述计算机可以包括中央处理器(CPU)314和系统存储器316,以及典型地,一个或多个非易失性大容量存储设备318(诸如一个或多个硬盘和/或光学存储单元)。计算机312还包括双向系统总线320,CPU 314、存储器316和存储设备318通过双向系统总线

320相互通信以及与内部或外部输入/输出设备通信,例如传统的用户接口组件322(包括例如屏幕、键盘和鼠标),以及波束形成器306和成像装置310。

[0070] 系统存储器316包含概念上图示为一组模块的指令,这些指令控制CPU 314的操作及其与其他硬件组件的交互。操作系统324指导执行低级基本系统功能,例如内存分配、文件管理和大容量存储设备318的运行。在更高级别上,一个或多个服务应用程序提供治疗计划和执行所需的计算功能。例如,如图所示,所述系统可以包括图像处理模块326,用于显示、分析和注释从成像装置310接收的图像,以及换能器控制模块328,用于计算换能器元件304的相对相位和幅度。

[0071] 此外,所述系统包括治疗计划器330,其基于处理的图像和用户输入来确定一系列超声处理的序列、位置和治疗方案参数;所得的治疗计划可以由换能器控制器328使用来确定相位和幅度设置,和/或由施用装置309使用来确定微泡施用方案。参考图3B,治疗计划器330本身可以包括多个单独的但相互通信的模块,用于执行上述模拟步骤和功能。例如,治疗计划器330可以包括:图像分析模块332,用于处理和分析从成像装置310接收的图像数据,并基于此来确定图像中的靶肿瘤区域和/或靶BBB区域;超声应用模块334,用于计算超声参数的设置以在靶BBB区域生成聚焦区;微泡注射模块336,用于确定所需的微泡特征(例如,基于对经历微泡增强超声检查程序的患者的回顾性研究和/或使用物理模型);声响应预测模块338,用于基于微泡特性和超声设置来预测来自微泡的声响应;组织响应预测模块340,用于基于靶/非靶组织的预测的微泡响应和/或解剖学/材料特性预测靶BBB区域和/或非靶区域的组织破坏效应。在一个实施方式中,治疗计划器330还包括药剂注射模块342,用于确定用于治疗靶肿瘤组织的治疗剂的施用方案。替代地,治疗计划器330可以包括放射应用模块344,用于向靶肿瘤组织施用放射剂量。各种模块利用上述技术,并且可以以任何适当的编程语言进行编程,包括但不限于高级语言,例如C、C++、C#、Ada、Basic、Cobra、Fortran、Java、Lisp、Perl、Python、Ruby或Object Pascal,或低级汇编语言;在一些实施例中,不同的模块以不同的语言进行编程。如本领域技术人员将容易理解的那样,执行据此的治疗计划方法所需的计算功能可以按照许多不同的方式组织(以软件模块或其他方式),且因此,不应将图3A和3B中示出的示例视为限制性的。

[0072] 一般来说,本文使用的术语和表达用作描述性的术语和表达而非限制性,并且在使用这些术语和表达时,无意排除所示出和所描述的特征或其一部分的任何等同体。另外,已经描述了本发明的某些实施例,对于本领域普通技术人员将显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以使用结合本文公开的概念的其他实施例。因此,所描述的实施例被认为是仅在所有方面对本发明进行说明,而非限制。

[0073] 权利要求书是:

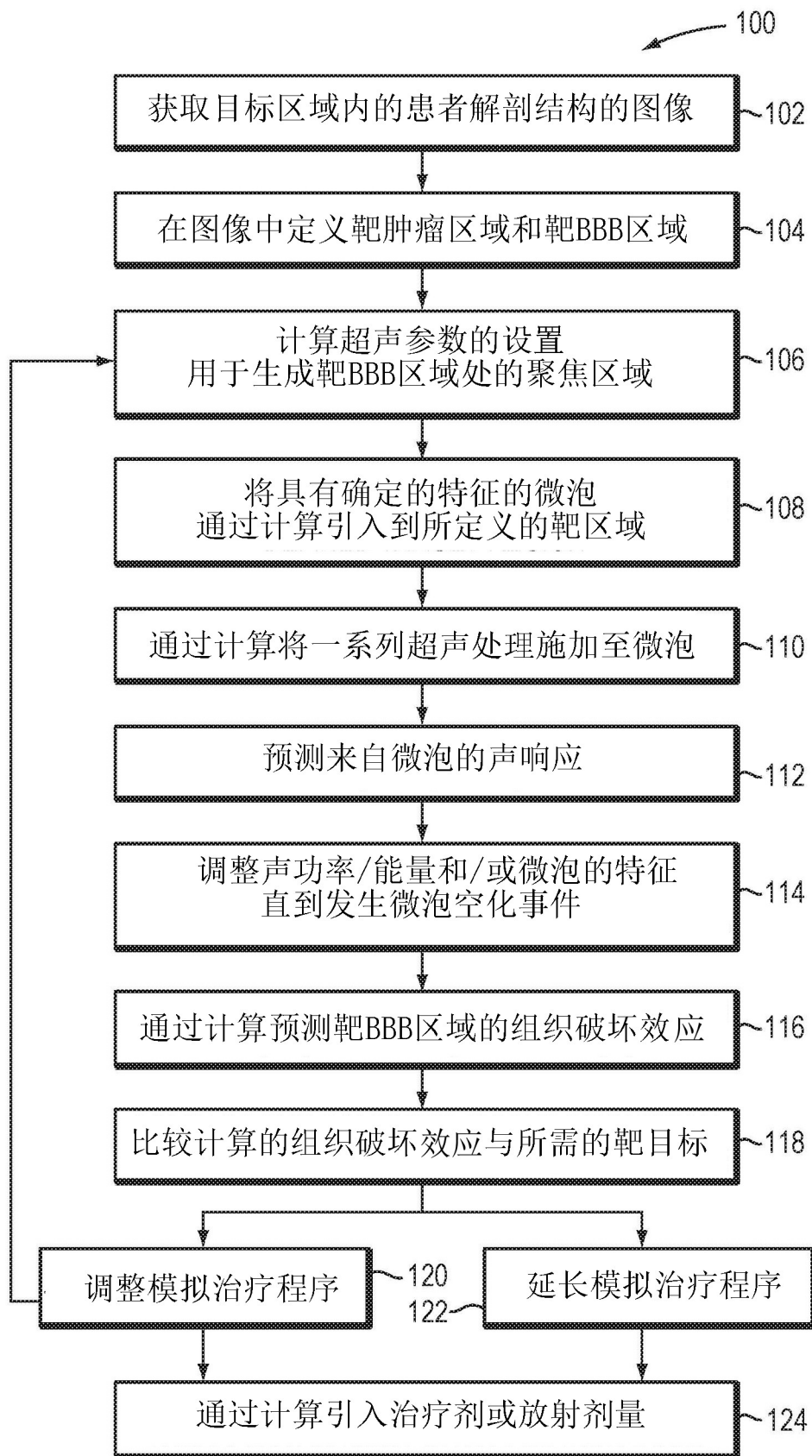


图1

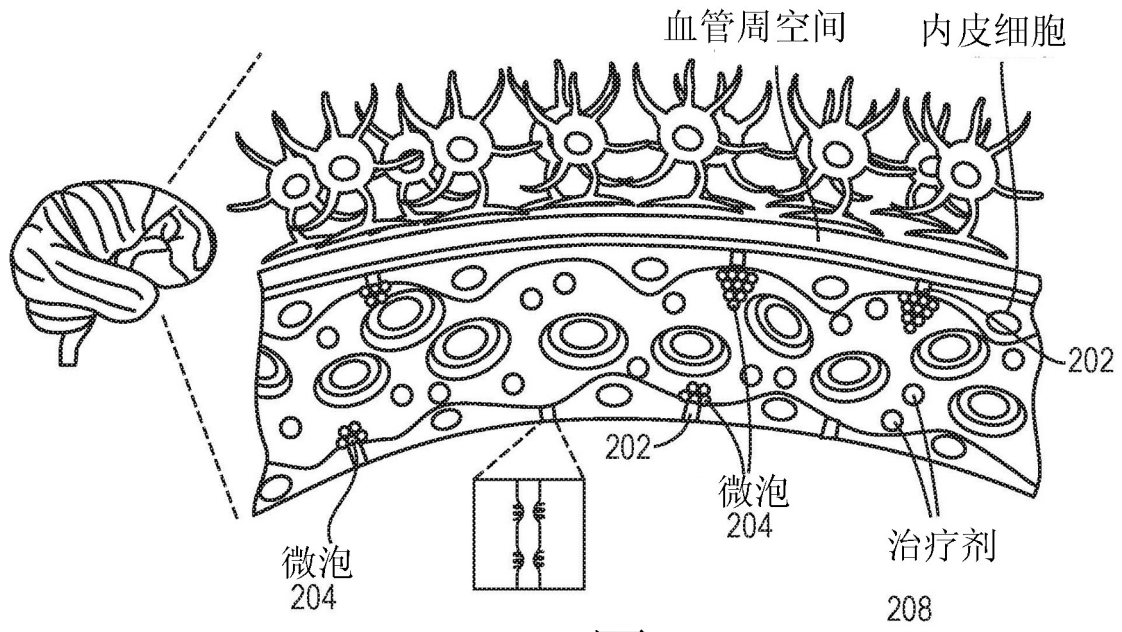


图 2A

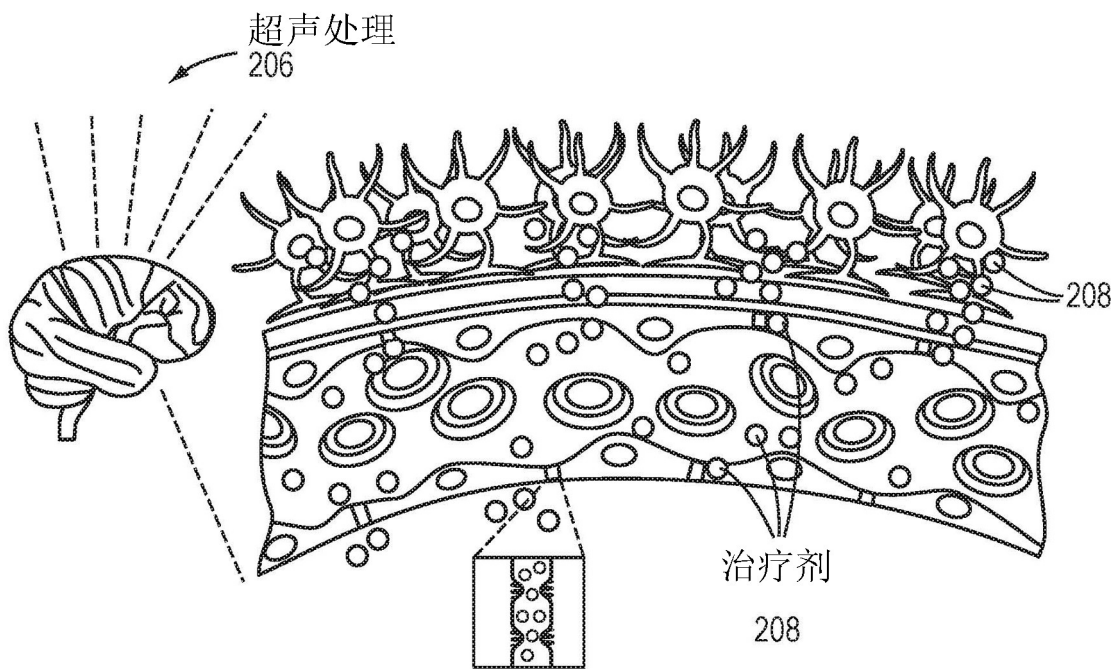


图 2B

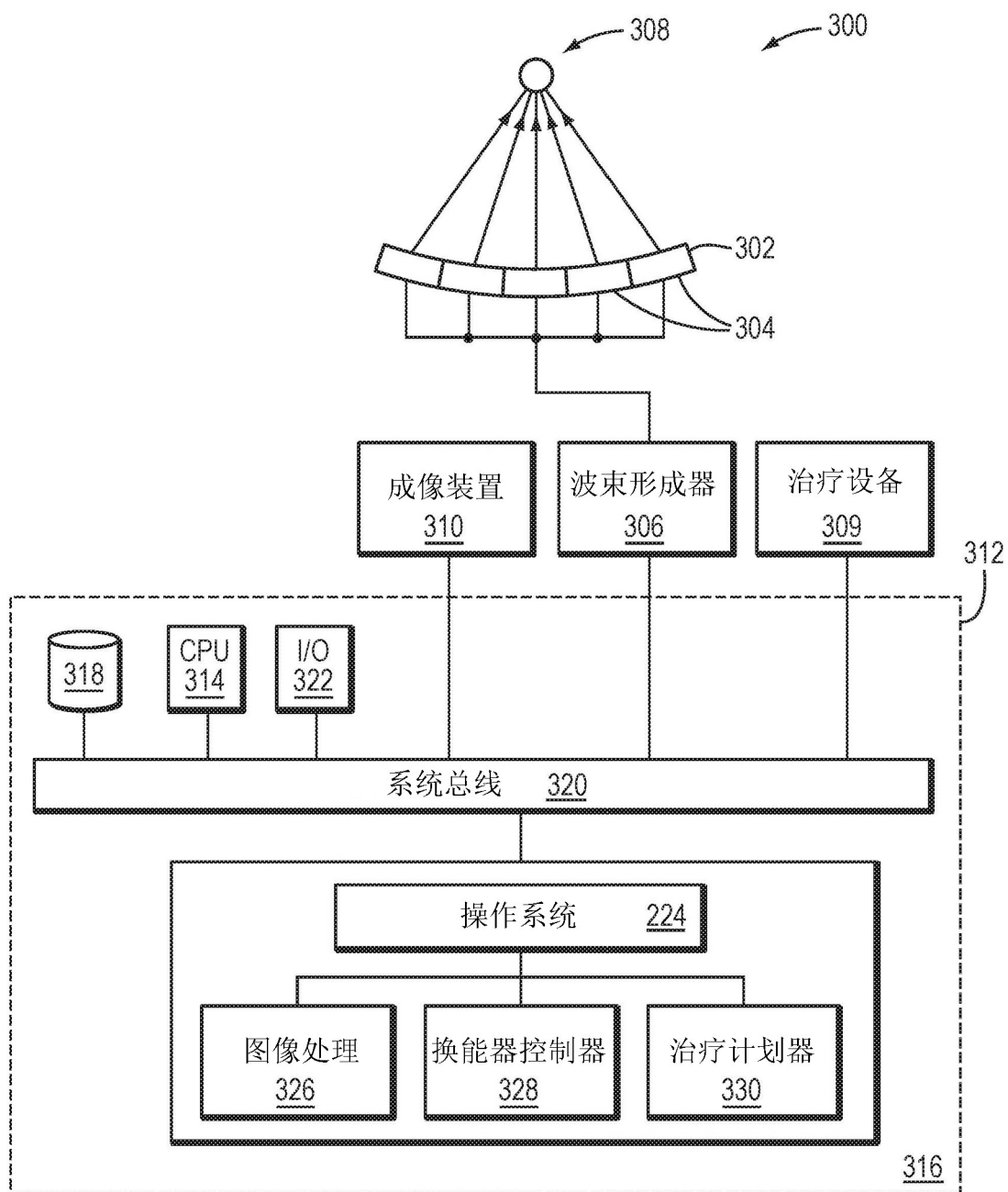


图3A

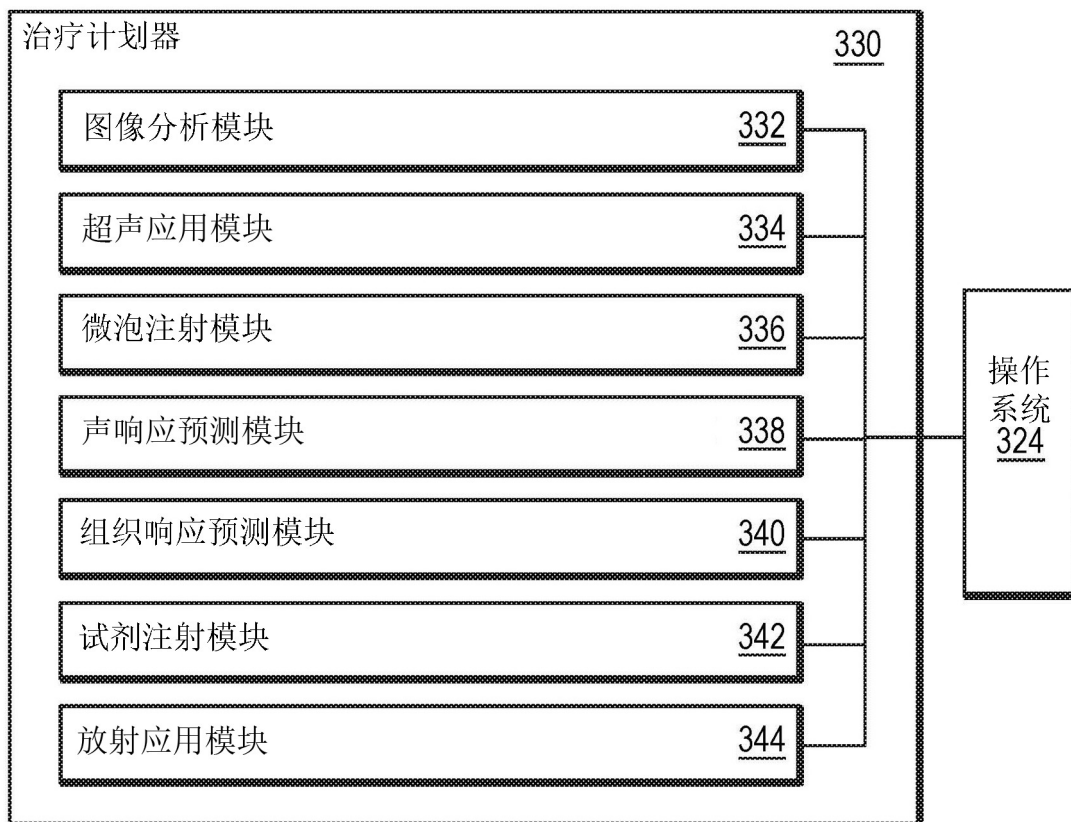


图3B